

工作简报

顶空气相色谱法测定吡罗昔康原料药中有机溶剂残留量

彭炳先

(江西师范大学 化学化工学院, 南昌 330022)

摘要: 提出了顶空气相色谱法测定吡罗昔康原料药中残留的4种有机溶剂(乙醇、丙酮、氯仿和甲苯)的方法。分别选择65℃及30 min作为样品在顶空瓶中的平衡温度和平衡时间。选用Rtx-1毛细管色谱柱(0.25 mm×30 m, 0.25 μm)分离, 氢火焰离子化检测器测定。4种有机溶剂在10 min内能完全分离, 分离度大于1.5。4种有机溶剂的质量浓度在一定的范围内与其峰面积呈线性关系, 检出限(3S/N)在0.043~0.114 mg·L⁻¹之间。方法用于吡罗昔康原料药样品分析, 仅检出残留溶剂乙醇和丙酮。加标回收率在98.1%~101.7%之间。

关键词: 顶空气相色谱法; 吡罗昔康; 原料药; 有机溶剂

中图分类号: O657.7 文献标志码: A 文章编号: 1001-4020(2011)09-1060-03

Determination of Residual Organic Solvents in Raw Medicinal Piroxicam by Head-Space Gas Chromatography

PENG Bing-xian

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China)

Abstract: Four residual organic solvents, including ethanol, acetone, chloroform and toluene, in raw medicinal piroxicam were determined by head-space GC. The temperature and time chosen for equilibration of the sample in the head-space vessel were 65℃ and 30 min respectively. Capillary chromatographic column, Rtx-1 (0.25 mm×30 m, 0.25 μm) was used for the separation, and hydrogen FID was adopted in the determination. Under the optimum conditions, the 4 organic solvents were separated within 10 min, and the separation factor attained was more than 1.5. Linear relationships between values of peak area and mass concentration of the 4 organic solvents were obtained in definite ranges, with detection limit (3S/N) in the range of 0.043–0.114 mg·L⁻¹. The proposed method was applied to the analysis of raw medicinal piroxicam, both ethanol and acetone was detected. Values of recovery found by standard addition method were ranged from 98.1% to 101.7%.

Keywords: Head-space gas chromatography; Piroxicam; Raw medicinal; Organic solvent

吡罗昔康为非甾体抗炎药, 具有镇痛、抗炎及解热作用。可用于缓解各种关节炎及软组织病变的疼痛和肿胀的对症治疗^[1]。人用药品注册要求中国际协调会(ICH)规定了69种组分作为药品中, 残留溶剂的检测对象, 并规定了各组分在药品中的残留

限度^[2]。目前还没有发现关于吡罗昔康原料药中有机溶剂残留检测方法的报道。

本工作在文献[3-4]基础上, 用顶空气相色谱法测定吡罗昔康原料药中有机溶剂残留量。

1 试验部分

1.1 仪器与试剂

GG-2014型气相色谱仪, 配氢火焰离子化检测

收稿日期: 2010-06-08

作者简介: 彭炳先(1970-), 男, 江西南昌人, 硕士, 讲师, 研究方向为药物分析。

器, Easy 3000 色谱工作站, 20 mL 带有密闭塞的顶空瓶。

内标溶液: 移取适量正丁醇置于 250 mL 容量瓶中, 用二甲基甲酰胺定容, 摇匀, 此内标液中正丁醇的质量浓度为 $1.6452 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

混合标准储备溶液: 移取适量乙醇、丙酮、三氯甲烷和甲苯置于 50 mL 容量瓶中, 用内标溶液稀释定容, 配成质量浓度分别为 15.9, 7.36, 13.9, $8.91 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混合标准储备溶液。

混合标准溶液: 移取混合标准储备溶液 0.50 mL 于 100 mL 容量瓶中, 用内标溶液稀释至刻度, 摇匀备用。此标准溶液中乙醇、丙酮、三氯甲烷和甲苯分别为 79.5, 36.8, 69.4, $44.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

试剂均为色谱纯。

1.2 色谱条件

Rtx-1 色谱柱 ($0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m}$, $0.25 \mu\text{m}$); 载气为高纯氮气(纯度不小于 99.999%), 载气流量为 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 氢火焰离子化检测器温度 $200 \text{ }^\circ\text{C}$, 进样口温度 $150 \text{ }^\circ\text{C}$, 分流比为 1 比 1。顶空样品瓶温度为 $65 \text{ }^\circ\text{C}$, 样品环温度 $85 \text{ }^\circ\text{C}$, 传输线温度 $85 \text{ }^\circ\text{C}$, 样品平衡时间为 30 min, 进样环体积 1 mL。程序升温: 起始温度 $30 \text{ }^\circ\text{C}$, 保持 1 min; 以 $3 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 速率升温至 $60 \text{ }^\circ\text{C}$, 保持 1 min; 再以 $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 速率升温至 $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

1.3 试验方法

将吡罗昔康原料药试样 1.000 g 放于 25 mL 容量瓶中, 用内标溶液超声溶解并定容, 摇匀。

移取混合标准溶液和试样溶液各 5.00 mL 于 20 mL 顶空瓶中加盖密封, 在色谱条件下进样测定。

2 结果与讨论

2.1 溶剂的选择

吡罗昔康易溶于碱和吡啶, 微溶于乙醇, 不溶于水。经试验, 丙酮、乙醇、氯仿、甲苯及供试品在二甲基甲酰胺中溶解性良好, 试验选择二甲基甲酰胺为溶剂。

2.2 顶空平衡时间和温度的选择

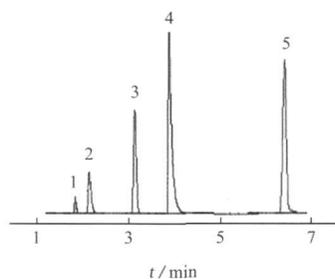
取供试品溶液分别在 55, 65, 75, $85 \text{ }^\circ\text{C}$ 下平衡 30 min 后进样测定, 结果表明: 平衡温度升高, 峰面积有所增大, 根据 Raoult 定律, 组分的饱和蒸气压随平衡温度的增高而变大。但考虑到平衡温度过

高, 可能引起顶空瓶密封不严, 试验选取 $65 \text{ }^\circ\text{C}$ 作为平衡温度。

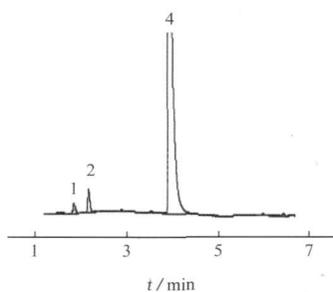
顶空平衡的时间与被测成分从液相到气相的扩散速度有关。取供试品溶液在 $65 \text{ }^\circ\text{C}$ 分别平衡 20, 30, 40, 50 min 后, 注入气相色谱仪测定, 结果表明: 平衡 30 min 后, 各色谱峰的峰面积基本不变。试验选择平衡时间为 30 min。

2.3 色谱图

在色谱条件下进样测定混合标准溶液、吡罗昔康片试样溶液, 所得 5 种溶剂的色谱图见图 1。



(a) 混合标准溶液



(b) 吡罗昔康片试样溶液

1—乙醇; 2—丙酮; 3—氯仿;
4—正丁醇(内标); 5—甲苯

图 1 有机溶剂的色谱图

Fig. 1 Chromatograms of the organic solvents

由图 1 可知: 乙醇、丙酮、氯仿、甲苯与内标物正丁醇的分离度大于 1.5。

2.4 标准曲线及检出限

用内标溶液配制混合标准溶液系列, 按试验方法顶空进样分析, 分别以各有机溶剂与内标物的峰面积比值 y 为纵坐标, 各有机溶剂的质量浓度 x 为横坐标, 绘制标准曲线, 结果见表 1。

乙醇、丙酮、三氯甲烷和甲苯的检出限 ($3S/N$) 分别为 0.114, 0.043, 0.056, $0.072 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 测定下限 ($10S/N$) 分别为 0.380, 0.143, 0.187, $0.240 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

表 1 线性范围、线性回归方程及相关系数

Tab. 1 Linearity ranges, linear regression equations and correlation coefficients

溶剂	线性范围 $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	线性回归方程	相关系数
乙醇	0.795~318.0	$y = 0.4120x + 0.007$	0.9992
丙酮	0.368~147.2	$y = 8.3764x + 0.004$	0.9997
氯仿	0.694~278.0	$y = 13.228x + 0.0236$	0.9995
甲苯	0.445~178.2	$y = 19.546x + 0.0633$	0.9993

2.5 方法的回收率

按试验方法对样品溶液测定 6 次, 由色谱图 1(b) 可知: 吡罗昔康原药样品残留溶剂中不含氯仿和甲苯。乙醇、丙酮测定结果的相对标准偏差分别为 2.4%, 1.2%。在吡罗昔康试样中分别加入一定量的混合标准溶液, 用内标液溶解并定容, 作为供试品溶液, 按试验方法进行回收试验, 结果见表 2。

表 2 回收试验结果($n=6$)

Tab. 2 Results of test for recovery

溶剂	本底值 $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	加入量 $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	回收量 $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	回收率 /%
乙醇	52.00	81.86	80.31	98.1
丙酮	31.20	55.29	56.23	101.7
氯仿	-	70.42	69.57	98.8
甲苯	-	44.18	43.87	99.3

(上接第 1059 页)

水平的环氧乙烷标准溶液, 吸附 30 min 后, 按试验方法进行采集和萃取, 按气相色谱条件测定采样器内 2-溴乙醇的含量, 换算成环氧乙烷。环氧乙烷的回收率及精密度结果见表 1。

表 1 回收试验结果($n=6$)

Tab. 1 Results of test for recovery

采样器编号	标准加入量 $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	回收量 $\rho / (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	回收率 /%	RSD /%
采样器 1	3.97	3.67	92.3	1.7
采样器 2	7.94	7.19	90.5	4.9
采样器 3	15.88	13.46	84.8	1.1
采样器 4	23.82	19.49	81.8	1.9
采样器 5	31.76	26.55	83.6	2.3

2.5 样品分析

在干燥器中放一个 25 mL 烧杯, 加入一定量的环氧乙烷标准溶液, 密闭干燥器。在其中放入 6 个 3551 采样器, 采样 240 min, 取出采样器。按试验方

2.6 样品分析

根据试验方法对 8 个生产企业、16 个批次吡罗昔康供试样品进行分析。结果表明: 所有样品中都检测出残留溶剂乙醇和丙酮, 均未检测出氯仿和甲苯。其中丙酮的质量分数范围为 0.026% ~ 0.13%; 乙醇的质量分数范围为 0.048% ~ 0.21%。

根据中国药典(二部)^[3] 和 ICH 规定^[2], 乙醇和丙酮属于第 3 类溶剂, 药物中此类溶剂的残留量(质量分数)应小于 0.5%; 氯仿和甲苯属于第二类溶剂, 其残留量应分别小于 0.006% 和 0.089%。

以上结果表明, 吡罗昔康原药中丙酮、乙醇、氯仿和甲苯残留量均符合规定要求。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中国药典(二部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000: 983.
- [2] ICH 三方协调指导原则 [M]. 周海钧译. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 8-89.
- [3] 中华人民共和国药典委员会. 中国药典(二部) 附录 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 54.
- [4] 胡昌勤, 刘颖. 中国药典(二部) 残留溶剂检查法介绍 [J]. 中国药品标准, 2005, 6(3): 52.

法进行采集和萃取, 按气相色谱条件测定采样器中 2-溴乙醇的含量, 换算为环氧乙烷的含量, 6 个平行样的测定结果分别为 534.0, 545.7, 523.2, 517.0, 501.2, 484.7 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 相对标准偏差为 4.3%。

试验结果表明: 本方法以徽章式扩散型被动式环氧乙烷采样器采集了空气中环氧乙烷, 经二氯甲烷-甲醇(10+90)溶液萃取后用气相色谱法测定, 方法重现性好, 准确性高, 适用于生产环境中环氧乙烷的测定。

参考文献:

- [1] GBZ/T 160.58-2004 工作场所空气有毒物质测定 环氧化物[S].
- [2] 李小平, 张似蓉. 气相色谱法测定空气中环氧乙烷[J]. 预防医学文献信息, 1999, 2(5): 156-157.
- [3] 李克方, 楼建芳, 邱光正. 顶空气相色谱法测定空气中环氧乙烷[J]. 山东化工, 1998, 5: 16-17.