

顶空气相色谱法 测定盐酸托莫西汀中有机溶剂残留量的研究

胡慧廉*, 丁乃立, 吴莲珍
(华东理工大学分析测试中心, 上海 200237)

摘要: 建立了盐酸托莫西汀中有机溶剂残留量的顶空气相色谱分析方法。选用大口径 HP-快速 GC 残留溶剂柱为分离柱, FID 为检测器, 外标法进行定量, 并对顶空平衡温度、平衡时间、供试品溶液的制备方法对残留有机溶剂测定的影响进行了研究。甲醇、乙醚、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃的线性范围分别为 0.41 ~ 8.10 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0.9999$)、0.15 ~ 3.00 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0.9995$)、0.20 ~ 4.01 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0.9991$)、0.32 ~ 6.35 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0.9999$)、0.36 ~ 7.11 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0.9999$); 平均回收率范围 96.30% ~ 105.47%, 精密度 RSD ($n = 6$) 2.1% ~ 3.7%; 检出限分别为 0.2、0.008、0.003、0.04、0.04 $\mu\text{g/mL}$ 。

关键词: 顶空气相色谱法; 盐酸托莫西汀; 有机溶剂残留量

中图分类号: O657.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-0720(2007)10-076-04

盐酸托莫西汀 (tomoxetine hydrochloride) 为去甲肾上腺素抑制剂, 是一种用于治疗注意力涣散型多动症的新药物^[1,2], 它是迄今全球范围内获准用于治疗这种常见疾病的第一个非兴奋性药物, 市场前景看好^[3]。由于该原料药在制备过程中使用了有机溶剂甲醇、乙醚、正己烷、乙酸乙酯及四氢呋喃, 依据人用药品注册技术规范国际协调会 (ICH) 提出的残留溶剂指导原则^[4], 所用溶剂均被列为药品必须限制的第二、三类有机溶剂, 因此对该原料药进行有机溶剂残留量检测就显得尤为重要。作为国外新上市的注意力缺陷障碍治疗药物, 目前尚未见有关其溶剂残留测定的文献报道。本文采用毛细管气相色谱法配以顶空进样^[5], 对盐酸托莫西汀原料药中有机溶剂残留量分析进行了系统性的研究、确认, 所建方法简单、灵敏、重现性好、准确度高。可用于实际生产中的质量控制。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Agilent 6890 气相色谱仪 (配 FID 检测器, 化

学工作站); Agilent 7694E 型自动顶空进样器。甲醇、乙醚、正己烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 均为分析纯; 乙酸乙酯为色谱纯; 水为超纯水。供试品盐酸托莫西汀原料药 (国内某厂提供)。

1.2 色谱条件

HP-快速 GC 残留溶剂柱 (30 m \times 0.53 mm i. d., 1.0 μm), 内涂 6% 氰丙基苯基和 94% 二甲基聚硅氧烷。柱温: 40 (3 min) 以 10 /min 速度升至 130, 再以 30 /min 速度升至 200 (5 min); 气化室温度: 200; 检测室 (FID) 温度: 250; 载气: N_2 ; 柱前压 10.3 kPa; 柱内载气压力程序为: 10.3 kPa (3 min), 以 10.3 kPa/min 的速度升至 34.5 kPa (12 min); 分流比: 2:1; 顶空瓶加热温度: 90; 定量管温度: 110; 传输线温度: 120; 顶空瓶平衡时间: 30 min; 进样体积: 1 mL。

1.3 混合标准溶液的制备

用 DMF 配制甲醇、乙醚、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃标准贮备液, 其质量浓度分别为 101.31、37.10、50.16、79.38、88.92 $\mu\text{g/mL}$ 。分别将标准贮

* 收稿日期: 2006-09-12; 修订日期: 2006-11-29

作者简介: 胡慧廉 (1963-), 女, 工程师

备液,用 DMF 稀释成 5、10、20、50、100 倍的系列标准溶液备用。

2 结果与讨论

2.1 色谱柱的选择

考察了 3 种极性不同的毛细管色谱柱对 5 种有机溶剂分离的效果。发现乙酸乙酯和正己烷这

一对溶剂在 HP-5 毛细管柱(30 m ×0.32 mm i. d., 0.25 μm)上不能分开;乙醚和正己烷这一对溶剂在 PEG-20M 毛细管柱(30 m ×0.32 mm i. d., 0.25 μm)上不能完全分开,而 HP-快速 GC 残留溶剂柱对 5 种待测的残留溶剂分离情况良好,各溶剂相互间不干扰,满足测定要求,见图 1(a)。

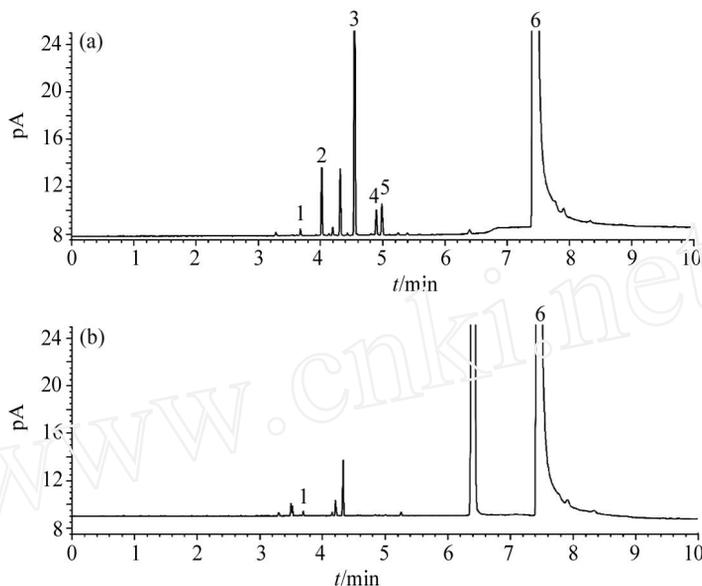


图 1 标准溶液(a)和样品(b)的顶空气相色谱图

Fig. 1 Headspace GC chromatograms of the standard solution (a) and the sample solution (b)

1 - 甲醇; 2 - 乙醚; 3 - 正己烷; 4 - 乙酸乙酯; 5 - 四氢呋喃; 6 - DMF

2.2 顶空平衡温度的选择

本实验固定顶空平衡时间为 30 min, 对各溶剂在平衡温度为 50、60、70、80、90 下的色谱响应值(面积)进行了实验, 见图 2。从图 2 可以看到随着平衡温度升高, 色谱响应值增大, 在平衡温度为 90 时, 各溶剂都为最高响应值。原因是组分在顶空装置中的平衡温度与蒸汽压直接相关。温度越高, 蒸汽压越高, 顶空气体的浓度越高, 分析灵敏度就越高。由此可以通过提高温度来提高灵敏度。但由于本实验使用的溶剂中有水, 再增加温度会使水沸腾, 导致水蒸气膨胀至压力升高, 引起顶空瓶的耐压和仪器气密性等问题影响测定, 故本实验选择 90 作为平衡温度。

2.3 顶空平衡时间的选择

平衡时间取决于被测组分分子从样品基质到气相的扩散速度。平衡温度不同, 平衡所需的时间也不同。本实验以平衡温度为 90 时, 对各溶剂在平衡时间为 5、10、20、30、40、60 min 时的色

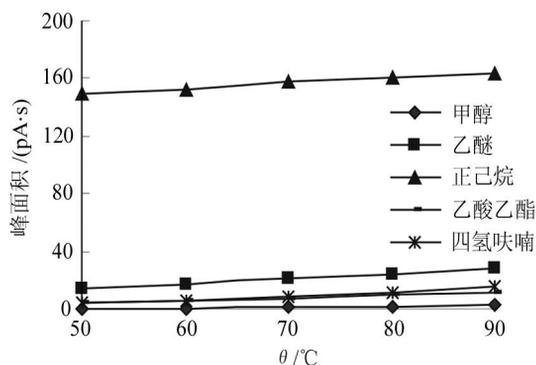


图 2 平衡温度和峰面积的关系

Fig. 2 The relationship between the equilibrium temperatures and the peak areas

谱响应值(面积)进行了实验, 见图 3。从图 3 可以看到, 当平衡时间超过 30 min 时, 其响应值基本不再增加, 说明在 30 min 时, 各组分已在气液两相达到平衡, 故本实验选择 30 min 作为顶空平衡时间。

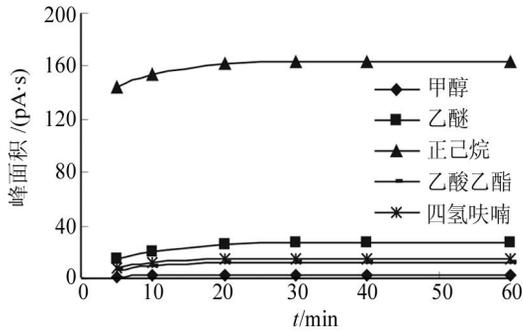


图 3 平衡时间和峰面积的关系

Fig. 3 The relationship between the equilibrium time and the peak areas

2.4 供试品溶液的制备方法

盐酸托莫西汀为白色固体粉末，易溶于水，水是顶空进样法较为理想的溶剂，因产生的干扰小而经常被使用。本实验比较了在供试品溶液的制备中全部用水作溶剂和部分水部分 DMF 作溶剂

时对测定的灵敏度的影响。结果发现，加入适量的 DMF 对提高测定的灵敏度有一定的作用，另外考虑到待测对象中有非极性物质正己烷，加入部分 DMF 后会对其有更好的溶解度。故本实验供试品溶液的制备方法如下：准确称取供试品 0.3 g，置于 10 mL 顶空瓶中，加入超纯水 3 mL，再加 DMF 2 mL，加盖密封。

2.5 方法评价

2.5.1 线性关系及检出限 为了保持配制标准溶液和供试品溶液所用溶剂的一致性，准确量取系列标准溶液各 2 mL，分别置于 10 mL 顶空瓶中，再加超纯水 3 mL，加盖密封，按 1.2 色谱条件自动顶空进样分析，以溶液中各组分质量浓度与其相对应峰面积 Y 作线性回归以及甲醇、乙醚、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃在信噪比 $S/N = 3$ 时的检出限，结果见表 1。

表 1 线性关系和检出限

Tab. 1 Linear regression equation and detection limit

溶剂	回归方程	r	线性范围 / ($\mu\text{g/mL}$)	检出限 / ($\mu\text{g/mL}$)
甲醇	$Y = 0.5867 + 0.1514$	0.9999	0.41 ~ 8.10	0.2
乙醚	$Y = 20.809 + 0.0012$	0.9995	0.15 ~ 3.00	0.008
正己烷	$Y = 84.446 + 1.6916$	0.9991	0.20 ~ 4.01	0.003
乙酸乙酯	$Y = 4.1248 + 0.1310$	0.9999	0.32 ~ 6.35	0.04
四氢呋喃	$Y = 4.6897 + 0.1010$	0.9999	0.36 ~ 7.11	0.04

2.5.2 回收实验和精密度 用已知溶剂残留量的供试品 6 份，添加甲醇、乙醚、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃质量浓度分别为 4.05、1.48、2.01、3.18、3.56 $\mu\text{g/mL}$ 的混合标准溶液 2 mL，再加超纯水 3 mL，按 1.2 色谱条件自动顶空进样分析，计

算加标回收率，并用加标回收率实验 ($n = 6$) 来验证方法的精密度。结果列于表 2。由表 2 可知，回收率都在 96.30% ~ 105.47% 之间，RSD 在 2.1% ~ 3.7% 之间，具有较理想的重复性和准确度。

表 2 回收实验和精密度 ($n = 6$)

Tab. 2 The results of recovery and precision tests ($n = 6$)

溶剂	本底值 / ($\mu\text{g/mL}$)	加标量 / ($\mu\text{g/mL}$)	测得值 / ($\mu\text{g/mL}$)	回收率 / %	RSD / %
甲醇	0.52	4.05	4.42	96.30	3.0
乙醚	-	1.48	1.47	99.32	2.9
正己烷	-	2.01	2.12	105.47	3.7
乙酸乙酯	-	3.18	3.22	101.26	2.5
四氢呋喃	-	3.56	3.55	99.72	2.1

3 样品分析

准确称取供试品盐酸托莫西汀原料药 0.3 g 共 6 份, 分别加入 DMF 2 mL 和超纯水 3 mL。取 3 份按 1.2 色谱条件测定, 以峰面积外标法定量, 见图 1(b)。检测结果样品中除甲醇外, 其余四种溶剂乙醚、正己烷、乙酸乙酯和四氢呋喃均未检出; 另外 3 份放置 1 天后再测定, 检测结果不变。表明样品的稳定性良好, 甲醇 6 次测定的平均残留量为 8.67 $\mu\text{g/g}$ (按 5 mL, 称量 0.3 g 计), RSD 为 3.6%, 盐酸托莫西汀原料药的有机溶剂残留量符合规定^[4]。

参考文献

- [1] 魏 斌, 周 伟, 吴玉章. 中国新药杂志, 2003, 12 (2): 142
- [2] 刘云海, 王 虹. 医药导报, 2004, 23(5): 338
- [3] 杜 蕾, 马培奇. 中国制药信息, 2005, 21(7): 13
- [4] 周海钧主译. 药品注册的国际技术要求: 质量部分 (ICH 指导委员会). 北京: 人民卫生出版社, 2000. 88
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 北京: 化学工业出版社, 2000. 附录 64

Determination of residual organic solvents in tomoxetine hydrochloride by headspace gas chromatography

HU Hui-lian^{*}, DING Nai-li and WU Lian-zhen (Analysis and Research Center, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237), Fenxi Shiyanshi, 2007, 26(10): 76~79

Abstract: A method for the determination of five kinds of residual organic solvents in tomoxetine hydrochloride has been developed by headspace gas chromatography. A wide bore HP-fast GC residual solvent column was chosen for separation with FID detector. The external standard method was used for quantitative analysis. Several factors affecting the headspace determination were studied, including equilibrium temperature, equilibrium time and sample preparation. The standard curves were linear in the range of 0.41~8.10 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9999$) for methanol, 0.15~3.00 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9995$) for diethyl ether, 0.20~4.01 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9991$) for hexane, 0.32~6.35 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9999$) for ethyl acetate and 0.36~7.11 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9999$) for tetrahydrofuran. The average recoveries for five residual organic solvents were between 96.30% and 105.47% with RSD ($n=6$) of precision in the range of 2.1%~3.7%. The detection limits of methanol, diethyl ether, hexane, ethyl acetate and tetrahydrofuran were 0.2, 0.008, 0.003, 0.04 and 0.04 $\mu\text{g/mL}$ respectively.

Key words: Headspace gas chromatography; Tomoxetine hydrochloride; Residual organic solvents