

顶空毛细管气相色谱法测定普卢利沙星中有机残留溶剂

罗爱庭¹ 刘海峰¹ 汪学楷² 李 晖¹

(1. 四川大学化学工程学院 成都 610065)

(2. 四川大学分析测试中心 成都 610065)

摘要 目的:建立合成普卢利沙星工艺中乙腈、正己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)7种有机残留溶剂的测定方法。方法:采用顶空毛细管气相色谱法,程序升温,HP-5(30m×0.53mm×0.88μm)毛细管柱,氢火焰离子化检测器(FID),以二甲亚砜为溶剂进行测定。进样口温度250℃,检测器温度250℃。结果:乙腈、正己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、1,4-二氧六环、DMF 7种有机残留溶剂均达到完全分离。在所考察的浓度范围内呈良好线性,各成分线性回归方程相关系数均在0.999以上。结论:经方法学验证,该方法准确可靠和灵敏,适用于普卢利沙星中有机残留溶剂测定。

关键词 普卢利沙星 有机残留溶剂 顶空毛细管气相色谱法

普卢利沙星是新一代氟喹诺酮类广谱抗菌药,对革兰氏阴性菌和阳性菌,特别对绿脓杆菌具有很好的活性,且副作用低于氧氟沙星,反复给药在体内无蓄积性是最显著特征。在普卢利沙星合成过程中常使用多种有机溶剂,如乙腈、正己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等。因此,原料药中有机溶剂残留量的测定显得极为重要。本文采用顶空毛细管气相色谱法,根据中国药典(2000版二部)^[1]有机溶剂残留量测定的原则,对上述7种有机溶剂进行同时测定。本方法操作简便,重现性好,结果准确可靠,适用于普卢利沙星中有机残留溶剂的测定。

1 试验与条件

1.1 仪器和试剂

HP6890气相色谱仪,HP7694E顶空进样器。乙腈、正己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、1,4-二氧六环、DMF、二甲亚砜均为分析纯。普卢利沙星原料药(由有关药厂提供,批号021102,021201,021202)。

1.2 色谱条件

FID检测器,检测器温度250℃,进样口温度250℃;载气为氮气,流速2.0mL/min,线速度16cm/s,氢气流速35mL/min,空气流速350mL/min,尾气氮气流速30mL/min;色谱柱:HP-5(30m×0.53mm×0.88μm)毛细管柱;柱温采用程序升温,起始柱温60℃,维持8min,然后以20℃/min的速率升至180℃,维持1min;恒压,不分流。

顶空进样器条件:顶空平衡温度150℃,平衡时间10min,样品管及传输管温度160℃。

1.3 对照品储备液的制备

准确称取乙腈45.6mg、正己烷28.6mg、1,2-二氯乙烷55.3mg、氯仿63.2mg、甲苯29.9mg、1,4-二氧六环43.9mg、DMF58.5mg混合,并用DMF溶解定容至10mL。得到乙腈、正己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、1,4-二氧六环、DMF浓度分别为4560.0、2860.0、5530.0、6320.0、2990.0、4390.01、5850.0μg/mL的混合对照品储备液。

2 方法学考察

2.1 系统适用性试验

取混合对照品储备液1mL,加二甲亚砜定量稀释至10mL,摇匀,做为混合对照品溶液。取1mL置于20mL顶空瓶中,在150℃加热平衡10min,顶空进样,记录色谱图。各组分的分离度均大于1.5(见图1)。

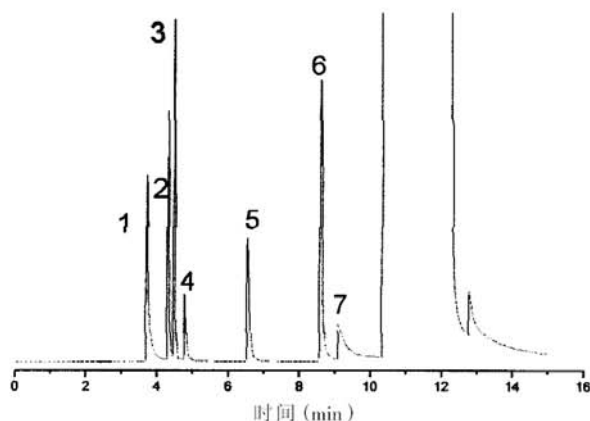


图1 各组分分离色谱图

2.2 线性试验

准确量取混合对照品储备液1mL置于10mL容量瓶中,用二甲亚砜定容,摇匀,做为对照品溶液I。

再分别准确量取对照品溶液 I 1mL 分别置于 10mL 和 100mL 容量瓶中,用二甲亚砒定容,摇匀,得到对照品溶液 II 和对照品溶液 III。量取对照品溶液和对照品

对照品储备液各 1mL 置于 20mL 顶空瓶中,在 150℃ 加热平衡 10min,顶空进样,测定峰面积,以组分为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线(见表 1)。

表 1 线性范围与回归方程

组分	回归方程	相关系数	线性范围/ μg
乙腈	$Y = 1.6900x - 13.97258$	1.00000	4.56~4560
正己烷	$Y = 16.15174x - 310.83598$	0.99987	2.86~2860
1,2-二氯乙烷	$Y = 4.30843x + 90.08132$	0.99994	5.53~5530
氯仿	$Y = 0.378476x + 10.76381$	0.99992	6.32~6320
甲苯	$Y = 1.43216x + 16.79588$	0.99996	2.99~2990
1,4-二氧六环	$Y = 1.22570x + 33.71144$	0.99992	4.39~4390
DMF	$Y = 0.202917x - 13.32569$	0.99969	5.85~5850

2.3 空白溶液测试

量取二甲亚砒 1mL 置于 20mL 顶空瓶中,在 150℃ 加热平衡 10min,顶空进样。结果表明空白溶液对测定无干扰(见图 2)。

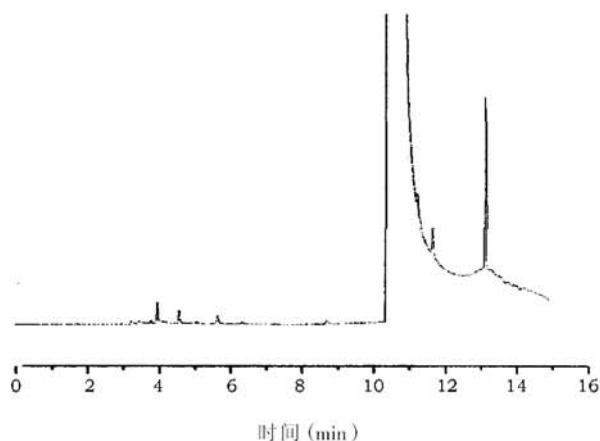


图 2 二甲亚砒顶空进样谱图

2.4 重现性试验

量取对照品溶液 II 1mL 置于 20mL 顶空瓶中,在 150℃ 加热平衡 10min,顶空进样。连续进样 5 次,测定峰面积,考察日内相对标准偏差 ($n = 6$)。计算对照品溶液中各成分峰面积的 RSD,结果:乙腈、正己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、1,4-二氧六环、DMF 的 RSD 分别为 2.2%、1.8%、1.9%、2.0%、1.5%、1.8%、1.9%。表明此方法的重现性良好。

2.5 最低检测限

逐步稀释对照品溶液 III,按上述色谱条件进样,乙腈、正己烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、甲苯、1,4-二氧六

环、DMF 的检测限 ($S/N = 3$) 分别为 0.54、0.035、0.27、0.11、0.12、3.44、0.036 μg 。

2.6 回收率试验

准确称取同一批样品 0.5g (共 5 份) 置 20mL 顶空瓶中,分别准确加入 1mL 对照品溶液 II,摇匀,在 150℃ 加热平衡 10min,顶空进样。同时测定对照品溶液 II。以峰面积比计算的回收率:乙腈,99.5%;正己烷,99.9%;1,2-二氯乙烷,100.2%;氯仿,99.8%;甲苯,100.1%;1,4-二氧六环,100.3%;DMF,99.7%。RSD 分别为 1.4%、1.1%、1.1%、1.0%、0.8%、1.0%、1.1% ($n = 9$)。

2.7 样品测定

准确称取普卢利沙星样品 0.8g 于 20mL 顶空瓶中,加二甲亚砒 1mL 溶解,顶空进样测定,计算各样品中的有机溶剂残留量(见图 3)。三批样品中有机溶剂残留测定结果(见表 2)。

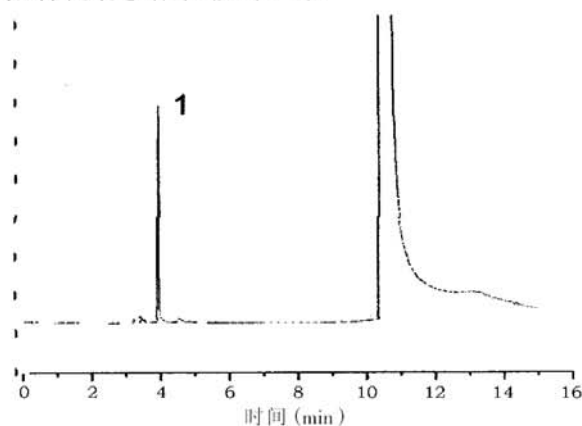


图 3 三批样品中有机溶剂残留测定结果

表 2 样品测定结果 (%)

批号	乙腈	正己烷	1,2-二氯乙烷	氯仿	甲苯	1,4-二氧六环	DMF
021102	0.034	0.00011	0.0016	未检出	未检出	未检出	未检出
021201	0.036	0.00012	0.0017	未检出	未检出	未检出	未检出
021202	0.037	0.00011	0.0015	未检出	未检出	未检出	未检出

3 讨论

正己烷药物有机溶剂残留量的测定对于控制药

品的质量,保证用药安全,指导生产工艺的改进都有重要的意义。在中国药典(2000 版二部)⁰ 附录中,对于测定有机挥发性杂质均用填充柱气相色谱法,

但目前,对于药物有机溶剂残留量的测定方法除填充柱直接进样法外,也有顶空进样毛细管柱色谱法^[2~5]。由于填充柱分离柱效较低,当残留溶剂的种类较多时难以满足分离要求,毛细管柱具有较高的分离效能,正逐步取代填充柱。

顶空进样法可以避免将样品中难挥发性物质引入色谱柱,从而减少直接进样对色谱柱的污染,同时使得气化的残留有机溶剂的浓度与溶液中相比有很大的增加,所以顶空进样毛细管柱色谱法在药物的有机溶剂残留量的分析中得到越来越广泛的应用。

顶空气相色谱法中溶剂的选择,一般可采用水、非挥发性酸、碱水溶液、DMF、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、二甲亚砜(DMSO)等。由于水对非水溶性组

分(如正己烷、甲苯、氯仿)的溶解分散性差,所以本文选用二甲亚砜作溶剂,溶剂峰在所有被测组分之后出现(见图2),避免溶剂峰的干扰。

参考文献

- 1 中国药典. 2000 Vol II(二部):Appendix(附录)
- 2 耿文飞,牛长群. 顶空气相色谱法对盐酸曲马多中二氧六环残留量的限量检测,药物分析杂志,2000,20(5):346
- 3 黄京芳,徐. 顶空-气相色谱法测定盐酸洛美利嗪中乙腈残留量,药物分析杂志,2003,23(2):431
- 4 袁雯玮,王延明. 气相色谱法测定莫匹罗星中的几种残留溶剂,药物分析杂志,1995,15(2):46
- 5 王彦. 盐酸阿扎司琼有机溶剂残留量测定,药物分析杂志,2004,24(3):293

Determination of residual organic solvents in prulixacin by headspace capillary gas chromatography

Luo Aiting¹ Liu Haifeng¹ Wang Xuekai² Li Hui¹

(1. College of chemical engineering, Sichuan University, Chengdu 610065)

(2. Analysis and testing center, Sichuan University, Chengdu 610065)

Abstract Objective :To establish a method for the determination of acetonitrile, n-hexane, 1,2-dichlorom ethane, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, and N,N-dimethylformamide (DMF) in synthetic prulixacin. Methods : Using headspace capillary gas chromatography with HP-5 (30m×0.53mm×0.88μm),FID detector and programably increased temperature to determine the samples dissolved in dimethyl sulfoxide. The injection port and detector temperature were 250°C. Results :Seven residual organic solvents consisting of acetonitrile, n-hexane, 1,2-dichlorom ethane, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, and N,N-dimethylformamide (DMF) in prulixacin were completely separated. There was a good linearity and the correlation coefficient was higher than 0.999. Conclusion : The method was proved to be accurate, reliable and sensitive, and can be used as a method of the determination of residual organic solvents in prulixacin.

Key words Prulixacin Residual organic solvents Headspace capillary gas chromatography

(下接第41页)

Design of the remote measurement and controlling system for Oil Wells based on GPRS communication

Bai Hongguang

(Shengli Petroleum Hekou Oil recovery factory, Dongying, Shandong 257200)

Abstract To collect and calculate variety of parameters of dispersive oil wells and other information units, a new type of remote measurement and controlling system is presented, which is based on GPRS Communication. The terminals of this system gather the effective data dispersedly. The central computer receives and processes these data through GPRS communication, then controls the terminals automatically. The composition of this system is introduced in detailed, including the constitution of monitor central computer system. After that, the operating principle of the remote measurement and controlling terminal is analyzed with several formulas of the important electrical parameters which can indicate the work condition of the oil extractor. This system is able to dispose not only normal petroleum production, but most of the emergent problems without artificial intervention. The experimental data show that this system implements the reliable and precise data communication of the measurement and controlling of oil wells.

Key words GPRS remote Reasurement and controlling Oil well oil extractor