

·药物分析·

注射用卡铂的含量测定及稳定性试验

刘放 陈瑛 王斐珍 沈文照

(浙江省医学科学院药物研究所 杭州 310013)

摘要 采用 RP-HPLC 法测定注射用卡铂的含量, 色谱柱: YWG-C₁₈ 柱, 流动相为纯水, 检测波长 210nm, 用尿苷作内标。在上述条件下, 卡铂和尿苷的保留时间分别为 6.5min 和 10.5min 且分离良好 ($R > 1.5$), 方法专属性强, 操作简便, 结果准确。日内和日间 RSD 分别为 2.35% ($n=5$) 和 3.56% ($n=5$)。稳定性试验结果表明, 注射用卡铂在室温 ($< 40^{\circ}\text{C}$) 和冷藏 ($4^{\circ}\text{C} - 10^{\circ}\text{C}$) 避光条件下存放 2a, 其含量基本保持不变。

关键词 注射用卡铂; 尿苷; 反相高效液相色谱法; 稳定性

Determination the content of carboplatin injection and stability test

Liu Fang, Chen Ying, Wang Feizhen, Shen Wenzhao

(Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, 310013)

ABSTRACT A RP-HPLC method for the quantitative determination of carboplatin injection has been developed by using YWG-C₁₈ column, using pure water as mobile phase and detected at 210nm. The uridine was used as internal standard. Under these condition, the retention of carboplatin and uridine was 6.5 and 10.5 min, respectively ($R > 1.5$). The method is simple, rapid and sensitive. The within-day and between-day precisions were 2.35% ($n=5$) and 3.56% ($n=5$) respectively. The stability test showed the carboplatin injection store at room temperature ($< 40^{\circ}\text{C}$) and store in refrigerator ($4^{\circ}\text{C} - 10^{\circ}\text{C}$) for two years, and kept away from light, the contents of carboplatin injection were not significantly changed.

KEY WORDS carboplatin injection, uridine, RP-HPLC, stability

卡铂 (carboplatin) 化学名为顺二氨-1,1-环丁烷二羧酸合铂, 是第二代铂类抗癌药, 它保持了第一代铂类抗癌药顺铂抗癌谱广, 对实体瘤疗效高的优点^[1,2], 而对神经系统及胃肠道毒性却明显降低。卡铂优于顺铂的主要特点是除骨髓抑制以外的全身毒性较低^[3], 卡铂的药动学特点是能够透过血脑屏障进入脑脊液而用于小儿脑肿瘤^[4]。卡铂的分析方法主要有络合分光光度法^[5], 二阶导数光谱法^[6], 原子吸收分光光度法^[7-9] 和高效液相色谱法^[10-15]。本文采用纯水作流动相, 内标法测定注射用卡铂的含量, 并对注射用卡铂进行稳定性考察, 均获得满意的结果。

一、仪器和试剂

(一) 仪器 Shimadzu LC-6A 高效液相色谱仪, SPD-6A 紫外检测器, CTO-6A 恒温柱箱, C-R3A 数据处理, 1810 型石英自动纯水器 (上海玻璃仪器一厂)。

(二) 试剂 尿苷 (uridine, 上海化学试剂站分装厂), 重蒸馏水 (自制)。

(三) 药品 卡铂对照品由昆明贵金属研究所提供; 注射用卡铂由浙江省医学科学院实验药厂提供。

二、方法与结果

(一) 色谱条件 色谱柱: YWG-C₁₈ (4.6mm × 250mm, 10 μm), 流动相: 纯水, 流速: 1ml/min, 紫外检测波长: 210nm, 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$, 纸速: 2mm/min, 灵敏度: 0.08Aufs, 进样

量 20 μ l。

(二)内标溶液制备 取尿苷 0.25g,精密称定置 50ml 量瓶中,用水溶解并稀释至刻度,摇匀,其浓度为 0.5mg/ml。

(三)双照品溶液制备 取卡铂对照品 5mg,精密称定,置 10ml 量瓶中,用上述尿苷溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,其浓度为 0.5mg/ml。

(四)校正因子测定 取上述卡铂对照品溶液 20 μ l,注入液相色谱仪,记录卡铂和尿苷的保留时间(t_R)和峰面积,重复分析 5 次,经计算求出平均校正因子(\bar{f})。

(五)精密度试验 取上述卡铂对照品溶液,在拟定的色谱条件下,连续进样 10 次,每次 20 μ l,求得卡铂峰面积 RSD = 1.25%;取此液于同日内不同时间分别进样测定,求得日内 RSD = 2.35% (n = 5),同法测得日间 RSD = 3.56% (n = 5)。

(六)供试品溶液制备与含量测定 精密称取注射用卡铂适量(约相当于卡铂 5mg),置 10ml 量瓶中,用尿苷溶液(0.5mg/ml)溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液,量取此液 20 μ l,注入液相色谱仪,记录色谱图,按内标法计算出供试品中卡铂的含量。结果见表 1 和附图。

表 2 注射用卡铂稳定性试验结果(% , n = 3)

批号	室温 (< 40 $^{\circ}$ C)					冷藏(4 $^{\circ}$ C ~ 10 $^{\circ}$ C)				
	0	6	12	18	24	0	6	12	18	24
920603	101.28	98.57	97.33	99.80	97.08	100.39	99.46	98.13	99.38	98.46
920610	100.58	98.48	98.71	99.73	97.40	101.82	99.63	98.27	98.81	97.83
920617	102.64	102.23	97.05	97.48	97.69	97.85	100.80	101.94	100.05	100.94

三、讨论

(一)关于色谱条件

1. 检测波长 文献报道^[10-15] 采用 229nm、240nm 和 254nm 为检测波长,考虑到内标(尿苷)的吸收度,经反复试验,最终选定 210nm 为检测波长。

2. 流动相 文献^[10] 采用乙腈,文献^[11-14] 采用甲醇,文献^[15] 采用磷酸缓冲液

表 1 供试品含量测定结果(n = 3)

批号	\bar{x} (%, 相当于标示量)	RSD(%)
950517	100.17	0.68
950524	98.77	0.76
950531	97.57	0.84
950607	97.97	0.92
950614	98.18	0.87

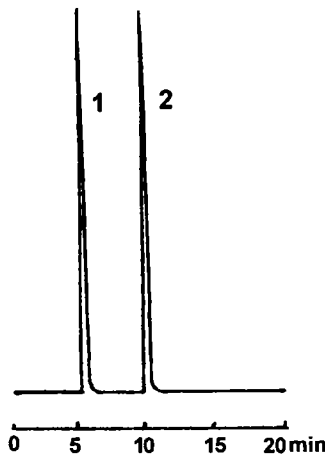


图 1 供试品 HPLC 图谱

1. 卡铂 2. 尿苷

(七)注射用卡铂的稳定性试验 取注射用卡铂 3 批,分别置室温 (< 40 $^{\circ}$ C) 和冷藏 (4 $^{\circ}$ C ~ 10 $^{\circ}$ C) 避光保存两年,其间定期取样按上述 HPLC 方法进行含量分析,结果见表 2。

为流动相,由于卡铂难溶于多种有机溶剂而溶于水,尿苷亦溶于水,故选用水为流动相。

3. 流速和柱温 流速加大或柱温升高,均能明显缩小卡铂和尿苷的 t_R ,经多次试验,以纯水为流动相,流速 1ml/min,柱温 30 $^{\circ}$ C 条件下,卡铂与尿苷的 t_R 适中且分离良好(R > 1.5)

4. 内标物 文献^[12] 采用炔诺酮,文

献^[13~15]采用氯化镍为内标,本文选用尿苷为内标,具有试剂来源方便,质量稳定,峰形好的优点。

(二)卡铂水溶液的稳定性 文献^[6]报道水分的存在是影响卡铂稳定性的主要因素,光线亦有一定的影响;卡铂水溶液有见光分解的特性,卡铂水溶液在光的作用下发生水解反应,生成有害的水解产物^[16]。因此在进行注射用卡铂含量分析时,卡铂对照品溶液与供试品溶液应临时配制,且应避免保存并免受高热,在每次分析前应同时测定校正因子。

(三)注射用卡铂的稳定性试验 注射用卡铂在室温($< 40^{\circ}\text{C}$)和冷藏($4^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$)且避光条件下存放两年,经分析其含量均未发生明显改变,表明注射用卡铂在上述条件下存放,其质量是稳定的。

参考文献

[1] Galvert AH, Harland SJ, Newell DR, et al. Early clinical studies with cis - diammine - 1, 1 - cyclooctane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1980; 9: 140

[2] Trump DL, Grem TL, Tutsch KD, et al. Platinum analogue combination chemotherapy: cisplatin and carboplatin a phase I trial with pharmacokinetic assessment of the effect of cisplatin administration on carboplatin excretion. *J Clin - ical Oncology*, 1987; 5: 1281

[3] Graft AW and Pearson ADJ. Three decades of chemotherapy for

childhood cancer: form cure at any cost to cure at least cost. *Cancer Survveys*. 1989; 3: 605

[4] Riccardi R, Riccardi AD, Roccit, et al. Carboplatin fluid pharmacokinetics of carboplatin in children with brain tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992; 30: 21

[5] 王皓, 蒋雪清, 杨悦武, 等. 白蛋白微球中卡铂的络合分光光度法测定. *药物分析杂志*, 1995; 15(1): 41

[6] 宋深敏. 二阶导数光谱法预测注射用卡铂稳定性及影响因素. *中国医药工业杂志*, 1991; 22(12): 53

[7] 陈东玲, 姜丰, 朱金娜. 碳铂颈动脉给药的临床前药理. *中华神经外科杂志*, 1993; 9(5): 281

[8] 涂乾坤, 孟玉春, 杨晓东, 等. 卡铂用于腹腔化疗的药代动力学测定. *中华妇产科杂志*, 1995; 30(4): 212

[9] 彭彬, 赵兰香, 姜文奇, 等. 卡铂的 I 期临床药理学研究, *癌症*, 1990; 9(6): 452

[10] Harland SJ, Nevell OR, Siddik ZH, et al. Pharmacokinetics of cisplatin - 1, 1 - cyclobutane dicarboxylate platinum(II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Research*. 1984; 44: 1693

[11] Gaver RC, Deeb G. High - performance liquid chromatographic procedures for the analysis of carboplatin in human plasma and urine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986; 16: 201

[12] 高振宏, 罗岱宁. 高效液相色谱法测定卡铂及其制剂的含量. *药物分析杂志*, 1991; 11(2): 98

[13] 王龙贵, 刘晓梅, 李润沼, 等. 细胞内微量铂络合物的测定. *中国药理学杂志*, 1993; 28(8): 487

[14] 张可文, 周际昌, 籍秀娟. 碳铂的临床药理学. *中华肿瘤杂志*, 1991; 13(2): 120

[15] 王娟, 陈峻青. 卡铂腹腔化疗的药代动力学实验研究. *中华肿瘤杂志*, 1994; 16(3): 196

[16] 刘伟平, 厥振寰, 杨一昆, 等. 卡铂水溶液的光分解产物. *药学报*, 1996; 31(1): 72

反相高效液相色谱法 测定对乙酰氨基酚血药浓度

陈 坚 方维军 张灯玲 丁宗政 陈 睿
(上海松江中心医院 上海 201600)

摘要 建立了反相高效液相色谱法测定对乙酰氨基酚血浆中浓度的方法。方法使用 YWGC18 柱(4.6 \times 250mm, 10 μm); 流动相为甲醇: 醋酸 - 醋酸钠: 二乙胺(20: 80: 0.5); 以茶碱为内标物; 血清处理用甲醇沉淀蛋白; 紫外检测波长 244nm; 流动相流速 1.5ml/min; 最低检出浓度 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。对乙酰氨基酚血药浓度在 0.25 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内线性关系良好($r = 0.9999$)。本方法适用于对乙酰氨基酚的血药浓度测定。