

手性药物分析方法研究进展

朱思思

(南京唯创远医药科技有限公司, 江苏 南京 210000)

【摘要】在医药研发领域, 手性药物因其结构特殊性, 在药效学与药代动力学方面表现出出其不意的效果, 因此它成为药物研发的重要组成部分。手性药物的分析方法, 对目标药物进行定性与定量, 从而对药物的安全性与疗效进行准确的评估。随着科学技术的不断进步, 手性药物分析方法也经历了从传统的色谱法、光谱法到现代的质谱联用技术、纳米生物传感器等的发展演变。通过该领域的最新研究成果以及所面临的问题与挑战等问题的研究, 手性药物分析方法有很大潜力, 对于推动手性药物的研发与质量控制具有重要意义。

【关键词】手性药物; 分析方法; 研究进展

手性药物在结构上含有一个或多个手性中心, 即碳原子与四个不同的基团或原子连接, 导致其分子存在非重叠的镜像异构体, 也称为对映体。根据对映体的含量和类型, 手性药物可以分为单一对映体药物和混合对映体药物。单一对映体药物即包含一个对映体, 而混合对映体药物则包含两个不同组成比例的对映体。值得我们关注的是, 这些对映体在结构上虽然只有微小的差异, 对药物的生物活性、药效和安全性会产生显著的差异。因此, 准确分析和区分手性药物的对映体对于确保药物的疗效和安全性至关重要。

一、传统手性药物分析方法

(一) 光谱法

在众多的手性药物分析方法中, 光谱法是一种历史悠久且仍然被广泛使用的一种技术, 其中旋光法是目前使用频次较多的一种方法。旋光法是基于手性化合物对平面偏振光的旋转作用来进行分析的技术。当平面偏振光穿过手性样品时, 它的偏振面会发生旋转, 这种旋转的角度被称为旋光角。测量这个角度并与纯对映体的旋光角进行比较, 可以确定手性样品中的对映体含量和比例。光谱法的主要优点在于其简便、快速且无需进行复杂的样品前处理, 但对样品纯度和浓度都有一定的要求。对于那些旋光角接近或重叠的对映体, 使用旋光法可能会面临困难。此外, 一些外部因素, 如温度和溶剂的选择, 也可能影响旋光法的测量结果。

除了旋光法, 光谱法还包括其他基于光学性质的手性分析方法, 例如圆二色性光谱法。圆二色性光谱法利用对映体对左旋和右旋圆偏振光吸收差异的特性进行分析。这种差异产生的圆二色性信号可用于鉴

别和量化手性药物中的对映体。尽管光谱法在手性药物分析中具有一定的局限性, 但其便捷性和经济性使其在某些应用中仍然受到欢迎。为了克服其固有限制, 研究者常常结合其他分析技术, 如色谱法, 来提高手性药物分析的准确性和灵敏度。

(二) 气相色谱法

气相色谱法(GC)是一种在手性药物分析中广泛使用的技术。基于手性化合物的挥发性和热稳定性, 气相色谱法能够有效地分离和检测多种手性药物。该方法的核心在于利用涂覆在色谱柱内的手性固定相与手性药物中的对映体之间的相互作用差异来实现分离。当混合物在载气的带动下通过色谱柱时, 不同的对映体会因为与手性固定相的相互作用强度不同而在色谱柱上表现的保留时间不同, 从而实现分离。

气相色谱法具有灵敏度高、良好的重复性和相对快速的分析速度等优点。它特别适合于分析那些挥发性和热稳定的手性药物。但对于那些非挥发性或热敏感的手性化合物, 使用气相色谱法可能存在一定的挑战。选择合适的手性固定相是气相色谱法成功分析的关键。市场上有许多专门设计用于手性分析的色谱柱, 它们基于不同的手性选择性机制, 如手性识别、氢键形成或 $\pi-\pi$ 相互作用等。为了得到最佳的分离效果, 需要对色谱条件中的温度程序、载气流速和分流比进行优化。此外, 气相色谱法还可以与质谱法联用, 形成气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)。通过联用技术, 不仅可以实现手性药物的有效分离, 还可以获得对映体的结构信息, 从而极大增强了分析的准确性和可靠性。

(三) 高效液相色谱法

高效液相色谱法(HPLC)在手性药物分析中占据

了核心地位，因其出色的分离效果、高灵敏度和广泛的应用范围而受到药物研发人员的青睐。与气相色谱法类似，HPLC 的手性分析也基于对映体与手性固定相之间的相互作用差异来实现分离，适用于分析那些非挥发性或热敏感的手性药物。HPLC 的手性固定相的选择性和多样性是其强大分离能力的主要来源，且有众多的手性固定相被开发并商业化生产，包括基于手性识别、氢键、离子交换和其他相互作用机制的固定相。为了达到理想的分离效果，HPLC 的操作条件，如流动相组成、柱温、流速和检测波长，需要经过进一步的优化。高效液相色谱法还可以与各种检测器联用，如紫外检测器、荧光检测器和质谱检测器，进一步扩展了其在手性药物分析中的应用范围。

（四）电泳法

电泳法是基于分子或离子在电场中的迁移行为进行分离的技术。在手性药物分析中，电泳法为对映体分离提供了另外一种有效的手段。由于手性药物的对映体在结构上仅存在微小差异，它们的电泳迁移行为可能相似，但通过使用特定的手性选择性添加剂，可以诱导它们之间的迁移差异，从而实现有效分离。电泳法的优点在于其简单的设备配置、低成本和快速分析能力。它特别适用于那些对其他色谱技术如 HPLC 有挑战性的复杂样品。在实施手性电泳分离时，常用的策略是使用手性胶束或其他手性选择性添加剂，如环糊精，这些添加剂能与手性药物的对映体形成包络物，导致其迁移行为产生差异。

近年来，微流控芯片电泳（ μ -CE）技术已逐渐崭露头角，在微米级别进行电泳分离，从而实现更高的分辨率、更快的分析速度和更低的样品和试剂消耗。此外，电泳法还可以与其他检测技术如质谱和荧光检测联用，为对映体的鉴定和量化提供更多的信息。电泳法在手性药物分析中的应用虽然相对较新，但其独特的分离机制、高灵敏度和广阔的应用前景已使其成为这一领域的研究热点。随着新的手性选择性添加剂和电泳技术的不断发展，电泳法在手性药物分析中的应用前景更加广泛。

二、现代手性药物分析技术的进展

（一）液相色谱-质谱联用技术

液相色谱-质谱联用技术（LC-MS）是近年来手性药物分析领域取得的重大进展之一。此技术结合了液相色谱（LC）在复杂样品分离方面的高效性和质谱（MS）在分子识别及定量方面的高灵敏度和准确性。LC-MS 已被广泛应用于对映体的分离、鉴定和定量。在手性分析中，LC 用于有效地分离不同的对映体，

而 MS 则为每一个对映体提供其质量和结构的明确信息。质谱检测的选择性尤为重要，因为许多手性药物的对映体在分子质量上是相同的，但它们在生物活性和药代动力学上可能存在显著差异。

LC-MS 联用技术的另一个显著优势在于其对复杂样品矩阵中微量成分的检测能力。例如，在药物的代谢研究或生物样品分析中，手性药物的对映体可能存在于许多其他成分中，LC-MS 能够有效地从这些复杂样品中检测出手性药物，并准确鉴定其对映体。液相色谱-质谱联用技术不仅仅局限于对映体的分析。利用质谱的多重反应监测（MRM）模式，可以同时分析多种手性药物，为药物的筛选和开发提供了强大的工具。尽管液相色谱-质谱联用技术在手性药物分析中展现了其强大的潜力，但选择合适的色谱条件、手性柱和流动相对于获得最佳的分离效果至关重要。随着更多的手性柱和分析策略的开发，LC-MS 在手性药物分析中的应用前景将更加广阔。

（二）超高效液相色谱法

超高效液相色谱法（UHPLC）是液相色谱技术的最新进展，旨在提供比传统高效液相色谱法（HPLC）更高的灵敏度、更快的分析速度以及更低的溶剂消耗。UHPLC 使用小粒径（通常在 1.7 至 2.0 μm ）的填充材料，这使得其能够运行在更高的柱压下，从而实现更快速和高效的分离。在手性药物分析中，UHPLC 为对映体分离带来了显著的优势。由于其高分灵敏度，对那些在传统 HPLC 系统上难以分离的对映体来说，UHPLC 可以实现明显的分离。此外，由于分析时间的大幅缩短，UHPLC 使得大规模样品处理和高通量筛选变成现实。

除了分析速度和灵敏度的优势，UHPLC 在溶剂使用上也更为经济。由于 UHPLC 柱的效率较高，所需的流动相量较少，这意味着在实验室中可以减少有机溶剂的使用，从而降低运营成本并减少环境污染。然而，UHPLC 对设备和操作的要求也相对更高。高柱压和流速要求仪器具有更高的稳定性和耐压能力。此外，为了充分利用 UHPLC 的高分辨率，检测器的响应速度和灵敏度也必须相应提高。

（三）核磁共振技术在手性药物分析中的应用

核磁共振（NMR）技术是一种基于核自旋态的非常强大的结构表征方法。在过去的几十年中，NMR 已逐渐从一种纯粹的结构鉴定工具发展成为分析手性药物的有力工具。与其他技术相比，NMR 因能直接获得分子的空间结构信息而成为其独特的优势。在手性药物分析中，NMR 可以利用特定的手性试剂与药物

对映体形成暂时的手性环境，使不同的对映体在 NMR 谱上表现出差异。不仅可以鉴定出手性中心的绝对构型，而且可以对对映体进行定量分析。

此外，二维 NMR 技术，如 COSY、ROESY 和 NOESY，为手性药物的空间结构提供了详细的信息，从而帮助科研人员理解对映体在生物体系中的行为和相互作用。这对于新药的设计和开发具有重要的指导意义。NMR 技术的另一个显著特点是其非侵入性和无损性。这意味着分析过程中药物样品不会受到损害或改变，因此它特别适用于珍贵或难以获得的样品的分析。尽管 NMR 在手性药物分析中具有明显的优势，但它也存在一些缺点，如对样品浓度的要求较高，以及高成本和复杂的数据分析。然而，随着技术的进步和新方法的开发，NMR 在手性药物分析中的应用将持续拓展，并为药物研究提供更有力的支持。

（四）对映体识别的生物传感器技术

生物传感器技术是近年来在手性药物分析中迅速发展的一个领域，特别是在对映体识别方面。生物传感器是一种将生物分子（如酶、抗体或其他受体）与物理转换器结合的设备，旨在将生物化学信号转化为可检测的物理信号。对映体识别的生物传感器利用生物分子的高度选择性与特定的对映体结合，从而实现了对映体的选择性检测。当对映体与生物传感器上的生物受体结合时，会导致电学、光学或其他物理性质的变化，这种变化可以被相应的转换器检测到从而实现对映体的分析。

电化学生物传感器是一种常见的生物传感器，它可以检测生物受体与对映体结合时产生的电学信号。这种传感器对于检测那些在其他方法中难以分离的对映体具有独特的优势。另外，光学生物传感器，如基于表面等离子体共振（SPR）的传感器，可以实时、无标记地检测对映体与生物受体之间的结合事件。这为对映体的动态研究提供了新的途径。随着纳米技术和生物技术的发展，新型生物传感器，如基于量子点或纳米粒子的传感器，也正在研究之中。这些传感器在灵敏度和选择性方面都显示出极大的潜力。

三、手性分析中的手性选择性固定相的进展

（一）新型手性固定相的设计与应用

手性选择性固定相是液相色谱法中关键的组成部分，它决定了手性分子对映体分离的效果。近年来，随着对映体药物分析需求的增加，对手性固定相的设计和应用也产生了巨大的兴趣。新型手性固定相的设计通常基于特定的手性识别机理，以实现更高的选择性和分辨率。例如，基于糖分子的固定相被设计出来

以识别并分离糖类药物的对映体，而含有手性冠醚或环糊精的固定相则专门用于分离某些小分子对映体。另一方面，通过利用纳米技术，研究人员设计了一些基于纳米材料的手性固定相，如碳纳米管或纳米金。这些纳米材料因其独特的表面性质和高度的表面积而显示出卓越的手性识别能力。除了传统的硅胶基材料，有机高分子和无机-有机杂化材料也被用作固定相的基体，以提供更好的机械稳定性和化学稳定性。

（二）用于手性分离的流动相的优化

在液相色谱法中，流动相的选择和优化对于实现有效的手性分离至关重要。流动相的组成和性质直接影响到分析物在色谱柱上的保留时间、分离度以及两个对映体之间的分离效果。

近年来，为了获得更好的手性分离效果，研究者已探索并优化了各种流动相系统。例如，添加手性选择性溶剂，如细胞内酯或氨基酸酯，可以增强对映体之间的差异并提高分离效率。

同时，流动相的 pH 也是一个关键参数，因为它可以影响药物分子的电荷状态和手性固定相的表面性质。通过精确调整 pH，可以实现最佳的对映体分离。除了传统的有机-水溶液体系，超临界流动相色谱也受到了越来越多的关注，该方法使用超临界流体作为流动相，如超临界二氧化碳，经常与小量的有机修饰剂结合使用。这种技术结合了气相色谱和液相色谱的优点，能够在更低的溶剂消耗和更快的分析速度下实现高效的手性分离。

结束语：

随着科学技术的日新月异，手性药物分析方法正迅速发展，不断打破传统的界限。从基础研究到实际应用，每一次技术进步都为手性药物分析带来新的机遇和挑战。尤其是纳米技术、生物传感器技术和高效色谱技术的融合，为实现更精确、更快速的手性分离和鉴定提供了广阔的前景。在不久的将来，手性药物分析将达到前所未有的高度，为药物研究和治疗提供更为可靠和准确的数据支持，从而更好地服务于人类健康。

参考文献：

- [1] 朱华结. 手性药物分子绝对构型鉴定的理论研究进展 [J]. 河北科技大学学报, 2022, (04):393-406.
- [2] 孙红, 陈素娥, 赵龙山. 分子印迹技术在手性药物分离中的研究进展 [J]. 海峡药学, 2019, (10):107-110.
- [3] 李周敏, 曾韬, 姚开安, 李心爱, 宣婕. 手性药物的检测方法研究进展 [J]. 分析仪器, 2019, (03):1-7.