

气相色谱法测定盐酸阿夫唑嗪中 5 种有机溶剂残留量

郝广启, 祝文书, 刘延奎, 沈庆钦, 王淼

(山东鲁南制药集团, 临沂 276006)

摘要 目的: 建立盐酸阿夫唑嗪中 5 种有机溶剂残留量的分离测定方法。方法: 采用内标法分流进样毛细管气相色谱法, FID 检测器, 色谱柱为 DB-624 毛细管柱 (30 m × 0.53 mm × 3.0 μm), 载气为氮气, 程序升温: 在 40℃ 下保留 5 min, 然后以 50℃ · min⁻¹ 的速率升至 200℃, 至少保持 11 min, 进样口温度 160℃, 检测器温度 280℃, 分流比为 5:1。测定盐酸阿夫唑嗪原料中甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺的残留量。结果: 5 种有机溶剂完全分离, 样品中潜在杂质不干扰 5 种有机溶剂检测, 线性关系良好, 加样回收率结果理想。结论: 本法灵敏、准确、快捷, 适用于盐酸阿夫唑嗪中有机溶剂残留量的检测。

关键词: 盐酸阿夫唑嗪; 有机溶剂残留量; 内标法定量; 气相色谱法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)03-0498-03

GC-FID quantitative determination of five residual solvents in alfuzosin hydrochloride

HAO Guang-qi, ZHU Wen-shu, LIU Yan-ku, SHEN Qing-qin, WANG Miao

(Lunan Pharmaceutical Group of Shandong Linyi 276006 China)

Abstract Objective To establish a method for determination of five residual solvents in alfuzosin hydrochloride. **Methods** The residual solvents in alfuzosin hydrochloride which are methanol, ethanol, acetone, dichloromethane and *N,N*-dimethylformamide were quantitatively determined by GC with internal standard method on DB-624 column with FID detector, using nitrogen as the carrier gas. The column temperature is initially maintained at 40℃ for five minutes, then increased at a rate of 50℃ per minute to 200℃, and maintained at 200℃ for at least 11 minutes. The injection temperature was maintained at 160℃. The detector temperature was maintained at 280℃. The split ratio was 5:1. **Results** Five residual solvents were completely separated and excellent linearity and recoveries were obtained. **Conclusion** The method is sensitive, accurate, rapid and suitable for quality control.

Key words alfuzosin hydrochloride; residual solvents; internal standard method determination; GC

盐酸阿夫唑嗪是一种喹唑啉类衍生物, 为选择性地阻断分布于膀胱、尿道和前列腺三角区的突触后 α₁ 肾上腺素受体, 拮抗该受体介导的下泌尿道平滑肌收缩, 从而改善良性前列腺增生患者排尿困难的相关症状。本品在合成过程中使用了甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷和 *N,N*-二甲基甲酰胺等多种有机溶剂, 溶剂残留量的检测方法国内未见报道。本文建立气相色谱内标法同时测定上述 5 种有机溶剂, 方法灵敏、准确、快捷, 可用于有机溶剂的定量分析。

1 仪器与试剂

Shimadzu GC-2010 气相色谱仪 (日本岛津公司)。甲醇、无水乙醇、丙酮、二氯甲烷和 *N,N*-二

甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷均为分析纯, 水为二次重蒸水, 盐酸阿夫唑嗪样品为本公司自制 (批号: 080301, 080302, 080303)。

2 气相色谱条件

色谱柱: DB-624 毛细管气相色谱柱 (30 m × 0.53 mm × 3.0 μm); 检测器: FID; 载气: 氮气; 进样口温度: 160℃; 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 进样量: 1.0 μL; 分流比为 5:1; 柱温: 在 40℃ 下保留 5 min, 然后以 50℃ · min⁻¹ 的速率升至 200℃, 至少保持 11 min; 检测器温度: 280℃; 尾吹: 30 mL · min⁻¹。

3 溶液的制备

3.1 内标溶液 取二甲基亚砷适量, 精密称定, 加

水溶解并稀释成 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 摇匀, 作为内标溶液。

3.2 对照品储备液 依次称取甲醇约 300 mg 乙醇约 500 mg 丙酮约 500 mg 二氯甲烷约 60 mg DMF 约 88 mg 均精密称定, 置于 500 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品储备液。

3.3 供试品溶液 称取盐酸阿夫唑嗪约 1.0 g 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 加水适量使其溶解, 加内标溶液 1.0 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

3.4 对照品溶液 精密量取对照品储备液 5.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加内标溶液 1.0 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

4 专属性试验

依“3”项下配制对照品溶液和供试品溶液, 分别进样对照品溶液、供试品溶液、供试品溶液和对照品溶液二者的混合溶液, 得 GC 色谱图, 见图 1。结果显示: 5 种有机溶剂间分离度均大于 2.0 样品中潜在杂质不干扰 5 种有机溶剂检测。

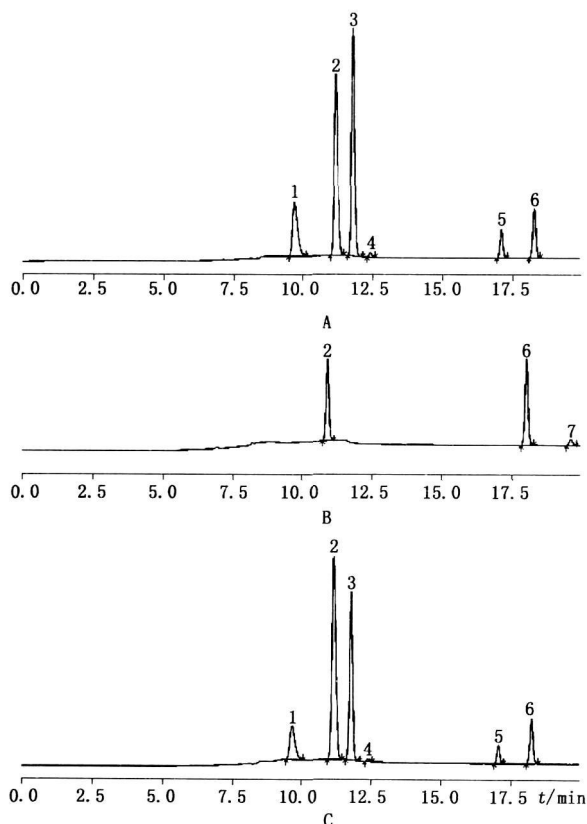


图 1 对照品溶液 (A)、供试品溶液 (B) 和对照品与样品混合溶液 (C) 气相色谱图

Fig 1 GC chromatograms of standard solution (A), sample solution (B) and mixed solution of standard and sample (C)

1 甲醇 (methanol) 2 乙醇 (ethanol) 3 丙酮 (acetone) 4 二氯甲烷 (dichloromethane) 5 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 6 内标二甲亚砜 (DMSO, internal standard) 7 未知杂质 (unknown impurity)

5 线性试验

依次精密量取标准储备溶液各 0.1, 0.5, 2.0, 3.5, 5.0, 6.5, 8.0 mL, 分置于 10 mL 量瓶中, 再依次各精密加入内标溶液 1.0 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀。分别进样分析, 以各待测残留溶剂与内标峰面积比为纵坐标 (Y), 各待测残留溶剂浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标 (X) 进行线性回归, 得回归方程。结果见表 1。

表 1 回归方程与线性范围

Tab 1 Linear range and regression equations of calibration curve

溶剂 (solvents)	回归方程 (regression equations)	r	线性范围 (linear range) $/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
甲醇 (methanol)	$Y = 0.0052X - 0.0046$	0.9999	6.01~480.8
乙醇 (ethanol)	$Y = 0.0076X - 0.0081$	0.9999	10.036~802.88
丙酮 (acetone)	$Y = 0.0064X + 0.0385$	0.9997	10.044~803.52
二氯甲烷 (dichloromethane)	$Y = 0.0006X - 0.0018$	0.9996	26.44~105.76
<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺 (DMF)	$Y = 0.0068X - 0.0146$	0.9995	1.76~140.8

6 定量限和检测限

依本方法所确定的试验条件, 精密称取甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、DMF 适量, 加水稀释配制成一系列浓度溶液, 依法进样分析, 当 $S/N = 10 \pm 1$ 时, 即为该溶剂定量限, 结果分别为 10.10, 7.29, 4.92, 24.59, 4.20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。当 $S/N = 3 \pm 1$ 时, 即为该溶剂检测限, 结果分别为 2.91, 2.08, 1.38, 6.94, 1.36 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

7 精密度试验

7.1 系统重复性 按照“3.4”项下方法配制 1 份对照品溶液, 在确定的色谱条件下连续进样 6 次, 甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷和 DMF 与内标峰面积比值的 RSD 分别为 1.7%, 2.0%, 3.3%, 3.3%, 0.55%。

7.2 方法重复性 按照“3.4”项下方法配制 1 份对照品溶液, “3.3”项下方法配制 6 份供试品溶液, 在确定的色谱条件下测定, 乙醇平均含量为 0.17%, RSD 为 3.6%, 其他溶剂未检出。

7.3 中间精密度 A、B 两人分别于第 1 d 各按照“3”项下方法配制 1 份对照品溶液和 6 份供试品溶液, A 于第 2 d 再配制 1 份对照品溶液和 6 份供试

品溶液, 计算样品中各残留溶剂的含量及 RSD, 结果乙醇平均含量为 0.097%, RSD 为 4.4%, 其他溶剂未检出。

8 回收率试验

按照“3.3”项下方法配制供试品溶液 1 份, 作为空白溶液; 另再称取样品 1.0 g 精密称定, 共 9 份, 分别置于 10 mL 量瓶中, 分别加入适量水使其溶解, 按中国药典附录指导原则中规定^[1], 以各溶剂检查限度的 80%, 100%, 120%, 依次精密加入对照品储备液 4.0 5.0 6.0 mL 各 3 份, 再依次精密加入内标溶液各 1.0 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀。在确定的色谱条件下测定, 按内标法以峰面积计算回收率。结果见表 2。

表 2 回收率试验结果 (n = 9)
Tab 2 The results of recovery test

溶剂 (solvents)	样品中已知量 (known) /mg	加入量 (added) /mg	平均回收率 /% (average recovery)	RSD /%
甲醇 (methanol)	0	2.404	99.5	1.72
	0	3.005		
	0	3.606		
乙醇 (ethanol)	1.082	4.0144	102.4	1.14
	1.0843	5.018		
	1.0167	6.0216		
丙酮 (acetone)	0	4.0176	98.4	2.20
	0	5.022		
	0	6.0264		
二氯甲烷 (dichloromethane)	0	0.704	99.0	2.42
	0	0.88		
	0	1.056		
N,N-二甲 基酰胺 (DMF)	0	0.5288	99.2	3.18
	0	0.661		
	0	0.7932		

9 稳定性试验

按照“3.4”项下方法配制对照品溶液 1 份, 在确定的色谱条件下, 分别于 0, 1, 2, 4, 8 h 进样分析, 甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷和 DMF 与内标峰面积比值的 RSD 分别为 1.7%, 3.7%, 4.4%, 4.2%, 2.3%, 说明对照品溶液在 8 h 内稳定。

10 耐用性试验

通过改变柱温起始温度 (±5 °C)、终点温度 (±5 °C)、升温速率 (±5 °C · min⁻¹)、载气柱流量 (±0.2 mL · min⁻¹)、起始温度保持时间 (±1 min), 取对照品溶液依法进样分析, 考察相邻溶剂间的分离度。结果分离度均大于 2.0 各待测有机溶剂理论塔板数均不低于 10000 说明方法耐用性良好。

11 样品测定

按照“3.3”和“3.4”项下方法分别配制 3 批供试品溶液和对照溶液 1 份, 在确定的色谱条件下进样分析, 记录色谱图, 按内标法以峰面积计算样品中残留溶剂量。结果 3 批样品 (批号 080301, 080302, 080303) 中均未检测出甲醇、丙醇、二氯甲烷和 DMF; 乙醇残留量分别为 0.11%, 0.12%, 0.11%。

12 讨论

12.1 试验选择了正丙醇、乙酸乙酯, 在确定的色谱条件下, 其与待测有机溶剂分离度不太好, 考虑到内标物需与样品及溶剂水有良好的溶解性, 故选择二甲基亚砷作内标物, 且其与待测有机溶剂分离度大于 6 完全满足要求。

12.2 本方法对盐酸阿夫唑嗪中潜在的水溶性毒性试剂丙烯腈亦有很好的分离度和柱效, 可对其同时检测。见图 2。

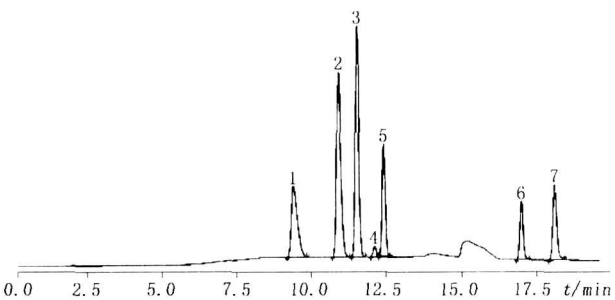


图 2 对照品溶液中加入丙烯腈气相色谱图
Fig 2 GC chromatogram of standard solution spiked with acrylonitrile
1. 甲醇 (methanol) 2. 乙醇 (ethanol) 3. 丙酮 (acetone) 4. 二氯甲烷 (dichloromethane) 5. 丙烯腈 (acrylonitrile) 6. N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 7. 内标二甲基亚砷 (DMF, internal standard)

参考文献

1 ChP(中国药典). 2005. Vol II (二部): 172
(本文于 2009 年 1 月 19 日收到)