

毛细管顶空进样法测定更昔洛韦中有机溶剂残留量

陈赛贞¹,袁国平²,顾艳飞³(1.浙江省台州医院,浙江 台州 317000;2.浙江省台州市药检所,浙江 台州 318000;3.浙江仙居车头制药厂,浙江 台州 317321)

摘要:目的 建立以正丁醇为内标物,测定更昔洛韦中甲醇、乙醇、丙酮和甲苯残留量的顶空气相色谱法。方法 用 Agilent HP-5毛细管柱(30m×0.32mm×0.25μm);载气为 N₂,柱流量为 0.8mL/min,分流比为 5:1,柱温为 50℃;检测器为 FID,检测器温度为 250℃;Agilent 7694E顶空进样器,顶空瓶加热温度为 90℃,加热 30min;进样口温度为 200℃。结果 甲醇、乙醇、丙酮和甲苯的线性范围分别为:20.23~202.3μg/mL($r=0.9995$),30.05~300.5μg/mL($r=0.9992$),29.82~298.2μg/mL($r=0.9993$)和 5.05~50.5μg/mL($r=0.9996$);最低检出浓度分别为:1.95,2.52,0.18和 0.12μg/mL;平均回收率分别为 97.22%($RSD=2.13\%$),96.35%($RSD=1.65\%$),101.2%($RSD=3.02\%$)和 95.45%($RSD=1.05\%$)。结论 本法简便、灵敏、准确,适用于更昔洛韦中有机溶剂残留量的测定。

关键词:更昔洛韦;有机溶剂残留量;毛细管气相色谱法;顶空进样

中图分类号:R917.796 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2005)03-0238-02

Determination of the residual organic volatile solvents in ganciclovir by capillary gas chromatography with headspace sampling

CHEN Saizhen¹, YUAN Guoping², GU Yanfei³(1. Zhejiang Taizhou Hospital, Taizhou 317000, China; 2. Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou 318000, China; 3. Zhejiang Xianju Chaoteer Pharmaceutical Factory, Taizhou 317321, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a headspace sampling GC method with n-butanol as internal standard for the determination of methanol, alcohol, acetone and toluene in ganciclovir. **METHODS** A Agilent HP-5 capillary column (30m×0.32mm, 0.25μm) was used at 50℃. N₂ was carrier gas at a column flow rate of 0.8mL/min, split rate was 5:1. The FID detector was used at 250℃. The Agilent 7694E headspace sampling was used at heated temperature 90℃ for 30min. The injection port temperature was 200℃. **RESULTS** The linear range of this method in methanol, alcohol, acetone and toluene was respectively 20.23~202.3μg/mL($r=0.9995$), 30.05~300.5μg/mL($r=0.9992$), 29.82~298.2μg/mL($r=0.9993$) and 5.05~50.5μg/mL($r=0.9996$); The limit of detection was 1.95μg/mL, 2.52μg/mL, 0.18μg/mL and 0.12μg/mL respectively; the average recovery was 97.22% ($RSD=2.13\%$), 96.35% ($RSD=1.65\%$), 101.2% ($RSD=3.02\%$) and 95.45% ($RSD=1.05\%$), respectively. **CONCLUSION** This method is a rapid, simple and accurate procedure, which is suitable for determination of the residual organic volatile solvents in ganciclovir.

KEY WORDS: ganciclovir; residual organic volatile solvents; capillary gas chromatography; headspace sampling; determination

更昔洛韦是核苷类抗病毒药,为鸟嘌呤核苷衍生物。适用于免疫缺陷患者(包括艾滋病患者)并发巨细胞病毒视网膜炎的诱导和维持期治疗。因其生产工艺中用到甲醇、乙醇、丙酮和甲苯等有机溶剂,为控制这些溶剂的残留量,笔者建立了用毛细管顶空进样法同时测定上述四种残留有机溶剂的方法,可快速、准确地进行测定,并得到满意结果。

1 仪器和试剂

Agilent 6890N GC仪,7694E顶空进样器;所用有机溶剂、二甲亚砜和正丁醇均为分析纯;更昔洛韦供试品由浙江仙居车头制药厂提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent 6890 GC系统:6890N主机,7694E顶空进样器,涂有 5% Phenyl Methyl Siloxane 的 HP-5 毛细管柱(30m×

0.32mm×0.25μm);瓶温 90℃,加热时间 30min,进样时间 1min,进样量 1mL;进样口温度 200℃,柱温 50℃;FID检测器,检测器温度 250℃;载气 N₂,柱流 0.8mL/min,分流比 5:1。各溶剂及内标的色谱图见图 1。

2.2 溶液的制备

2.2.1 内标溶液的制备:精密量取正丁醇 0.4mL,置 1000mL量瓶中,加二甲亚砜到刻度,摇匀,备用。

2.2.2 对照溶液的制备:分别精密称取甲醇、无水乙醇、丙酮和甲苯 0.2023g、0.3005g、0.2982g和 0.0505g,置 100mL量瓶中,加内标溶液到刻度,摇匀,作为对照溶液贮备液。精密量取此贮备液 5mL,置 100mL量瓶中,加内标溶液到刻度,摇匀。精密量取 3mL,置顶空瓶中,加盖,轧封。

2.2.3 供试溶液的制备:精密称取更昔洛韦约 0.1g,置顶空瓶中,精密加内标溶液 3mL,加盖,轧封,超声使溶。

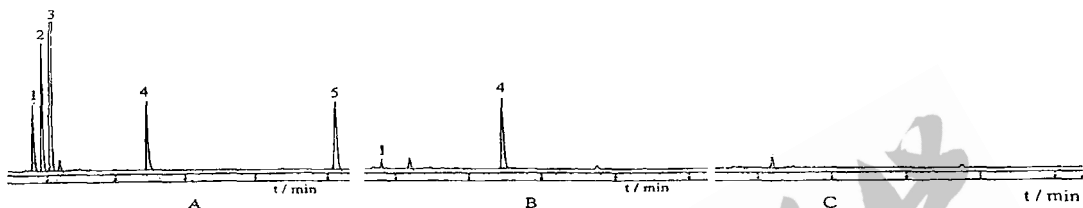


图 1 有机溶剂残留量测定色谱图

Fig 1 GC chromatograms for determine organic solvents residue

A.对照品 (reference standard); B.样品 (sample); C.空白 (blank)

1.甲醇 (methanol); 2.乙醇 (alcohol); 3.丙酮 (acetone); 4.正丁醇 (n-butanol); 5.甲苯 (toluene)

2.3 系统适用性试验

取对照溶液,按“2.1”色谱条件进行测定,测得甲醇、乙醇、丙酮、正丁醇和甲苯的理论塔板数分别为 118 174, 145 920, 165 726, 165 944 和 224 471;甲醇-乙醇、乙醇-丙酮、丙酮-正丁醇和正丁醇-甲苯峰间的分离度分别为 3.09, 3.08, 29.46 和 43.65。

2.4 线性范围

精密量取上述对照溶液 1, 3, 5, 7, 10mL, 分别置 100mL 量瓶中, 加内标溶液到刻度, 摇匀, 分别精密量取 3mL, 置顶空瓶中, 加盖, 轧封, 启动进样程序进样, 按“2.1”项下色谱条件进行测定, 每个浓度各测 3 次, 以各峰面积与正丁醇峰面积之比的平均值 ($\bar{Y}$) 对浓度 (C) 进行线性回归, 结果见表 1。

表 1 线性范围

Tab 1 Linear range

溶剂	线性范围 ($\mu\text{g/mL}$)	回归方程	相关系数 (r)
甲醇	20.23 ~ 202.3	$Y = 0.00843C + 0.00052$	0.9995
乙醇	30.05 ~ 300.5	$Y = 0.00962C - 0.00063$	0.9992
丙酮	29.82 ~ 298.2	$Y = 0.0435C - 0.0072$	0.9993
甲苯	5.05 ~ 50.5	$Y = 0.0417C - 0.0064$	0.9996

2.5 重复性试验

精密量取“2.4”项下 5mL 组溶液 3mL 5 份, 分别置顶空

瓶中, 进样测定, 测得各有机溶剂峰面积与正丁醇峰面积之比的 RSD 分别为 1.2%, 2.3%, 1.6% 和 2.7%。

2.6 最低检出浓度

取对照溶液逐步稀释, 当 S/N 约等于 3 时, 四种溶剂的浓度分别为 1.95, 2.52, 0.18 和 $0.12\mu\text{g/mL}$ 。

2.7 回收率试验

精密称取已测得各有机溶剂残留量的更昔洛韦样品 5 份, 每份约 0.1g, 分别置顶空瓶中, 各精密加入对照溶液 3mL, 依法测定, 测得各溶剂的平均回收率分别为 97.22%, 96.35%, 101.2% 和 95.45%, RSD 分别为 2.13%, 1.65%, 3.02% 和 1.05% ($r=5$)。

2.8 样品测定

按“2.1”条件对 3 批更昔洛韦样品进行有机溶剂残留量测定, 结果 3 批样品均只检出甲醇, 含量分别为 352, 238, 318 ppm。

3 讨论

3.1 为减小进样误差, 本实验选用内标法定量。

3.2 在本方法的测定条件下, 正丁醇峰保留时间处于丙酮与甲苯之间, 且与丙酮和甲苯间的分离度均很好, 故选正丁醇作内标物。