

气相色谱法分析异氟烷中杂质

李宝林 李 迅 张国军 刘 魁(石家庄 050061 河北省药物研究所)

1 引言

异氟烷(Isoflurane)[$\text{CF}_3\text{CHCl}-\text{O}-\text{CHF}_2$]是国内外临床上广泛使用的强效、安全、稳定、无毒的吸入性全麻剂,易控制麻醉深度。美国药典^[1]采用程序升温外标法测定主含量,对影响质量较大的杂质未加规定。本文参照文献^[2]采用 GC-ECD 法测定异氟烷中微量杂质,收到良好效果。

2 实验部分

2.1 仪器与操作条件

气相色谱仪(GC-3410,北京分析仪器厂),C-R3A 色谱处理装置(日本岛津),检测器为 ^{63}Ni 源 ECD,温度 300℃,色谱柱:15% FFAP, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱,柱温:60℃,进样品温度:220℃,高纯氮气为载气 30ml/min。

2.2 微量杂质的测定

以 60~90℃的石油醚为溶剂配制成含 1,2-二氯乙烷 0.1%的溶液为内标溶液。精密量取试样 1ml 置 10ml 量瓶中,用内标溶液稀释至刻度为供试液。分别吸取内标液及供试液 1 μl 注入色谱仪测定,按下式计算各杂质含量:

$$\text{第 } i^* \text{ 杂质含量 } \text{Si}(\%) = \frac{\text{ASi}}{\text{Ar}} - \frac{0.9\text{ABi}}{\text{ABr}}$$

ASi、Ar 分别为供试品液中第 i^* 杂质和内标物峰面积。

ABi、ABr 分别为内标溶液中第 i^* 杂质和内标物峰面积。

3 结果与讨论

3.1 色谱条件的选择

用含杂质较多的异氟烷粗品经试验多种不同极性的固定液,选择出以 PEG-20M 或 FFAP 为固定液分离效果好。试验程序升温法虽 R_f 比主峰小的杂质分离度稍好一些,但与主峰及主峰后杂质的分离未见改善,而且基线不易稳定分析周期长,故选用恒温法。采用 TCD 和 FID 为检测器响应基本一致,出峰数也相同,主

峰前的杂质均能得到较好地分离,但主峰尾部的杂质分离不好。选用 ECD 检测器可检出主峰尾部的杂质峰。

由于对卤素灵敏的 ECD 线性范围较窄而样品中异氟烷与杂质质量相差悬殊,主峰异氟烷在检测器中达到饱和,超出动态线性范围,响应不再增大。同时微量杂质均含多个卤素元素,响应较 TCD、FID 增大,使得原先覆盖在主峰尾部的杂质得以分离。即利用异氟烷在一定进样量下超出 ECD 动态线性范围峰变窄的特性,分离出包含在主峰尾部的杂质来分别加以测定。故选择 ECD 为检测器。

3.2 溶剂和内标的选择

经实验选择石油醚为溶剂、1,2-二氯乙烷为内标物,配制 0.1%的溶液为内标液,杂峰少。内标液中杂质可由空白实验扣除。

3.3 样品稀释倍数的确定

将样品用溶剂稀释成 0.1%、1%和 10%的溶液按上述方法测定,杂质峰面积与稀释倍数关系见图 1(图 1 略)。可见样品经石油醚稀释(0.1%~10%)后其杂质峰面积与样品稀释倍数成正比关系。

3.4 杂质的 GC-MS 测定

采用 GC-MS 法对异氟烷中分离出得杂质进行定性研究。异氟烷中杂质主要来源于氯化物和氟化反应,由于质谱图无分子离子峰信息(见图 2~4,略),从碎片峰并结合合成反应推断 1 * 杂质可能为 $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CClF}_2$ 或 $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{O}-\text{CClF}_2$, 2 * 杂质可能为 $\text{CF}_3\text{CCl}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$ 或 $\text{CF}_3\text{CHCl}-\text{O}-\text{COF}_2$, 3 * 杂质为 $\text{CF}_3\text{CHCl}-\text{O}-\text{CCl}_3$ 。

3.5 含量计算

由于配制供试液时样品占去 10%的体积,内标物和溶剂占整个溶液的比例较内标液减少了 10%,因此内标液中 ABi/Ar 应减少 10%计算,即公式中用 0.9 校正才是杂质的真正含量。所用供试液由含内标物 0.

1%的内标液稀释成 10%的溶液,此液中内标物恰为样品量的 1%,故杂质峰面积与内标峰面积之比即为样品中杂质的百分含量,实测结果见表 1。

表 1 异氟烷中杂质含量(%)

批 号	1#杂质	2#杂质	3#杂质	杂质总量
53673	0.14	0.56	0.89	1.59
30467	0.46	0.68	-	1.14
921228	0.04	0.71	1.66	2.41
921208	0.13	0.35	0.08	0.56
920818	0.26	0.44	0.19	0.89
960312	0.03	0.15	-	0.18
960325	0.27	0.46	-	0.73

4 讨 论

本文采用以 ECD 为检测器的气相色谱法分别测定异氟烷中各个杂质含量,灵敏度高、精确,适合于象异氟烷这样含卤素的低沸点化合物中微量杂质的测定。所以方法优于测定主峰含量的方法,可指导生产工艺,确保产品质量。

致谢:河北大学理化中心协助测试 GC-MS。

参考文献

- 1 The pharmacopeia of the united states of America, :1995.23
- 2 王维,陈苏,常为民,等.安氟醚及其杂质的 GC、GC/MS 测定.药物分析杂志,1985,5:322.