

顶空毛细管气相色谱法测定苯扎贝特中有机溶剂残留量

陆蕴¹, 王刚¹, 王华², 朱亚尔², 吴筱丹² (1. 杭州市第一人民医院, 杭州 310006; 2. 浙江大学分析测试中心, 杭州 310029)

摘要:目的 建立气相色谱法测定苯扎贝特中有机溶剂氯仿、丙酮、乙酸乙酯残留量的方法。方法 采用顶空毛细管气相色谱法, 应用 DB-624 毛细管柱 (30m × 0.32mm × 1.8μm); 氢火焰离子化检测器, 以 DMF 为溶剂, 程序升温, 外标法测定苯扎贝特中有机溶剂氯仿、丙酮、乙酸乙酯残留量。结果 三种有机溶剂完全分离, 在所考察的浓度范围内线性良好, r 在 0.9996 ~ 1 之间, 氯仿、丙酮、乙酸乙酯的平均回收率分别 97.05%、96.18%、98.92%, 精密度和重复性 RSD 均小于 10%, 氯仿、丙酮、乙酸乙酯的检测限分别为 3.0、0.2、0.2μg/mL。结论 本法快速、灵敏、准确, 可用于原料药苯扎贝特中残留溶剂的检测。

关键词:顶空毛细管气相色谱法; 残留溶剂; 苯扎贝特

中图分类号: R917.799.5 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)07-0665-02

Determination of Residual Organic Volatile Solvents in Bezafibrate by Headspace Gas Chromatography

LU Yun¹, WANG Gang¹, WANG Hua², ZHU Ya-er², WU Xiao-dan² (1. Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China; 2. Center of Analysis and Measurement of Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a method for determination of three residual organic solvent in bezafibrate. **METHODS** The residual organic solvent in bezafibrate are chloroform, ethyl acetate, acetone which were quantitatively determined by headspace Gas Chromatography on DB-624 capillary column (30m × 0.32mm × 1.8μm), FID detector and programably increased temperature, the samples were dissolved in DMF. **RESULTS** The three residual organic solvent were completely separated. There was good linearity (r : 0.9996 ~ 1), the RSD of precision was less than 10%, the average recovery of chloroform, acetone and ethyl acetate were 97.05%、96.18%、98.92% respectively, the detection limits of chloroform, acetone and ethyl acetate were 3.0、0.2、0.2μg/mL. **CONCLUSION** The method appeared to be rapid, sensitive and accurate, and can be used for determination of residual organic sol-

作者简介: 陆蕴 (1973 -), 女, 主管药师, 主要从事医院药事研究。

vent in bezafibrate.

KEY WORDS: headspace Gas Chromatography; residual organic solvent; bezafibrate

苯扎贝特 (bezafibrate) 是第二代苯氧乙酸类调脂药, 主要用于 II b、III、IV 型高血脂症的治疗^[1], 我国于 2000 年初投放生产。由于其在生产工艺中采用了氯仿、丙酮、乙酸乙酯等有机溶剂, 这些溶剂均为《中国药典》2005 年版二部 (附录 VIII P) 规定检查的有机溶剂。根据我国新药审批中对有机溶剂残留量的要求, 为了有效控制产品质量和保证用药安全, 本文采用顶空毛细管气相色谱法对上述 3 种残留溶剂进行检测, 操作简便, 重现性好, 结果准确可靠。

1 材料

苯扎贝特, 浙江某药厂提供; 水为双蒸水; 氯仿、丙酮、乙酸乙酯、DMF 均为分析纯。Agilent 6890N 型气相色谱仪、Agilent 7694E 顶空进样器。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: DB-624 毛细管柱 (30m × 0.32mm × 1.8μm), 进样口温度 200℃; 载气为氮气, 流速 35cm/s; 分流比为 5:1; 检测器 (FID) 温度: 250℃; 柱温: 50℃ 保持 10min, 10℃/min 升温至 180℃, 保持 10min; 顶空条件: 顶空平衡温度 105℃, 转线温度 110℃, 平衡时间 45min, 进样环体积 1mL。

2.2 方法专属性试验

在上述色谱条件下, 分别将 2mL 空白 DMF 溶液及三种待测溶剂置于顶空进样瓶中, 进样分析, 三种待测溶剂的保留时间分别为丙酮-3.035min, 乙酸乙酯-5.507min, 氯仿-5.878min, 空白 DMF 溶液对三种待测溶剂的测定均没有干扰。

2.3 对照品储备液及对照品溶液的制备

精密称取氯仿、丙酮、乙酸乙酯适量, 分别加 DMF 溶解并稀释成 60, 5, 5mg/mL 的对照品储备液。精密量取上述储备液适量, 加 DMF 溶解并稀释成每 1mL 中含氯仿、丙酮、乙酸乙酯各 6, 500, 500μg 的混合溶液, 即为对照品溶液。

2.4 线性关系考察

选择适当的浓度范围, 配制 6 个不同浓度的混合标准溶液, 浓度范围为丙酮 100.0 ~ 1.00 × 10⁴ μg/mL、乙酸乙酯 100.0 ~ 1.00 × 10⁴ μg/mL、氯仿 6.00 ~ 240.0 μg/mL, 按选定的色谱条件, 每个混合标准溶液平行进二次, 记录峰面积。对于每个组份, 以组份浓度为横坐标, 以响应值 (峰面积) 为纵坐标作曲线。应用二次回归法计算回归方程和相关系数, 结果见表 1。

2.5 检测限

分别稀释各待测溶剂 (氯仿, 乙酸乙酯和丙酮) 到一定浓度, 然后在相同的色谱条件下测定氯仿, 乙酸乙酯和丙酮的检测限。结果, 丙酮的检测限为 0.2 μg/mL, 乙酸乙酯的检测限为 0.2 μg/mL, 氯仿的检测限为 3.0 μg/mL。

表 1 线性范围和回归方程

Tab 1 Linear range and regressive equations

组 分	浓度范围 (μg/mL)	回归方程	相关系数 r
氯 仿	6 ~ 240	A = 0.6427C - 2.5812	r = 0.9996
丙 酮	100 ~ 10000	A = 1.7923C + 49.95	r = 0.9999
乙酸乙酯	100 ~ 10000	A = 1.1799C + 20.13	r = 0.9999

2.6 进样精密度试验

配制含丙酮 500.0 μg/mL、乙酸乙酯 500.0 μg/mL、氯仿 12.00 μg/mL 的混合标准溶液, 移取 2.0mL 六份, 分别置六个顶空瓶中, 封口, 按上述色谱条件进行分析, 记录各色谱峰的峰面积, 计算溶液中氯仿, 乙酸乙酯和丙酮峰面积的 RSD 分别为 3.89%、3.91%、3.77%。

2.7 回收率试验

分别称取已知残留量的苯扎贝特样品 (批号: 040601) 0.20g 15 份 (已知丙酮残留量为 1218 μg/g, 乙酸乙酯、氯仿未检出), 分别加入高、中、低三浓度 3 种待测溶液的混合标准溶液各 5 份, 其中乙酸乙酯和丙酮的加入量分别为 400、300、200 μg, 氯仿的加入量分别为 12、9、6 μg, 按选定的色谱条件进行测定, 记录各待测溶剂的峰面积, 用外标一点法计算各待测溶剂的含量, 并计算回收率, 结果氯仿高、中、低三浓度的回收率分别为 97.65%、97.17%、96.24%, 乙酸乙酯高、中、低三浓度的回收率分别为 97.15%、96.10%、103.0%, 丙酮高、中、低三浓度的回收率分别为 94.27%、96.42%、97.84%。

2.8 苯扎贝特中三种残留溶剂的测定

精密称取苯扎贝特 0.20g 于顶空瓶中, 加入 2.0mL DMF, 封口, 摇匀, 按选定的色谱方法, 进行残留溶剂测定。结果 3 批样品中丙酮的残留量分别为 1218 μg/g、1245 μg/g、1228 μg/g。三批样品中乙酸乙酯和氯仿均未检出。

3 讨论

在测定药物有机溶剂残留量时, 常采用顶空气相色谱法, 可以避免对气相系统的污染。本试验采用顶空气相色谱法测定苯扎贝特中有机溶剂氯仿、丙酮、乙酸乙酯残留量, 方法简便, 重现性好, 灵敏度高, 结果准确可靠, 可用于原料药苯扎贝特中残留溶剂的检测。

参考文献

[1] 吴洁, 倪沛洲, 江振洲, 等. 苯氧乙酸类化合物的合成及其降脂活性[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 478-479

收稿日期: 2006-04-30