复方制剂中有关物质的检测及杂质风险评估研究

王军玲　郭晓娜
石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司　河北　石家庄　050035

摘　要：多组分复合架构使复方制剂在制备及贮藏期间易产生多种杂质，复杂基质体系进一步干扰杂质识别与管控，对用药安全形成潜在隐患。研究围绕多组分基质适配性优化杂质分离检测方案，系统梳理杂质生成诱因与演化特征，构建规范化杂质风险评估体系，可为复方制剂质量管控、工艺改良与稳定性提升提供扎实的理论与技术支撑。

关键词：复方制剂；有关物质；分离检测；杂质溯源；风险评估

引言：相较于组分单一的单方制剂，复方制剂多成分共存体系易发生组分间相互作用，叠加辅料干扰与环境因素影响，使得有关物质成因复杂、种类繁杂，检测分离与风险管控难度大幅提升。当前杂质检测普遍存在分离度不足、定性定量不全面、风险研判模糊等短板，依托检测技术优化与系统性风险评估，可有效完善复方制剂杂质管控体系，为后续质量研究提供完整思路。

1 复方制剂有关物质整体特征分析

复方制剂所产生的有关物质是一套较为繁杂的杂质体系，并不局限于单一杂质类型，其中包含工艺中间体、成分降解物、结构异构体、聚合产物以及多组分反应生成物，整体具备品类丰富、极性跨度大、含量低微、基质干扰显著的特点。单方制剂的杂质降解规律相对单一，复方体系内的多种活性成分容易发生交叉反应，辅料也会凭借吸附、催化作用生成全新杂质，会明显增加杂质管控的整体难度。这类杂质的产生可以覆盖原料生产、制剂制备、成品存放的各个阶段，生产过程多残留工艺副产物与未反应原料，储存环境中的光照、温湿度、氧气会持续诱发成分降解，组分间的相互作用也会加快杂质积累。多数有关物质都属于微量、痕量物质，普通检测方式很难完成精准分离定量，结构相近的杂质常会出现共洗脱、峰重叠问题，影响检测准确度，对这类杂质特征与生成规律的梳理，能够为检测技术优化与风险评估工作提供对应的基础支撑[1]。

2 复方制剂有关物质分离检测技术优化

2.1 检测方法体系适配性筛选

现阶段药物有关物质检测工作，主要依托各类色谱分离技术开展，不同检测手段的分离原理、适用场景以及检测灵敏度，均存在一定区别，因此实际检测过程中，可结合复方制剂的组分极性特征、杂质结构特点，灵活筛选适配的检测方式。高效液相色谱具备分离效果好、实验重复性强、定量结果准确等基础优势，也是复方制剂有关物质检测中最常用的技术手段，能够满足大部分中、强极性有机杂质的分离与检测需求；气相色谱则更适合检测挥发性杂质、残留溶剂以及小分子降解杂质，对于高沸点、热稳定性较差的杂质，该技术的适配效果并不理想。液质、气质联用技术，能够快速完成杂质定性与结构推导工作，可以有效解决单一色谱难以区分异构体、未知杂质的问题，只是这类检测技术普遍成本偏高，对样品基质的耐受能力也相对有限。所以复方制剂杂质检测可结合前期杂质预判结果，搭配组合式检测体系，采用高效液相色谱对已知常规杂质开展定量检测，依靠联用技术完成未知微量杂质的定性分析，以此兼顾检测完整性与经济实用性，规避单一检测技术的应用缺陷。

2.2 色谱分离条件精细化优化

色谱参数的设置，能够直接影响杂质组分的分离效果，针对复方制剂多组分容易出现共洗脱、色谱峰重叠的常见问题，各项核心检测参数，比如色谱柱类型、流动相体系、柱温以及流速，都需要开展细致的调试与优化工作。色谱柱的选型，需要贴合样品组分的整体极性范围，极性跨度偏大的复方样品体系，可选用通用性较好、峰形相对规整的色谱柱，能够减少普通色谱柱对微量杂质的吸附作用，也可以有效规避色谱峰拖尾的现象；流动相配置需要兼顾分离效果与峰形状态，可通过调整流动相比例、缓冲盐浓度以及pH值，改善活性成分与杂质的保留特性，让相邻色谱峰可以实现完全分离。合理调节柱温与流速，能够平衡分离效果与检测时长，避免流速不当引发的分离不充分、峰形展宽、灵敏度降低等问题，精细化设置梯度洗脱程序，也能提升不同极性杂质的分离效果，让微量杂质与主峰、干扰峰有效区分，进一步提升检测结果的准确程度[2]。

2.3 基质干扰剔除技术应用

复方制剂内部含有的填充剂、黏合剂以及稳定剂等

辅料，会在杂质检测过程中产生一定的基质干扰，这类干扰信号可以遮盖样品中含量较低的杂质色谱峰，对整体检测结果的准确度造成影响。制剂辅料的降解产物，以及辅料与药物活性成分结合形成的络合物，是检测干扰的主要来源，这类干扰组分的极性分布较为杂乱，检测响应状态也不够稳定，往往会造成基线波动、杂峰数量增多等问题。样品前处理手段可以有效消除这类基质干扰，固相萃取、液液萃取、离心沉淀等纯化方式，能够去除样品溶液内的大分子辅料与不溶性杂质，同时对微量杂质组分起到富集作用；空白辅料对照、溶剂空白对照等试验手段，也可以精准甄别干扰峰与真实杂质峰。样品预处理的操作条件需要严格把控，能够防止操作过程引发成分降解，维持样品原有杂质体系的完整状态，保障检测数据真实可靠。

2.4 检测方法学验证优化

方法学验证工作，是保障药物杂质检测数据稳定、有效的重要基础，检测参数的系统考察工作，需要贴合复方制剂的杂质检测特点开展。复方制剂的组分体系更为复杂，其检测方法需要重点验证特异性、分离度、灵敏度以及耐用性，以此适配多组分共存的检测环境。特异性可用于验证活性成分、各类杂质的色谱峰是否出现重叠，也能排查空白基质带来的检测干扰；线性范围需要覆盖杂质的限定浓度区间，以此保障微量、痕量杂质的定量精准度；精密度与准确度可通过不同批次、不同浓度的样品进行验证，能够有效降低基质差异引发的检测偏差。轻微调整色谱条件与样品前处理参数，即可完成方法耐用性验证，以此确认检测体系在常规参数波动下仍可正常使用，能够为后续的杂质风险评估提供真实、稳定的检测数据。

3 复方制剂杂质溯源分析及风险评估体系构建

3.1 复方制剂杂质主要来源与产生机制

复方制剂有关物质的生成是原料特性、组分相互作用、环境因素及工艺条件共同作用的结果，不同来源杂质的生成机制与风险等级存在显著差异。原料自身携带杂质是制剂杂质的初始来源，原料药合成过程中残留的中间体、副产物及异构体，会直接带入制剂体系，且此类杂质结构与活性成分高度相似，分离难度极大。制剂生产工艺会诱发次生杂质生成，粉碎、混合、制粒、干燥等工艺过程的机械作用、温度变化，会打破组分原有稳定状态，引发活性成分的氧化、水解、异构化反应，同时多组分混合过程中的分子间相互作用，会生成全新的复合杂质。储存环境是杂质积累的核心诱因，光照、高温、高湿环境会加速活性成分降解，氧气渗透会诱发氧化降解反应，pH值细微波动会催化水解反应，且复方体系中一种成分的降解产物会进一步诱发其他成分的链式降解，加剧杂质积累。此外，辅料的催化与络合作用不可忽视，部分辅料的酸碱特性、氧化还原性会改变制剂微环境，加速活性成分降解，辅料与活性成分形成的络合物，也会转化为新型有关物质，增加杂质体系的复杂性[3]。

3.2 杂质结构特性与毒性关联分析

杂质的整体风险高低，主要由自身化学结构与生物毒性所决定，杂质的结构特点能够直接影响其毒理活性、体内代谢蓄积规律与作用方式，也是杂质风险评估工作的核心参考条件。带有芳香硝基、偶氮、环氧化合物等毒性官能团的杂质，大多存在潜在的遗传毒性与细胞毒性，即便杂质含量处于极低水平，也会带来相应的安全隐患；同分异构体杂质的化学分子式和药物活性成分保持一致，但空间结构的不同会造成生物活性异常，部分异构体还会产生毒副作用，或是削弱药物原有药效；聚合型大分子杂质，比较容易诱发人体过敏反应，会直接影响制剂的用药安全性。杂质的极性大小与结构稳定性，能够改变其在体内的代谢效果，稳定性较强的杂质很难被机体代谢清除，容易出现毒素蓄积问题，长期摄入会形成潜在健康风险；多种毒性杂质共同存在时，还会产生毒性叠加效果，提升整体安全风险，所以杂质风险评估需要结合结构基团、空间形态与代谢特点综合判断，避免仅依靠含量判定风险的片面性。

3.3 杂质风险分级评估标准建立

杂质风险量化评估工作，可以依托杂质含量、结构毒性、蓄积特点以及生成稳定程度四项基础指标，搭建适用于复方制剂的四级风险分级体系，能够让杂质风险判定更加规范、具体。一级属于高风险杂质，这类杂质带有毒性官能团，存在遗传毒性或较强细胞毒性，不存在安全耐受范围，不管含量高低都需要严格管控，可通过原料提纯、工艺调整将其完全去除或控制在最低检出范围；二级属于中风险杂质，大多来源于药物活性成分的降解产物，不存在明确遗传毒性，但含量偏高时会影响药物疗效，还会产生轻微毒理反应，贮存过程中也会慢慢累积，需要设定严格的含量限值并持续监测；三级属于低风险杂质，多为工艺副产物或微量辅料络合产物，整体毒性微弱，含量状态稳定且不会在体内蓄积，常规生产与储存条件下不会影响用药安全，纳入普通质量管控即可；四级为可忽略风险杂质，属于微量瞬时杂质，仅在特殊工艺或极端环境中少量生成，含量达不到检出标准，基本不存在安全隐患，不需要单独管控，这

套分级体系可以合理划分杂质管控优先级[4]。

3.4 多维度杂质风险评估体系构建

多维度综合风险评估体系，主要以检测数据、杂质溯源规律和风险分级标准作为搭建基础，体系内容可以覆盖杂质定性定量、成因溯源、毒性判断、动态变化及风险评级等多项核心内容。优化后的分离检测技术，能够完成制剂内各类有关物质的筛查与精准定量工作，可以明确杂质的具体种类、含量水平与分布情况，以此建立完善的杂质基础数据资料；原料属性、生产工艺以及储存环境，可用于杂质来源的系统溯源，能够精准定位杂质生成阶段与主要诱发条件，梳理杂质整体的变化规律。杂质化学结构可用于毒性预判，结合分级标准能够完成单一种类杂质的风险定级，也可以综合多种杂质的协同作用，判定制剂整体的安全风险；动态评估模式可以对不同批次、不同贮存时长的样品开展持续检测，追踪杂质含量的变化趋势，预判风险积累的关键节点，实现静态检测与动态分析的相互结合。各类评估数据可以整合为规范的评估结果，能够明确制剂杂质管控的薄弱环节，为制剂质量优化提供对应的参考方向。

3.5 基于风险评估的杂质管控优化策略

风险评估的最终目的是实现杂质的精准管控，基于分级分类风险评估结果，针对性优化复方制剂生产、储存、质控全流程管控策略。针对高风险杂质，从源头开展管控优化，严格筛选高纯度原料药，优化合成与制备工艺，规避毒性杂质生成，同时优化制剂配方体系，替换具有催化降解作用的辅料，稳定制剂微环境，从根源阻断高风险杂质产生。针对中风险杂质，优化生产工艺参数，精准控制干燥温度、混合时间、制备环境温湿度，减少工艺过程中的杂质生成，同时建立成品动态监测机制，设定杂质含量预警阈值，及时把控储存过程中的杂质积累风险。针对低风险杂质，简化管控流程，纳入常规质量检测体系，定期抽检监测含量稳定性即可。同时，基于杂质演变规律，优化制剂包装体系，采用避光、隔氧、防潮包装材料，弱化环境因素对杂质生成的诱发作用，延缓杂质降解积累进程。通过风险分级管控，实现重点风险重点防控、常规风险标准化管控，大幅提升复方制剂质量管控的精准性与高效性，从根本上降低杂质带来的用药安全隐患[5]。

结束语：研究完成复方制剂杂质分离检测技术优化、杂质溯源机制分析及风险评估体系搭建，厘清复杂制剂体系中杂质的生成特征与演化规律。通过优化检测条件、消除基质干扰，提升多类型杂质检测的精准性，依托分级评估模式实现杂质风险精细化判定。相关研究成果可有效弥补复方制剂杂质管控的技术短板，为制剂工艺优化与质量稳态提升提供可靠依据。

参考文献

[1]梁娴.高效液相色谱法测定厄贝沙坦氢氯噻嗪复方制剂中氢氯噻嗪有关物质含量[J].实验室检测,2026,4(2):242-245.

[2]张名坚,颜文革,张用钊,等.复方磺胺甲噁唑片降解杂质分析[J].精细化工中间体,2024,54(1):49-54.

[3]刘畅.血液及脏器检测在中药复方润肠通便汤的急性安全性评价中的应用价值分析[J].实验室检测,2025,3(10):128-131.

[4]刘艳云,蒋居琼,张铨,等.复方珍珠口疮颗粒中钙和5种重金属的测定及初步风险评估[J].药物分析杂志,2023,43(9):1500-1506.

[5]胡清,程肖蕊.中药复方七福饮药材的资源稳定性评估[J].中国药理学与毒理学杂志,2023,37(S1):48-53.