

手性分析在原料药和医药中间体质量控制中的应用

崔洪英 曹娟 殷伟

江苏恒瑞医药股份有限公司 江苏连云港 222000

摘要: 目的: 探讨手性分析在原料药和医药中间体质量控制中的应用。方法: 在分析过程中, 分析对象通过化学方法和质谱等手段来测量, 并用各种标准偏差来表征不同来源物料的质量特性。结果: 手性分析通常是从两种或多种物质中提取目标物, 并通过原子吸收光谱或高分辨质谱等设备对化合物进行检测, 因此具有非常高的准确度, 且没有污染和残留, 并能在分析过程中保留活性化合物的化学结构。结论: 手性分析可用于实现化学药品的质量控制, 如质量管理、控制过程、结果一致性评价、不良反应的评价、药品的研发和生产过程中的质量控制、质量评估等。

关键词: 化学药物质量控制; 评价原则; 依从性

Application of chiral analysis to the quality control of APIs and pharmaceutical intermediates

Hongying Cui Juan Cao Wei Yin

JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD, Lianyungang, Jiangsu, 222000

Abstract: Objective: To explore the application of chiral analysis in the quality control of APIs and pharmaceutical intermediates. Methods: In the process of analysis, the analytical objects are measured by chemical methods and mass spectrometry, and various standard deviations are used to characterize the quality characteristics of materials from different sources. Results: Chiral analysis usually extracts the target from two or more substances and detects the compounds with equipment such as atomic absorption spectrometry or high-resolution mass spectrometry. Therefore, it has very high accuracy without contamination and residue and can retain the chemical structure of the active compound during the analysis. Conclusion: Chiral analysis can be used to achieve the quality control of chemical drugs, such as quality management, control process, result consistency evaluation, adverse reaction evaluation, drug research and development and production process quality control, quality assessment, etc.

Key Words: Chemical drug quality control; Evaluation principle; Compliance

引言

随着原料药和医药中间体行业的快速发展, 其质量控制的复杂性也日益增加。手性分析作为高效分析方法之一, 被广泛应用于医药产品生产过程中质量控制中, 通过提取、分离、定容、测量, 对药品制剂中可降解药物与污染物质进行定量检测, 同时与质谱技术相结合对质量控制方法进行优化, 提高分析效率。随着工业技术和仪器设备发展, 手性分析方法已被广泛应用于原料药和医药中间体领域, 并已发展成为现代分析方法中十分重要的一类。手性分析作为一种高效、简便、准确、重复性好、无需昂贵仪器设备的检测方法, 对制药工业具有重大意义。

一、原料药与医药中间体质量控制

众所周知, 生物活性物质不仅可以作为药物的原材料, 还能通过化学反应形成药物, 进而形成制剂。原料药具有活性, 一般具有多个手性中心, 制药过程中无法控制手性变化, 因而有造成质量偏差和安全隐患的风险。

目前用于制药质量控制的主要手段有化学分析方法、超声技术、原子荧光光谱, 气相液相色谱等。其中手性测试方法通常包括化学方法和超声技术等, 采用手性方法可以较好地衡量不同的原料或医药中间体之间的质量差异。

1.1 检测溶液中的化合物

目前, 手性测试方法在制药过程中主要分为两类, 一类是通过化学分析来控制的, 另一类是通过超声技术来操作的。化学方式是将溶液中特定元素或化合物加入某一特定溶液中, 并用仪器在一定条件下进行检测, 在此过程中可能会出现浓度变化或其他情况, 但通过检测溶液中化合物的浓度变化, 可以及时、准确地判定溶液中具体元素或化合物水平, 以确定溶液中是否存在手性元素或化合物存在。常用的化学方法包括色谱法(如 HPLC 法)、电感耦合等离子体质谱分析法(ICP-MS 法)和原子吸收法(AAS 法)等。这些方法需要将溶液作为样品基体加以浓缩和固定后得到进样溶液; 超声法是将

溶剂加入基体后,经溶胶-萃取-检测-纯化等工艺处理得到溶剂,在检测溶液中化合物时需要样品提供大量溶剂才能得到真实有效的结果;由于色谱法操作简单、易操作,结果准确,因此适用于生产过程控制^[1]。

1.2 对中间体进行控制和优化

对具有手性的原料药进行生产优化,可以有效控制药物的药理作用和毒副作用,从而达到提高药物的质量标准。例如,有学者对盐酸安非他定片原料药中盐酸HSMTMP含量进行了优化,从而保证原料药对生物安全性的有效控制。另外,有学者利用液相色谱法对盐酸安非他定原料药进行了手性优化,在测定手性和对半衰期两个方面都取得了良好效果。同样对具有手性的硝酸甘油进行手性优化对于提高其质量标准有重要意义。对有手性反应的中间体进行合理优化可以提高产品质量标准,这类中间体可能对环境有较大影响。

1.3 样品制备过程的控制和优化

为了控制各种原料药或医药中间体的制备过程,通过对辅料、原材料、工艺过程的控制,实现原料制备过程的优化,可以有效降低生产过程中药物原料可能产生的手性变化。在辅料中,要严格控制用量,防止制备过程中辅料中杂质发生变化,影响样品的质量控制。当某一反应产物中某元素的含量超过某一临界值时,就会发生反应生成较多化合物,因此通过对含量变化进行监测,以判断此反应对整个体系可能存在影响。例如,在生产过程中一些常用制剂会涉及到一定比例的抗生素或生长抑素。这些药物或化合物往往具有较强的手性,如果在制备过程中,由于原料中缺少该化合物而无法实现其手性要求,则可能导致药物质量问题或质量波动^[2]。

二、手性分析对医药生产的重要性及发展趋势

医药生产是国家经济建设和人民健康水平的重要组成部分,对整个医药行业的健康发展具有重大意义,同时在医药质量管理中作用尤为突出。从原料药的生产过程来看,原料药在药理作用、性质和质量控制方面具有较高的生物活性和独特优势。所以研究表明要保证原料药的品质,必须进行准确分析与确认工作。而根据传统化学和超声技术手段来完成分析检测工作,在一定程度上影响到原料药质量控制水平。随着技术进步与市场发展,手性分析未来还将朝着自动化、智能化、精准化、科学化等方向发展。

2.1 自动化手性分析仪能够快速、准确检测目标

近年来,国内手性分析仪厂家不断创新,研制出更多自动化、智能化的仪器。由于手性分析仪器在工艺操作过程中,需要人工操作,并且需要进行定期维修和保养,所以要求手性分析仪对分析结果更加稳定、准确。而自动化仪器在操作方面不受仪器大小等因素影响,其结果更准确,并且可根据不同工作人员的经验自动调节或改变工作模式,提高检验效率。未来可以实现无人值守的手性分析仪,为工业生产和药物监管提供更高效、

更稳定的检测服务。未来也可以采用全自动控制方式进行手性结果的校准检测,为医药产品生产提供可靠、更经济的质量保障。

2.2 自动化分析模式逐渐成为主流

手性分析从20世纪80年代开始被广泛应用于医药中间体质量控制,在临床试验中主要应用于手性特征检验与确认。但随着科学技术的发展,自动分析在原料药、医药中间体的分析中得到广泛应用,实现手性自动检测成为必然趋势,主要表现为对原料药进行自动识别、自动生成结果等。通过采集样品的各个手性参数信息,然后将数据进行自动处理,从而实现手性数据的自动采集和保存,将原始数据转换为电子数据进行存储,可以实现样品信息的实时、准确传输,并以电子数据进行管理、存储和共享,实现信息的动态更新。此外,也可以实现人工检测方式效率低以及耗费大量时间的传统检测方式转变为自动化检测等多种方式。手性自动检测可大大减少检测时间,提高检测效率。同时对原料药而言,其药理作用和性质更易于检测,且在生产过程中还可检测原料药是否含有有毒有害物质。因此也可以将仪器分析与自动化生产线相结合,达到减少人工操作频次的目的。

2.3 分析检测方式日益多样化

目前手性分析仪主要包括:拉曼-原子吸收分光光度计(拉曼和原子吸收等)、多光谱分析仪、超光谱分析仪和微波消解仪等。随着国内外仪器厂商技术实力的不断提升,国内手性分析领域也将迎来新一轮竞争。随着分析仪器技术进步,多种手性分析仪的出现必将进一步提升手性分析检测的精度,实现快速有效地解决问题。未来可能出现的手性传感器是基于光谱测量的,通过激光干涉传感和图像处理与计算机视觉技术对整个样品进行自动检测,从而获得更为精确和可靠的结果;也可能是基于拉曼检测-原子吸收分光光度计(AAS)这类样品前处理手段,通过控制激光传感器来提高检测速度和准确性;或使用手性传感模块(CCD)来测量样品前处理,通过传感模块获取样品手性数据信号,最后通过计算机处理实现手性计算结果;或者通过超光谱技术,实现手性检测。此外,还可能使用激光束来处理样品表面以达到手性分析目的,如超光谱手性仪器、微波消解仪、红外波长分析仪以及微波消解仪等^[3]。

三、手性分析在原料药和医药中间体质量控制中的几点建议

3.1 手性分析的方法改进和系统研究

手性分析不仅可以有效地识别大分子化合物,还可识别不同溶剂体系中的手性成分。目前研究人员正在努力探索开发各种类型的手性分析仪以实现手性分析;已有的解决方案主要包括:首先确定不同溶剂体系中手性成分的相对浓度,进而确定各个溶剂体系中手性成分的相对浓度,并建立相应的检测标准;其次开发各种适用于不同溶剂体系的仪器,如溶剂型超声波分析仪、溶解

离子溶剂型超声波分析仪、固体或液体溶剂型超声波分析仪等；最后开发多种试剂配制方法，如标准溶剂制备方法、表面活性剂制备方法、溶剂添加方法等。这是从物质分子结构上确定手性成份对研究结果影响最小的新技术。此外，研究人员也发现手性和物理性质之间存在较强的相关性，通过对手性的影响因素进行系统研究可以发现手性和物理性质之间存在密切关联。这些发现将为提高手性评价结果准确性提供一定的理论依据^[4]。

3.2 手性分析仪器的新技术及新方法

手性分析仪器的新技术包括色谱技术、高效液相色谱-高分辨质谱技术等。色谱技术能精确地分离多个有机分子并测定其活性化合物的分布。此外，随着电化学 (Chemical Method)、分子组装学 (micro-biometry) 和分子化学生物学 (molecular method generation) 等先进技术的发展，应用于手性分析仪器在药物质量控制中也得到了快速发展。目前手性鉴定、定量技术已经广泛用于药物质量控制中，此外，近年来，高分辨离子色谱仪 (High-mechanical generation testing, HMS) 被广泛应用于医药领域中检测大分子化合物的手性分析工作。HMS 是一种先进的高效液相色谱分离技术，可以大大提高化合物分离效率从而降低分析成本并提高分析结果的准确度；同时，它还能对化学过程和药物制剂提供可靠数据^[5]。

3.3 分析方法的发展方向

手性分析方法要在满足分离、定量分析要求的同时，还要保证检测限以内的分析结果准确度；在满足一定检测限的前提下，手性分析方法要避免过度依赖标准品，充分考虑实验需求。随着手性分析技术及方法的发展，

在原料药和医药中间体中将出现更多新用途。例如，在微生物检测中，手性分析方法将会更有效地筛选并检测出更多微生物；在抗生素生产过程中，用手性分析方法发现最小分子；更多方法组合也将用于生产过程中，包括对最小值的预测或对多个检测值进行对比验证。

四、结语

手性分析可用于实现化学药品的质量控制，随着技术的进步，手性分析已被广泛应用于农药、食品添加剂、抗生素、化工中间体、药品、化工材料等领域。未来应继续深入研究以手性分析方法为核心的药物质量控制方法体系及仪器设备新技术及新方法在制药领域的应用技术。

参考文献:

- [1] 钟春素, 杨华. 手性药物分析方法研究进展 [J]. 湖南农业科学, 2017, 000(011):113-115,118.
- [2] 赵春丰, 张利军. 手性分析在原料药和医药中间体质量控制中的应用浅析 [J]. 2019.
- [3] 王丹华. 手性分析在原料药和医药中间体质量控制中的应用 [D]. 浙江大学, 2006.
- [4] 李陈宗, 朱园园, 古双喜. 手性药物及其中间体光学纯度的测定方法与应用 [J]. 分析试验室, 2022(041-005).
- [5] 杜鹏飞. 气相色谱法在手性药物及药物残留分析检测中的应用研究 [J]. 中国保健营养, 2019,29(014):279.