

# 色谱技术在手性药物分离研究中的应用

刘流 姚平 张周菊  
(湖北丽益医药科技有限公司,湖北武汉 430000)

**摘要:**手性药物在药物研发、临床治疗和药品监管中至关重要。其分子中的手性中心导致不同对映体药效和毒性各异,因此需有效分离纯化。色谱技术作为成熟高效的分离手段,广泛应用于手性药物分离。该技术通过利用吸附、分配、离子交换等机制在固定相和流动相中的行为差异实现分离,具有高效性、高选择性、高分辨率及操作简便等优点,成为手性药物分离领域的关键技术。

**关键词:**色谱技术;手性药物;分离研究

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:3006-0036(2025)03-0017-03

DOI: 10.12462/FMR.issn3006-0036.2025.03.006

## Application of Chromatographic Technology in Chiral Drug Separation Research

Liu Liu, Ping Yao, Zhouju Zhang

(Hubei Liyi Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Wuhan, Hubei 430000)

**Abstract:** Chiral drugs are crucial in drug development, clinical treatment, and drug regulation. The chiral center in its molecule results in varying pharmacological and toxic effects for different enantiomers, thus requiring effective separation and purification. Chromatography technology, as a mature and efficient separation method, is widely used in the separation of chiral drugs. This technology achieves separation in the stationary and mobile phases by utilizing mechanisms such as adsorption, distribution, and ion exchange. It has the advantages of high efficiency, high selectivity, high resolution, and easy operation, and has become a key technology in the field of chiral drug separation.

**Keywords:** chromatographic technology; chiral drugs; separation research

在现代药物研发领域,手性药物占据着日益重要的地位。由于手性异构体在生物活性、药代动力学及毒理学性质上往往存在显著差异,实现手性药物的有效分离,精准获取单一手性构型的药物成分,成为保障药物安全性与有效性的关键环节。色谱技术,作为一种强大的分离分析手段,凭借其高分辨率、高灵敏度以及可操作性强等独特优势,已成为手性药物分离研究中不可或缺的工具。它不仅为手性药物的质量控制提供了可靠方法,更为新型手性药物的研发开辟了新路径。本文将深入探讨色谱技术在手性药物分离研究中的优势,剖析其应用,以期为推动手性药物领域的进一步发展提供有益参考。

## 1 色谱法在手性药物分离中的优势

### 1.1 高效性与高分辨率

在现代药物分析与研发领域,色谱法,尤其是手性色谱法,凭借其卓越性能,成为分离手性药物对映体的核心技术手段。手性药物的对映体虽结构相似,但其在生物体内的

活性、代谢途径及毒性表现却大相径庭,因此实现高效分离意义重大。手性色谱法的精妙之处在于,借助手性站点与手性分子间的特异性相互作用,利用手性固定相或手性添加剂,精准地对复杂混合物中的手性分子施展选择性吸附与分离操作。手性固定相犹如一双双“分子级的手”,能依据对映体空间结构的细微差别,在流动相带动样品流经固定相时,与不同构型的手性分子产生强弱各异的结合力,从而引导它们以不同速率迁移,最终达成高分辨率的分离效果。

在众多手性色谱技术中,高效液相色谱(HPLC)旗下的手性固定相法应用极为广泛。科研人员可依据目标手性药物的结构特性,灵活选用多糖类、环糊精类等不同类型的手性固定相,搭配适宜的流动相体系,对诸如心血管、神经类等复杂手性药物进行深度剖析与制备分离,实现高纯度产品的获取。而手性流动相添加剂法同样独具魅力,通过在流动相中添加手性配体、环糊精衍生物等添加剂,与手性药物对映体形成可逆性、稳定性有别的复合物,促使其在色谱

**作者简介:**刘流,硕士,药物分析检测工程师,研究方向为药物分析;姚平,本科,分析研究员,研究方向为药物分析;张周菊,硕士,药物研制与注册高级工程师,研究方向为药物分析。

柱中实现分离。这一方法操作相对简便,成本可控,常被用于新药研发初期的快速筛选以及一些结构特殊手性药物的分离分析工作,为手性药物领域的发展持续注入活力。

## 1.2 高选择性

在药物研发与生产领域,色谱法在手性药物分离工作中展现出无可比拟的高选择性。手性药物的独特之处在于分子内存在手性中心,这使得其拥有两种对映体,看似结构相近,实则生物活性、药理作用及毒性上大相径庭。当手性药物样品进入色谱柱,流动相带动其前行。此时,因不同对映体空间构型有别,与固定相接触时,吸附与分配行为截然不同。固定相中的特定基团会依据对映体细微结构差异,产生强弱各异的相互作用,如范德华力、氢键等,致使对映体迁移速率不同,先后流出,实现精准分离。凭借这一特性,色谱法能够像精密仪器一般,清晰分辨手性药物不同对映体。在药物研发环节,助力科研人员筛选优质成分;于质量控制阶段,保障产品对映体纯度与比例达标,为药物研发和质量管控提供坚实保障。

## 1.3 操作简便与成本低廉

相较于诸多传统或新兴的分离技术,色谱法在实际应用中彰显出操作简便与成本较低的显著优势。从操作层面来看,色谱法的流程并不繁杂,它无需搭建结构复杂、操作难度高的设备装置,也无需执行冗长烦琐的步骤。在日常运行时,技术人员只需将待分离样品注入特定的色谱柱,通过调节适宜的流动相流速与组成,便可开启分离进程,这一特性使其尤为契合大规模生产的节奏,能高效、稳定地处理大量样品。在成本方面,随着科技的持续革新以及方法的深度优化,色谱法的成本呈逐年下降趋势。例如,新型色谱柱材料的研发降低了耗材成本,智能化的仪器控制系统减少了人力投入,这些改进让色谱法在实现高效分离的同时,大幅削减了总体运行成本,使其在实际应用场景中,无论是小型科研机构,还是大型工业化生产企业,都极具经济可行性,成为众多分离需求场景下的优选技术方案。

# 2 色谱技术在手性药物分离中的应用

## 2.1 高速逆流色谱法

HSCCC是液-液萃取分配色谱技术,无需固体载体,利用两相溶剂在螺旋管内建立平衡分离手性异构体。特点:液-液系统,充分接触,提高制备量。成本低、效率高、制备量大、适用范围广,适用于手性药物分离。

孙根林等开发了单识别闭路循环高速逆流色谱法拆分雌马酚对映体<sup>[1]</sup>。采用TBE-300B仪器,液-液萃取确定正

己烷、乙酸乙酯和水相(3:7:10)为溶剂体系,含0.1mol/L HP- $\beta$ -CD(pH7.5),平衡温度5℃。闭路循环洗脱下,分离20mg雌马酚对映体,纯度>98.5%,回收率86%~90%,得左旋8.6mg,右旋9.0mg。

Zhang P等用 $\beta$ -环糊精作手性选择剂,建立溴苯那敏对映体循环高速逆流色谱分离法<sup>[2]</sup>。筛选溶剂体系为正己烷/乙酸异丁酯/磷酸盐缓冲液(2:4:6),优化分离条件。最佳条件:羧甲基- $\beta$ -环糊精0.01mol/L, pH7.5,温度5℃,(+/-)-溴苯那敏有效分离,纯度>99%,回收率88%和85%。

## 2.2 高效液相色谱法

HPLC是手性药物分离与定量分析的主流技术,用于光学结构研究,优势包括操作便捷、高选择性、低检测限、快速分析。分离手性对映体有直接法(依赖CSP如环糊精衍生物)和间接法(通过衍生试剂预处理,生成非对映异构体,利用保留时间差异分离)。

刘静等开发HPLC方法分离测定手性农药噁唑酰草胺异构体<sup>[3]</sup>。优化色谱参数,用Caprichiral ADS-H柱,甲醇-水(95:5)为流动相,流速0.5mL/min,进样5 $\mu$ L,柱温30℃,分离(S/R)-噁唑酰草胺,分离度2.65,适用于定性分析。

张高雅等则建立了测定艾拉戈克钠原料药中手性异构体的HPLC方法<sup>[4]</sup>。他们选用了CHIRALPAK ZWIX(-)两性离子交换色谱柱,以甲醇-乙腈-水-甲酸-二乙胺(170:810:20:0.38:0.52, V/V)为流动相,检测波长为270nm,流速为0.5mL/min,进样量为10 $\mu$ L,柱温设为25℃。该方法能够有效分离艾拉戈克钠与其手性异构体,准确测定异构体含量,为药品质量控制提供了有力支持。

覃信铭等研究者则利用 $\beta$ -环糊精有机骨架材料的手性固定相,构建了一种反相HPLC体系,用于拆分手性药物多沙唑啉和羟丙哌嗪的对映体<sup>[5]</sup>。他们通过探究流动相配比、缓冲溶液pH值和浓度以及流速等色谱条件,优化了分离效果。在最佳条件下,多沙唑啉和羟丙哌嗪的对映体均在6分钟内实现了基线分离,分离度分别为1.51和1.19。

## 2.3 气相色谱法

GC适用于低沸点、挥发性手性药物分离。手性分离中,GC有间接法(手性衍生化)和直接法。间接法用衍生化试剂转化对映体为非对映异构体分离;直接法加手性物质,利用不同吸附分离对映异构体。

武鹏等人开发了气相色谱法来手性分离柠檬烯中的D-柠檬烯和L-柠檬烯<sup>[6]</sup>。由于这两种柠檬烯的沸点相近,他们选择了Restek Rt- $\beta$  DEXse手性毛细管色谱柱进行拆分,并通过优化升温程序,确定了初始温度为80℃并保持15分

钟,然后以20°C/分钟的速率升温至220°C并保持5分钟的升温程序,成功实现了D-柠檬烯和L-柠檬烯的有效分离,且分离效果和峰形均表现良好。

林桂就等人则采用气相色谱法对手性药物中间体4-苯基-2-丁醇中的(R)-(-)/(S)-(+)-4-苯基-2-丁醇进行了分离和定量分析<sup>[7]</sup>。他们研究了不同手性固定相的分离效果,最终确定采用 $\beta$ -环糊精键合二甲基硅氧烷的Cp-Chirasil-Dex CB手性毛细管色谱柱进行分离,并优化了升温程序,即初始温度设为110°C并保持40分钟,然后以60°C/分钟的速率升温至120°C并保持8分钟。该方法能够较好地分离(R)-(-)/(S)-(+)-4-苯基-2-丁醇对映体,且分析结果稳定。

李会香等人则采用手性气相色谱法分离测定了野菊花中的龙脑对映体(+)-龙脑和(-)-龙脑<sup>[8]</sup>。他们使用了Varian CP-Chirasil-Dex CB手性毛细管柱进行分离,并优化了升温程序条件。确定的升温程序为初始温度60°C并保持1分钟,然后以20°C/分钟的速率升温至120°C并保持8分钟,再以相同的速率升温至200°C并保持10分钟,成功实现了龙脑两个异构体的有效分离。

#### 2.4 毛细管电色谱法

CEC融合CE高分离效能与HPLC高选择性,结合分配系数与迁移速率差异两种机制。作为经济高效的微柱电分离技术,CEC在手性药物分离中展现低成本、高效率、高选择性优势,适用于痕量对映体和复杂混合物的精确分离分析。

贾文燕等人成功合成了一种带有羟基功能基团的单一手性多孔有机笼材料,并利用动态涂渍技术将其制备成开管毛细管电色谱柱<sup>[9]</sup>。他们深入研究了分离电压、缓冲溶液浓度和pH值等参数对手性拆分效果的影响,最终建立了一种能够有效拆分二氢黄酮、吡啶酮、萘普生和3,5-二硝基-N-(1-苯乙基)苯甲酰胺这四种手性化合物的CEC方法。实验结果显示,这四种手性化合物在该CEC拆分条件下均达到了良好的基线分离,分离度分别高达2.99、2.10、2.58和3.59。

唐艺旻等人则开发了一种毛细管电色谱-电喷雾电离-飞行时间质谱联用技术,用于分离分析盐酸地尔硫卓和盐酸维拉帕米混合手性药物<sup>[10]</sup>。他们采用了自制的 $\beta$ 环糊精衍生物电色谱整体柱,在pH值为4.50、浓度为20mmol/L的

NH<sub>4</sub>Ac缓冲溶液中,以20kV的运行电压、20°C的分离温度和5kPa×3s的压力进样条件下,成功实现了市售盐酸地尔硫卓和盐酸维拉帕米混合手性药物对映体的基线分离,为混合手性药物的拆分和检测提供了一种有效的方法。

### 3 结论

色谱技术作为一种高效、高选择性的分离手段,在手性药物分离研究中发挥着至关重要的作用,随着技术的不断进步和方法的优化,色谱技术在手性药物分离中的应用将更加广泛和深入。

#### 参考文献:

- [1]孙根林. 高速逆流色谱分离手性药物的研究[D]. 长沙:湖南大学,2015.
- [2]ZHANGP, XIEX, TANGK, et al. Chiral separation of brompheniramine enantiomers by recycling high-speed countercurrent chromatography using carboxymethyl- $\beta$ -cyclodextrin as a chiral selector [J]. Journal of Separation Science, 2016, 39(12): 2300-2306.
- [3]刘静,白巧秀,李刚,等. RP-HPLC法分离噁唑酮草胺对映异构体[J]. 农药,2022,61(6):420-422+433.
- [4]张高雅,厉廷有,田帅华,等. HPLC法测定艾拉戈克钠原料药中手性异构体的研究[J]. 药学与临床研究,2023,31(2):124-127.
- [5]覃信铭,陆金富,潘玉,等. 多沙唑酮和羟丙咪唑对映体的HPLC手性柱拆分[J]. 山东化工,2022,51(11):121-124.
- [6]武鹏,石凯威,高歆越,等. 柠檬烯异构体的气相色谱手性拆分和定量分析[J]. 农药科学与管理,2022,43(10):42-45.
- [7]林桂就,韦志明,黄平等. 气相色谱法测定不对称合成手性4-苯基-2-丁醇反应液中的3种组分[J]. 理化检验(化学分册),2016,52(12):1456-1458.
- [8]李会香,刘莎莎,雷杰. 手性气相色谱法测定野菊花中的龙脑对映体:推荐一个仪器分析实验[J]. 大学化学,2021,36(9):186-192.
- [9]贾文燕,唐明华,章俊辉,等. 多孔有机笼毛细管电色谱手性柱的制备及应用[J]. 色谱,2022,40(4):391-398.
- [10]唐艺旻,李英杰,高立娣,等. 毛细管电色谱-电喷雾电离飞行时间质谱分离分析盐酸地尔硫卓和盐酸维拉帕米混合手性药物[J]. 分析科学学报,2021,37(3):336-340.