

气相色谱法测定多烯磷脂酰胆碱注射液中的苯甲醇

张 骊¹, 赵 玉¹, 杨更亮^{1,2}

(1. 河北大学药学院, 河北 保定 071002; 2. 中国科学院化学研究所分子科学中心, 北京 100080)

摘要 :建立了多烯磷脂酰胆碱注射液中苯甲醇含量的测定方法。采用毛细管气相色谱法,以环己醇作为内标物,使用 AT. SE-54 毛细管色谱柱,程序升温, N_2 为载气,不分流进样模式,氢火焰离子化检测器(FID)检测。结果表明苯甲醇在 0.01 ~ 20.0 g/L 范围内峰面积与内标峰面积的比值与其质量浓度呈良好的线性关系($r = 0.9997$),平均加样回收率为 99.7%,相对标准偏差(RSD)为 1.07%。该方法简便、准确、重现性好、精密度高,适用于多烯磷脂酰胆碱注射液中苯甲醇含量的测定,为同类药物的质量控制提供了实验依据。

关键词 :毛细管气相色谱法(capillary gas chromatography);苯甲醇(benzyl alcohol);多烯磷脂酰胆碱注射液(Polyene Phosphatidyl Choline Injection);内标(internal standard)

中图分类号:O658 文献标识码:B 文章编号:1000-8713(2007)03-0447-02 栏目类别:技术与应用

在医药工业中,苯甲醇(benzyl alcohol, BZA)因具有短暂的局部麻醉作用和轻度防腐作用,目前在一些液体制剂及进口药品附带的注射用溶剂中被使用。但由于其易被氧化,有很强的毒性,与臀肌挛缩症存在相关性等副作用^[1],在儿童用药方面已受到各国的限制。因此,苯甲醇的含量测定是药品质量控制的一项重要内容。对于苯甲醇的含量的测定,中国药典^[2]和美国药典(USP29-NF24)均采用氢氧化钠滴定法,方法繁琐,准确性不高;近年来有采用高效液相色谱法及液相色谱联用技术^[3,4]以及气相色谱与质谱联用技术^[5,6]等进行测定的报道。本文采用气相色谱法(GC),以环己醇作为内标物,检测多烯磷脂酰胆碱注射液(Polyene Phosphatidyl Choline Injection)中苯甲醇的含量,方法简便快捷,灵敏度高,定量准确,为注射用溶剂中苯甲醇的测定提供了一种新的方法,也为同类药的质量控制提供了实验依据。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Agilent 6820 气相色谱仪(配氢火焰离子化检测器(FID))及工作站(USA), TX-300 氮、氢、空气发生器及 TJ-1 净化器(北京安瑞吉公司)。

多烯磷脂酰胆碱注射液(批号分别为 No. zj041001, No. zj041002, No. zj041003, No. zj041004, No. zj041005)为市售(苯甲醇标示量为 9.0 mg/mL),于 4 °C 下冷藏。苯甲醇对照品为医药级,其他试剂均为分析纯。

1.2 溶液的制备

精密称取环己醇适量,加无水乙醇溶解并定容,得到 30.0 g/L 的内标溶液。

精密称取苯甲醇对照品适量,加入一定量内标并用无水乙醇定容,得到 4.4 g/L 的苯甲醇对照品溶液(含内标 6.0 g/L)。

精密量取多烯磷脂酰胆碱注射液适量,加入一定量内标并用无水乙醇定容,得到供试品溶液(苯甲醇含量约为 4.5 g/L,内标 6.0 g/L)。

1.3 色谱条件

色谱柱:AT. SE-54(50 m × 0.32 mm × 0.33 μm)毛细管气相色谱柱;载气(高纯 N_2):1.0 mL/min;尾吹气(高纯 N_2):20 mL/min;燃气(高纯 H_2):20 mL/min;助燃气(空气):300 mL/min;进样口温度:210 °C;FID 检测器温度:250 °C;不分流进样模式;进样量:1.0 μL;柱升温程序:初始温度 80 °C,保持 2 min,以 20 °C/min 的速度升至 200 °C 后,保持 12 min;内标法定量。

2 结果与讨论

2.1 系统适应性试验

取供试品溶液进行分析,色谱图见图 1。注射液中的苯甲醇和内标物得到了良好的分离,且注射液中其他物质无干扰。按苯甲醇峰计算,理论塔板数不小于 5 000,与内标的分离度大于 1.5,故此色谱条件可满足测定的要求。

2.2 线性范围、检出限和回收率

精密称取苯甲醇适量,加内标液稀释并用无水

收稿日期:2006-10-17

第一作者:张 骊,女,硕士研究生, E-mail: lizhang0424@163.com.

通讯联系人:杨更亮,男,教授,博士生导师, Tel (0312)5079788, E-mail: ygl@mail.hbu.edu.cn.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 20375010),河北省自然科学基金资助项目(202096)和中国科学院百人计划项目。

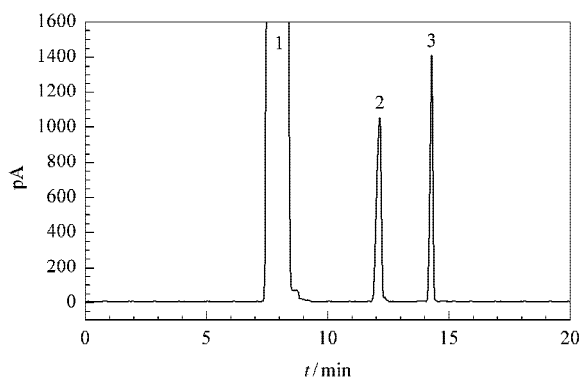


图 1 注射液样品(含内标)的色谱图
色谱峰:1. 溶剂峰;2. 内标;3. 苯甲醇。

乙醇定容,制成 20.0 g/L 的储备液。采用逐级稀释法加入同量内标分别配成 10.0、5.0、1.0、0.1、0.05、0.01 g/L 的系列标准溶液,进行色谱分析($n=7$)。由苯甲醇与内标物的峰面积的比值(F)对苯甲醇的质量浓度(C , g/L)进行线性回归,得回归方程 $F=0.16866C+0.01599$, $r=0.9997$,表明苯甲醇在 0.01~20.0 g/L 标准工作液的质量浓度范围内呈良好的线性关系。当信噪比(S/N)为 3 时,求得苯甲醇的检出限为 0.66 mg/L。

精密量取已知含量的注射液适量,用加标回收法进行测定,按内标法计算回收率为 98.3%~100.8%,平均值为 99.7%,相对标准偏差(RSD)为 1.07%。

2.3 精密度、重现性及稳定性试验

取苯甲醇对照品溶液,重复进样 5 次,计算苯甲醇与内标物的峰面积比值的 RSD 为 0.37%,表明精密度良好。

精密量取 No. zj041001 的注射液 6 份,检测样品中苯甲醇的含量,平均含量为标示量的 99.6%,其

RSD 为 0.53%。

精密量取 No. zj041001 的注射液,照“1.2”节方法制备供试品溶液,分别在 0、2、4、6、12、24、48 h 进行测定,测得样品中苯甲醇含量的 RSD 为 0.81%,表明样品在常温下放置 48 h,苯甲醇含量比较稳定。

2.4 含量测定

分别取 5 批多烯磷脂酰胆碱注射液 5 安瓿的内容物(约相当于苯甲醇 45 mg),混匀。按照“1.2”节所述方法制备溶液,按照内标法^[2]以苯甲醇与内标物的校正因子($f=0.7307$)计算各样品中苯甲醇的含量。实验结果表明,批号为 No. zj041001, No. zj041002, No. zj041003, No. zj041004 和 No. zj041005 的样品中苯甲醇含量分别为注射液标示量的 99.1%、99.8%、98.3%、97.9% 和 100.5%,符合有关规定。

3 结论

该方法简便、准确、重现性好、精密度高,适用于多烯磷脂酰胆碱注射液中苯甲醇含量的测定,也为同类药物的质量控制提供了实验依据。

参考文献:

- [1] 于星,唐荣福. 中国临床药学杂志,2000,9(4):242
- [2] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典:二部. 北京:化学工业出版社,2005:322,附录 VE
- [3] 张慧,杨化新,徐康森. 药物分析杂志,2004,24(4):428
- [4] Fahmy O T, Korany M A, Maher H M. J Pharm Biomed Anal, 2004, 34:1099
- [5] Reed-Hagen A E, Janiszewski J S, Cole R O, Obach R S. J Chromatogr B, 2000, 744:333
- [6] Dasgupta A, Humphrey P E. J Chromatogr B, 1998, 708:299