

顶空毛细管气相色谱法测定罗库溴铵中的残留溶剂

宋更申, 姜建国, 张西如(河北省药品检验所, 石家庄 050011)

摘要: 目的 建立顶空气相色谱法测定罗库溴铵中甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯 8 种有机溶剂残留量的方法。方法 色谱柱为 DB-624 石英毛细管柱, 柱温采用程序升温, 检测器为 FID 检测器, 检测器温度为 250 °C, 进样口温度为 150 °C, 以水为溶解介质。结果 甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯的检测浓度的线性范围分别为 0.06~3.00($r=0.999\ 9$)、0.01~2.0($r=0.999\ 9$)、0.01~2.0 ($r=0.999\ 8$)、0.01~2.0 ($r=0.999\ 9$)、0.008 2~0.410 0($r=0.999\ 8$)、0.012~0.600($r=0.999\ 8$)、0.01~2.0 ($r=0.999\ 9$)、0.01~2.0 mg·mL⁻¹ ($r=0.999\ 9$); 平均回收率为 97.1%~99.6%(RSD=1.1%~2.2%); 最低检出限为 0.15~6.44 µg·mL⁻¹; 3 批样品中 8 种有机溶剂残留量均符合中国药典 2005 年版的要求。结论 本方法简单、准确、灵敏度高、重复性好, 可用于该药物中有机溶剂残留量的测定。

关键词: 罗库溴铵; 顶空毛细管气相色谱法; 残留溶剂

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)10-0849-04

Determination of Residual Organic Solvents in Rocuronium Bromide by Capillary Gas Chromatography with Headspace Sampling

SONG Gengshen, JIANG Jianguo, ZHANG Xiru(*Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a headspace GC method for the determination of residual organic solvents-methanol, pentane, ethyl ether, acetone, acetonitrile, dichloromethane, ethyl acetate and isobutyl acetate in rocuronium bromide. **METHODS** The residual organic solvents were separated on DB-624 capillary column using temperature programming. FID was used as detector

作者简介: 宋更申, 男, 主管药师, 硕士 Tel: (0311)85212008-8038

E-mail: gengshen_song@163.com

with a temperature of 250 °C. The inlet temperature was 150 °C, and water as the solvent. **RESULTS** The linear ranges of methanol, pentane, ethyl ether, acetone, acetonitrile, dichloromethane, ethyl acetate and isobutyl acetate were respectively 0.06-3.00 ($r=0.999\ 9$), 0.01-2.0($r=0.999\ 9$), 0.01-2.0 ($r=0.999\ 8$), 0.01-2.0 ($r=0.999\ 9$), 0.008 2-0.410 0 ($r=0.999\ 8$), 0.012-0.600($r=0.999\ 8$), 0.01-2.0 ($r=0.999\ 9$), 0.01-2.0mg·mL⁻¹ ($r=0.999\ 9$). The average recoveries were ranged from 97.1% to 99.6% with RSD ranged from 1.1% to 2.2%. The detection limits were 0.15-6.44 µg·mL⁻¹. The residual levels for the eight organic solvents in 3 batches samples were all up to the standard stipulated in Ch.P(2005). **CONCLUSION** The method is simple, accurate, sensitive and reproducible. It can be used for the determination of the residual organic solvents in rocuronium bromide.

KEY WORDS: rocuronium bromide; headspace capillary gas chromatography; residual organic solvents

罗库溴铵(rocuronium bromide)是一种新型非去极化神经肌肉阻滞剂,适用于全身麻醉、使骨骼肌松弛和气管内插管。关于其残留溶剂的研究,尚未见国内文献报道。罗库溴铵在合成过程中,使用了甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯等有机溶剂,本文根据 ICH^[1]的指导原则和中国药典 2005 年版^[2]的相关规定,采用顶空气相色谱法,以水为溶解介质,同时测定上述 8 种溶剂。该方法操作简便,精密度好,结果准确可靠。

1 仪器与试剂

Agilent 6890 型气相色谱仪(FID 检测器), Agilent 7694E 型顶空进样器, Sartorius BP 211D 型电子天平。

罗库溴铵样品由河北柏奇药业有限公司提供,批号: 070101, 070102, 070103。

甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯均为色谱纯(天津光复精细化工厂); N, N-二甲基甲酰胺为色谱纯(美国 Fisher 公司); 实验用水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: DB-624 毛细管柱(60 m×530 µm×3 µm), 柱温: 70 °C 维持 8.5 min, 以 15 °C·min⁻¹ 的速率升至 120 °C, 维持 6 min; FID 检测器, 检测器温度为 250 °C; 分流进样, 分流比 1:1, 进样口温度 150 °C; 载气为氮气, 流速 3.0 mL·min⁻¹; 顶空进样, 平衡温度 90 °C, 平衡时间为 30 min, 顶空瓶加压时间为 0.2 min, 进样时间为 1 min, 定量环体积 1 mL, 定量环温度 100 °C, 传输线温度 110 °C。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备液 精密称取甲醇 300 mg、正戊烷 500 mg、乙醚 500 mg、丙酮 500 mg、乙腈 41 mg、二氯甲烷 60 mg、乙酸乙酯 500 mg、乙酸异丁酯 500 mg, 置同一 100 mL 量瓶中, 加 50% 的 N,N-二甲基

甲酰胺溶液 50 mL 使溶解, 再用水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.2 对照品溶液 精密量取对照品贮备液 10 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。精密量取对照品溶液 5 mL, 置 20 mL 顶空进样瓶中, 密封, 摇匀, 即得。

2.2.3 供试品溶液 精密称取本品约 0.5 g, 于 20 mL 顶空进样瓶中, 精密加水 5 mL, 密封, 振摇使溶解, 即得。

2.3 系统适用性试验

按“2.2”项下方法制备对照品溶液和供试品溶液, 按“2.1”项下的色谱条件进行分析, 记录色谱图, 见图 1。

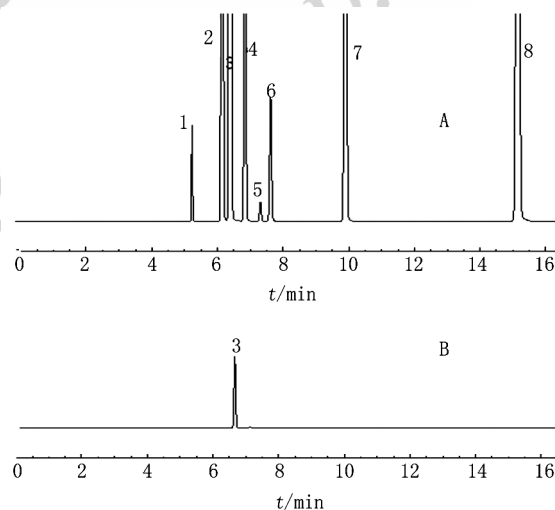


图 1 对照品溶液(A)、与样品溶液(B)的色谱图

1-甲醇; 2-正戊烷; 3-乙醚; 4-丙酮; 5-乙腈; 6-二氯甲烷; 7-乙酸乙酯; 8-乙酸异丁酯

Fig 1 Gas chromatograms of reference substances solution(A) and sample solution(B)

1-methanol; 2-pentane; 3-ethyl ether; 4-acetone; 5-acetonitrile; 6-dichloromethane; 7-ethyl acetate; 8-isobutyl acetate

图 1 结果表明, 甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯分离良好, 理论板数均不低于 5 000。

2.4 线性关系

精密称取甲醇 300 mg、乙腈 41 mg、二氯甲烷 60 mg，置同一 100 mL 量瓶中，加 50% 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 50 mL 使溶解，再用水稀释至刻度，摇匀，再分别精密量取 10, 10, 5, 5, 5, 2 mL 分别置 10, 25, 25, 50, 100, 100 mL 量瓶中，分别用水稀释至刻度，摇匀；再精密称取正戊烷 500 mg、乙醚 500 mg、丙酮 500 mg、乙酸乙酯 500 mg、乙酸异丁酯 500 mg，置同一 100 mL 量瓶中，加 50% 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 50 mL 使溶解，再用水稀释至刻度，摇匀，再分别精密量取 10, 5, 5, 5, 2, 0.2 mL 分别置 25, 25, 50, 100, 100, 100 mL 量瓶中，分别用水稀释至刻度，摇匀；分别精密量取 5 mL，置 20 mL 顶空进样瓶中，密封，摇匀，按“2.1”项下的色谱条件进行分析，以峰面积 *A* 为纵坐标，浓度 *C* 为横坐标，进行线性回归，结果见表 1。

表 1 线性关系考察结果(*n*=6)

Tab 1 Linear ranges of the organic solvents(*n*=6)

对照品	回归方程	线性范围/mg·mL ⁻¹	<i>r</i>
甲醇	$A=814.99C-0.04$	0.06~3.00	0.999 9
正戊烷	$A=13\ 782.05C-27.72$	0.01~2.0	0.999 9
乙醚	$A=20\ 376.19C-0.03$	0.01~2.0	0.999 8
丙酮	$A=4\ 294.97C-0.13$	0.01~2.0	0.999 9
乙腈	$A=2\ 226.71C-1.11$	0.008 2~0.410 0	0.999 8
二氯甲烷	$A=4\ 918.12C-1.11$	0.012~0.600	0.999 8
乙酸乙酯	$A=6\ 195.78C-0.19$	0.01~2.0	0.999 9
乙酸异丁酯	$A=25\ 600.12C-0.16$	0.01~2.0	0.999 9

2.5 仪器精密度试验

精密量取对照品溶液 5 mL，置 20 mL 顶空进样瓶中，共 6 份，密封，摇匀，按“2.1”项下的色谱条件进行分析，计算甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯的峰面积的 RSD 分别为 1.1%、1.2%、1.1%、1.6%、0.8%、1.9%、1.0%、1.7%。

2.6 重复性试验

精密称取本品(批号: 070101)约 0.5 g，置 20 mL 顶空进样瓶中，共 6 份，精密加水 5 mL，密封，摇匀，按“2.1”项下的色谱条件进行分析，检出本品中乙醚为 0.02%，RSD 为 1.1%，甲醇、正戊烷、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯均未检出。

2.7 回收率试验

精密称取已知各溶剂含量的样品(批号:

070101)0.5 g，置 20 mL 顶空进样瓶中，共 9 份，分别精密加入对照品贮备液 0.40, 0.50, 0.60 mL，各 3 份，再分别用水稀释至 5.0 mL，密封，摇匀，按“2.1”项下的色谱条件进行分析，按外标法计算，甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯的平均回收率分别为 98.6%、98.9%、99.3%、99.5%、97.1%、97.6%、99.6%、99.2%，RSD 分别为 1.1%、1.3%、2.2%、1.7%、1.4%、1.5%、1.3%、1.6%。

2.8 稳定性试验

精密量取“2.2.2”项下的对照品溶液，于室温下放置 0, 1, 2, 4, 8, 12 h，分别按“2.1”项下的色谱条件进行分析。结果，甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯在 12 h 内测定的峰面积的 RSD 分别为 0.8%、1.3%、1.0%、1.5%、1.4%、1.7%、2.1%、1.2%，表明本溶液在 12 h 内稳定。

2.9 检测限试验

用逐步稀释法进行测定，以信噪比约为 3 时计算甲醇、正戊烷、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯的检测限。结果检测限分别为 6.44, 0.38, 0.15, 1.18, 2.59, 0.52, 0.46, 0.19 μg·mL⁻¹。

2.10 样品的测定

取 3 批样品，按“2.2”项下的方法制备对照品溶液和供试品溶液，按“2.1”项下的色谱条件进行分析，按外标法计算 8 种有机溶剂的含量，结果样品中乙醚的残留量均为 0.02%，甲醇、正戊烷、丙酮、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丁酯均未检出。

3 讨论

3.1 色谱柱的选择

试验中先后选择了 HP-1、HP-5、HP-INNOWax、DB-624 等不同极性的色谱柱，以在 DB-624 上的峰形和分离度最佳。

3.2 顶空条件的选择

试验考察了不同的顶空温度和顶空平衡时间对样品测定的影响，结果表明，样品在 70, 80, 90 °C 的顶空温度下均稳定，为了提高检测灵敏度，本试验选择 90 °C 作为顶空温度；本品在 30 min, 40 min 的顶空平衡时间内得到的峰面积基本一致，本试验选择 30 min 作为顶空平衡时间。研究中发现顶空瓶中溶液的体积对色

谱峰面积有较大影响, 试验分别考察了 20 mL 顶空瓶, 顶空瓶中溶液的体积分别为 2, 3, 5, 6 mL, 以及 10 mL 顶空瓶, 顶空瓶中溶液的体积分别为 1, 2, 3 mL, 发现选择 20 mL 顶空瓶, 顶空瓶中溶液的体积为 5 mL 时, 各色谱峰的峰面积最大。有关最佳气液平衡状态还有待于进一步研究。

REFERENCES

- [1] ZHOU H J. Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Quality Section(药品注册的国际技术要求-质量部分)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 79-100.
- [2] Ch.P (2005)Vol II(中国药典 2005 年版.二部) [S]. 2005: Appendix 54-57.

收稿日期: 2009-04-27