

供试品溶液,取供试品和对照品溶液各 10 μl 进样,记录色谱峰,按外标法计算含量,测得 3 批样品标示量的百分含量分别为 99.0%、99.5%、99.4% ($n=4$)。

2 讨论

文中方法测定脑络通胶囊中盐酸托哌酮含量具有精密度和稳定性良好的优点,回收率令人满意,方法简

便、结果准确可靠,可作为非水滴定法的替代方法。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂[S]. 第十九册. 1998. 166
 - [2] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005. 附录 VD
- 收稿日期: 2005 - 07

气相色谱测定盐酸头孢吡肟中残留甲醇、乙醇和丙酮的含量

宋明侠¹, 王杏林², 张俊伟^{2*}

(1. 天津中医学院, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 目的 建立用气相色谱(GC)测定盐酸头孢吡肟中残留溶剂甲醇、乙醇和丙酮的方法。方法 采用 GDX-101 色谱柱(3 mm \times 2 m), N_2 为载气, 氢焰离子化检测器, N,N -二甲基甲酰胺-水(8/2)为溶剂, 直接进样, 外标法计算残留溶剂的含量。结果 甲醇、乙醇和丙酮均完全分离; 甲醇在 15~300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 乙醇和丙酮在 25~500 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的范围内线性关系良好, r 分别为 0.9981、0.9997、0.9990; 平均加样回收率甲醇为 98.51% ($RSD=1.29\%$, $n=5$), 乙醇为 100.9% ($RSD=2.37\%$, $n=5$), 丙酮为 97.09% ($RSD=3.31\%$, $n=5$); 检测限分别为 3.0、1.0、20.0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。结论 方便简便、重复性好, 结果准确。

关键词: 气相色谱法; 残留溶剂; 盐酸头孢吡肟; 甲醇; 乙醇; 丙酮

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1006-0103(2006)01-0091-03

Determination of residual methanol, ethanol and acetone in Cefepime by GC

SONG Ming-xia¹, WANG Xing-lin², ZHANG Jun-wei^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To establish a method for determining residual solvents such as methanol, ethanol and acetone in Cefepime by gas chromatography (GC). **METHODS** The GC was equipped with a FID detector. A chromatographic column (3.0 mm \times 2.0 mm) with GDX-101 stationary phase was adopted. The carrier gas was nitrogen. The assay of residual solvents were calculated according to the external standard method. **RESULTS** Methanol, ethanol and acetone are detected in the sample of cefepime. The standard curves were linear within the ranges of 15 - 300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($r=0.9981$, $n=5$) for methanol, 25 - 500 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($r=0.9997$, $n=5$) for ethanol and 25 - 500 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($r=0.9990$) for acetone. The average recoveries were 98.51% ($RSD=2.04\%$, $n=5$) for methanol, 100.9% ($RSD=2.37\%$, $n=5$) for ethanol and 97.09% ($RSD=3.31\%$, $n=5$) for acetone. The limits of detection were 3.0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ for methanol, 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ for ethanol and 20.0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ for acetone. **CONCLUSION** This method appears to be sensitive, accurate, repeatable and easy to operate.

Key words: GC; Residual solvents; Cefepime; Methanol; Ethanol; Acetone

CLC number: R917

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2006)01-0091-03

盐酸头孢吡肟为注射用第四代广谱头孢菌素类抗生素,对大多数革兰阳性菌和阴性菌,包括多数耐氨基糖苷类或耐第三代头孢菌素(如头孢他啶)菌株均有效^[1], USP、BP 均已收载。盐酸头孢吡肟的合成工艺中使用甲醇、乙醇及丙酮等有机溶剂,在成品中可能会有一定量的残留,需进行检测。现采用气相色谱法,检测盐酸头孢吡肟中甲醇、乙醇及丙酮残留溶剂。该法简便灵敏,准确可靠,未见文献报道。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

GC-9A 气相色谱仪,包括氢焰离子化检测器和 C-R8A 数据处理机(日本岛津)。盐酸头孢吡肟(天津药物研究院); N,N -二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇、丙酮均为分析纯;重蒸水;实验用溶剂为 N,N -二甲基甲酰胺-水(8/2)混合液。

1.2 方法与结果

1.2.1 色谱条件与色谱系统适用性试验 色谱柱

作者简介:宋明侠,女,正攻读药学专业的硕士学位。

*通讯作者(Correspondent author)

GD_X-101 玻璃填充柱(3 mm × 2 m);载气为 N₂,流速 50 ml · min⁻¹;柱温 130 °C,气化室、检测器的温度 160 °C;进样量 1.0 μl。各峰对称性良好,甲醇、乙醇、丙酮保留时间分别为 4.3、6.2、8.2 min;分离度分别为 $R_{甲乙} = 4.53$ 、 $R_{甲丙} = 4.09$ 、 $R_{乙丙} = 1.71$ 。以甲醇、乙醇、丙酮色谱峰计得色谱柱理论板数分别为 1.109×10^3 、 1.177×10^3 、 1.125×10^3 。

1.2.2 溶液的配制 精密称取甲醇 75 mg,乙醇、丙酮各 125 mg,分别置已加入盛有适量混合溶剂的 10 ml 量瓶中,再加该溶剂稀释至刻度,摇匀。精密量取 2.0 ml,置 50 ml 量瓶中,加溶剂稀释至刻度,摇匀,即得含甲醇 0.3 mg · ml⁻¹,乙醇、丙酮各 0.5 mg · ml⁻¹的对照溶液。

精密称取样品 1.0 g,置 10 ml 量瓶中,用混合溶剂溶解并稀释至刻度,摇匀,即得供试品溶液。

1.2.3 精密度试验 取对照溶液,连续进样 5 次,记录色谱图(图 1)。甲醇、乙醇、丙酮的峰面积重复性较好, RSD 分别为 2.96%、2.81%、1.98%。

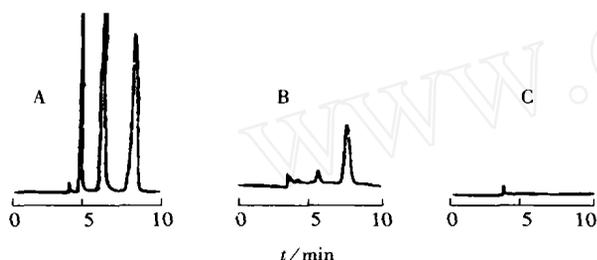


图 1 对照品溶液(A)、样品溶液(B)和空白溶液(C)的色谱图

Fig 1 Chromatograms of standard solution (A), sample solution (B) and blank solution (C)

1.2.4 线性关系及检测限 分别精密量取对照溶液 0.5、1.5、2.5、5.0、7.5、10.0 ml,分别置 6 个 10 ml 量瓶中,用混合溶剂定容,摇匀,稀释成系列浓度的标准溶液。分别取 1 μl 进样,记录色谱图,并以峰面积为纵坐标,浓度($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)为横坐标,进行线性回归。结果表明,甲醇、乙醇、丙酮在上述浓度范围内线性关系良好(表 1)。另取对照溶液适量,加混合溶剂逐步稀释,直至其峰高约为噪音的 3 倍,按公式 $D_1 = 3N/W/A$ 计算检测限(D_1 为检测限, N 为噪音峰高, W 为有机溶剂的进样浓度, A 为有机溶剂峰高)。

1.2.5 加样回收试验 精密称取供试品 1.0 g,共 5 表 1 甲醇、乙醇、丙酮的线性关系和检测限

Table 1 Linearity and limit of detection for methanol, ethanol and acetone

Components	Concentration range/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	Regressive equation	r	LOD/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$
Methanol	15 - 300	$Y = 33.2X + 264.2$	0.9981	3.00
Ethanol	25 - 500	$Y = 45.8X - 727.6$	0.9997	1.00
Acetone	25 - 500	$Y = 43.2X - 107.3$	0.9990	20.0

份,用对照溶液配成 $100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的盐酸头孢吡肟溶液;另取供试品 1.0 g,用混合溶剂配制成 $100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的盐酸头孢吡肟溶液。分取上述溶液及对照液 1 μl 进样,记录色谱图,扣除样品中甲醇、乙醇、丙酮的残留量,计算回收率。甲醇、乙醇、丙酮的平均加样回收率分别为 98.51%、100.9%、97.09%, RSD 分别为 1.29%、2.37%、3.31%。(n = 5)

1.2.6 重复性试验 取盐酸头孢吡肟样品(批号:113301)5 份,按“1.2.8”项下方法测定含量,结果甲醇、乙醇、丙酮的百分含量平均值分别为 0.0202%、0.009%、0.0658%, RSD 分别为 2.15%、2.23%、2.96%,表明分析方法精密度良好。

1.2.7 稳定性试验 取“1.2.5”项对照溶液及供试品溶液,于 2、4、6、10 h 分别进样 3 次。对照品溶液中甲醇、乙醇、丙酮平均峰面积的 RSD 分别为 0.61%、1.12%、0.59%,供试品溶液中则分别为 0.92%、0.88%、1.03%。表明两种溶液均在 10 h 内稳定。

1.2.8 供试品的测定 取对照溶液及供试品溶液,精密进样 1 μl,记录色谱图,外标法计算含量,甲醇、乙醇、丙酮的残留量不得超过 0.3%、0.5%、0.5%。3 批盐酸头孢吡肟中甲醇、乙醇、丙酮的残留量均符合规定,结果见表 2。

表 2 盐酸头孢吡肟中甲醇、乙醇和丙酮残留量的测定结果

Table 2 The contents of methanol, ethanol and acetone in cefepime

Batch No.	Methanol/ %	Ethanol/ %	Acetone/ %
113301	0.0195	0.009	0.0679
113302	0.0207	0.012	0.0689
113303	0.0185	0.011	0.0625

2 讨论

盐酸头孢吡肟为盐酸盐,易溶于水,FID 检测时因水不出峰,故不干扰测定。因此,首选水作溶剂。但水溶液进样时峰型较差,柱效较低。而用 N,N -二甲基甲酰胺溶解进样,峰型对称,柱效较高。但样品在 N,N -二甲基甲酰胺中溶解度较水中低,故以 N,N -二甲基甲酰胺-水(8:2)为溶剂。

顶空进样对仪器要求较高,样品直接进样的方法简单、易操作,重复性好。经连续多次进样后检测器未受污染,进样口有一定的污染但不影响测定。检测完毕后,更换玻璃棉和清洗色谱柱进样口可保持色谱柱柱效,分离度等不受影响。

溶剂中 N,N -二甲基甲酰胺在该色谱条件下的出峰时间较长。连续进样 5 次后,在 N,N -二甲基甲酰胺出峰前即升温,可促使其排出。

在多个残留溶剂同时测定时,文献报道多选用

宽口径(0.53 mm)及厚液膜(5 μm)的毛细管柱。因甲醇、乙醇、丙酮的极性差别较大,选用弱极性的 GD_X-101 型填料即能达到色谱峰的完全分离,且样品分解产物不影响测定。另外玻璃填充柱成本低,易制备,GD_X系列填料易得且应用广泛,结合直接进样方法对色谱柱容量大的要求,故选用 GD_X-101 填料的玻璃填充柱。

残留溶剂含量过多,对药品稳定性会产生影响,对人体产生致畸、致癌作用,多国药典均有相关要求^[2]。第四届人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)专门制订了药品中溶剂残留量的指导原则,《中国药典》从 1995 年版开始也制定了 7 种残留溶

剂的限度与测定方法^[3,4],以保障用药安全。参照 ICH 的限度要求,结合样品中甲醇、乙醇、丙酮的检出情况,将其限度分别规定为 0.3%、0.5%、0.5%。

参考文献:

[1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第 15 版. 北京:人民卫生出版社,2003
 [2] 陈日南. 药物中有机溶剂残留量测定方法评述[J]. 中国医药工业杂志,1997,28(6):275
 [3] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中国药典[S]. 北京:化学工业出版社,1995.8
 [4] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典[S]. 北京:化学工业出版社,2000.1

收稿日期:2005-04

HPLC 测定氯霉素滴眼液中氯霉素及二醇物的含量

谢楠^{1,2},何晓英²,张晓明²,郭朝晖^{1,2},蒋生祥¹

(1 中国科学院兰州化学物理研究所甘肃省天然药物重点实验室,甘肃 兰州 730000;2 甘肃省药品检验所,甘肃 兰州 730000)

摘要: 目的 采用 RP-HPLC 测定氯霉素滴眼液中氯霉素及二醇物的含量。方法 采用 Kromasil-C₁₈柱(4.6 mm ×150 mm,5 μm),以乙腈-水-冰醋酸(40:60:0.5)为流动相,流速 1.0 ml·min⁻¹,检测波长 272 nm。结果 氯霉素的线性范围为 8.0~128 μg·ml⁻¹(r=0.9998),二醇物的线性范围为 2.5~40.0 μg·ml⁻¹(r=0.9998),平均回收率为 98.88%,RSD=0.61%(n=6)。结论 该法分离效果好,灵敏度高、重复性好、结果准确可靠。

关键词: 氯霉素滴眼液;氯霉素;氯霉素二醇物;反相高效液相色谱法

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:1006-0103(2006)01-0093-03

Determination of chloramphenicol and glycols in Chloramphenicol eye drops by HPLC

XIE Nan^{1,2}, HE Xiao-ying², ZHANG Xiao-ming², GUO Zhao-hui^{1,2}, JIANG Sheng-xiang¹

(1. Lanzhou Institute of Chemical Physics, the Chinese Academy of Sciences and Gansu Key Laboratory of Natural Medicines, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Provincial Institute for Drug Control, Lanzhou 730000, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To establish an RP-HPLC method for determination of the content of chloramphenicol and glycols in Chloramphenicol eye drops. **METHODS** The samples were separated by Kromasil-C₁₈ column (4.6 mm ×150 mm, 5 μm) with acetonitrile-water-acetic acid (40:60:0.5) as mobile phase, 1.0 ml·min⁻¹ as flow rate and detection at 272 nm. **RESULTS** The calibration curve was linear in the range of 8.0-128.0 μg·ml⁻¹ for determination of chloramphenicol and of 2.5-40.0 μg·ml⁻¹ for glycols; the average recovery was 98.88% with RSD of 0.61% (n=6). **CONCLUSION** The method is good in the aspect of resolution, reproducibility and sensitivity.

Key words: Chloramphenicol; Glycols; Chloramphenicol eye drops; RP-HPLC

CLC number: R917

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2006)01-0093-03

氯霉素滴眼液是一种常见的广谱抗生素类眼药水,在生产和贮存的过程中可水解产生 1-(4-硝基苯基)-2-氨基-1,3-丙二醇(简称二醇物),致使抗菌活性降低。《中国药典》2005 年版采用 HPLC 测定氯霉素含量,但方法复杂,影响因素多。现根据文献^[1~4],采用 RP-HPLC 测定氯霉素滴眼液中氯霉素的含量并检查二醇物杂质的限量,方法简便、准确可靠,灵敏度高,重复性好。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

TSP1000 高效液相色谱仪,UV100 紫外检测器,4600 积分仪(美国 TSP 公司);TU-1800SPC 紫外可见分光光度计(北京普析通用公司)。氯霉素对照品(批号:0303-9613)、二醇物对照品(批号:130436-200302)及尼泊金乙酯(中国药品生物制品检定所);

作者简介:谢楠,药师,从事药品检验工作。

