

顶空气相色谱法测定盐酸法舒地尔中有机溶剂的残留量

赵 凯^{1,2} 苑洪忠¹ 简勇学² 张怀涛¹

(1. 河北凯盛医药科技有限公司, 河北 石家庄 050091; 2. 江西欧氏药业有限责任公司, 江西 新余 338004)

摘要: 目的 测定盐酸法舒地尔原料药中甲醇、二氯甲烷、异丙醚的残留量。方法 采用顶空气相色谱法, 以水为溶剂, 用 AT.OV-1301 毛细管柱(30 m × 0.32 mm × 1.80 μm) 和 FID 检测器。结果 原料药中 3 种有机溶剂均达到了完全分离, 在考察的浓度范围内具有良好线性, 最低检测浓度分别为 1.5、2.4、0.8 μg·mL⁻¹, RSD 均小于 4.0%, 平均回收率为 97% ~ 103%。结论 所用方法灵敏度、准确度均达到有机溶剂残留量的检测要求, 可用于盐酸法舒地尔原料药中 3 种残留溶剂的同时检测与分析。

关键词: 顶空气相色谱法; 盐酸法舒地尔; 有机溶剂残留

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1006-0103(2011)05-0494-02

Determination of the residual organic solvents in Fasudil hydrochloride by headspace GC

ZHAO Kai^{1,2}, YUAN Hong-zhong¹, JIAN Yong-xue², ZHANG Huai-tao¹

(1. Hebei Kingsci Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, 050091 P. R. China; 2. Jiangxi Ourshi Pharmaceutical Co., Ltd., Xinyu, Jiangxi 338004 P. R. China)

Abstract: **OBJECTIVE** To develop a headspace GC method for simultaneously determining the residual organic solvents methanol, dichloromethane and iso-propylether in Fasudil hydrochloride. **METHODS** The samples were dissolved in water and three organic solvents were separated on a AT.OV-1301 capillary column(30 m × 0.32 mm × 1.80 μm) with a FID detector. **RESULTS** Three residual organic solvents including methanol, dichloromethane and iso-propylether in Fasudil hydrochloride were completely separated. It appeared to present a good linearity within the experimental concentration. The limit of detection for methanol, dichloromethane and iso-propylether were 1.5, 2.4 and 0.8 μg·mL⁻¹, respectively. The RSD were less than 4.0%. The average recovery were 97% - 103% and the samples coincided with the requirements. **CONCLUSION** The method is proved to be accurate and sensitive after validation. It is suitable to determine residual organic solvents in Fasudil hydrochloride.

Key words: Headspace gas chromatography; Fasudil hydrochloride; Residual organic solvent

CLC number: R917

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2011)05-0494-02

法舒地尔是日本旭化成株式会社和名古屋大学药理学研究室合作开发的一种新型异喹啉磺胺衍生物。作为新型、高效的血管扩张药, 法舒地尔可以有效缓解脑血管痉挛, 改善蛛网膜下隙出血(SAH)患者的预后, 在日本于 1995 年被正式批准进入临床, 防治慢性缺血性脑血管痉挛^[1]。法舒地尔在合成过程中使用了甲醇、二氯甲烷、异丙醚等有机溶剂, 其溶剂残留量的检验方法未见报道。根据 ICH 对有机溶剂残留量的测定方法的指导原则^[2], 现采用顶空气相色谱法同时测定了 3 种溶剂的残留量, 所用方法操作简便、准确, 适用于同时检测与分析盐酸法舒地尔原料药中的 3 种残留溶剂。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

GC1690 气相色谱仪(杭州科晓化工仪器设备有限公司); AT.OV-1301 毛细管柱(30 m × 0.32

mm × 1.80 μm); DK3001A 型顶空进样器(北京中兴分析仪器新技术研究所)。盐酸法舒地尔原料药(河北凯盛医药科技有限公司, 批号: 20100101、20100102、20100103); 甲醇、二氯甲烷为色谱纯; 异丙醚为分析纯。

1.2 方法与结果

1.2.1 色谱条件 采用 AT.OV-1301 毛细管柱(30 m × 0.32 mm × 1.80 μm); 柱温恒温 70 °C; 载气为高纯氮气, 柱前压力 0.1 MPa; 进样口温度 120 °C, 分流进样, 分流比为 1:30; 氢火焰离子化检测器, 检测器温度 250 °C; 顶空瓶平衡温度 90 °C, 管路温度 120 °C, 阀箱温度 120 °C, 加热平衡时间 20 min, 进样量 1.0 mL。

1.2.2 溶液的制备 分别精密称取约 0.3 g 甲醇、0.5 g 异丙醚, 于同一 100 mL 量瓶中, 加水 50 mL 使溶解; 另取二氯甲烷 0.6 g 于 100 mL 量瓶中, 加水溶解定容, 备用; 取二氯甲烷对照溶液 10 mL, 加入

作者简介: 赵凯(1965—), 男, 博士, 高级工程师, 从事药品研究与开发工作。Email: zhkaih@163.com

到上述甲醇、乙醇的混合对照溶液中,加水定容,即得混合对照品贮备液。精密量取混合对照品贮备液 1 mL 于 10 mL 量瓶中,加水定容,即得混合对照品溶液。精密量取 5 mL 于 20 mL 顶空进样瓶中,密封,即得对照品溶液。精密称取 0.5 g 盐酸法舒地尔于 20 mL 顶空进样瓶中,精密加 5 mL 水,密封,振荡溶解,即得供试品溶液。

1.2.3 测定方法及系统适用性试验 将顶空进样瓶于 90 °C 预热 20 min,取 1 mL 瓶内顶部空气进样,记录色谱图。在“1.2.1”项色谱条件下,供试品、对照品溶液的色谱图见图 1,甲醇、二氯甲烷、异丙醚的 t_R 分别为 1.15、1.65、1.99 min,分离度为 8.82、4.88,理论板数均不低于 1.5×10^4 。

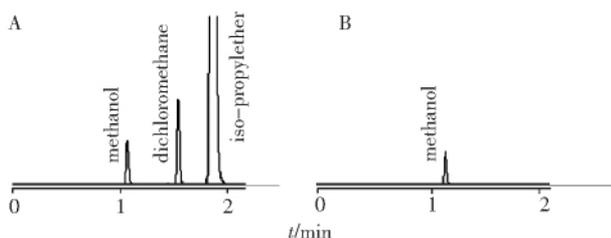


图1 对照品(A)和供试品(B)溶液的气相色谱图

Fig 1 GC chromatograms of control solution(A) and sample solution(B)

1.2.4 线性关系的考察 分别精密量取上述混合对照贮备液 2、4、5、6、8、10 mL 于 50 mL 量瓶中,加水定容。取上述系列浓度溶液,在“1.2.1”项色谱条件下分别进样,每个浓度测定 3 份,记录色谱图。以峰面积平均值为纵坐标、浓度为横坐标,进行线性回归。结果见表 1。

表1 线性范围与方程($n=3$)

Table 1 Regressive equations and linear range($n=3$)

Components	Regressive equation	r	Linear range/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
Methanol	$Y=47.86X-243.51$	0.9996	126.52~632.80
Dichloromethane	$Y=301.66X-19.19$	0.9994	2.40~12.02
Iso-propylether	$Y=71.16X-659.04$	0.9991	226.88~1134.40

1.2.5 精密度试验 取对照品溶液重复进样 6 次,计算甲醇、二氯甲烷、异丙醚峰面积的 RSD 分别为 2.0%、1.8%、3.1%。表明方法的精密度良好。

1.2.6 回收率试验 精密量取混合对照品贮备液 4、5、6 mL,分别置 50 mL 量瓶中,用水定容,作为对照品溶液 I、II、III。精密称取已知溶剂含量的原料药约 0.5 g,共 9 份,置 20 mL 顶空瓶中,分别精密加入对照品溶液 I、II、III 各 5 mL,各 3 份,密封,振荡溶解。分别进样测定,计算回收率(表 2)。

表2 3种溶剂回收率的测定结果($\% n=3$)

Table 2 Recoveries of three kinds of solvents($\% n=3$)

Components	C_{high}	C_{middle}	C_{low}	RSD
Methanol	99.5	100.1	101.5	1.0
Dichloromethane	100.4	102.1	99.7	1.2
Iso-propylether	97.5	99.8	100.6	1.6

1.2.7 检测限的测定 逐步稀释对照品溶液,当信噪比 $S/N \geq 3$ 时,确定检测限,甲醇、二氯甲烷、异丙醚的检测限分别为 1.5、2.4、0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

1.2.8 样品的测定 精密称取约 0.5 g 样品,按“1.2.2”项方法制得供试品溶液,按“1.2.1”项条件测定,用外标法计算有机溶剂的残留量(表 3)。

表3 样品中残留溶剂的测定结果($\% n=3$)

Table 3 Results of three kinds of solvents in samples($\% n=3$)

Batch No.	Methanol	Dichloromethane	Iso-propylether
20100101	0.10	-	-
20100102	0.11	-	-
20100103	0.12	-	-
Limit/ $\%$	0.30	0.06	0.50

2 讨论

根据盐酸法舒地尔的溶解性质,分别选择了水、DMF、DMSO 作为溶剂溶解样品,试验证明:盐酸法舒地尔在水和 DMSO 中有很好的溶解性,而在 DMF 中的溶解性较差。但 DMSO 的沸点为 189 °C,在 GC 分析中需采用程序升温法才能将其分离出来,而水的沸点相对较低,不会出现色谱峰,避免了溶剂对检测结果的干扰。

曾考察不同极性的 AT、FFAP、TM-5 等色谱柱,多次试验证明:AT、OV-1301 色谱柱能使待测溶剂间达到较好的基线分离且峰形尖锐,故最终选择 AT、OV-1301 色谱柱。

根据《中国药典》2005 年版^[3]和 ICH 的规定,甲醇、二氯甲烷、异丙醚均为对人体有害的有机溶剂。其中,甲醇和二氯甲烷的限度控制在 0.3% 和 0.06% 以下;但异丙醚属四类有机溶剂,尚无限度规定,参照其同系物乙醚和叔丁基甲基醚的残留量限度,暂控制在 0.5% 以下。

参考文献:

- [1] 孟祥军,齐杰,田莉. 盐酸法舒地尔的合成、药理和临床研究进展[J]. 沈阳医学院学报 2010,12(1):45-50.
- [2] 周海钧. 药品注册的国际技术要求[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:343.
- [3] 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 2005:54-57.

收稿日期:2010-11-15