

## СКРИНИНГ СОРБЕНТОВ В РАМКАХ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ХИРАЛЬНОЙ ОЧИСТКИ КЕТОПРОФЕНА МЕТОДОМ СВЕРХКРИТИЧЕСКОЙ ФЛЮИДНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Чуркин М. И.<sup>1</sup>, Базарнова Н. Г.<sup>1</sup>

Научный руководитель – доктор хим. наук, профессор Базарнова Н. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»

[mad\\_max99@icloud.com](mailto:mad_max99@icloud.com)

Работа выполнена в рамках реализации проекта “Разработка процесса получения энантиомерно чистого нестероидного противовоспалительного препарата кетопрофена методом сверхкритической флюидной хроматографии” (Договор № 738ГССС27/109155 от 14.10.2025) при поддержке Фонда Содействия Инновациям. Авторы благодарят начальника ЦЗЛ АО «Органика», к.х.н., Сорокина Игоря Андреевича за помощь в исследовании.

### Введение

Значительное количество фармацевтических субстанций производится и используется в создании фармацевтических препаратов в виде рацемических смесей. Как правило, один из энантиомеров проявляет терапевтический эффект, другой – является неактивным веществом или оказывает токсичное влияние на организм человека.

Широко известный нестероидный противовоспалительный препарат кетопрофен также представляет собой смесь двух энантиомеров: (S)-энантиомер обладает положительным терапевтическим эффектом, (R)-изомер вызывает побочные действия. Создание препаратов только на основе (S)-кетопрофена является актуальной задачей.

Сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ) – наиболее эффективный метод для разделения энантиомеров в современной мировой производственной практике за счет возможности масштабирования, экономичности, простоты использования и экологической чистоты. В научной литературе не описаны полупрепаративные СФХ-процессы разделения многих рацемических фармсубстанций, поэтому требуется разработка высокоэффективных технологий разделения и анализа таких субстанций методом СФХ.

### Основная часть

Первым шагом, и одним из наиболее важных, в рамках разработки технологии хиральной очистки соединений является выбор сорбента. В настоящее время существует огромное количество неподвижных фаз, находящие применение для различных анализов хроматографическими методами. После проведения теоретического скрининг сорбентов [1-2], сделан вывод, что наиболее эффективными считаются хиральные сорбенты на основе полисахаридов: амилозы и целлюлозы. Особое внимание стоит уделить выбору привитой группы, которая может оказать существенное влияние на селективность.

Исследовали сорбенты: силикагель, модифицированный хиральным селектором на основе иммобилизованной трис-(3,5-диметил-фенилкарбамат) амилозы (IA) ChiralPak IA; модифицированный хиральным селектором на основе иммобилизованной трис-(3-хлор-5-метил-фенилкарбамат) амилозы (IG) ChiralPak IG; модифицированный хиральным селектором на основе иммобилизованной трис-(3,5-дихлорфенилкарбамат) целлюлозы (IC) ChiralPak IC.

Исследования проводили с рацемической смесью кетопрофена (АО «Органика») на полупрепаративном СФХ Investigator (Waters). Состав подвижной фазы: диоксид углерода (сверхкритическое состояние) и метанол (Sigma-Aldrich, 99,9%) в качестве растворителя с содержанием от 4 до 10%. Процессы проводили при 30°C; давлении 120 бар; скоростях потока – 3–5 мл/мин.

## Выводы

Для всех трех сорбентов установлено, что при повышении содержания со-растворителя сокращаются времена удерживания энантиомеров, но, при этом, снижаются степени разделения и селективности. Увеличение скорости потока также сопровождается сокращением времен удерживания, и при этом снижением степени разделения энантиомеров при неизменной селективности.

Сорбент ChiralPak IA наименее селективный: при скорости потока – 4 мл/мин и содержании метанола – 4 %, степень разделения  $R_S = 0,51$ ; селективность  $\alpha = 1,02$ , времена удерживания энантиомеров 10,02 и 10,28 минут соответственно. При дальнейшем повышении процента со-растворителя разделение не наблюдалось.

Наиболее оптимальное разделение с применением сорбента ChiralPak IC происходит при скорости потока – 5 мл/мин и содержании метанола – 4 %. Продолжительность анализа составляет около 12 минут, времена удерживания энантиомеров:  $t_{R1} = 9,48$  и  $t_{R2} = 10,46$  минут. Степень разделения  $R_S = 1,93$ ; селективность  $\alpha = 1,10$ . Более эффективное разделение ( $R_S = 2,02$ ) достигается при скорости потока – 4 мл/мин и содержании метанола – 4 %. Однако, при этом, времена удерживания энантиомеров составляют:  $t_{R1} = 12,23$ ,  $t_{R2} = 13,51$  минут, а продолжительность анализа в целом возрастает до 14 минут.

Наиболее селективный сорбент – ChiralPak IG. Оптимальное разделение – степень разделения  $R_S = 2,48$ ; селективность  $\alpha = 1,16$  – происходит при скорости потока – 4 мл/мин и содержании метанола – 6 %. Продолжительность анализа около 11 минут, времена удерживания энантиомеров 8,99 и 10,34 минут соответственно. При уменьшении содержания со-растворителя до 4% достигается более оптимальное разделение:  $R_S = 2,83$ ;  $\alpha = 1,18$ . Однако времена удерживания существенно возрастают:  $t_{R1} = 17,75$ ,  $t_{R2} = 21,02$  минут, что значительно уменьшит эффективность технологии в случае ее масштабирования. При увеличении скорости потока до 5 мл/мин и уменьшении содержания со-растворителя до 4%, значительного увеличения эффективности не происходит:  $R_S = 2,67$ ;  $\alpha = 1,18$ ;  $t_{R1} = 13,91$ ,  $t_{R2} = 16,46$  минут.

Таким образом, силикагелевый сорбент, модифицированный хиральным селектором на основе иммобилизованной трис-(3-хлор-5-метил-фенилкарбамат) амилозы (IG), ChiralPak IG проявляет более высокую селективность хроматографического разделения рацемической смеси кетопрофена. Использование этого сорбента, по сравнению с альтернативными в идентичных хроматографических условиях, позволяет достигать максимальных значений степени разделения и селективности энантиомеров кетопрофена. Полученные результаты не противоречат нашим предыдущим исследованиям [3].

## Литература

1. Camilo K., Foley J. P. Simultaneous Achiral/Chiral HPLC Separation of Ketoprofen, Ibuprofen, Flurbiprofen, and Naproxen // *Chromatographia*, 2021. Vol. 84, №4. p. 371–379. DOI:10.1007/s10337-021-04016-z.
2. Nováková L., Douša M. General screening and optimization strategy for fast chiral separations in modern supercritical fluid chromatography // *Analytica Chimica Acta*, 2017. Vol. 950, p.199–210. DOI: 10.1016/j.aca.2016.11.002.
3. Чуркин М.И., Базарнова Н.Г. Хиральное разделение рацемической смеси кетопрофена методом сверхкритической флюидной хроматографии // Сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии», посвященная 100-летию со дня рождения члена-корреспондента Академии наук СССР Владимира Петровича Мамаева. 2025. с. 215. <https://elibrary.ru/item.asp?id=87144419>.