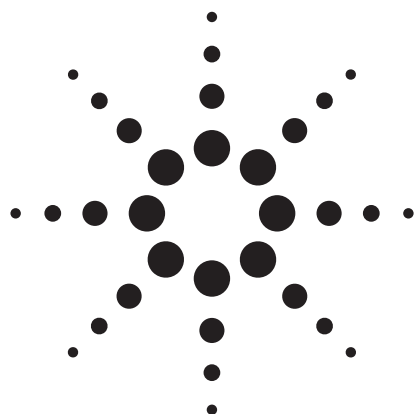
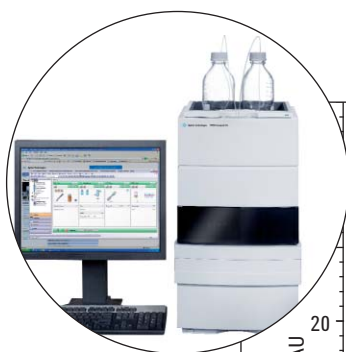




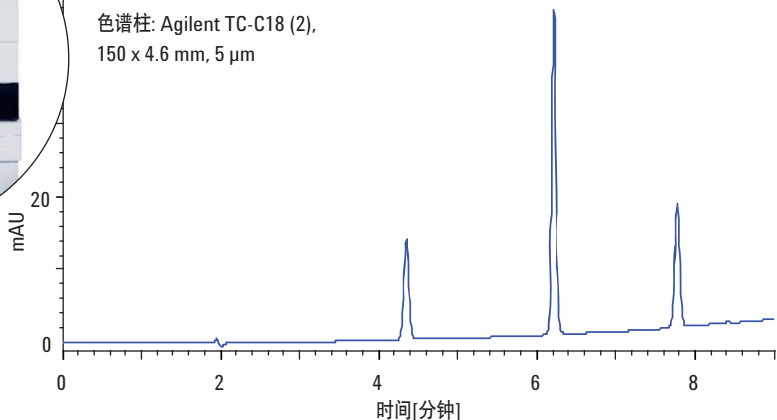
用Agilent 1120一体式液相色谱仪和 Agilent TC-C18(2)色谱柱对阿立哌唑的生 产进行过程控制

应用报告

Siji Joseph,
Patric Hörth



色谱柱: Agilent TC-C18 (2),
150 x 4.6 mm, 5 μ m



摘要

安捷伦仪器

- Agilent 1120 一体式液相色谱仪
- Agilent TC C18(2) 色谱柱

应用领域

- 制药行业: QA/QC、药物生产

Agilent 1120 一体式液相色谱仪是常规分析型液相色谱选择的系统。它是一款简单易用、高性能、高可靠性的一体式液相色谱仪。由于保留时间和峰面积的精密度极高，其非常适用于药物生产的过程控制。本应用报告表明：

- 良好的保留时间精密度，相对标准偏差为(RSD) < 0.07 %。
- 良好的峰面积精密度，基线分离峰的RSD < 0.25 %。



Agilent Technologies

前言

在活性药物成分(APIs)的成产过程中，必须对前体或化学合成过程中所形成副产物的水平进行监测。为了保证符合标准，生产者需要进行若干分析，称为过程分析。HPLC是常采用的技术，主要是因为它可以将待测物彼此分离，还能进行定性和定量分析。建立的色谱方法必须在数年之内可靠耐用。

本研究的目的是建立阿立哌唑及其前体的HPLC分析方法，该方法应具有所需要的特异性和灵敏度。本应用报告报导了用反相高效液相色谱法(RPHPLC)对阿立哌唑进行过程控制的优点。重点是在整个合成过程中取样进行过程控制。

实验

仪器

Agilent 1120一体式液相色谱系统包括以下组件：

- 低压混合梯度泵
- 含样品盘的自动进样器
- 柱温箱，最长可容纳250 mm的色谱柱
- 可变波长检测器 (VWD)



图1
Agilent 1120一体式液相色谱仪

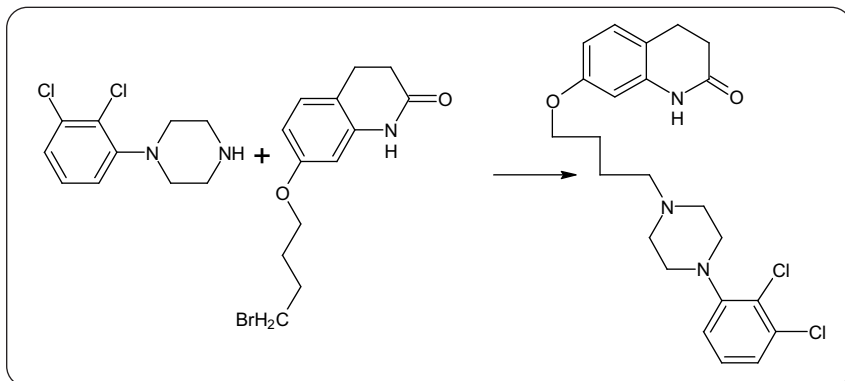


图2
从原料1和2合成阿立哌唑

色谱柱采用Agilent TC（普通碳覆盖率）C18(2) 柱，150 x 4.6 mm，5 μm粒度。仪器由安捷伦EZChrom Elite Compact Compliance软件控制

合成反应

本研究所用的是抗精神病药物阿立哌唑及其两个起始原料。1-(2,3-二氯苯基) 六氢吡嗪盐酸盐（起始原料-1）和7-(4-溴丁氧基)-3,4-

二氢喹诺酮（起始原料-2）是合成阿立哌唑的两个原料。合成路线如图2所示。

样品

为了模拟过程控制药物，我们制备了含各种浓度起始原料1、2和产物阿立哌唑的样品。在反应过程中，起始原料的浓度逐渐减小，而产物的浓度不断增加。

色谱参数

实验的目的是建立分析阿立哌唑及其相关化合物的最佳色谱条件。根据这些实验，选择了以下条件：

- 样品：1-(2,3-二氯苯基) 六氢吡嗪盐酸盐、7-(4-溴丁氧基)-3,4-二氢喹诺酮和阿立哌唑
- 色谱柱：Agilent TC-C18, 150 x 4.6 mm, 5 μ m
- 流动相：
A = 水 + 0.2 % 三氟醋酸(TFA),
B = 乙腈 + 0.16 % TFA (TFA 用于增加保留和改善峰形)
- 流速：1.0 mL/min
- 梯度：0 分钟30 %B, 7 分钟 70 %B, 并保持该比例2分钟以上
- 进样体积：5 μ L
- 带清洗瓶（乙腈）的自动进样器编程，清洗针头外部
- 分析时间：9 分钟
- 运行后时间：5 分钟
- VWD: 254 nm, 峰宽(PW) > 0.05 分钟

序列表

表1显示了建立的序列表。从2号到9号样品瓶，含各不同浓度的3种化合物，每个样品进样3次，以计算RSD。

结果与讨论

所建立的色谱方法能使所有化合物基线分离。图3显示了起始原料1和2以及产物阿立哌唑的分离。分离时间为9分钟，总分析时间（包括平衡）可在14分钟以内，包括再平衡时间。

行	位置	样品名	进样次数	进样体积 (μ L)
1	1号瓶	空白	2	5
2	2号瓶	过程控制-1	3	5
3	3号瓶	过程控制-2	3	5
4	4号瓶	过程控制-3	3	5
5	5号瓶	过程控制-4	3	5
6	6号瓶	过程控制-5	3	5
7	7号瓶	过程控制-6	3	5
8	8号瓶	过程控制-7	3	5
9	9号瓶	过程控制-8	3	5

表1
分析序列表

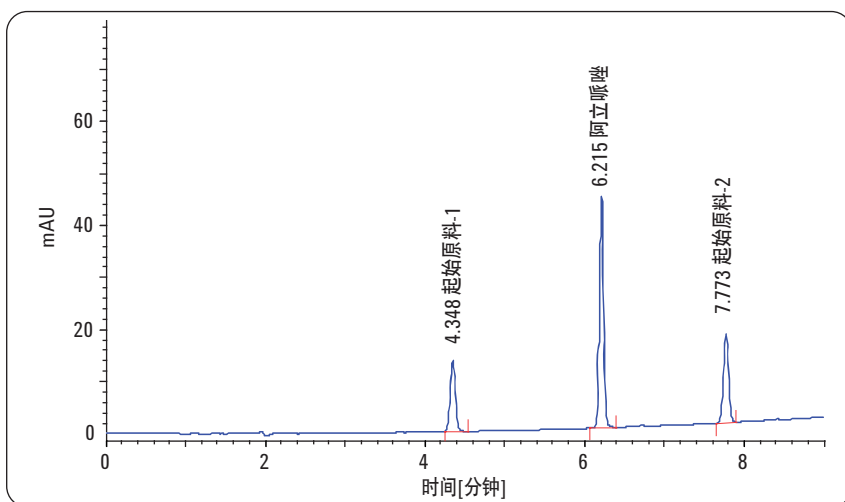


图3
阿立哌唑与起始原料1和2的色谱图，含保留时间

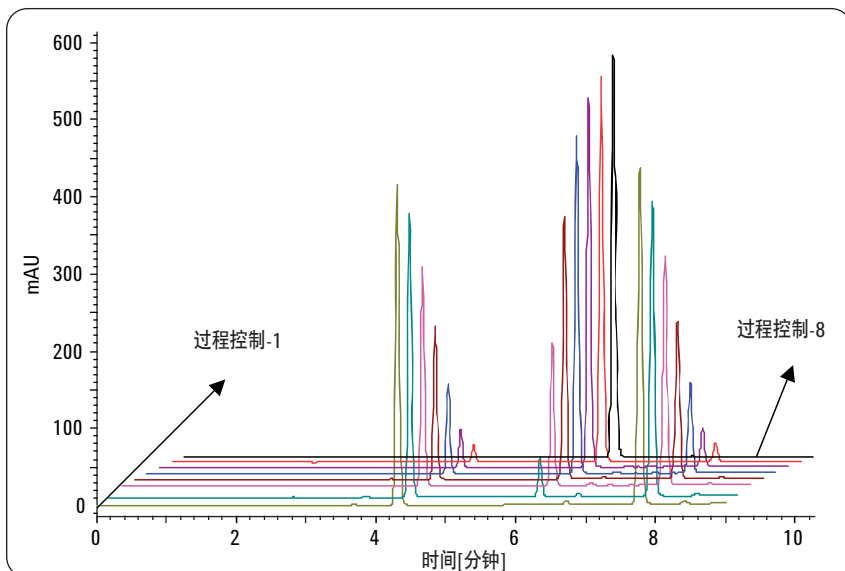


图4
过程控制样品的重叠色谱图（x轴平移）

图4显示了反应监测分析的重叠图谱。

图5是本系列最后的过程控制样品三次进样，以及空白分析的重叠图谱。过程控制样品含阿立哌唑和占主化合物0.025%的起始原料1。图中还显示了起始物质区域的放大图谱。

方法的精密度（RSD）用重复测定的标准偏差百分平均值表示。日内精密度由对8个浓度水平标准混合物连续测定3次获得。每个过程检查样品三次连续进样的保留时间和峰面积见表2。峰面积的RSD小于0.25%。

结论

本文建立了同时测定阿立哌唑及前体产物的HPLC方法。而且，还证明了该色谱方法可用于阿立哌唑合成的过程控制。Agilent 1120一体式液相色谱系统是过程控制的良好选择，因为它可以提供高度重复的结果，即高精密度的保留时间和峰面积。在我们的应用实例中，保留时间的精密度<0.06% RSD，基线分离峰的面积精密度<0.23% RSD。

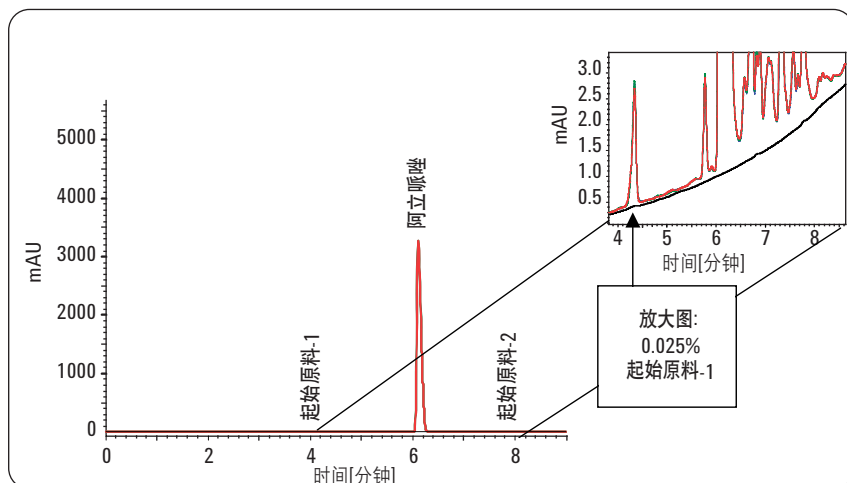


图5
相当于主成分0.025%的起始原料1的放大色谱图

样品	保留时间的RSD			峰面积的RSD		
	起始原料 1	阿立哌唑	起始原料 2	起始原料 1	阿立哌唑	起始原料 2
1	0.059 %	-----	0.012 %	0.144 %	No peak	0.096 %
2	0.022 %	0.016 %	0.012 %	0.084 %	0.086 %	0.077 %
3	0.022 %	0.027 %	0.012 %	0.184 %	0.209 %	0.181 %
4	0.022 %	0.016 %	0.012 %	0.169 %	0.207 %	0.177 %
5	0.039 %	0.016 %	0.012 %	0.198 %	0.228 %	0.212 %
6	0.022 %	0.016 %	0.000 %	0.186 %	0.134 %	0.192 %
7	0.022 %	0.016 %	0.012 %	0.122 %	0.102 %	0.121 %
8	0.028 %	0.016 %	0.012 %	0.222 %	0.122 %	0.212 %

表2
过程分析结果汇总

Siji Joseph 是印度班加罗尔安捷伦生命科学中心的应用科学家。
Patric Hörth 是德国
Waldbronn 安捷伦科技公司的
研究与开发化学家。

www.agilent.com/chem/1120:cn

© 安捷伦科技, 2008

2008年4月1日印刷
出版号 5989-8330CHCN



Agilent Technologies