[技术摘要]

使用 ACQUITY UPC^2 系统分析微量的对映体杂质

目的

使用沃特世ACQUITY UPC^2™系统证明杏仁酸苄酯(benzyl mandelate)的快速手性分离和0.02%杂质含量下的对映体过量测定。

背景

根据2005年9月的一期《化学和工程新闻》，销售额排名前10位的药品中有9种包含手性活性成分，而其中的5种药品又包含单一对映体活性成分。单一对映体型手性药物被认为是改善了的化学实体，它能提供更高的药效、更好的药理学数据和更为有利的不良反应数据。对于单对映体药物的生产商而言，不需要的立体异构体应等同为其它有机杂质。人用药品注册技术国际协调会(ICH)已对鉴定、定量和控制药用物质及其制剂产品中杂质的监管要求作出了明确规定。根据ICH的要求，有机杂质的鉴定和定量阈值为主要化合物的0.1%。

ACQUITY UPC^{2}系统的高检测灵敏度实现了对药用物质中对映体杂质的鉴别和定量。

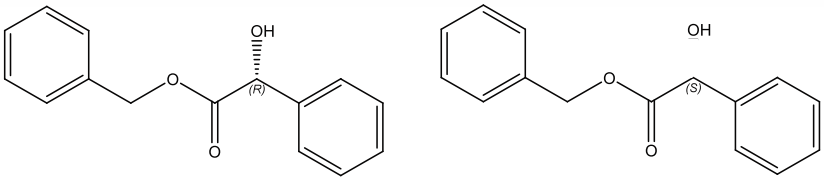

图1.R-杏仁酸苄酯和S-杏仁酸苄酯的化学结构。

解决方案

图1所示的杏仁酸苄酯是一种重要的药物合成中间体。R-和S-杏仁酸苄酯的外消旋混合物(每种对映体溶于甲醇后的浓度均为0.20 mg/mL)使用UltraPerformance Convergence Chromatography™ (UPC^2™)进行分离，其色谱图如图2所示。主要实验参数列于表1。

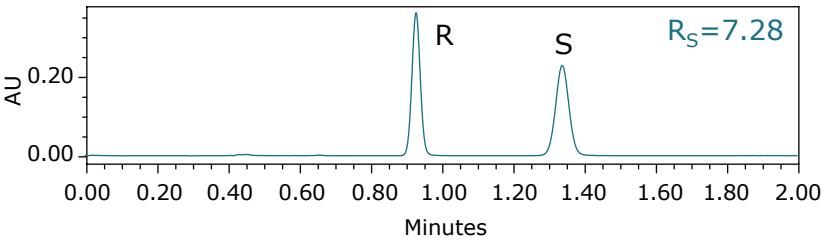

图2. R-和S-杏仁酸苄酯的UPC^{2}色谱图(每个对映体浓度均为0.20mg/mL)。

Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.™

总分析时间不到1.5分钟。平均峰宽小于6秒。根据峰面积得出的R-和S-杏仁酸苄酯之比是0.997。如表2所示，是5次连续进样的保留时间和峰面积的重现性数据。在0.20 mg/mL的浓度下，保留时间的重现性RSD值优于0.23%，峰面积重现性RSD值优于0.5%。

分析物		杏仁酸苄酯	
异构体		R-	S-
保留时间	^{t}R (min)	0.933	1.344
	标准偏差	0.00179	0.00283
	% RSD	0.23	0.21
峰面积	峰面积 (μV*s)	593374	594972
	标准偏差	2815.4700	2986.2300
	% RSD	0.47	0.50

表2. 每种对映体浓度均为0.20 mg/mL时的保留时间和峰面积的重现性。

图3显示了浓度为2 mg/mL的R-杏仁酸苄酯的UPC^{2}色谱图。经紫外光谱确认(结果未显示)，1.30min处的小峰对应于S-杏仁酸苄酯。S-杏仁酸苄酯杂质峰的信噪比约为3(检测限)，根据峰面积计算相当于主峰的0.02%。检测灵敏度的提高得益于这款整体设计的ACQUITY UPC^{2}系统，其中包括经改进的泵系统和经优化的检测器设计。本例中对映体过量(e.e.)值为99.96%。

流速	4 mL/min
流动相	CO_2:甲醇=70:30
背压	120 bar
温度	40 °C
色谱柱	CHIRALPAK AD-H (4.6 x 150 mm, 5 µm)
进样量	5 µL

表1. 主要实验参数。

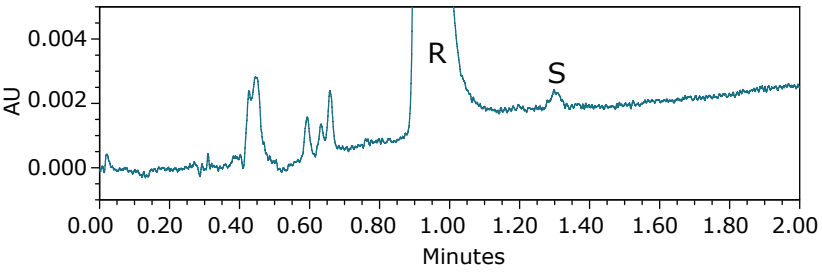

图3. R-和S-杏仁酸苄酯的UPC^{2}分析色谱图，展示了S-杏仁酸苄酯在0.02%主峰含量(2mg/mL)下的LOD。

总结

使用ACQUITY UPC^{2}系统在不到1.5分钟时间内，成功完成R-和S-杏仁酸苄酯的UPC^{2}手性分离。在每种对映体浓度均为0.20 mg/mL条件下，可获得优异的重现性(保留时间的重现性RSD优于0.23%，峰面积RSD优于0.5%)。新型泵系统和检测器优化设计带来更高的检测灵敏度，使测定0.02%对映体杂质和对映体过量成为可能。AQUITY UPC^{2}系统适用于微量对映体杂质的分析、对映体过量测定和QA/QC分析。

Waters

THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.™

Waters 是沃特世公司的注册商标。
ACQUITY UPC², UPC², UltraPerformance Convergence Chromatography, 和 The Science of What's Possible 是沃特世公司的商标。所有其他商标属于各自的所有者。

©2012 沃特世公司　中国印刷
2012年3月　720004245ZH LL-PDF

沃特斯中国有限公司
沃特世科技(上海)有限公司

北京: 010 - 5209 3866
上海: 021 - 6156 2666
广州: 020 - 2829 6555
成都: 028 - 6554 5999
香港: 852 - 2964 1800

免费售后服务热线: 800 (400) 820 2676
www.waters.com