

顶空进样气相色谱法同时测定 DP 中 7 种有机溶剂残留量

梅 黎 崔丽霞

(天津药物研究院分析测试中心 天津 300193)

摘要 建立 DP 原料药中甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、异丙醇、二氯甲烷及甲苯等 7 种溶剂残留量的测定方法。方法:采用顶空进样法, DMSO 为溶剂, 气相色谱条件:色谱柱为 DB-624 石英毛细管柱;柱温: 40℃, 保持 12min, 以 50℃/min 的速率升温至 200℃, 保持 4.5min。气化室温度:120℃;检测器温度:FID, 200℃;载气流速:氮气, 7.0mL/min。结果表明, 本方法简单, 快捷, 灵敏, 可有效用于该药有机溶剂残留量的控制。

关键词 DP 顶空-气相色谱 残留量

DP 是一种长效降压药物, 通过选择性阻断电压依赖性钙通道, 松弛血管平滑肌, 降低血压。经过多年的临床探索和革新, 该类物质已经具备血管选择性高, 性质稳定, 疗效确切, 半衰期长, 作用持久等临床优势。由于该药在合成过程中使用的有机溶剂种类较多, 为能严格控制本品质量本文建立气相色谱法检查原料药中甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、异丙醇、二氯甲烷及甲苯等 7 种溶剂残留量, 结果表明, 方法简单, 快捷, 灵敏, 可有效用于该药有机溶剂残留量的控制。

1 实验仪器及色谱条件

主机: HP-6890, 顶空进样器: Agilent 7694E。

色谱条件: 色谱柱为 DB-624 石英毛细管柱, 60m × 0.530mm, $d_f = 3.00\mu\text{m}$; 柱温: 40℃, 保持 12min, 以 50℃/min 的速率升温至 200℃, 保持 4.5min。汽化室温度: 120℃; 检测器温度: FID, 200℃; 载气流速: 氮气, 7.0mL/min。

顶空进样条件: 取试验溶液(配制方法见各具体项下) 2mL 置 10mL 顶空瓶中, 密封, 95℃平衡 25min, 取顶空气 1mL 注入气相色谱仪。

2 实验方法及结果

2.1 标准贮备液的配制及精密度试验

分别精密量取甲醇(AR) 237 μL (187.5mg)、乙醇 396 μL (312.5mg)、乙醚 437 μL (312.5mg)、丙酮 395 μL (312.5mg)、异丙醇 397 μL (312.5mg)、二氯甲烷 28.3 μL (37.5mg) 及甲苯 64.3 μL (55.6mg) 置同一 25mL 量瓶中, 以二甲基亚砷溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为标准贮备液。

精密量取标准贮备液 2.0mL 置 50mL 量瓶中, 以二甲基亚砷稀释至刻度, 摇匀。精密量取 2mL 置

10mL 顶空瓶中, 密封。按上述色谱条件及顶空进样条件分别试验, 测定 6 份(见图 1, 表 1)。

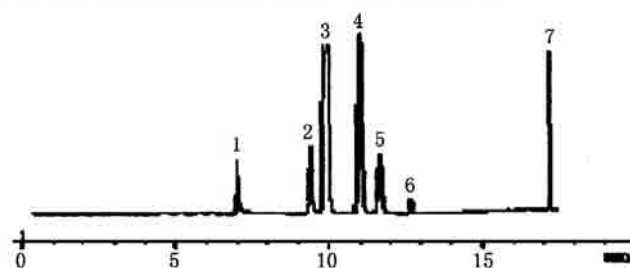


图 1 标准溶液色谱图

1. 甲醇; 2. 乙醇; 3. 乙醚; 4. 异丙醇; 5. 二氯甲烷; 6. 甲苯

表 1 精密度试验结果

成分	峰面积						平均值	RSD(%)
	1	2	3	4	5	6		
甲醇	85.97	87.44	83.99	85.58	84.20	83.69	85.15	1.70
乙醇	136.6	140.5	135.9	138.1	136.0	136.0	137.1	1.33
乙醚	2937	3006	2971	2949	2918	2712	2916	3.57
丙酮	652.8	674.0	655.0	665.3	655.9	645.7	658.1	1.52
异丙醇	173.8	178.2	172.9	176.4	175.8	173.6	175.0	1.16
二氯甲烷	15.63	16.12	15.65	15.95	15.63	15.71	15.78	1.34
甲苯	111.9	115.8	112.8	113.9	111.6	112.8	113.1	1.36

2.2 标准曲线的测定

分别精密量取有机溶剂标准储备液(见 2.1 项下)一定量, 用 DMF 稀释至一系列的浓度的溶液。按上述条件顶空进样, 以标准液浓度(X)为横坐标, 标准液的峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归(见表 2)。

表 2 回归方程及线性范围测定结果

溶剂	线性范围 ($\mu\text{g/mL}$)	回归方程	相关系数
甲醇	0~0.75	$y = -1.18 + 302.3x$	0.9997
乙醇	0~1.25	$y = -3.03 + 298.5x$	0.9995
乙醚	0~1.25	$y = -59.79 + 5699.5x$	0.9998
丙酮	0~1.25	$y = -3.06 + 950.0x$	0.9999
异丙醇	0~1.25	$y = -3.06 + 950.0x$	0.9999
二氯甲烷	0~0.15	$y = -0.16 + 308.5x$	0.9996
甲苯	0~0.222	$y = 0.73 + 1377.7x$	0.9998

2.3 最小检出浓度

在上述试验条件下, 甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、异丙醇、二氯甲烷及甲苯的最小检出浓度(见表3)。

表3 最小检出浓度测定结果

成分	最小检出浓度 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	相当样品中的含量 (ppm)
甲醇	6.75	67.5
乙醇	7.5	75.0
乙醚	1.25	12.5
丙酮	2.0	20.0
异丙醇	7.5	75.0
二氯甲烷	7.5	75.0
甲苯	2.22	22.2

2.4 样品中溶剂残留量的测定

对照品溶液的配制: 配制混合标准贮备液(见2.1项下), 精密量取2.0mL置50mL量瓶中, 以二甲基亚砜稀释至刻度, 摇匀。取溶液2mL置10mL顶空瓶中, 密封。

供试品溶液的配制: 取本品约200mg, 精密称定, 置10mL顶空瓶中, 加二甲基亚砜2mL, 密封, 加热使溶解, 作为供试品溶液。

测定法: 取对照品溶液及供试品溶液按上述色谱条件及顶空进样条件分别测定, 以对照品溶液为对照, 计算相应成分的残留量(见表4)。

表4 三批样品溶剂残留量测定结果

成分	残留量(%)		
	040101	040102	040103
甲醇	未检出	未检出	未检出
乙醇	未检出	未检出	未检出
乙醚	未检出	未检出	未检出
丙酮	0.18	0.19	0.15
异丙醇	未检出	未检出	未检出
二氯甲烷	未检出	未检出	未检出
甲苯	未检出	未检出	未检出

2.5 回收率测定

对照品溶液的配制: 配制混合标准贮备液, 精密量取2.0mL置50mL量瓶中, 以二甲基亚砜稀释至刻度, 摇匀。取溶液2mL置10mL顶空瓶中, 密封。

回收率溶液的配制: 取本品约200mg精密称定6份, 分别置10mL顶空瓶中, 加入对照品溶液2mL, 密封, 加热使样品溶解, 作为回收率溶液。

测定法: 取上述两种溶液按上述色谱条件及顶空进样条件分别测定, 以对照品溶液为对照, 计算相应成分的回收率(见表5)。

表5 回收率测定结果

成分	回收率(%)						平均值	RSD(%)
	1	2	3	4	5	6		
甲醇	103.2	102.6	102.4	97.34	95.18	100.1	100.1	3.25
乙醇	95.72	100.4	98.48	98.19	99.13	99.42	98.56	3.68
乙醚	105.6	100.1	97.95	98.71	106.3	104.4	102.2	3.60
丙酮	92.95	98.23	98.19	101.2	104.3	97.19	98.68	3.89
异丙醇	96.87	102.3	100.4	101.2	98.80	97.32	99.48	2.19
二氯甲烷	96.44	101.2	99.30	99.24	101.6	99.81	99.60	1.84
甲苯	95.93	98.32	97.35	99.73	103.0	100.5	99.14	2.52

3 讨论

3.1 分离7种有机溶剂, 在丙酮与异丙醇之间样品有一分解峰, 因此规定除相邻峰的分度应符合要求外, 丙酮与异丙醇的分度应在3.0以上, 为此加长色谱柱, 从原来的30m增加至60m, 以提高分度。各组分的理论板数、分度、最低检出限均符合中国药典2000年版(二部)附录VIII P中有机溶剂残留量的测定的规定¹。

3.2 一般气化室温度在200℃, 但本试验为减少样品分解, 故气化室温度定在120℃。

3.3 根据ICH的有关规定², 甲醇不得超过0.3%; 乙醇、乙醚、丙酮、异丙醇不得超过0.5%; 二氯甲烷不得超过0.06%; 甲苯不得超过0.089%。样品经纯化后, 未检出甲醇、乙醇、乙醚、异丙醇、二氯甲烷、甲苯, 丙酮残留量小于0.5%。符合规定。

参考文献

- 1 ChP(中国药典) 2000 Vol II (二部): Appendix(附录) VIII F. 64
- 2 李眉, 马玉楠. 简介 ICH 关于药品中溶剂残留量的指导原则, 中国药师, 1998, 1(3): 119

Simultaneous determination of seven sorts of organic solvent residue in DP by headspace gas chromatography

Mei Li Cui Lixia

(Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193)

Abstract To establish a method for determination of methanol, ethanol, aether, acetone, propanol, dichloromethane, toluene residue in DP. Using head space-GC method DMSO was used as solution DB-624 silica capillary column. The initial temperature was kept at 40℃ for 12 min, then the temperature was raised to 200℃ at the rate of 50℃/min and subsequently sustained for 4.5 min FID detector at 200℃. Conclusion: this method is simple, accurate and rapid with good sensitivity.

Key words DP Head space-GC Residue