

顶空气相色谱法测定头孢曲松钠中有机溶剂的残留

陈 飞¹ 陈华娇²

(1.福建省福抗药业股份有限公司 福建 福州 350002 ;

2.福建省妇幼保健院 福建 福州 350001)

摘 要: 目的: 本文建立顶空气相色谱法测定头孢曲松钠样品中残留溶媒含量的方法。方法: 实验以正丙醇为内标物, 采用SPB-1弹性石英熔融毛细管柱(30m×0.25mm×1.0μm), 载气: 氮气, 流量1.2mL/min, 柱温(程序升温): 初始柱温40℃, 保持时间7min; 升温速率8℃/min, 终点温度120℃, 保持时间5min; FID检测器, 温度250℃; 气化室温度200℃。结果: 甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、正丙醇、乙酸乙酯在一定浓度范围内峰面积有良好的线性关系($r>0.999$), 加标回收率为97%~104%, 相对标准偏差均小于1%, 最低检出限小于0.5μg/L。结论: 本法操作简便, 结果准确, 适用于头孢曲松钠中残留溶媒的分析确证。

关键词: 头孢曲松钠; 残留溶媒; 顶空气相色谱

中图分类号: O657.71 文献标识码: A 文章编号: 1009-8143(2010)03-0049-04

Determination of Residual Solvents in Ceftriaxone Sodium by Head-Space Capillary Gas Chromatography

Chen Fei¹, Chen Hua-Jiao²

(1.FuKang Pharmaceutical Co.Ltd,FuZhou,Fujian350002,China;

2.Fujian Maternal and Child Care service Centres,FuZhou,Fujian350001,China)

Abstract: To establish a method of the head-space capillary gas chromatography for determination of residual solvents in ceftriaxone sodium. The test used 1-propanol as internal standard preparation and uses SPB-1 column (30m×0.25mm×1.0μm). Carrier gas: nitrogen, flow rate: 1.2mL/min, rate of diversion: 1:50; Temperature of column (temperature program): temperature of string point: 40℃, retention time: 7min; rate of the rise of temperature: 8℃/min; Temperature of the end point: 120℃, retention time: 5min. The temperatures set for injector and FID detector were 200℃ and 250℃ respectively. Result: within a certain extent, the peak area of methanol, ethanol, acetonitrile, acetone, iso-propanol, dichloromethane, ethyl acetate had a good linear ($r>0.999$), and the recoveries ranged from 97% to 104% with relative standard deviations between 0.41% and 0.90% for different residues. The limit of detection was less than 0.5μg/L for all the residue. Conclusion: this method was easy to operate with precise results, which established a reliable method for the control of residue solvent of ceftriaxone sodium.

Keywords: ceftriaxone sodium; residual; head-space capillary gas chromatography

头孢曲松钠是半合成的第三代头孢菌素, 生产工艺过程中使用了第2类溶剂甲醇、二氯甲烷及第3类溶剂丙酮、乙醇等应限制的溶剂, 过去在新药申报中往往不太重视生产过程是否使用了第2、3类溶剂, 只检测最后结晶所用的溶剂。目前国际上对有机溶剂残留的检测与控制已相当重视^[1-2]。新

药质量标准的技术要求甲醇<3000μg/g, 二氯甲烷<600μg/g, 丙酮<5000μg/g^[3], 所以在工艺中如使用了应限制的溶剂, 应在质量研究中注意检测其残留量, 将该项检测订入质量标准^[4]。本文采用顶空气相色谱法检测头孢曲松钠成品中有机溶剂残留量, 以峰面积内标法定量, 内标物为正丙醇, 我们

收稿日期 2010-2-24

作者简介 陈飞(1982-) 男, 助理工程师, 从事色谱分析工作。Email: huifei7891831@163.com

将药品中通常存在 7 种溶剂残留作为对照物, 分析在优化条件下 7 种溶剂残留的分离情况, 此 7 种对照物为甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯。试验表明: 该方法无需进行预处理, 具有方法简便、快速、稳定、准确度高等优点。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

日本岛津 GC-2010 气相色谱仪; 日本岛津 AOC-5000 顶空进样器; 日本岛津 GC solution 2.30 色谱工作站。

甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、正丙醇、乙酸乙酯均为色谱纯, 水为二次蒸馏水; 头孢曲松钠 (由某药业有限公司生产, 批号为 1# ~ 4#)。

1.2 试液制备与样品前处理

内标液的制备: 精确量取 1mL 的正丙醇于 1000mL 的容量瓶中, 用水稀释至刻度, 保存于 4℃ 的冰箱, 每周更换。

对照品溶液的制备: 分别精确量取 0.2mL 的甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯于 200mL 的容量瓶中, 用内标液稀释至刻度, 保存于 4℃ 的冰箱, 每周更换。

样品的前处理: 精确称取约 0.5g 的样品于 20mL 的顶空瓶中, 用 10mL 的内标液稀释溶解, 压盖密封。

1.3 色谱条件

色谱条件: 毛细管: SPB-1 (30m × 0.25mm × 1.0μm), 进样口温度 200℃, FID 检测器, 检测器温度 250℃, 载气: 氮气, 流量 1.2mL/min, 柱温 (程序升温): 40℃ 保持 7min, 以 8℃/min 升至 120℃, 保持 5min。

顶空进样条件: 顶空瓶平衡温度为 70℃, 时间为 45min, 转速: 350r/min。

将 1.2 对照品溶液进样, 理论塔板数以甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、正丙醇、乙酸乙酯分别计为 77571、99284、101614、110605、106686、153797、165355、273193。最难分离的异丙醇与丙酮的分离度为 3.8, 色谱图见图 1。

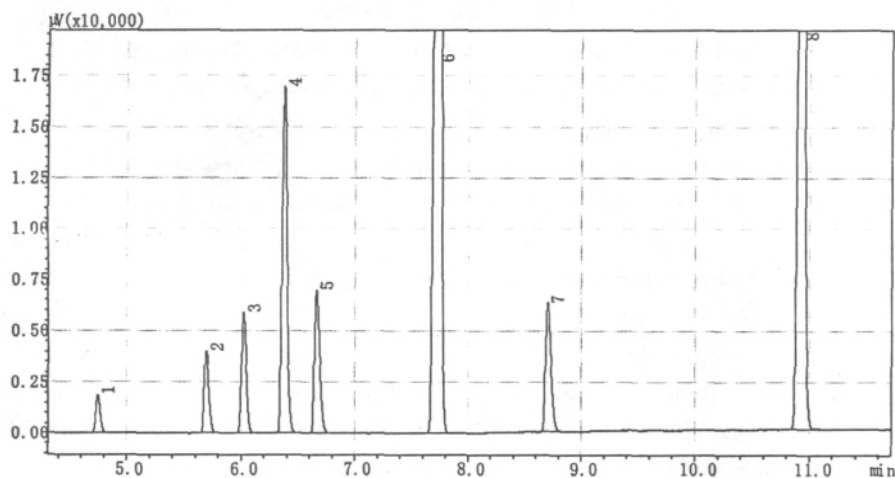


图1 8种标准品的色谱图

1.甲醇, 2.乙醇, 3.乙腈, 4.丙酮, 5.异丙醇, 6.二氯甲烷, 7.正丙醇, 8.乙酸乙酯

Fig.1 Chromatogram of 8 standards

1.methanol, 2.ethanol, 3.acetonitrile, 4.acetone, 5.iso-propanol, 6.dichloromethane, 7.1-propanol, 8.ethyl acetate

2 结果与讨论

2.1 方法的精密度实验

精密量取 10mL 的对照品溶液于 20mL 顶空瓶

中, 采用上述 GC 条件, 连续进样 8 次, 测定各组分的峰面积, 计算 RSD。结果得甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯的 RSD 分别为 1.30%、1.63%、1.75%、0.76%、1.12%、0.97%、1.79%。7 种对照品的相对标准偏差为 0.76% ~

1.63% ,可见该方法具有较好的稳定性。

2.2 线性方程、相关系数与线性范围

分别取 5 种不同浓度的 7 种对照品和内标物的混合标准溶液,采用上述 GC 条件,分别采集 GC 色谱图,以对照品与内标物的峰面积比值(y)对对

照品与内标物的含量比值(x)做线性回归分析,结果见表 1。

线性回归结果表明,在一定浓度区间中,各对照品都呈现良好的线性关系($r > 0.999$)。

表1 7种对照品的线性关系、相关系数与线性范围

Table 1 Regression equation, correlation coefficient and Linear range of seven standards

Compound	Regression equation	correlation coefficient	Linear range (mg/L)
methanol	$Y=0.2368X$	0.9991	0.0079 ~ 1.5750
ethanol	$Y=0.5107X$	0.9998	0.0079 ~ 1.5738
acetonitrile	$Y=0.8229X$	0.9999	0.0078 ~ 1.5500
acetone	$Y=2.5159X$	0.9999	0.0079 ~ 1.5718
iso-propanol	$Y=1.0432X$	0.9999	0.0078 ~ 1.5654
dichloromethane	$Y=18.2811X$	0.9994	0.0133 ~ 2.6560
ethyl acetate	$Y=8.7845X$	0.9998	0.0090 ~ 1.7920

2.3 加标回收率与检出限

称取同一批号已知残留量的样品约 0.5g,置于 20mL 顶空瓶中,精密加入 3 个不同浓度的含 7 种对照品溶液,照上述 GC 色谱条件平行测定 5 次,得

出的结果扣掉本底浓度,计算回收率。同时按信噪比(S/N)为 3 计算该方法对各对照品的检出限,实验结果见表 2。

表2 回收率与检出限实验结果

Table 2 Results of recovery and limit of detection

Compound	Added (mg/L)	Found (mg/L)	Recovery %	RSD/%	limit of detection (μg/L)
methanol	78.7542	80.2269	101.87	0.61	0.434
	463.6175	472.4726	101.91		
	787.542	793.9998	100.82		
ethanol	78.6932	76.8282	97.63	0.45	0.190
	423.9837	411.6458	97.09		
	786.932	770.8786	97.96		
acetonitrile	77.4972	79.3184	102.35	0.9	0.098
	485.3948	496.122	102.21		
	774.972	804.9634	103.87		
acetone	78.5851	79.0723	100.62	0.53	0.051
	453.8891	452.4367	99.68		
	785.851	783.7292	99.73		
iso-propanol	78.2745	79.2529	101.25	0.76	0.082
	434.2842	444.5333	102.36		
	782.745	789.6332	100.88		
dichloromethane	132.8322	130.2951	98.09	0.69	0.016
	900.7649	894.3695	99.29		
	1328.322	1318.6252	99.27		
ethyl acetate	89.5997	91.5978	102.23	0.41	0.011
	582.454	591.1326	101.49		
	895.997	915.6193	102.19		

从表 2 可见,7 种对照品中各浓度点的添加回收率为 97%~104%,相对标准偏差都小于 1%,可见该方法具有较好的准确性和稳定性。

2.4 样品分析

取样品按 1.2 方法制备供试品溶液,按 1.3 色谱条件测定,以峰面积内标法计算,测定结果和谱图见表 3 和图 2。

表3 样品测定结果

Table 3 Determination results of the sample

Compound	limit point($\mu\text{g/g}$)	sample($\mu\text{g/g}$)			
		1#	2#	3#	4#
methanol	3000	106.26	120.35	163.07	114.43
ethanol	5000	28.99	--	--	16.43
acetonitrile	410	--	--	--	--
acetone	5000	78.59	102.68	191.89	79.36
iso-propanol	5000	--	--	--	--
dichloromethane	600	2.90	2.57	2.36	1.65
ethyl acetate	5000	--	--	--	--

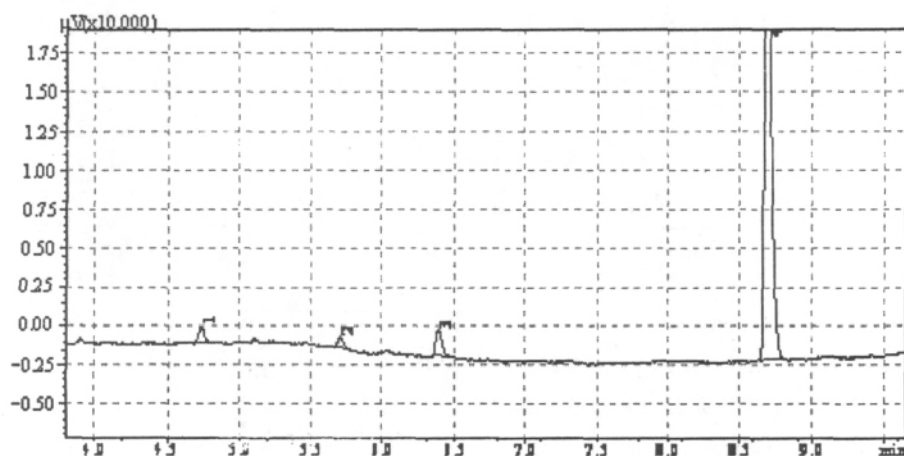


图2 样品谱图(1甲醇,2 丙酮,3 二氯甲烷,4 正丙醇)

Fig.2 Chromatogram of sample(1.methanol,2.acetone,3.dichloromethane,4.1-propanol)

3 结 论

在药物合成中,使用了不同种类的溶剂,溶剂的残留量是不可避免的。药物中的残留溶剂影响着用药安全,故应在生产工艺中加以控制。本文建立的 GC 分析条件,能够对水溶性药品中的 7 种残留溶媒进行同时测定,分离效果好,且方法快速,简便,稳定,完全适用于该药的出厂检测。

参考文献

- [1] USP XX II/N F XV II, 3rd Supplement
- [2] USP XX III, General Chapter
- [3] 中华人民共和国药典委员会.中国药典(二部)[M].附录.北京:化学工业出版社,2000,附录 64.
- [4] 王智民.中药二类新药研究中的几个问题[J].中国中药杂志,2002,27(5):323.