

反相高效液相色谱法检查盐酸托烷司琼中的有关物质

姜建国¹, 张西茹¹, 刘怀周² (1. 河北省药品检验所, 河北 石家庄 050011; 2. 西安市第五医院药剂科, 陕西 西安 710082)

摘要:目的 建立盐酸托烷司琼原料中的有关物质的检测和控制方法。方法 高效液相色谱法, C₁₈ 色谱柱(4.6 × 150 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-乙腈-水(100: 50: 350) 加三乙胺 1.0 mL, 用磷酸调 pH 至 3.5, 检测波长 285 nm, 流速 1.0 mL · min⁻¹。

结果 合成反应中三个重要中间体, 能够得到有效分离, 最低检出量为 5 ng, 控制总杂质量不超过 1.0%。结论 本方法准确、有效、简便。

关键词: 反相高效液相色谱法; 盐酸托烷司琼; 中间体

中图分类号: R917.101 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)01-0058-02

Determination of related substance in tropisetron hydrochloride by RP-HPLC

JIANG Jian-guo¹, ZHANG Xi-ru¹, LIU Hua-zhou² (1. HeBei Provincial Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the control of related substances in Tropisetron hydrochloride. **METHOD** An HPLC method was developed. Chromatographic conditions included a C₁₈ Column with the mobile phase of methanol-acetonitrile-water(100: 50: 350) and triethylamine 1.0 mL, adjusting pH to 3.5 with phosphoric acid. The UV detection wavelength was set at 285 nm. **RESULTS** A satisfactory separation condition among three related impurities and the sample was obtained. The LOD is 5 ng. **CONCLUSION** The total impurities is not more than 1.0%. This method could be used for the impurity control. It is simple, quick and precise.

KEY WORDS: RP-HPLC; Tropisetron hydrochloride; Intermediate

盐酸托烷司琼(tropisetron)为 5-HT₃ 受体拮抗剂, 用于治疗肿瘤化疗和放疗引起的剧烈呕吐的止吐剂。在我国属四类西药, 目前国内尚处于临床阶段。在控制原料药及制剂

的质量时, 有必要进行有关物质的检查, 其方法目前作者尚未见报道。本实验采用高效液相色谱法研究和确定了检查有关物质的方法。

1 仪器与试剂

高效液相色谱仪: Waters 515 泵, 2487 检测器, 717 plus Arto Sampler, GS 2010 色谱工作站(北京东汇博精瑞科技有限公司); 甲醇(优级纯 北京化工厂); 乙腈(色谱纯 Fisher)。三乙胺(分析纯 北京化工厂); 磷酸(优级纯 北京化工厂)。

盐酸托烷司琼及中间体, 均由邯郸丛台鹤寿生物医学研究所提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: 十八烷基硅烷键合硅胶柱(C_{18} 柱北京分析仪器厂), 流动相: 甲醇-乙腈-水(100: 50: 350)加三乙胺 1.0 mL, 用磷酸调 pH 至 3.5, 流速 1.0 mL/min。

2.2 测定波长的选择

本品主要中间体:(1) 咪唑(称中间体 1); (2) 3-咪唑甲酸(称中间体 2); (3) 咪唑-3-醛(称中间体 3)。

分别取盐酸托烷司琼原料及上述中间体适量, 加流动相制成 10 μ g/mL 的溶液, 于 240 ~ 320 nm 范围内绘制紫外光谱图。

经分析可知, 四者在 285 nm 附近均有最大吸收, 因此选择 285 nm 作为测定波长。

2.3 中间体的分离情况及检出限(LOD)

分别取盐酸托烷司琼原料, 中间体 1, 中间体 2, 中间体 3 适量, 用流动相溶解, 制成 1 mg/mL 的溶液, 取 10 μ L 注入液相色谱仪, 得 HPLC 图谱。

结果表明: 在本色谱条件下, 盐酸托烷司琼与主要中间体能够得到有效分离和检测。取上述溶液, 采用逐渐稀释的方法得出盐酸托烷司琼、中间体 1、2、3 的检出限(LOD)分别为 5, 20, 5, 7.5 ng。

2.4 降解产物的分析

取盐酸托烷司琼进行下列试验, (1) 直接用流动相稀释成 0.1 μ g/mL 的溶液(a)。(2) 加 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液溶解, 水浴加热煮沸 5 h, 制成 0.1 μ g/mL 的溶液(b)。(3) 加 0.1 mol/L 硫酸溶液适量使溶解, 加 0.5 mL 双氧水, 并用 0.1 mol/L 硫酸溶液稀释成 0.1 μ g/mL 的溶液(c)。(4) 直接置

电炉上, 缓缓加热至熔融后, 放冷, 用流动相稀释成 0.1 μ g/mL 的溶液(d)。(5) 置自然光下 20 d, 用流动相稀释成 0.1 μ g/mL 的溶液(e)。分别取上述(a), (b), (c), (d), (e) 溶液各 10 μ L 注入色谱仪, 记录色谱图。

结果表明, 盐酸托烷司琼在碱、氧化、加热破坏条件下有降解产物产生, 在自然光下较稳定, 且在本色谱条件下各降解产物能够得到有效分离和检测。

2.5 有关物质检测方法

供试品溶液的配制: 取盐酸托烷司琼适量, 精密称定, 用流动相溶解并稀释成每 1 mL 含 1.0 mg 的溶液, 摇匀, 即得。

对照溶液的配制: 精密吸取上述溶液 1.0 mL 置 100 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得。

精密量取上述对照溶液 10 μ L, 注入液相色谱仪, 调节检测器灵敏度, 使盐酸托烷司琼峰高为满量程的 10%。再精密量取供试品溶液 10 μ L 注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成份峰保留时间的 3 倍, 供试品溶液的色谱图中如有杂质峰, 量取各杂质峰面积之和不得大于对照溶液主成份峰的峰面积(1.0%)。

经测定三批盐酸托烷司琼, 结果见表 1。

表 1 盐酸托烷司琼有关物质检测结果

Tab 1 Determination results of related substances in Tropisetron hydrochloride

批号	样品总峰面积	杂质峰面积	对照液峰面积	有关物质(%)
2000512	311603.05	77	3822	0.02
2000521	317671.82	101	3427	0.03
2000528	306991.31	57	3467	0.02

3 讨论

3.1 本流动相的选择中, 曾经试用甲醇-乙腈-水(100: 50: 350), 主成分峰托尾, 加入 2% 三乙胺, 解决拖尾问题, 并用磷酸将 pH 调至 3.5 后, 主峰对称, 保留时间适宜, 中间体降解产物与样品均能得到有效分离和检测。

3.2 本实验所述的色谱条件, 亦适用于片剂及注射剂的有关物质及含量测定。

收稿日期: 2001-11-09