

毛细管区带电泳在药物分析中的研究进展

周卫强 (宜春学院配位催化研究所, 江西宜春 336000)

摘要 近年来, 有关毛细管区带电泳在药物领域中的相关研究骤增。综述了手性拆分中常用的环糊精类化合物手性选择剂的发展及其应用; 同时对毛细管电泳在手性药物分析中的应用进行了展望。

关键词 毛细管区带电泳; 手性选择剂; 药物分析

中图分类号 O646.1 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2007)30-09462-02

Research Advance in the Chiral Drug Analysis of Chiral Capillary Zone Electrophoresis

ZHOU Wei-qiang (Institute of Coordination Catalysis, Yichun University, Yichun, Jiangxi 336000)

Abstract In this review article the developments and applications of cyclodextrins were summarized due to the tremendous number of publications about chiral capillary zone electrophoresis (CZE) in the pharmaceutical field from 2004 to 2006. At the same time, some conditions were drawn and prospects of CE in chiral analysis were also drafted.

Key words Capillary zone electrophoresis; Chiral selectors; Drug analysis

在过去的10年里, 手性分离的研究已经引起了研究人员的极大关注。在手性分离中, 液相色谱分析法(Liquid chromatography, LC)和毛细管电泳法(Capillary electrophoresis, CE)仍然是最重要的两种分析技术。相比其他技术, CE具有高效快速, 样品、溶剂和手性选择剂低消耗, 可供选择的分离模式多等优点。在国际上, 有关手性CE方面的综述每年均有大量文献报道^[1-2]。近几年来, 手性分离的基本原理进展不快, 但手性选择剂已经得到了很大的发展。因此, 笔者综述了2004~2006年手性拆分中常用的环糊精类化合物手性选择剂的发展及其应用, 并对手性选择剂的发展进行了阐述。

1 环糊精类化合物

到目前为止, 环糊精类化合物(Cyclodextrins, CDs)仍然是最重要的一类手性选择剂。CDs是由多个吡喃葡萄糖单元以1,4糖苷键首尾相连形成的环状低聚糖, 分子具有中空的圆台状结构, 空腔内相对疏水; 与手性分子形成稳定常数不同的包合物, 从而导致分离。在以前的研究中有几乎一半使用了CDs, 主要原因是CDs具有相当高的手性拆分能力, 并且具有很多供研究者选择的品种。同时, 一些新的CDs衍生物也将在市场上出现。CDs主要包括电中性CDs和带电CDs, 而带电CDs包括阴离子CDs和阳离子CDs。

1.1 电中性CDs 2004年, Lin等^[3]合成了一种新的CDs: 2-O-acetyl-2-O-hydroxypropyl- β -CD(AHP-CD)。相比其他3种CDs: β -CD, dimethyl- β -CD(DM-CD, DS~1.8)和hydroxypropyl- β -CD(HP-CD, DS~4.0), AHP-CD具有更好的对映选择性。之后, 他们又合成了2-O-(2-hydroxybutyl)- β -CD(HB-CD)^[4], 研究发现, HB-CD(DS~3.0或DS~4.0)比 β -CD和HP-CD(DS~4.0)具有更好的手性选择性。当DS<3.0时, HB-CDs表现出更好的对映拆分能力。尽管新的CDs不断出现, 但传统的CDs依旧受到研究者的青睐。

在电中性CDs中, 随机取代的HP-CD是最普通的CDs之一。Bishop等^[5]在20 mmol/L HP-CD(DS~4.9)磷酸钠缓冲液(pH值2.8)中进行手性CE实验。这种方法可以将6种哌嗪类化合物和4种安非他明类化合物完全分开, 并可以对

6种哌嗪类化合物进行定量分析。Pablos等^[6]采用13种不同的中性CDs和阴离子CDs对乙酰乙酸对映异构体进行研究, 结果表明, HP-CD的选择性最好。

与羟丙基取代的CDs一样, 甲基取代CDs也受到手性研究者的喜爱。在药物分离中, Nevado等^[7]采用随机取代甲基-CD为手性选择剂, 成功建立了对奥美拉唑(Omeprazole)手性定量分析方法。同时, Schmitt等^[8]对随机取代CDs的手性分离方法的可行性进行了肯定。

1.2 带电CDs 相对中性CDs, 带电CDs通常具有更高的拆分能力。带电CDs与样品分子之间存在较强的静电引力。因此, 通常选择带有与样品离子相反电荷的CDs作为手性选择剂。

1.2.1 阴离子CDs 普遍使用的阴离子CDs包括硫酸化、磺化及羧基化衍生的CDs; 而琥珀酰化及磷酸化的衍生物CDs应用较少。一种新型的琥珀酰化CDs被合成出来并应用于拆分儿茶酚胺类药物对映体, 只有特布他林对映体得到了有效分离, 显然, 其手性拆分能力不如现有的 β -CDs。最常用的磺化CDs乃是磺丁基- β -CDs(DS~4.0和DS~7.0)^[9]。在羧基化CDs中, 羧甲基- β -CD(CM-CD)和羧甲基- β -CD(CM-CD)经常使用。在此期间, Culha等^[10]合成了一种新的羧基化衍生物6-O-羧甲基2,3-二O-甲基- β -CD(CDM-CD, DS~1.0)并已商业化。在18种不同的位置异构体的二羟基萘的分离实验中, CDM-CD相比七(2,3-二O-甲基6-O-磺基)- β -CD和CM-CD, 具有更强的分离能力。

硫酸化CDs应用于各类对映体的手性拆分均获得良好的分离效果, 显示出强劲的手性分离和识别能力。硫酸化CDs一般有两种形式: 随机取代的硫酸化CDs和单一异构体的硫酸化CDs。Mikš等^[11]使用5 ng/ml随机取代的硫酸化- β -CDs在25 mmol/L吗啉乙磺酸缓冲溶液中, 成功地对西替利

进行了手性分离。Feckhaut等^[12]以0.4 ng/ml七(2,3-联乙醚6-硫酸基)- β -CD(HDAS-CD)为手性选择剂, 在75 mmol/L(pH值2.5)的三乙醇胺-磷酸盐缓冲溶液中, 拆分了2种以上的西替利对映体。然而, 随机取代的硫酸化CDs长期以来一直存在批间差异大的问题。为克服这一缺点, Vigh等在1997~1998年间合成出了单一异构体的硫酸化CDs, 并已使之商业化。硫酸化CDs一般在C6位有硫酸基取代, 此外在

作者简介 周卫强(1978-), 男, 江西吉安人, 硕士, 讲师, 从事药物分析方面的研究。

收稿日期 2007-08-10

C2、C3 位也可有此取代。近年来, Busby 等^[13] 又合成了3 种硫酸化 CDs [分别为六(6- 硫酸基)- - CD, 六(2,3- 二甲基6- 硫酸基)- - CD 和七(2- 甲基3- 乙酰基6- 硫酸基)- - CD] 。与随机取代的硫酸化 CDs 相比, 这类衍生物除了具有更加优良的批间重现性外, 其在有机相中的溶解性也大大提高, 因此成为非水毛细管电泳(NACE) 中的良好手性选择剂。另外, 七(2,3- 二乙酰基6- 硫酸基)- - CD(HDAS) 和七(2,3- 二甲基6- 硫酸基)- - CD(HDMS) 在 NACE 中成为最重要的 CDs。由于七6- 硫酸基 - CD 在 pH 值 2.5 和 9.5 的缓冲液里能和中性、弱酸性、强碱、弱碱以及两性分析物发生很强的络合, 因此, Rodríguez 等^[14] 用七6- 硫酸基 - CD 作为手性选择剂, 在 pH 值 9.6 的缓冲溶液中分离了狂犬病药物中的 4 种异构体。

1.2.2 阳离子 CDs。与阴离子 CDs 相比, 阳离子 CDs 应用相对较少。Lin 等^[15] 合成了一种新的阳离子 CDs 2- O(2- 乙氨基亚胺丙基)- O 羟丙基 - CD(2- AIPHP - CD) 。并对 CDs 在酸性化合物对映体中作为手性选择剂进行了实验, 结果表明, 2- AIPHP - CD 相对典型的 - CD、HP - CD 和 DM - CD 具有更高的拆分能力。然而, 和其他的阳离子 CDs 相似, 为避免 CDs 黏糊在毛细管壁上, 聚丙烯酰胺涂层毛细管必须具备。Muderawan 等^[16] 合成了 16 种 6- 位咪唑基、吡 基、季铵盐分别取代的阳离子型衍生物, 用于 Dansyl- 氨基酸对映体的拆分实验, 结果表明, 它们都具有比 - CD 更强的手性拆分能力和更高的水溶性。同时也合成了单 6- N 烯丙基胺 6- 脱氧 - CD 氯化物^[17], 其用于氨基酸和 Dansyl- 氨基酸对映体的拆分。此外, 新合成的单 6^A- 丁基铵 6^A- 脱氧 - CD (BuAM - CD) ^[18] 在酸性水溶液里可以对 - 羟基酸、羧酸和两性物质进行手性拆分。

2 展望

在手性分离中, CE 是一门非常重要的技术。和 LC 相比, CE 的主要缺陷是: 定量精密度低于 HPLC, 采用电动进样和外标法定量时的峰面积精密度和定量精密度尤其难以接受。毛细管电泳柱上检测光程短, 其浓度灵敏度比 HPLC 低 1 ~2 个数量级。然而, 由于手性 CE 的拆分能力和功能性比手性 LC 高, 所以 CE 仍然是一门重要的手性分析技术。目前, 大量的手性选择剂已经合成、表征、测试和应用。关于合成具有更好的对映异构拆分、可再生性强、溶解度高或与 MS 联用时具有更高兼容性的 CDs 数量在不断增加。这些发展将会巩固手性 CE 的优势和克服其不足。此外, CE IIF 和 CE MS 方法能够提高手性 CE 的灵敏度。另一方面, 用于单一异构体 CDs 或分子胶束的可再生的选择剂的发展, 将会提高手性 CE 方法的重现性。关于手性识别的机理问题, 还需进一步去探索。如果能够解决手性识别所遗留的问题, 将能很快地选择手性选择剂类型、浓度和确定影响分离的其他因素。因此, 在药物分析发展领域中, 所有这些趋势

将会为手性毛细管电泳开辟一个新的前景。

参考文献

- [1] GÜRTZ G, SCHMID M G. Recent advances in chiral separation principles in capillary electrophoresis and capillary electrochromatography [J]. *Electrophoresis*, 2004, 25: 3981 - 3996.
- [2] 吴娟芳, 陈令新, 罗国安, 等. 毛细管电泳技术在药物分析中的应用研究进展[J]. *药学学报*, 2006, 41(5): 385 - 389.
- [3] LIN X L, ZHU C F, HAO A Y. Evaluation of newly synthesized derivative of cyclodextrin for the capillary electrophoretic separation [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1059: 181 - 189.
- [4] ZHAO M G, HAO A Y, HE J, et al. New cyclomaltoheptaose (- cyclodextrin) derivative 2- O(2- hydroxybutyl) cyclomaltoheptaose: preparation and its application for the separation of enantiomers of drugs by capillary electrophoresis [J]. *Carbohydr Res*, 2005, 340: 1563 - 1565.
- [5] ESHOPS C, MCCORD B R, GRAIZ S R, et al. Simultaneous separation of different types of amphetamine and piperazine designer drugs by capillary electrophoresis with a chiral selector [J]. *J Forensic Sci*, 2005, 50: 326 - 335.
- [6] DE PABLOS R R, GARCIA- RUIZ C, CREGO A L, et al. Separation of etofolac enantiomers by capillary electrophoresis. Validation and application of the chiral method to the analysis of commercial formulations [J]. *Electrophoresis*, 2005, 26: 1106 - 1113.
- [7] NEVADO J J B, PENALVO G C, DORADO R M R. Method development and validation for the separation and determination of omeprazole enantiomers in pharmaceutical preparations by capillary electrophoresis [J]. *Anal Chim Acta*, 2005, 533: 127 - 133.
- [8] SCHMITT U, ERTAN M, HOLZGRABE U. Chiral capillary electrophoresis: Facts and fiction on the reproducibility of resolution with randomly substituted cyclodextrins [J]. *Electrophoresis*, 2004, 25: 2801 - 2807.
- [9] GROOM C A, HALASZ A, PAQUET L, et al. Detection of nitroaromatic and cyclic nitramine compounds by cyclodextrin assisted capillary electrophoresis quadrupole ion trap mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1072: 73 - 82.
- [10] CULHA M, SCHELL F M, FOX S, et al. Evaluation of newly synthesized and commercially available charged cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) for capillary electrokinetic chromatography [J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339: 241 - 249.
- [11] MIKUS P, VALASKOVA I, HAVRA NEKE. Enantioselective analysis of cetirizine in pharmaceuticals by cyclodextrin mediated capillary electrophoresis [J]. *J Sep Sci*, 2005, 28: 1278 - 1284.
- [12] ECKHAUT A V, MICHOTTE Y. Chiral separation of cetirizine by capillary electrophoresis [J]. *Electrophoresis*, 2006, 27: 2376 - 2385.
- [13] BUSBY MB, VIGH G. Synthesis of heptakis(2- O methyl- 3- O acetyl- 6- O sulfo)- cyclomaltoheptaose, a single-isomer, sulfated - cyclodextrin carrying non- identical substituents at all the C2, C3, and C6 positions and its use for the capillary electrophoretic separation of enantiomers in acidic aqueous and methanolic background electrolytes [J]. *Electrophoresis*, 2005, 26: 1978 - 1987.
- [14] RODRIGUEZ S A, JERFY M, SARACENO R. Capillary electrophoresis chiral separation for enantiomeric purity determination of a basic drug in pharmaceutical formulations [J]. *Chromatographia*, 2006, 64: 369 - 374.
- [15] LIN X L, ZHU C F, HAO A Y. Enantiomeric separations of some acidic compounds with cationic cyclodextrin by capillary electrophoresis [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 517: 95 - 101.
- [16] MUDERAWAN I W, CNG T T, TANG W H, et al. Synthesis of ammonium substituted - cyclodextrins for enantioseparation of anionic analytes [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46: 1747 - 1749.
- [17] TANG W H, MUDERAWAN I W, CNG T T, et al. Enantioseparation of dansyl amino acids by a novel permanently positively charged single-isomer cyclodextrin: Mono- 6- N- dylammonium- 6- deoxy- - cyclodextrin chloride by capillary electrophoresis [J]. *Anal Chim Acta*, 2005, 546: 119 - 125.
- [18] TANG W H, MUDERAWAN I W, CNG T T, et al. A family of single-isomer positively charged cyclodextrins as chiral selectors for capillary electrophoresis: Mono- 6- A- Butylammonium- 6- deoxy- - cyclodextrin tosylate [J]. *Electrophoresis*, 2005, 26: 3125 - 3133.