

新药磺胺嘧啶锌中有机溶剂残留量测定

王俊岭^① 郝二军^a

(河南科技大学化工与制药学院 河南省洛阳市西苑路 48 号 471003)

^a(河南师范大学化学与环境科学学院 河南省新乡市建设东路 46 号 453002)

摘 要 建立了国家二类新药磺胺嘧啶锌中有机溶剂甲醇和丙酮残留量的毛细管顶空气相色谱分析法。采用 PEG-20M 弹性石英毛细管色谱柱, FID 检测器, 程序升温方法, 以氮气为载气。两种有机溶剂完全分离, 在浓度范围内具有良好的线性(r 均大于 0.999), 丙酮和甲醇的检出限分别为 3.7mg/L 和 2.9mg/L, 精密度 RSD 均小于 1%, 平均回收率分别为 101.1% 和 100.8%。经实验方法学验证, 该方法灵敏、准确可靠, 适用于磺胺嘧啶锌原料药中有机溶剂残留量的测定。

关键词 磺胺嘧啶锌; 有机溶剂残留量; 顶空气相色谱法

中图分类号: O917; O657.7⁺ 1

文献标识码: A

文章编号: 1004-8138(2011)05-2541-04

1 引言

磺胺嘧啶锌(Sulfadiazine Zinc)是一种治疗烧伤、创伤的国家二类新药, 具有磺胺嘧啶和锌离子两者的协同作用, 对多数革兰阳性菌、革兰阴性菌、酵母菌和其他真菌均有良好抗菌作用。且不为对氨基苯甲酸所拮抗, 其中锌因能破坏细菌的 DNA 结构, 亦具有抑菌作用。烧伤患者体内锌大量丧失, 使用磺胺嘧啶锌可补偿损失, 并增强机体抵抗感染和创面愈合能力^[1,2]。其化学名为双(*N*-2-嘧啶基-4-氨基苯磺酰胺)锌盐二水合物。在合成磺胺嘧啶锌时, 使用了丙酮、甲醇作溶剂, 因此, 在质量研究中应该对丙酮、甲醇残留量进行检查。若这些有机溶剂残留量超标, 将影响药品质量和用药安全, 根据《中华人民共和国药典》2005 年版和人用药品注册技术规范国际协调会(ICH)药品中有机溶剂残留量测定的指导原则, 为了有效地控制产品的质量和保证用药安全, 有机溶剂残留量是评价药品质量的一项重要指标。本工作建立了顶空毛细管气相色谱法测定磺胺嘧啶锌中有机溶剂残留量^[3-6]。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

BeiFen 3420 型气相色谱仪(北京北分天普仪器技术有限公司); BF-2002 型色谱工作站, FID 检测器及分析仪。

磺胺嘧啶锌原药(批号 100501、100502、100503, 河南师范大学化学医药研究所自制); 各有机溶剂对照品均为分析纯。实验用水为新乡联宜制药厂生产的医用蒸馏水。

① 联系人, 手机: (0) 13525931295; E-mail: wj1425666@126.com

作者简介: 王俊岭(1973—), 男, 河南省洛阳市人, 讲师, 硕士, 主要从事有机合成工作。

收稿日期: 2010-12-28; 接受日期: 2011-01-23

2.2 实验方法

2.2.1 溶液的制备

对照品储备溶液: 分别准确称取甲醇 30.0mg 和丙酮 50.1mg 于 100mL 容量瓶中, 分别加水定量稀释成每毫升中约含 0.3mg 甲醇和 0.5mg 丙酮的溶液作为对照品溶液。

供试品溶液: 准确称取供试品 1g, 加水溶解并定量稀释成每毫升中约含 100mg 的溶液作为供试液。

2.2.2 仪器工作条件

色谱柱 (35m × 0.32mm, 0.18μm), PEG-20M 弹性石英毛细管柱; 顶空瓶加热温度: 70℃, 保持 40min; 柱温: 采用程序升温, 50℃保持 2min, 升温速率为 40℃/min, 升至 100℃, 保持 5min; 进样口温度: 150℃; 检测器温度: 220℃; 流量为: 0.8mL · min⁻¹; 无分流。理论塔板数大于 5000。外标峰面积法计算含量。

3 结果与讨论

3.1 色谱条件的选择

甲醇和丙酮的沸点分别为 64.5℃ 和 56.48℃。如果顶空瓶加热温度过高, 会造成样品分解; 恒温分离时间过短, 残留有机溶剂甲醇和丙酮不能全部释放出来, 造成实验数据不准确, 误差大; 恒温分离时间过长, 会造成样品分解, 峰形较差, 分离效果不理想, 因此根据实验结果最佳色谱条件为顶空瓶加热温度: 70℃, 保持 40min; 此色谱条件下峰形较好, 分离效果理想, 结果重现性好、准确度高。按顶空进样法进样测定, 记录色谱图。色谱图见图 1, 丙酮和甲醇的保留时间分别为 3.09min 和 3.75min。

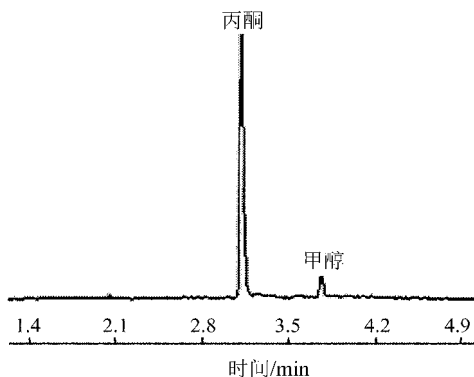


图 1 甲醇和丙酮的气相色谱图

3.2 校准曲线的绘制

按实验方法对甲醇、丙酮不同浓度系列混合对照品溶液进行测定, 以各种溶剂的进样量 ($C, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 为横坐标, 峰面积 (A) 为纵坐标绘制校准曲线。分别取不同浓度系列混合对照品溶液进样, 记录色谱图, 各有机溶剂的回归方程见表 1。

表 1 各溶剂回归方程与线性范围

溶剂	回归方程	相关系数 r
甲醇	$A = 287.36C + 3.29$	0.9998
丙酮	$A = 261.92C + 2.74$	0.9999

可见, 甲醇和丙酮在 10—300ng/mL 范围内, 峰面积与进样量呈线性关系。

3.3 检出限

取混合对照液逐级稀释后进样, 按信噪比 3 : 1 测得丙酮和甲醇的检出限分别为 3.7mg/L 和 2.9mg/L。

3.4 精密度试验

分别准确量取对照品储备液各 5mL, 置 50mL 容量瓶中, 用水定容, 摇匀, 作为对照品溶液。连续进样 6 次, 计算得各溶剂浓度与其峰面积比值的 RSD 分别为 0.8% 和 0.9%。

3.5 回收率试验

准确称取批号 100501 的磺胺嘧啶锌供试品 0.1g, 准确加入对照品溶液 2mL 使溶解, 摇匀。在上述色谱条件下进样测定, 得甲醇和丙酮的平均回收率分别为 101.1% 和 100.8%。测定结果见表 2。

表 2 回收率实验结果 (n=3)

	样品原含量 (mg)	加标量 (mg)	测得总量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)
甲醇	0.0871	0.6	0.6895	100.4	101.1
	0.0871	0.6	0.6943	101.2	
	0.0871	0.6	0.6967	101.6	
丙酮	0	1.0	1.008	100.8	100.8
	0	1.0	1.012	101.2	
	0	1.0	1.004	100.4	

3.6 样品测定

准确称取磺胺嘧啶锌供试品 0.1g, 准确加入水 2mL 使溶解, 摇匀。在上述色谱条件下, 进样测定。结果 3 个批号样品中丙酮均未检出, 甲醇的含量均小于 3000mg/L (国家药典规定的甲醇的有机溶剂残留量限度)。测定结果见表 3。

表 3 磺胺嘧啶锌的有机溶剂残留量检查 (n=3)

批号	100501	100502	100503
甲醇(mg/L)	87.1	89.5	84.3
丙酮(mg/L)	未检出	未检出	未检出

4 结论

采用溶液直接进样法和顶空进样法均可对样品进行检测。相对于顶空进样法, 溶液直接进样法有灵敏度低, 杂峰多; 溶剂用量大; 样品进入色谱柱不但对色谱柱污染大, 而且可能会造成样品分解, 出现干扰峰等缺点。所以质量标准中检测有机挥发杂质丙酮和甲醇时, 采用顶空进样法。在选定的顶空气相色谱条件下, 结果重现性好、准确度高, 方法简便易行。本方法简便, 灵敏, 精密度也符合 2005 年版《中国药典》的要求, 回收率也能满足要求。故本方法适用于磺胺嘧啶锌中此两种有机溶剂的检测, 能有效控制新药磺胺嘧啶锌的质量。

参考文献

- [1] 古淑仪, 黎月玲, 毕绮丽等. 分光光度法测定银锌凝胶中总磺胺嘧啶及磺胺嘧啶锌的含量[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(11): 1829—1832.
- [2] 徐桂清, 于刚, 李伟等. 磺胺嘧啶锌的 HPLC 测定[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(12): 631—632.
- [3] 叶小敏, 李慧义, 张启明等. 顶空毛细管气相色谱法测定猪肺表面活性物质的有机溶剂残留量[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(1): 60—62.
- [4] 张君, 王飞利, 王胜强等. 美托拉肟中有机溶剂残留量的测定[J]. 理化检验(化学分册), 2007, 43(12): 1012—1014.
- [5] 杨再波, 钟才宁, 邓维先等. 顶空气相色谱-质谱法分析补骨脂挥发油化学成分[J]. 分析实验室, 2008, 27(4): 87—90.
- [6] 卓开华, 陈军. 顶空气相色谱法测定格列齐特中有机溶剂残留量[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(8): 1371—1373.

Determination of Residual Organic Solvents in New Drug Sulfadiazine Zinc

WANG Jun-Ling HAO Er-Jun^a

(Chemical Engineering and Pharmaceutics College, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, P. R. China)

^a(College of Chemistry and Environmental Science, Henan Normal University, Xinxing, Henan 453002, P. R. China)

Abstract A method for determination of residual organic solvents, acetone and methyl alcohol, in second grade national new medicine sulfadiazine zinc was established by capillary headspace gas chromatography. A PEG-20M elasticity quartz capillary column was used with procedural column temperature control. The detector was FID with nitrogen as carrier gas. The calibration curves of two solvents were linear in concentration range ($r > 0.999$). The average recoveries of acetone and methyl alcohol were 101.1% and 100.8%, respectively. The detection limits were 3.7mg/L and 2.9mg/L, respectively. RSD was both less 1%. The method is simple, accurate and sensitive with good reproducibility, that can be used for the determination of the residual organic solvents in sulfadiazine zinc.

Key words Sulfadiazine Zinc; Residual Organic Solvents; Headspace Gas Chromatography

欢迎参观《北京天科邮票展览馆》

《北京天科邮票展览馆》由《科学家纪念邮票展览馆》、《陆达纪念馆》和《卢嘉锡纪念馆》等 3 部分组成,是本刊兴办的公益性企业,免费参观。在北京市工商行政管理局注册号为:110229009367903;北京市质量技术监督局颁发的组织机构代码为:78616185X;北京市国家税务局和北京市地方税务局颁发的税务登记证号为:11022978616185X;中国人民银行颁发的开户许可证核准号为:J1000047864702;开户行为:北京市农村商业银行夏都支行,账号:1403000103000010416。国有土地使用证的证号为:京延国用(2002出)字第 283 号;房屋所有权的证号为:京房权证延私字第 09140 号;社会保险登记证号为社险京字 110229010052。

《科学家纪念邮票展览馆》展品内容:古今世界各国发行的、有关科学家或他们的发明创造的纪念邮票(复印件),大小为 210×297mm(A4 纸),共有 529 件。其中 190 位科学家为诺贝尔奖得主。每件展品均附有本馆编辑的有关科学家的简介,并如实叙述一些科学家的学术观点,仅供参考。

《陆达纪念馆》展品内容:1. 纪念陆达同志(代序,王鹤寿);2. 陆达传略;3. 《陆达纪念馆》照片目录;4. 《陆达纪念馆》照片(共 35 张);5. 《陆达纪念馆》(后语,周开亿)。

《卢嘉锡纪念馆》展品内容:1. 伟人已逝 风范长存——纪念卢嘉锡先生(章振乾);2. 卢嘉锡生平;3. 《卢嘉锡纪念馆》照片目录;4. 《卢嘉锡纪念馆》照片(共 65 张);5. 《卢嘉锡纪念馆》(后语)(《光谱实验室》编辑部)。

3 馆展品内容已分别在《光谱实验室》2007 年第 1 期、2008 年第 1 期和 2009 年第 1 期刊登并出有单行本。

参观须知:1. 参观者应当具有高中(含)以上文化程度;2. 地址:北京市延庆县刘斌堡乡刘斌堡村东,刘斌堡乡中心小学东侧;3. 展厅面积 300 平方米;绿化面积 3000 平方米;4. 馆内禁止吸烟,禁止触摸展品;保持清洁卫生,爱护花木和陈设;每人入馆时间不得超过 2 小时;5. 赴馆乘车路线:北京德胜门乘 919 路公交车到终点站(延庆站,快车 12 元,1 小时 30 分;慢车 8 元,有“一卡通”者 4 折),再乘 920 路公交车或小面包车到“刘斌堡东”站,下车即到(5 元,25 分钟);6. 参观者请 1-3 日前电话预约登记,联系电话:(010) 62183031; 52513126; 13716729706。

注:陆达,钢铁研究总院前院长;卢嘉锡,中国科学院前院长;王鹤寿,原冶金工业部部长,第一届中共中央纪律检查委员会副书记;章振乾,福建省民盟名誉主委、厦门大学原教务长。

《光谱实验室》编辑部