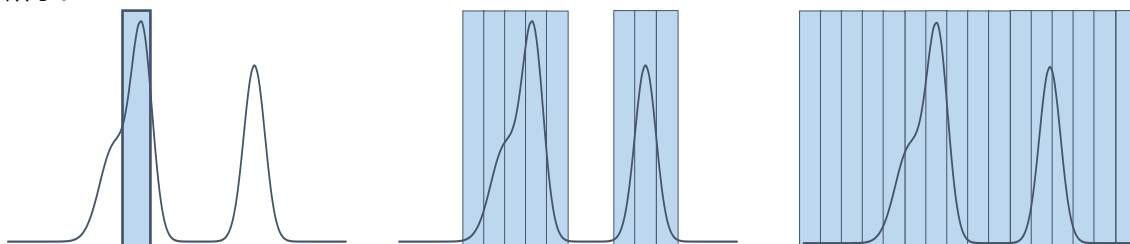


## 二维液相分类及特点

二维液相色谱可以划分为两种主要类型：全二维和中心切割二维。全二维液相色谱（以 LCxLC 表示）是将 1D 色谱柱的流出物连续转移至 2D 色谱柱。中心切割色谱 (LC-LC) 则是将 1D 流出物选择性地（部分地）转移至 2D 色谱柱，又可细分为单中心切割和多中心切割二维。各自特点如下表所示。



(蓝色方块表示转移至2D 色谱柱的1D流出物)

	简单中心切割	多中心切割/高分辨进样	全二维
仪器配置	简单	很复杂	复杂
方法编辑	简单	复杂 / 借助软件	很复杂 / 借助软件
数据处理	简单	较复杂 / 借助软件	很复杂 / 借助软件
方法开发难度	简单	中等	复杂
目标/未知	目标	目标/未知	未知
定性能力	很强 (个别组份)	很强 (个别组份/区域)	强 (全组份)
定量能力	较强	强	一般
全组份分析	不能	局部	可以
分离效果提升	很强 (个别组份)	很强 (个别组份/区域)	强 (全组份)

### 题目：通过手性×手性全二维液相色谱分析氨基酸实现肽和蛋白质手性成像(全二维)

Imaging Peptide and Protein Chirality via Amino Acid Analysis by Chiral × Chiral Two-Dimensional Correlation Liquid Chromatography

作者单位：University of Tübingen, University of Salzburg, 安捷伦, Lindner Consulting GmbH, University of Vienna

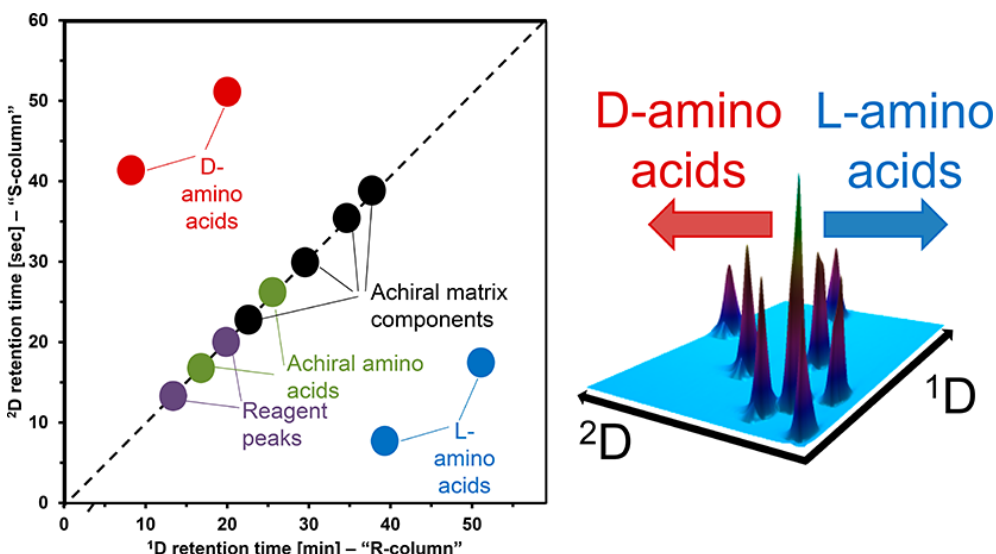
杂志：Anal. Chem., 2018, 90 (13), pp 7963–7971

内容提要：第一维中使用叔丁基氨基甲酰基奎宁手性固定相，第二维中使用叔丁基氨基甲酰基奎宁手性固定相组成的二维液相系统，分析来自肽水解产物的 FMOC 衍生的 D 和 L

型氨基酸。在 1D 和 2D 手性分离维度中，正交性完全基于它们的立体化学，它们对手性中心的选择性相反，其导致二维中对映体洗脱顺序的反转。非手性组分和杂质的峰在 2D 分离空间（等高线图）的对角线上排列，对应异构体在 2D 色谱图上交叉排列。此技术可以通过 2D 色谱图直接成像肽中氨基酸的构型。

原文地址：

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.analchem.8b00676#accessDenialContent>



题目：全二维/多中心切割二维液相与 QTOF 质谱联用对灯盏生脉的手性分离和化学轮廓分析(全二维/多中心切割二维液相)

Chiral separation and chemical profile of Dengzhan Shengmai by integrating comprehensive with multiple heart-cutting two-dimensional liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry

作者单位：中国医学科学院药物研究所，安捷伦

杂志：Journal of Chromatography A, 1517 (2017) 97–107

内容提要：化学轮廓分析对于中药复方制剂一直以来是挑战性的工作，因为成分复杂，同时还含有大量异构体。使用反相 X 反相全二维液相，分离出 283 中化合物，使用反相 X 手性的多中心切割技术二维液相技术，成功分离了灯盏生脉中的 12 对异构体。表明全二维/多中心切割二维技术是应对复杂体系的有效分离工具。

原文地址：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967317311986>

题目：快速手性分离作为第二维的二维液相色谱技术（全二维/多中心切割二维）

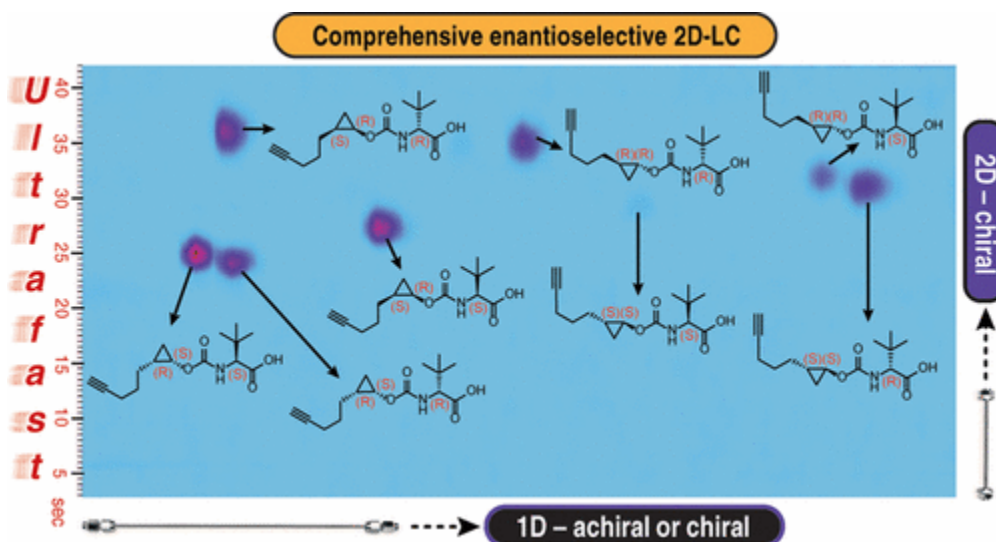
**Ultrafast Chiral Chromatography as the Second Dimension in Two-Dimensional Liquid Chromatography Experiments. Anal. Chem. 2017, 89, 3545–3553**

作者单位：Merck & Co., Inc, University of Texas at Arlington, 安捷伦

杂志：Anal. Chem., 2017, 89 (6), pp 3545–3553

**内容提要：**使用色谱方法分离结构相近复杂混合物体系是现代药物分析中最具挑战性的任务之一。近年来，二维液相技术已成为提高峰容量和选择性的有效工具。最近超快对映选择性色谱邻域的技术革新，使手性分离最为二维液相的第二维分离更为便利。本文通过非手性柱 X 手性柱和手性柱 X 手性柱组合的全二维/多中心切割/高分辨进样二维液相模式，成功进行了手性、非手性药物及其代谢产物、结构异构体、立体异构体、有机卤化物等结构相近药物及合成中间体混合物的分离。

原文地址：<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.analchem.6b04834>



题目：多中心切割二维液相与 QTOF 质谱联用对低分子量肝素的轮廓分析 (多中心切割二维)

**Profiling Analysis** of Low Molecular Weight Heparins by Multiple Heart-Cutting Two Dimensional Chromatography with Quadruple Time-of-Flight Mass Spectrometry

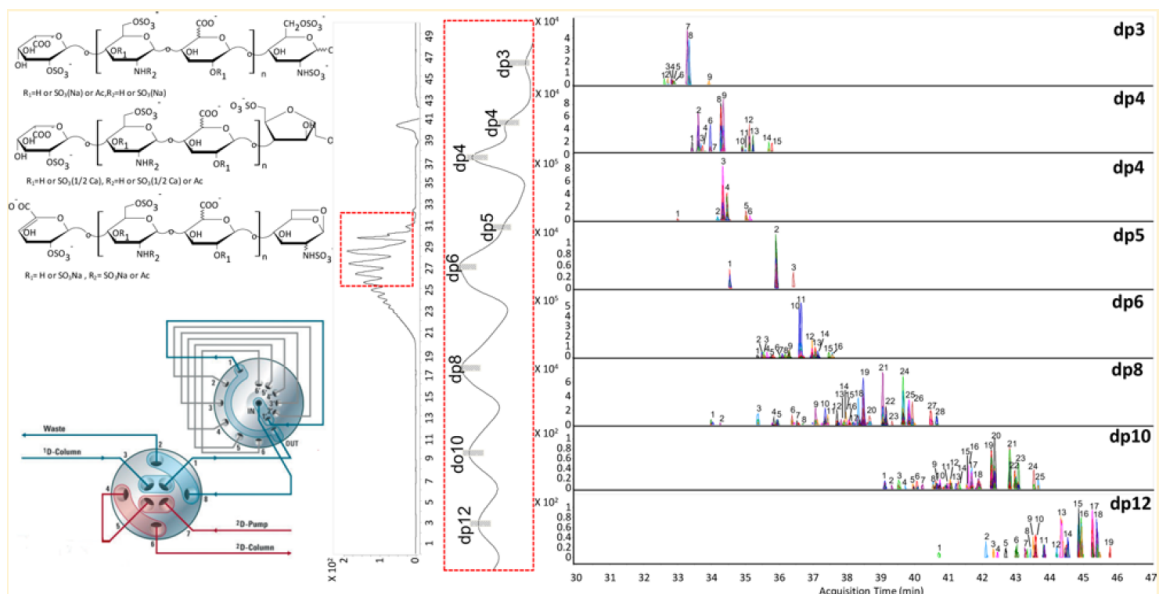
作者单位：苏州大学，上海绿谷制药，Rensselaer Polytechnic Institute, 安捷伦

杂志：Anal. Chem. 2015, 87, 8957–8963

**内容提要：**LMWH（低分子量肝素）是多分散、微异质性的多糖混合物，用于抗凝药物。轮廓分析对于获得 LMWH 结果的深入了解起到重要作用。本文中多中心二维液相-QTOF 联用技术，第一维使用体积排阻，第二维使用离子对反相色谱法，对相同聚合物不同电荷数

和极性的结构进行分离，并通过 QTOF 得到结构信息，从而鉴别了那屈肝素和伊诺肝素中多达 80 和 120 种的寡聚糖。该方法可以用于 LMWH 的质控。

原文地址：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.5b02218>



题目：主动溶剂调制：基于切换阀技术改善二维分离能力

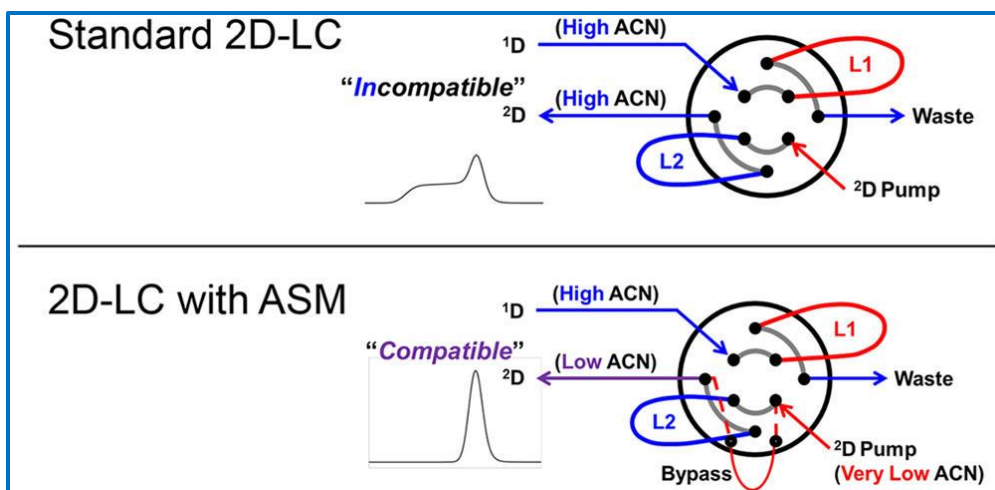
Active Solvent Modulation: A Valve-Based Approach To Improve Separation Compatibility in Two-Dimensional Liquid Chromatography

作者单位：Gustavus Adolphus College, 安捷伦, Novo Nordisk Park

杂志：Anal. Chem. 2017, 89, 9260–9267

内容提要：二维液相色谱（2D-LC）越来越多地被视为解决困难分离问题的可行工具，适用于从结构相似目标分子的分离到高度复杂混合物的非目标分离。不少使用者遇到方法开发中的挑战来自于第一维和第二维中使用的溶剂的“不相容性”。本文，描述了主动溶剂调制（ASM）技术，并使用简单的小分子探针和热处理的牛胰岛素降解物作为案例，证明该技术可以在转移到 2D 色谱柱之前用弱溶剂稀释 1D 流出物，从而改善二维峰型与分离。

原文地址：<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.analchem.7b02046>



题目：二维液相方法用于药物物质控的方法验证（单中心切割）

*Validation of a two-dimensional liquid chromatography method for quality control testing of pharmaceutical materials.*

作者单位：Genentech

杂志：Journal of Chromatography A 1492 (2017) 89–97

内容提要：

药物杂质分析是药品质量控制中的重要环节。现在药物的设计越来越多的设计复杂分子结构，有些情况下，传统 HPLC-UV 方法由于分离能力有限，出现共流出现象。因此分离能力更强的 2D-LC 被越来越多的应用于药物的质控。本文基于 QbD 理念，通过 DoE（实验设计）考察了中心切割的 CMAs（关键因素）：1 进入 2D 的馏分组成(pH、有机相比例)；2 loop 环的填充比例，对回收率、峰型、分离度的影响。验证了 2DLC 方法的线性、准确度、精密度、灵敏度、中间精密度、重现性，证明 2DLC 方法是准确、灵敏、耐用的质控方法。

原文地址：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967317303333>

题目：采用反相-超临界流体二维色谱法同时对药物化合物进行非手性/手性分析（全二维）

*Simultaneous achiral-chiral analysis of pharmaceutical compounds using two-dimensional reversed phase liquid chromatography-supercritical fluid chromatography.*

用户单位：Genentech, University of Illinois at Chicago

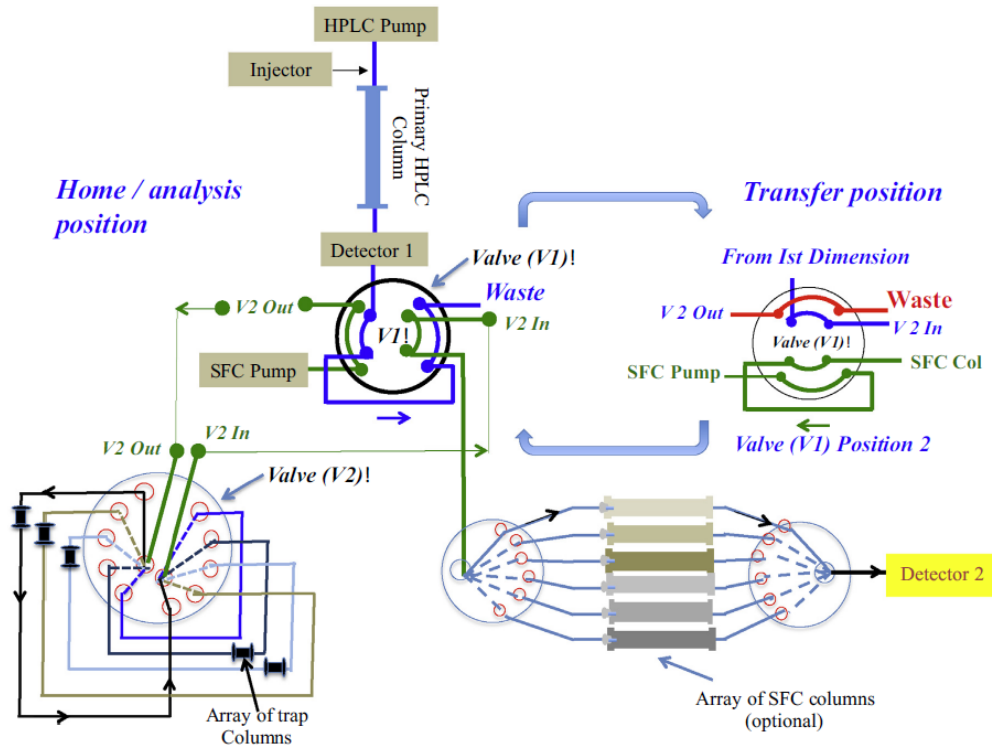
杂志：*Talanta*, 2016, 148, 548-555

内容提要：

设计了二维接口，以实现反相液相色谱（RPLC）和超临界流体色谱（SFC）二维组合。该在线二维色谱系统利用第一维 RPLC 和第二维 SFC，实现药物非手性和手性化合物的同时分析。该接口由双两位四通阀和小体积 C-18 捕获柱组成。从第一个 RPLC 维度柱洗脱的目标峰有效地聚焦在小体积 C-18 捕获柱，然后注入第二维 SFC 柱。第一维 RPLC 分离提供非手性纯度结果，第二维 SFC 分离提供手性纯度结果（对映体）。能够同时进行非手性，手性化合物的定量分析。

原文地址：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914015304215?via%3Dihub>



题目：多中心切割和全二维液相色谱与质谱联用，用于表征抗体-药物偶联物 ado-trastuzumab emtansine（全二维/多中心切割二维）

Multiple heart-cutting and comprehensive two-dimensional liquid chromatography hyphenated to mass spectrometry for the characterization of the antibody-drug conjugate ado-trastuzumab emtansine

用户单位：Research Institute for Chromatography, 安捷伦

杂志：Journal of Chromatography B, 1032 (2016) 119–130

内容提要：

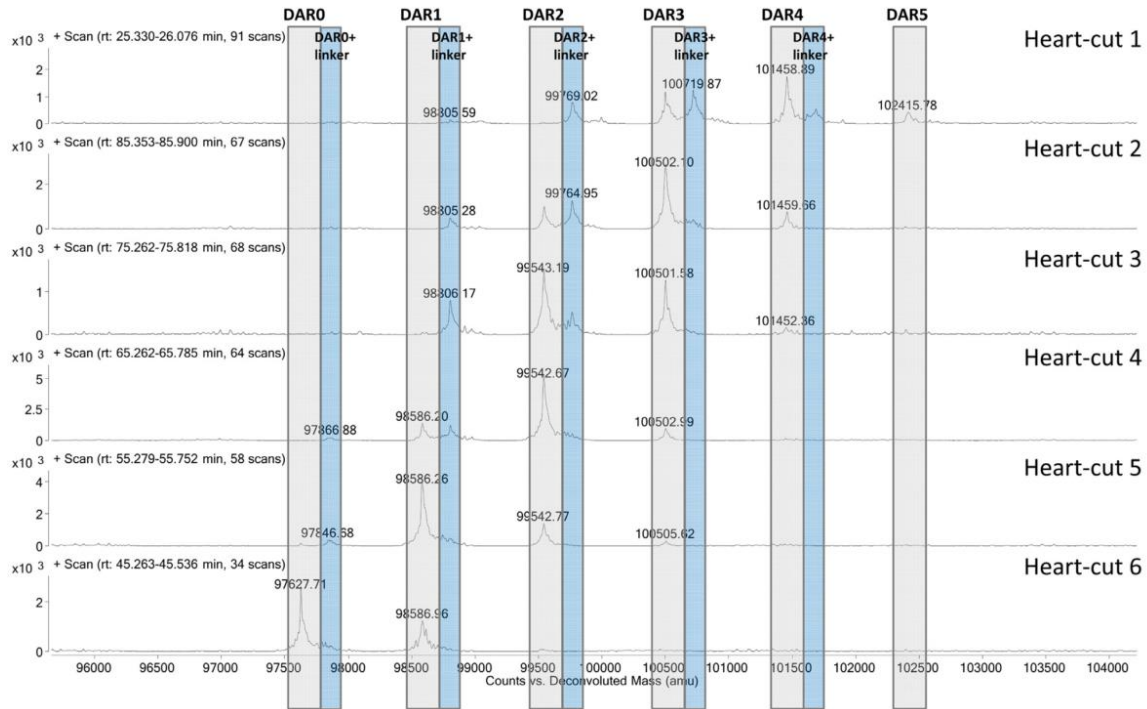
抗体-药物偶联物可能是保罗·埃利希在 100 多年前提到的神奇子弹。这些分子具有巨大的治疗潜力，具有复杂的结构，对最先进的色谱和质谱技术提出了挑战。多中心切割二维和



全二维结合高分辨质谱，通过结合蛋白质和多肽的检测，药物负载，药物分布和药物结合位点等检测，可以对偶联药物做到全面的表征。

原文地址：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023216302793?via%3Dihub>



**题目：**多中心切割二维液相色谱-质谱联用：实时测定盐溶液分离条件下生物药物中的相关杂质

**Multiple heart-cutting two dimensional liquid chromatography mass spectrometry: Towards real time determination of related impurities of bio-pharmaceuticals in salt based separation methods.**

**作者单位：**Novo Nordisk, 安捷伦

**杂志：**J. Chromatogr. A 1468 (2016) 95–101

**内容提要：**

工业中使用的确定生物药物中相关杂质的许多色谱方法，均使用含有盐的流动相。含盐流动相通常提供优越的色谱性能但与质谱（MS）检测不相容。杂质的 MS 表征通常通过离线收集，除了耗时之外，还存在回收率和降解风险。多中心切割（MHC）二维液体色谱（2D-LC）提供了解决这些问题的方法。这项研究显示了 MHC 2D-LC-MS 在线除盐方案可用于极低含量牛胰岛素相关杂质的 MS 检测。

原文地址：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967316312092?via%3Dihub>

