

- Nephrol Dial Transplant(肾脏病与透析肾移植杂志), 2000, 9(1): 3-8.
- [4] GUAN Z Z, ZHAO T P, SUN Y, et al. Phase II clinical study of ifosfamide in lymphomas and small cell lung cancer [J]. Chin J Cancer (癌症), 1992, 11(3): 174-176.
- [5] BOTTINI , GENERALI D, BRIZZI M P, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(22): 3623-3628.
- [6] NGAN H Y S, CHOO Y C, CHEUNG M, et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer [J]. Chemotherapy, 2009, 35(3): 221-227.
- [7] CHEN Z L, GUAN M, TANG Y, et al. Analysis on 638 cases of adverse reaction induced by Chinese patent drugs [J]. Chin J Integr Med(中国中西医结合杂志), 2004, 24(9): 852-852.
- [8] XIA Y Y, ZHAN S Y. Systematic review of anti-tuberculosis drug induced adverse reactions in China [J]. Chin J Tuberc Respir Dis(中华结核和呼吸杂志), 2007, 30(6): 419-423.
- [9] ROBERT M, ANIDINO M, DEGEORGE D, et al. Representing establishment of allowable concentrations of genotoxic impurities in drug substance and product [J]. Winter Toxicology Forum, 2005, 1: 5-8.
- [10] KROES R S, KLEINER J, RENWICK A. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment [J]. Toxicol Sci, 2005, 86(2): 226-230.
- [11] GAO Y X, LIU T G, NIU C Q. Determination and related substances of minocycline hydrochloride by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2006, 23(1): 64-67.
- [12] USP35-NF30(2009) [S]. 2009: 1387.
- [13] MOU S F, LIU K N, DING X J. Ion Chromatography Method and Its Application(离子色谱方法及应用) [M]. 2nd Ed. Beijing: Chemical Industry Press, 2005.
- [14] DE BORBA B M, ROHRER J S. Determination of biogenic amines in alcoholic beverages by ion chromatography with suppressed conductivity detection and integrated pulsed amperometric detection [J]. J Chromatogr A, 2007, 1155(1): 22-30.
- [15] ZHAO S, WANG J, YE F, et al. Determination of uric acid in human urine by ion chromatography with conductivity detector [J]. Chin Chem Letters, 2011, 22(3): 342-345.
- [16] ZHU Y, GUO Y, YE M, et al. Separation and simultaneous determination of four artificial sweeteners in food and beverages by ion chromatography [J]. J Chromatogr A, 2005, 1085(1): 143-146.
- [17] LI J R, YE M L, ZENG X L, et al. Determination of fumaric acid in pharmaceutical intermediate by ion chromatography [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(4): 419-421.
- [18] ZHOU J L, SHI B, LUO L, et al. Determination of residual sulfur dioxide in *Fritillaria thunbergii* Miq. by ion-chromatography method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(11): 1025-1028.
- [19] DA S L. Introduction to Chromatography (色谱学导论) [M]. Wuhan: Wuhan University Press, 1999.
- [20] Sun Y Q, WANG Y Z, LIN L M, et al. Modern Chromatography and Its Application in Medicine (现代色谱法及其在医药中的应用) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House Press, 1998.

收稿日期: 2013-06-06

GC 测定马来酸伊索拉定原料中二氧六环和 2-甲氧基乙醇残留量

闻宏亮, 彭茗, 宋冬梅, 杨永健(上海市食品药品检验所, 上海 201203)

摘要: 目的 建立 GC 测定马来酸伊索拉定原料中二氧六环和 2-甲氧基乙醇的残留量。方法 样品以二甲基甲酰胺溶解, 色谱柱为 HP-INNOWAX 毛细管柱(30 m×0.53 mm, 1 μm), 检测器为氢火焰离子化检测器, 柱温为程序升温, 初始柱温为 40℃, 进样口温度为 200℃, 检测器温度为 250℃。结果 二氧六环和 2-甲氧基乙醇分别在 7.6~76 μg·mL⁻¹ 和 1.0~10 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好(*r* 分别为 0.999 9 和 0.998 4), 平均回收率分别为 94.7%(RSD=3.7%) 和 98.2%(RSD=3.9%), 检测限分别为 0.9 μg·mL⁻¹ 和 0.3 μg·mL⁻¹。结论 本方法灵敏度高、准确度好, 可用于马来酸伊索拉定原料中二氧六环和 2-甲氧基乙醇的残留量测定。

关键词: 马来酸伊索拉定; 溶剂残留; 二氧六环; 2-甲氧基乙醇; 气相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)05-0570-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.014

Determination of Residual of 1,4-Dioxane and 2-Methoxyethanol in Irsogladine Maleate Bulk Drug by GC

WEN Hongliang, PENG Ming, SONG Dongmei, YANG Yongjian(Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the determination of residual of 1,4-dioxane and 2-methoxyethanol in irsogladine maleate bulk drug by capillary gas chromatography(GC). **METHODS** Samples were dissolved in dimethyl formamide and separated on an HP-INNOWAX capillary column (30 m×0.53 mm, 1 μm) and detected by FID. The column temperature was programmed and initial temperature was 40 °C. The injector temperature was 200 °C and the detector temperature was 250 °C. **RESULTS** The linear ranges for 1,4-dioxane and 2-methoxyethanol were 7.6–76 μg·mL⁻¹(*r*=0.999 9) and 1.0–10 μg·mL⁻¹(*r*=0.998 4), respectively. Their average recoveries were 94.7%(RSD=3.7%) and 98.2%(RSD=3.9%). The limits of detection were 0.9 μg·mL⁻¹ and 0.3 μg·mL⁻¹, respectively. **CONCLUSION** The method is sensitive, accurate and can be used for the determination of residual organic solvents in irsogladine maleate bulk drug.

KEY WORDS: irsogladine maleate; solvent residue; 1,4-dioxane; 2-methoxyethanol; GC

马来酸伊索拉定用于治疗胃溃疡病^[1],在其合成过程中,使用的有机溶剂有二氧六环和 2-甲氧基乙醇^[2]。为保证马来酸伊索拉定的用药安全,有必要对上述 2 种有机溶剂的残留量进行测定。关于马来酸伊索拉定中二氧六环和 2-甲氧基乙醇残留量的测定方法,目前鲜有文献报道。孙萍等^[2]曾采用填充色谱柱对马来酸伊索拉定原料中的 2-甲氧基乙醇进行了测定,其检测限为 0.004%,灵敏度偏低,不能满足人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)有机溶剂残留量测定要求^[3]。本研究根据中国药典 2010 年版二部残留溶剂测定法^[4]和 ICH 关于有机溶剂残留量测定指导原则,建立了毛细管气相色谱法^[5-6]测定马来酸伊索拉定原料中二氧六环和 2-甲氧基乙醇的溶剂残留。

1 仪器与试剂

HP6890 气相色谱仪(美国 Agilent 公司),氢火焰离子化检测器(FID)。

马来酸伊索拉定原料(江西制药有限责任公司,批号:1103002);二氧六环(比利时 Acros 公司,批号:1127433,纯度:100%);2-甲氧基乙醇(美国 Sigma-Aldrich 公司,批号:BCBG8430V,纯度:100%);二甲基甲酰胺(美国 Tedia 公司)为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:HP-INNOWAX 石英毛细管柱(30 m×0.53 mm, 1 μm);柱温:采用程序升温,初始柱温:40 °C,保持 5 min,以 10 °C·min⁻¹的升温速率升至 200 °C,保持 5 min;进样口温度:200 °C;分流进样,分流比:5:1;载气:氮气;流速:5.0 mL·min⁻¹;检测器:FID;检测器温度:250 °C;进样方式:溶液直接进样;进样体积:1 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品储备液的制备 分别精密称取二氧六环和 2-甲氧基乙醇 380 mg 和 50 mg,分别置

100 mL 量瓶中,加二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度,摇匀,得每 1 mL 中分别含二氧六环 3.8 mg 和 2-甲氧基乙醇 0.5 mg 的溶液,作为对照品储备液。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密吸取二氧六环和 2-甲氧基乙醇对照品储备液各 1 mL,置同一个 100 mL 量瓶中,加二甲基甲酰胺稀释至刻度,摇匀,得每 1 mL 中分别含二氧六环 38 μg 和 2-甲氧基乙醇 5 μg 的溶液,作为对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取马来酸伊索拉定原料 1.0 g,精密称定,置 10 mL 量瓶中,加二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.3 系统适用性试验

精密吸取对照品溶液和供试品溶液各 1 μL,注入气相色谱仪,记录色谱图。结果二氧六环峰保留时间为 9.68 min,2-甲氧基乙醇峰保留时间为 11.83 min,见图 1。结果表明,2 个待测有机溶剂峰之间分离良好。理论板数以二氧六环峰计为 176 929,以 2-甲氧基乙醇峰计为 24 630。

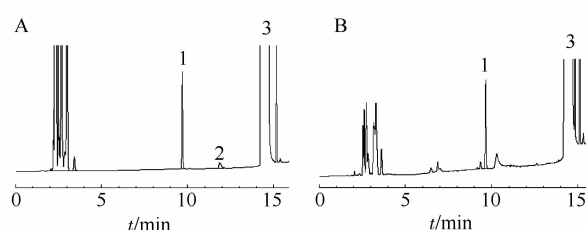


图 1 气相色谱图

A-对照品溶液; B-供试品溶液; 1-二氧六环; 2-2-甲氧基乙醇; 3-二甲基甲酰胺

Fig 1 GC chromatograms

A-reference substances; B-sample; 1-1,4-dioxane; 2-2-methoxyethanol; 3-DMF

2.4 线性关系考察

精密吸取“2.2.1”项下对照品储备液各 1 mL,置 10 mL 量瓶中,加二甲基甲酰胺稀释至刻度,摇匀,得每 1 mL 中分别含二氧六环 380 μg 和 2-甲氧基乙醇 50 μg 的溶液,作为线性关系考察母溶液。分别精密量取线性关系考察母溶液 1.0, 3.0,

4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 10.0 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加二甲基甲酰胺稀释至刻度, 摇匀, 进样分析。以各有机溶剂的峰面积对相应浓度进行线性回归, 以浓度为横坐标(C), 峰面积为纵坐标(A), 绘制标准曲线。结果回归方程为: 二氧六环 $A=1.0189C-0.347(r=0.9999)$, 2-甲氧基乙醇 $A=1.0115C+1.2921(r=0.9984)$ 。结果表明, 二氧六环在 $7.6\sim76\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好, 2-甲氧基乙醇在 $1.0\sim10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.5 仪器精密度试验

取对照品溶液重复进样 6 次, 计算各有机溶剂的峰面积 RSD, 结果二氧六环与 2-甲氧基乙醇的峰面积 RSD 分别为 1.13%和 4.40%。

2.6 重复性试验

取马来酸伊索拉定原料 6 份, 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液。按“2.1”项下色谱条件测定二氧六环和 2-甲氧基乙醇的残留量。结果二氧六环的平均残留量为 0.024%(RSD=1.22%)。供试品溶液中未检出 2-甲氧基乙醇峰。

2.7 加样回收率试验

精密吸取对照品储备液各 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用二甲基甲酰胺稀释至刻度, 摇匀, 作为加样回收率试验用对照品溶液。取马来酸伊索拉定原料 9 份, 每份 1.0 g, 以 3 份为 1 组, 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 分别精密加入加样回收率试验用对照品溶液 0.8, 1.0, 1.2 mL, 加二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度, 摇匀, 依法测定, 计算回收率。结果见表 1。

2.8 定量限与检测限

取对照品溶液, 用二甲基甲酰胺逐级稀释后测定, 按信噪比为 3 时计算检测限, 按信噪比为 10 时计算定量限。结果二氧六环的检测限为 $0.9\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 定量限为 $3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}(n=6, \text{RSD}=2.9\%)$, 分别相当于样品中 0.0009%, 0.003%; 2-甲氧基乙醇的检测限为 $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 定量限为 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}(n=6, \text{RSD}=4.97\%)$, 分别相当于样品中 0.0003%和 0.001%。

2.9 样品测定

精密称取样品 1.0 g, 依法测定, 计算残留溶剂二氧六环和 2-甲氧基乙醇的含量, 结果二氧六环的溶剂残留量为 0.024%, 2-甲氧基乙醇未检出溶剂残留。

表 1 加样回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery test

化合物	原有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
二氧六环	242.448	304.000	538.422	97.36	94.7	3.7
	241.344	304.000	540.563	98.43		
	242.040	304.000	537.133	97.07		
	240.984	380.000	610.002	97.11		
	242.760	380.000	601.328	94.36		
	240.192	380.000	596.404	93.74		
	241.776	456.000	679.125	95.91		
	241.656	456.000	658.075	91.32		
	240.576	456.000	638.994	87.37		
2-甲氧基乙醇	0.000	40.000	41.976	104.94	98.2	3.9
	0.000	40.000	39.884	99.71		
	0.000	40.000	39.956	99.89		
	0.000	50.000	49.460	98.92		
	0.000	50.000	49.955	99.91		
	0.000	50.000	49.875	99.75		
	0.000	60.000	56.142	93.57		
	0.000	60.000	55.926	93.21		
	0.000	60.000	56.454	94.09		
	0.000	60.000	56.454	94.09		

3 讨论

根据 ICH 要求, 二氧六环和 2-甲氧基乙醇均属于第 2 类有毒溶剂, 其限度分别为 $\leq 0.038\%$ 和 $\leq 0.005\%$ ^[4], 故其要求测定的 2-甲氧基乙醇的定量限应 $\leq 0.005\%$ 。按检测限与定量限的响应比为 3:10 进行计算, 检测限应 $\leq 0.0015\%$ 。本研究中 2-甲氧基乙醇的定量限为 0.001%, 检测限为 0.0003%, 满足 ICH 测定要求。

根据马来酸伊索拉定原料的合成工艺, 使用到的溶剂除二氧六环和 2-甲氧基乙醇外, 尚有石油醚(60~90℃)。本试验曾对供试品中的石油醚(60~90℃)残留量进行了研究, 结果供试品色谱图中在石油醚(60~90℃)保留时间(2~4 min)处显现一组色谱峰, 但保留时间及峰形略有差异, 有待进一步研究。另由于石油醚属于第 4 类溶剂(目前尚无充分的毒理学研究资料, 未列出浓度限值), 故本试验暂不研究石油醚的残留量。

REFERENCES

[1] LU M Z. Irsogladine [J]. World Pharm(国外医药), 1992, 13(3): 178-179.
[2] SUN P, XIONG L N, ZHANG L, et al. Determination of the residual 2-methoxyethanol in irsogladine maleate [J]. China Pharm(中国药业), 2004, 13(1): 55-56.

- [3] ZHOU H J, DENG J P, WANG Q L, et al. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration(药物注册的国际技术要求) [M]. Vol Quality. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 134-136.
- [4] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix 63.
- [5] TENG J J, LI Q, JI W, et al. Determination of residual solvents in naltrexone methylbromide by capillary gas chromatography [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(2): 153-156.
- [6] LI Z G, NI G C, SUN X W, et al. Determination of the residual organic solvents in salvianolic acid A by GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(1): 59-61.
- 收稿日期: 2013-07-18

“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动通知

药品未注册用法(unlabeled uses, off-label uses, out-of label usage or outside of labeling),是指药品使用的适应症、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法,其具体含义包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同的用法。目前,我国尚未就“药品未注册用法”立法,关于“药品未注册用法”的文献报道极少,也很少有指南帮助区分有证据支持的超说明书用药和无证据支持的超说明书用药。但是,由于药物使用过程中不断有新的经验积累与发现,加之药物临床试验和药品说明书更新滞后,超说明书用药在医疗行为中不可避免。国外一项对普通成人用药情况进行的调查资料显示,20%的处方存在未注册用法用药情况。“药品未注册用法”具有其存在的合理性和不可替代性,全球有6个国家已经对其立法,包括美国、德国、意大利、日本、荷兰和新西兰。

为促进我国“药品未注册用法”的使用规范,推动合理的“药品未注册用法”的工作开展,进一步探索门诊和临床的合理用药,《中国现代应用药学》杂志将开设“药品未注册用法”专栏,并与浙江康恩贝医药销售有限公司联合举办“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动,对2014年5月1日—2015年4月30日刊登于本刊“药品未注册用法”专栏的银杏叶相关优秀论文进行奖励。

一、征文内容

1. 关于“药品未注册用法”的调查研究;
2. 关于“药品未注册用法”具有深度的分析和思考;
3. “药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
4. “药品未注册用法”的立法或规范研究;
5. “药品未注册用法”存在的问题剖析和应对方法;
6. 中成药如何鉴定“药品未注册用法”的探讨;
7. 中成药在“药品未注册用法”方面的特殊性和适用性研究;
8. 中成药“药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
9. 其他有关“药品未注册用法”的研究。

二、征文要求

1. 应征论文未在国内外公开发行的期刊或媒体上发表过,论文的设计和撰写符合《中国现代应用药学》杂志的征稿简则;
2. 在《中国现代应用药学》投稿网站上进行投稿,并备注为“药品未注册用法”征文;
3. 论文字数在5000字以内为宜,应附中英文摘要。

三、征文评奖办法

由《中国现代应用药学》杂志编辑部、国内著名专家组成的“药品未注册用法”专栏评审委员会,对所刊登的征文进行公开、公正的评审,奖项设置为:

- 一等奖论文1篇,每篇5000元奖金或同等价值物品;
- 二等奖论文2篇,每篇3000元奖金或同等价值物品;
- 三等奖论文5篇,每篇1000元奖金或同等价值物品。