

气相色谱法测定药物中二甘醇的含量

何建平¹, 叶兴法² (1. 浙江绍兴第二医院, 浙江 绍兴 312000; 2. 绍兴华通制药有限公司, 浙江 绍兴 312025)

摘要:目的 采用气相色谱法测定药物中二甘醇的含量。方法 采用键合 6% 氰丙基-96% 二甲基聚硅氧烷毛细管柱 (DB-624), 程序升温: 初始 100℃, 以 7.5℃·min⁻¹ 升至 220℃, 保持 4 min。气化室温度: 240℃; FID 检测器温度: 250℃; 载气: 氮气。结果 二甘醇线性范围为 0.05~0.5 mg·mL⁻¹ ($r=0.9995$); 平均回收率为 99.4% (RSD=1.2%; $n=9$)。结论 本法准确、简便, 适用于测定药物中二甘醇的含量。

关键词: 二甘醇; 含量测定; 气相色谱法; 甘油

中图分类号: R917.720.1 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)03-0232-02

Determination of Diethylene Glycol in Drugs by GC

HE Jian-ping¹, YE Xing-fa² (1. The Second Hospital of Shaoxing, Shaoxing 312000, China; 2. Shaoxing Huatong Pharmaceutical Co. Ltd., Shaoxing 312025, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a GC method for the determination of diethylene glycol in drugs. **METHODS** DB-624 capillary column was used. The initial temperature of column was 100℃. the temperature of column was raised up to 220℃ with a rate of 7.5℃·min⁻¹, and kept for 4 min. The temperature of injector was 240℃. The flame ionization detector (FID) was used, and the temperature was 250℃. The carrier gas was nitrogen. **RESULTS** The linear range was from 0.05 to 0.5 mg·mL⁻¹ ($r=0.9995$). The average recovery was 99.4% (RSD=1.2%; $n=9$). **CONCLUSION** This method is simple, accurate and suitable for the determination of diethylene glycol in drugs.

KEY WORDS: diethylene glycol; determination; GC; Glycerol

二甘醇, 又名二乙二醇 (diethylene glycol, DEG), 一种常用的工业溶剂和助剂, 也是甘油的主要有毒降解产物之一, 其对人体的致死量是 0.014~0.017 mg·kg⁻¹, 而甘油又是常用的药用原辅料, 多用于口服液体及外用液体制剂, 近来国内外均发生了用二甘醇假冒丙二醇和甘油掺假等重大事件, 因此有必要研究探索准确测定 DEG 的方法。笔者选择毛细管气相色谱法, 建立一种快速方便地测定药物中的 DEG 含量的方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Shimadzu GC-14C 型气相色谱仪 (岛津公司); AE200 型电子分析天平 (梅特勒 托利多公司)。

1.2 试剂

二甘醇、甘油、1,2-丙二醇与 1,3-丙二醇均为分析纯。

果糖注射液 (山东某厂, 批号 050900); 甘油氯化钠注射液 (山东某厂, 批号: D05070101); 开塞露 (浙江某厂, 批号: 051203); 亮菌甲素注射液 (云南某厂, 批号: 051202 和 齐二药, 批号: 06030501), 以上试样均为市售。甘油氯化钠注射液模拟样品 (约含 0.5 mg·mL⁻¹ 二甘醇, 批号: 060901), 自制。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: 键合 6% 氰丙基-96% 二甲基聚硅氧烷毛细管柱 (30 m × 0.53 mm × 3.0 μm) DB-624; 载气为氮气, 流速为 38 cm·s⁻¹; 分流进样: 分流比为 10:1; 程序升温: 初始 100℃,

以 7.5℃·min⁻¹ 升至 220℃, 保持 4 min; 气化室温度为 240℃; FID 检测器温度为 250℃。进样量为 0.5 μL。

2.2 溶液配制

2.2.1 内标溶液的制备 精密称取 1,3-丙二醇 49.2 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀。

2.2.2 对照品贮备液的制备 精密称取二甘醇约 50.1 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀。

2.2.3 对照品溶液的制备 精密量取对照品贮备液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 再精密加入内标溶液 1 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀。

2.2.4 供试品溶液的制备 精密量取供试品 2.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 再精密加入内标溶液 1 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀。

2.3 专属性试验

分别取 1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、二甘醇和甘油对照品适量, 分别配制成约 1 mg·mL⁻¹ 的溶液, 精密量取 0.5 μL, 进样, 记录色谱图, 确定保留时间 1.8 min 为 1,2-丙二醇峰, 3.0 min 为 1,3-丙二醇峰, 5.6 min 为二甘醇峰, 7.2 min 为甘油峰, 理论板数按二甘醇峰计算不低于 20 000, 1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、二甘醇与甘油峰之间的分离度不小于 2.0。

2.4 线性试验

分别精密量取对照品贮备液 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 mL 置 10 mL 量瓶中, 各精密加入内标溶液 1 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀, 精密量取上述溶液, 按“2.1”色谱条件测定, 记录色谱峰, 以对照品浓度 (mg·mL⁻¹) 为横坐标 (X), 以对照品

峰面积与内标峰面积之比为纵坐标 (Y),进行线性回归,得线性方程 $Y=5.2368X+0.01352$, $r=0.9999$ 。结果表明样品在 $0.05\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。

2.5 精密度试验

取对照品溶液,重复进样6次,二甘醇峰面积的RSD为0.52%,同时测定对照品溶液日内的RSD为0.89%, $n=6$ 。表明对照品溶液的稳定性良好。

2.6 重复性试验

分别精密量取同一批甘油氯化钠注射液模拟样品(批号:060901)各6份,同“2.4”方法测定,结果平均值为 $0.52\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,RSD为0.65% ($n=6$)。

2.7 回收率试验

精密称取对照品贮备液4.0、5.0、6.0 mL各三份,置50 mL量瓶中,分别加已测定含量的甘油氯化钠注射液模拟样品0.5 mL,加水稀释至刻度,摇匀,然按“2.4”方法测定,计算回收率,结果平均回收率为99.4%,RSD为1.2% ($n=9$)。

2.8 样品测定

分别精密量取对照品溶液和供试品溶液各 $0.5\ \mu\text{L}$,注入气相色谱仪,记录色谱图,计算,即得。结果见表1。

3 讨论

3.1 自制的甘油氯化钠注射液模拟样品中加入了理论量为 $0.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的二甘醇,实际测定结果与理论基本一致;市售样品中除齐二药生产的该批次亮菌甲素注射液检测到二甘醇(稀释1000倍),其他厂家亮菌甲素注射液和其他产品均未检出。

表1 样品中二甘醇含量的测定结果

Tab 1 The results of sample determination

产品名称	生产企业	批号	二甘醇含量
甘油氯化钠注射液	模拟自制	060901	$0.52\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$
甘油氯化钠注射液	山东某厂	D05070101	未检出
甘油果糖注射液	山东某厂	050900	未检出
开塞露	浙江某厂	051203	未检出
亮菌甲素注射液	云南某厂	051202	未检出
亮菌甲素注射液	齐二药	06030501	$315\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$

3.2 先后试用了SE30柱、PEG-20M柱和键合6%氰丙基-96%二甲基聚硅氧烷毛细管柱,以分离度和拖尾因子考察,以后者为优。

3.3 甘油、1,2-丙二醇均为用途广泛的药用辅料,也常用于注射制剂,因静脉注射生物利用度高,因此对含甘油制剂的产品进行二甘醇含量考察有积极意义。

3.4 以信噪比 $10(S/N=10)$ 计,本方法定量限为15 ng。

参考文献

- [1] USP29[S]. Glycerin, 2006: 1011.
- [2] TAN L H, WANG Y. Determination of diethylene glycol in glycerol[J]. J Navy Med(海军医学杂志), 2002, 23(4): 336.
- [3] WS₁-(X-069)-94Z, Official standard tum of new drugs (Book 5) (新药转正标准·第5册)[S]. 1995: 72-73.

收稿日期:2006-11-09