顶空气相色谱法测定米非司酮中有机残留溶剂含量

李红霞 (湖北省肿瘤医院, 武汉 430074)

摘要:目的 建立米非司酮中残留有机溶剂的检测方法。方法 采用顶空进样毛细管气相色谱法, 以为 1% 的盐酸水为溶解介质, 色谱柱为 DB - Waxetr PEG 2000, 载气为氮气, FID 检测器, 测定米非司酮中残留的丙酮、二氯甲烷、异丙醚、四氢呋喃、环己烷。结果 溶媒对残留溶剂测定无干扰, 线性关系良好。结论 顶空气相色谱法测定米非司酮中残留溶剂分离效果好, 方法灵敏、准确。

Simultaneous Detecting of Residual Solvent from the Mifepristone by Headspace Gas Chromatography

LI Hong-xia

ABSTRACT: OBJECTIVE The method for the determination of Residual solvent from was established. **METHODS** The headspace GC was used. The medium of solvent was 1% hydrochloric acid aqueous solution. A DB - Waxetr PEG 2000 column was used with high purity nitrogen as carrier gas and FID detector. The residual solvent including acetone, dichloromethane, isopropyl ether, tetrahydrofuran and hexamethane in mifepristone was determined. **RESULTS** The medium has no effect on the determination of residual solvent. The linear of standard curves is well. **CONCLUSION** Method is simple, quick, and accuracy for determination of residual solvent in mifepristone.

KEY WORDS: headspace GC; residual solvent; mifepristone; acetone; dichloromethane; hexamethane; tetrahydrofuran; isopropyl ether

米非司酮是一种具有甾体结构的抗孕激素,从子宫受体水平干扰孕酮对妊娠的支持作用,使妊娠的绒毛组织及蜕膜变性,内源性前列腺素释放,使黄体素下降,黄体萎缩,从而使依赖黄体发育的胚囊坏死而发生流产。在米非司酮的生产过程中使用过有害的有机溶剂,如二氯甲烷、环己烷、四氢呋喃,另外丙酮及异丙醚作为精制溶剂,根据国家药典等对残留溶剂的有关规定,结合药品性质作者制订了该药品残留溶剂的检验方法。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

Agilent6890气相色谱仪;配备FID检测器;Agilent7694E顶空进样器;Agilent化学工作站。

1.2 试剂

米非司酮(湖北葛店人福药业有限公司生产),批号:060201。

1.3 试剂

丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、异丙醚、环己烷、盐酸均为分析纯(上海化学试剂有限公司),水为注射用超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件及系统适用性实验

顶空进样室温度:90℃;定量环温度:105℃;样品平衡时间:60 min;定样环平衡时间:2 min。色谱柱:DB - Waxetr PEG 2000毛细管色谱柱(30 m × 320 μm × 0.25 μm);柱温(起始温度):40℃;保持时间:8 min;以8℃·min⁻¹升温至200℃,保持10 min;检测器温度:250℃;进样口温度:150℃;载气:氮气(99.999%);流速:1.0 mL·min⁻¹;分流比:10:1,外标法定量。

2.2 溶液的配制

2.2.1 标准溶液配制 对照储备液配制:增重法精密称取二氯甲烷 60 mg,丙酮 500 mg,四氢呋喃 72 mg,异丙醚 500 mg,环己烷 388 mg于一个已加入 1%的盐酸水溶液的 100 mL的量瓶中,再加入 1%的盐酸水溶液稀释至刻度,混匀,得溶液 A。再精密量取溶液 A 1.0 mL至 10 mL量瓶中用 1%

的盐酸水溶液稀释至刻度,得对照储备液。对照溶液的配制:精密量取对照储备液 1.0 mL置 10 mL顶空进样瓶中,加 1%的盐酸水溶液 2 mL,溶解,密封后作为标准溶液。

2.2.2 供试品溶液制备 精密称取供试品 0.1 g,置 10 mL顶空瓶中,精密加入 1%的盐酸水溶液 3 mL,密闭,振摇溶解,置阴凉处备用。

2.3 色谱条件的选择

2.3.1 顶空进样条件的选择 由于本品所需测定的有机溶剂沸点范围广,所以必须寻找一个较为适用的进样条件使所有的残留溶剂都能检测出来。取标准溶液 1.0 mL,放入顶空瓶中,分别在不同的温度下平衡 45 min,实验发现随温度升高峰面积增大,在 90℃后趋于稳定,在于 90℃时平衡不同的时间,发现随时间的增长峰面积增大。但在 45 min后峰面积变化不再明显。所以,我们采用 90℃平衡 60 min为顶空条件。

2.3.2 色谱条件的选择 经过选用不同的分流比、柱温以及载气的流速,最终选定上述条件,在这个条件下各溶剂峰能得到很好的分离。

2.4 线性关系试验

分别精密量取丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃、异丙醚、环己烷适量,用 1%的盐酸水溶液逐级稀释,制成一系列浓度的溶液。分别精密量取 3.0 mL,置 10 mL顶空瓶中密闭,进样 1 mL,按“2.1”项下色谱条件进行检测,以标准峰面积为纵坐标(Y),标准浓度为横坐标(X),进行线性回归,见表 1。

表 1 回归方程与线性范围试验结果(n=6)

	回归方程	r	线性范围(×10 ⁻⁶)
丙酮	Y=0.387X+125.0	0.999 8	50~5000
四氢呋喃	Y=0.865X+67.65	0.999 7	14.4~720
异丙醚	Y=0.524X+26.2	0.999 5	50~5000
二氯甲烷	Y=0.411X+21.1	0.999 2	12~600
环己烷	Y=0.348X+15.2	0.999 4	77.6~3880

2.5 回收率试验

取本品(批号 060201)约 0.1 g,精密称定,共 9 份,置 10

mL顶空瓶中,分别精密加入对照储备液 0.8,1.0,1.2 mL各三份,加 1%的盐酸水溶液至 3 mL,密闭,振摇溶解。按“2.1”项下色谱条件测定,顶空进样 1 mL,按外标法计算实测浓度。结果表明丙酮的回收率及 RSD(%)分别为:92.8%、5.2%,四氢呋喃回收率及 RSD(%)分别为:97.3%、5.8%,异丙醚的回收率及 RSD(%)分别为:95.8%、6.2%,二氯甲烷的回收率及 RSD(%)分别为:94.1%、6.1%,环己烷的回收率及 RSD(%)分别为:97.7%、6.5%。

2.6 检出限量

分别配置不同浓度的丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃、异丙醚、环己烷,分别精密量取 3.0 mL,置 10 mL顶空瓶中密闭,进样 1 mL,按“2.1”项下色谱条件进行检出限量试验,结果丙酮检出限量为 12.5×10^{-6} ,二氯甲烷检出限量为 15×10^{-6} ,四氢呋喃检出限量为 12×10^{-6} ,异丙醚检出限量为 15×10^{-6} ,环己烷的检出限量为 10×10^{-6} 。

2.7 样品中有机残留溶剂检查

按“2.1”项下色谱条件,分别精密称取不同批号的供试品 0.1 g,置 10 mL顶空瓶中,精密加入 1%的盐酸水溶液 3 mL,密闭,振摇溶解,顶空进样 1 mL,按外标法计算,结果见表 2。

表 2 样品中有机残留物检查结果 ($\times 10^{-6}$)

溶剂	060201	060202	060203
丙酮	310	335	120
四氢呋喃	25	38	32
二氯甲烷	未检出	未检出	未检出
异丙醚	未检出	未检出	未检出
环己烷	101.5	80.5	100.5

3 讨论

3.1 色谱柱的选择

对丙酮、二氯甲烷、四氢呋喃、异丙醚、环己烷的分离测定方法,大多采用填充柱,但是对于残留溶剂的分析,填充柱的分析时间长,分离度低,所以采用了弹性毛细管柱,试验用了弱极性(DB-5)和极性毛细管柱 DB-Waxetr PEG 2000,发现极性毛细管柱分离度好,峰型好,灵敏度高,重复性好。

3.2 溶剂的选择

由于米非司酮不溶解于水,但溶于酸性水溶液,所以选择 1%的盐酸水溶液作为溶剂,它对被测溶剂及供试品的溶解性均非常理想,并且对检测峰无干扰。

4 结论

本品在制备和精制过程中应用过丙酮、二氯甲烷、异丙醚、四氢呋喃、环己烷,所以选择以上 5 种溶剂作为有机溶剂指标物进行残留量控制。结合 ICH 关于化学药物残留溶剂研究的技术指导原则及中国药典 2000 版二部附录中的有关有机溶剂残留量限度的规定,我们制定丙酮溶剂残留为应小于 5000×10^{-6} ,二氯甲烷应小于 600×10^{-6} ,环己烷应小于 3880×10^{-6} ,四氢呋喃应小于 720×10^{-6} ,异丙醚参照 ICH 由于未制定限度,暂按照三类溶剂的量定小于 5000×10^{-6} 。

参考文献

- [1] Ch. P(2000) Vol II (中国药典 2000 年版·二部) [S]. 2000: 附录 64.
- [2] 李眉,马玉楠.简介 ICH 关于化学药物残留溶剂研究的技术指导原则[J].中国药师,1998,1(3):119.