

电位滴定法测定硼替佐米原料药的含量

王娜娜^{1*}, 唐 华², 张道林³, 蒋 歆³, 蒋心惠^{1#}(1.重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2.重庆市食品药品检验所, 重庆 401121; 3.重庆医药工业研究院有限责任公司, 重庆 400061)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)03-0402-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.37

摘要 目的: 测定硼替佐米原料药含量的方法。方法: 采用电位滴定法。溶剂为甲醇, 增强剂为甘露醇溶液, 滴定液为 0.10 mol/L 氢氧化钠标准溶液。结果: 硼替佐米称样量在 3.33~10.00 mg 范围内与消耗滴定液体积呈良好的线性关系($r=0.999\ 9$); 精密性、稳定性、重复性试验的 RSD $\leq 0.81\%$; 平均回收率为 99.03%, RSD=0.21% ($n=3$), 与高效液相色谱法测得的硼替佐米含量比较相差不大。结论: 该方法准确、灵敏、快速, 可用于硼替佐米原料药的含量测定。

关键词 硼替佐米; 电位滴定; 含量

Content Determination of Bortezomib by Potentiometric Titration

WANG Na-na¹, TANG Hua², ZHANG Dao-lin³, JIANG Xin³, JIANG Xin-hui¹(1.School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing 401121, China; 3.Chongqing Institute of Pharmaceutical Industry, Chongqing 400061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of bortezomib. METHODS: The method of potentiometric titration was carried out with methanol as solvent, mannitol solution as enhancer and 0.10 mol/L sodium hydroxide as titrant. RESULTS: The linear range of bortezomib was 3.33-10.00 mg ($r=0.999\ 9$) with an average recovery of 99.03% (RSD=0.21%, $n=3$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were $\leq 0.81\%$. There is no big difference with the content of bortezomib measured by HPLC. CONCLUSIONS: The method is accurate, sensitive and rapid. It is suitable for the determination of bortezomib.

KEYWORDS Bortezomib; Potentiometric titration; Content

硼替佐米化学名为{(1*R*)-3-甲基-1-[(2*S*)-1-氧代-3-苯基-2-(吡嗪甲酰)-氨基]丙基[氨基]丁基}硼酸, 是美国 Millenium 公司研发的蛋白酶体抑制剂, 2003 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。该药是根据 2004 年诺贝尔化学奖成果——“泛素-蛋白酶体通路”理论研制的一种双肽硼酸盐类似物, 可通过选择性地与蛋白酶体活性位点的苏氨酸结合, 抑制哺乳动物细胞中蛋白体 26S 亚单位的糜蛋白酶/胰蛋白酶活性^[1]。硼替佐米是第一个进入临床应用的蛋白酶体抑制剂, 有一定的靶向性, 具有抗肿瘤作用。FDA 和欧洲药物评审局均审批通过了该药用于多发性骨髓瘤的临床治疗。FDA 于 2006 年底批准其可用于套细胞淋巴瘤的治疗^[1-2]。硼替佐米在恶性疾病的治疗中显示出广泛的应用前景^[3-5]。目前,《中国药典》中未收载硼替佐米原料药及制剂的检测方法。有文献报道过采用高效液相色谱(HPLC)法测定硼替佐米的含量^[6]。由于本品具有弱酸性, 为此在本研究中笔者采用了电位滴定法测定硼替佐米原料药的含量^[7-11], 为其质量控制提供参考。

1 材料

809 型自动电位滴定仪(上海第二分析仪器厂); XS105 DU 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; DL-1 万用电炉(北京中兴伟业仪器有限公司); KQ-500B 型超声波清洗器(江苏昆山市超声仪器有限公司); SHZ-D 循环水真空泵(河

南巩义市英峪豫华仪器厂)。

硼替佐米对照品(重庆医药工业研究院有限责任公司, 批号: 130421, 纯度: 99.92%); 硼替佐米原料药(重庆医药工业研究院有限责任公司, 批号: 130501、130601、130629, 纯度: 99.90%、99.94%、99.89%); 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

滴定模式: 自动电位滴定; 指示电极: 玻璃电极; 搅拌速度: 4 r/min; 滴定预加体积: 1.5 ml; 滴定终止体积: 10 ml; 滴定液的加液速度: 2 ml/min; 等当点识别标准: 10 mV; 溶剂: 甲醇; 增强剂: 甘露醇溶液; 滴定液: 0.10 mol/L 氢氧化钠标准溶液。

2.2 供试品溶液的制备

取本品 0.3 g, 精密称定, 置于 100 ml 量瓶中, 加甲醇 5 ml 超声溶解, 加甘露醇溶液(15 g 甘露醇加水稀释至 100 ml) 40 ml, 超声(功率: 500 W, 频率: 40 kHz)处理 10 min, 即得。

2.3 线性关系考察

分别精密量取硼替佐米对照品 0.15、0.24、0.30、0.36、0.45 g, 精密称定, 按“2.1”项下试验条件进行测定。参照电位滴定法^[8]分别测定, 用 0.1 mol/L 氢氧化钠标准溶液滴定, 并将滴定的结果用空白试验校正。以称样量(x , mg)为横坐标、消耗滴定液体积(y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $y=27.083+0.021\ 1x$ ($r=0.999\ 9$)。结果, 硼替佐米称样量在 3.33~10.00 mg 范围内与其消耗滴定液体积呈良好的线性

* 硕士研究生。研究方向: 药物分析。E-mail: 787653514@qq.com
通信作者: 副教授。研究方向: 药物分析、生物药物分析。电话: 023-68485161。E-mail: jiangxinhui3@hotmail.com

关系。

2.4 精密度试验

取样品(批号:130501)适量,按“2.1”项下试验条件进行测定6次。结果,硼替佐米RSD为0.12%,表明仪器精密度良好。

2.5 稳定性试验

取样品(批号:130501)0.30 g,共4份,精密称定,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,于5℃冰箱中保存,分别放置于0、3、6、12、24 h时按“2.1”项下试验条件进行测定。结果,硼替佐米RSD为0.81%,表明供试品溶液在5℃温度下24 h内稳定性良好。

2.6 重复性试验

取样品(批号:130501)0.3 g,共6份,精密称定,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下试验条件进行测定。结果,硼替佐米RSD为0.19%,表明本方法重复性良好。

2.7 回收率试验

取样品(批号:130501)0.24、0.3、0.36 g各3份,精密称定,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下试验条件进行测定并计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果(n=3)

Tab 1 Results of recovery tests(n=3)

待测成分	加入量,g	测得量,g	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
硼替佐米	0.243 0	0.240 0	98.78	99.03	0.21
	0.240 8	0.239 0	99.23		
	0.241 4	0.238 5	98.80		
	0.302 4	0.298 8	98.83		
	0.301 9	0.299 1	99.09		
	0.300 2	0.297 9	99.24		
	0.360 3	0.357 9	99.33		
	0.360 5	0.357 0	99.04		
	0.362 7	0.358 9	98.96		

2.8 样品含量测定

取3批样品,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下试验条件进行测定,结果见表2。结果表明,电位滴定法与与笔者在试验前期采用HPLC法测得的硼替佐米含量比较相差不大。

表2 样品含量测定结果(n=3,%)

Tab 2 Results of content determination of samples(n=3,%)

批号	电位滴定法	HPLC法
130501	99.05	99.10
130601	99.23	99.36
130629	99.16	99.19

3 讨论

由于硼替佐米分子中含有硼酸结构,硼酸是极弱的Lewis酸,滴定突跃范围窄,且没有合适的指示剂,不能用强碱直接滴定;但硼酸可与某些多元醇络合,使其表观离解常数增大,

转变为较强的一元酸,可采用酸碱滴定法进行测定。2010年版《中国药典》中硼酸的含量测定^[1]测得硼替佐米的含量在70%~80%,低于实际含量。其原因可能为硼替佐米空间位阻,不能准确判定滴定终点。

硼替佐米在二甲基甲酰胺、甲醇中易溶,在乙腈中极微溶解,在水中几乎不溶。故笔者选择甲醇为溶剂,分别取甲醇5、10、20 ml于室温、30℃、40℃时超声处理5、10、20 min,并与30、40、50 ml甘露醇进行比较。结果发现甲醇和甘露醇加入量及温度变化对测定结果影响不大;超声时间过长或过短,其测定结果都偏低;甘露醇加入量增加则滴定平衡时间延长,加入量太少则硼替佐米和甘露醇未反应完全,测定结果偏低。故最终选择取甲醇5 ml超声溶解,加甘露醇溶液40 ml,于室温超声处理10 min。

综上所述,该方法准确、灵敏、快速,可用于硼替佐米原料药的含量测定。

参考文献

- [1] 王立琳,肖若芝.蛋白酶体抑制剂:硼替佐米的临床研究进展[J].国际内科学杂志,2008,35(11):657.
- [2] 赵爱平,渠晶,周亚伟,等.硼替佐米联合治疗IgD型多发性骨髓瘤1例并文献复习[J].国际内科学杂志,2014,52(2):109.
- [3] Yerlikaya A, Okur E, Baykal AT, et al. A proteomic analysis of p53-independent induction of apoptosis by bortezomib in 4T1 breast cancer cell line[J]. *J Proteomics*, 2014, 3919(14):315.
- [4] 李忠,毛化,钟静芬.硼替佐米合成路线图解[J].中国医药工业杂志,2012,43(5):393.
- [5] 丛艳伟,栾春芳,陈宏,等.硼替佐米的合成[J].中国新药杂志,2014,23(6):698.
- [6] 徐家根,赵春才,吴学平,等. RP-HPLC法测定硼替佐米原料药中主药的含量[J].中国药房,2009,20(34):2695.
- [7] 张晓凤,项锦,徐铭熙.甘露醇强化硼酸生成络合酸度常数的测定[J].重庆工学院学报,2009,23(6):172.
- [8] 李孝壁,赵军军,唐琼,等.电位滴定法测定盐酸吉西他滨的含量[J].中国医药科学,2013,3(4):105.
- [9] 张锦,李勤根,杜江,等.电位滴定法测定聚维酮碘药膜中有效碘的含量[J].药物分析杂志,2009,29(7):1181.
- [10] 周武杰,刘金彦,郭军芳.Gran电位滴定法测定盐酸头孢替安的含量[J].药物分析杂志,2010,30(11):2191.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1082.

(收稿日期:2014-03-04 修回日期:2014-04-15)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅