

超临界流体色谱技术在药物分析领域的应用研究进展^Δ

张元^{1*}, 闫加庆¹, 刘敏¹, 周伟娥², 吴文杰³, 刘佳¹, 李国辉^{1#} (1. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021; 2. 《中国医药》编辑部, 北京 100029; 3. 中国检验检疫科学研究院食品安全研究所, 北京 100176)

中图分类号 R275.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0283-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.33

摘要 目的:为更好地促进超临界流体色谱(SFC)技术在药物分析工作中的应用提供参考。方法:以“超临界流体色谱”“SFC”“合相色谱”“UPC”“中药”“Supercritical fluid chromatography”“UltraPerformance convergence chromatography”等为关键词,组合查询在中国知网、万方数据库、维普数据库、Web of Science等数据库中收录的2012年1月—2017年6月发表的相关研究文献,进行归纳和总结。结果与结论:共检索到相关研究文献315篇,其中有效文献38篇。SFC技术实现分离主要原理是根据待测物在固定相和流动相两相中的分配系数不同,继而实现对待测物的先后洗脱。SFC技术在手性药物分析领域的应用主要涉及化学药手性成分拆分和中药手性成分拆分两个方面;在非手性药物分析领域的应用主要涉及天然产物分离及制备、代谢组学研究、维生素分离及测定和指纹图谱研究等方面。具有快速、高效、灵敏、环保等优点的SFC及其联用技术给药物成分的定性与定量分析提供了一条新的思路。

关键词 超临界流体色谱;药物分析;手性药物;非手性药物;研究进展

超临界流体色谱(Supercritical fluid chromatography, SFC)是指以超临界流体为流动相的一种色谱类型。考虑到超临界流体兼具液体的高密度和气体的低黏度,在分析化学领域,其可作为气相色谱(Gas chromatography, GC)和高效液相色谱(High performance liquid chromatography, HPLC)的有力补充,应用于多种不同种类化合物的分离测定。

SFC最早于20世纪60年代被分析化学工作者提

出^[1]。经过近20年的缓慢发展,空心毛细管柱式SFC于20世纪80年代早期被成功开发^[1],其出现加速了SFC技术的发展。随后,新型填充柱式SFC也应运而生,进一步加速了SFC技术在应用领域的发展。至21世纪初期,许多针对SFC技术在不同领域应用的研究文章相继发表^[2-3]。2012年3月,美国Waters公司推出了新型商品化的超临界流体色谱系统——超高效合相色谱(UltraPerformance convergence chromatography, UPC2)系统,同

- [11] WALLERSTEDT SM, BLADH L, AMSBERG J. A cost-effectiveness analysis of an in-hospital clinical pharmacist service[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(1): e000329.
- [12] SIMPSON SH, LIER DA, MAJUMDAR SR, et al. Cost-effectiveness analysis of adding pharmacists to primary care teams to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: results from a randomized controlled trial [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(7): 899-906.
- [13] GARWOOD CL, CURTIS KD, BELANGER GJ, et al. Preliminary data from a pharmacist-managed anticoagulation clinic embedded in a multidisciplinary patient-centered medical home: a coordinated quality, cost-savings model[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(3): 536-540.

- [14] 北京大学中国医药经济研究中心药品不良反应经济成本研究课题组. 药品不良反应直接经济成本研究[J]. *中国药物经济学*, 2007(2): 30-35.
- [15] GALLAGHER J, CARTH Y SM, LYNCH D, et al. Cost-outcome description of clinical pharmacist interventions in a university teaching hospital[J]. *BMC Health Services Res*, 2014, 14(1): 177.
- [16] GRAY DR, GARABEDIAN-RUFFALO SM, CHRETIEN SD. Cost-justification of a clinical pharmacist-managed anticoagulation clinic[J]. *Ann of Pharmacotherapy*, 2007, 41(3): 496-501.
- [17] YOU JHS, CHENG G, CHAN TYK. Comparison of a clinical pharmacist-managed anticoagulation service with routine medical care: impact on clinical outcomes and health care costs[J]. *Hong Kong Med J*, 2008, 14 (Suppl 3): S23-S27.

Δ 基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (No.2016-I2M-1-001)

* 药师, 硕士。研究方向: 药物分析及临床药学。电话: 010-87788040。E-mail: 13840149878@163.com

通信作者: 主任药师, 教授。研究方向: 药事管理及临床药学。电话: 010-87788573。E-mail: lgh0603@126.com

(收稿日期: 2017-10-30 修回日期: 2017-12-04)

(编辑: 孙冰)

时,基于亚2 μm 粒径填料的色谱柱也被开发出来^[4]。自此,SFC技术的应用得到飞速发展,且在实践中成功与蒸发光散射检测器、红外检测器、荧光检测器等多种检测器联用^[5-6]。其中,SFC与质谱(MS)联用具有灵敏度高、绿色环保等优势,在分析化学领域引起了极大的关注^[7-8]。目前,SFC技术已被广泛应用于各个领域,如食品安全领域、环境分析领域、临床及生物样本分析领域^[9-10],而在药品及制剂质量控制与分析领域亦得到了广泛的应用,为推动该领域的技术进步作出了贡献^[11-12]。本研究中,笔者以“超临界流体色谱”“SFC”“合相色谱”“UPC”“中药”“Supercritical fluid chromatography”“UltraPerformance convergence chromatography”等为关键词,组合查询在中国知网、万方数据库、维普数据库、Web of Science等数据库中收录的2012年1月—2017年6月发表的相关研究文献(共检索到相关研究文献315篇,其中有效文献38篇),进行归纳和总结,以期为更好地促进SFC技术在药物分析工作中的应用提供参考。

1 SFC基本原理及特点

SFC对待测物实现分离主要原理是根据待测物在固定相和流动相两相中的分配系数不同,继而实现对待测物的先后洗脱。早期SFC系统由于设备很难控制超临界流体压力,常导致色谱分离性能不稳定,限制了该技术的推广和应用^[13]。近些年来,随着流体传输设计、温度和压力控制等技术的创新,SFC系统压力得以精准控制,加之超临界流体具有扩散和传质速率快、黏度低的特点,可弥补GC和HPLC系统在分析功能上的不足。

不同于传统的GC和HPLC,SFC流动相是一种介于气体和液体之间的超临界流体^[13],兼有液体的高密度和气体的低黏度优势。很多物质均已被证明能够达到超临界流体状态,目前,已有超过1 000种物质被确定了超临界参数,常见的包括CO₂、CCl₂F₂、N₂O等^[14]。由于SFC中流动相的使用量很小,早期很多物质均被采用作为SFC的流动相,甚至一些有毒、贵重的流体。但随着新型设备被成功开发,绝大多数流体现已很少采用,而考虑到CO₂无毒无害、易于获得且达到超临界所需温度和压力条件较容易实现,目前绝大多数情况下均采用其作为SFC的流动相。既往SFC多用于非极性或弱极性物质的测定,主要考虑到超临界CO₂流体的极性较低。近年来通过将甲醇等极性试剂加入CO₂中,以增加超临界流动相的极性,从而增加了SFC对极性物质的溶解和洗脱能力,使其应用范围大大扩展。

同时,填充柱的出现也很大程度上推动了SFC的发展。相比HPLC流动相为液体,SFC所用超临界流体具有高扩散性和低黏性的优势,因此分离速度显著加快;并且,与液体流动相密度受温度和压力影响较小不同,

超临界流体密度随温度和压力的变化会出现较大的变化,导致流动相的溶剂化能力出现较大程度的变化。鉴于此,除了可通过改变流动相种类以及调整添加剂的使用量对待测化合物的保留情况进行调节以外,还可以通过调整温度、压力(通过控制系统内背压实现)等影响流动相密度的因素较轻松地对待测化合物的保留情况进行调节。

2 SFC技术在手性药物分析领域的应用

手性物质在自然界中广泛存在^[15],目前临床使用的药物中约有50%为手性药物。关于手性对药物药效的影响目前已有较多研究,手性药物中一对对映异构体不仅在临床疗效方面有较大差异,而且会导致严重程度不一的不良反应,部分手性异构体不良反应甚至完全不同^[16]。与此同时,在进行药动学研究时,手性药物在体内的药动学参数可呈现完全不同的特点。鉴于此,对手性药物进行拆分测定,不仅对药物的质量评定、治疗效果和不良反应预测有重要意义,而且对于新药开发也能发挥重要的作用^[17]。

目前,SFC技术在手性药物拆分方面已取得了较大进展,在化学药对映异构体拆分、天然产物手性分析以及药物代谢组学研究和药物指纹图谱研究等方面,均获得了较广泛的应用。在手性药物拆分时,SFC流动相主要采用CO₂,而固定相则种类较多,早期其手性固定相填料主要参考GC和HPLC手性固定相,此后一些新型的手性固定相则相继问世。据报道,目前使用的SFC手性固定相已逾1 000种,常见的有多聚糖衍生物类手性固定相、环糊精类手性固定相、大环内酯类抗生素类手性固定相、Pirkle型手性固定相等^[12]。

2.1 SFC技术在化学药手性成分拆分中的应用

既往在进行化学药手性成分拆分的时候较多考虑传统HPLC方法,但随着SFC技术发展,研究者发现相较传统HPLC方法,SFC方法在分离手性药物的时候具有很大优势:对于部分手性药物SFC不仅分离效能比HPLC更高,而且能显著缩短分离时间。因此,目前很多研究者在进行手性药物拆分时均会首先考虑进行SFC方法的尝试。

戴涛等^[18]采用SFC技术实现了对齐留通对映异构体的有效分离,试验中对比了5款不同类型色谱柱,最终选定Chiral-pak® AD H色谱柱作为分离柱;同时在该柱上考察了改性剂的种类、浓度、温度及背压等不同因素对分离效果的影响,最终选定改性剂为18%异丙醇,背压为140 bar(1 bar=100 kPa),温度为303 K。在该条件下,可实现对齐留通对映异构体最佳分离,分离度高达11.5。金薇等^[19]建立了拆分左乙拉西坦及其右旋异构体的SFC方法,分别考察了改性剂、背压、柱温和流速等因

素对分离效果的影响,采用Chiralcel OD色谱柱,12%无水乙醇的CO₂为改性剂,流速为2.0 mL/min,背压为15 MPa,柱温为40 ℃,使待测化合物得到最好的分离。金薇等^[20]还建立了对依折麦布及其*R*-对映体的SFC手性拆分方法,同样采用Chiralcel OD色谱柱,以超临界CO₂-含0.1%三氟乙酸的0.1%三乙胺的甲醇(90:10, V/V)为流动相,背压为15 MPa,柱温为35 ℃,流速为3.0 mL/min分离依折麦布及其*R*-对映体,取得了较好的拆分效果。罗英豪^[21]采用SFC方法对萘普生对映体进行拆分,以萘普生对映体的分离时间、容量因子、分离度为考察指标,优选手性色谱柱、流动相中极性添加剂种类及占比、背压和柱温等条件,最终选用Chiralpak[®] AD-H手性色谱柱,20%异丙醇为改性剂,背压170 bar,柱温20 ℃。在此条件下萘普生对映体分离度高达4.31,分离因子为1.90,且精密度、稳定性和重复性等相关指标均满足检测需求。杨杰锋等^[22]采用SFC方法分离和测定了碘帕醇的对映异构体的含量,选用Chiralpak[®] OD-H手性色谱柱,以CO₂-甲醇(89:11, V/V)为流动相,结果*R*-碘帕醇与*S*-碘帕醇分离度良好,该法对*R*-碘帕醇质量浓度在0.2~1.2 mg/mL范围内线性关系良好,精密度、回收率等方法学参数均满足检测需求。研究者还对比了现行*R*-碘帕醇含量限制的标准,提出可考虑将直接定量方法引入对*R*-碘帕醇含量的控制。

SFC方法相比HPLC方法在拆分手性异构体时具有较多优势,不仅对单对手性化合物分离效能高、分析时间短,对于多对手性化合物的同时分离也能取得较为满意的效果。庾莉菊等^[23]建立了同时测定盐酸兰地洛尔中立体异构体含量的SFC方法。盐酸兰地洛尔具有2个手性中心,除临床常用的*S,S*-异构体外,还有3个立体异构体。该法选用Chiralpak[®] IF手性色谱柱,以CO₂为流动相,甲醇-正丁醇-乙腈(1:1:1, V/V/V)+0.5%氨水为助溶剂,梯度洗脱。在该色谱条件下,盐酸兰地洛尔的*R,R*-异构体、*R,S*-异构体和*S,R*-异构体可以达到基线分离,方法检测限分别为0.3、0.4和0.3 mg/L,能满足盐酸兰地洛尔样品中3个立体异构体检测的相关要求。李冬艳等^[24]采用6种多糖类手性固定相实现了对11种手性化合物的分离,试验以键合型多糖系列柱*i*-chiral 6: Chiralpak IA、IB、IC、ID、IE、IF分别为手性固定相,在SFC模式下对11种手性化合物进行手性分离,同时探讨了改性剂种类、浓度、碱性添加剂以及特殊改性剂对手性分离的影响。结果,6种手性柱对11种化合物的识别能力如下:IA可以识别其中的10个,IB可以识别5个,IC可以识别7个,ID可以识别9个,IE可以识别8个,IF可以识别8个。试验结果表明*i*-chiral 6系列手性柱手性识别能力具有一定的互补性,对不同手性化合物的分离提供了

更多的选择。Huang J等^[25]应用多糖手性固定相成功分离了6对苯基哌嗪衍生物对映异构体,色谱柱选用Chiralpak[®] IA CSP柱,改性剂选用异丙醇,优化了柱温、背压等条件后,6对化合物均能在10 min内达到基线分离。

2.2 SFC技术在中药手性成分拆分中的应用

临床常用的中药中很多成分都存在手性异构体,但既往中药中手性成分拆分及相关研究并未得到足够重视。考虑原因可能与中药本身成分复杂,在进行药物分离时已然面对着较大困难,若进一步进行手性成分拆分难度更大;与此同时,手性药物拆分技术的不足也桎梏着中药手性成分分离的发展。伴随着对中药手性成分认识的提高和手性成分拆分技术的进步,目前中药手性成分拆分研究方面已取得了较大发展。

刘佩等^[26]建立了一种新型丹参素异丙酯和冰片酯的合成途径并采用SFC方法对两者的对映异构体进行了拆分研究。所得混旋丹参素异丙酯的手性拆分SFC分离条件为:Chiralpak[®] AD-H手性柱,乙醇-水(40:60, V/V)为改性剂,温度为35 ℃,流速为125 mL/min。在该条件下混旋丹参素异丙酯拆分后收率高达93%,10 g混旋物约可得到4.8 g *S*-丹参素异丙酯(光学纯度为99.6%)和4.5 g *R*-丹参素异丙酯(光学纯度为99.5%)。所得混旋丹参素冰片酯的手性拆分SFC分离条件为:Chiralpak[®] AD-H手性柱,乙醇-水(20:80, V/V)为改性剂,温度为35 ℃,流速为130 mL/min。在该条件下混旋丹参素冰片酯拆分后收率达90%,15 g混旋物分别得到6.9 g *S*-丹参素冰片酯(光学纯度为99.5%)和6.6 g *R*-丹参素冰片酯(光学纯度为99.5%)。陈海等^[27]采用新型SFC成功拆分了反式-二苯乙烯氧化物(TSO)、安息香手性物质,两种手性异构体分离度均达到3以上,实现了较好的分离。试验中考察了不同因素对化合物分离效果的影响,结果表明,有机改性剂种类及浓度对分离效果均有影响,洗脱能力随着改性剂浓度的增大而增大,分离度随着改性剂浓度的增大而增大。

3 SFC技术在非手性药物分析领域的应用

对于少数非手性药物的分离和定量,目前传统的GC或者HPLC方法还存在较多困难,如分离效能偏低、灵敏度不高、有机试剂消耗量大等,而采用SFC方法可有效提高分离效能和灵敏度,减小有机试剂消耗量。而对于大多数非手性药物而言采用GC或者HPLC方法即可进行分离和分析,但相比较采用SFC方法可大大缩短分离时间;同时SFC方法所用改性剂为CO₂,更为绿色环保,符合分析科学发展的理念。

3.1 SFC技术在天然产物分离及制备中的应用

近年来,伴随着天然产物功能性成分的市场需求量

逐年提升,对于天然产物中活性成分和有效成分的研究越来越多^[28]。因此天然产物中相关成分分离及制备技术取得了较大进展,尤其是随着SFC技术的飞速发展,制备型和半制备型SFC技术也应运而生,并在天然产物相关成分分离及制备中得到了较广泛的应用^[29]。

莫绪飞等^[30]将SFC技术用于Z-藁本内酯的制备纯化,采用ZorBax SB-C₁₈色谱柱,分别优化了改性剂、流速、压力、温度等,从而确定了最适宜的色谱提纯条件:CO₂流速为10 g/min,柱温为313.15 K,背压为14 MPa。在此工艺条件下提纯制备Z-藁本内酯单体,得到的产品纯度为98.5%。朱玲玲等^[31]对SFC技术在天然产物分离分析中的应用进展进行了综述,指出该技术在维生素类、脂肪酸和甘油酯类、生物碱类、黄酮类、苯丙素类、萜类化合物等天然产物分离方面均具有很大的优势,同时还能低成本、高效率地获得高纯度的单一化合物,大大提高了工作效率。徐永威等^[32]综述了UPC2技术在中药研究和质量控制中的应用,指出UPC2技术在分析挥发性成分、热敏性成分和天然动植物油等方面可作为GC技术的有效互补技术,在分析天然产物中大极性产物、小极性产物及手性异构体方面可以与HPLC技术有效互补;且此技术利用选择性的差异改善了现有HPLC分析方法。同时该综述还指出,UPC2技术可以与HPLC技术结合,构建2D或3D分析分离平台,从而使分离效能进一步提高。

不仅制备型SFC技术在天然产物分析中取得了较大的应用进展,分析型SFC技术在天然产物分离中的应用也得到了较广泛的关注。邓亮等^[33]建立了同时测定厚朴中厚朴酚及和厚朴酚成分的SFC方法,厚朴样品经微波提取后直接上机检测,选用Kramasil色谱柱,甲醇为改性剂,背压为200 bar,柱温为50 ℃。在此条件下,该法的检测限达到3~4 μg/mL,且对目标化合物分离良好,满足测定需求。李振宇等^[34]建立了一种对吴茱萸中吲哚类生物碱的SFC快速分析方法,并比较了不同色谱柱、进样体积、改性剂、添加剂、温度和背压对保留行为的影响,指出了进样体积对峰形影响显著,降低温度和升高背压会使保留时间减小;优化后采用UPC2 BEH色谱柱,甲醇为改性剂,柱温为35 ℃,背压为2.07×10⁷ Pa。在该条件下,全部化合物在15 min内完成分离,满足快速检测的需求。王波等^[35]基于SFC方法快速测定了黄芪中5种黄酮类化合物,选用UPC2 CSH柱,甲醇溶液(含0.2% H₃PO₄)为改性剂,柱温为40 ℃,仅需15 min即可实现5种黄酮类化合物的基线分离,相比传统的HPLC方法,分析速度提高3倍以上。王波等^[36]还采用UPC2系统快速测定了中成药及原料药中的香豆素,样品经溶剂诱导相变萃取后上机检测,在选定色谱条件下,分析时

间仅为常规超高效液相色谱(UPLC)系统所需分析时间的1/4,同时检出限、定量限均满足检测需求。

3.2 SFC技术在代谢组学研究中的应用

代谢组学是以组群指标分析为基础,以高通量检测和数据处理为手段,以信息建模与系统整合为目标的系统生物学的一个分支,在临床医学领域具有较广阔的应用前景。既往在进行代谢组学研究时,较多采用HPLC或HPLC-MS技术,但随着SFC技术的发展,其应用于代谢组学的研究也逐渐被报道,且其谱图一定程度上能与HPLC谱图形成互补,共同促进一些新生物标志物的发现。

张淑丽等^[37]利用UPC2-Q/TOF-MS技术对果糖诱导高尿酸血症大鼠血清脂质代谢组学进行了研究,分别通过该技术分析高尿酸血症大鼠和正常大鼠血清代谢谱图,采用多元统计分析方法比较两组的代谢谱图差异,从而筛选出差异性代谢物。结果显示,两组大鼠代谢谱图存在明显差异,并筛选出11个差异代谢物,利用精确质量数结合二级质谱图初步确定了花生四烯酸、棕榈酸、油酸、亚油酸等8种潜在生物标记物。朱健等^[38]利用UPC2方法研究了异甜菊糖在大鼠小肠各肠段的吸收特征,试验建立的方法所用分析时间为7 min,可显著节省时间成本,同时专属性较高,灵敏度满足检测需求。

3.3 SFC技术在维生素分离及测定中的应用

近年来,采用SFC对维生素类化合物进行测定的方法报道较多,SFC方法相较于传统HPLC方法具有分离时间短、分离效能高等优势。竹弘等^[39]建立了同时测定复合维生素片中4种不同水溶性维生素的SFC方法,样品经碾碎、超声提取后上机检测,并对4种不同色谱柱、不同提取溶剂及改性剂的种类和浓度等影响因素进行了考察,最终选择Kromasil 60-5 CN色谱柱,0.1%甲醇为改性剂,实现了对4种水溶性维生素的良好分离及测定。该方法简便、准确、灵敏度高,较好地满足了检测需求。张春兰等^[40]则建立了测定维生素复方制剂中3种水溶性维生素的SFC方法,选用Cyano填充柱,以含有少量二乙胺的甲醇为改性剂。优化后的SFC方法不仅分离效能高,而且分析速度快,样品分析在5 min内即可完成,专属性、重复性和线性关系较好,检测灵敏度满足需求。周围等^[41]亦建立了同时测定11种脂溶性维生素及衍生物的UPC2方法,最终选择Waters Acquity UPC2 HSS C₁₈ SB为色谱柱,乙腈作为助溶剂,动态背压为1 900 psi(1 psi=6.895 kPa),柱温为50 ℃。所建立方法的检测限在1.5~2.0 mg/L之间,线性范围分别为3~300 mg/L,加样回收率范围为97.31%~98.76%,可以满足复杂基质中11种脂溶性维生素及其衍生物的检测要求。刘倩倩等^[42]采用SFC方法直接测定橘子、鲜枣、干

枣及饮料中的维生素C含量,分别对色谱柱等因素进行考察优化,最终选定 Waters CSH Fluoro-Phenyl(3.0 mm×100 mm,1.7 μm)为色谱柱,含有0.05% H₃PO₄的甲醇为改性剂,方法检测限达到1.5 mg/kg。该法具有高效、检测速度快、灵敏度高、重复性好、试验成本低等优点。

3.4 SFC技术在指纹图谱研究中的应用

SFC技术因其不同于GC和HPLC技术分离机制的原因,亦可应用于药物指纹图谱研究领域,并与GC和HPLC图谱形成互补,对更多有效成分进行发掘。朱瑞娟等^[49]采用SFC方法建立了补肾健脑颗粒及其组成药材的指纹图谱,归属分析了补肾健脑颗粒指纹图谱中的主要色谱峰,并建立β-蜕皮甾酮和松果菊苷的含量测定方法。该方法能将β-蜕皮甾酮和松果菊苷有效分离,与HPLC和UPLC方法相比,更简便、快速,且分离度高、重复性好。

4 结语

通过对SFC技术在手性和非手性药物分析中的应用进行归纳和总结,可以发现SFC因其独有的以下优势在药物分析中将会占据越来越重要的地位:(1)SFC技术对于手性成分的分析相较于HPLC-MS技术等具有较大优势,故在进行手性化合物拆分时可考虑作为首选;(2)SFC技术环保、绿色,且分离效能高,对于部分药物分离时间显著缩短,可作为GC和HPLC技术的有效补充应用于更多药物的常规分离分析;(3)伴随着UPC2系统的开发成功,SFC技术在药物分析领域的应用范围显著拓展,且随着SFC技术和质谱技术的飞速发展,今后SFC-MS联用技术在药物分析领域必将取得更大的研究进展。然而,SFC技术在药物分析中仍有不足,如对于强极性化合物的洗脱仍不理想,相关色谱方法开发仍较少,不能完全满足各种检测需求。

综上所述,随着SFC技术的发展,越来越多的学者专家已认可SFC技术在手性药物拆分和高通量药物分离分析中的价值,快速、高效、灵敏、环保的SFC及其联用技术给药物成分的定性定量分析提供了一条新的思路。相信随着SFC技术难题一个个的被攻克,将会有越来越多的关于利用SFC技术进行药物分离分析的研究被发表。

参考文献

[1] 陈青,刘志敏.超临界流体色谱的研究进展[J].分析化学,2004,32(8):1104-1109.
[2] 王少芬,魏建谟.超临界流体色谱在金属络合物和金属有机化合物中的分析应用[J].分析化学,2001,29(6):725-730.

[3] 郭亚东.超临界流体色谱同时测定维生素B₂、B₃和烟酰胺[J].色谱,2003,21(6):603-605.
[4] 袁野.沃特世超高效相色谱再次重新定义色谱分离科学[J].分析化学,2012,40(5):674.
[5] TAKAHASHI K, MATSUYAMA S, SAITO T, et al. Calibration of an evaporative light-scattering detector as a mass detector for supercritical fluid chromatography by using uniform poly(ethylene glycol) oligomers[J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1193(1/2):146-50.
[6] LECOEUR M, DECAUDIN B, GUILLOTIN Y, et al. Comparison of high-performance liquid chromatography and supercritical fluid chromatography using evaporative light scattering detection for the determination of plasticizers in medical devices[J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1417:104-115.
[7] 朱文星,杨锐,徐永威,等.超高效合相色谱串联四级杆飞行时间质谱定性分析中/长链结构甘油三酯组成[J].中国药学杂志,2016,51(15):1324-1329.
[8] WOLRAB D, FRÜHAUF P, GERNER C. Direct coupling of supercritical fluid chromatography with tandem mass spectrometry for the analysis of amino acids and related compounds: comparing electrospray ionization and atmospheric pressure chemical ionization[J]. *Anal Chim Acta*, 2017, 981:106-115.
[9] SUZUKI M, NISHIUMI S, KOBAYASHI T, et al. Use of on-line supercritical fluid extraction-supercritical fluid chromatography/tandem mass spectrometry to analyze disease biomarkers in dried serum spots compared with serum analysis using liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2017, 31(10):886-894.
[10] FUJITO Y, HAYAKAWA Y, IZUMI Y, et al. Importance of optimizing chromatographic conditions and mass spectrometric parameters for supercritical fluid chromatography/mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1508:138-147.
[11] 赵娜,雷勇胜,蒋庆峰,等.超临界流体色谱法在药物分析中的应用[J].现代仪器,2012,18(5):7-10.
[12] 夏爽,袁圆,潘桂湘,等.超临界流体色谱在手性药物拆分中的应用进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):217-220.
[13] 吴夏青,齐建平,王欣然,等.超临界流体色谱分离手性药物研究进展[J].分析仪器,2014,45(3):1-6.
[14] DESFONTAINE V, GUILLARME D, FRANCOITTE E, et al. Supercritical fluid chromatography in pharmaceutical analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 113:56-71.
[15] BOUSSOUAR I, CHEN Q, CHEN X, et al. Single nano-

- channel platform for detecting chiral drugs[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(2):1110-1116.
- [16] ZHAO D, DUAN LH, WANG FY, et al. Chiral recognition of doxazosin enantiomers in 3 targets for therapy as well as adverse drug reactions in animal experiments[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(12):1623-1633.
- [17] 杨沐, 钟文英, 侯雯. 手性药物分析方法研究进展[J]. *药学进展*, 2014, 38(3):209-214.
- [18] 戴涛, 黄珺珺, 季红, 等. 超临界流体色谱拆分齐留通对映体[J]. *华西药学杂志*, 2012, 27(1):67-69.
- [19] 金薇, 杨新磊, 陆丹, 等. 超临界流体色谱法手性拆分左乙拉西坦及其右旋异构体[J]. *药物分析杂志*, 2013, 33(5):822-826.
- [20] 金薇, 林华, 陈阳, 等. 依折麦布及其R-对映体的超临界流体色谱手性拆分方法研究[J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(1):68-71.
- [21] 罗英豪. 超临界流体色谱法拆分萘普生对映体[J]. *中国药房*, 2016, 26(34):4789-4791.
- [22] 杨杰锋, 徐川龙, 张洁, 等. 超临界流体色谱法测定碘帕醇的对映异构体[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(12):1566-1569.
- [23] 庾莉菊, 黄海伟, 李秀梅, 等. 超高效合相色谱法测定盐酸兰地洛尔中立体异构体的含量[J]. *分析化学*, 2016, 44(9):1348-1353.
- [24] 李冬艳, 吴锡, 郝芳丽, 等. 多糖类手性固定相超临界流体色谱法分离手性化合物[J]. *色谱*, 2016, 34(1):80-84.
- [25] HUANG J, YUAN M. Separation of substituted phenylpiperazine derivatives with immobilized polysaccharide-based chiral stationary phases by supercritical and subcritical fluid chromatography[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2013, 22(3):244-250.
- [26] 刘佩, 秦方刚, 白亚军, 等. 丹参素异丙酯/冰片酯的合成及手性拆分研究[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 2015, 45(3):413-417.
- [27] 陈海, 韩海峰, 刘大伟, 等. 新型超临界流体色谱仪在手性物质拆分中的应用研究[J]. *分析仪器*, 2017(3):73-76.
- [28] DE MONTAIGU A, OELJEKLAUS J, KRAHN JH, et al. The root growth-regulating brevicompanine natural products modulate the plant circadian clock[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(6):1466-1471.
- [29] WU DR, YIP SH, LI P, et al. Additive free preparative chiral SFC separations of 2, 2-dimethyl-3-aryl-propanoic acids[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 131:54-63.
- [30] 莫绪飞, 吕惠生, 张敏华, 等. 超临界流体色谱纯化Z-藜本内酯的研究[J]. *高校化学工程学报*, 2013, 27(5):737-742.
- [31] 朱玲玲, 赵阳, 孙欣光, 等. 超临界流体色谱在天然产物分离分析中的应用进展[J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(8):1317-1323.
- [32] 徐永威, 黄静, 孙庆龙, 等. 超高效合相色谱技术在中药研究和质量控制中的应用[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2014, 16(3):543-548.
- [33] 邓亮, 郭亚东, 杨敏, 等. 超临界流体色谱同时测定厚朴中厚朴酚及和厚朴酚[J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(12):1696-1698, 1708.
- [34] 李振宇, 傅青, 李奎永, 等. 超临界流体色谱对吴茱萸中吲哚类生物碱的快速分析[J]. *色谱*, 2014, 32(5):506-512.
- [35] 王波, 周围, 刘小花, 等. 基于超高效合相色谱对黄芪中5种主要黄酮类化合物的快速检测[J]. *分析化学*, 2016, 44(5):731-739.
- [36] 王波, 周围, 冯静, 等. 溶剂诱导相变萃取-UPC2快速测定中成药及原料药中的香豆素[J]. *分析测试学报*, 2016, 35(12):1622-1627.
- [37] 张淑丽, 王怡萍, 杜振霞, 等. 基于UPC2-Q/TOF-MS技术的果糖诱导高尿酸血症大鼠血清脂质代谢组学研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(6):1135-1139.
- [38] 朱健, 邹承娟, 于子桐, 等. 大鼠外翻肠囊法研究异甜菊醇钠的吸收特征[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(22):2637-2640.
- [39] 竹弘, 梁初燕, 陈新雷. 超临界流体色谱同时测定4种水溶性维生素[J]. *广东化工*, 2013, 40(12):187-188.
- [40] 张春兰, 郭亚东, 邓亮, 等. 超临界流体色谱测定复合维生素中3种水溶性维生素[J]. *昆明学院学报*, 2013, 35(6):81-82.
- [41] 周围, 王波, 刘倩倩, 等. 超高效合相色谱法同时测定复合维生素片中11种脂溶性维生素及其衍生物[J]. *分析化学*, 2015, 43(1):115-120.
- [42] 刘倩倩, 周围, 王波, 等. 超高效合相色谱法直接检测VC方法[J]. *食品科学*, 2014, 35(16):208-211.
- [43] 朱瑞娟, 王波, 胡芳, 等. 超高效合相色谱法定性与定量分析补肾健脑颗粒[J]. *分析化学*, 2015, 43(2):288-293.

(收稿日期:2017-07-17 修回日期:2017-12-11)

(编辑:周 箐)