

▶ 您要打印的文件是: [制备液相色谱在制药工业中的应用](#)



制备液相色谱在制药工业中的应用

作者: 佚名 转贴自: 实验室管理网 点击数: 696

高效液相色谱法 (HPLC) 作为一种分析方法已被广泛用于各个领域, 成为常规分析技术之一, 有的已被列入药典, 成为环境污染物检测技术及化工产品质量检验中的标准方法。另一方面, HPLC在分离纯化技术中的应用尤其是大规模。工业化的HPLC只是近十几年来才得到了较大的发展。与传统的分离纯化方法相比, 它的高效、快速及自动化的操作引起了人们尤其是制药业的广泛关注。HPLC正成为药物分离纯化技术在新世纪中的发展主流。

药物与人类的健康, 生活质量的提高关系极大, 许多药品由于受到纯度的影响, 药效不能充分发挥, 甚至产生毒副作用; 有时服用前需作各种试验, 带来很多麻烦。外消旋体药物是最典型的例子之一。它由左旋与右旋两种光学异构体组成, 不同的异构体药理与疗效完全不同。以往由于分离与纯化能力的限制, 市场上常以混合物即外消旋体出售。即使有少量的分离后的药物出售, 价格也极为昂贵, 目前美国FDA (食品和药品管理局) 和西方许多国家的有关部门都已作出了禁止外消旋体药物在市场上销售的决定, 必须把它分离成单一的左旋或右旋体才能作为产品上市。所以药物产品对分离与纯化技术提出了更高的要求。

色谱是目前分离与纯化领域中处理多组分复杂体系的最有效的方法, 在各种色谱技术中, HPLC又是分离与纯化药物的最佳选择。人类在实践中对分离纯化技术的更高要求促使色谱在基础理论上由线性色谱发展为非线性色谱, 而且在实验方法上也出现了间歇式 (batch) 到连续式 (continuous) 的分离模式。间歇式是HPLC中主要的分离方式, 也是色谱分析中的唯一形式。它在分离纯化中的主要展开方式有超载洗脱, 前沿展开与置换展开。其特征是样品进入色谱系统后, 必须完全流出色谱柱后才能进行下一次的分离与纯化, 所以投料是间歇式的。而连续分离模式完全是近年来随着大规模分离纯化的迫切需求发展起来的。在它的运行过程中样品连续不断加入色谱系统, 而分离后的成分连续不断地产出, 可以达到完全自动连续分离的目的, 大大提高了产率, 缩短了生产周期。间歇式操作以常规制备色谱为主, 典型的有美国Varian公司的RamPak系统及法国Novasep. 公司的(Hil) ersep系统等, 而连续式操作目前主要有连续圆筒式制备色谱 (continuous annular chromatography, CAC), 及模拟流动床 (simulated moving bed, SMB) 色谱。前者仍以中、低压系统为主, 如瑞士Prior分离技术公司生产的 PCAC型仪器, 美国AST公司的CSEP和ISEP系统; 而后者是高压系统, 如法国的NovaSep. 公司生产的hcoSep系列的模拟流动床装置, 特别适合分离外消旋体药物。

增加样品的负载量是工业HPLC考虑的重要因素之一了为此, 色谱柱的直径由几毫米发展到几甚至几十厘米, 目前最大的制备柱已超过1米。为了提高产率, 通常柱长仍保持在25厘米左右, 所以“饼式”色谱柱是当今工业HPLC的主流。随着柱径的增大, 分析用的空管柱已达不到很高的柱效, 柱结构也随之发生了变化。目前, 直径大于5cm的色谱柱通常有径向压缩、轴向压缩及环状压缩三种结构, 尤其是轴向压缩 (dynamic axial compression, DAC) 柱使用最为普遍。主要生产商有NovaSep, DanProcess和Merck等公司。

填料的颗粒及大小也由经典的无定型大颗粒 (40~60 μm 或更大) 发展到目前的球形高效细颗粒 (10~20 μm 填料, 和分析用的填料十分相似。无定型填料虽便宜但柱效不高, 而且在大流量流动相的冲刷下极易破碎, 生成细末, 不但使柱压升高, 而且易堵塞滤片, 甚至流入产物发生污染。此外, 粒径减小有利于柱效的提高。以往认为“制备色谱不需要高效柱”的观点是完全错误的。新一代大规模 HPLC正在采用与分析柱相似的填料, 而且柱效十分接近, 有时由于大直径减弱了柱内的“管壁效应”, 甚至可以得到高于分析柱的柱效。大规模HPLC中的填料要求机械强度高, 有效比表面大, 化学稳定性高, 孔径的分布和粒度分布均要窄。适合于此类要求的填料有Kromasil, Zorbax等, 而且对每批产量有一定的要求。瑞典的Eka-Chemicals公司的生产Kromasil每批可高达120kg, 完全能把分析柱上的非线性色谱优化条件放大为工业生产, 得到同样的结果。

除了对各种光学及空间异构体的分离外, 无论在天然药物, 还是生物技术生产的各种生物药品的分离纯化上, HPLC正在发挥着其他技术无法比拟的潜力。作者去年访问欧洲时有幸参观了年产量从几百 kg到几十吨规模不同的HPLC工业化分离纯化药物的“绿色”生产线。从原料的投入到杂质与纯品的分离、收集、流动相及其他溶剂的回收全部自动化, 而且几乎达到了零排放的标准。

HPLC尽管有极大的分离能力, 但是它也不是万能的。对于目标产物浓度很低、干扰物很多的、特别复杂的体系, 如生物技术产品的分离与纯化, 通常仍需与其他常规分离技术配合进行原料的前期处理或初步分离, 而把 HPLC技术用作成品的最终纯化步骤。此外, HPLC还是一种高投入的分离技术, 至今为止, 主要使用在分离与纯化高附加值且纯度要求高的产品, 因而在生物技术和制药业中发展尤为迅速。遗憾的是, 大规模HPLC在我国的使用至今尚未真正开始, 仍有待于进一步开发和研究。

在新世纪中HPLC技术由于具有其他方法无法比拟的特点及强大的分离能力必将成为分离与纯化领域中的主要方法之一。我国是中草药的发源地, 具有丰富的药材和其他天然资源, 大规模工业化HPLC 的研究、开发、应用对我国中草药和稀有天然资源的开发与综合利用, 尤其是制药业将会发挥出更大的作用, 为人类的健康与长寿作出更大的贡献, 也是我国科技工作者的神圣职责和历史使命。