

医药与日化原料

酶促酯化拆分-化学消旋串联法制备(S)-布洛芬

雷高乙, 李红霞, 陈中胜, 乐长高*, 谢宗波*

(东华理工大学 江西省合成化学重点实验室, 江西 南昌 330013)

摘要: 以(±)-布洛芬为原料、南极假丝酵母脂肪酶 B (CALB) 为催化剂, 通过对映选择性酯化反应拆分布洛芬, 对醇的种类及用量、反应介质、底物物质的量比、酶用量、干燥剂种类及添加量、温度、时间进行了优化。在 1 mL 环己烷、0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、添加量为 40 g/L 5A 分子筛、15 mg CALB、温度 60 °C、时间 48 h 的条件下, 以 56% 的收率、100% 的对映体过量值得到了纯的(S)-布洛芬。接着对上述拆分时生成的(R)-布洛芬异丁酯进行酸性水解; 然后以二异丙基氨基锂为催化剂, 对水解生成的(R)-布洛芬进行化学消旋得到(±)-布洛芬, 再进行酶促酯化拆分。该酶促酯化拆分-化学消旋串联法可循环进行多次, 从而提高(±)-布洛芬的利用率。

关键词: (S)-布洛芬; 消旋; 二异丙基氨基锂; 酶促酯化拆分; 医药原料

中图分类号: TQ460.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 06-1212-07

Preparation of (S)-ibuprofen by enzymatic esterification resolution-chemical racemization tandem method

LEI Gaoyi, LI Hongxia, CHEN Zhongsheng, LE Zhanggao*, XIE Zongbo*

(Jiangxi Province Key Laboratory of Synthetic Chemistry, East China University of Technology, Nanchang 330013, Jiangxi, China)

Abstract: The resolution of ibuprofen by enantioselective esterification was explored using (±)-ibuprofen as raw material and *Candida antarctica* lipase B (CALB) as catalyst. The influence of type and dosage of alcohol, reaction medium, molar ratio of substrates, dosage of enzyme, type and dosage of desiccant, reaction temperature and time on enantioselectivity were studied and optimized. Pure (S)-ibuprofen was obtained with a yield of 56% and an enantiomer excess value of 100% under the conditions of 1 mL cyclohexane, 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-ibuprofen, 0.0444 g (0.6 mmol) isobutanol, additive amount of 40 g/L 5A molecular sieve as desiccant, 15 mg CALB, 60 °C and 48 h. Furthermore, (R)-ibuprofen was obtained through acid hydrolysis of (R)-ibuprofen isobutyl ester generated during the above resolution, and recycled to produce more (±)-ibuprofen as raw material for next enzymatic resolution reaction by chemical racemization using lithium diisopropylamide as catalyst. This enzymatic esterification resolution-chemical racemization tandem method could be cycled multiple times, and improve the utilization rate of (±)-ibuprofen.

Key words: (S)-ibuprofen; racemization; lithium diisopropylamide; enzymatic esterification resolution; drug materials

布洛芬为芳基丙酸类非甾体抗炎药, 可以抑制前列腺素合成, 具有解热镇痛及抗炎等作用^[1-2]。布洛芬分子中存在一个手性中心, 手性环境对生物活性物质有重要影响^[3-6]。药理实验表明, 主要由(S)-布洛芬表现出预期的生理效果, 而(R)-布洛芬会导致

严重的副作用, 如胃肠道疼痛^[7-11]。目前, 单一(S)-布洛芬市场日益扩大, 如何获得单一(S)-布洛芬已成为研究热点, 人们开发了多种手性技术来生产光学纯(S)-布洛芬药物^[12]。

获得单一(S)-布洛芬的主要方法是手性拆分, 酶

收稿日期: 2021-11-12; 定用日期: 2022-02-10; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211153

作者简介: 雷高乙(1998—), 男, 硕士生, E-mail: 1379572433@qq.com。联系人: 乐长高(1967—), 男, 教授, E-mail: zhgle@ecut.edu.cn; 谢宗波(1978—), 男, 教授, E-mail: zbxie@ecut.edu.cn。

促酯化拆分法因其对映选择性高、反应条件温和、对环境友好等优点而备受关注^[13-14]。近年来, 脂肪酶可通过外消旋布洛芬的对映选择性酯化反应^[15-17]或外消旋布洛芬酯的对映选择性水解反应^[18-21]得到(S)-布洛芬。通过拆分制备(S)-布洛芬, 最大理论收率仅为 50%; 如果对剩余的 R-对映体进行外消旋化, 然后再拆分, 如此经多次循环, 可将外消旋布洛芬全部转化为所需的 S-对映体。通过选择性酯化反应进行布洛芬拆分的报道还很有限, 且拆分效果也较差, 如 SANCHEZ 等^[22]使用米黑根毛霉脂肪酶 (*Rhizomucor miehei* lipase) 催化布洛芬酯化拆分, 以 93.8% 的对映体过量 (e.e.) 值、50% 的转化率拆分得到(S)-布洛芬; CARVALHO 等^[23]使用黑曲霉脂肪酶 (*Aspergillus niger* lipase) 催化的选择性酯化反应制备(S)-布洛芬丙酯, e.e. 值为 79.1%, 转化率为 48%。

基于此, 本文以(±)-布洛芬和醇为反应底物, 有机溶剂为反应介质, 南极假丝酵母脂肪酶 B (CALB) 为催化剂, 对醇的结构、反应介质、底物物质的量比、反应温度与时间、干燥剂及其添加量进行优化, 通过布洛芬的选择性酯化反应来提高布洛芬拆分的效果。反应结束后将未反应的(S)-布洛芬分离提纯, 将获得的(R)-布洛芬酯进行水解得到(R)-布洛芬, 再以有机溶剂为反应介质, 利用二异丙基氨基锂 (LDA) 催化(R)-布洛芬的消旋来实现酶促酯化拆分-化学消旋串联法制备(S)-布洛芬 (图 1), 以提高布洛芬的利用率。

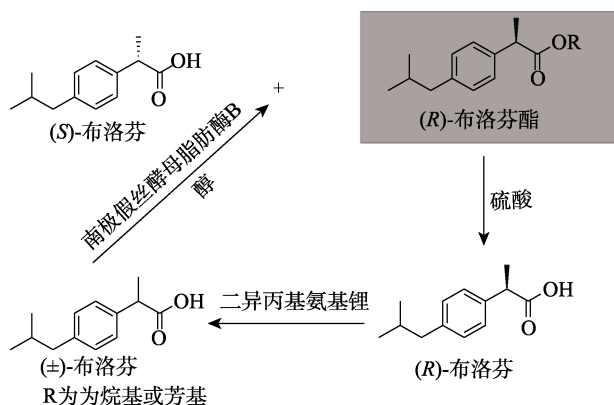


图 1 酶促酯化拆分-化学消旋串联法制备(S)-布洛芬

Fig. 1 Preparation of (S)-ibuprofen by enzymatic esterification resolution-chemical racemization series method

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

(±)-布洛芬 (质量分数为 98%)、CALB (固定在来自酵母的重组体的免疫珠 150 上)、3A、4A、5A 分子筛 (2~3 mm)、二异丙基氨基锂 (LDA) 溶

液 (2 mol/L), 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 正己烷、异丙醇, 色谱纯, 西陇科学股份有限公司; 其他试剂均为国产分析纯。所有试剂使用前未经任何处理。

Waters-2707 高效液相色谱仪 (HPLC), 江苏迪沃特仪器设备科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 布洛芬酶促酯化反应

在 10 mL 具塞锥形瓶中分别加入 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、15 mg CALB、40 mg 5A 分子筛、1 mL 环己烷, 于 60 °C 恒温培养振荡器 (180 r/min) 中反应 48 h, 进行酯化拆分。

然后, 用 2 mL 质量分数为 10% 的 KOH 水溶液处理上述反应液, 使未反应完的(S)-布洛芬成盐, 分液, 将水相用 5 mL 盐酸 (1 mol/L) 酸化, 再用正己烷萃取并旋干, 得到(S)-布洛芬; 分液后的有机相含(R)-布洛芬酯用于后续的消旋反应。

1.2.2 布洛芬消旋反应

向上述经过分离后得到的(R)-布洛芬酯中加入 2 mL 水、3~5 滴质量分数为 98% 硫酸, 于 100 °C 下反应 5 h, 将反应液用正己烷萃取, 再借助旋转蒸发器除掉溶剂, 得到(R)-布洛芬。

在 10 mL 具塞锥形瓶中分别加入 0.0206 g (0.1 mmol) 上述(R)-布洛芬、1 mL 二甲基亚砜, 0.3 mL (0.6 mmol) LDA 溶液, 于 40 °C 恒温培养振荡器 (180 r/min) 中反应 2 h 至消旋完全。

1.2.3 循环实验

向 1.2.2 节消旋后的反应液中加入 2 mL 水, 再加入 3~5 滴质量分数为 37% 的盐酸酸化后, 用正己烷萃取, 将有机相旋转蒸发除掉溶剂得(±)-布洛芬。

在 10 mL 具塞锥形瓶中分别加入 0.0206 g (0.1 mmol) 上述(±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、15 mg CALB、40 mg 5A 分子筛、1 mL 环己烷, 于 60 °C 恒温培养振荡器 (180 r/min) 中反应 48 h, 再次进行酯化拆分。

1.2.4 放大反应

在 25、50、100、250 mL 具塞锥形瓶中分别加入 5、10、20、50 倍下述样品 [0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、15 mg CALB、40 mg 5A 分子筛、1 mL 环己烷] 于 60 °C 恒温培养振荡器 (180 r/min) 中反应 48 h, 进行酯化拆分。

1.3 布洛芬的测定方法与计算公式

布洛芬和布洛芬酯的浓度用高效液相色谱仪测定 (标准曲线法)。色谱条件如下: 色谱柱为 Chiralpak AD-H (4.6 mm×250 mm×5 μm), 流动相为正己烷/

异丙醇(体积比为 99 : 1); 流速为 1 mL/min; 检测器波长为 225 nm, 柱温为 25℃。

(S)-布洛芬收率(Y , %)和 e.e.值的计算分别如式(1)和(2)所示:

$$Y/\% = \frac{c}{c_0} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{e.e.值}/\% = \frac{c - c_1}{c + c_1} \times 100 \quad (2)$$

式中: c_0 为酯化反应前(S)-布洛芬的浓度, mol/L; c 和 c_1 为酯化反应后(S)-布洛芬和(R)-布洛芬的浓度, mol/L。

2 结果与讨论

2.1 布洛芬的酶促酯化拆分

以有机溶剂为反应介质, 利用 CALB 的对映选择性酯化反应拆分(±)-布洛芬, 并对醇、反应介质、酶量、底物物质的量比、干燥剂种类及其添加量、温度和时间进行了探索。

2.1.1 醇及反应介质对酶促酯化拆分效果的影响

在反应体系中分别加入了不同的醇及反应介质, 考察其对 CALB 促酯化拆分布洛芬效果的影响, 结果如表 1 所示。反应条件: 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.6 mmol 醇、15 mg CALB、1 mL 溶剂、60 °C 反应 36 h。

表 1 不同醇及反应介质对酶促酯化拆分效果的影响
Table 1 Effects of different alcohols and reaction mediums on enzymatic esterification resolution

序号	醇	反应溶剂	$Y/\%$	e.e.值/ $\%$
1	甲醇	异辛烷	0	0
2	正丙醇	异辛烷	70	45
3	异丙醇	异辛烷	79	22
4	异丁醇	异辛烷	47	65
5	叔丁醇	异辛烷	—	0
6	苯甲醇	异辛烷	73	42
7	异丁醇	正己烷	31	70
8	异丁醇	环己烷	49	76
9	异丁醇	1,2-二氯乙烷	83	24
10	异丁醇	二甲基亚砜	—	—

注: “—”代表少量, 此处指 <10%。

由表 1 可知, 使用异丁醇为底物、环己烷为反应介质时, 拆分效果最好, (S)-布洛芬收率为 49%、e.e.值为 76%; 加入仲醇效果变差; 而加入叔醇则由于位阻过大不发生酯化反应; 使用甲醇则由于反应活性较强而没有选择性。加入正己烷后, 酯化程度大, 从而导致(S)-布洛芬收率较低; 1,2-二氯乙烷为溶剂时, 反应程度低导致 e.e.值较低, 而使用极性

较大的溶剂后, 酯化反应很慢或者基本不发生, 说明酶在低极性溶剂有更高的活性与稳定性。因此, 选择异丁醇为底物及环己烷为反应介质进行后续研究。

2.1.2 反应温度及时间对酶促酯化拆分效果的影响

反应温度和时间对布洛芬的对映选择性酯化反应效果有较大影响。因此, 进一步对温度及时间进行了优化, 温度对酶促酯化拆分效果的影响如图 2 所示。对反应进行 24~48 h 监控, 每 4 h 记录结果, 结果如图 3 所示。反应条件: 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、15 mg CALB、1 mL 环己烷、30~70 °C 反应 24~48 h。

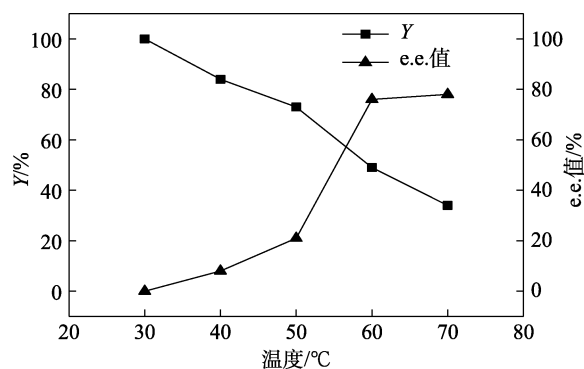


图 2 温度对酶促酯化拆分效果的影响

Fig. 2 Effect of temperature on enzymatic esterification resolution

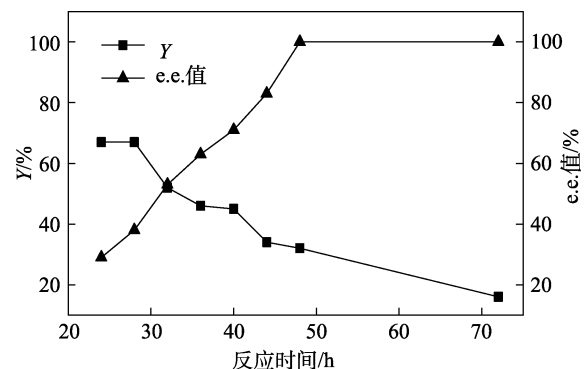


图 3 反应时间对酶促酯化拆分效果的影响

Fig. 3 Effect of reaction time on enzymatic esterification resolution

由图 2 可知, 在反应时间为 36 h 时, 随着温度的升高, e.e.值逐渐增大, 而(S)-布洛芬收率逐渐降低。当温度升到 60 °C 时, (S)-布洛芬收率为 49%, e.e.值为 76%。虽然继续升高温度, e.e.值会略微增大, 但温度升高导致酯化速率加快, (S)-布洛芬收率降低, 说明 CALB 在 60 °C 下催化活性最高, 最终选择 60 °C 为最佳反应温度。

由图 3 可知, 在反应温度为 60 °C 时, 随着反应时间的延长, (S)-布洛芬收率逐渐降低, e.e.值则逐渐增大, 当反应到 48 h 时, e.e.值为 100%, (S)-布洛芬收率为 34%, 继续延长反应时间会导致(S)-布洛芬

收率降低。因此, 最终选择 48 h 作为最佳反应时间。

2.1.3 (±)布洛芬和异丁醇物质的量比对酶促酯化拆分效果的影响

酶促酯化反应是可逆的, 底物物质的量比对选择性酯化反应效果有较大影响。因此, 对(±)布洛芬与异丁醇的物质的量比进行了探索, 结果如表 2 所示。反应条件: 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、15 mg CALB、1 mL 环己烷、60 °C 反应 48 h。

表 2 底物物质的量比对酶促酯化拆分效果的影响

Table 2 Effect of molar ratio of substrates on enzymatic esterification resolution

序号	$n[(\pm)\text{布洛芬}] : n(\text{异丁醇})$	$Y/\%$	e.e.值/ $\%$
1	1 : 2	0	0
2	1 : 4	22	100
3	1 : 5	37	100
4	1 : 6	40	100
5	1 : 7	54	80
6	1 : 8	60	70

由表 2 可知, 随着 $n[(\pm)\text{布洛芬}] : n(\text{异丁醇})$ 的增加, (S)-布洛芬收率逐渐增大, e.e.值呈先增大后减小的趋势。当 $n[(\pm)\text{布洛芬}] : n(\text{异丁醇}) = 1 : 6$ 时, 反应效果最好, (S)-布洛芬收率为 40%, e.e.值为 100%。异丁醇用量的增加会促进反应正向进行, 但醇作为亲核试剂, 过量加入会降低酶的活性和对映选择性。因此, 选择 $n[(\pm)\text{布洛芬}] : n(\text{异丁醇}) = 1 : 6$ 。

2.1.4 酶用量对酶促酯化拆分效果的影响

在 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、1 mL 环己烷、反应温度 60 °C、反应时间 48 h 的条件下, 考察了 CALB 用量对酯化拆分效果的影响, 结果如图 4 所示。

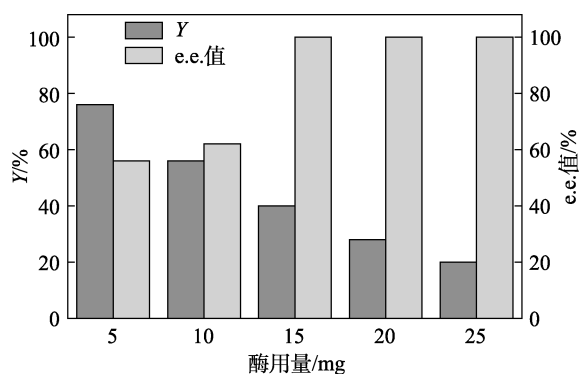


图 4 酶用量对酶促酯化拆分效果的影响

Fig. 4 Effect of enzyme loading on enzymatic esterification resolution

由图 4 可知, 随着酶用量的增加, (S)-布洛芬收率逐渐降低, 而 e.e.值逐渐增加。当酶用量为 15 mg 时, e.e.值达到 100%, 反应的综合性能最佳。因此, 选择 15 mg 为最佳的酶用量。

2.1.5 干燥剂种类及用量对酶促酯化拆分效果的影响

水是酯化反应的产物, 在酯化反应过程中, 产生的水会影响酯化的效果, 干燥剂可以有效除去反应过程中产生的水分。体系中不同干燥剂对酯化效果的影响如表 3 所示。反应条件: 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、15 mg CALB、1 mL 环己烷、30 mg 干燥剂、60 °C 反应 48 h。

表 3 干燥剂对酶促酯化拆分效果的影响

Table 3 Effect of desiccant on enzymatic esterification resolution

序号	干燥剂	$Y/\%$	e.e.值/ $\%$
1	硅胶	48	62
2	硅藻土	53	59
3	3A 分子筛	44	100
4	4A 分子筛	51	100
5	5A 分子筛	54	100

由表 3 可知, 分子筛作干燥剂时, 反应效果较好, e.e.值都能达到 100%。其中, 5A 分子筛的效果最好, (S)-布洛芬收率为 54%, e.e.值为 100%; 而硅胶、硅藻土作干燥剂时, e.e.值都较低, 这是因为, 硅胶和硅藻土对布洛芬有吸附作用, 降低了布洛芬浓度。为了证明 5A 分子筛对反应是否具有催化效果, 进行了对照实验。在同样反应条件下, 只加 5A 分子筛而不加 CALB, 酯化反应不会进行, 从而确定 5A 分子筛在其中只起干燥作用。因此, 5A 分子筛为最佳干燥剂。

紧接着考察了 5A 分子筛的添加量 (10~50 g/L) 对酶促酯化拆分效果的影响, 其他反应条件同表 3, 结果见表 4。

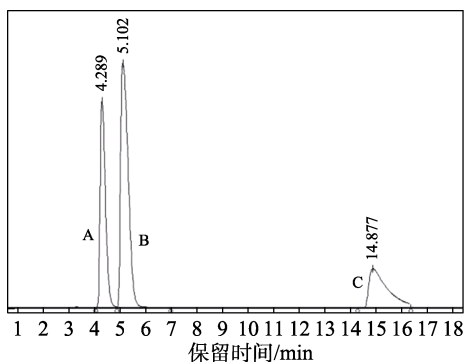
表 4 5A 分子筛添加量对酶促酯化拆分效果的影响

Table 4 Effect of amount of 5A molecular sieve on enzymatic esterification resolution

序号	添加量/(g/L)	$Y/\%$	e.e.值/ $\%$
1	10	43	100
2	20	45	100
3	30	54	100
4	40	56	100
5	50	49	100

由表 4 可知, 当 5A 分子筛添加量为 40 g/L 时, 拆分效果较好。因此, 选择 5A 分子筛的最佳添加量为 40 g/L。

综上所述, 布洛芬酶促酯化拆分最佳条件为: 在 1 mL 环己烷中, 添加 0.0206 g (0.1 mmol) (±)-布洛芬、0.0444 g (0.6 mmol) 异丁醇、添加量为 40 g/L 5A 分子筛、15 mg CALB, 于 60 °C 恒温培养振荡器 (180 r/min) 中反应 48 h, e.e.值可达 100%, (S)-布洛芬收率可达 56% (图 5)。



A—(S)-布洛芬异丁酯；B—(R)-布洛芬异丁酯；C—(S)-布洛芬

图 5 反应体系的高效液相色谱图

Fig. 5 High performance liquid chromatogram of reaction system

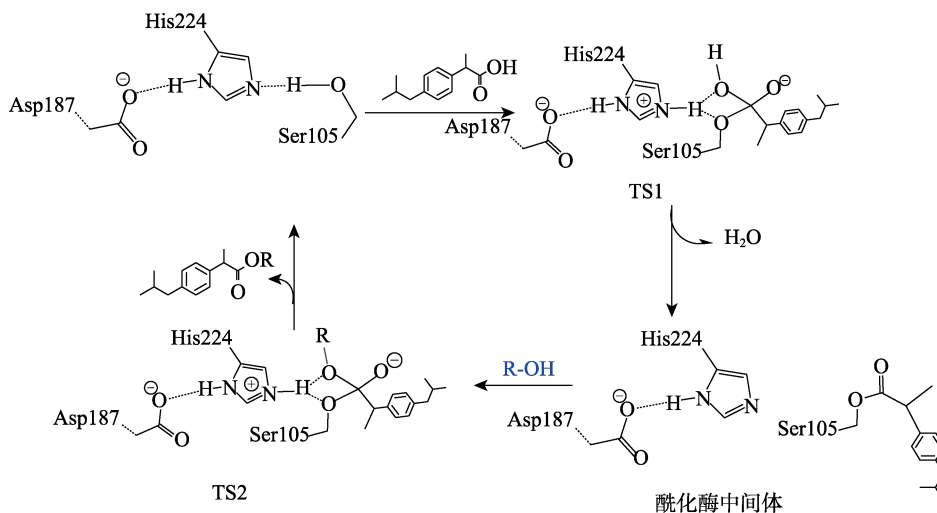


图 6 CALB 催化布洛芬酯化反应的机理

Fig. 6 Mechanism of ibuprofen esterification catalyzed by CALB

2.2 布洛芬的化学消旋

(R)-布洛芬的消旋是提高(±)-布洛芬利用率的关键环节，先将(R)-布洛芬消旋，再进行消旋体的酶促酯化拆分；如此循环，可将外消旋体完全转化为(S)-布洛芬。

2.2.1 碱及反应介质对化学消旋效果的影响

碱和溶剂对布洛芬消旋均有重要影响，探究了不同碱及溶剂对消旋效果的影响，结果如表 5 所示。反应条件：0.0206 g (0.1 mmol) (R)-布洛芬、1 mL 溶剂、0.2 mmol 碱，于 40 °C 恒温培养振荡器 (180 r/min) 中反应 2 h。

由表 5 可知，异辛烷、正己烷、四氢呋喃为溶剂都不能使(R)-布洛芬消旋；K₂CO₃、NaOH 及 KOH 催化时效果都很差；而二甲基亚砜为溶剂，LDA 为催化剂时则可以使(R)-布洛芬消旋，说明在二甲基亚砜中，使用亲核性强的碱更容易使(R)-布洛芬消旋。因此，选择二甲基亚砜为反应介质、LDA 为催化剂进行后续研究。

2.1.6 CALB 催化布洛芬酯化反应机理

文献[24]报道的 CALB 的催化机制被表征为“乒乓”机制，据此推测出 CALB 催化布洛芬酯化反应的可能机理如图 6 所示。由图 6 可知，反应分两步进行，第 1 步由布洛芬作为酰基供体使脂肪酶酰化形成第 1 个过渡态 (TS1)，不稳定继而生成酰化酶中间体，并且释放出水；第 2 步由醇 (R-OH) 充当亲核试剂，使得酰化酶中间体去酰基化形成了第 2 个过渡态 (TS2)，继而生成布洛芬酯，脂肪酶亦恢复为游离状态。CALB 起催化作用的活性部分主要由催化三联体 (Ser105、Asp187、His224) 构成，而立体选择性取决于酶的活性口袋的空间限制和疏水性质以及四面体中间体的稳定性。

表 5 碱及反应介质对布洛芬消旋的影响

Table 5 Effect of bases and reaction mediums on racemization of ibuprofen

序号	溶剂	碱	消旋	e.e.值/%
1	异辛烷	LDA	否	100
2	正己烷	LDA	否	100
3	四氢呋喃	LDA	否	100
4	二甲基亚砜	LDA	是	34
5	二甲基亚砜	K ₂ CO ₃	否	100
6	二甲基亚砜	NaOH	痕量	95
7	二甲基亚砜	KOH	痕量	90

2.2.2 LDA 添加量对化学消旋效果的影响

LDA 的添加量会影响(R)-布洛芬消旋的速率，探究了 LDA 添加量对(R)-布洛芬消旋的影响，结果如图 7 所示。反应条件：0.0206 g (0.1 mmol) (R)-布洛芬、1 mL 二甲基亚砜、0.1~0.5 mL (0.2~1.0 mmol) LDA，于 40 °C 恒温培养振荡器 (180 r/min) 中反应 2 h。由图 7 可知，当 LDA 添加量为 0.3 mL

时, e.e.值接近于0, 说明(R)-布洛芬已经完全消旋。

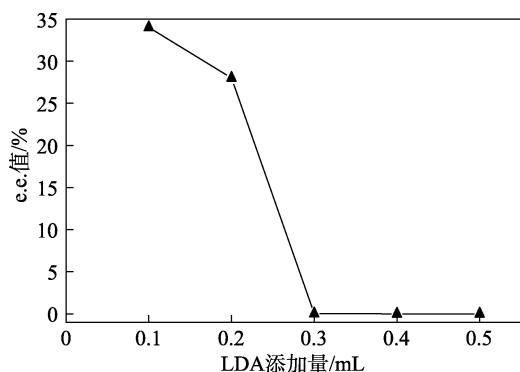
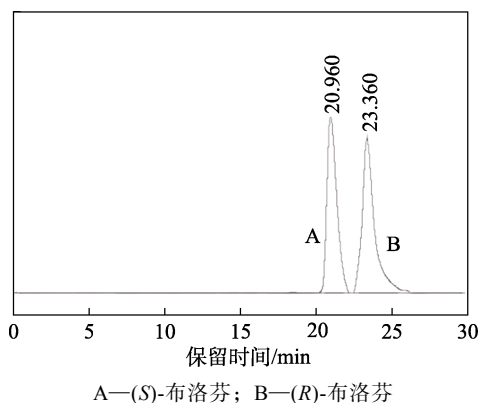


图7 LDA添加量对消旋的影响

Fig. 7 Effect of addition amount of LDA on racemization

综上所述, (R)-布洛芬的外消旋化条件为: 在1 mL 二甲基亚砜中, 添加0.0206 g (0.1 mmol) (R)-布洛芬、0.3 mL (0.6 mmol) LDA, 于40 °C恒温培养振荡器(180 r/min)中反应2 h, e.e.值为0, (R)-布洛芬完全消旋(图8)



A—(S)-布洛芬; B—(R)-布洛芬

图8 消旋体系的HPLC谱图

Fig. 8 HPLC spectrum of racemization system

2.3 酶促酯化拆分的放大反应

为了使该研究更具有应用性, 对实验进行了放大研究, 结果如表6所示。由表6可知, 放大到50倍至克级, e.e.值仍能达到100%, (S)-布洛芬收率有所下降, 可能是因为放大效应所致, 说明放大实验是具有可行性的, 对消旋以及循环实验有着重要意义。

表6 放大实验结果

Table 6 Result of amplification experiment on enzymatic esterification resolution

序号	放大倍数/倍	Y/%	e.e.值/%
1	5	54	100
2	10	50	100
3	20	51	100
4	50	45	100

3 结论

在环己烷中, 利用CALB的对映选择性酯化反应拆分(±)-布洛芬, 48 h拆分效果达到最好, e.e.值为100%, (S)-布洛芬收率为56%; 然后, 将(S)-布洛芬分离, 将生成的(R)-布洛芬异丁酯水解为(R)-布洛芬; 再以二甲基亚砜为反应介质, 利用二异丙基氨基锂催化(R)-布洛芬的外消旋反应, 2 h消旋完全, e.e.值为0; 最后, 对选择性酶促酯化拆分反应进行了放大, 放大50倍至克级, e.e.值仍能达到100%。

参考文献:

- GANDOMKAR S, HABIBI Z, MOHAMMADI M, *et al.* Enantioselective resolution of racemic ibuprofen esters using different lipases immobilized on epoxy-functionalized silica[J]. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2015, 4(4): 550-554.
- RAMZAN A F, HARRIE S M, ISMAIL Y R, *et al.* Design, development, and optimization of dexibuprofen microemulsion based transdermal reservoir patches for controlled drug delivery[J]. *Biomed Research International*, 2017, 2017: 4654958.
- SMITH S W. Chiral toxicology: It's the same thing only different[J]. *Toxicological Sciences*, 2009, 110(1): 4-30.
- EL-HAJ B M, AHMED S, GARAWI M A, *et al.* Linking aromatic hydroxy metabolic functionalization of drug molecules to structure and pharmacologic activity[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2119.
- RIBEIRO C, SANTOS C, GONCALVES V, *et al.* Chiral drug analysis in forensic chemistry: An overview[J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 262.
- ZHANG P, HE Y H, WANG S, *et al.* Chiral separation and determination of etoxazole enantiomers in vegetables by normal-phase and reverse-phase high performance liquid chromatography[J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3134.
- MARSZALL M P, SIODMIK T. Immobilization of *Candida rugosa* lipase onto magnetic beads for kinetic resolution of (R, S)-ibuprofen[J]. *Catalysis Communications*, 2012, 24: 80-84.
- LORENZ H, SEIDEL-MORGENSTERN A. Processes to separate enantiomers[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(5): 1218-1250.
- EVANS A M. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen[J]. *Clinical Rheumatology*, 2001, 20(1): 9-14.
- CHEN D M, FU Q, LI N, *et al.* Enantiomeric separation of naproxen by high performance liquid chromatography using CHIRALCEL OD as stationary phase[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2007, 35(1): 75-78.
- ALI I, GAITONDE V D, ABOUL-ENEIN H Y, *et al.* Chiral separation of β -adrenergic blockers on CelluCoat column by HPLC[J]. *Talanta*, 2009, 78(2): 458-463.
- CANER H, GRONER E, LEVY L. Trends in the development of chiral drugs[J]. *Drug Discovery Today*, 2004, 9(3): 105-110.
- YOUSEFI M, MOHAMMADI M, HABIBI Z. Enantioselective resolution of racemic ibuprofen esters using different lipases immobilized on octyl sepharose[J]. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2014, 104: 87-94.
- GAO B J, LI Y B, CHEN L L. Surface molecularly imprinted material for enantiomeric resolution of ibuprofen: Preparation and study on chiral recognition and resolution property[J]. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 2018, 67(10): 635-645.
- YUAN X, WANG L J, LIU G Y, *et al.* Resolution of (R, S)-ibuprofen catalyzed by immobilized Novozym 40086 in organic phase[J]. *Chirality*, 2019, 31(6): 445-456.
- KRISHNAN S, MADHUMITHA S R, TSENGUNGAL P B, *et al.* Effect of immobilization on the enantioselective esterification of ibuprofen using lipase from *Candida cylindracea*[J]. *Manipal Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 3(1): 15-23.

(下转第1222页)