

反相高效液相色谱法检测盐酸帕洛诺司琼及其有关物质

沈曦¹, 周慧¹, 王万青¹, 蔡华芳² (1. 杭州容立医药科技有限公司, 杭州 310012; 2. 浙江医学科学院药物研究所, 杭州 310013)

摘要:目的 建立反相高效液相色谱法分离盐酸帕洛诺司琼及其有关物质的方法。方法 采用 Agilent ZORBAX Ecilipse C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 以乙腈-25 mmol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(含 0.1% 三乙胺, 用磷酸调 pH 值至 4.0)(25:75)为流动相, 检测波长为 210 nm, 流速: 1.0 mL·min⁻¹。结果 帕洛诺司琼能与杂质及降解产物分离。结论 本方法准确、简便, 适用于盐酸帕洛诺司琼和有关杂质及降解产物的检查。

关键词: 盐酸帕洛诺司琼; 有关物质; 反相高效液相色谱

中图分类号: R917.101 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)04-0307-02

Determination of palonosetron hydrochloride and its related substances by RP-HPLC

SHEN Xi¹, ZHOU Hui¹, WANG Wan-qing¹, CAI Hua-fang² (1. Hangzhou Rongli Pharmaceutical Co., Ltd, Hangzhou 310012, China; 2. Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an RP-HPLC method for determination of palonosetron hydrochloride and its related substances. **METHODS** The sample separated by Agilent ZORBAX Ecilipse C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm), column with acetonitrile-25 mmol·L⁻¹ sodium dihydrogen phosphate solution (0.1% triethylamine, adjusted pH to 4.0 with phosphoric acid) (25:75) as mobile phase. The flow rate was 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was at 210 nm. **RESULTS** A satisfactory separated condition among palonosetron hydrochloride, its related impurities and degradation products was obtained. **CONCLUSION** This method can be used for the detection of palonosetron hydrochloride and its related substances, and it is a accurate and simple method.

KEY WORDS: palonosetron hydrochloride; related substances; RP-HPLC

盐酸帕洛诺司琼(Palonosetron Hydrochloride)是一种新型高选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂, 临床用于肿瘤化疗引起的急性与延迟性恶心和呕吐, 与其他司琼类药物相比, 它具有疗效高, 剂量小、耐受性好, 不良反应程度较轻, 被誉为司琼类药物的新标准。笔者在参考阿扎司琼的含量测定方法, 建立了 HPLC 测定盐酸帕洛诺司琼含量及其有关物质的方法, 以控制产品的质量, 取得了较好的效果, 其方法目前国内尚未见报道。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 系列高效液相色谱仪, VWD 紫外检测器。盐酸帕洛诺司琼对照品(HPLC 归一化法测得含量为 99.7%), 三批样品(>99.0%)及合成中间体 1, 2 均由杭州容立医药科技有限公司提供。甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent ZORBAX Ecilipse C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-25 mmol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(含 0.1% 三乙胺, 用磷酸调 pH 值至 4.0)(25:75); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 210 nm; 进样量 20 μL。理论板数按帕洛诺司琼峰计算应大于 3 000。

2.2 流动相和波长的选择

对乙腈-磷酸二氢钠溶液、甲醇-醋酸钠溶液两种系统下盐酸帕洛诺司琼色谱峰进行比较, 结果乙腈-水系统下所得的峰形较甲醇-水系统结果好, 故采用乙腈-水(25:75)作为流动相。

根据紫外吸收光谱扫描结果, 盐酸帕洛诺司琼在 205, 210, 242 nm 波长处有吸收峰, 2 个中间体 1, 2 在 210 nm 与 205 nm 波长处也有较大吸收峰。考虑到流动相的末端吸收较大, 因此选择测定波长为 210 nm。

2.3 原料与中间体的分离效能

取盐酸帕洛诺司琼粗品适量, 用流动相配制成 0.2 mg·mL⁻¹ 的溶液; 取中间体 1, 2 分别用流动相制成 1 mg·mL⁻¹ 的溶液。取 3 种测定液分别注入高效液相色谱仪, 记录至主成分峰保留时间的 3 倍。盐酸帕洛诺司琼主峰与各中间体峰分离良好, 说明方法可行。

2.4 破坏试验

取 1.0 mL 盐酸帕洛诺司琼对照品溶液(1.0 mg·mL⁻¹) 3 份, 分别加入 3 mmol·L⁻¹ 的 NaOH 0.5 mL 或 3 mmol·L⁻¹ 的 HCl 0.5 mL 或 30% 的过氧化氢 2 滴, 80 ℃ 水浴加热 30 min, 调 pH 至 7.0, 并稀释成 0.2 mg·mL⁻¹ 的溶液。另取 2 份样品, 经强光照射(4500±500)lx 和高温(100

基金项目: 浙江省科技厅重点项目(课题合同号: 2005C23029)

作者简介: 沈曦, 女, 助理 Tel: (0571) 56805152 E-mail: shenxi2000@126.com

± 2) $^{\circ}\text{C}$ 放置 12 h 处理。取上述 5 种强力破坏试验溶液各 20 μL , 分别注入高效液相色谱仪, 记录至主成分峰保留时间的 3 倍。经强降解处理所产生的杂质峰位于主峰之前, 过氧化氢破坏后的杂质也在主峰的 3 倍保留时间内出峰, 结果杂质峰能与主峰完全分离。因此, 有关物质检查采取记录时间为主峰保留时间的 3 倍是可行的。

2.5 有关物质检查

取盐酸帕洛诺司琼样品适量, 用流动相溶解并稀释制成浓度为 $0.2\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的供试品溶液。取上述溶液 1 mL, 用流动相稀释至 100 mL, 作为对照品溶液。取对照品溶液按色谱条件进样, 调节仪器灵敏度, 使主成分峰的峰高约为满量程的 10%。取供试品溶液和对照溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍, 测量各杂质峰面积的和, 按自身对照法计算有关物质的含量。

在上述选定的色谱条件下, 取样品测定液重复进样 6 次, 色谱柱的理论板数大于 3000, 6 次测定杂质总峰面积 RSD 小于 2, 3 批样品的有关物质检查结果见表 1。

表 1 盐酸帕洛诺司琼样品的有关物质检查结果

Tab 1 The results of related substances examination of palonosetron hydrochloride

样品号	含量/%	有关物质/%
1	99.50	0.38
2	99.67	0.45
3	99.38	0.61

3 讨论

根据上述实验结果显示, 本方法操作简便, 结果准确可靠, 重复性好, 适用于盐酸帕洛诺司琼原料的质量控制。

参考文献

[1] WANG Y. Determination of azasetron hydrochloride by HPLC [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1999, 30(7): 310-312.

收稿日期: 2006-10-20