

# 铂类药物杂质及其检测方法的研究进展

还传静\*,李悦#,陆静(中国医药工业研究总院上海医药工业研究院/创新药物与制药工艺国家重点实验室,上海 200040)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4315-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.38

**摘要** 目的:为铂类药物的工艺优化和质量控制提供参考。方法:收集近年国内外关于铂类药物杂质研究的文献,进行归纳、总结和综述。结果与结论:已经上市的铂类药物中应用最广泛的是顺铂、卡铂和奥沙利铂,《中国药典》《美国药典》《欧洲药典》《日本药典》中已收录了上述药物相关的一些杂质检查项目。铂类药物中的杂质可分为工艺杂质和降解杂质两类,工艺杂质可能有其银盐、水合物、光学异构体及所对应的羧酸等;降解杂质是其在光照、酸性条件、氯离子存在时降解或在水溶液中发生水合反应的产物。目前铂类药物的杂质检测方法主要有薄层色谱法、高效液相色谱法、电感耦合等离子体发射光谱法、电感耦合等离子体质谱法、流动注射电喷雾质谱法等。今后随着越来越多的全新结构的铂类药物问世,采用的杂质研究方法可能会有所不同,如何更准确、快速、高效地检出铂类药物中的杂质仍将是该类药物质量控制的一个重要议题。

**关键词** 铂类药物;杂质;检测;研究

自20世纪60年代美国科学家Rosenberg首次观察到铂类化合物能抑制肿瘤细胞生长以来<sup>[1]</sup>,对于该类化合物的研究迅速发展。铂类化合物进入肿瘤细胞后可与其DNA结合,引起DNA复制障碍,从而起到抗肿瘤的作用。由于铂类化合物不具有靶向性,在杀伤肿瘤细胞的同时,正常细胞也会受到影响,因此该类化合物会产生严重的毒副作用,如神经毒性、肾毒性、骨髓抑制、耳毒性等。迄今已有几十种铂类化合物被合成<sup>[2-7]</sup>,由于低效、毒性大等原因,大量该类化合物在临床研究阶段被淘汰。已经上市的铂类药物可分为三代,第一代铂类药物为顺铂(Cisplatin),第二代铂类药物为卡铂(Carboplatin)和奈达铂(Nedaplatin),第三代铂类药物有奥沙利铂(Oxaliplatin)、洛铂(Lobaplatin)、米铂(Miriplatin)和庚铂(Heptaplatin)等,其中应用最广泛的是顺铂、卡铂和奥沙利铂。

近年来,科学家们正在研究全新结构的铂类药物。如英国Novuspharm公司正在进行临床研究的3种多核铂类配合物顺式-双核铂配合物(BBR-3610)、反式-双核铂配合物(BBR-3611)和反式-三核铂配合物(BBR-3464)。这种多核铂类配合物进入肿瘤细胞后,能够与DNA的多个位点键合,从而发挥更强的抗肿瘤活性,并使肿瘤细胞难以产生耐药性。又如德国GPC Biotech AG公司正在研究四价铂类化合物沙铂(Satraplatin)。现已上市的铂类药物口服给药均无抗肿瘤作用,而沙铂被证实口服有效,拓展了新的给药途径。

目前已有的铂类药物口服生物利用度差,仅有注射剂型,通过注射方式直接进入血液循环,无首关效应,可提高生物利用度,但与口服给药相比,药物中杂质引起的安全性问题更为严重。因此,如何快速、准确、高效检出铂类药物原料药及注射剂中的杂质,对保障该类药物的用药安全非常重要。为此,笔者收集近年国内外关于铂类药物杂质检测的研究文献,进行归纳、总结和综述,旨在为铂类药物的工艺优化和质量控制提供参考。

## 1 铂类药物杂质检查的药典收载情况

目前,《中国药典》(ChP 2015)、《美国药典》(USP 39)和《欧洲药典》(EP 8.0)均收录了顺铂、卡铂和奥沙利铂,《日本药典》(JP 16)收录了顺铂和卡铂,在我国洛铂所用标准为国家药品标准WS-024(X-022)-98。各国药典对铂类药物杂质检查的收载情况如表1所示(各国药典收录的铂类药物原料药与注射用无菌粉末的杂质检查项相同)。与ChP 2010相比,ChP 2015新增了对奥沙利铂中奥沙利铂左旋异构体的检查。另外,各国药典对相同杂质的检查方法与限量规定大多相似,有机杂质检查方法以高效液相色谱法(HPLC)为主,重金属残留检测则采用原子分光光度法和炽灼法。

## 2 铂类药物的杂质来源

### 2.1 工艺杂质

工艺杂质包括合成过程中引入的起始原料、试剂、中间体、副产物及异构体等。第一、第二、第三代铂类药物结构类似,合成路径也相似<sup>[8-12]</sup>,可能的杂质来源也类

观察及安全性评价[J].中华中医药学刊,2015,33(4):

\* 硕士研究生。研究方向:药物分析。E-mail: huanchuanjing@gmail.com

# 通信作者:研究员。研究方向:药物分析。E-mail: liyuel13204109@163.com

1017-1019.

[30] 宋英,黄永亮,盛蓉,等.医疗机构中药制剂系列研发的规划与实践[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(7):19-23.

(收稿日期:2017-04-19 修回日期:2017-09-09)

(编辑:周 簪)

表1 各国药典对铂类药物杂质检查的收载情况

药物名称	药典中设立的杂质检查项	ChP 2015	USP 39	EP 8.0	JP 16
顺铂	有关物质	总杂质≤0.5%, HPLC法, C <sub>18</sub> 柱, 流动相为3 mmol/L庚烷磺酸钠的0.9%氯化钠溶液, 检测波长为220 nm		单个杂质≤0.1%, 其他杂质≤0.5%	
	反铂		≤2.0%, HPLC法, SCX柱, 流动相为0.18 mol/L磷酸二氢钾溶液(磷酸调节pH值至3.2), 检测波长为254 nm	≤2.0%, HPLC法, C <sub>8</sub> 柱, 柱温30℃, 检测波长为210 nm(流动相配制方法为: 1.08 g烷基磺酸钠, 1.70 g四丁基季石酸氢铵与2.72 g磷酸二氢钾溶解于950 mL水, 使用氢氧化钠试液调节pH值至5.9并定容至1 000 mL)	
	三氯氨合铂		≤1.0%, HPLC法, SAX柱, 流动相为0.4%硫酸铵溶液(pH 5.9), 检测波长为209 nm	≤1.0%, 同反铂检测方法	≤1.0%, HPLC法, 氨基柱, 流动相为0.125%硫酸铵溶液, 检测波长为209 nm
	银			≤250 ppm, 原子吸收分光光度法	
卡铂	有关物质	总杂质≤2.0%, HPLC法, C <sub>18</sub> 柱, 流动相为水, 检测波长为229 nm	HPLC法, NH <sub>2</sub> 柱, 流动相为乙腈-水(87:13, V/V), 检测波长为230 nm	总杂质≤0.5%, HPLC法, 丙氨基甲基硅烷键合硅胶柱, 流动相为水-乙腈(13:87, V/V), 检测波长为230 nm	其他杂质≤0.1%, 其他总杂质≤0.5%, HPLC法, 苯基柱, 梯度洗脱[0 min→15 min: 流动相A(0.5 g四丁基硫酸氢铵溶解于80 mL水, 加入3.4 mL磷酸, 并用氢氧化钠试液调节pH值至7.5)为100%, 流动相B(流动相A中加入200 mL乙腈)为0; 15→35 min: 流动相A为100%→0, 流动相B为0→100%], 检测波长为220 nm, 柱温27℃
	1,1-环丁二羧酸	≤0.5%, HPLC法, C <sub>18</sub> 柱, 流动相为硫酸四丁基铵缓冲液-水-乙腈(20:880:100, V/V/V), 检测波长220 nm	≤0.5%, HPLC法, ODS柱, 流动相为乙腈-四丁基硫酸氢铵缓冲液(pH 7.55)-水(100:20:880, V/V/V), 检测波长为220 nm	≤0.5%, 容量滴定指示剂法	≤0.2%, HPLC法, ODS柱, 流动相为缓冲液A(0.5 g四丁基硫酸氢铵溶解于80 mL水, 加入3.4 mL磷酸, 并用氢氧化钠试液调节pH值至7.5)-水-乙腈(2:86:12, V/V/V), 检测波长为220 nm
	顺铂			≤0.25%, 同有关物质检测方法	
	银			≤10 ppm, 原子吸收分光光度法	
奥沙利铂	有关物质	其他杂质≤0.1%		其他杂质≤0.1%, HPLC法, ODS柱, 流动相为0.006%磷酸溶液(pH 3.0)-乙腈(99:1, V/V), 检测波长为210 nm	
	草酸(杂质A)	≤0.1%, HPLC法, C <sub>18</sub> 柱, 流动相为缓冲液B(氢氧化四丁基铵溶液(320 g→1 000 mL)10 ml与磷酸二氢钾1.36g, 加水溶解稀释至1 000 mL, 醋酸调节pH值至6.0)-乙腈(80:20, V/V), 检测波长为205 nm	≤0.1%, HPLC法, ODS柱, 流动相为乙腈-缓冲液C(1.36 g磷酸二氢钾溶解于10 mL 10%四丁基氢氧化铵, 定容至1 000 mL, 并用磷酸调节pH值至6.0)(1:4, V/V), 检测波长为205 nm	≤0.15%, 同USP 39草酸检测方法	
	环己二胺二水合铂(杂质B)	≤0.1%, HPLC法, C <sub>18</sub> 柱, 流动相为庚烷磺酸钠溶液(磷酸调节pH值至3.0)-乙腈(80:20, V/V), 检测波长为215 nm, 柱温为40℃	≤0.1%, HPLC法, ODS柱, 流动相为甲醇-缓冲液D(2.72 g磷酸二氢钾与1.80 g 1-戊烷磺酸钠溶解于2 000 mL水, 加入0.5 mL三乙胺并使用磷酸调节pH值至4.30)(3:17, V/V), 检测波长为210 nm	≤0.15%, HPLC法, BDS柱, 流动相为0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液与0.1%庚烷磺酸钠溶液(pH 3.0)-乙腈(80:20, V/V), 检测波长为215 nm	
	双羟基奥沙利铂(杂质C)	≤0.1%, HPLC法, C <sub>18</sub> 柱, 流动相为磷酸溶液(磷酸或氢氧化钠试液调节pH值至3.0)-乙腈(99:1, V/V), 检测波长为210 nm	≤0.1%, 同环己二胺二水合铂检测方法	≤0.15%, 同有关物质检测方法	
	奥沙利铂左旋异构体(杂质D)	≤0.1%, HPLC法, 手性柱, 流动相为甲醇-乙醇(70:30, V/V), 检测波长为254 nm	≤0.1%, HPLC法, L70手性柱, 流动相为甲醇-乙醇(70:30, V/V), 检测波长为254 nm, 柱温40℃	≤0.15%, 同USP 39奥沙利铂左旋异构体检测方法	
	环己二胺二水合铂二聚体(杂质E)		≤0.1%, 同环己二胺二水合铂检测方法		
	银	≤5 ppm, 原子吸收分光光度法	≤5 ppm, 原子吸收分光光度法	≤5 ppm, 原子吸收分光光度法	
	其他重金属		≤20 ppm, 原子吸收分光光度法		

似。除顺铂通过含二氯配体和二卤素离子配位的铂类化合物与硝酸盐反应直接制得外,其他铂类药物在合成含二氯配体和二卤素离子配位的铂类化合物后,通过加入硝酸银等银盐去除卤素离子获得铂配合物中间体,并与相应羧酸根反应得到最终产物(详见图1)。铂类药物共有的工艺杂质主要有对应的银盐、水合物以及光学异构体等,且除顺铂外的其他铂类药物还可能含有对应的

羧酸。

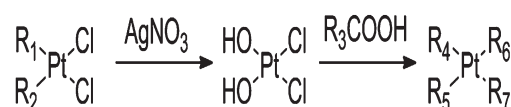


图1 铂类药物的合成路径

以奥沙利铂为例,奥沙利铂的制备主要以反式-

(-)-1,2-环己二胺[trans-(-)-DACH]与四氯铂酸钾反应生成中间体顺式-二氯-(顺式-1,2-环己二胺)合铂,再与AgNO<sub>3</sub>反应,最后加入草酸生成奥沙利铂。奥沙利铂工艺杂质可能有中间体环己二胺二水合铂及其二聚物,副产物双羟基奥沙利铂,起始原料草酸也可能残留在产物中,同时,奥沙利铂具有手性中心,可能产生光学异构体。

## 2.2 降解杂质

降解产物(降解杂质)是药物降解产生的水解、氧化、开环、聚合等反应的产物。USP 39、EP 8.0、JP 16中,对于顺铂的降解产物三氯氨合铂均规定了限度,EP 8.0对卡铂的降解产物顺铂规定了限度。铂类药物除药典中收录的原料药和注射用无菌粉末这两种剂型外,市售剂型还包括加入氯化钠的注射液,因此在氯离子存在下的降解产物也应予以考虑。另外,部分铂类药物在水溶液中易发生水合反应<sup>[13]</sup>,光照、酸性条件或氯离子存在时,均可能导致铂类药物的降解<sup>[14-17]</sup>。

## 3 铂类药物的杂质检测方法研究

铂类药物中以顺铂、卡铂、奥沙利铂临床上应用最为广泛,故对这3种铂类药物的杂质研究较为全面深入。

### 3.1 顺铂

顺铂,又称顺氯氨铂,是首个被研发上市的具有抗癌活性的铂类药物,抗癌活性强,抗癌谱广,虽然该药对神经、肾等毒性较严重,目前仍是睾丸癌、卵巢癌的首选用药。顺铂与培美曲赛、吉西他滨联用可治疗非小细胞肺癌<sup>[18-21]</sup>,与紫杉醇联用可治疗卵巢癌、食道癌、非小细胞肺癌等<sup>[22-24]</sup>。

顺铂的杂质主要有反式-二氯二氨合铂(反铂)、三氯氨合铂以及顺二氨二水合铂。谌喜珠等<sup>[25]</sup>以丙酮-水为展开剂,建立了薄层色谱法(TLC)检测相关杂质,水合铂由于在溶液中转化为顺铂因此无法检测。Macka M等<sup>[26]</sup>采用离子交换色谱法分离了不同的铂类化合物;Ariöz F等<sup>[27]</sup>改进了这一方法,选用4-甲基-2-硫脲嘧啶(MTU)衍生化色谱柱,检测反铂与三氯氨合铂并考察了pH、流动相组成、MTU的浓度与柱温对分离度的影响,最优的条件为:pH 3.7、0.04 mol/L 乙酸钠缓冲液(加入4%甲醇、6 mmol/L 硫酸氢四丁铵与4 mmol/L 硫氧化钠)、22倍于铂浓度的MTU浓度、室温。Doležel P等<sup>[28]</sup>建立了流动注射电喷雾质谱法(FI-ESI-MS)检测顺铂与其异构体反铂,顺铂的特征峰为 $m/z$  304[M-Cl+CH<sub>3</sub>CN]、602[2M-Cl+CH<sub>3</sub>CN];由于反铂的极性更大,并且会异构化为顺铂,因此反铂的特征峰仅有 $m/z$  304[M-Cl+CH<sub>3</sub>CN]。刘祝东等<sup>[29]</sup>则采用HPLC法进行了顺铂与反铂、水合铂、三氯氨合铂的分离,色谱柱为C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.0 mm, 5 μm),流动相为纯水,波长为210 nm。Ehrsson HC等<sup>[30]</sup>在多孔石墨碳(PGC)柱上分离并测定了顺铂及其水合物,流动相为0.001 mol/L 氢氧化钠溶液,并以四级杆质量分析器作为检测器进行检测。顺铂的

主要杂质信息汇总见表2。

表2 顺铂的主要杂质信息汇总

杂质名称	分子式	相对分子质量	杂质来源	参考文献
反铂	Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	300.05	反式异构体	[27-29]
三氯氨合铂	[Pt(NH <sub>3</sub> )Cl <sub>3</sub> ]-	317.91	副产物	[27,29]
顺二氨二水合铂	Pt(NH <sub>3</sub> )(OH) <sub>2</sub>	263.02	降解产物	[29-30]

### 3.2 卡铂

卡铂是在顺铂之后上市的第2个铂类药物,属于第二代铂类药物,由美国施贵宝公司、英国癌症研究所及JohnsonMatthey公司合作开发,于1986年首次在英国上市,1988年开始在中国生产。卡铂的抗癌活性与顺铂类似,但毒副作用明显低于顺铂,水溶性优于顺铂。卡铂与紫杉醇联合用药可用于非小细胞肺癌、卵巢癌等的治疗<sup>[31-33]</sup>,与多西他赛联用可治疗非小细胞肺癌、宫颈癌等<sup>[34-36]</sup>。

卡铂已知的杂质主要有1,1-环丁烷二羧酸、顺铂、二水二氨合铂、二碘二氨合铂、银等。谌喜珠等<sup>[37]</sup>采用TLC法分离卡铂及其杂质二碘二氨合铂(II)与1,1-环丁烷二羧酸银,其中二碘二氨合铂为起始原料,1,1-环丁烷二羧酸银为光解产物。试验采用硅胶G板为吸附剂,苯-丙酮-水(3:17.5:4, V/V/V)为展开剂,以碘蒸气显色。Vivekanandan K等<sup>[38]</sup>建立了LC-ESI/MS法检测卡铂注射液中的降解产物。色谱柱为YMC-pack ODS-A column(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为0.02%甲酸水溶液-甲醇(0~10 min:0.02%甲酸水溶液 100%; 10~11 min:0.02%甲酸水溶液 100%→75%),检测波长为210 nm。除已知降解产物1,1-环丁烷二羧酸与二水二氨合铂之外,该试验检测出了4个未知杂质CP-I、CP-II、CP-III和CP-IV,并推导出了这4个杂质的结构。CP-III与CP-II的相对分子质量相同,可能为CP-II螯合环异构化的产物。卡铂的主要杂质信息汇总见表3。

表3 卡铂的主要杂质信息汇总

杂质名称	分子式	相对分子质量	杂质来源	参考文献
1,1-环丁烷二羧酸	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	144.13	降解产物	[37-38]
顺铂	Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	300.05	副产物	
二水二氨合铂	Pt(NH <sub>3</sub> )(OH) <sub>2</sub>	263.02	降解产物	[38]
二碘二氨合铂	Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	482.95	起始原料	[37]
CP-I	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt	389.27	降解产物	[38]
CP-II	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt	405.27	降解产物	[38]
CP-III	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt	405.27	CP-II螯合环异构化产物	[38]
CP-IV	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt <sup>+</sup>	740.54	降解产物	[38]

### 3.3 奥沙利铂

奥沙利铂是第三代铂类药物,又被称为草酸铂,由法国赛诺菲公司开发,于1996年在法国批准上市。奥沙利铂与多种抗肿瘤药物具有良好的协同作用,其与5-氟尿嘧啶和亚叶酸的联合方案是治疗转移性结直肠癌的一线方案。而临床研究显示,雷替曲塞联合奥沙利铂治疗转移性结直肠癌或优于奥沙利铂与5-氟尿嘧啶的联合治疗方案<sup>[39]</sup>;并且,奥沙利铂还可与多种抗肿瘤药物联用治疗胃癌、肝癌、卵巢癌等<sup>[40-42]</sup>。

奥沙利铂已知的杂质包括起始原料草酸(杂质A)、可能产生的副产物环己二胺二水合铂(杂质B)及其二聚体(杂质E)、双羟基奥沙利铂(杂质C)以及起始原料环己二胺中混有的反式-1*S*,2*S*-环己二胺参与反应生成的奥沙利铂左旋异构体(杂质D)。此外,合成所用硝酸银溶液可能引入重金属银。

李佐鑫等<sup>[43]</sup>参照EP 6.0,建立HPLC法,对奥沙利铂的杂质A进行分离与含量测定。试验采用CAPCELL PAK C<sub>18</sub>色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为磷酸缓冲液(40%氢氧化四丁基铵溶液适量,用磷酸调节pH至6.00)-乙腈(80:20, V/V),流速为2 mL/min,柱温为40℃,检测波长为205 nm。牛冲等<sup>[44]</sup>则以HPLC法测定了奥沙利铂的杂质B,色谱柱采用C<sub>18</sub>柱,流动相为庚烷磺酸钠溶液-乙腈(83:17, V/V),流速为1 mL/min,检测波长为215 nm,柱温为40℃。由于EP 8.0收载的测定奥沙利铂中杂质D的方法所采用的色谱柱其适宜的溶剂与所用流动相不匹配,对色谱柱损伤较大,且分析速度慢,故刘祝东等<sup>[45]</sup>采用Chiralcel OD-RH手性色谱柱,流动相改为乙腈-乙醇(60:40, V/V),提高了色谱柱使用寿命,且分析时间较EP 8.0方法更短;同时, Gallinella B等<sup>[46]</sup>采用亲水作用色谱法对杂质D进行了分析,色谱柱为Chiralpak IC-3(100 mm×4.6 mm, 5 μm),流速为1 mL/min,柱温为40℃,流动相为乙腈-水(100:5, V/V),柱效更高的同时也缩短了检测时间。另外,董微等<sup>[47]</sup>建立了一种以谷胱甘肽包被的CdTe量子点为探针测定奥沙利铂中微量的重金属银的方法;李光俐等<sup>[48]</sup>则采用电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-AES)检测了奥沙利铂中的银、钯、镉,试验证明铂类化合物基体对银、钯、镉的测定无影响。奥沙利铂的主要杂质信息汇总见表4。

表4 奥沙利铂的主要杂质信息汇总

杂质名称	分子式	相对分子质量	杂质来源	参考文献
杂质A	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	90.03	起始原料	[43]
杂质B	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pt	345.31	副产物	[44-45]
杂质C	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pt	431.31	副产物	
杂质D	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pt	397.29	光学异构体	[46]
杂质E	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Pt <sub>2</sub>	650.55	副产物	

### 3.4 其他

除上述3种铂类药物外,奈达铂、洛铂、米铂、庚铂也被应用于肿瘤的治疗中,这4种药物仅在部分地区上市,对其杂质研究的报道相对较少。

奈达铂是第二代铂类药物,由日本盐野义制药公司开发,于1955年在日本批准上市。奈达铂血液学毒性高于顺铂,而肾毒性和胃肠道副反应较顺铂有所降低,可用于治疗头颈部肿瘤、非小细胞肺癌、食道癌、膀胱癌、睾丸癌、子宫颈癌等<sup>[49-50]</sup>。奈达铂未收录于各国药典。毕同香等<sup>[51]</sup>采用HPLC法初步分离了奈达铂原料药及其

有关物质,色谱柱为Spherisorb NH<sub>2</sub>柱,流动相为40 mmol/L磷酸二氢钾-乙腈(80:20, V/V),检测波长为210 nm。贾元超等<sup>[52]</sup>同样采用HPLC法测定了注射用奈达铂中的有关物质,色谱柱为Shimpak CLC-ODS C<sub>18</sub>柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.01 mol/L枸橼酸溶液(三乙胺调pH至6.0)(30:70, V/V)。

庚铂是由韩国SunKyong Industries公司研发的第三代铂类药物,于1999年在韩国上市,可用于治疗小细胞肺癌、胃癌、宫颈癌和结肠直肠癌。朱思思等<sup>[53]</sup>采用HPLC法测定了庚铂中的有关物质,色谱柱为ShimPack CLC-ODS柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(40:60, V/V),检测波长为210 nm。杨小明等<sup>[54]</sup>则采用HPLC法测定了庚铂中的*S*-异构体,色谱柱为Chirobiotic R手性柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为0.1%三乙胺溶液(乙酸调pH至6.8)-异丙醇(55:45, V/V),检测波长为210 nm,柱温为30℃。

洛铂是由德国爱斯达制药有限公司开发的又一个第三代铂类药物,海南长安国际制药有限公司于2002年购买了洛铂在中国的专利权,国家食品药品监督管理局于2005年批准洛铂作为国家一类新药上市。洛铂抗肿瘤活性强,毒副作用较顺铂低,且与顺铂无交叉耐药性。该药的质量标准WS-024(X-022)-98中采用TLC法检测洛铂的两个杂质乳酸和二氢甲基环丁烷草酸盐。赵振东等<sup>[55]</sup>则采用离子色谱法测定了洛铂中乳酸的含量,色谱柱为Ionpac AS9-HC阴离子分析柱,淋洗液为Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-NaHCO<sub>3</sub>,检测器为抑制性电导检测器。

米铂是由日本住友制药株式会社研发的另一个第三代铂类药物,于2009年在日本上市,用于治疗肝癌<sup>[56]</sup>。王雪微等<sup>[57]</sup>采用HPLC法测定了米铂中的2个光学异构体杂质,采用的色谱柱为Sumichiral OA-2500手性色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为正己烷-甲醇(97:3, V/V),检测波长为216 nm。

此外,一些研究还对正处于临床试验阶段的新型铂类化合物中的杂质进行了检测。刘祝东<sup>[58]</sup>采用HPLC法对沙铂的原料药及其杂质JM118、JM149进行了检测,色谱柱为ODS柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-水(梯度洗脱, 20~25:75~80, V/V),流速为0.8 mL/min,检测波长为210 nm。Vacchina等<sup>[59]</sup>则应用HPLC-ICP-MS法检测了BBR3464中潜在的有关物质BBR3497、BBR3583、BBR3005、IE7-065和IE7-068。

## 4 结语

恶性肿瘤作为威胁人类生命的一种主要疾病,是亟待攻克的一大医学难题。铂类药物作为一类抗癌谱广、作用显著、临床应用广泛的抗肿瘤药物对治疗恶性肿瘤非常重要,而其杂质研究则直接影响着其使用的安全

性。药典中收录的铂类药物有机杂质检查方法主要为HPLC法。铂类药物的工艺杂质和降解杂质极性较强,因此常采用C<sub>18</sub>柱与强极性的流动相进行洗脱;由于部分杂质中含有氨基,也可采用氨基柱进行分离;而其光学异构体则多采用手性柱进行分离。为了更准确、快速、有效地检测铂类药物的杂质,其他的检测方法如TLC法、离子色谱法、原子吸收分光光度法、ICP-MS法、FI-ESI-MS法等也逐渐得到应用。现有研究文献主要对药典中已收录的杂质进行检测并优化相关检测方法。随着对铂类药物研究的深入,越来越多的新的铂类药物正在进行临床试验或即将上市,而这些药物部分与已有铂类药物结构差异较大,采用的杂质研究方法可能会有所不同。如何更准确、快速、高效地检出铂类药物中的杂质今后仍将是该类物质质量控制的一个重要议题。

### 参考文献

- [1] Rosenberg B, van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode[J]. *Nature*, 1965, 205(4972): 698-699.
- [2] Cutillas N, Yellol GS, de Haro C, et al. Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold [J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2013, 257(19): 2784-2797.
- [3] Xu G, Zhao J, Gou S, et al. Antitumor platinum (II) complexes of N-cyclobutyl-1R, 2R-diaminocyclohexane with dicarboxylates as leaving groups[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(2): 221-224.
- [4] Quiroga AG. Understanding trans platinum complexes as potential antitumor drugs beyond targeting DNA[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2012, 114: 106-112.
- [5] Westendorf AF, Woods JA, Korpis K, et al. Trans, trans-[PtIV(N3)2(OH)2(py)(NH3)]: a light-activated antitumor platinum complex that kills human cancer cells by an apoptosis-independent mechanism[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2012, 11(9): 1894-1904.
- [6] Wilson JJ, Lippard SJ. Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes[J]. *Chemical Reviews*, 2013, 114(8): 4470-4495.
- [7] Sharma R, K Rawal R, Malhotra M, et al. Design, synthesis and in-vitro cytotoxicity of novel platinum (II) complexes with phthalate as the leaving group[J]. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2013, 10(9): 872-878.
- [8] 王庆琨, 彭娟, 普绍平. 一种合成抗肿瘤药物庚铂的新方法: CN201410389065.X[P]. 2014-12-17.
- [9] 王浦海, 高鹏, 朱磊, 等. 一种含银量极低的奈达铂的制备方法: CN201110319271.X[P]. 2012-04-18.
- [10] 李美松. 奥沙利铂的合成研究[J]. *浙江化工*, 2011, 42(4): 4-5.
- [11] 王庆琨, 普绍平, 栾春芳, 等. 铂类抗肿瘤药物米铂的合成及结构表征[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(17): 1715-1717.
- [12] 赵小伟, 蔡继兰, 杜有国, 等. 一种洛铂的制备方法: CN 201310367025.0[P]. 2013-12-25.
- [13] Daley-Yates PT, McBrien DCH. Cisplatin metabolites in plasma, a study of their pharmacokinetics and importance in the nephrotoxic and antitumour activity of cisplatin[J]. *Biochemical Pharmacology*, 1984, 33(19): 3063-3070.
- [14] 刘伟平, 阙振寰, 杨一昆, 等. 卡铂水溶液的光分解产物[J]. *药学学报*, 1996, 31(1): 72-74.
- [15] Mukherjee S, Mitra I, Mahata S, et al. Hydrolysis mechanism of anticancer drug lobaplatin in aqueous medium under neutral and acidic conditions: a DFT study[J]. *Chemical Physics Letters*, 2016, 663: 115-122.
- [16] Allsopp MA, Sewell GJ, Rowland CG, et al. The degradation of carboplatin in aqueous solutions containing chloride or other selected nucleophiles[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1991, 69(3): 197-210.
- [17] Mehta AM, van den Hoven JM, Rosing H, et al. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 479(1): 23-27.
- [18] 刘延霞, 刘峰. 培美曲塞或吉西他滨联合顺铂治疗晚期NSCLC 随机对照研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(22): 1748-1750.
- [19] 胡兴胜, 焦顺昌, 张树才, 等. 培美曲塞及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌安全性和有效性的随机对照研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(10): 569-575.
- [20] 黄文波. 培美曲塞联合顺铂治疗 35 例老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(2): 160-160.
- [21] 曲琳莉, 周爱霞, 贺文茜. 培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中国民康医学*, 2011, 23(19): 2372-2373.
- [22] 刘文彬, 闫海山, 牛红卫. 紫杉醇联合顺铂治疗晚期卵巢癌的临床疗效观察[J]. *肿瘤药学*, 2012, 2(3): 220-222.
- [23] 苏文智, 彭方, 陈森福, 等. 紫杉醇与顺铂联合治疗晚期食道癌的临床疗效观察及安全性评估[J]. *肿瘤药学*, 2012, 2(2): 133-136.
- [24] 俞斐, 崔冉, 朱方, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合洛铂与顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效比较[J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(6): 536-538.
- [25] 湛喜珠, 刘伟平, 何键, 等. 顺铂注射液有关物质的检测[J]. *中国药事*, 2003, 17(3): 173-174.
- [26] Macka M, Borak J. Chromatographic behaviour of some platinum (II) complexes on octadecylsilica dynamically modified with a mixture of a cationic and an anionic amphiphilic modifier[J]. *Journal of Chromatography A*,

- 1993,641(1):101-113.
- [27] Ariöz F, Yalcin G, Dölen E. Determination of cisplatin, transplatin and amminetri-chloroplatinate by high performance liquid chromatography in one run using 4-methyl-2-thiouracil as derivatizing agent[J]. *Chromatographia*, 1999,49(9/10):562-566.
- [28] Doležel P, Kubáň V. Mass spectrometric study of platinum complexes based on cisplatin[J]. *Chem Pap*, 2002, 56(4): 236-240.
- [29] 刘祝东,刘洋,杨一昆,等.顺铂注射液的高效液相色谱分析[J].*贵金属*,2001,22(2):32-35.
- [30] Ehrsson HC, Wallin IB, Andersson AS, *et al.* Cisplatin, transplatin, and their hydrated complexes: separation and identification using porous graphitic carbon and electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 1995,67(19):3608-3611.
- [31] Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355(24): 2542-2550.
- [32] 邓旭,杨三春.紫杉醇联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J].*中国肿瘤临床与康复*,2015(3):298-300.
- [33] 陈霄红.紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的临床研究[J].*中国临床研究*,2014,27(3):327-329.
- [34] 张雪芳,张纯.多西他赛联合卡铂同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的近期疗效评估[J].*中国医疗前沿*,2013,8(10): 61-62.
- [35] 檀建平.多西他赛联合卡铂治疗老年非小细胞肺癌的疗效与安全性[J].*临床合理用药杂志*,2013,6(14):65-66.
- [36] 林深.国产多西他赛联合卡铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效[J].*实用临床医药杂志*,2014,18(16):115-115.
- [37] 谌喜珠,杨一昆,熊惠,等.抗癌药物卡铂薄层色谱分析方法研究[J].*贵金属*,1999,20(2):40-42.
- [38] Vivekanandan K, Swamy MG, Prasad S, *et al.* Identification of degradation products from aqueous carboplatin injection samples by electrospray mass spectrometry[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 313(1): 214-221.
- [39] 王佳蕾,李进,秦叔逵,等.雷替曲塞或氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌的随机对照多中心Ⅲ期临床试验[J].*临床肿瘤学杂志*, 2012,17(1):6-11.
- [40] 吴福道,张小静,蔡辉,等.替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].*重庆医学*, 2015, 44(13): 1835-1837.
- [41] 陈敬华,申维玺,夏俊贤,等.多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥与DCF方案一线治疗晚期胃癌的对比研究[J].*中华肿瘤防治杂志*,2015,22(2):134-137.
- [42] 彭小波,颜芳,王斌,等.多西他赛、奥沙利铂联合替吉奥(DOS)与奥沙利铂联合替吉奥(SOX)治疗晚期胃癌的临床观察[J].*现代肿瘤医学*,2015,23(1):88-91.
- [43] 李佐鑫,廖声华,刘冰洁,等.奥沙利铂原料药中杂质草酸测定的条件摸索和检测[J].*海峡药学*,2013,25(4): 34-36.
- [44] 牛冲,李军,李涛,等.HPLC法测定奥沙利铂杂质B的研究[J].*中国药品标准*,2012,13(4):255-258.
- [45] 刘祝东,栾春芳,普绍平.奥沙利铂及其手性异构体的高效液相色谱分析[J].*贵金属*,2007,28(2):49.
- [46] Gallinella B, Bucciarelli L, Zanitti L, *et al.* Direct separation of the enantiomers of oxaliplatin on a cellulose-based chiral stationary phase in hydrophilic interaction liquid chromatography mode[J]. *Journal of Chromatography A*, 2014,1339:210-213.
- [47] 董薇,徐淑坤,王莹.CdTe量子点荧光猝灭法测定奥沙利铂中微量银[J].*分析实验室*,2012,32(9):5-8.
- [48] 李光俐,徐光,何姣,等.ICP-AES法测定抗癌药物奥沙利铂中微量银、钨、镉[J].*贵金属*,2009,30(3):34-35.
- [49] 莫娟梅,崔建东,张羽,等.奈达铂在恶性肿瘤中的应用[J].*实用临床医药杂志*,2013,17(9):162-165.
- [50] 鲁云,张伟京.奈达铂治疗恶性肿瘤研究进展[J].*中国医院用药评价与分析*,2012,12(1):93-96.
- [51] 毕同香,刘明洁,薛克亮,等.奈达铂的HPLC测定[J].*中国医药工业杂志*,2000,31(10):457-458.
- [52] 贾元超,伏世建.注射用奈达铂的制备及质量研究[J].*中国药事*,2014,28(8):875-879.
- [53] 朱思思,王长斌.HPLC法测定庚铂的含量及有关物质[J].*西北药学杂志*,2009,24(6):443-445.
- [54] 杨小明,赵冬梅,刘钦伟,等.HPLC法测定庚铂中S-异构体含量[J].*药学进展*,2010,34(2):85-88.
- [55] 赵振东,吴璐阳,谢艳丽,等.离子色谱用于洛铂中乳酸定值的方法研究[J].*化学分析计量*,2009,18(3):56-58.
- [56] Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, *et al.* A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma[J]. *Investigational New Drugs*, 2012,30(5):2015-2025.
- [57] 王雪微,井丽丽,李泉妙,等.米铂原料中光学异构体杂质研究[J].*中国新药杂志*,2015,24(2):231-234.
- [58] 刘祝东.新型口服四价铂族抗癌药赛特铂原料药及其杂质的高效液相色谱测定[J].*贵金属*,2007,28(S1):62-65.
- [59] Vacchina V, Torti L, Allievi C, *et al.* Sensitive species-specific monitoring of a new triplatinum anti-cancer drug and its potential related compounds in spiked human plasma by cation-exchange HPLC-ICP-MS[J]. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2003,18(8):884-890.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-09-11)

(编辑:周 箐)