

## 安全监测

## HPLC 法检查奥拉帕利原料中有关物质

邹艳<sup>1</sup>, 吴海龙<sup>1</sup>, 邓丽<sup>1</sup>, 胡川<sup>2\*</sup>, 李宏名<sup>1\*</sup>

(1. 国药集团川抗制药有限公司, 成都 611731; 2. 成都康弘药业集团股份有限公司, 成都 610000)

**摘要** 目的: 建立高效液相色谱法检测奥拉帕利原料中的有关物质。方法: 采用 YMC - Pack pro C<sub>18</sub> AS (150 mm × 4.6 mm, 3 μm) 色谱柱, 以 0.05 mol · L<sup>-1</sup> 的磷酸二氢钾 (用稀磷酸调 pH 至 3.0) - 甲醇 - 乙腈 (90:5:5) 为流动相 A, 甲醇 - 乙腈 - 水 (45:45:10) 为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速 0.8 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 30 °C, 检测波长 210 nm, 进样量 10 μL。结果: 空白溶剂不干扰供试品溶液有关物质测定, 系统适用性溶液中已知杂质 I ~ VII 及未知杂质在该色谱系统中分离完好; 奥拉帕利质量浓度在 0.033 ~ 411.623 μg · mL<sup>-1</sup>, 杂质 I ~ VII 质量浓度均在 0.05 ~ 3.0 μg · mL<sup>-1</sup> 与其峰面积呈较好的线性关系, 其 *r* 均在 0.999 以上; 杂质 I ~ VII 平均回收率均大于 92.0% (RSD 均小于 4.0%)。结论: HPLC 法检查奥拉帕利原料有关物质方法专属性强, 灵敏度高, 准确度高, 精密度好, 可满足奥拉帕利原料有关物质检测需求。

**关键词:** 奥拉帕利; 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂; 有关物质; 方法研究; 质量控制; 高效液相色谱

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254 - 1793 (2024) 08 - 1379 - 08

doi: 10.16155/j.0254 - 1793.2023 - 0774

## HPLC determination of related substances in olaparib raw materials

ZOU Yan<sup>1</sup>, WU Hai-long<sup>1</sup>, DENG Li<sup>1</sup>, HU Chuan<sup>2\*</sup>, LI Hong-ming<sup>1\*</sup>

(1. Sinopharm Chuankang Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 611731, China;

2. Chengdu Kanghong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengdu 610000, China)

**Abstract Objective:** To establish an HPLC method for the determination of related substances in olaparib raw materials. **Methods:** By using YMC - Pack pro C<sub>18</sub> AS (150 mm × 4.6 mm, 3 μm) column, 0.05 mol · L<sup>-1</sup> potassium dihydrogen phosphate (pH 3.0 adjusted with dilute phosphoric acid) - methanol - acetonitrile (90:5:5) was as mobile phase A and methanol - acetonitrile - water (45:45:10) was as mobile phase B, in gradient elution, with flow rate of 0.8 mL · min<sup>-1</sup>. The column temperature was 30 °C, the detection wavelength was 210 nm, and the injection volume was 10 μL. **Results:** The solvent blank did not interfere with the determination of relevant substances in the test solution, the known impurities I - VII and unknown impurities in the system suitability solution were well separated in the chromatographic system. Olaparib had a good linear relationship with its peak area in the concentration range of 0.083 - 333.133 μg · mL<sup>-1</sup>. The concentrations of impurities I - VII were 0.05 - 3.0 μg · mL<sup>-1</sup>, there were good linear relationships with their peak area, and their *r* were 0.999 7 or above. The average recoveries of impurities I - VII were all above 92.0%, and RSDs

\* 通信作者 胡川 Tel:18908023052; E-mail: 383094201@qq.com

李宏名 Tel:18581541913; E-mail: 896122670@qq.com

第一作者 Tel:15196627806; E-mail: 358307402@qq.com

were less than 4.0%. **Conclusion:** The HPLC method for the detection of the related substances of olaparib raw materials has strong specificity, high sensitivity, high accuracy and good precision, which can meet the requirements for the detection of related substances of olaparib raw materials.

**Keywords:** olaparib; PARP inhibitor; related substances; method study; quality control; high performance liquid chromatography (HPLC)

奥拉帕利 (olaparib, AZD2281), 商品名为利普卓 (lynpara), 化学名为 4 - (3 - { [4 - (环丙基羰基) 哌嗪 - 1 - 基] 羰基 } 4 - 氟苯基) 甲基) 酞嗪 - 1 (2H) - 酮, 化学结构见图 1, 是阿斯利康公司开发上市的全球首款口服小分子聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂<sup>[1-3]</sup>, 2014 年后逐渐在欧洲、美国、日本、英国和中国等多个地区上市。该药疗效显著, 对 BRCA 突变的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、转移性去势抵抗性前列腺癌等多种癌症具有靶向治疗作用<sup>[4-8]</sup>, 安全性好, 不良反应轻微<sup>[9-11]</sup>。且有研究表明奥拉帕利对内毒素致急性肺损伤有保护作用<sup>[12]</sup>。

各国药典中均未收载原料质量标准, 有关物质研究情况少有文献报道<sup>[13]</sup>。本研究基于合成工艺及

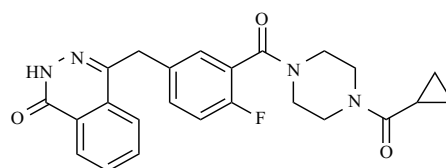




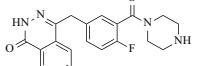
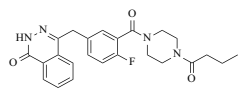
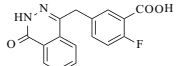
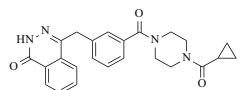
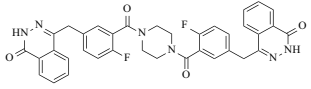
图 1 奥拉帕利的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of olaparib

降解途径<sup>[14]</sup>, 采用 HPLC 法拟在原料中研究控制如下杂质 (见表 1), 经有关物质方法筛选, 按照出峰时间顺序将这 7 个杂质命名为杂质 I ~ VII, 并根据分析方法验证指导原则<sup>[15]</sup>, 对方法进行了详细的验证, 建立了专属性强, 灵敏度高, 准确度高, 精密度好的有关物质检测方法, 适合于对奥拉帕利原料有关物质进行质控。

表 1 已知杂质结构及来源

Tab. 1 Chemical structure and source of impurities I - VII

化合物 (compound)	结构 (structure)	来源 (source)
杂质 I (impurity I)		工艺杂质 (process impurities)
杂质 II (impurity II)		工艺杂质 (process impurities)
杂质 III (impurity III)		中间体、降解产物 (intermediate, degradation products)
杂质 IV (impurity IV)		工艺杂质 (process impurities)
杂质 V (impurity V)		起始原料、降解产物 (starting materials, degradation products)
杂质 VI (impurity VI)		工艺杂质 (process impurities)
杂质 VII (impurity VII)		工艺杂质 (process impurities)

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪 (Agilent 公司, 包括四元梯度泵、自动进样器、柱温箱、二极管阵列检测器、ChemStation 工作站); XSE205DU 型电子天平 (Mettler Toledo 公司,  $d = 0.01$  mg); FE20 型酸度计 (Mettler Toledo 公司); HK-UP-UV-40 超纯水仪 (成都浩康科技有限公司)。

### 1.2 试剂

甲醇和乙腈 (色谱纯, 国药集团化学试剂有限公司); 磷酸二氢钾 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 磷酸 (分析纯, 成都市科隆化学有限公司)。

杂质 I (批号 200427, 纯度 100.0%)、杂质 II (批号 200826, 纯度 100.0%) 由上海达瑞精细化学品有限公司提供; 杂质 III (批号 210216, 纯度 99.65%)、杂质 IV (批号 210122, 纯度 96.75%)、杂质 V (批号 210112, 纯度 98.1%)、杂质 VI (批号 210123, 纯度 99.33%)、杂质 VII (批号 210116, 纯度 96.05%)、奥拉帕利对照品 (批号 210622, 纯度 99.86%) 均为自制, 纯度测定方法为 HPLC。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

采用 YMC-Pack pro C<sub>18</sub> AS (150 mm × 4.6 mm, 3 μm 或相似性能) 色谱柱, 以 0.05 mol · L<sup>-1</sup> 的磷酸二氢钾 (用稀磷酸调 pH 至 3.0) - 甲醇 - 乙腈 (90:5:5) 为流动相 A, 甲醇 - 乙腈 - 水 (45:45:10) 为流动相 B, 梯度洗脱 (0 ~ 25 min, 95% A → 80% A; 25 ~ 62 min, 80% A → 30% A; 62 ~ 63 min, 30% A → 95% A; 63 ~ 70 min, 95% A), 流速 0.8 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 30 °C, 检测波长 210 nm, 进样体积 10 μL。

### 2.2 溶液的配制

**2.2.1 供试品溶液** 取奥拉帕利原料约 10 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.2 mg 的溶液, 摇匀, 即得。

**2.2.2 对照溶液** 精密量取供试品溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用 80% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 中约含 2 μg 的溶液, 即得。

**2.2.3 混合杂质储备液** 取杂质 I、杂质 II、杂质 III、杂质 IV、杂质 VI 的对照品适量, 精密称定, 置同一量瓶中, 加 80% 甲醇溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.15 mg 的混合杂质储备液。

**2.2.4 杂质 V 储备液** 取杂质 V 对照品约 7.5 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加 DMSO 1 mL 溶解后, 用 80% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.2.5 杂质 VII 储备液** 取杂质 VII 对照品约 7.5 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加 DMSO 1 mL 溶解后, 用 80% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.2.6 系统适用性溶液** 取奥拉帕利对照品约 10 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 精密加入混合杂质储备液、杂质 V 和杂质 VII 储备液各 0.1 mL, 用 80% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 中约含奥拉帕利 0.2 mg 和各杂质约 0.3 μg 的系统适用性溶液。

**2.2.7 回收率测定用供试品储备液** 精密称取奥拉帕利对照品约 50 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 中约含奥拉帕利 2 mg 的溶液, 即得。

**2.2.8 回收率测定用混合杂质对照品储备液** 分别取混合杂质储备液、杂质 V 储备液、杂质 VII 储备液各 1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.2.9 回收率混合杂质对照品溶液** 精密量取“2.2.8”项下回收率测定用混合杂质对照品储备液 2 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 中约含各杂质 0.12 μg 的溶液, 即得。

### 2.3 专属性试验

精密称取奥拉帕利原料约 10 mg, 置 50 mL 量瓶中, 分别进行强酸降解 (5 mol · L<sup>-1</sup> 盐酸溶液 2 mL, 60 °C 放置 1 h)、强碱降解 (5 mol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 2.5 mL, 60 °C 放置 20 min)、氧化降解 (30% 双氧水 2 mL, 室温放置 50 h)、高温降解 (105 °C 高温放置 30 h)、光照降解 (加 80% 甲醇溶解并定容, 溶液分成 2 份, 1 份置于 4 500 lx 光照箱中放置 24 h, 另 1 份置于遮光袋中后在 4 500 lx 光照箱中放置 24 h 作为遮光对照溶液), 酸碱降解进行中和, 得到各降解样品。各降解样品 (除光照降解外) 加 80% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得降解后的各供试品溶液。

取“2.2.1”项下供试品溶液、“2.2.6”项下系统适用性溶液和上述各降解供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图。结果 (图 2) 显示系统适用性溶液中已知杂质 I ~ VII 及未知杂质在该色谱系统中分离完好, 空白溶剂不干扰供试品溶液有

关物质检测。强降解试验结果表明,本品对光和高温很稳定,但在强酸、强碱降解后,杂峰总量和杂峰个数增加,主要产生已知杂质Ⅲ和Ⅴ,强氧化条件下

生产少许杂质Ⅵ,未知杂质未出现,各降解条件下主峰与杂质分离良好。表明所建立的方法专属性良好。

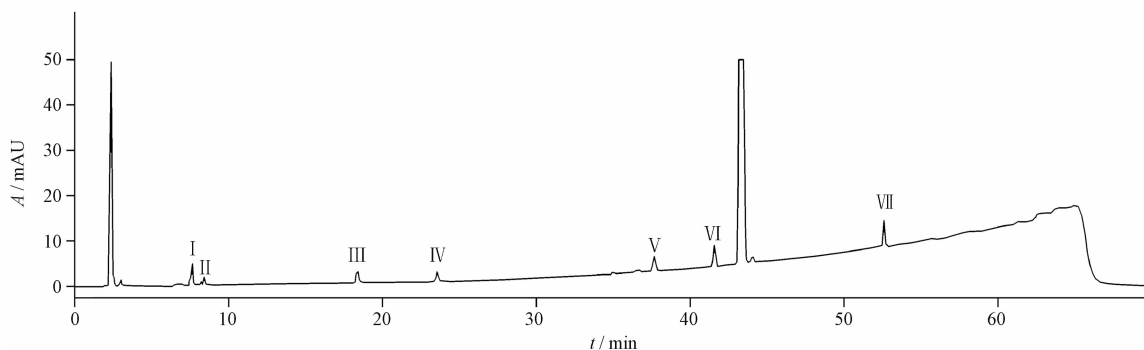


图2 系统适用性溶液色谱图

Fig. 2 Chromatogram of system applicability

## 2.4 方法学验证

**2.4.1 线性关系考察** 分别称取杂质Ⅰ~Ⅶ的对照品各适量,精密称定,加80%甲醇溶解并稀释至刻度,制成含量均约为 $150 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的相应单一成分储备液;精密称取奥拉帕利对照品约20 mg,置50 mL

量瓶中,分别加入各储备液1 mL,加80%甲醇稀释至刻度,作为杂质混合储备液,并加80%甲醇逐级稀释。以质量浓度( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归,各杂质与奥拉帕利线性范围满足测定要求,结果见表2。

表2 各杂质线性关系考察结果

Tab. 2 Results of linear relationship

化合物 (compound)	线性范围 (linear range)/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	回归方程 (regressive equation)	<i>r</i>	相对校正因子 (relative correction factor)	LOD/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	LOQ/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
杂质Ⅰ (impurity Ⅰ)	0.061 ~ 3.028	$Y = 149.8X - 0.432$	1.000	0.62	0.02	0.05
杂质Ⅱ (impurity Ⅱ)	0.062 ~ 3.104	$Y = 51.10X + 0.156$	0.999 9	1.89	0.02	0.06
杂质Ⅲ (impurity Ⅲ)	0.060 ~ 3.008	$Y = 102.0X - 0.265$	1.000	0.97	0.02	0.06
杂质Ⅳ (impurity Ⅳ)	0.059 ~ 2.929	$Y = 86.87X - 0.365$	1.000	1.10	0.02	0.06
杂质Ⅴ (impurity Ⅴ)	0.059 ~ 2.953	$Y = 107.7X - 0.122$	1.000	0.89	0.02	0.03
杂质Ⅵ (impurity Ⅵ)	0.061 ~ 3.044	$Y = 113.3X - 0.442$	1.000	0.85	0.02	0.05
奥拉帕利 (olaparib)	0.033 ~ 411.623	$Y = 92.31X + 354.5$	0.999 4	1.00	0.02	0.04
杂质Ⅶ (impurity Ⅶ)	0.058 ~ 2.880	$Y = 96.21X - 0.834$	1.000	0.92	0.02	0.05

$$\text{校正因子}(F) = \frac{K_{\text{主药}}}{K_{\text{杂质}}}$$

其中, $K$ 为线性回归方程斜率。

根据校正因子试验,标准中拟定杂质计算采用加校正因子的自身对照法。

加校正因子的自身对照法:各已知杂质峰面积乘以校正因子不得大于对照溶液主峰面积的0.15

倍(0.15%),其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液峰面积的0.1倍(0.1%);各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的0.5倍(0.5%)。

**2.4.2 检测限与定量限** 取“2.4.1”项下杂质混合储备液用80%甲醇逐级稀释,并精密吸取10  $\mu\text{L}$  进样分析,以信噪比 $S/N$ 约为10的浓度作为定量限(LOQ),以信噪比 $S/N$ 约为3的浓度作为检测限

(LOD), 计算各成分的 LOD 和 LOQ, 结果见表 2。

**2.4.3 回收率试验** 精密量取“2.2.7”项回收率供试品储备液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 分别精密加入“2.2.8”项回收率测定用混合杂质对照品储备液

0.5、1.0 和 2.0 mL 各 3 份, 加 80% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 制成 50%、100% 和 200% (低、中、高) 3 个浓度水平的供试溶液。按“2.1”项下色谱条件进行分析, 计算回收率。结果见表 3。

表 3 回收率试验结果

Tab. 3 Recovery results

化合物 (compound)	加入量 (added)/ $\mu\text{g}$	测定量 (measured)/ $\mu\text{g}$	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
杂质 I (impurity I)	1.497 6	1.434 5	95.8	94.9	0.78
	1.497 6	1.415 1	94.5		
	1.497 6	1.419 8	94.8		
	2.995 2	2.832 4	94.6		
	2.995 2	2.805 3	93.7		
	2.995 2	2.837 2	94.7		
	5.990 4	5.761 9	96.2		
	5.990 4	5.676 6	94.8		
	5.990 4	5.676 6	94.8		
	杂质 II (impurity II)	1.538 0	1.446 8		
1.538 0		1.436 1	93.4		
1.538 0		1.439 7	93.6		
3.076 0		2.891 3	94.0		
3.076 0		2.828 6	92.0		
3.076 0		2.858 8	92.9		
6.152 0		5.810 3	94.4		
6.152 0		5.641 2	91.7		
6.152 0		5.641 2	91.7		
杂质 III (impurity III)		1.509 7	1.435 2	95.1	95.1
	1.509 7	1.432 9	94.9		
	1.509 7	1.464 3	97.0		
	3.019 4	2.891 6	95.8		
	3.019 4	2.829 8	93.7		
	3.019 4	2.891 7	95.8		
	6.038 8	5.792 3	95.9		
	6.038 8	5.663 8	93.8		
	6.038 8	5.663 8	93.8		
	杂质 IV (impurity IV)	1.462 1	1.378 1	94.3	
1.462 1		1.466 3	100.3		
1.462 1		1.408 7	96.3		
2.924 2		2.898 7	99.1		
2.924 2		2.916 1	99.7		
2.924 2		2.906 8	99.4		
5.848 4		5.725 0	97.9		
5.848 4		5.605 6	95.8		
5.848 4		5.605 6	95.8		
杂质 V (impurity V)		1.489 4	1.376 6	92.4	95.2

表 3(续)

化合物 (compound)	加入量 (added)/ $\mu\text{g}$	测定量 (measured)/ $\mu\text{g}$	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
杂质Ⅵ(impurity Ⅵ)	1.489 4	1.442 5	96.9	92.3	3.5
	1.489 4	1.341 6	90.1		
	2.978 8	2.907 1	97.6		
	2.978 8	2.918 6	98.0		
	2.978 8	2.874 9	96.5		
	5.957 6	5.752 4	96.6		
	5.957 6	5.631 8	94.5		
	5.957 6	5.631 7	94.5		
	1.515 6	1.360 0	89.7		
	1.515 6	1.334 4	88.0		
	1.515 6	1.384 7	91.4		
	3.031 2	2.997 2	99.0		
	3.031 2	2.771 3	91.4		
	3.031 2	2.738 8	90.4		
杂质Ⅶ(impurity Ⅶ)	6.062 4	5.679 3	93.7	96.1	2.8
	6.062 4	5.731 2	94.5		
	6.062 4	5.635 2	93.0		
	1.446 7	1.362 7	94.2		
	1.446 7	1.352 4	93.5		
	1.446 7	1.321 3	91.3		
	2.893 4	2.823 1	97.6		
	2.893 4	2.824 4	97.6		
	2.893 4	2.770 3	95.7		
	5.786 8	5.788 5	100.0		
5.786 8	5.648 8	97.6			
5.786 8	5.646 8	97.6			

**2.4.4 重复性试验** 按“2.4.3”项下回收率试验中 100% 杂质水平供试溶液制备方法, 平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.1”项下的色谱条件进行分析, 记录色谱图, 按外标法计算供试品中各杂质的含量。结果杂质 I ~ VII 的含量平均值为 0.13%、0.13%、0.13%、0.13%、0.13%、0.17%、0.23%, RSD( $n=6$ ) 均小于 3%, 表明方法的重复性较好。

**2.4.5 中间精密度试验** 按“2.4.4”项下重复试验中供试溶液配制方法, 平行制备 6 份供试溶液, 分别考察不同时间、不同实验仪器、不同色谱柱、不同分析实验人员对精密度的影响。结果杂质 I ~ VII 含量的 RSD( $n=12$ ) 均小于 4.0%, 结果表明方法的中间精密度较好。

**2.4.6 溶液稳定性试验** 按“2.4.3”项下回收率试验中 100% 杂质水平供试品溶液制备方法配制供试

品溶液, 室温放置, 分别于 0、4、8、12、24、36、48、72、96 h 进样测定, 按面积归一化统计杂质检出量。结果供试品溶液室温放置 96 h 后各杂质含量和 0 h 相比没有差异, RSD 均小于 5%, 显示供试品溶液在室温 96 h 内稳定性良好。

**2.4.7 耐用性试验** 按“2.2”项下方法配制供试品溶液, 分别考察流动相 pH 微小变化( $\pm 0.2$ )、流动相有机比例微小变化(甲醇乙腈各 1.0% 变化比例)、缓冲盐浓度微小变化( $\pm 0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、柱温微小变化( $\pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ )、流速微小变化( $\pm 0.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )、波长微小变化( $\pm 2 \text{ nm}$ )及不同批号色谱柱对杂质含量检验结果的影响。结果表明色谱条件微小变化对样品测定没有影响, 各杂质的 RSD 小于 15%, 杂质个数无变化, 主杂峰分离度符合要求, 方法耐用性良好。

## 2.5 样品检测

取奥拉帕利原料 3 批,按“2.2”项下方法制备供试

品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样检测,记录样品中各杂质的峰面积并计算各杂质成分含量,结果见表 4。

表 4 3 批原料药样品测定结果 ( $n=3$ )

Tab. 4 Results of three batches of raw material drug samples

化合物 (compound)	含量(content)/%		
	批号(lot No.)211101	批号(lot No.)211102	批号(lot No.)211103
杂质 I (impurity I)	/	/	/
杂质 II (impurity II)	/	/	/
杂质 III (impurity III)	/	/	/
杂质 IV (impurity IV)	/	/	/
杂质 V (impurity V)	/	/	/
杂质 VI (impurity VI)	0.04%	0.03%	0.04%
杂质 VII (impurity VII)	0.10%	0.09%	0.09%
其他单个杂质(any other impurity)	/	/	/
总杂质(total impurities)	0.14%	0.12%	0.13%

注(note):“/”为未检出(not detected)

## 3 讨论

## 3.1 杂质限度的初步考虑

本品制剂为片剂,每日 2 次,每次 300 mg,因此制剂最大日剂量为 600 mg,按照 ICH 指导原则 Q3A (R2),原料药最大日剂量小于  $2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  时,报告限为 0.05%,鉴定限为 0.1%,质控限为 0.15%。因此,拟定杂质 I ~ VII 均不得过 0.15%,其他单个杂质不得过 0.1%,总杂质不得过 1.0%,并在此基础上进行方法验证。

## 3.2 检测波长的选择

本实验在确定检测波长时,用 DAD 检测器对奥拉帕利及拟研究的 7 个杂质对照品溶液进行了紫外扫描,发现杂质 V 最大吸收波长在 205 nm 处,奥拉帕利及其他各杂质均在 210 nm 左右有最大吸收,因此,根据各杂质的光谱图,最终确认 210 nm 为有关物质检测波长。

## 3.3 色谱柱的考察

前期方法筛选时色谱柱 CAPCELL PAK  $C_{18}$  (150 mm  $\times$  4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ ) 不能对主峰后的杂质有效分离,因此,推荐本品有关物质检测采用品牌为 YMC -  $C_{18}$  (150 mm  $\times$  4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ ) 的色谱柱。

## 3.4 降解杂质

在奥拉帕利分子中,有 2 个未成环的酰胺键(见图 3),在酸性或碱性条件下,均容易降解,理论分析降解产物为杂质 III 和杂质 V。强降解试验结果显

示,奥拉帕利在高温、光照、氧化条件下相对稳定,在酸性条件和碱性条件下不稳定,主要降解杂质为杂质 III 和杂质 V,与理论分析一致。

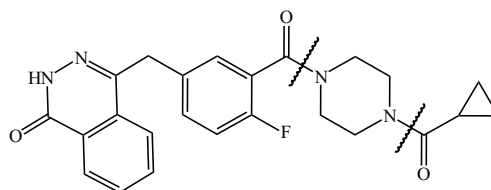


图 3 奥拉帕利酸碱降解示意图

Fig. 3 Schematic diagram of olaparib acid - base degradation

## 4 结论

本次研究基于合成工艺过程及降解途径,开发了 HPLC 法检测奥拉帕利原料中有关物质的分析方法,并对方法进行了详细的验证。通过方法学验证,表明该方法的专属性强,灵敏度高,准确度高,精密度好,可有效地分离奥拉帕利原料中各工艺杂质和降解杂质,满足有关物质的检测需求。且 HPLC 法通用性高,所用试剂常见且易获得,可用于奥拉帕利原料的质量控制。

## 参考文献

- [1] 范丽萍,焦园园,李然,等. PARP 抑制剂 olaparib [J]. 中国新药杂志,2016,25(12):1321  
FAN LP, JIAO YY, LI R, *et al.* A PARP inhibitor: olaparib [J].

- Chin J New Drugs, 2016, 25(12):1321
- [ 2 ] 张文洋,汪希鹏. PARP 抑制剂在上皮性卵巢癌中的耐药机制及解决策略[J]. 国际妇产科学杂志, 2024, 51(1):52  
ZHANG WY, WANG XP. Mechanisms of resistance to PARP inhibitor and strategies to improve its sensitivity in epithelial ovarian cancer[J]. J Int Obstet Gynecol, 2024, 51(1):1281
- [ 3 ] 陆毅,余浩,黄璐. PARP 抑制剂奥拉帕尼的专利分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(11):1281  
LU Y, YU H, HUANG L. Patent analysis for PARP inhibitor olaparib [J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(11):1281
- [ 4 ] 段雯雯,张永强. PARP 抑制剂奥拉帕利在乳腺癌治疗中的临床研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(16):3134  
DUAN WW, ZHANG YQ. Clinical research progress of PARP inhibitor olaparib in the treatment of breast cancer[J]. Mod Oncol, 2023, 31(16):3134
- [ 5 ] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, *et al.* Maintenance olaparib for germline BRCA - mutated metastatic pancreatic cancer [J]. New Engl J Med, 2019, 381(4):317
- [ 6 ] 陈斌斌,范长生. 奥拉帕利单药维持治疗新诊断晚期 BRCA 基因突变上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的药物经济学评价[J]. 世界临床药物, 2021, 42(6):501  
CHEN BB, FAN CS. Pharmacoeconomic evaluation of olaparib monotherapy in patients with newly diagnosed advanced BRCA mutation epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer [J]. World Clin Drugs, 2021, 42(6):501
- [ 7 ] JOHANN DB, JOAQUIN M, KARIM F, *et al.* Olaparib for metastatic castration - resistant prostate cancer[J]. New Engl J Med, 2020, 382(22):2091
- [ 8 ] NICOLAS G, MATTHEW JS, GALLAGHER P, *et al.* Synergistic effects of the PARP inhibitor olaparib and pharmacological ascorbate in castration - resistant prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7):326
- [ 9 ] 陈燕,姜帅. 奥拉帕利辅助治疗 BRCA1/2 突变 HER2 阴性乳腺癌有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2023, 34(9):1109  
CHEN Y, JIANG S. Efficacy and safety of olaparib in adjuvant therapy of BRCA 1/2 mutated HER2 - negative breast cancer: a meta - analysis [J]. China Pharm, 2023, 34(9):1109
- [ 10 ] 唐亚娟,李薇,张琰,等. 奥拉帕利治疗晚期乳腺癌和卵巢癌的安全性评价[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(21):55  
TANG YJ, LI W, ZHANG Y, *et al.* Safety evaluation of olaparib in the treatment of advanced breast cancer and ovarian cancer [J]. Clin Res Pract, 2022, 7(21):55
- [ 11 ] LISA H. PARP inhibitor olaparib is safe and effective in patients with BRCA1 and BRCA2 mutations [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(10):549
- [ 12 ] 耿焱玲,朱丽丽,李喜梅,等. 奥拉帕利对内毒素致急性肺损伤小鼠的保护作用[J]. 山西医科大学学报, 2024, 55(05):560  
GENG YL, ZHU LL, LI XM, *et al.* Protective effect of olaparib against acute lung injury induced by endotoxin in mice [J]. Shanxi Med Univ, 2024, 55(5):560
- [ 13 ] 李宏名,胡瑞馨,郑维江,等. 奥拉帕利有关物质的合成[J]. 牡丹江师范学院学报(自然科学版), 2024(1):26  
LI HM, HU RX, ZHENG WJ, *et al.* Synthesis of related substances of olaparib[J]. J Mudanjiang Norm Univ, 2024(1):26
- [ 14 ] 李宏名,胡瑞馨,张祥阳,等. PARP 抑制剂奥拉帕利的合成及晶型 A 的制备[J]. 牡丹江师范学院学报(自然科学版), 2022(4):45  
LI HM, HU RX, ZHANG XY, *et al.* Synthesis of the PARP inhibitor olaparib and preparation of its crystal form A[J]. J Mudanjiang Norm Univ, 2022(4):45
- [ 15 ] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020:480  
ChP 2020. Vol IV[S]. 2020:480

(本文于 2023 年 12 月 5 日收到)