

和比例的流动相系统,结果以乙腈-水(37:63)为流动相系统分离效果最佳,保留时间适当,重复性好,灵敏度高,辅料对测定无干扰。

本制备方法合理,含量测定方法专属性强,结果准确,表明所建标准可用于该制剂的质量控制。

[DOI] 10.3870/yydh.2011.01.028

[参考文献]

- [1] 周淑琴. 新型非甾体抗炎药洛索洛芬钠的研究进展[J]. 上海医药, 2008, 29(10): 468-469.
- [2] 秦荣新, 韦曦. 洛索洛芬钠凝胶剂的制备与质量控制[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(11): 1038-1039.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005. 附录 22.

- [4] 冀满丰. HPLC法测定洛索洛芬钠缓释片中主药的含量[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(12): 8-9.
- [5] 王志朝, 杜蓉, 张红, 等. 复方加替沙星壳聚糖凝胶的制备与质量控制[J]. 医药导报, 2007, 26(3): 287-288.
- [6] 雍德卿. 新编医院制剂技术[M]. 2版. 北京: 化学工业出版社, 2004. 166, 170.
- [7] 李海平, 黄军, 刘祖雄, 等. 盐酸莫西沙星涂膜剂的制备与质量控制[J]. 中国药业, 2009, 18(21): 39-40.
- [8] 王秀萍, 陈斌. 洛索洛芬钠缓释片体外释放特性研究[J]. 医药导报, 2007, 26(5): 490-492.
- [9] 唐黎明, 陈桂良. 洛索洛芬钠片溶出度测定及体内外相关性评价[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(6): 550-551.

顶空气相色谱法测定舒林酸中有机溶剂残留量

曹琳

(浙江省宁波市药品检验所, 315040)

[摘要] 目的 建立测定舒林酸中5种有机溶剂残留量的方法。方法 采用顶空气相色谱法,程序升温,初始温度为40℃,维持5 min后,以20℃·min⁻¹升温至200℃保持5 min,二甲亚砜为溶剂,色谱柱为DB-624毛细管柱(30 m×0.53 mm, 3 μm),载气为氮气, FID检测器,测定舒林酸中甲醇、乙醇、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷和甲苯5种有机溶剂残留量。结果 在确定的色谱条件下各组分能基线分离,线性关系良好,平均回收率为93.3%~108.8%。最低检测浓度为0.05~0.66 μg·mL⁻¹。结论 该方法灵敏度和准确度均达到有机溶剂残留量检测的要求,可用于舒林酸中5种有机溶剂残留量的测定。

[关键词] 舒林酸; 有机溶剂; 残留量; 色谱法, 气相, 顶空

[中图分类号] R971.1; R927.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2011)01-0090-02

舒林酸为吲哚乙酸盐非甾体抗炎药。作为活性极小的前体药,进入人体后代谢为硫化物,该硫化物可抑制环氧酶(抑制作用较母体药舒林酸强500倍)、减少前列腺素合成,具有抗炎、镇痛、解热的作用。国内仅两家企业生产该原料。考察其工艺路线,该药在合成中主要使用的有机溶剂有甲醇、乙醇、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯。为了有效控制产品质量,保证用药安全,笔者根据人用药品注册技术规定国际协调会议(ICH)^[1]对有机溶剂残留量测定的指导原则,参照文献^[2-4],采用顶空气相色谱法研究测定舒林酸原料中5种有机溶剂的残留量,方法简便灵敏,结果准确可靠。

1 仪器与试剂

Agilent 6890气相色谱仪; Agilent 7694E顶空进样

[收稿日期] 2010-02-23 [修回日期] 2010-03-29

[作者简介] 曹琳(1977-),女,湖北应城人,主管药师,硕士,主要从事药品检验工作。电话:(0)13858378306, E-mail

portial104@yahoo.com.cn

器; Chemstation工作站; 甲醇、乙醇、三氯甲烷均为色谱纯,1,2-二氯乙烷、甲苯均为分析纯; 舒林酸原料为国内2个企业的4批样品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱: DB-624毛细管柱(30 m×0.53 mm, 3 μm); 柱温: 程序升温,初始40℃维持5 min,以20℃·min⁻¹升温至200℃,保持5 min; 载气: 氮气(N₂),恒流流速: 4.0 mL·min⁻¹,分流比13:1,进样量1 mL,进样口温度: 250℃,检测器(FID)温度: 300℃; 顶空进样,顶空瓶平衡温度120℃,平衡时间20 min,定量环温度140℃,传输线温度145℃。

2.2 对照品储备液制备 精密称取甲醇、乙醇、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯适量,加二甲亚砜制成各含3.085, 4.547, 65.6, 7.7和94.0 μg·mL⁻¹的溶液作为对照品储备液。

2.3 系统适用性实验 取混合对照品储备液1.0 mL至10 mL量瓶中,加二甲亚砜稀释至刻度,摇匀,精密

量取 5 mL 置 20 mL 顶空瓶中, 密封, 按“2 1”项下条件进行测定。记录色谱图。结果各组分的分离度均符合规定, 柱效均 > 10 000。见图 1。

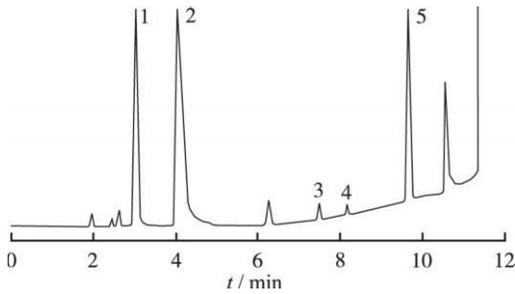


图 1 对照品溶液的气相色谱图

1. 甲醇; 2 乙醇; 3 三氯甲烷; 4 1, 2-二氯乙烷; 5 甲苯

2.4 线性关系考察 精密量取对照品储备液 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 加二甲亚砷稀释至刻度, 摇匀。分别精密量取上述对照品溶液及对照品储备液各 5 mL, 置 20 mL 顶空瓶中, 密封, 按“2 1”项下条件进行测定。记录色谱图。结果见表 1。结果表明, 在上述浓度范围内, 峰面积与浓度呈良好的线性关系。

表 1 5 种组分线性关系与线性范围

溶剂	线性方程	相关系数	线性范围 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
甲醇	$Y = 1.8070X - 0.0034$	0.9999	30.8~308.5
乙醇	$Y = 2.4172X - 0.9982$	0.9998	45.5~454.7
三氯甲烷	$Y = 0.7892X - 0.0510$	0.9996	1.3~65.5
1, 2-二氯乙烷	$Y = 4.5617X + 0.1348$	0.9997	0.2~7.5
甲苯	$Y = 10.3510X + 0.6814$	0.9999	9.4~940.0

2.5 精密度实验 取“2 3”项下对照品溶液, 重复进样 5 次, 甲醇、乙醇、三氯甲烷、1, 2-二氯乙烷和甲苯的日内精密度 RSD 分别为 1.9%, 3.1%, 5.4%, 7.1%, 2.3%; 日间精密度 RSD 分别为 2.1%, 3.5%, 5.7%, 6.9%, 3.4%。符合《中华人民共和国药典》附录^[2]要求。

2.6 加样回收率 取样品 2.0 g, 精密称定, 置 2.0 mL 量瓶中, 加入“2 3”项下对照品溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL 置 20 mL 顶空瓶中, 密封, 按“2 1”项下条件进行测定。结果 5 种溶剂的平均回收率 ($n = 3$) 分别为 97.4%, 102.7%, 93.3%, 108.8%, 103.5%; RSD 分别为 1.5%, 1.8%, 3.4%, 5.1%, 2.3%。

2.7 最低检出浓度 精密量取对照品溶液适量, 加二甲亚砷逐步稀释, 进样, 测定。当信噪比为 3 时, 甲

醇、乙醇、三氯甲烷、1, 2-二氯乙烷和甲苯的最低检出浓度分别为 0.31, 0.23, 0.66, 0.08 和 0.05 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.8 样品测定 取样品 2.0 g 精密称定, 置 20 mL 量瓶中, 加二甲亚砷溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL 置 20 mL 顶空瓶中, 密封, 按“2 1”项下条件进行测定。结果 4 批均未检出 1, 2-二氯乙烷和甲苯, 其余见表 2。

表 2 4 批样品测定结果

批号	甲醇	乙醇	三氯甲烷	甲苯	1, 2-二氯乙烷
080101	0.004	0.080
051201	0.004	0.110	0.005
051202	0.004	0.100	0.006
061201	0.004	0.110	0.005

“...”表示未检测出

3 讨论

各厂家在生产过程中涉及 I 类有机溶剂 1, 2-二氯乙烷, II 类有机溶剂甲醇、三氯甲烷、甲苯和 III 类溶剂乙醇。笔者就这 5 种有机溶剂残留量的测定方法进行了研究。《中华人民共和国药典》2005 年版^[2]中规定甲醇、乙醇、三氯甲烷、1, 2-二氯乙烷和甲苯安全限度分别为 0.3%, 0.5%, 0.006%, 0.0005% 和 0.089%。从 4 批样品测定结果来看, 均符合 2005 年版《中华人民共和国药典》^[2]的限度要求。

舒林酸在水中几乎不溶, 经实验, 采用二甲亚砷作为溶剂能完全溶解样品。采用顶空进样法, 避免直接进入样品对检测的干扰和对色谱柱的污染。本研究中需要分离检测的有机溶剂较多, 沸点差异大, 故选用毛细管柱程序升温。笔者曾采用 DB-624 和 HP-INNOWAX 色谱柱, 经比较, DB-624 分离效果更好。该方法灵敏度和准确度均达到有机溶剂残留量检测的要求, 可用于舒林酸中 5 种有机溶剂残留量的测定。

[DOI] 10.3870/ydyh.2011.01.029

[参考文献]

[1] 周海钧. ICH 三方协调指导原则 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 88-89.
 [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (二部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 54.
 [3] 何行玲, 常桃言. 毛细管气相色谱法测定尼美舒利残留溶剂 [J]. 医药导报, 2010, 29(2): 257-258.
 [4] 姚静, 吴建敏, 高家敏, 等. 顶空 GC 测定缙沙坦原料有机溶剂残留量 [J]. 中国药事, 2009, 23(7): 681-683.