离子色谱法测定甲磺酸伊马替尼中甲磺酸

刘　颖[1]，张克星[1]，兰　静[2]，王　祎[1*]，田青松[1]
1. 天津泰普药品科技发展有限公司，天津　300193
2. 天津市药品审评中心，天津　300191

摘　要：目的　建立离子色谱法测定甲磺酸伊马替尼中甲磺酸的检测方法。**方法**　采用 IonPac AS11-HC 阴离子分析柱（250 mm×4.0 mm），柱温 30 ℃，电导检测器，进样量 10 μL，淋洗液为 10 mmol/L 氢氧化钾溶液，体积流量 1 mL/min，采集时间 10 min。**结果**　甲磺酸在 38.5～192.6 μg/mL 线性关系良好（r = 0.999 7），准确度的 RSD 为 0.23%。**结论**　本法准确、可靠，可作为甲磺酸伊马替尼中甲磺酸的测定方法。

关键词：甲磺酸伊马替尼；甲磺酸；离子色谱
中图分类号：R913　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2012)04 - 0378 - 02

Determination of methanesulfonic acid in imatinib mesylate by ion chromatographic

LIU Ying[1], ZHANG Ke-xing[1], LAN Jing[2], WANG Yi[1], TIAN Qing-song[1]
1. Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China
2. Tianjin Center for Drugs Evaluation, Tianjin 300191, China

Abstract: Objective　To establish an ion chromatographic method for the determination of methanesulfonic acid in imatinib mesylate. **Methods**　The analysis was performed on IonPac AS11-HC negative ion column (250 mm×4.0 mm) with 10 mmol/L potassium hydroxide solution as eluent by electrical conductivity detector. The flow rate was 1 mL/min, detection time was 10 min, and the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 10 μL. **Results**　The linear relationship of methanesulfonic acid was 0.038 5— 0.192 6 mg/mL (r = 0.9997) with RSD of accuracy at 0.23%. **Conclusion**　The method is accurate and reliable, which could be used for the determination of methanesulfonic acid in imatinib mesylate.

Key words: imatinib mesylate; methanesulfonic acid; ion chromatography

甲磺酸伊马替尼化学名为 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-*N*-[4-甲基-3-[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]-苯基]苯甲酰胺甲磺酸盐，由瑞士诺华公司推出，商品名格列卫，作为一个酪氨酸激酶抑制剂选择性抑制靶点蛋白参与细胞的增殖活化，用于慢性髓细胞样白血病、费城染色体阳性白血病以及恶性胃肠道间质瘤的慢性期和加速期的治疗[1]。离子色谱是 20 世纪 70 年代发展起来的一种新型液相色谱分析技术，具有操作简便、灵敏快速、精密度高、抗干扰能力强、分析结果准确可靠等优点，近年来应用在药物及合成中间体的分析、复杂组分中的某一组分鉴定、药物离子的价态及形态分析等方面，具有操作简便、灵敏快速、精密度高、抗干扰能力强、分析结果准确可靠等优点[2]。甲磺酸为常用化学试剂，未见报道用离子色谱法测定甲磺酸伊马替尼中甲磺酸，因此本实验希望建立一种分析方法，可以准确地测定甲磺酸，相比滴定法，更快捷、准确。

1　仪器与试剂

Dionex ICS—900 型离子色谱仪，电导检测器，ASRS 自动再生阴离子抑制器，RFC—30 淋洗液自动发生器。甲磺酸伊马替尼（自制，批号 110621、110622、110623），甲磺酸（质量分数 99.5%，天津市光复精细化工研究所），超纯水系统。

2　方法与结果

2.1　色谱条件[3-4]

色谱柱为 IonPac AS11-HC 阴离子分析柱（250

收稿日期：2012-04-27
作者简介：刘　颖（1983—），女，天津人，2005 年毕业于天津理工大学制药工程专业，一直从事药物研发工作。
Tel:(022)23006182　E-mail:liuy9@tjipr.com
*通讯作者　王　祎　Tel:(022)23006182　E-mail: wangy@tjipr.com

mm×4.0 mm），IonPac AG11-HC 阴离子保护柱，柱温 30 ℃，电导检测器，进样量 10 μL，淋洗液为 10 mmol/L 氢氧化钾溶液，体积流量 1 mL/min，采集时间 10 min。

2.2 对照品溶液的制备

精密吸取甲磺酸对照品 65.0 μL（96.28 mg），置装有适量水的 100 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，即得 962.8 μg/mL 对照品储备液。精密吸取上述储备液 3 mL 置 25 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，即得 115.5 μg/mL 甲磺酸对照品溶液。

2.3 样品溶液的制备

精密称定甲磺酸伊马替尼样品 300 mg，置 50 mL 量瓶中，加水溶解，并稀释至刻度，摇匀，即得样品储备液。精密吸取上述样品储备液 3 mL，置 25 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，即得。

2.4 专属性试验

依次进样水、样品溶液和甲磺酸对照品溶液，可知 4.58 min 的峰为甲磺酸的峰，且无杂质干扰。色谱图见图 1。

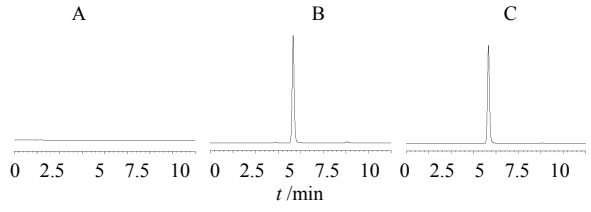

图 1 水（A）、甲磺酸伊马替尼样品（B）和甲磺酸对照品（C）的离子色谱图

Fig. 1 Ion chromatogram of water (A), imatinib mesylate sample (B), and methanesulfonic acid reference substance (C)

2.5 线性试验

精密吸取 962.8 μg/mL 甲磺酸对照品储备液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL，置 25 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，进样测定。以质量浓度为横坐标，峰面积为纵坐标作线性回归，得回归方程 Y= 39.564 X－0.080 9，r = 0.999 7。结果表明甲磺酸在 38.5～192.6 μg/mL 的线性关系良好。

2.6 精密度试验

将 115.5 μg/mL 甲磺酸对照品溶液平行进样 6 次，记录峰面积，计算得其 RSD 为 0.66%。

2.7 重复性试验

取甲磺酸伊马替尼样品（批号 110623），平行 6 份，制备样品溶液。分别进样，记录色谱图，外标法计算甲磺酸的质量分数，结果其 RSD 为 0.37%。

2.8 准确度试验

精密称定甲磺酸伊马替尼样品（批号 110623）240、300、360 mg，各 3 份，置 50 mL 量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，即得样品储备液。精密吸取上述样品储备液各 3 mL，置 25 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，即得准确度试验样品溶液。分别进样上述样品溶液，外标法计算甲磺酸的质量分数，结果甲磺酸的平均质量分数为 16.26%，RSD 为 0.23%（n=9）。

2.9 样品的测定

精密称定批号 110621、110622、110623 甲磺酸伊马替尼样品 300 mg，制备样品溶液。分别进样上述样品溶液和甲磺酸对照品溶液，记录色谱图，计算甲磺酸的质量分数，结果见表 1。

表 1 甲磺酸伊马替尼样品中甲磺酸的测定结果

Table 1 Determination of methanesulfonic acid in imatinib mesylate

批 号	甲磺酸/%
110621	16.23
110622	16.28
110623	16.23

3 讨论

以前甲磺酸伊马替尼中甲磺酸的测定是通过滴定法进行测定，本实验摸索并建立了离子色谱法测定。对比滴定法，本实验快速、方便，重复性较好，人为误差较小，灵敏度高，不易受环境影响，且需要样品量小。本法采用氢氧化钾淋洗液，甲磺酸峰型较好，且无干扰，测定时间短，多项试验证明稳定性和重现性好，可作为甲磺酸伊马替尼中甲磺酸测定的参考方法。

参考文献

[1] 陈灵娟, 周和平, 黄文峰, 等. 甲磺酸伊马替尼的合成 [J]. 河北科技大学学报, 2011, 32(5): 492-495.

[2] 吴 燕, 米亚娴. 离子色谱法及其在药物分析中的应用 [J]. 天津药学, 2011, 23(4): 50-53.

[3] 冯春侠, 臧秋霞, 郭轶书. 离子色谱法测定甲磺酸中 Cl^-和 SO_4^{2-} [J]. 河北化工, 2005(5):76.

[4] 刘京生, 史亚利, 蔡亚岐, 等. 甲磺酸帕珠沙星中甲烷磺酸的离子色谱法测定 [J]. 环境化学, 2006, 25(5): 644-646.