

## 行业应用 | 离子色谱在医药中间体中的应用

医药中间体，是医药化工原料至原料药或药品这一生产过程中的一种精细化工产品，化学药物的合成依赖于高质量的医药中间体。这种化工产品，不需要药品的生产许可证，在普通的化工厂即可生产，只要达到医药级别，即可用于药品的合成。

这类化工产品首先是不会对人身健康造成伤害；其次是不能含有对人体有害的杂质，即使是某些很难除掉的杂质，也必须低于国家规定该物质在医药中残留的标准。

离子色谱（IC）可用于分析药物或药物中阴离子、阳离子、有机酸、有机胺、糖类以及抗生素等多种组分，可为药物质量和安全提供科学保障。为此，盛瀚科研人员围绕“离子色谱在制药行业中的应用”进行了一系列实验测定，希望制药行业或行业外的工作人员对离子色谱的应用有更多参考和了解。

### 1. 丁炔醇中乙酸根离子的测定

2-甲基-3-丁炔-2-醇，是一种无色至淡黄色的液体，能与水混溶，主要用作合成医药、农药、萜烯类香料的中间体，以及酸性缓释抑制剂、粘度稳定剂、减粘剂、镀镍或镀铜的上光剂、氯化烃稳定剂等，还可用作硅橡胶中铂催化硅氢加成反应的阻聚剂。丁炔醇合成过程中会生成乙酸杂质，离子色谱法可用于检测乙酸根的含量，为产品品控提供科学依据。

1 分析柱：SH-G-1+SH-AC-111

流动相：KOH 梯度淋洗

0-10 min, 3 mM KOH;

10.1-25 min, 15 mM KOH;

25.1-30 min, 3 mM KOH。

1 流速：1.0 mL/min 柱温：35℃

1 抑制器：SHY-A-6

1 进样体积：25  $\mu$ L 前处理：移取 1 mL 样品（准确记录质量，精确至

0.0001 g），用超纯水稀释定容至 10 mL，摇匀后适度稀释过 0.22  $\mu$ m 一次性针头过滤器进样分析。

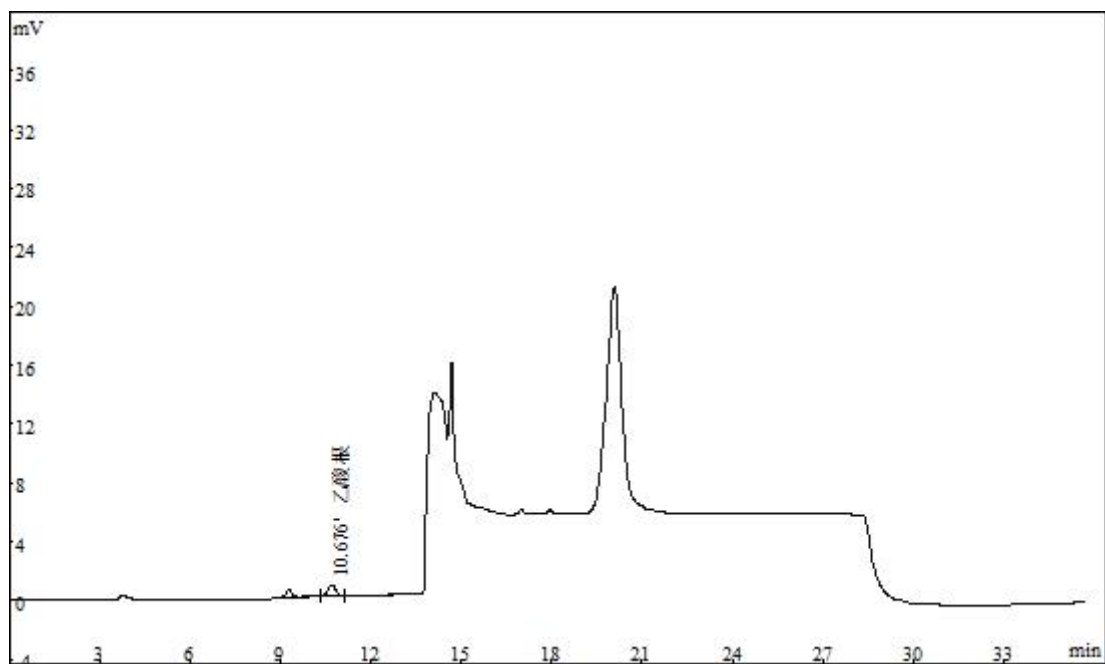


图 1 塔顶样品中乙酸根谱图

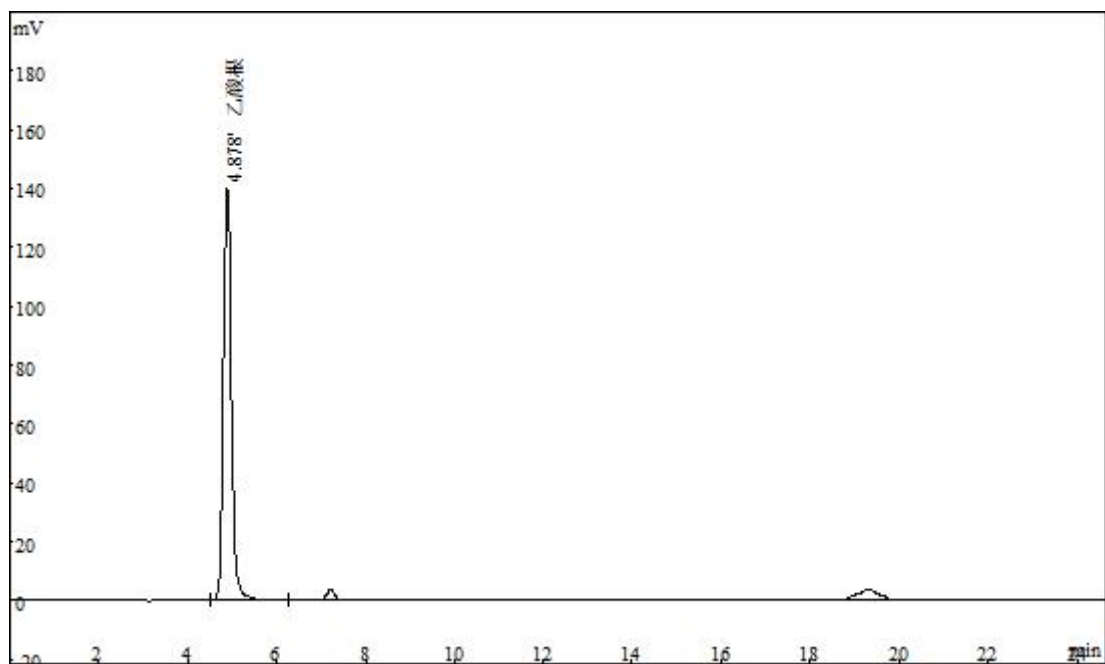


图 2 塔釜样品中乙酸根谱图

## 2.5-甲基四氮唑中氯和硫酸根离子的测定

5-甲基四氮唑可用于合成新一代头孢菌类抗生素，其中间体在合成抗真菌药物方面具有广泛的用途，同时在电子领域也有广泛的用途。一种新型的 5-甲基四氮唑水相合成方法，将叠氮化钠、乙腈、氯化锌及适量的去离子水投

入常压反应设备中构成反应体系，经过多步反应，最终得到 5-甲基四氮唑成品。该成品中存在  $\text{Cl}^-$  和  $\text{SO}_4^{2-}$ ，杂质离子含量过多，会影响产品的品质，进而影响下游产品的合成。离子色谱法可有效检测 5-甲基四氮唑中杂质阴离子，为药物品控提供保障。

| 分析柱：SH-G-1+SH-AC-4

| 流动相：2.0 mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  + 8.0 mM  $\text{NaHCO}_3$

| 流速：1.2 mL/min

| 柱温：35℃

| 抑制器：SHY-A-6

| 进样体积：25  $\mu\text{L}$

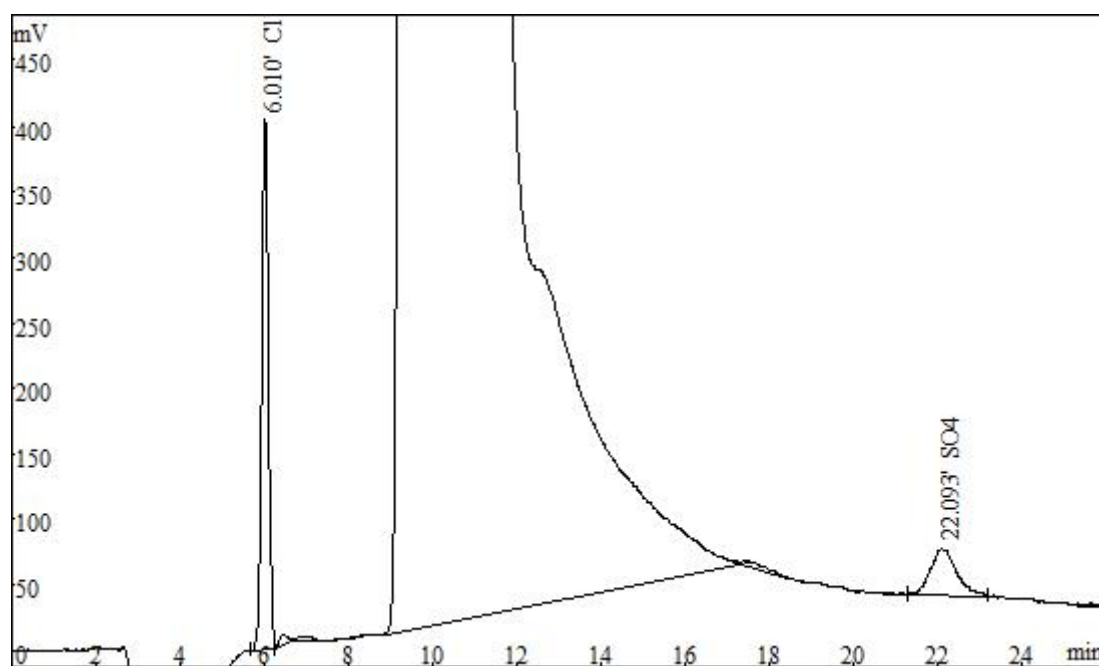


图 1 5-甲基四氮唑中氯离子和硫酸根离子谱图

### 3. 丁二磺酸的测定

丁二磺酸或者丁二磺酸钠，在化学制药、分析、环保、氨基寡糖和生物碱等方面有着广泛的应用，尤其是用于合成丁二磺酸腺苷蛋氨酸。

经研究证明，丁二磺酸腺苷蛋氨酸，是人体组织和体液中普遍存在的一种生理活性分子，在肝内，腺苷蛋氨酸通过使质膜磷脂甲基化而调节肝脏细胞膜的流动性，而且通过转硫基反应可以促进解毒过程中硫化产物的合成，临床

上用于治疗肝硬化前和肝硬化所致肝内胆汁淤积。因此检测丁二磺酸的含量，可为下游药品品控提供保障。

l 分析柱：SH-G-1+SH-AC-3

l 流动相：2.0 mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ +8.0 mM  $\text{NaHCO}_3$

l 流速：1.5 mL/min

l 柱温：35℃

l 抑制器：SHY-A-6

l 进样体积：20  $\mu\text{L}$

l 前处理：称取适量样品（准确记录质量，精确至 0.0001 g）于 100 mL 容量瓶中，加入超纯水超声溶解，定容。摇匀后过 0.22  $\mu\text{m}$  一次性针头过滤器进样分析。

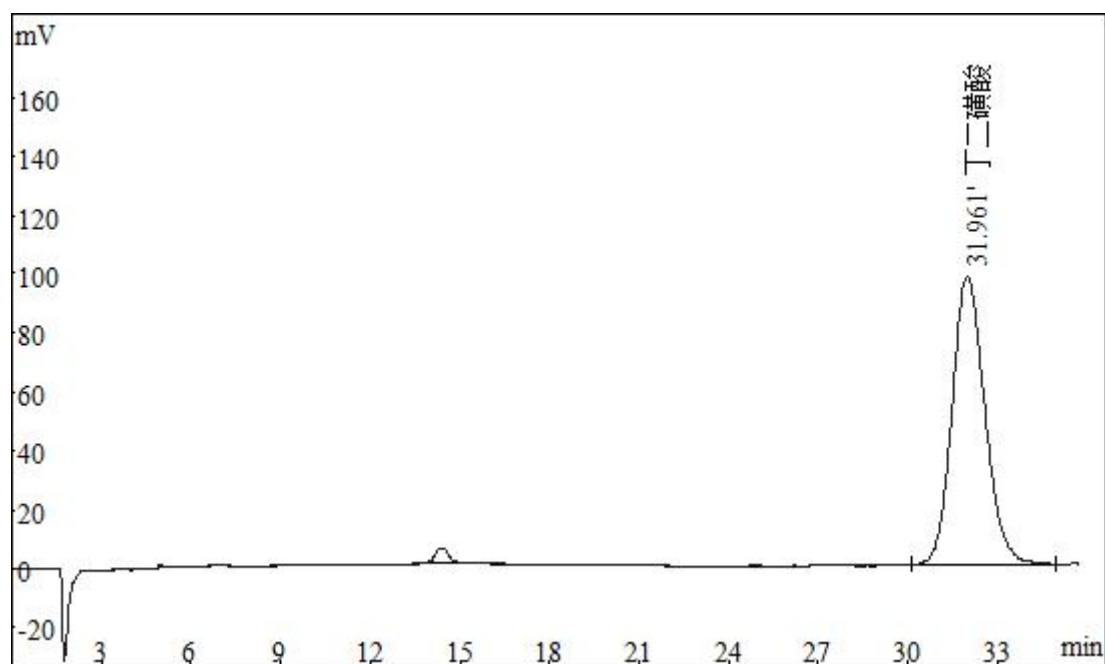


图 1 丁二磺酸谱图

#### 4. 硝酸胍的测定

硝酸胍，白色结晶粉末或颗粒，有氧化性，有毒。其制备方法是双氰胺与硝酸铵反应制得，双氰胺与硝酸铵按 1:2 的配比，在 120~210℃下进行缩合

反应，反应产物进行结晶、切片，即得成品硝酸胍。硝酸胍是磺胺脒、甲氧苄胺嘧啶、乙胺嘧啶等数十种药物的基础原料和中间体。另外，硝酸胍还可用于制造炸药、消毒剂和照相化学品等。

l 分析柱：Shodex YS-50

l 流动相：4.0 mM 甲烷磺酸（EQ）

l 流速：1.0 mL/min

l 柱温：40℃

l 抑制器：SHY-C-5

l 进样体积：5  $\mu$ L

l 前处理：称取样品 50.0 mg，置于 250 mL 容量瓶中，用超纯水稀释至刻度，超声 15 min，混匀，进样分析。

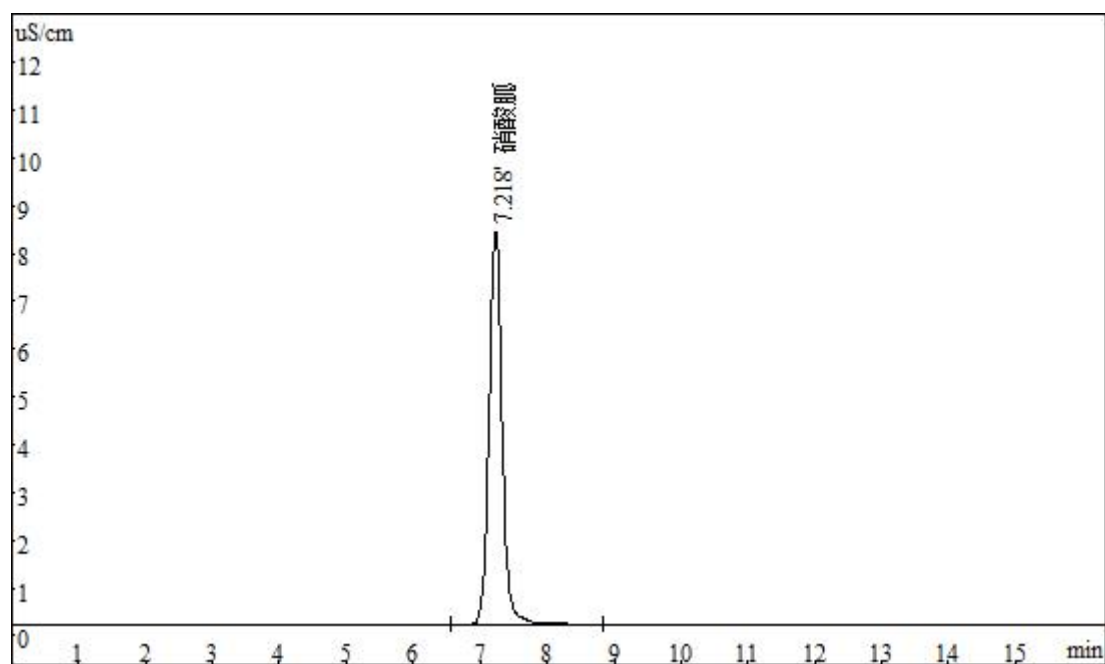


图 1 硝酸胍谱图

## 5.核酸类似物中乙酸和二氯乙酸的测定

核酸是脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）的总称，是所有已知生命形式中必不可少的组成物质。核酸类似物是由人工合成，与天然存在的 RNA 和 DNA 结构相似的化合物，用于医学和分子生物学研究。人工合成方法包括化学合成和酶促合成两种，其中化学合成过程中常用到乙酸、二氯乙酸两种试剂，而二者残留量会影响核酸类似物的纯度及性能，因此检测乙酸和二氯乙酸的残留量对合成与纯化具有重要意义。

I 分析柱：SH-G-1+SH-AP-1

I 流动相：KOH 梯度淋洗

0-10 min, 5 mM KOH;

10.1-17 min, 13 mM KOH;

17-35 min, 13-20 mM KOH;

35.1-40 min, 5 mM KOH。

I 流速：0.7 mL/min

I 柱温：35℃

I 抑制器：SHY-A-6

I 进样体积：100  $\mu$ L

I 前处理：准确称取 20 mg 样品于 10 mL 容量瓶中，高纯水溶解，定容，超声 1 min，摇匀，过 0.22  $\mu$ m 一次性针头过滤器进样分析。

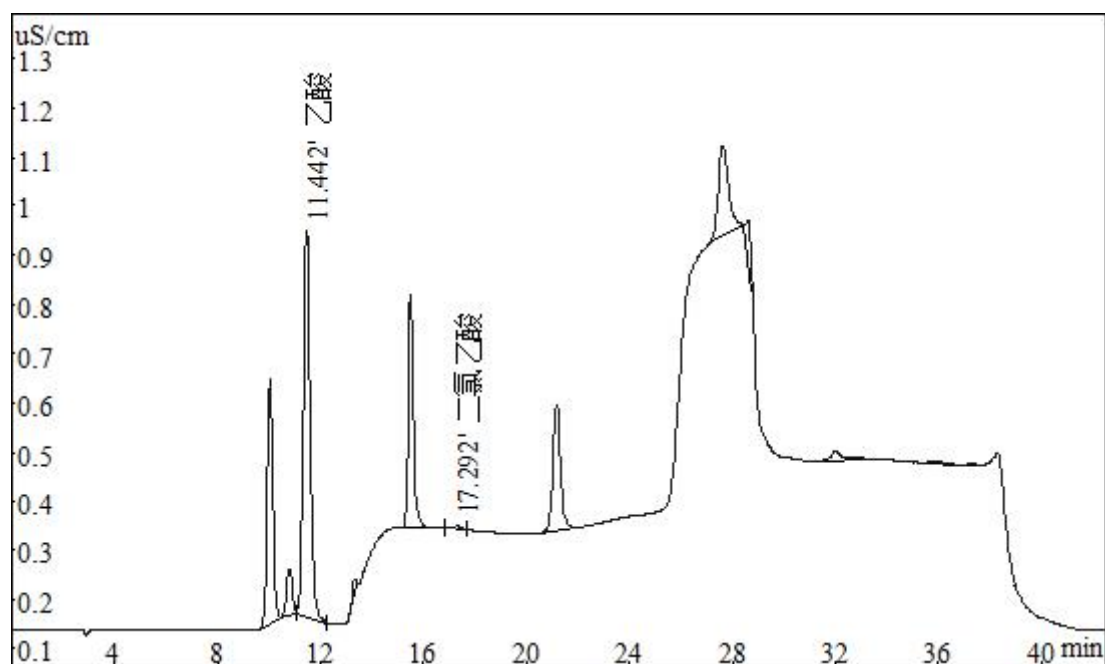


图 1 药品中乙酸和二氯乙酸谱图

## 6.6-溴己基三甲基溴化铵和溴化六甲铵的测定

6-溴己基三甲基溴化铵，易溶于水，极易潮解。其制备过程中常伴有杂质溴化六甲铵的生成。二者结构式相似，均具有季铵盐基团（ $R_4N^+$ ），为优良的医药中间体和医药制品。

6-溴己基三甲基溴化铵是治疗高血脂药物盐酸考来维仑合成过程中的一个重要中间体；溴化六甲铵是一种胆碱能受体拮抗剂，可作为交感神经节的选择性阻断药物，临床用于治疗重症高血压。

使用离子对色谱检测 6-溴己基三甲基溴化铵和溴化六甲铵，以高氯酸作为离子对试剂，乙腈作为有机改进剂，二者的季胺盐基团（ $R_4N^+$ ）会与离子对试剂（ $ClO_4^-$ ）形成中性“离子对”，分布在固定相（疏水环境）和流动相（亲水环境）之间。经色谱分离，通过阳离子抑制器转化为季胺碱（ $R_4N-OH$ ），电导检测器测定。

1 分析柱：C18 柱

1 流动相：高氯酸和乙腈梯度淋洗

流速：1.0 mL/min

柱温：30℃

抑制器：SHY-C-5

进样体积：5  $\mu$ L

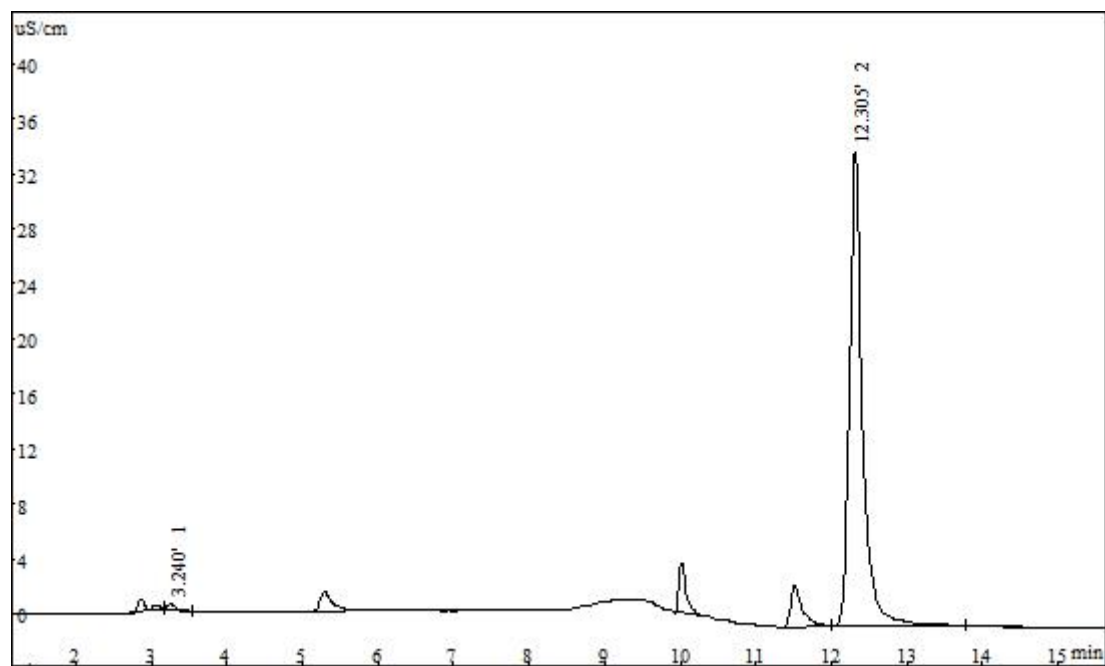


图 1 样品谱图（1.溴化六甲铵 2.6-溴己基三甲基溴化铵）

至此，盛瀚科研人员围绕“离子色谱在制药行业中的应用”进行的实验测定报告已发布完毕。