

顶空液相微萃取-气相色谱法测定盐酸雷尼替丁中 二氯甲烷和三氯甲烷的残留量

申书昌*, 云丹, 李飞

(齐齐哈尔大学分析测试中心, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

摘要 :采用顶空液相微萃取与气相色谱联用技术测定雷尼替丁中二氯甲烷和三氯甲烷的残留量。自制了萃取液保护装置。考察了萃取溶剂的种类、萃取时间、萃取温度、萃取液的体积对二氯甲烷和三氯甲烷萃取效果的影响。以正十三烷为萃取剂,在 60 ℃下萃取 30 min,萃取液滴体积 2 μL。二氯甲烷含量在 1 ~ 10 μg/g 范围内与色谱峰高呈线性关系,相关系数(r^2)为 0.973 3;三氯甲烷含量在 1 ~ 10 μg/g 范围内与色谱峰高呈线性关系, r^2 为 0.972 4。二氯甲烷和三氯甲烷的最低检出限分别为 0.027 3 μg/g 和 0.041 0 μg/g,加标回收率分别为 93.6% ~ 102% 和 98.1% ~ 103%。方法简便易行,测定结果准确。

关键词 :液相微萃取;气相色谱法;二氯甲烷;三氯甲烷;盐酸雷尼替丁

中图分类号:O658 文献标识码:A 文章编号:1000-8713(2009)06-0845-04 栏目类别:技术与应用

Determination of dichloromethane and trichloromethane residues in ranitidine hydrochloride by headspace liquid phase microextraction coupled with gas chromatography

SHEN Shuchang*, YUN Dan, LI Fei

(Analysis and Testing Center, Qiqihar University, Qiqihar 161006, China)

Abstract : A method for the determination of residual dichloromethane and trichloromethane in ranitidine hydrochloride by headspace liquid phase microextraction coupled with gas chromatography (GC) was developed. A homemade device was used to protect the organic drop. The effects of the nature of extraction solvent, extraction time, extraction temperature and micro-drop volume on the extraction efficiency were investigated separately. The optimal experimental conditions were as follows: 2 μL of *n*-tridecane as extraction solvent, 30 min of extraction time, 60 ℃ of extraction temperature. The correlation coefficients of linear calibration curve were 0.973 3 and 0.972 4 within the concentration ranges of dichloromethane (1 - 10 μg/g) and trichloromethane (1 - 10 μg/g), respectively. The detection limits of dichloromethane and trichloromethane were 0.027 3 μg/g and 0.041 0 μg/g, respectively, the relative standard deviations were lower than 4.36% and 5.89%, and the recoveries of the method were 93.6% - 102% and 98.1% - 103%, respectively. The method is simple and reliable.

Key words : liquid phase microextraction; gas chromatography (GC); dichloromethane; trichloromethane; ranitidine hydrochloride

液相微萃取是从 1996 年起发展起来的一种新型样品前处理技术。该技术具有富集效果好,集采样、萃取和浓缩于一体,灵敏度高,操作简单、快捷,廉价,所需有机溶剂少等优点^[1,2]。我国液相微萃取技术研究工作开展得较晚^[3],但近几年研究工作取得了一些成果^[4-8]。盐酸雷尼替丁是治疗消化性

溃疡的常用药物。由于在该药物的生产过程中使用了二氯甲烷和三氯甲烷有机溶剂^[9,10],因此为了保证药品的质量,对其进行有机溶剂残留量的检测十分必要。采用顶空气相微萃取-气相色谱法测定药品中的有机溶剂残留量是目前较为普遍的方法^[12-14]。如陆敏等^[11]采用顶空气相微萃取-气相

* 通讯联系人:申书昌,教授,研究方向为色谱分析样品处理技术及分离介质的研究。E-mail: sscfxzx@163.com.

基金项目:黑龙江省教育厅项目(11531410)。

收稿日期:2009-04-03

色谱法测定盐酸雷尼替丁胶囊中残留的有机溶剂。他们将样品溶于二甲基甲酰胺(DMF)中,然后使用填充柱直接进样进行色谱分析,但色谱图中却无盐酸雷尼替丁峰,表示盐酸雷尼替丁留在了气化室或色谱柱中,这将会对气化室或色谱柱造成污染,这是气相色谱分析中非常忌讳的,且该方法的最低检出限大于 $1\ \mu\text{g/g}$ 。而用顶空液相微萃取-气相色谱联用技术测定药品中有机溶剂的残留未见报道。本文采用顶空液相微萃取-气相色谱联用技术测定盐酸雷尼替丁中的二氯甲烷和三氯甲烷含量,方法重现性好,检出限低。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

GC112A 气相色谱仪(上海分析仪器总厂),火焰离子化检测器(上海分析仪器总厂), $5\ \mu\text{L}$ 微量进样器(上海安亭微量进样器厂),DF-II 集热式磁力加热搅拌器(江苏省金坛市医疗仪器厂)。二氯甲烷和三氯甲烷(天津市科密欧化学试剂开发中心)、正十三烷(天津市化学试剂二厂)均为分析纯,盐酸雷尼替丁购于医药商店。

1.2 液滴保护管的制作

自制液滴保护装置见图 1。取内径 $1\ \text{mm}$ 、外径 $1.8\ \text{mm}$ 、长 $1.5\ \text{cm}$ 的聚四氟乙烯管,在距上端 $0.5\ \text{cm}$ 处,沿管长方向用刀片在其外表面划开 8 条均匀平行的长 $0.8\ \text{cm}$ 、宽约 $0.25\ \text{mm}$ 的条状狭缝。带有狭缝的聚四氟乙烯胶管上端再插入 $0.5\ \text{cm}$ 长的连接胶管,连接胶管内径略小于微量进样器针头外径,使微量进样器针头插入后与聚四氟乙烯管连接牢固。制得的保护装置充满有机萃取溶剂时,既不发生漏液现象又与大气充分地接触,而且便于溶剂抽回微量进样器中。

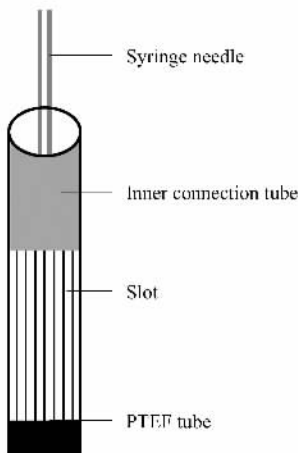


图 1 自制液滴保护装置

Fig. 1 Homemade protector of the organic drop

1.3 标准溶液的配制

称取 $0.1\ \text{g}$ 二氯甲烷和 $0.1\ \text{g}$ 三氯甲烷于 $100\ \text{mL}$ 容量瓶中,再加入 $0.2\ \text{g}$ OP-10 乳化剂,加水定容至 $100\ \text{mL}$ 。取此溶液 $0.5\ \text{mL}$ 至另一容量瓶中,定容至 $100\ \text{mL}$,得到质量浓度分别为 $5.0\ \text{mg/L}$ 的二氯甲烷和三氯甲烷标准溶液。

1.4 基体物质的制备

打开盐酸雷尼替丁胶囊,将其中的粉末置于小烧杯中,置于 $105\ ^\circ\text{C}$ 烘箱内干燥至二氯甲烷和三氯甲烷全部挥发,得到的白色粉末作为顶空色谱分析的基体——药物空白基体。

1.5 气相色谱条件

Equity-5 石英毛细管柱($30\ \text{m} \times 0.53\ \text{mm}$, $1.0\ \mu\text{m}$ 5% 二苯基-95% 二甲基硅烷, Supelco 公司),柱温(梯度升温) $90\ ^\circ\text{C}$ 恒温 $2\ \text{min}$,再以 $40\ ^\circ\text{C}/\text{min}$ 升至 $180\ ^\circ\text{C}$,保持 $10\ \text{min}$;气化室温度 $230\ ^\circ\text{C}$;检测器温度 $230\ ^\circ\text{C}$;载气:氮气,流速为 $7\ \text{mL}/\text{min}$;氢气流速 $45\ \text{mL}/\text{min}$;空气流速 $120\ \text{mL}/\text{min}$,无分流进样。

1.6 标准曲线的制作

分别量取二氯甲烷和三氯甲烷标准溶液 0.1 、 0.2 、 0.4 、 0.6 、 0.8 、 $1.0\ \text{mL}$ 于 6 个 $15\ \text{mL}$ 顶空瓶内,加蒸馏水至 $5\ \text{mL}$,再加 $0.50\ \text{g}$ 药物空白基体和 $2\ \text{g}$ 氯化钠,放入磁力搅拌子。用 $5\ \mu\text{L}$ 微量进样器吸取 $2\ \mu\text{L}$ 正十三烷,将针头穿过顶空瓶的硅胶垫,将液滴保护管与针头连接好,置于顶空瓶中,保护管距离顶空瓶液面高度约 $0.5\ \text{cm}$,旋紧顶空瓶盖,置于温度为 $60\ ^\circ\text{C}$ 水浴中,将正十三烷推入保护管中,在搅拌子的搅拌速度为 $1000\ \text{r}/\text{min}$ 的条件下,萃取 $30\ \text{min}$,将萃取液吸回微量进样器中,迅速进样到气相色谱仪进行分析,测定色谱峰高,根据峰高与二氯甲烷和三氯甲烷在基体中的含量关系制作标准曲线。

1.7 样品分析

打开盐酸雷尼替丁胶囊盖,精确称取 $0.50\ \text{g}$ 粉末药品于 $15\ \text{mL}$ 顶空瓶中,再加入 $5\ \text{mL}$ 蒸馏水,加入 $2\ \text{g}$ 氯化钠,以下操作步骤同 1.6 节。通过标准曲线得到药品中二氯甲烷和三氯甲烷的含量。

2 结果与讨论

2.1 萃取液的选择

取 $0.5\ \text{mL}$ 含二氯甲烷和三氯甲烷各 $5.0\ \text{mg/L}$ 的标准溶液置于顶空瓶中,加蒸馏水至 $5\ \text{mL}$,再加入 $0.50\ \text{g}$ 药物空白基体和 $2\ \text{g}$ 氯化钠。在 $60\ ^\circ\text{C}$ 温度下,分别用 $2\ \mu\text{L}$ 正十三烷、苯甲醇、苯氯、六氯丁二烯有机溶剂萃取 $30\ \text{min}$,然后进行色谱分析。结果表明:以正十三烷作为萃取剂时,二氯甲烷和三氯甲烷的色谱峰面积测定值最大,重现性最好。

2.2 液滴体积的选择

在相同的萃取时间、萃取温度下,分别采用 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 μL 的正十三烷对含有二氯甲烷和三氯甲烷的标准溶液进行液相微萃取及色谱分析。实验结果表明:1.0 μL 和 1.5 μL 的液滴萃取二氯甲烷和三氯甲烷的色谱峰高均低于 2.0 μL 萃取的色谱峰高,而 2.5 μL 和 3.0 μL 萃取剂的体积较大,不易完全被微量进样器吸回,萃取分析结果重现性较差,故选择 2.0 μL 为正十三烷萃取溶剂体积。

2.3 萃取时间的选择

取 1.0 mL 标准溶液于 5 个 15 mL 顶空瓶内,加蒸馏水至 5 mL,再加入 0.50 g 基体和 2 g 氯化钠,在 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中,用 5 μL 微量进样器吸取 2.0 μL 正十三烷对二氯甲烷和三氯甲烷分别萃取 10, 20, 30, 40, 50 min,考察萃取时间对二氯甲烷和三氯甲烷色谱峰高的影响,结果见表 1,可见萃取时间为 30 min 时的萃取效果最佳。

表 1 气-液平衡时间对萃取效果的影响
Table 1 Effect of gas-liquid balance time on the extraction efficiency

Time/min	Peak heights/mV	
	dichloromethane	trichloromethane
10	0.184	0.166
20	0.221	0.214
30	0.248	0.231
40	0.232	0.221
50	0.201	0.189

2.4 标准曲线

按照 1.6 节的操作步骤,测得二氯甲烷与三氯甲烷的色谱峰高与它们在基体中含量的关系曲线,在 1~10 $\mu\text{g/g}$ 范围内,二氯甲烷的线性回归方程为 $y = 0.0194x + 0.0547$,相关系数 $r^2 = 0.9733$;三氯甲烷的线性回归方程为 $y = 0.0188x + 0.0429$,相关系数 $r^2 = 0.9724$ 。

2.5 精密度

购买 4 个批次的盐酸雷尼替丁胶囊,按照 1.7 节的操作步骤,对同一样品重复测定 5 次,根据二氯甲烷和三氯甲烷标准曲线,得到样品中二氯甲烷和三氯甲烷的含量,结果见表 2,色谱图见图 2;计算得

表 2 不同批号样品中二氯甲烷和三氯甲烷的含量($n = 5$)
Table 2 Contents of dichloromethane and trichloromethane in different batches of product ($n = 5$)

Batch number	Dichloromethane/ ($\mu\text{g/g}$)	Trichloromethane/ ($\mu\text{g/g}$)
1	8.1	5.8
2	9.7	6.5
3	6.3	4.0
4	9.0	6.1

到二氯甲烷和三氯甲烷的相对标准偏差(RSD)分别为 4.36%~5.12% 和 5.89%~6.33%。

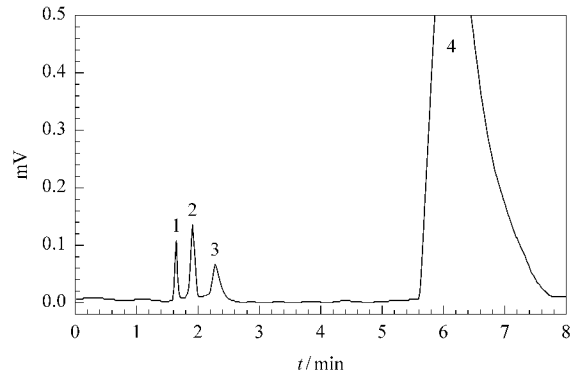


图 2 样品的顶空液相微萃取气相色谱图
Fig. 2 Gas chromatogram of headspace liquid phase microextraction sample

1. ethanol; 2. dichloromethane; 3. trichloromethane; 4. n-tridecane.

2.6 回收率

向 15 mL 顶空瓶中加入 0.3 g(精确至 0.0001 g)盐酸雷尼替丁样品和 0.2 g(精确至 0.0001 g)药物空白基体,再分别加入不同量的二氯甲烷和三氯甲烷标准溶液,测定二氯甲烷和三氯甲烷的回收率,结果分别见表 3 和表 4。

表 3 二氯甲烷加标回收率($n = 3$)
Table 3 Recoveries of dichloromethane ($n = 3$)

Original/ μg	Added/ μg	Found/ μg	Recovery/%	RSD/%
2.55	0.50	3.06	101	5.70
2.55	1.00	3.48	93.6	4.65
2.55	2.00	4.50	97.6	4.34
2.55	3.00	5.61	102	4.22

表 4 三氯甲烷加标回收率($n = 3$)
Table 4 Recoveries of trichloromethane ($n = 3$)

Original/ μg	Added/ μg	Found/ μg	Recovery/%	RSD/%
1.86	0.50	2.36	99.7	6.02
1.86	1.00	2.84	98.1	6.14
1.86	2.00	3.85	99.5	5.89
1.86	3.00	4.95	103	5.97

2.7 最低检出限

基线噪声值 $N = 0.02$ mV, 3 倍噪声值 $3N = 0.06$ mV, 由标准曲线计算出最低检出限的理论值。配制二氯甲烷和三氯甲烷在基体中的含量约等于理论值,测定色谱峰高,利用峰高与 3 倍噪声值比等于基体中的含量与最低检出限比的关系,计算样品中二氯甲烷和三氯甲烷的最低检出限分别为 0.0273 $\mu\text{g/g}$ 和 0.0410 $\mu\text{g/g}$ 。

3 结语

本文建立了使用正十三烷为萃取剂,顶空液相微萃取-气相色谱联用测定盐酸雷尼替丁中二氯甲

烷和三氯甲烷残留量的方法,该方法简便易行,结果准确可靠,对于药品中残留有机溶剂的检测、药品质量监督及控制具有重要意义。

参考文献:

[1] Liu H H , Dasgupta P K. Anal Chem , 1996 , 68(11) : 1 817

[2] Jeannot M A , Cantwell F F. Anal Chem , 1996 , 68(13) : 2 236

[3] Zhao R S , Xu X B , Liu X F. Chinese Journal of Analytical Chemistry (赵汝松 , 徐晓白 , 刘秀芬. 分析化学) , 2004 , 32 (9) : 1 246

[4] Li M X , Wu J H , Zou S C , et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (李敏霞 , 吴京洪 , 邹世春 , 等. 分析化学) , 2007 , 35(8) : 1 116

[5] Li P. Guangdong Chemical Industry (李萍. 广东化工) , 2007 , 34(3) : 29

[6] Qi A M , Li M G , Mao L Q. Chinese Journal of Chromatography (漆爱明 , 李玫瑰 , 毛丽秋. 色谱) , 2008 , 26(3) : 306

[7] Wang Y , Zhang Y M , Liang Z H. Chinese Journal of Analysis

Laboratory (王炎 , 张永梅 , 梁志华. 分析试验室) , 2008 , 27 (3) : 115

[8] Zang X H , Wu Q H , Zhang M Y , et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (臧晓欢 , 吴秋华 , 张美月 , 等. 分析化学) , 2009 , 37(2) : 161

[9] Han Z F , Zhou B X. Chinese Journal of Pharmaceuticals (韩祖凤 , 周帮新. 中国医药工业杂志) , 1986 , 17(11) : 35

[10] Liu W , Li R T , Liu Z Z , et al. Journal of Zhengzhou University : Natural Science (刘伟 , 李润涛 , 刘振中 , 等. 郑州大学学报 : 自然科学版) , 1992 , 24(4) : 89

[11] Lu M , Zhou J K , Liang J H. Tianjin Pharmacy (陆敏 , 周建科 , 梁俊红. 天津药学) , 2003 , 15(1) : 15

[12] Li J P , Yan H. Tianjin Pharmacy (李俊鹏 , 颜晗. 天津药学) , 2004 , 16(6) : 9

[13] Mei L , Cui L X. Modern Instruments (梅黎 , 崔丽霞. 现代仪器) , 2005 , 11(4) : 40

[14] Zhang S , Lü Z F , Lin H Q , et al. Journal of Guangdong College of Pharmacy (张蜀 , 吕竹芬 , 林华庆 , 等. 广东药学院学报) , 2005 , 21(3) : 265