

# HPLC法测定吉非替尼原料药的含量和有关物质

梁晓东<sup>1,2\*</sup>, 马小涛<sup>2</sup>, 和 龙<sup>2</sup>, 赵卫红<sup>3#</sup>[1. 国药一心医药研发(北京)有限公司, 北京 100076; 2. 国药一心制药有限公司, 长春 100043; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院妇产科, 北京 100050]

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2138-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.45

**摘要** 目的: 建立测定吉非替尼原料药含量和有关物质的方法。方法: 采用高效液相色谱法。色谱柱为 Sunfire C<sub>18</sub>, 流动相 A 为醋酸铵溶液、流动相 B 为乙腈, 流速为 1.0 ml/min; 有关物质测定采用梯度洗脱, 进样量为 10 μl, 检测波长为 240 nm, 柱温为 40 °C; 含量测定采用等度洗脱, 进样量为 5 μl, 检测波长为 247 nm, 柱温为 30 °C。结果: 有关物质测定方法中各杂质及主成分之间能够很好地分离; 吉非替尼及杂质 A、B、C、D、E 和 F 质量浓度分别在 0.280 8~28.08 ( $r=0.999\ 5$ )、0.042 24~28.16 ( $r=0.999\ 9$ )、0.355~28.40 ( $r=0.999\ 9$ )、0.283~28.30 ( $r=0.999\ 9$ )、0.286 4~28.64 ( $r=0.999\ 9$ )、0.098 28~28.08 ( $r=0.999\ 9$ ) 和 0.724~28.96 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ) 范围内与各自峰面积呈良好的线性关系; 有关物质和含量测定仪器精密度、中间精密度、稳定性试验的 RSD 不超过 5.97% 和 0.90%; 各杂质测定平均回收率在 100.6%~106.9%, RSD 在 0.82%~6.86% ( $n=9$ ); 含量测定平均加样回收率为 100.5%, RSD 为 0.15% ( $n=9$ )。结论: 本方法专属性强, 精密度、准确度和耐用性良好, 可用于吉非替尼原料药的质量控制。

**关键词** 吉非替尼; 高效液相色谱法; 有关物质; 含量测定

## Determination of the Content of Gefitinib Active Pharmaceutical Ingredients and Related Substances by HPLC

LIANG Xiao-dong<sup>1, 2</sup>, MA Xiao-tao<sup>2</sup>, HE Long<sup>2</sup>, ZHAO Wei-hong<sup>3</sup> (1. Sinopharm A-think Pharmaceutical R&D (Beijing) Co., Ltd., Beijing 100076, China; 2. Sinopharm A-think Pharmaceutical Co., Ltd., Changchun 100043, China; 3. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the content and related substances determination of gefitinib active pharmaceutical ingredients (API). METHODS: HPLC was performed on the column of Sunfire C<sub>18</sub> with the mobile phase A of ammonium acetate solution and mobile phase B of acetonitrile at the flow rate of 1.0 ml/min; related substances were determined by gradient elution with the volume of 10 μl, detection wavelength of 240 nm and column temperature of 40 °C; the content was determined by isocratic elution with the volume of 5 μl, detection wavelength of 247 nm and column temperature of 30 °C. RESULTS: The impurities and component peak could be well separated; there was a good linear relationship between the mass concentration of gefitinib and impurity A, B, C, D, E and F and peak area in the range of 0.280 8-28.08 μg/ml ( $r=0.999\ 5$ ), 0.042 24-28.16 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ), 0.355-28.40 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ), 0.283-28.30 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ), 0.286 4-28.64 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ), 0.098 28-28.08 ( $r=0.999\ 9$ ) and 0.724-28.96 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ), respectively. The RSDs of instrument precision, intermediate precision and stability test of related substances and content were no more than 5.97% and 0.90%; the average recovery of impurities was in the range of 100.6% -106.9% with the RSD in the range of 0.82% -6.86% ( $n=9$ ); the average recovery of content determination was 100.5% with the RSD of 0.15% ( $n=9$ ). CONCLUSIONS: The method is specific with good precision, accuracy and durability and can be used for the quality control of gefitinib API.

**KEYWORDS** Gefitinib; HPLC; Related substances; Content determination

吉非替尼是全球最早进入临床的表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),自2002年在日本和美国上市以来,对非小细胞肺癌的治疗效果产生了革命性的影响<sup>[1-2]</sup>。吉非替尼有多种合成路线<sup>[3-4]</sup>,本试验研究的吉非替尼是以4-氯-7-甲氧基-6-(3-吗啉基-4-丙氧基)喹唑啉盐酸盐为起始原料,通过取代、游离碱和精制3个主要步骤合成的。在其合成过程中,主要涉及工艺杂质和中间体共计6种有关物质。针对

上述合成路线及杂质情况,笔者参考文献[5]和原研制剂执行质量标准中的色谱条件,采用高效液相色谱(HPLC)法对吉非替尼原料药的有关物质和含量测定进行了深入研究,并将所建立的HPLC法收载入企业产品质量标准中,现报道如下。

### 1 材料

1260型HPLC仪,包括G1311C四元泵、G1329B自动进样器、G1316A柱温箱、G1315D检测器(美国安捷伦公司);e2695-2998型HPLC仪,包括e2695分离单元、2998二极管阵列检测器(美国Waters公司);BT25S型电子分析天平(德国赛多利斯公司);KQ-500B型超声仪(昆山市超声仪器有限公司,功率:500 W,频率:40 kHz)。

\* 副研究员,博士。研究方向:药物研发。电话:010-67872536。  
E-mail: llxdddoo75@sina.com

# 通信作者: 主任医师。研究方向: 妇科肿瘤及常见病。电话:  
010-67056565。E-mail: zhaowh714@sina.com

吉非替尼原料药(批号:121001、121002、130101、130102、130201、130301,纯度:100.3%、99.8%、100.2%、99.5%、99.6%、100.3%),吉非替尼对照品(批号:DZ120701,纯度:99.9%),杂质A、B、C、D、E、F对照品(批号:DZ120801、DZ120802、DZ120803、DZ120804、DZ120805、DZ120806,纯度:99.7%、98.2%、98.9%、99.0%、99.8%、99.8%)均由国药一心制药有限公司自制;甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为自制超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 有关物质测定方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Sunfire C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相(A):醋酸铵溶液(取6 g醋酸铵,加水620 ml混合均匀),流动相(B):乙腈,采用梯度洗脱(0~10 min,75% A;10~50 min,75% A→40% A;50~65 min,40% A→35% A;65~65.1 min,35% A→75% A;65.1~70 min,75% A);流速:1.0 ml/min;检测波长:240 nm;柱温:40 ℃;进样量:10 μl。

2.1.2 溶液的制备 (1)供试品溶液。精密称取吉非替尼原料药(批号:121001)适量,加空白溶剂溶解并稀释制成每1 ml约含吉非替尼1.4 mg的溶液,作为供试品溶液。(2)对照溶液。精密量取供试品溶液0.4 ml,置于100 ml量瓶中,加空白溶剂稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。(3)对照品溶液。吉非替尼对照品溶液:精密称取吉非替尼对照品适量,用空白溶剂溶解并制成每1 ml中含吉非替尼约为0.14 mg的溶液,作为吉非替尼对照品溶液。杂质对照品溶液:精密称取杂质A、B、C、D、E、F对照品各适量,分别用空白溶剂溶解并制成每1 ml中含该杂质约为0.14 mg的溶液,作为各杂质对照品溶液。混合对照品溶液:精密称取杂质A、B、C、D、E、F、吉非替尼对照品各适量,置于同一量瓶中,用空白溶剂溶解并制成每1 ml中含杂质A、B、C、D、E、F约为0.014 mg、含吉非替尼约为1.4 mg的溶液,作为混合对照品溶液。(4)空白溶剂。配制0.2%三氟乙酸-乙腈(600:400,V/V),作为空白溶剂。

2.1.3 系统适用性及专属性试验 (1)系统适用性试验。精密量取“2.1.2”项下空白溶剂、供试品溶液和混合对照品溶液各10 μl,注入HPLC仪,记录色谱,详见图1。结果,空白溶剂不干扰吉非替尼的有关物质检测,各杂质及吉非替尼之间能够很好地分离。各杂质相对于主成分的相对保留时间详见表1。(2)专属性试验。酸破坏:取吉非替尼原料药(批号:121001)约70 mg,精密称定,置于50 ml量瓶中,加入1 mol/L盐酸溶液10 ml,60 ℃条件下放置2 h后,放冷,加1 mol/L氢氧化钠溶液10 ml中和,加空白溶剂超声溶解并稀释至刻度,摇匀,作为酸破坏溶液。碱破坏:取吉非替尼原料药(批号:121001)约70 mg,精密称定,置于50 ml量瓶中,加入1 mol/L氢氧化钠溶液10 ml,60 ℃条件下放置2 h后,放冷,加1 mol/L盐酸溶液10 ml中和,加空白溶剂超声溶解并稀释至刻度,摇匀,作为碱破坏溶液。氧化破坏:取吉非替尼原料药(批号:121001)约70 mg,精密称定,置于50 ml量瓶中,加30%过氧化氢溶液10 ml,60 ℃条件下放置30 min,放冷,加空白溶剂超声溶解并稀释至刻度,摇匀,作为氧化破坏溶液。高温破坏:取吉非替尼原料药(批号:121001)约70 mg,精密称定,置于50 ml量瓶中,80 ℃条件下放置24 h,放冷,加空白溶剂超声溶解并稀释至刻度,摇匀,作为高温破坏溶液。光照破坏:取吉非替尼原料药(批号:

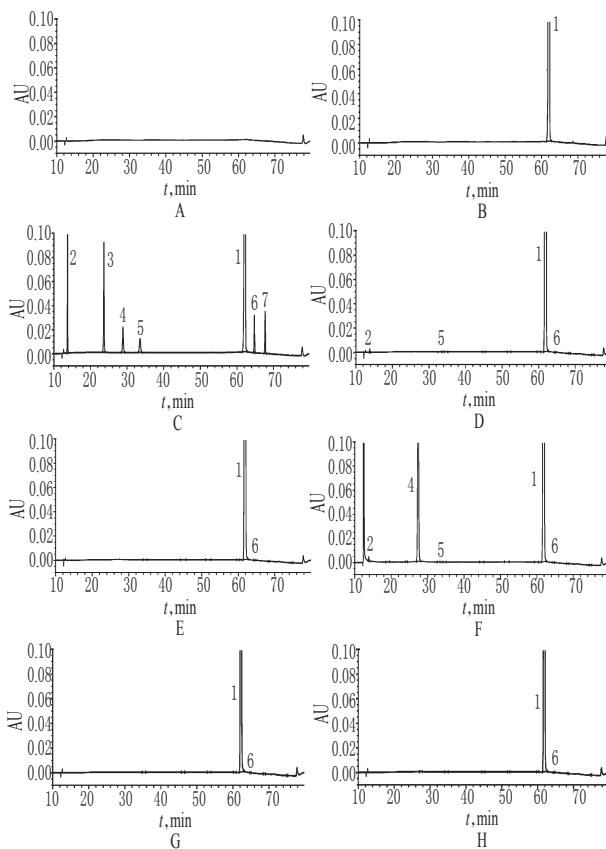


图1 高效液相色谱图

A.空白溶剂;B.供试品溶液;C.混合对照品溶液;D.酸破坏样品;E.碱破坏样品;F.氧化破坏样品;G.高温破坏样品;H.光照破坏样品;1.吉非替尼;2.杂质A;3.杂质B;4.杂质C;5.杂质D;6.杂质E;7.杂质F

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank solvent; B. test sample solution; C. mixed reference solution; D. sample destroyed by acid; E. sample destroyed by alkali; F. sample destroyed by oxidation; G. sample destroyed by heating; H. sample destroyed by light; 1. gefitinib; 2. impurity A; 3. impurity B; 4. impurity C; 5. impurity D; 6. impurity E; 7. impurity F

表1 各杂质相对于主成分的相对保留时间

Table 1 Relative retention time of impurities

项目	杂质A	杂质B	杂质C	杂质D	杂质E	杂质F	吉非替尼
保留时间, min	3.711	17.661	54.739	57.653	13.755	23.427	52.131
相对保留时间	0.07	0.34	1.05	1.11	0.26	0.45	1.00

121001)适量,在照度为(4 500 ± 500)lx的条件下照射48 h后取出,精密称取约70 mg,置于50 ml量瓶中,加空白溶剂超声溶解并稀释至刻度,摇匀,作为光照破坏溶液。分别精密量取上述各破坏溶液10 μl,注入HPLC仪,记录色谱,详见图1。结果表明,吉非替尼在碱和高温破坏条件下稳定,不降解;在酸、氧化、光照破坏条件下有不同程度降解,酸破坏条件下主要生成杂质A和杂质F,氧化破坏条件下主要生成杂质A、杂质B、杂质F,光照破坏条件下主要生成杂质B。各破坏条件下色谱峰间均能很好地分离,说明本方法的专属性较强。

2.1.4 线性关系考察 精密量取“2.1.2”项下吉非替尼对照品溶液和各杂质对照品溶液适量,分别用空白溶剂进行稀释,制成一系列浓度的线性试验溶液。各精密量取10 μl,注入HPLC仪,记录色谱。以质量浓度(x, μg/ml)为横坐标、峰面积(y)为

纵坐标进行线性回归。线性试验溶液质量浓度、回归方程及校正因子详见表2。

表2 线性试验溶液质量浓度、回归方程及校正因子

Tab 2 Linear test solution concentration, regression equation and correction factors

成分	线性试验浓度, $\mu\text{g/ml}$	回归方程	$r$	校正因子
吉非替尼	0.280 8, 0.702, 1.404, 7.02, 14.04, 28.08	$y=34\ 064x+2\ 760$	0.999 5	1.0
杂质A	0.042 24, 0.704, 1.408, 7.04, 14.08, 28.16	$y=85\ 991x-2\ 573.2$	0.999 9	0.4
杂质B	0.355, 0.71, 1.42, 7.10, 14.20, 28.40	$y=27\ 559x-4\ 096.6$	0.999 9	1.2
杂质C	0.283, 0.707 5, 1.415, 7.075, 14.15, 28.30	$y=26\ 786x-2\ 510.6$	0.999 9	1.3
杂质D	0.286 4, 0.716, 1.432, 7.16, 14.32, 28.64	$y=26\ 916x-1\ 988$	0.999 9	1.3
杂质E	0.098 28, 0.702, 1.404, 7.02, 14.04, 28.08	$y=69\ 998x-464.18$	0.999 9	0.5
杂质F	0.724, 1.448, 7.24, 14.48, 28.96	$y=18\ 472x-4\ 528.7$	0.999 9	1.8

2.1.5 检测限与定量限 分别取“2.1.2”项下吉非替尼对照品溶液和各杂质对照品溶液适量,进行逐级稀释后进样。当峰高约为基线噪音的10倍时测得定量限,当峰高约为基线噪音的3倍时测得检测限,结果见表3。

表3 检测限与定量限考察结果

Tab 3 Results of detection limit and quantification limit

成分	检测限, $\mu\text{g/ml}$ (质量分数, %)	定量限, $\mu\text{g/ml}$ (质量分数, %)
吉非替尼	0.084 24(0.006)	0.280 8(0.02)
杂质A	0.012 672(0.000 9)	0.042 24(0.003)
杂质B	0.106 5(0.007 5)	0.355(0.025)
杂质C	0.084 9(0.006)	0.283(0.02)
杂质D	0.085 92(0.006)	0.286 4(0.02)
杂质E	0.029 484(0.002 1)	0.098 28(0.007)
杂质F	0.217 2(0.015)	0.724(0.05)

2.1.6 仪器精密性试验 精密称取吉非替尼对照品适量,加空白溶剂溶解并稀释制成每1 ml中含吉非替尼0.7  $\mu\text{g}$ 的溶液,精密量取10  $\mu\text{l}$ ,按“2.1.1”项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积。结果,吉非替尼峰面积的RSD为1.90%,说明仪器精密性良好。

2.1.7 中间精密性试验 按“2.1.9”项下方法,由不同的分析人员,在不同的日期、不同的仪器上进行试验,测定6种杂质的回收率及RSD。结果,杂质A、B、C、D、E、F的平均回收率分别为99.90%、109.0%、101.7%、113.7%、97.20%、101.6%,RSD分别为0.27%、3.30%、0.81%、0.66%、5.97%、2.50%( $n=12$ ),两次测得各杂质平均回收率均在97%~114%之间,说明本方法的中间精密性良好。

2.1.8 稳定性试验 分别取“2.1.2”项下对照品溶液和供试品溶液适量,于室温放置0、3、6、9、12、18、24 h时分别精密量取10  $\mu\text{l}$ ,按“2.1.1”项下色谱条件进样,记录峰面积。结果,对照品溶液峰面积的RSD为1.12%( $n=7$ ),供试品溶液中各杂质含量不变,主峰面积的RSD小于2.17%( $n=7$ ),说明对照品溶液及供试品溶液在室温条件下放置24 h内稳定。

2.1.9 回收率试验 分别按各杂质限度要求(均为0.1%)的80%(3份)、100%(3份)、120%(3份)向吉非替尼对照品中加入6种杂质对照品溶液,按“2.1.2”项下方法制成低、中、高3个不同浓度的供试品溶液,分别精密量取10  $\mu\text{l}$ ,按“2.1.1”项下色谱条件进样,记录峰面积,计算回收率,结果见表4。

## 2.2 含量测定方法

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Sunfire  $\text{C}_{18}$ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相:醋酸铵溶液(取6 g醋酸铵,加水620 ml混合均匀)-乙

睛(50:50,  $V/V$ );流速:1.0 ml/min;检测波长:247 nm;柱温:30  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量为5  $\mu\text{l}$ 。

表4 回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 4 Result of recovery tests( $n=9$ )

成分	加入值, $\mu\text{g/ml}$	平均测得值, $\mu\text{g/ml}$	平均回收率, %	RSD, %
杂质A	1.140 0	1.186 7	105.7	1.30
	1.425 0	1.514 8		
	1.710 0	1.822 9		
杂质B	1.142 4	1.128 7	100.6	2.43
	1.428 0	1.422 3		
	1.713 6	1.771 9		
杂质C	1.129 6	1.190 6	106.3	0.82
	1.412 0	1.501 0		
	1.694 4	1.816 4		
杂质D	1.141 6	1.219 2	106.9	0.98
	1.427 0	1.542 6		
	1.712 4	1.815 1		
杂质E	1.120 8	1.179 1	101.2	6.86
	1.401 0	1.305 7		
	1.681 2	1.770 3		
杂质F	1.152 0	1.230 3	103.6	3.14
	1.440 0	1.493 3		
	1.728 0	1.733 2		

2.2.2 溶液的制备 分别精密称取吉非替尼原料药(批号:121001)和吉非替尼对照品约14 mg,分别置于100 ml量瓶中,加空白溶剂[0.2%三氟乙酸-乙睛(600:400,  $V/V$ )]溶解并稀释至刻度,分别得供试品溶液和对照品溶液。

2.2.3 系统适用性试验 精密量取“2.2.2”项下对照品溶液、供试品溶液、空白溶剂各5  $\mu\text{l}$ ,注入HPLC仪,记录色谱,详见图2。结果,理论板数为15 322,拖尾因子为1.16,表明该方法系统适用性良好。

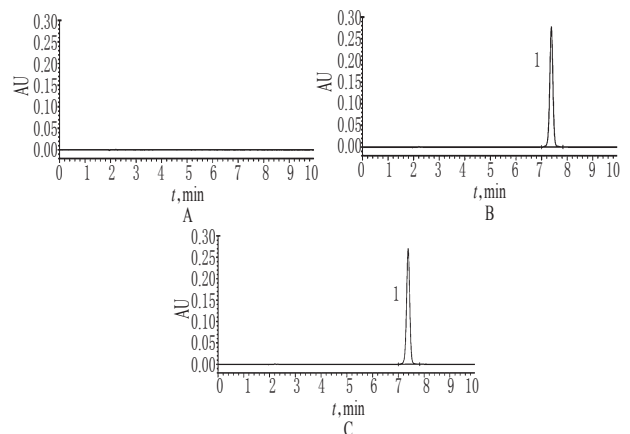


图2 高效液相色谱图

A.空白溶剂;B.供试品溶液;C.对照品溶液;1.吉非替尼

Fig 2 HPLC chromatograms

A. blank solvent; B. test sample solution; C. reference solution; 1. gefitinib

2.2.4 线性关系考察 精密称取吉非替尼对照品适量,加空白溶剂溶解并稀释制成质量浓度分别为35.4、70.8、141.6、212.4、283.2、354.0  $\mu\text{g/ml}$ 的溶液,作为线性试验溶液。分别精密量取5  $\mu\text{l}$ ,注入HPLC仪,记录色谱。以质量浓度( $x, \mu\text{g/ml}$ )为横坐标、峰面积( $y$ )为纵坐标进行线性回归,得吉非替尼回归方程为 $y=17\ 643x+56\ 356$ ( $r=0.999\ 9$ )。结果表明,吉非替尼

质量浓度在 35.4~354.0  $\mu\text{g/ml}$  范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.5 仪器精密度试验 精密量取“2.2.2”项下对照品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次,记录峰面积。结果,吉非替尼峰面积的 RSD 为 0.18%,说明仪器精密度良好。

2.2.6 中间精密度试验 按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,由不同分析人员在不同日期、不同仪器上测定含量及 RSD。结果,吉非替尼含量的 RSD 为 0.51% ( $n=12$ ),说明本方法的中间精密度良好。

2.2.7 稳定性试验 取“2.2.2”项下对照品溶液适量,在室温放置 0、2、4、6、8、10、12、18 h 时,分别精密量取 5  $\mu\text{l}$ ,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,吉非替尼峰面积的 RSD 为 0.90% ( $n=8$ ),说明室温下吉非替尼溶液在 18 h 内稳定。

2.2.8 加样回收率试验 精密称取吉非替尼原料药(批号:121001)约 14 mg,共 9 份,分别置于 200 ml 量瓶中,并分别加入吉非替尼对照品约 8 mg(3 份)、14 mg(3 份)、20 mg(3 份),加空白溶剂溶解并稀释至刻度,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,计算加样回收率,结果见表 5。

表 5 加样回收率试验结果 ( $n=9$ )  
Tab 5 Result of recovery test ( $n=9$ )

样品含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
14.28	8.09	22.51	100.6		
14.33	8.25	22.67	100.4		
14.77	8.66	23.41	99.9		
14.01	14.23	28.44	100.7		
14.15	14.33	28.64	100.6	100.5	0.15
14.12	14.48	28.75	100.5		
14.14	19.98	34.36	100.7		
14.44	20.62	35.23	100.5		
14.38	20.39	34.77	100.5		

### 2.3 样品测定

取 6 批样品适量,分别按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液和对照溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。已知杂质 A、B、C、D、E、F 采用相对保留时间进行定位,含各杂质的量采用自身对照法,按校正后的峰面积(分别乘以校正因子)进行计算。供试品溶液色谱中如有已知杂质峰,均不得大于对照溶液主峰面积的 1/4(0.1%),其他单个杂质峰面积亦不得大于对照溶液主峰面积的 1/4(0.1%),各杂质校正后峰面积之和不得大于对照溶液主峰面积的 3/4(0.3%)。另取对照品和样品各适量,分别按“2.2.2”项下方法制备对照品溶液和供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,并按外标法以峰面积计算吉非替尼的含量。样品有关物质及含量测定结果见表 6。

## 3 讨论

### 3.1 色谱条件的优化

在前期的有关物质测定方法摸索过程中,笔者参考原研制剂质量标准中色谱条件对破坏后的样品进行分析,发现杂质 A 与溶剂峰不能分离,因此在原研制剂色谱条件的基础上,将等度洗脱改成梯度洗脱,使杂质 A 与溶剂峰分离。按照该梯度条件对杂质 F 进行分析,发现杂质 F 的响应值较低,在兼顾其他杂质的响应值情况下,继续对检测波长、进样量和样品浓度适当调整,保证 6 种已知杂质的含量在 0.05% 以上时可被

表 6 样品有关物质及含量测定结果 (%)

Tab 6 Results of content determination and related substances of samples (%)

成分	121001	121002	130101	130102	130201	130301
杂质 A	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 B	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
杂质 D	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 E	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 F	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
其他最大杂质	0.02	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03
总杂质含量	0.05	0.06	0.05	0.07	0.1	0.08
含量	100.3	99.3	100.2	99.5	99.6	100.8

准确定量。同时,摸索柱温和色谱柱对杂质分离效果的影响。最终将有关物质测定色谱条件确定为“2.1.1”项下色谱条件。

### 3.2 校正因子和杂质计算

参考文献[6-7]和药品审评中心的电子文献[8],根据标准曲线的比值计算得出各杂质相对于主成分的校正因子。杂质的计算采用加校正因子的自身对照法,既可以解决杂质对照品获取困难的问题,又可计算出产品中杂质的真实含量。

### 3.3 耐用性试验

改变有关物质测定色谱条件中的柱温( $\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ )、流速( $\pm 0.05\text{ ml/min}$ )和色谱柱(不同批次),分别测定同一批样品,结果杂质的测得量基本不变,杂质个数无变化;改变含量测定色谱条件中的柱温( $\pm 2.5\text{ }^\circ\text{C}$ )、流速( $\pm 0.2\text{ ml/min}$ )、流动相比例( $\pm 5\%$ )和色谱柱(不同批次),分别测定同一批样品,结果含量无明显差异。这说明该有关物质和含量测定方法的耐用性良好。

综上所述,本方法专属性强,精密度、准确度和耐用性良好,可用于吉非替尼原料药的质量控制。

## 参考文献

- [1] Levin M, DcSouza N, Castaner J. Iressa oncolytic EGF receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. *Drugs Fut*, 2002, 27(4): 339.
- [2] 黄莹,张少军,李盈.治疗非小细胞肺癌的新药:吉非替尼[J]. *中国药房*, 2007, 18(28): 2 219.
- [3] 张道旭,周伟新.吉非替尼的合成工艺研究[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(3): 162.
- [4] Li MD, Zheng YG, Ji M. Synthesis of gefitinib from methyl 3-hydroxy-4-methoxy-benzoate[J]. *Molecules*, 2007, 12(3): 673.
- [5] 陈帅,袁崇均,罗森,等.HPLC 测定易瑞沙中的吉非替尼及有关物质[J]. *华西药学杂志*, 2013, 28(2): 205.
- [6] 余振喜,痕莉菊,黄海伟.浅谈 HPLC 法测定有关物质时已知杂质的计算方法[J]. *中国药品标准*, 2010, 11(4): 278.
- [7] 左文飞,潘娜,范雪平,等.泮托拉唑钠杂质校正因子的测定[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(24): 2 029.
- [8] 张哲峰.HPLC 法校正因子研究中的几个问题[EB/OL]. (2011-12-07) [2012-02-12]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=312552>.

(收稿日期:2014-11-17 修回日期:2015-04-12)

(编辑:周 箫)