

- [2] TAO X M, TANG X, CHEN P. Preparation of ribavirin sustained-release pellets by centrifugal granulation technology [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2004, 39(12): 925-927.
- [3] NIKOLETT K, OLIVER L. Evaluation of drug release from coated pellets based on isomalt, sugar, and microcrystalline cellulose inert cores [J]. AAPS PharmSciTech, 2010, 11(1): 383-391
- [4] HUANG J, GAO C S, SHAN L, et al. Preparation of metoprolol tartrate sustained-release pellets [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2006, 15(14): 1172-1176.
- [5] RITGER P, PEPPAS N. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. J Control Release, 1987, 5(1): 23-26.
- [6] RAVEENDRA P, KANCHAN K, GAURAV J, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluations of ketoprofen extended release pellets prepared using powder layering technique in a rotary centrifugal granulator [J]. Arch Pharm Res, 2011, 27(4): 1135-1142.
- [7] ZHONG M Y, QUAN S C, HU J H. Pellets research progress [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2006, 4(24): 200-202.

收稿日期: 2012-02-28

GC 测定中药丹酚酸 A 中有机溶剂残留量

李志刚¹, 倪广才¹, 孙学伟¹, 丁锐², 余立² (1.北京本草天源药物研究院, 北京 100039; 2.北京市药品检验所, 北京 100035)

摘要: 目的 建立测定中药丹酚酸 A 中有机溶剂乙醇和乙酸乙酯残留量的方法。方法 采用气相色谱法。色谱柱为 HP-INNOWAX 毛细管柱, 检测器为氢火焰离子化检测器, 柱温为程序升温, 载气为氮气。进样口温度为 200 °C, 检测器温度为 250 °C。结果 乙醇和乙酸乙酯检测浓度的线性范围分别为 2.5~2 500 μg·mL⁻¹ ($r=0.9953$) 和 0.5~2 500 μg·mL⁻¹ ($r=0.9981$); 平均回收率为 100.97% 和 102.19% (RSD 均 < 5.0%); 检测限为 0.84 μg·mL⁻¹ 和 0.17 μg·mL⁻¹; 3 批样品中 2 种有机溶剂残留量均符合中国药典要求。结论 本方法简单、准确、灵敏度高、重复性好, 可用于该药物中有机溶剂残留量的测定。

关键词: 丹酚酸 A; 有机溶剂; 残留量; 气相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0059-03

Determination of the Residual Organic Solvents in Salvianolic Acid A by GC

LI Zhigang¹, NI Guangcai¹, SUN Xuewei¹, DING Rui², YU Li² (1. Beijing Bencaotianyuan Institute of Pharmaceutical Research, Beijing 100039, China; 2. Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the content determination of residual organic solvents in salvianolic acid A, include alcohol and ethyl acetate. **METHODS** Headspace gas chromatography was adopted. Residual organic solvents were separated on HP-INNOWAX capillary column using temperature programming and nitrogen gas as carrier gas. The inlet temperature was 200 °C. FID was used as detector with a temperature of 250 °C. **RESULTS** The linear ranges of alcohol and ethyl acetate were 2.5~2 500 μg·mL⁻¹ ($r=0.9953$) and 0.5~2 500 μg·mL⁻¹ ($r=0.9981$), respectively, the average recoveries were 100.97% and 102.19%, respectively. RSD was both less than 5.0%. The detection limits were 0.84 μg·mL⁻¹ and 0.17 μg·mL⁻¹, respectively. The residual levels of two kinds of organic solvents in three batches of samples were in line with the standard stated in Chinese Pharmacopoeia. **CONCLUSION** The method is simple, accurate, sensitive and reproducible. It can be used for the determination of the residual organic solvents in salvianolic acid A.

KEY WORDS: salvianolic acid A; organic solvents; residual; GC

丹酚酸 A (salvianolic acid A), 又名丹酚酸甲, 分子式为 C₂₆H₂₂O₁₀, 是中药丹参中的有效成分, 对心脑血管等系统疾病具有良好的预防和治疗作用^[1]。随着人们对中药不良反应关注增加, 中药制备过程中使用的有机溶剂残留成为重要的监测项

目^[2]。为了保证中药丹酚酸 A 的安全、质量可控, 需要对生产过程中使用的有机溶剂乙醇、乙酸乙酯^[3]进行残留量检测。根据中国药典 2010 年版残留有机溶剂测定法和人用药品注册技术要求, 国际协调会 (ICH) 制定的药品中有机溶剂残留量检测

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09102-002)

作者简介: 李志刚, 男, 硕士, 高级工程师

Tel: (010)88248805

E-mail: frkz@sina.com

的指导原则,本研究采用气相色谱法^[4-5]建立了残留溶剂检测方法,并进行了方法学验证研究。

1 仪器与试剂

GC-14C 型气相色谱仪(日本岛津公司),氢火焰离子化(FID)检测器,DK-3001A 型顶空进样器(北京中兴分析仪器新技术研究所),分析之星色谱工作站。

丹酚酸 A(北京本草天源药物研究院,批号:100702,100709,100716);乙醇、乙酸乙酯、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为色谱纯(北京益利精细化学品有限公司),水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:HP-INNOWAX 弹性石英毛细管柱(30 m×0.32 mm, 0.50 μm);柱温:采用程序升温,初始温度 40 °C,保持 4 min,以 5 °C·min⁻¹的速率升至 180 °C,保持 1 min;进样口温度:200 °C;分流进样,分流比:1:1;载气:氮气,流速:2.5 mL·min⁻¹;检测器温度:250 °C;顶空进样,顶空瓶平衡温度为 80 °C,平衡时间为 40 min,进样体积为 1.0 mL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 分别称取乙醇 50 mg 和乙酸乙酯 50 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加 DMF 溶液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液 取丹酚酸 A 约 0.1 g,精密称定,置于 20 mL 顶空样品瓶中,精密加入 1.0 mL DMF 溶液使溶解,即得。

2.3 系统适用性试验

按“2.2”项下方法制备对照品溶液和供试品溶液,分别精密量取 1.0 mL,按“2.1”项下色谱条件进样,记录色谱图。乙酸乙酯、乙醇的保留时间分别为 5.17 min 和 6.02 min,结果见图 1。结果表明,各组分分离良好,理论板数以各组分的色谱峰计均≥20 000。

2.4 线性关系的考察

精密称取乙醇 500.64 mg 置 100 mL 量瓶中,加 DMF 溶液溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取该溶液 5.0, 2.0, 1.0, 0.5, 2.0, 0.5, 0.05 mL 置 10, 10, 10, 10, 100, 100, 100 mL 量瓶中,加 DMF 溶液溶解并稀释至刻度,摇匀。分别精密量取上述溶液各 1.0 mL,分别置于 20 mL 顶空进样瓶中,密封,摇匀,按“2.1”项下的色谱条件进

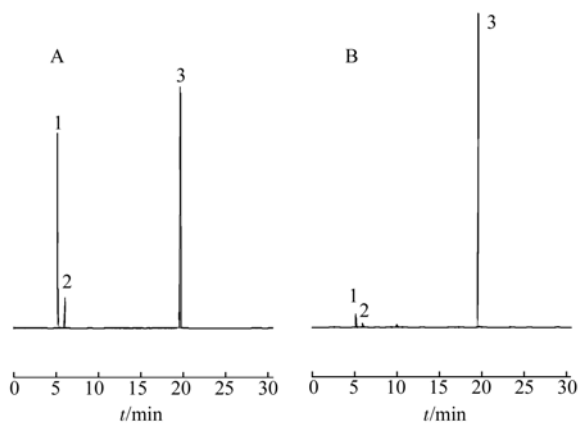


图 1 气相色谱图

A-对照品溶液; B-供试品溶液; 1-乙酸乙酯; 2-乙醇; 3-DMF

Fig 1 Gas chromatograms

A-reference substances; B-Sample; 1-ethyl acetate; 2-alcohol; 3-DMF

行分析,记录色谱图。以浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线。回归方程为: $Y=47.107X-36.493(r=0.9953)$ 。结果表明,乙醇在 2.5~2 500 μg·mL⁻¹内线性关系良好。

精密称取乙酸乙酯 500.27 mg 置 100 mL 量瓶中,加 DMF 溶液溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取该溶液 5.0, 1.0, 0.5, 2.0, 0.5, 0.1, 0.01 mL 置 10, 10, 10, 10, 100, 100, 100 mL 量瓶中,加 DMF 溶液溶解并稀释至刻度,摇匀。分别精密量取上述溶液各 1.0 mL,分别置于 20 mL 顶空进样瓶中,密封,摇匀,按“2.1”项下的色谱条件进行分析,记录色谱图。以浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线。回归方程为: $Y=306.67X-3505.7(r=0.9981)$ 。结果表明,乙酸乙酯在 0.5~2 500 μg·mL⁻¹内线性关系良好。

2.5 定量限与检测限

采用逐级稀释进行测定,按信噪比为 10:1 时计算定量限,结果乙醇、乙酸乙酯分别为 2.5, 0.50 μg·mL⁻¹。按信噪比为 3:1 时计算检测限,结果乙醇、乙酸乙酯分别为 0.84, 0.17 μg·mL⁻¹。

2.6 仪器精密度试验

取对照品溶液重复进样 6 次,计算乙醇、乙酸乙酯峰面积的 RSD 分别为 5.35%和 3.64%。表明仪器精密度良好。

2.7 重复性试验

取丹酚酸 A(批号:100702)6 份,按“2.2”项下方法制备对照品溶液和供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件测定乙醇、乙酸乙酯的残留量,结果乙醇、乙酸乙酯的平均残留量分别为 0.08%

(RSD=1.85%)和 0.04%(RSD=1.64%)。结果表明, 本法重复性良好。

2.8 加样回收率试验

取丹酚酸 A(批号: 100702)约 0.5 g, 精密称定, 置 5 mL 量瓶中, 共称取 9 份, 平均分成 3 组。每组分别精密加入对照品溶液各 0.4, 0.5, 0.6 mL, 加 DMF 溶液溶解并稀释至刻度, 制备成分别低、中、高 3 种浓度溶液, 每个浓度 3 份。按“2.1”项下色谱条件测定, 计算回收率, 结果乙醇、乙酸乙酯的平均回收率分别为 100.97%(RSD =3.59%)和 102.19%(RSD=1.73%)。

2.9 样品的测定

精密称取 0.1 g 样品, 按“2.2”项方法制得供试品溶液和对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 用外标法计算有机溶剂的残留量, 结果见表 1。

表 1 丹酚酸 A 样品溶剂残留测定结果

Tab 1 Residue level of the organic solvents

残留溶剂	残留量/%		
	100702	100709	100716
乙醇	0.08	0.07	0.07
乙酸乙酯	0.04	0.05	0.05

3 讨论

本实验采用顶空进样法, 使待测物挥发后直接进样检测分析, 避免了待测样品中非挥发性组分对色谱柱的污染。结果表明, 该方法分离度好、灵敏度高, 方法简便易行, 适用于丹酚酸 A 样品中有机残留溶剂的控制。

选择 DMF 溶液作为溶剂, 使样品充分溶解, 完全释放出残留有机溶剂, 并且 DMF 不干扰乙酸乙酯和乙醇的测定, 各有机组分分离情况良好, 本方法灵敏度较高。本方法 2 种有机组分的定量限为 $2.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $0.50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 灵敏度完全可以满足中药丹酚酸 A 中有机溶剂残留量测定的需要。

依据 ICH^[6]和中国药典 2010 版^[7]有溶剂残留量要求, 乙醇、乙酸乙酯均属第 3 类低毒性残留溶剂, 应控制其残留量, 限度均为 0.5%。测定结果表明, 样品中有机溶剂残留量均符合规定。

REFERENCES

- [1] ZHANG L, ZHANG W K, ZHAO Y, et al. Research progress of salvianolic acid [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(19): 2603-2609.
- [2] HE K, WANG H Q, WANG K, et al. Headspace GC determination of residual chloroform in matrine [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(9): 1824-1826.
- [3] LI Z G, GU Q, QU S F, et al. Salvianolic acid A, pharmaceutical compositions containing the compound, their use and processes for preparing them: China, 200610145453.9 [P]. 2007-7-18.
- [4] QIU Y H. Determination of residual organic solvents in benpropine phosphate by headspace GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(10): 936-939.
- [5] DIAO Y Z, YI M J, JIA J, et al. Determination of residual organic solvents in nelarabine by GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28 (10): 956-958.
- [6] ZHOU H J, DENG Z P, WANG Q L, et al. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registra(药品注册的国际技术要求) [M]. Vol Quality. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 134-136.
- [7] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix 63-65.

收稿日期: 2012-04-01

近红外光谱法快速分析注射用盐酸头孢甲肟及其水分的含量

刘永梅¹, 阮丹², 王建^{1*} (1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.浙江工业大学, 杭州 310014)

摘要: 目的 建立近红外通用性模型, 对注射用盐酸头孢甲肟及其水分进行无损、快速定量分析。方法 以不同企业生产的注射用盐酸头孢甲肟为分析对象, 用光纤测定近红外漫反射光谱, 并通过聚类分析方法确定校正集和预测集, 考察不同预处理方法、谱段的影响, 选择建立最佳的注射用盐酸头孢甲肟及其水分的定量模型。结果 注射用盐酸头孢甲肟定量分析模型由 36 个校正集样品建立校正模型, 17 个样品用于外部验证, 验证集相关系数为 96.33%, 校正集均方差为 1.19%, 验证集均方差为 1.66%。注射用盐酸头孢甲肟水分定量分析模型由 34 个样品校正集样品建立校正模型, 19 个样品用于外部验证, 验证集相关系数为 96.39%, 校正集均方差为 0.22%, 验证集均方差为 0.26%。结论 2 个模型结合可

基金项目: 国家药典委员会国家药品标准提高研究项目(国药典化发[2010]84 号)

作者简介: 刘永梅, 女, 副主任药师 Tel: (0571)86455354 E-mail: lym5008@sina.com *通信作者: 王建, 男, 博士, 博导, 主任药师 Tel: (0571)86459458 E-mail: wangjianhw2000@yahoo.com.cn