

药物分析方法与应用

张俊生 马庆文 朱士龙 杨本官

鲁南制药集团股份有限公司 山东 临沂 276005

摘要: 药品是人们正常生活无法割舍的物品,药品的质量和安全性也受到了广泛重视。要保证药品的质量合格,就需对其进行准确、快速和可靠地检测。传统单一的化学和仪器检测方式已无法适应日益复杂和多元化要求,因此采用现代化检测手段便成为确保药品质量的主要途径。基于此,本文就传统药物分析与现代药物分析方法的区别,并简要分析现代药物分析技术的应用价值,最后介绍几种现代药物分析技术。

关键词: 现代药物分析方法;传统药物分析方法;应用

引言

在人类健康研究的历史上,药品质量始终是决定性因素,新药的研制是保障人民生活 and 身体健康的先决条件。为保证药品质量、安全性,应采用高效准确的分析方法。现代药物分析技术按其作用机理可划分为色谱法、光谱分析法以及较为完善的色谱-色谱法等。近年来,现代药物分析技术的进步,促进了高效且精确的药物检测方法的普及。

1 传统药物分析法和现代药物分析法的区别

传统药物分析技术以确定药物的物理性质为目标,通常采用药物质量分析等手段,或采用酸碱滴定法、沉淀滴定法等对药物分子进行化学分析。传统的静态分析方法难以很好地描述成药过程中的动态过程,且仅限于对药物进行体外分析,难以精确反映摄入体内后的药物代谢过程。在传统药品分析中,由于无法对大范围、大样本的药品进行检测,结果往往会产生错误的数值。传统方法局限于特定药物的质量评估,且其方法较为单一,难以与其他先进技术相结合,对于生物体内的药物分析往往力有未逮。而现代药物分析技术,是将理论和技术相结合,实现优势互补、协同优化,使药品分析质量不断提升。随着技术的飞速发展,新药的研发进程不断加速。在药物分析方面,更快速、更灵敏、更准确、更安全的分析手段也将不断发展。

2 现代分析方法技术在药物分析中的应用价值

近年来,由于科学技术的不断发展,现代分析技术在药物分析中的应用价值逐渐被人们所重视。传统药物分析手段耗时耗力,且具有局限性。而现代分析技术可以实现对药品的快速、准确分析,为医药行业的发展奠定了坚实基础。

(1) 采用现代化分析手段,能有效改善药品的质控水平。借助于高效液相色谱、气相色谱等多元分析技术,实现了对

药品中不同成分的准确检测与鉴定。从而可以对其中的杂质进行检测和排除,确保生产出的药品质量达到规范要求。(2) 利用现代分析方法,有助于相关人员对药物的作用机理有更深刻的认识。比如,在药物开发中,经常要对药物进行活性筛选和毒性评估。借助高通量筛选技术和核磁共振等先进检测技术,实现对海量检测结果的快速获取,并借助计算机仿真等方法对其进行解析。通过此种方法,可以更好的了解药物的作用靶点、通路和可能存在的不良反应,从而指导新药研发。(3) 利用现代分析方法,可以加速药物的开发进程。传统的药物筛选耗时长、成本高,而且疗效不理想。同时,借助高通量筛选、计算机辅助设计等多种手段,可以实现对海量候选药物的评估,并从中筛选出具有潜力的候选药物。这样一来,可快速减少药物的开发时间,能够减少药物研制的成本,提高新药研发成功率。(4) 利用现代分析技术,也有利于确保药物使用的安全性,鉴于公众对健康和药品质量的关注日益增强。采用质谱仪、红外光谱仪等现代仪器对其进行检验与鉴别,既可以避免假药进入市场,又可对药物的潜在问题进行及时预警和处置^[1]。

3 现代药物分析方法的研究和应用进展

3.1 分子结构鉴定方法

尽管传统的“四大光谱”和X射线衍射技术在解析化合物结构方面占据主导地位,但各光谱检测技术在这些领域仍不断涌现创新,尤其是二维核磁共振(2D-NMR)的应用,1H-1H COSY、DEPT、HMBC、NOESY等波谱已经是鉴别分子结构必不可少的手段,而电喷雾离子化、基质辅助激光解析电离等多种质谱的优势,已经可以用于蛋白质、核酸、多糖等复杂结构的研究。

3.2 近红外光谱

该技术是利用电磁波范围在 $0.75 \sim 2.5(13300\text{--}4000 \text{ cm}^{-1})$ 的振动光谱, 基于分子振动的次谐波、合频吸收特性, 近红外光谱呈现出弱吸收、谱带交错密集的特点, 使得直接获取化学信息颇具挑战性。近红外光谱技术作为新兴力量, 得益于科技进步, 特别是计算机与光纤技术的融合, 突破了传统的局限性, 实现了对非透明样本如颗粒、固体甚至浆状物的快速测定, 无需繁琐的化学试剂或预处理。在制药行业, 近红外光谱的应用不仅助力药物的定性和定量分析, 还能实时监控生产全过程中至关重要的环节, 如合成、制剂和包装, 显示出深远的研究价值。

3.3 拉曼光谱

20 世纪后期, 拉曼效应被首次发现, 拉曼光谱方法被提出, 历经八十多年的不断探索, 自 90 年代以来, 技术革新尤为显著, 光纤探头、复合光路设计、计算机辅助的进步, 以及数据采集、处理与分析技术的飞跃, 极大地提升了拉曼光谱仪的实用性和效率。进入 20 世纪后期, 新型激光技术、共振拉曼光谱、表面增强拉曼光谱 (SERS) 以及傅立叶变换拉曼光谱 (FT-SERS) 等前沿技术的诞生, 拉曼光谱不仅成为了分析化学的重要研究工具, 而且在原料药质量控制中, 如水分含量、溶剂残留检测、晶型辨识及定量分析等方面, 展现出强大的分析能力, 并将该技术的研究成果推广到医药制剂的组分分析以及与人体的反应后的结构变化, 并可对中药材进行鉴定, 对中药材的活性物质进行分析, 对混淆品进行鉴定等。然而, 由于其超高的灵敏性, 使得其被广泛地用于微量药品的定量、定性分析, 并对分子异构进行研究^[2]。

3.4 褶合光谱法

褶合光谱技术是一种基于 Glenn 正交函数的新型数理转换技术, 克服了传统的分光光度法仅依赖少数峰值 (谷值) 实现定性和定量分析的局限, 如传统的分光光度法无法分辨具有相同功能基团和不同分子结构的化合物, 当化合物的组成部分在光谱读数中相互交织时, 精确的浓度测量往往会遭遇复杂性挑战。通过对紫外光谱进行深度解析, 形成精细的多层光谱模式 (复杂数码化映射), 不仅突显了化合物微小的紫外吸收特性, 还极大地提升了区分各成分光谱特征的精度, 显著提高了实践操作的效率。褶合光谱具有信息量大、信噪比高、分辨率高、无需分离直接测定的优势, 在药物鉴定、杂质限量测试、无需预先分离的多成分制剂分析、独特指纹图谱构建以及药物配伍稳定性评估等关键领域, 该方法展现了卓越的性能。

3.5 色谱—光谱联用技术

该方法在药物分析领域尤为显著, 尤其在高效液相色

谱与光谱技术的无缝融合——高效液相色谱—光谱联合分析中, 巧妙地整合了高效分离力与揭示分子构造的秘密武器。作为现代药学研究的强大工具, 涵盖了药物杂质的快速筛查、代谢产物的精准识别、大规模组合化学产物评估, 以及天然产物的深度化学筛选等多元化应用场景。目前的研究焦点主要集中在: 与质谱联用 (HPLC/MS)、与核磁共振波谱联用 (HPLC/NMR) 等综合技术上。

3.5.1 与质谱联用

针对目前 MS 与 HPLC 在液相操作、高压、高流速、较低温度等方面存在的矛盾, 两种主要方法, 即大气压化学电离 (APCI) 和电喷雾电离 (ESI), 针对极性差异、大分子质量和对热稳定性要求较低的样本提供了适宜的选择。特别适合用于生物大分子聚合物的分析。同时, 多种类型的质谱分析手段也极大地提升了质谱的性能, 使得 HPLC/MS 联用越来越完善, 越来越为大众所认可。MS 是目前最敏感的分子测定方法, 其检出极限可达 ng 级, 甚至可达 pg 级。MS 因其高品质、高特异性等优点, 与 HPLC 结合时, 色谱分离条件的严格限制变得不必要, 在很多时候, 即使部分分离也能实现定性和定量分析。

3.5.2 与核磁共振波谱联用

尽管质谱分析在揭示化合物分子结构时有所局限, 尤其是在官能团定位和立体构型方面, 但到了 20 世纪末, 这一空白被核磁共振光谱技术填补。通过与先进的联用技术结合, 质谱弥补了先前结构解析的空白, 不再受限于特定的色谱条件。在常规色谱实验中, 选择范围广泛, 如重水、甲醇、乙腈、四氢呋喃等有机溶剂, 甚至可加入酸碱、缓冲盐和离子对试剂以优化流动相性能。对于多组分分析中可能出现的峰形扩散问题, 峰存储模式是一个有效的解决方案: 在色谱分离流程中, 一旦在紫外光下观察到峰, 样品会被收集并暂时存放在独立的毛细管回路中, 通过核磁共振波谱技术对每一种流动成分进行逐个测量。与核磁共振波谱联用技术是一种对样本无损伤、普适性强、灵敏度高的检测方法^[3]。

3.6 毛细管电泳

毛细管电泳法是当今国际上快速发展起来的一门新技术, 已被许多国家的药典所收录。该方法融合了电泳和色谱的特性, 表现出高效、快速、高灵敏度以及高度自动化, 且对样本和试剂的需求量极低, 适用范围广泛, 涵盖了氨基酸、手性药物、维生素、农药、有机酸、染料等多领域, 甚至包括 DNA 序列及细胞和病毒颗粒的复杂分离与鉴定。其在手性药物对映异构体分离、中药制剂、复方西药及草药鉴定等领域展现出了独特的优越性。目前, 手性拆分技术主要采用的

是毛细管电泳技术,通过将手性选择试剂引入到缓冲体系中就可实现对映体的手性分离,目前已有大量的研究成果,如冠醚类、蛋白质类、大环内酯类、氨基糖苷类抗生素、多糖以及离子型化合物等。现代毛细管电泳联用分析技术手段日益丰富,除了普遍的紫外检测器,激光激发荧光检测器和质谱检测器等尖端设备也已广泛应用,为深入分析提供了更多可能性。此外,还可用于非水相体系的毛细管电泳法分析。

3.7 芯片毛细管电泳技术

将数十乃至数百条电泳通道(晶片)刻蚀数平方厘米的石英或玻璃基板上,将毛细管电泳技术引入到微流控芯片中,采用基于微流控技术的毛细管电泳技术,当前毛细管电泳联用分析技术已超越基础分离功能,整合了样品预处理、注入、分离和检测流程,显著提升了样本容纳量,减少了样本消耗。随着微电子科技的飞跃革新,微流控芯片上的毛细管技术和相关复合技术在生物科学与生物工程领域的广泛应用日益显现其卓越价值。

3.8 生物色谱法

生物色谱技术作为20世纪后期的创新产物,源于生物学与色谱分离技术的交融,展现出强大的科研潜力,已在活性成分筛选、药物效应探索等领域崭露头角。尽管当前存在局限,但其独特的魅力预示着光明的未来。该技术的核心策略是巧妙地整合生物大分子、活性细胞膜或生物模仿膜作为流动相的关键元素,产生了分子生物学色谱、生物膜色谱和细胞色谱等多种创新形式。

3.9 分子印迹技术

作为一种识别特定目标分子的技术,该技术目前已成为国际上快速发展的一个研究热点。分子印迹技术通过在聚合单体中使目标分子(印迹分子)与交联剂共聚,形成固态矩阵,再利用物理或化学方法将其从基质中分离出来,获得具有特定空间结构和特定位置的分子印迹聚合物,从而实现靶标分子的高选择性、高稳定性以及广泛应用,该技术广泛应用于药物筛选、固态提取、化学生物感应器、酶动力学模拟、药物有效性评估以及生物膜技术等多元领域。

3.10 DNA分子标记技术

近年来,DNA分子标记技术,基于中药材的DNA序列,

已被广泛应用到中药材的鉴别研究,现有的技术包括:片段长度多态性、简单重复序列间多态性、随机扩增、DNA序列长度多态性、位点特异性差异PCR等。DNA分子标志是一种能够通过DNA分子标志研究物种之间DNA序列的变化规律,为物种分类和种质资源研究开辟了新的途径。因而,从分子层面上完善中药材的鉴别方法,对于提升中药质量标准,乃至推动其全球化进程,具有深远的理论和实际贡献。

3.11 传感器技术的应用

步入21世纪,化学学科的发展趋势聚焦于模拟生物智能与信息处理,这为药物研发提出了全新的挑战。尤其是深入探究药物的药效和毒性机制,必须洞察其在生物体系中动态变化的过程。为此,获取药物在体内实时、现场、连续的动态行为数据成为了至关重要的先决条件,可以通过微小的生物传感手段进行活体检测。目前已知的传感器种类较多,电化学传感器、生物传感器和光纤化学传感器是最常采用的工具,因其高灵敏度、快速响应、设备简洁和简化样本预处理步骤等优点而备受青睐,可以实现对生物体内痕量电学活性物种的实时、在体和非破坏性检测。

结束语

综上所述,利用现代分析技术,可以为新药研发提供更加准确、快速、可靠的检测手段。在此基础上,通过对药物分析技术的不断研究与改进,能够更好的指导临床工作,为人们的健康事业做出贡献。可以预见,随着科学技术水平的不断提高,将会有更多的研究成果出现在制药行业。

参考文献:

- [1] 姚庆宇,冯瑶瑶,严晓雪,陈国术,周田彦.LC-MS/MS测定裸鼠血浆中抗肿瘤化合物C17的分析方法及其在药物动力学研究中的应用[J].药学报,2023,58(08):2448-2453.
- [2] 张利,赵冉.现代分析方法和技术在药物分析中的应用[J].化工设计通讯,2023,49(02):203-205.
- [3] 宇家仪,郝依萌,马璟.LC-MS/MS技术在蛋白质药物生物定量分析中的应用进展[J].中国医药工业杂志,2022,53(12):1689-1698.