

# 化学制药中质谱检测技术的应用

张海晴

凯莱英医药集团(天津)股份有限公司 天津 300457

**摘要:** 质谱检测技术以其高灵敏度、高分辨率及快速分析能力,在化学制药领域发挥着关键作用。该技术广泛应用于药物研发、质量控制及安全性评价等多个环节。通过质谱分析,可精确定量药物及其代谢产物的化学结构,揭示药物在体内的代谢途径,助力新药的筛选与优化。同时,质谱技术还能有效监测药品的纯度、杂质含量及稳定性,确保药品质量符合标准。总之,质谱检测技术为化学制药提供了强大的技术支持,推动了制药行业的进步与发展。

**关键词:** 化学制药; 质谱检测技术; 应用

引言: 在现代化学制药工业中,精确分析与鉴定药物成分、优化合成工艺及确保药物质量是关乎患者安全与疗效的核心问题。质谱检测技术,凭借其独特的分析能力和卓越的性能,已成为这一领域不可或缺的工具。其不仅能够快速、准确地揭示药物分子的结构信息,还能有效监测生产过程中的微量杂质,对保障药物质量、促进新药研发具有重大意义。本文将深入探讨质谱检测技术在化学制药中的广泛应用与重要价值。

## 1 质谱检测技术基本原理

### 1.1 质谱法概述

(1) 定义与基本原理。质谱法(MS)是一种基于离子荷质比(电荷-质量比)进行分析的先进技术。其基本原理在于,通过特定的离子化手段使样品中的分子或原子转化为带电离子,随后利用电场和磁场的作用,使这些离子根据其荷质比的不同在空间或时间上发生分离,最终通过检测器记录离子的信号强度,形成质谱图。这一过程不仅揭示了样品中各组分的荷质比信息,还间接反映了它们的化学结构和性质。质谱法自19世纪末诞生以来,经历了从简单到复杂、从低分辨率到高分辨率的不断发展,现已成为化学、生物学、医学等多个领域不可或缺的分析工具。(2) 工作原理。质谱仪作为实现质谱法的核心设备,其组成主要包括样品导入系统、离子源、质量分析器、检测器以及数据处理系统等几个关键部分。样品导入系统负责将待测样品引入质谱仪,通常采用直接进样、气相色谱或液相色谱等方式。离子源则是将样品分子转化为带电离子的场所,常见的离子化方法包括电子轰击、化学电离、电喷雾电离、基质辅助激光解吸电离、场致电离等。质量分析器是质谱仪的核心部件,它利用电场和磁场的作用使离子发生偏转和分离,从而根据荷质比的不同将离子聚焦到不同的位置。检测器则负责记录这些离子的信号强度,形成质谱图。

最后,数据处理系统对收集到的质谱数据进行处理和分析,提取出有用的化学信息。

### 1.2 质谱联用技术

(1) 种类介绍。质谱联用技术是指将质谱仪与其他分析技术相结合,以提高分析效率和准确性的方法。其中,气相色谱-质谱联用(GC-MS)和液相色谱-质谱联用(LC-MS)是最为常见的两种联用技术。GC-MS适用于分析易挥发、能气化的样品,通过气相色谱对样品进行初步分离,再由质谱仪进行定性和定量分析。LC-MS则适用于分析不挥发、极性大或热不稳定的样品,通过液相色谱对样品进行分离纯化后,再由质谱仪进行检测。

(2) 应用优势。质谱联用技术在化学制药领域的应用优势显著。首先,它结合了多种分析技术的优点,实现了对复杂样品中微量组分的快速、准确检测。其次,联用技术提高了分析的灵敏度和选择性,有助于发现传统方法难以检测的痕量杂质或代谢产物。此外,质谱联用技术还提供了丰富的化学结构信息,为药物研发过程中的结构鉴定、杂质分析、代谢途径研究等提供了有力支持。在化学制药领域,这些优势使得质谱联用技术成为药物质量控制、新药研发及临床前研究等环节中不可或缺的分析手段。

## 2 质谱检测技术在化学制药中的应用

### 2.1 药物开发与筛选

在药物研发的征途上,质谱检测技术如同一把精准的钥匙,开启了通往新药发现的大门。其独特的化学结构解析能力,使得科学家能够从浩瀚的化合物海洋中筛选出那些具备潜在治疗效果的候选药物分子。(1) 候选药物筛选。候选药物筛选是药物研发的第一步,也是最关键的一步。面对数以万计甚至百万计的化合物,传统方法显然力不从心。而质谱技术,通过其高度精确的质量测量和强大的化学结构解析能力,能够迅速揭示化

化合物的本质特征。研究人员可以利用质谱对化合物库中的每个成员进行逐一扫描,根据质谱图中的特征峰形、质荷比等信息,筛选出与目标受体具有强结合能力的候选药物。这种方法不仅大大提高了筛选效率,还确保了筛选结果的准确性<sup>[1]</sup>。(2)代谢稳定性研究。候选药物进入体内后,需要经过一系列的生物转化过程,包括吸收、分布、代谢和排泄(ADME)。其中,代谢稳定性是影响药物药效和药代动力学特性的重要因素之一。质谱技术,特别是液相色谱-质谱联用(LC-MS)和气相色谱-质谱联用(GC-MS),能够精确检测药物在生物样品(如血液、尿液、组织)中的代谢产物,并定量分析这些代谢物的浓度。通过这些数据,研究人员可以深入了解候选药物在体内的代谢途径和代谢速率,进而对药物结构进行优化,提高其代谢稳定性,延长药效持续时间,降低不良反应风险。

## 2.2 药品质量分析与控制

(1)成分分析。药品质量的核心在于其成分的纯度和稳定性。质谱技术以其高灵敏度和高特异性的特点,在药品成分分析中扮演着重要角色。通过质谱分析,可以对药品中的活性成分、杂质、残留溶剂等进行精确定量分析,确保药品质量符合规定标准。此外,质谱技术还能快速识别并定量测定药品中的未知成分,为药品质量控制提供全面、可靠的数据支持。(2)非法添加检测。随着市场监管的加强和消费者健康意识的提高,中药材、保健食品等非法添加化学药物的问题日益受到关注。质谱联用技术以其强大的分离能力和检测灵敏度,在非法添加检测中展现出巨大的应用潜力。例如,利用LC-MS/MS技术可以实现对中药材、保健食品中多种禁用药物成分的快速筛查和准确定量分析,有效打击非法添加行为,保障消费者健康权益<sup>[2]</sup>。(3)X药物中基因毒性杂质残留检测。在药物生产过程中,可能会产生一些具有基因毒性的杂质,这些杂质的存在可能对人体健康造成潜在威胁。质谱技术因其高灵敏度和高分辨率的特点,在基因毒性杂质残留检测中具有显著优势。通过建立特异性的质谱分析方法,可以实现对药品中微量基因毒性杂质的准确检测和定量分析,为药品安全性评价提供有力支持。

## 2.3 农药残留检测

中药材及其他药用原料中可能残留的农药是影响药品质量和安全性的重要因素之一。质谱联用技术在农药残留检测中的应用,为中药材等药用原料的质量控制提供了有力保障。(1)重要性阐述。中药材作为传统医药的重要组成部分,其安全性和有效性直接关系到患者

的健康。然而,由于中药材种植过程中可能使用农药进行病虫害防治,导致中药材中可能残留一定量的农药。这些农药残留如果超出安全限量标准,就可能对人体健康造成潜在危害。因此,对中药材等药用原料中的农药残留进行严格检测和控制具有重要意义。(2)具体方法及案例分析。质谱联用技术通过结合样品前处理技术(如提取、净化等)和质谱分析技术(如LC-MS/MS、GC-MS等),实现了对中药材等药用原料中多种农药残留的灵敏检测。在实际应用中,研究人员首先根据中药材的特性和农药的种类选择合适的提取方法和净化方法;然后利用质谱联用技术对提取液进行分析;最后根据分析结果判断中药材中是否存在农药残留以及残留量是否超标。例如,某研究团队利用LC-MS/MS技术对某中药材样品中的多种有机磷农药残留进行了检测和分析,成功发现了样品中的几种农药残留物,并准确测定了其残留量。该结果不仅为中药材的质量控制提供了重要数据支持,还为中药材的种植和加工过程提供了改进方向。

## 2.4 代谢物鉴定与药代动力学研究

质谱技术在代谢物鉴定和药代动力学研究中的应用同样具有重要意义。(1)药物代谢物鉴定。药物在体内的代谢过程中会产生一系列代谢产物。这些代谢产物往往具有不同的药理活性和毒性特征。质谱技术能够准确鉴定和量化药物在体内外的代谢产物,为理解药物的代谢途径和转化过程提供重要信息。通过比较药物原型和代谢产物的质谱图,研究人员可以揭示药物在体内的代谢规律和代谢途径,进而优化药物结构或给药方案以提高治疗效果和降低不良反应风险。(2)药代动力学研究。药代动力学是研究药物在体内吸收、分布、代谢和排泄过程的科学。质谱技术通过监测药物在体内的浓度变化曲线,可以全面了解药物在体内的动态过程和行为规律。结合药代动力学模型和数据处理方法(如PKSolver等软件工具),研究人员能够深入分析药物的吸收速率、分布范围、清除半衰期等关键参数,进而为制定合理的用药方案、优化药物剂型和给药频率提供科学依据<sup>[3]</sup>。

## 2.5 体内药物浓度监测与毒性研究

在药物治疗过程中,体内药物浓度的准确监测对于优化治疗方案、确保疗效和避免毒性反应至关重要。质谱技术以其高灵敏度和特异性,在体内药物浓度监测中发挥着不可替代的作用。(1)体内药物浓度监测。质谱技术能够实现对患者体内药物及其代谢产物的精确定量,为个体化用药提供依据。通过定期采集患者的血液或尿液样本,利用质谱技术测定其中药物及其代谢产物的浓度水平,可以评估药物的体内暴露情况和药代动力

学特性,进而调整药物剂量或给药方案,以达到最佳的治疗效果。这种个体化用药策略有助于减少药物过量或不足导致的毒性和不良反应,提高患者的生活质量<sup>[4]</sup>。

(2) 毒性研究。药物在体内代谢过程中可能产生一些毒性代谢产物,这些代谢产物可能对机体造成损害。质谱技术通过监测体内毒性代谢产物的生成和消除情况,可以评估药物的毒性风险,并为药物安全性评价提供重要数据支持。此外,质谱技术还可以用于研究药物对生物分子的影响,如DNA损伤、蛋白质表达变化等,进一步揭示药物的毒性机制和作用靶点。这些信息有助于科学家开发更安全、有效的药物,为临床用药提供更安全的选择。

### 3 质谱检测技术在化学制药中的优势与挑战

#### 3.1 优势分析

(1) 灵敏度高、分析速度快、分离效能好、高特异性。在化学制药中,灵敏度是至关重要的。质谱技术能够检测到极微量的化合物,这对于新药筛选、药物残留检测以及药物杂质分析等方面具有重大意义。分析速度快则意味着能够在短时间内处理大量样品,加速药物研发进程。同时,其出色的分离效能能够精准地将药物中的各成分进行有效分离,为后续的定量分析和结构解析提供了清晰的图谱。而高特异性则确保了检测结果的准确无误,避免了因交叉反应或误判而导致的错误结论。

(2) 能够提供丰富的结构信息和定量分析数据。质谱技术不仅能够定性分析样品中的化合物种类,更能提供丰富的结构信息。通过对质谱图谱的解析,研究人员可以获得化合物的分子量、分子式、官能团种类及位置等详细数据,这对于药物合成路径的优化、药物构效关系的研究以及药物作用机制的探讨具有重要意义。此外,结合定量分析方法,质谱技术还能准确测定样品中各组分的含量,为药物质量控制、药物剂量调整及药物疗效评估提供了可靠依据。

#### 3.2 面临的挑战

(1) 仪器成本高、操作复杂、需要专业人员操作和维护。质谱仪器的购置成本高昂,是制约其在某些小型

科研机构或制药企业普及的主要因素之一。此外,质谱技术的操作复杂性也不容忽视。从样品的预处理、仪器的调试到数据的采集和处理,每一个环节都需要专业人员精心操作。同时,为了保持仪器的良好性能和延长使用寿命,定期的维护和保养也是必不可少的。这些都对操作人员的专业素质和技能水平提出了较高要求。(2) 数据处理和分析复杂,对实验人员要求高。质谱数据的复杂性和海量性给数据处理和分析带来了巨大挑战。由于质谱图谱中包含了大量的信息点且这些数据之间往往存在复杂的关联和干扰关系,因此需要对数据进行深入的挖掘和分析以提取出有用的信息。这不仅要求实验人员具备扎实的化学基础知识和质谱分析技能还需要掌握先进的数据处理和分析方法如统计学、化学计量学等。同时实验人员还需要具备高度的责任心和严谨的科学态度以确保数据分析的准确性和可靠性。

#### 结束语

综上所述,质谱检测技术作为化学制药领域的重要分析工具,其应用范围广泛且深入,从药物发现、研发到生产、质控的每一个环节都发挥着不可替代的作用。随着技术的不断进步与创新,质谱检测技术的灵敏度、分辨率及通量将得到进一步提升,为化学制药行业带来更多可能性。我们有理由相信,在质谱检测技术的助力下,化学制药行业将实现更加精准、高效的发展,为人类健康事业贡献更多力量。

#### 参考文献

- [1]张璐,张煜,曹凌云.基于质谱技术的化学制药中残留药物分析现状与发展[J].中国药科大学学报,2020,(10):97-98.
- [2]董慕淮,龚晓欣,杨俊豪.质谱技术在化学制药领域的应用进展[J].中国医药导报,2019,(06):78-79.
- [3]李晓雨,朱心怡,郑凯宁.基于质谱技术的化学制药中多组分同时测定方法研究[J].分析科学学报,2020,(04):50-51.
- [4]刘彤.高分辨质谱技术在中药制剂中的应用研究[J].药学研究,2019,(06):45-46.