

毛细管气相色谱法测定羟尼酮中有机溶剂残留量

马晓金^{1,2}, 熊婧¹, 张才煜¹

(1. 中国药品生物制品检定所, 北京 100050; 2. 江苏省徐州药品检验所, 徐州 221006)

摘要 目的: 建立羟尼酮中甲醇、二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺的残留量的测定方法。方法: 采用溶液直接进样法测定羟尼酮中有机溶剂残留量。使用 DB-624 柱 (30 m × 0.53 mm, 3 μm); 以高纯氮气为载气; 以 FID 为检测器。结果: 甲醇、二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺具有良好的线性; 精密度的相对标准偏差均小于 2%, 平均回收率在 98.83% ~ 103.70% 之间。结论: 此方法简单、准确, 灵敏度高, 可用于羟尼酮中甲醇、二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺的残留溶剂的测定。

关键词: 羟尼酮; 毛细管气相色谱法; 残留溶剂

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)03-0478-02

CGC Determination of residual organic solvents in Hydronidone

MA Xiao-jin^{1,2}, XIONG Jing¹, ZHANG Cai-yu¹

(1. National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products Beijing 100050, China)

2. Xuzhou Jiangsu Province Institute for Drug Control Xuzhou 221006 China)

Abstract Objective To develop a capillary gas chromatography method for the determination of residual organic solvents in Hydronidone. **Methods** Residual organic solvents in Hydronidone were determined by directed injection on a DB-624 capillary column (30 m × 0.53 mm, 3 μm) and at a FID detector. Nitrogen was used as the carrier gas. **Results** The calibration curves of methanol, dichloromethane and *N,N*-dimethylformamide showed good linearity. The RSDs of precision were all less than 2%. The average recoveries were between 98.83% - 103.70%. **Conclusion** The method is simple accurate and sensitive. It can be used for the determination of the residual organic solvents in Hydronidone.

Key words Hydronidone; capillary gas chromatography; residual organic solvents

羟尼酮是治疗肝纤维化的新化合物, 为国家一类新药。该药生产工艺上采用了化学合成的方法, 在合成过程中使用了甲醇、二氯甲烷和 *N,N*-二甲基甲酰胺等有毒性的有机溶剂。为确保药品的安全、有效和质量可控, 本文首次建立了毛细管气相色谱法测定羟尼酮中有机溶剂残留量的方法并进行了考察, 采用内标法进行计算, 方法简单、准确、灵敏度高, 分析结果令人满意。

1 仪器与试剂

Agilent 6890 气相色谱仪, FID 检测器, ChemStation 工作站; Mettler AE 240 电子天平; 正丙醇为分析纯, 其他试剂均为色谱纯, 实验用水为超纯水。

2 色谱条件

色谱柱: DB-624 [30 m × 0.53 mm I.D., 3 μm (film)]; 载气为高纯氮气, 氮气流速: 5.0 mL ·

min⁻¹; 检测器: FID, 检测器温度: 240 °C, 进样口温度: 200 °C, 程序升温: 40 °C 保持 5 min 以 10 °C · min⁻¹ 升温至 200 °C, 进样量: 1 μL, 分流比: 5:1。

3 溶液的配制

3.1 内标溶液 精密称定正丙醇 250 mg 置 500 mL 量瓶中, 用二甲亚砜稀释至刻度, 摇匀, 即得。

3.2 对照品溶液 精密称定甲醇 150 mg 二氯甲烷 30 mg *N,N*-二甲基甲酰胺 44 mg 置同一 50 mL 量瓶中, 用内标溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为储备液。分别精密量取 1, 2, 5, 10, 15, 20 mL 置 50 mL 量瓶中, 用内标溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得对照品溶液 a, b, c, d, e, f。

3.3 供试品溶液 精密称取供试品 0.5 g 置 5 mL 量瓶中, 加内标溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

3.4 加样回收溶液 分别取“3.2”项下的储备液 2 mL 置 25 mL 量瓶中, 5 mL 置 50 mL 量瓶中, 3 mL 置 25 mL 量瓶中, 加内标溶液稀释至刻度, 制成低、中、高 3 种浓度的对照品溶液。分别精密称取 3 份供试品 0.5 g 置 5 mL 量瓶中, 分别加入上述 3 种不同浓度的对照品溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

3.5 空白溶液 二甲亚砆。

4 方法与结果

4.1 系统适用性 取“3.2”项下的对照品溶液 c 按上述色谱条件进行检测, 色谱图见图 1(A), 在所得的色谱图中, 各组分峰的理论塔板数均大于 10000 各相邻峰的分度均大于 5。

4.2 线性关系考察 取“3.2”项下的系列对照品溶液, 按上述色谱条件进行检测。以对照品溶液的浓度 X 为横坐标, 组分峰面积与内标溶液峰面积的比值 Y 为纵坐标绘制标准曲线, 进行线性回归, 结果甲醇、二氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺的回归方程分别为:

$$Y = 0.4079X + 2.9 \times 10^{-3} \quad r = 0.9999$$

$$Y = 0.0942X + 7 \times 10^{-4} \quad r = 0.9999$$

$$Y = 0.0393X + 5 \times 10^{-5} \quad r = 0.9999$$

线性范围分别为 0.0567 ~ 1.1346 0.0106 ~ 0.2126 0.0178 ~ 0.3563 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

4.3 精密度试验 取“3.2”项下对照品溶液 c 按

上述色谱条件进行检测, 连续进样 6 次, 计算甲醇、二氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺峰面积的 RSD 分别为 0.29%, 1.73%, 0.30%。

4.4 最低检测限和定量限 将对照品溶液 a 逐步稀释, 在信噪比为 3 ($S/N = 3$) 时作为有机溶剂的检测限, 信噪比为 10 ($S/N = 10$) 时作为有机溶剂的定量限; 测得甲醇、二氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺的检测限分别为 0.567, 0.797, 1.336 ng 定量限分别为 1.702, 2.658, 4.454 ng。

4.5 加样回收率试验 取“3.4”项下的加样回收溶液, 各浓度平行 3 份, 按上述色谱条件进行检测, 记录色谱图, 以标准溶液加入法计算的检测量减去本底, 与加入量相比算得回收率, 结果见表 1。

表 1 加样回收试验结果 (% , $n = 3$)

有机溶剂 (solvent)	低浓度 (low concentration)		中浓度 (middle concentration)		高浓度 (high concentration)	
	平均回收率	RSD	平均回收率	RSD	平均回收率	RSD
	(mean recovery)	(%)	(mean recovery)	(%)	(mean recovery)	(%)
甲醇 (methanol)	100.15	0.62	98.83	1.71	98.88	1.15
二氯甲烷 (dichloromethane)	103.70	1.52	100.97	2.44	99.19	2.38
N,N -二甲基 甲酰胺 (n,n - dimethylformamide)	100.43	0.80	100.84	1.35	101.51	0.70

4.6 样品测定 取“3.2”项下对照品溶液 c 和“3.3”项下供试品溶液, 按上述色谱条件进行检测, 供试品色谱图见图 1(B)。取平均值作为测定结果, 甲醇的含量为 0.0468%, 二氯甲烷未检出, N,N -二甲基甲酰胺未检出。

5 讨论

5.1 色谱柱的选择 在所检测的 3 种残留溶剂中, 甲醇和二氯甲烷沸点较低, N,N -二甲基甲酰胺沸点较高, 极性相差也较大, 故采用中等极性色谱柱 DB-624。

5.2 溶剂的选择 由于 N,N -二甲基甲酰胺沸点较高, 故采用二甲亚砆作溶剂, 所测定的残留溶剂均在二甲亚砆之前出峰。

参考文献

- 1 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH 药品注册的国际技术要求·质量部分) 79
- 2 ChP(中国药典). 2005. Vol II (二部): Appendix(附录) VIII P

(本文于 2008 年 3 月 31 日收到)

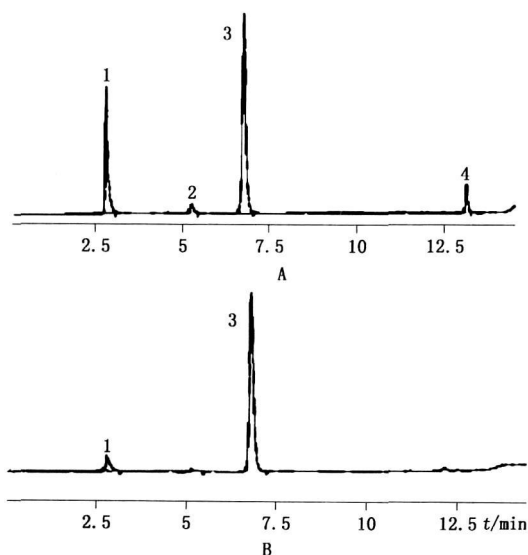


图 1 对照品溶液(A)和供试品溶液(B)色谱图

Fig 1 Chromatograms of reference standard solution(A) and sample solution(B)

1 甲醇 (methanol) 2 二氯甲烷 (dichloromethane)

3 内标正丙醇 (n -propyl alcohol internal standard)

4 N,N -二甲基甲酰胺 (n,n -dimethylformamide)