

GC 测定甲苯咪唑中的残留溶剂

唐立超, 黄剑英, 胡猛慎, 段营辉, 郑淑凤, 李玲玲(厦门市食品药品质量检验研究院, 福建 厦门 361012)

摘要: 目的 采用顶空气相色谱法测定甲苯咪唑原料药中的有机溶剂残留量。方法 以 DMF-H₂O(2:1)溶液为样品溶剂, 选用 PerkinElmer 气相色谱仪, 配备顶空进样器和 FID 检测器, Agilent DB-624 毛细管柱为分析柱, 外标法测定。结果 甲醇、乙醇、异丙醇、三氯甲烷和甲苯分别在 18.7~224, 46.9~562, 46.9~562, 1.50~17.9, 2.81~33.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好($r>0.999$); 各组分检出限分别为 0.19, 0.10, 0.11, 0.18, 0.08 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 各组分回收率为 90.0%~110.0%。结论 该方法准确、灵敏、可靠, 可用于甲苯咪唑有机残留溶剂的测定。

关键词: 气相色谱法; 顶空; 原料药; 甲苯咪唑; 残留溶剂

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)07-0995-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.010

引用本文: 唐立超, 黄剑英, 胡猛慎, 等. GC 测定甲苯咪唑中的残留溶剂[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 995-997.

Determination of Residual Organic Solvents in Mebendazole by GC

TANG Lichao, HUANG Jianying, HU Mengshen, DUAN Yinghui, ZHENG Shufeng, LI Lingling(Xiamen Institution for Food and Drug Quality Control, Xiamen 361012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a headspace gas chromatography method for determination of residual solvents in mebendazole active pharmaceutical ingredients. **METHODS** The samples were dissolved in DMF-H₂O(2:1). PerkinElmer gas chromatography with headspace sampling and FID detector was selected. Agilent DB-624 capillary column was used as analytical column. External standard method was used to determine the content. **RESULTS** A good linear correlation of methanol, alcohol, isopropanol, trichloromethane and toluene were shown at the range of 18.7~224, 46.9~562, 46.9~562, 1.50~17.9, 2.81~33.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r>0.999$), respectively. Detection limit of each components were 0.19, 0.10, 0.11, 0.18, 0.08 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Recovery range were 90.0%~110.0%. **CONCLUSION** With good accuracy, sensitivity and reliability, the method can be used for the determination of the residual organic solvents in mebendazole.

KEY WORDS: gas chromatography; head space; active pharmaceutical ingredients; mebendazole; residual solvents

甲苯咪唑为苯并咪唑类药物, 又名甲苯达唑, 主要用于治疗蛲虫、蛔虫、鞭虫、十二指肠钩虫、粪类圆线虫和绦虫的单独感染及混合感染, 是一种广谱、高效的驱虫药, 是我国常用药物, 亦被世界卫生组织(WHO)基本药物清单收录^[1-3]。甲苯咪唑在制备过程中可能使用甲醇、乙醇、异丙醇、氯仿及甲苯等有机溶剂, 控制溶剂残留量对保证药品质量和用药安全具有重要意义。有报道采用内标法测定甲苯咪唑残留溶剂, 但使用固体样品顶空进样, 部分包裹在晶体内的残留溶剂可能无法准确测定, 且操作繁琐, 有待改进^[4-7]。本实验根据中国药典 2015 年版^[8]对残留溶剂质量控制的要求, 采用顶空气相色谱法测定甲苯咪唑中的残留溶剂。

1 仪器与试剂

PerkinElmer Clarus680 气相色谱仪、PerkinElmer TurboMatrix40 顶空进样器(珀金埃尔默公司); DB-624 毛细管色谱柱(30 m×0.53 mm, 3 μm)(Agilent 公司); XSE205DR 电子天平(梅特勒-托利多公司)。

甲苯咪唑(桂林南药股份有限公司, 批号: M-140202, M-140705, M-150205; 陕西汉江药业集团股份有限公司, 批号: 1506056); 甲醇(Merck, 批号: I815807604; 含量: 99.9%); 乙醇、异丙醇、三氯甲烷、甲苯、DMF(国药集团化学试剂有限公司, 批号分别为 20610623, 20160414, 20160411, 20140221, T20101123, 含量分别为 99.7%, 99.7%, 99.0%, 99.5%, 99.5%); 水为超纯水。

作者简介: 唐立超, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (0592)5619836

E-mail: tangchong100@163.com

2 方法与结果

2.1 色谱条件

进样口温度: 200 °C; 检测器温度: 250 °C; 程序升温: 初始温度 40 °C, 保持 10 min, 再以 15 °C·min⁻¹ 的速率升温至 200 °C, 保持 2 min; 分流比: 1:5; 载气: 氮气; 流速: 4 mL·min⁻¹; 顶空瓶温度: 90 °C; 保温时间: 60 min; 进样针温度: 95 °C; 传输线温度: 105 °C; 顶空瓶循环时间: 36 min; 加压时间: 1 min; 进样时长: 0.05 min。

2.2 溶液配制

2.2.1 空白溶液 移取 3 mL DMF-H₂O(2:1)溶液于 20 mL 顶空瓶中, 密封, 得空白溶液。

2.2.2 对照品溶液制备 精密称取三氯甲烷 75 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加 DMF-H₂O(2:1)溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为三氯甲烷储备液; 精密称取甲苯 141 mg, 加 DMF-H₂O(2:1)溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为甲苯储备液; 精密量取三氯甲烷储备液及甲苯储备液各 2 mL, 置同一 100 mL 量瓶中, 另精密称取甲醇 75 mg、乙醇 187 mg、异丙醇 187 mg 置上述量瓶中, 加 DMF-H₂O(2:1)溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为混合对照储备液。精密量取混合对照品储备液 10 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加 DMF-H₂O(2:1)溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 3 mL, 置顶空瓶中, 密封, 作为混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液制备 精密称取样品约 0.3 g, 置 20 mL 顶空瓶中, 精密加入 DMF-H₂O(2:1) 3 mL, 密封, 振摇 20 min, 作为供试品溶液。

2.3 系统适用性与专属性试验

分别取混合对照品溶液和供试品溶液按“2.1”项下色谱条件进样分析, 考察各有机溶剂的分离度及柱效。结果表明, 以上各有机溶剂主峰理论板数均>7 000, 分离度均≥1.5, 满足中国药典 2015 年版对残留溶剂测定的相关要求, 色谱图见图 1。

2.4 线性关系考察

用移液器分别精密量取“2.2.2”项下的混合对照储备液, 用 DMF-H₂O(2:1)稀释成系列混合对照品溶液, 分别精密移取 3 mL 置 20 mL 顶空瓶中, 密封, 按“2.1”项下色谱条件试验, 记录色谱图, 以峰面积(Y)对浓度(X, μg·mL⁻¹)作线性关系图, 结果表明, 各组分线性关系良好, 见表 1。

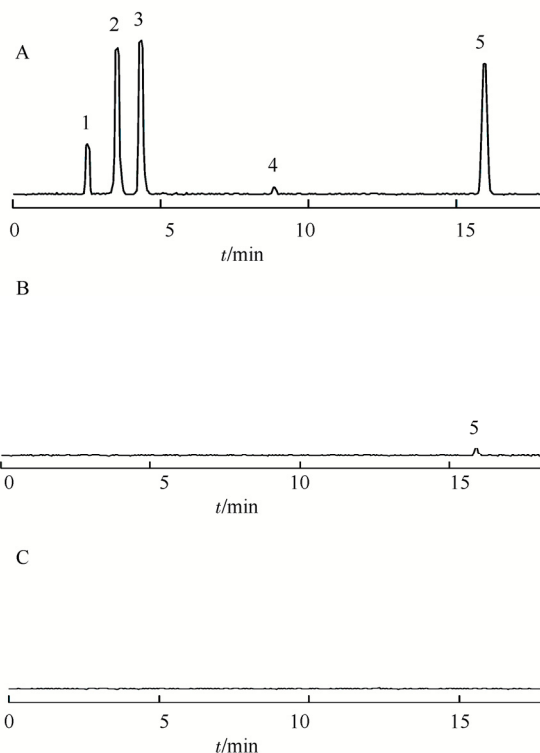


图 1 气相色谱图

A-混合对照品溶液; B-供试品溶液; C-空白溶液; 1-甲醇; 2-乙醇; 3-异丙醇; 4-三氯甲烷; 5-甲苯。

Fig. 1 GC chromatograms

A-mixed standard solution; B-sample solution; C-blank solution; 1-methanol; 2-alcohol; 3-isopropanol; 4-trichloromethane; 5-toluene.

表 1 各组分回归方程和线性范围结果

Tab. 1 Linear ranges and regression equations of the organic solvents

组分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/ μg·mL ⁻¹
甲醇	$Y=2.400 \times 10^3 X + 2.508 \times 10^4$	0.999 6	18.7~224
乙醇	$Y=3.991 \times 10^3 X - 2.640 \times 10^4$	0.999 9	46.9~562
异丙醇	$Y=6.131 \times 10^3 X - 3.085 \times 10^4$	0.999 9	46.9~562
三氯甲烷	$Y=8.533 \times 10^3 X - 6.849 \times 10^3$	0.999 6	1.50~17.9
甲苯	$Y=9.268 \times 10^4 X - 4.986 \times 10^4$	0.999 7	2.81~33.8

2.5 仪器精密度试验

分别取“2.2.2”项下混合对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行分析, 依法测定 6 次, 结果甲醇、乙醇、异丙醇、三氯甲烷、甲苯的峰面积 RSD 分别为 3.1%, 1.2%, 1.5%, 3.8%和 2.0%(*n*=6), 表明仪器精密度良好。

2.6 重复性试验

取甲苯咪唑(批号: M-140705)约 0.3 g, 精密称定, 共 6 份, 依法测定, 结果甲醇、乙醇、异丙醇、三氯甲烷均未检出; 甲苯检出量范围为 0.000 53%~0.000 57%, RSD 为 4.4%(*n*=6)。表明

方法重复性良好。

2.7 检测限和定量限

取混合对照品溶液,以逐级稀释法测定各对照品溶剂的检测限($S/N=3$)和定量限($S/N=10$),实验结果表明,甲醇、乙醇、异丙醇、三氯甲烷和甲苯对照品溶剂的检测限分别为 0.19, 0.10, 0.11, 0.18, $0.08 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 定量限分别为 0.62, 0.32, 0.37, 0.59, $0.27 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.8 回收率试验

取甲苯咪唑(批号: M-140705)约 0.3 g,精密称定,共 9 份,置 20 mL 顶空瓶中,分别精密加入“2.2.2”项下混合对照储备液 0.8, 1.0, 1.2 mL 各 3 份,再分别精密加入 DMF- H_2O (2:1)适量制成 3 mL,密封,振摇 20 min,依法测定。甲醇、乙醇、异丙醇、三氯甲烷和甲苯的平均回收率分别为 97.2%, 99.3%, 95.7%, 93.8%, 100.3%, RSD 值分别为 4.2%, 2.1%, 3.3%, 4.7%, 2.2%($n=9$)。

2.9 样品测定

分别精密称取 4 批样品各 0.3 g,按“2.2.3”项下方法制备,按“2.1”项下色谱条件进行检测,结果见表 2。

表 2 样品检测结果($n=2$)

Tab. 2 The test results of samples($n=2$)

批号	残留量				
	甲醇	乙醇	异丙醇	三氯甲烷	甲苯/%
M-140202	未检出	未检出	未检出	未检出	0.000 1
M-140705	未检出	未检出	未检出	未检出	0.000 6
M-150205	未检出	未检出	未检出	未检出	0.000 5
1506056	未检出	未检出	未检出	未检出	0.000 9

3 讨论

3.1 溶剂选择

甲苯咪唑难溶于水,可溶于 DMF,实验初始采用 DMF 作为顶空溶剂,但即使以 120 °C 顶空保温 60 min,三氯甲烷检测灵敏度依然不足。故尝试逐步在 DMF 中加水,发现随顶空溶剂含水量的增加,三氯甲烷的响应也大幅提高。当 DMF- H_2O (2:1)时,三氯甲烷灵敏度满足测定要求,各组分峰形均较好;当 DMF- H_2O (1:1)时,各组分峰形发生裂分。最终采用 DMF- H_2O (2:1)作为顶空溶剂,各组分均能达到良好分离且灵敏度合适。

3.2 顶空条件的选择

3.2.1 顶空保温温度的选择 提高顶空保温温度可提高灵敏度,但由于本实验使用的顶空溶剂含水,过高的温度,会使水蒸气膨胀,压力升高,引发仪器气密性和顶空瓶爆裂等问题。通过比较不同顶空温度的实验结果,发现 90 °C 保温时的各组分响应值最高,兼顾仪器气密性、安全性,不再升高顶空温度,采用 90 °C 作为顶空保温温度。

3.2.2 顶空保温时间的选择 实验考察了不同保温时间对各组分响应值的影响,发现保温时间过短,三氯甲烷灵敏度不足;过长,顶空瓶气密性下降,定量准确性降低。兼顾灵敏度和准确性,最终采用 60 min 作为保温时间。

参照中国药典 2015 年版四部通则 0861 残留溶剂限度要求,4 批甲苯咪唑中的 5 种溶剂残留均符合规定。本实验建立了顶空气相色谱法,测定甲苯咪唑中的残留溶剂甲醇、乙醇、异丙醇、三氯甲烷和甲苯,操作简便,结果准确、灵敏,能够满足药典中相应残留溶剂的限度要求,可用于甲苯咪唑原料药中残留溶剂的测定。

REFERENCES

- [1] YING W Y, ZHENG R Y, ZHU Z G, et al. Research marketing and clinical application of Mebendazole [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2008, 25(4): 301-305.
- [2] MARIUS B, WILNA L, MELGARDT M. Characterization of polymorph transformations that decrease the stability of tablets containing the WHO Essential Drug Mebendazole [J]. J Pharm Sci, 2010, 99(3): 1138-1151.
- [3] WHO Model List of Essential Medicines [J/OL]. 2013, 18th list: 5. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ee/index.html>.
- [4] 蔡晓宏, 刘鸿, 李普瑞, 等. 甲苯咪唑合成工艺路线选择的探讨[J]. 陕西化工, 1995(3): 14-17.
- [5] TANG Q H, QIU Y F. Determination of residual organic solvent in mebendazole by solution-solid headspace capillary GC [J]. Life Sci Inst(生命科学仪器), 2005, 3(4): 44-45.
- [6] CHEN P P, LIU X, WANG D H, et al. Determination of residual solvents in losartan potassium by head space gas chromatography [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(7): 1015-1017.
- [7] LIU F, ZHAO R L, YUAN J. Determination of residual organic solvents in sevelamer hydrochloride drug substance by headspace gas chromatography [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(2): 194-196.
- [8] 中国药典. 四部[S]. 2015: 通则 105-109.

收稿日期: 2017-08-14

(本文责编: 李艳芳)