

# GC 测定盐酸氟西汀中二氯甲烷残留量

刘秀英, 郑世君, 王玉梅, 陈建征, 张桂森(江苏恩华药业股份有限公司技术中心, 江苏 徐州 221007)

**摘要:** 目的 采用气相色谱法检测盐酸氟西汀中的二氯甲烷残留量。方法 色谱柱: DB-624 毛细管柱(30 m×0.53 mm); 载气: 高纯氮气, 0.05 MPa; 检测器: ECD; 进样口温度: 150 °C; 检测器温度: 300 °C; 柱温为程序升温; 进样量: 1 μL; 分流比: 1:20。结果 二氯甲烷在 5.96~71.55 μg·mL<sup>-1</sup> 内, 峰面积和浓度之间呈良好的线性关系( $r=0.999\ 6$ ), 3 批样品中的二氯甲烷残留量均符合规定(<0.06%)。结论 该方法操作简便, 精密度好, 准确性高, 可用于检测盐酸氟西汀中二氯甲烷残留量。

**关键词:** 气相色谱法; 盐酸氟西汀; 二氯甲烷

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)09-0849-03

## Determination of Residual Dichloromethane in Fluoxetine by GC

LIU Xiuying, ZHENG Shijun, WANG Yumei, CHEN Jianzheng, ZHANG Guisen(Nhwa Pharma Corporation, Xuzhou 221007, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To detect the residue dichloromethane in fluoxetine by gas chromatography(GC). **METHODS** Residue dichloromethane in fluoxetine was detected by GC with DB-624 column(30 m×0.53 mm), ECD detector and nitrogen as carrier gas(0.05 MPa). Injector and detector temperatures was set at 150 and 300 °C respectively. Column temperature was programmed set. Injection volume was 1 μL and the split ratio was 1:20. **RESULTS** Dichloromethane showed a good linear relationship in the range of 5.96~71.55 μg·mL<sup>-1</sup>( $r=0.999\ 6$ ), the residue dichloromethane in three batches of samples coincided with the requirements(<0.06%). **CONCLUSION** Gas chromatography(GC) is simple, accurate, sensitive. It can be used for the determination of dichloromethane in fluoxetine.

**KEY WORDS:** GC; fluoxetine; dichloromethane

盐酸氟西汀的化学名为 *N*-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)-3-苯基-1-丙胺盐酸盐, 由美国 Lilly 公司开发, 1988 年在美国上市, 是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药<sup>[1]</sup>。

为确保用药安全, 各国对新药在研发过程中质量控制均有严格的规定, 其中规定药物原料药或制剂中有机溶剂残留量必须进行测定。药物中的残留溶剂系指在原料药或辅料的生产中, 以及在制剂制备过程中使用或产生的, 但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。根据国际化学品安全性纲要、美国环境保护机构、世界卫生组织等一些国际组织的研究结果, 很多有机溶剂对环境、人体有一定的危害。因此, 为保障药物的用药安全, 控制产品质量, 需要进行有机溶剂残留量的研究和控制。本实验根据 ICH 有机溶剂残留限量相关规定<sup>[2]</sup>, 并参照中国药典 2010 年版二部附录 VIII P 残留溶剂测定法<sup>[3]</sup>, 采用气相色谱法对所合成的盐酸氟西汀中二氯甲烷残留量进行检测。

### 1 仪器与试剂

Agilent 6820 气相色谱(美国 Agilent 公司), 配有 DB-624 毛细管柱(30 m×0.53 mm); 二氯甲烷和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)均购自美国 Tedia 公司, 色谱纯; 盐酸氟西汀(江苏恩华药业股份有限公司生产, 批号: 20091001, 20091002, 20091003)。

### 2 方法与结果

#### 2.1 色谱条件

载气: 高纯氮气, 0.05 MPa; 检测器: ECD; 进样口温度: 150 °C; 检测器温度: 300 °C; 柱温: 先在 80 °C 维持 7 min, 以 15 °C·min<sup>-1</sup> 的升温速度至 180 °C, 再以 30 °C·min<sup>-1</sup> 的升温速度至 250 °C, 保留 3 min; 进样量: 1 μL; 分流比: 1:20; 定量方法: 采用外标法以峰面积计算。

#### 2.2 溶液的制备

**2.2.1 对照品溶液的制备** 精密量取二氯甲烷适量, 用 DMF 适量稀释制成每 1 mL 中约含二氯甲烷 240 μg 的溶液, 作为对照贮备液。精密量取对照贮备液适量, 用 DMF 适量稀释制成每 1 mL 中

作者简介: 刘秀英, 女, 工程师 Tel: (0516)66668528 E-mail: gaozz1983@163.com

约含二氯甲烷 24  $\mu\text{g}$  的溶液, 作为对照品溶液。

**2.2.2 供试品溶液的制备** 精密称定盐酸氟西汀适量, 用 DMF 溶解稀释制成每 1 mL 中约含 40 mg 的溶液。

### 2.3 系统适用性试验

精密吸取对照储备液 5 mL, 用 DMF 稀释至 25 mL, 按“2.1”项下色谱条件, 取“2.2”项下溶液和 DMF 各 1  $\mu\text{L}$  注入气相色谱仪, 记录色谱图, 结果见图 1。二氯甲烷的保留时间为 3.706 min, 理论板数为 17 701, DMF 的保留时间为 11.536 min, DMF 对二氯甲烷测定无干扰。

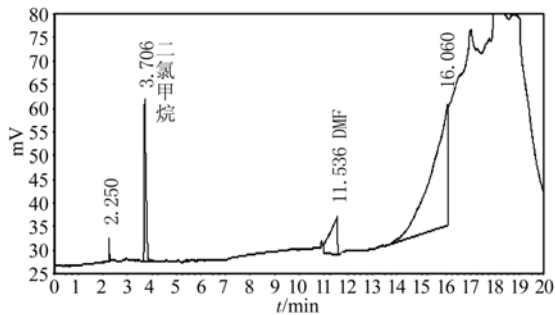


图 1 二氯甲烷测定 GC 图

Fig 1 GC chromatogram of dichloromethane

### 2.4 线性关系

精密吸取对照储备液适量, 用 DMF 稀释成 5.96, 11.92, 23.85, 47.70, 71.55  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的系列溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行测定, 记录色谱图, 以峰面积  $A$  对浓度  $C$  进行线性回归, 结果二氯甲烷回归方程为  $A=5\ 310.3C+8\ 925.8$ ,  $r=0.999\ 6$ , 在 5.96~71.55  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  浓度内峰面积  $A$  和浓度  $C$  之间呈良好的线性关系。

### 2.5 仪器精密度试验

表 2 回收率试验结果

Tab 2 Results of recovery

称样量/g	稀释体积/mL	浓度/ $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	样品中二氯甲烷 本底含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	测定量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	加入值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	回收率/%	平均回 收率/%	SD	RSD/%
0.401 9	10	0.040 19	0.88	11.97	12.01	92.30			
0.404 8	10	0.040 48	0.89	12.21	12.01	94.24			
0.402 2	10	0.040 22	0.88	12.04	12.01	92.84			
0.404 0	10	0.040 40	0.89	25.17	24.02	101.09			
0.403 1	10	0.040 31	0.89	24.12	24.02	96.71	96.82	0.064 8	6.69
0.402 5	10	0.040 25	0.89	24.63	24.02	98.84			
0.395 6	10	0.039 56	0.87	33.32	36.00	90.15			
0.401 3	10	0.040 13	0.88	41.07	36.03	111.53			
0.404 6	10	0.040 46	0.89	34.64	36.03	93.68			

精密吸取“2.2”项下的对照品溶液, 按照“2.1”项下色谱条件进样 6 次, 每次 1  $\mu\text{L}$ , 计算精密度, 结果峰面积重复性测定结果较好,  $\text{RSD}<2\%$ 。

### 2.6 检出限测定

精密吸取对照储备液逐级稀释, 进样 1  $\mu\text{L}$ , 记录色谱图, 直至信噪比为 3:1, 此时的浓度即为检测限。通过试验测定其检测限为 0.12 ng。

### 2.7 日内日间精密度试验

精密量取对照储备液适量, 用 DMF 稀释制成浓度为 19.2, 24.0, 28.8  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液各 5 份, 作为供试品溶液, 每天取供试品溶液各 1  $\mu\text{L}$  注入气相色谱仪, 记录色谱图, 以考察方法的日间精密度试验; 同法平行操作 3 d, 以考察方法的日内精密度试验。结果见表 1。

表 1 二氯甲烷测定精密度试验结果

Tab 1 Result of precisions of dichloromethane

浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内精密度 RSD/%	日间精密度/%
19.2	6.48	7.67
24.0	7.05	8.14
28.8	6.89	8.33

### 2.8 回收率试验

精密吸取“2.2”项下对照品溶液和供试品溶液各 1  $\mu\text{L}$  注入气相色谱仪, 记录色谱图, 并通过外标法计算供试品溶液中二氯甲烷的含量。同法取已知二氯甲烷含量的盐酸氟西汀供试品溶液共 9 份, 分别精密加入对照储备液 0.5, 1.0, 1.5 mL 各 3 份, 用 DMF 溶解稀释至刻度, 作为回收率测定溶液, 精密量取 1  $\mu\text{L}$  注入气相色谱仪, 记录色谱图, 通过外标法, 计算加样回收率, 二氯甲烷的平均回收率为 96.8%,  $\text{RSD}$  为 6.7%。结果见表 2。

## 2.9 样品测定

取本品 3 批样品的供试品溶液和对照品溶液各 1  $\mu\text{L}$  注入气相色谱仪, 记录色谱图, 计算二氯甲烷的含量, 并和原氢火焰检测器(FID)所测得结果进行比较, 结果见表 3。

表 3 盐酸氟西汀中二氯甲烷测定结果( $n=2$ )

Tab 3 Determination results of dichloromethane in fluoxetine( $n=2$ )

批号	二氯甲烷/%	
	ECD 检测器	FID 检测器
20091001	0.002 4	未检出
20091002	0.001 1	未检出
20091003	0.002 1	未检出

采用 ECD 检测器检测本品 3 批样品中的二氯甲烷含量, 结果均检出微量的二氯甲烷, 而原采用 FID 检测器进行检测时, 结果均未检出二氯甲烷。

## 3 结论

气相色谱法简便、灵敏、可靠, 能够检查盐酸氟西汀原料中有机溶剂残留, 为其质量控制提供依据。研究表明, 采用 ECD 检测器检测本品 3 批样品中的二氯甲烷含量, 结果均检出微量的二氯甲烷, 而原采用 FID 检测器进行检测时, 结果均未检出二氯甲烷, 说明在检测二氯甲烷时, ECD 检测灵敏度明显高于 FID 检测器。

## REFERENCES

- [1] SUN W Q, LI A J, LIU D Z. Synthesis of fluoxetine hydrochloride [J]. Chin J Synthetic Chem(合成化学), 2008, 16(3): 354-355.
- [2] LI M, MA Y N. Introduction of ICH guidelines for residual solvents in drugs [J]. China Pharm(中国药师), 1998, 1(3): 119-120.
- [3] DING Z Q, YIN H Y, ZHANG Z. Determination of residual epichlorohydrin in drugs by PTV-GC [J]. Food Drug(食品与药品), 2010, 12(9): 335-337.

收稿日期: 2011-12-21

(上接第 828 页)

表 3 3 批他克莫司胶囊中试产品检测结果

Tab 3 The testing result of three batches of tacrolimus capsule

评估项目	判断标准	第 1 批样品	第 2 批样品	第 3 批样品
以标示量为 100 的相对含量	97%~103%	100.4%	99.6%	98.1%
有关物质	总杂质 $\leq 3.0\%$	0.9%	0.7%	0.8%
水分	$\leq 7.0\%$	5.2%	5.3%	5.3%
异构体比例	$\leq 10.0\%$	3.5%	2.6%	3.0%
含量均匀度	$A+1.80S \leq 15.0$	2.0	1.5	1.1
溶剂残留				
二氯甲烷	$\leq 0.06\%$	未检出	未检出	未检出
乙醇	$\leq 0.5\%$	0	0	0
溶出度(100 mL 水, 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 45 min)	$\geq 75\%$	93.2%	92.2%	91.6%

使用弯管定位加料, 阀门角度控制在  $45^\circ$ , 选用乳糖 G200 及合适的工艺参数, 制备的他克莫司胶囊含量均一, 适合产业化生产。

## REFERENCES

- [1] KAZUNARI Y, TOSHIOMI N, KAZUTO O, et al. Establishment of new preparation of tacrolimus [J]. Int J Pharm, 2003, 267(1/2): 79-91.
- [2] KIRK A O, JASON T M, YANG W, et al. Effect of stabilizer on the maximum degree and extent of supersaturation and oral absorption of tacrolimus made by ultra-rapid freezing [J]. Pharm Res, 2008, 25(1): 167-175.
- [3] PER H, TOMAS N. Solid dispersions comprising tacrolimus:

US 7994214 [P]. 2011-8-09.

- [4] GU X P, PEI Y Y. Tacrolimus solid dispersion and its preparing method: China 1820759A [P]. 2006-04-20.
- [5] ZHOU J H, TAN J C. The discovery, development and application of FK506 [J]. Prog Jap Med(日本医学介绍), 1994, 15(6): 267-268.
- [6] WANG Y C. The discovery and development of FK506 which is a new immunosuppressive agents [J]. World Notes Antibiot(国外医药 抗生素分册), 1998, 19(6): 426-427.
- [7] JIN M Z, LI X F, HONG H, et al. Improvement in dissolution uniformity of medicament with low dose and solubility as solvent [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2004, 20(5): 464-467.

收稿日期: 2011-02-12