3 讨论

伏立康唑 $\ln AUC_{0\text{-}t}$ 和 $\ln C_{max}$ 的 90%双单侧检验结果分别为 88.20%~110.31%和 88.39%~115.01%。均在 $AUC_{0\text{-}t\infty}$ 可信区间 80%~125%和 C_{max} 可信区间 70%~143%内。实测 T_{max} 经非参数检验(Wilcoxon 符号秩法)差异无统计学意义(P>0.05)。结果表明 2 制剂具有生物等效性。该试验所得主要药动学参数，与文献报道基本一致。

对比了 20%高氯酸、乙腈和甲醇 3 种蛋白沉淀剂。采用甲醇为蛋白沉淀剂，检测灵敏度最高，但需高速离心 2 次才能得到干净测定溶液；强酸沉淀后测定溶液对色谱柱损伤较大；采用乙腈作沉淀剂时，蛋白沉淀完全，且该法具有良好的精密度和准确度，提取回收率高，故最终选择乙腈作沉淀剂。

伏立康唑血药浓度的检测方法报道有 HPLC-UV[3]和 LC-MS/MS[4-7]等，文献[3-5]样品均需经液-液萃取等浓缩、纯化过程，操作繁琐，耗时，文献[4-5]采用 LC-MS/MS 测定灵敏度较低，可能与选择二级碎片离子(m/z 127)不合适有关。文献[6]采用甲醇为沉淀剂，沉淀不完全，且内标氟康唑几乎不保留出峰，干扰较大。上述文献方法定量下限均>20 $ng \cdot mL^{-1}$，需受试者服用临床最大常规剂量(200 mg)和增加血浆取样量来满足药动学研究的需要，与 BE 研究给药剂量推荐使用临床常规剂量中(100~200 mg)较低剂量不符。

REFERENCES

[1] GIRMENIA C, LUZI G, MONACO M, et al. Use of voriconazole in treatment of Scedosporium apiospermum infection: case report [J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(5): 1436-1438.

[2] SANATI H, BELANGER P, FRATTI R, et al. A new triazole, voriconazole (UK-109, 496), blocks sterol biosynthesis in Candida albicans and Candida krusei [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(11): 2492-2496.

[3] HUANG C K, QIU X J, HU G X, et al. Study on bioequivalence of voriconazole dispersible tablets in healthy volunteers [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2007, 42(16): 1241-1243.

[4] XU T, WANG DW, WU J, et al. Determination of voriconazole in human plasma by LC-MS-MS [J]. Chin New Drug J(中国新药杂志), 2008, 17(2): 165-168.

[5] QIN X. Preliminary biopharmaceutical and pharmacokinetic research about bergenin [D]. Chengdu: Sichuan University, 2007.

[6] ZHANG Z H, YI H, HE Z K, et al. Determination of voriconazole and relative bioavailabilityin human plasma by HPLC-MS/MS [J]. Central South Pharmacy(中南药学), 2009, 7(12): 889-892.

[7] HANNES E, RAINER T, ARMIN K, et al. Fast, fully automated analysis of voriconazole from serum by LC-LC-ESI-MS-MS with parallel column-switching technique [J]. J Chromatogr B, 2005, 814: 361-367.

收稿日期：2013-01-24

离子液体-顶空气相色谱法检测酮康唑中的多种高沸点有机残留溶剂

李韶勇[1]，张琳[2]，倪美萍[2]，蒋晔[2*](1.河北省邯郸市第一医院，河北 邯郸 056002；2.河北医科大学药学院，石家庄 050017)

摘要：目的 建立酮康唑原料药中有机溶剂残留量检测的高灵敏方法，初步探索有机溶剂与离子液体(ILs)之间相互作用规律，为选择合适的 ILs 作为顶空溶剂进行残留测定提供依据。**方法** 精密称取原料药 0.01 g，置 10 mL 顶空瓶中，精密加入 1 mL ILs，密封，微波功率 150 W 辐射 75 s 溶解后，置 110 ℃恒温箱中平衡 30 min，抽取顶部空气 1 mL，进气相色谱仪(GC)分析检测，考察并优化顶空溶剂。采用 ZB-1 毛细管柱(100%二甲基聚硅氧烷, 0.53 mm×60 m，5 μm)，FID 检测器，程序升温。**结果** 乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜分离度良好，分别在 1.25~200，1.50~24.0，12.5~200，12.5~200，0.500~8.00，2.20~3.52，12.5~200 $mg \cdot L^{-1}$ 内线性关系良好，平均回收率在 89.8%~98.2%内，RSD 均<4.0%。对于乙醇，ILs 的顶空效率随着阳离子烷基链的增长而增加，对于乙酸乙酯、DMF 和 DMSO，ILs 的顶空效率随阳离子烷基链的增长而降低，而阴离子对 ILs 的顶空效率影响相对较小，最终确定[Bmim][PF_6]为最佳顶空溶剂。**结论** 该方法简单、快速、灵敏度高，适用于同时测定酮康唑原料药中多种有机溶剂残留，为药物中高沸点有机残留溶剂的检测提供了一种新手段。对于质子性溶剂，ILs 的顶空效率随阳离子极性的减小而增加，对于具有

基金项目：国家自然科学基金项目(81041087)

作者简介：李韶勇，男，副主任药师 Tel: (0311)86266069 E-mail: fenhua1@hebmu.edu.cn *通信作者：蒋晔，男，博士，教授 Tel: (0311)86266069 E-mail: jiangye@hebmu.edu.cn

亲质子能力的非质子性溶剂，ILs 的顶空效率随阳离子极性的减小而降低，而阴离子的极性对 ILs 顶空效率影响较小，为选择合适的 ILs 作为顶空溶剂进行残留测定提供参考依据。

关键词：酮康唑；离子液体；有机残留溶剂；HS-GC；微波

中图分类号：R927.2　　**文献标志码**：B　　**文章编号**：1007-7693(2013)05-0502-06

ILs as Headspace Matrix Medium for Determining High-boiling Organic Residual Solvent in Ketoconazole by HS-GC

LI Shaoyong[1], ZHANG Lin[2], NI Meiping[2], JIANG Ye[2*](*1.The First Hospital of Handan, Handan 056002, China; 2.School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a sensitive method to determine the organic residual solvents in Ketoconanzale. The interaction between organic solvents and ILs was preliminarily explored, intending to provide a basis for choosing suitable ILs as headspace solvent to determinate the residual solvents. **METHODS** 0.01 g of ketoconanzale were put in a 10 mL headspace vial, followed by spiking 1 mL of ILs. The headspace vial was sealed and radiated under 150 W of microwave power for 75 s to accelarate the dissolution of Ketoconanzale. The sample solution was mainteined at the equilibration temperatute of 110 ℃ for 30 min and a volume of 1 mL headspace gas was directly injected into GC for analysis. A phenomenex ZB-1 capillary column (0.53 mm×60 m) with 5.00 μm film thickness was utilized for chromatographic separation of the solvents with FID as detector. A temperature programme was also employed. **RESULTS** An excellent seperation of ethanol, dichloromethane, ethyl acetate, butyl alcohol, pyridine, DMF and DMSO was achieved. The calibration curve was linear in the range of 1.25–200 $mg·L^{-1}$ for ethanol, 1.50–24.0 $mg·L^{-1}$ for dichloromethane, 12.5–200 $mg·L^{-1}$ for ethyl acetate, 12.5–200 $mg·L^{-1}$ for butyl alcohol, 0.500–8.00 $mg·L^{-1}$ for pyridine, 2.20–3.52 $mg·L^{-1}$ for DMF and 12.5–200 $mg·L^{-1}$ for DMSO. All the average recovery were limited in 89.8%–98.2% and RSD were less than 4.0%. For ethyl, the headspace efficiency of ILs increased with the growth of cation alkyl chain. For ethyl, DMF and DMSO, the headspace efficiency of ILs decreased with the growth of cation alkyl chain. However, the anion of ILs has minor impact on headspace efficiency. Ultimately, $[Bmim][PF_6]$ was chosen as the best headspace solvent. **CONCLUSION** The proposed method is easy, fast and sensitive. It is suitable for the simultaneous determination of ethanol, dichloromethane, ethyl acetate, butyl alcohol, pyridine, DMF and DMSO in Ketoconanzale, providing a new mean for the detection of residual solvent with high-boiling point. The headspace efficiency of ILs increased with the decrease of the cationic polarity for protic solvents and reduced with the decrease of cation polarity for aprotic solvents with nucleophilic ability, while the polarity of the anion has little influence on headspace efficiency. The results above mentioned provides a reference for choosing suitable ILs as headspace solvent to determinate residual solvent.

KEY WORDS: ketoconanzale; ionic liquid; organic residual; HS-GC; microwave

酮康唑(ketoconazale)是一类最新的咪唑类衍生物，具有口服吸收好、无毒、疗效好、无耐药性等优点，是目前较有希望的广谱抗真菌药[1]。该药在合成中不仅使用了乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯等低沸点的有机溶剂，还使用了正丁醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等多种高沸点的有机溶剂[1]，这些残留溶剂都是各国药典严格规定限度的溶剂。一般采用顶空气相色谱法测定原料药中的有机残留溶剂，对于低沸点的有机残留溶剂，一般用水作为顶空溶剂，而酮康唑不溶于水[2]，无法用水作为顶空溶剂进行顶空分析；对于高沸点的有机残留溶剂，一般采用 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜等作为顶空溶剂，而酮康唑的合成过程中使用了 N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砜，二者是待测溶剂，故无法作为顶空溶剂；N,N-二甲基乙酰胺对酮康唑有较好的溶解性，且不是待测溶剂，可以作为顶空溶剂，但其本身具有挥发性，顶空平衡时会与残留溶剂同时争夺上层顶空空间，影响残留溶剂的富集，并且 N,N-二甲基乙酰胺与高沸点的待测溶剂 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜保留时间相近，挥发性顶空溶剂会产生宽大的溶剂峰，进而干扰高沸点待测溶剂的检测。不仅如此，N,N-二甲基乙酰胺本身含有多种挥发性杂质，使用该溶剂时，往往需要扣除“溶剂空白”，使得测定结果误差增大。上述因素在很大程度上影响了酮康唑中痕量溶剂残留分析的准确度。酮康唑中多种高沸点有机溶剂同时检测的文献尚未见报道。

离子液体(ionic liquids，ILs)是一类新型绿色溶剂，具有溶解性强、无蒸气压、几乎不挥发、热稳定性好等天然特性[3]，能够克服传统顶空溶剂易挥发、溶解性差、热稳定性不好、沸点低的限

制，并解决了某些残留溶剂检测灵敏度低及污染色谱系统的问题，尤其适用于高沸点的有机残留溶剂的测定。

本实验以 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐([Bmim][PF_6])作为顶空溶剂，建立顶空气相色谱法(HS-GC)同时测定上述 7 种有机溶剂残留量，获得较高的顶空富集效率，灵敏度得到较大的改善，实现同时检测酮康唑中 7 种有机残留溶剂，为药物中高沸点有机残留溶剂的检测提供了一种新手段。

1 仪器与试药

SP3420 型气相色谱仪(北京北分瑞利分析仪器厂)，包括 BF-9202 工作站、氢火焰检测器，ZB-1 毛细管柱(天津菲罗门公司)，10 mL 顶空取样瓶，有聚四氟乙烯膜的橡胶垫，铝盖(北京分析仪器厂)。

酮康唑原料药由南京白敬宇制药有限责任公司提供(批号：KE100101，KE100102，KE100103)；离子液体 1-丁基-3 甲基咪唑四氟硼酸盐([Bmim][BF_4])、1-己基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([Hmim][BF_4])、1-癸基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([Demim][BF_4])、1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐([Hmim][PF_6])、1-己基-3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐([Hmim][OTf])、1-己基-3-甲基咪唑双三氟甲磺酰亚胺盐([Hmim][Tf_2N])、1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐([Bmim][PF_6])、1-丁基-3-甲基咪唑双三氟甲磺酰亚胺盐([Bmim][Tf_2N])购自上海成捷化学有限公司(使用前采用 N_2 吹泡法纯化)；乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱：ZB-1 毛细管柱(100%二甲基聚硅氧烷，0.53 mm×60 m，5 μm)；柱温：程序升温，初始柱温 36 ℃，保持 8 min，然后以 10 ℃·min^{-1} 的速度升温至 120 ℃，保持 10 min；载气：氮气；流速：2 mL·min^{-1}；不分流进样，进样口温度 180 ℃，检测器温度 200 ℃。

2.2 溶液的配制

对照品溶液：分别精密称取乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺及二甲基亚砜适量，置同一个 10 mL 量瓶中，用[Bmim][PF_6]稀释至刻度，摇匀，得到浓度分别为 500，60，500，500，20，88，500 mg·L^{-1} 的对照品储备液。取 4 mL 至 100 mL 量瓶中，并用[Bmim][PF_6]稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。

供试品溶液：精密称取酮康唑原料药 0.01 g，置 10 mL 顶空瓶中，精密加入 1 mL [Bmim][PF_6]，用涂布有硅橡胶的聚四氟乙烯隔片密封，盖上铝盖，微波辐射溶解，即得。

2.3 测定方法

按“2.2”项下方法制备供试品溶液，将供试品溶液置恒温箱中，于 110 ℃下平衡 30 min，抽取顶部空气 1 mL，进样测定。

2.4 方法学验证

2.4.1 系统适用性实验 分别取[Bmim][PF_6]配制的对照品溶液、供试品溶液、空白[Bmim][PF_6]溶液及空白 DMA 溶液，按“2.3”项下方法进行测定，记录色谱图，并考察各顶空溶剂对待测溶剂残留的分离情况及是否存在干扰。[Bmim][PF_6]配制的对照品溶液、供试品溶液色谱图见图 1 和图 2，空白离子液体、空白 DMA 溶液的色谱图见图 3。由图所示各组分的分离度均>2.5，且以 ILs 为溶剂的空白色谱图基线较平稳，无杂质干扰测定。而以 DMA 为溶剂时，其自身所存在的杂质及在高温下的分解产物不仅会影响测定，而且在 21.716 min 的宽大的色谱峰也会很大程度上干扰待分析物的测定，尤其是干扰后 2 种待测溶剂的测定，因此，本实验选择[Bmim][PF_6]作顶空溶剂，提高了信噪比，并能获得较强的检测能力。

2.4.2 线性实验 精密量取对照品储备液 4，2，1，0.5，0.25 mL，分别置于 10 mL 量瓶中，并用[Bmim][PF_6]稀释至刻度，摇匀，得到系列浓度对

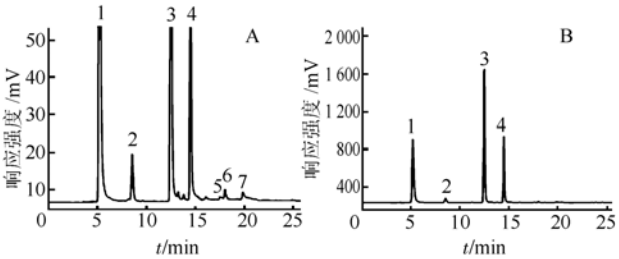

图 1 以 ILs 为基质对照品溶液的顶空气相色谱图

A–量程为 50 mV；B–量程为 2 000 mV；1–乙醇；2–二氯甲烷；3–乙酸乙酯；4–正丁醇；5–吡啶；6–N,N-二甲基甲酰胺；7–二甲基亚砜

Fig 1 HS-GC chromatogram of standard solution with ILs as matrix medium

A–the measuring range is 50 mV; B–the measuring range is 2000 mV; 1–ethanol; 2–dichloromethane; 3–ethyl acetate; 4–butyl alcohol; 5–pyridine; 6–DMF; 7–DMSO

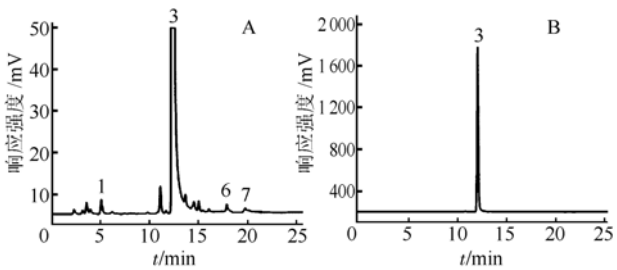

图 2　以 ILs 为基质样品溶液的顶空气相色谱图

A–量程为 50 mV；B–量程为 2000 mV；1–乙醇；2–二氯甲烷；3–乙酸乙酯；4–正丁醇；5–吡啶；6–N,N-二甲基甲酰胺；7–二甲基亚砜

Fig 2　HS-GC Chromatogram of sample solution with ILs as matrix medium

A–the measuring range is 50 mV; B–the measuring range is 2000 mV; 1–ethanol; 2–dichloromethane; 3–ethyl acetate; 4–butyl alcohol; 5–pyridine; 6–DMF; 7–DMSO

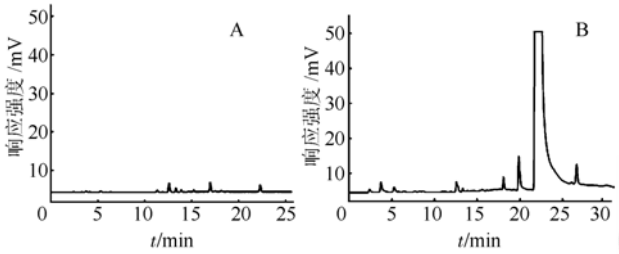

图 3　以 ILs、DMA 为基质空白色谱图

A–以 ILs 为基质；B–以 DMA 为基质

Fig 3　Blank gas chromatogram with ILs or DMA as matrix medium

A–with ILs as matrix medium; B–with DMA as matrix medium

照溶液。精密量取 1 mL 至 10 mL 顶空瓶中，加盖，密封。按“2.1”和“2.2”项下方法进行测定，记录色谱图，以各待测溶剂的峰面积(A)为纵坐标，各待测溶剂的浓度(C)为横坐标，进行线性回归。结果见表 1。

表 1　待测物的回归方程及线性范围

Tab 1　Linear ranges and regression equations of each analyte

待测溶剂	回归方程	相关系数 r	线性范围/ $mg·L^{-1}$
乙醇	$A=4.41×10^4C+9.92×10^3$	0.998 6	12.5~200
二氯甲烷	$A=2.68×10^4C-2.39×10^3$	0.998 6	1.50~24.0
乙酸乙酯	$A=7.65×10^4C-3.70×10^5$	0.999 8	12.5~200
正丁醇	$A=2.79×10^4C+8.48×10^4$	0.997 3	12.5~200
吡啶	$A=8.11×10^3C-3.30×10^3$	0.997 0	0.50~8.00
N,N-二甲基甲酰胺	$A=1.43×10^3C+4.62×10^3$	0.999 3	2.20~3.52
二甲基亚砜	$A=1.06×10^3C-3.84×10^3$	0.998 0	12.5~200

2.4.3　检测限　取线性最低点对照品溶液进一步稀释，以信噪比 S/N=3 为参照，计算乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺及二甲基亚砜的最低检测限。各有机残留溶剂的检测限分别为 0.03，0.04，0.01，0.03，0.08，0.07 及 0.2 $mg·L^{-1}$，相当于样品中乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺及二甲基亚砜残留量的最小检出量分别为 0.3，0.4，0.1，0.3，0.8，0.07 及 2.0 $mg·L^{-1}$。表 2 为 ILs 和 DMA 分别为顶空溶剂时待测溶剂的检测限与文献报道的比较。可见，以 ILs 为顶空溶剂，明显提高了分析检测灵敏度。

表 2　待测物检测限的比较

Tab 2　Comprison of detection limit for each analyte

文献	检测限/$mg·L^{-1}$						
	乙醇	二氯甲烷	乙酸乙酯	正丁醇	吡啶	N,N-二甲基甲酰胺	二甲基亚砜
[4]	1.00	0.20	0.10	–	–	–	–
[5]	0.03	–	0.04	–	–	0.08	–
[6]	0.04	–	–	–	–	0.064	–
[7]	1.10	–	0.12	0.17	–	–	–
[8]	–	–	–	–	2.37	–	–
[9]	–	–	–	–	2.39	–	–
[10]	–	–	–	–	–	–	0.12
DMA	0.12	0.20	0.03	0.45	0.12	0.87	5.6
ILs	0.03	0.04	0.01	0.03	0.08	0.07	0.20

2.4.4　精密度实验　精密称取酮康唑原料药 6 份，每份 0.01 g，按“2.2”项下方法制备样品溶液，按“2.1”和“2.3”项下方法进行测定，记录色谱图，计算各待测溶剂峰面积的 RSD：乙醇为 1.6%，二氯甲烷为 1.7%，乙酸乙酯为 1.3%，正丁醇为 3.1%，吡啶为 3.4%，N,N-二甲基甲酰胺为 3.1%，二甲基亚砜为 3.0%。

2.4.5　回收率实验　精密称取酮康唑原料药 0.01 g，置 10 mL 顶空瓶中，分别用 0.6，0.5，0.4 mL [Bmim][PF_6]溶解，各 3 份，置 110 ℃恒温箱中开口加热 12 h，使酮康唑原料药中的有机溶剂完全挥发，取出冷却至室温。另精密量取 1 mL 对照品储备液，置 10 mL 量瓶中，用[Bmim][PF_6]溶解并稀释至刻度，摇匀，再从中分别精密量取 0.4，0.5，0.6 mL，置上述 9 个顶空瓶中，混匀，密封，制得低、中、高 3 个浓度的溶液。按“2.1”项下色谱条件及“2.3”项下方法进样测定，记录色谱图，利用标准曲线法计算各有机溶剂的回收率，见表 3。

表 3 待测物回收率结果(n=3)

Tab 3 Results of recoveries of each analyte (n=3)

溶剂	加入量/μg	测得量/μg	回收率/%	RSD/%
乙醇	20.0	19.4	97.0	3.8
	25.0	23.5	93.8	2.2
	30.0	28.0	93.2	2.9
二氯甲烷	2.40	2.28	95.0	2.5
	3.00	2.74	91.2	1.8
	3.60	3.32	92.2	1.5
乙酸乙酯	20.0	19.6	98.2	2.2
	25.0	23.8	95.0	1.6
	30.0	28.3	94.4	2.7
正丁醇	20.0	19.5	97.4	2.4
	25.0	23.1	92.2	3.4
	30.0	26.9	89.8	2.8
吡啶	0.80	0.723	90.4	1.6
	1.00	0.925	92.5	1.9
	1.20	1.09	91.2	2.5
N,N-二甲基甲酰胺	3.52	3.37	95.8	2.6
	4.40	4.27	97.0	3.0
	5.28	4.97	94.1	2.7
二甲基亚砜	20.0	18.2	91.1	2.3
	25.0	23.4	93.7	1.6
	30.0	28.6	95.3	3.1

2.4.6 稳定性实验 按照“2.4.5”项下方法，制备低、中、高 3 个浓度的溶液，每个浓度 3 份，将上述溶液于室温下分别放置 2，4，6，8 h，按“2.1”项下色谱条件及“2.3”项下方法进样测定，记录色谱图，以标准曲线法计算低、中、高浓度峰面积的 RSD 分别为 3.4%，2.5%和 2.0%。

2.4.7 样品测定 按“2.3”项下方法制备 3 批样品的供试品溶液，每批 3 份，精密量取 1 mL 置顶空瓶中，加盖密封。然后按“2.1”项下色谱条件及“2.3”项下方法进样测定，记录色谱图，以标准曲线法计算酮康唑中各待测溶剂的残留量。其中，3 批样品中二氯甲烷、正丁醇、吡啶均未检测到，乙醇的残留量分别为 0.012 3%，0.001 22%，0.001 24%；乙酸乙酯的残留量分别为 0.194%，0.192%，0.193%；DMF 的残留量分别为 0.150%，0.149%，0.154%；DMSO 的残留量分别为 0.204%，0.196%，0.204%。

3 讨论

3.1 离子液体与 DMA 对待测溶剂的顶空富集能力的比较

分别用[Bmim][PF_6]和 DMA 配制乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜浓度依次为 200，24，200，200，8.00，35.2，200 mg·L^{-1} 的对照品溶液。按“2.3”项下方法顶空平衡后，进样测定，以各待测溶剂的峰面积大小为基准，比较离子液体[Bmim][PF_6]和传统顶空溶剂 DMA 对各待测溶剂残留的顶空富集情况，各待测溶剂在[Bmim][PF_6]为顶空溶剂时的峰面积明显高于在 DMA 作为顶空溶剂时的峰面积，即[Bmim][PF_6]的顶空效率高于 DMA 的顶空效率。结果见表 4。

表 4 100 ℃时以 DMA 和[Bmim][PF_6]为基质待测物的顶空富集情况比较

Tab 4 Comparison of enrichment in head space for each analyte with DMA and [Bmim][PF_6] as matrix mediums at equilibrium temperature 100 ℃

待测溶剂	峰面积		
	DMA(A_1)	[Bmim][PF_6](A_2)	A_2/A_1
乙醇	2 230 437	8 686 362	3.89
二氯甲烷	187 030	632 614	3.38
乙酸乙酯	4 655 598	13 049 940	2.80
正丁醇	480 416	5 500 784	11.5
吡啶	43 109	62 943	1.46
N,N-二甲基甲酰胺	45 267	60 813	1.34
二甲基亚砜	77 054	219 239	2.85

3.2 顶空平衡温度及平衡时间的考察

在采用顶空进样时，顶空平衡温度和平衡时间对待测物的检测灵敏度影响较大，因此需对其进行考察。首先，将平衡时间固定为 30 min，按“2.3”项下测定方法，分别测定“2.2”项下样品溶液在 80，90，100，110，120 ℃条件下平衡后的峰面积，结果表明：各待测溶剂峰面积随温度的升高而增加，当温度升高到 100 ℃时，峰面积增加不明显，因此，本实验选用 110 ℃作为顶空平衡温度。在此温度下，按“2.3”项下方法分别测定样品溶液在 10，20， 30，40 min 平衡后的峰面积，结果表明，在 30 min 之后，各待测溶剂峰面积的增幅趋缓，气-液两相逐渐达到平衡，故将 30 min 确定为顶空平衡时间。

3.3 离子液体的选择

酮康唑原料药属咪唑类衍生物，根据“相似相溶”原理，初步选择咪唑类 ILs 作为顶空溶剂。本实验分别以 [Bmim][BF_4]、[Hmim][BF_4]、[Demim][BF_4]、[Hmim][PF_6]、[Hmim][Tf]、[Hmim][Tf_2N]、[Bmim][PO_6]、[Bmim][Tf_2N]作为顶空溶剂，于 110 ℃下平衡 30 min，抽取顶部空气 1 mL，进样测定，记录待测溶剂的峰面积，以峰面积的对数(log$A$)为纵坐标，顶空溶剂的类型为横坐标，比较不同离子液体的顶空效率。

酮康唑原料药中可检出乙醇、乙酸乙酯、DMF

和 DMSO 4 种残留溶剂。首先，对比阴离子相同而阳离子不同的 ILs 的顶空效率，结果表明，对于乙醇，ILs 的顶空效率随着阳离子烷基链的增长而增加，对于乙酸乙酯、DMF 和 DMSO，ILs 的顶空效率随阳离子烷基链的增长而降低。然后，对比阳离子相同而阴离子不同的 ILs 的顶空效率，结果表明，阴离子对 ILs 的顶空效率影响相对较小。

由于乙醇是极性溶剂，ILs 的烷基链越长，阳离子部分的极性越小，与乙醇之间的作用力减小，故越容易顶空至顶空空间，顶空效率越高。而乙酸乙酯、DMF 和 DMSO 是具有亲质子能力的非质子性溶剂，此类有机溶剂结构中的含有电负性原子 N、O、S，ILs 的烷基链越长，阳离子部分的氢原子越多，体积越大，与电负性原子 N、O、S 等之间的相互作用越强，导致有机溶剂难以在顶空空间富集，顶空效率较低。阴离子对 ILs 的顶空效率影响较小，这可能由于 ILs 的阴离子部分比阳离子部分体积小，因而对顶空效率的影响也较小。

根据上述研究规律，为实现较高的顶空效率，应选择烷基链较短的 ILs。另外，在样品溶液制备过程中有微波辐射一步，还应考虑到 ILs 吸收微波性能的高低。ILs 极性越大，吸收微波的能力越高，越容易导致酮康唑原料药的降解，降解产物会影响残留溶剂的顶空效率，因此，笔者兼顾这 2 方面，最终选择了[Bmim][PF_6]作为顶空溶剂。

3.4 微波辅助溶解

室温下，酮康唑原料药在 ILs 中的溶解速度极慢。在 80 ℃水浴条件下加热 30 min 后，酮康唑在 ILs 中的溶解效果仍不满意。由于 ILs 具有良好的吸收微波的性能，因此，本实验利用微波辐射产生瞬时高温加速酮康唑在 ILs 中的溶解速度。但是，过高的温度可能导致原料药的降解，故选择最低的辐射功率 150 W 作为微波功率。此外，本实验考察了在微波辐射功率 150 W 的条件下，不同辐射时间对酮康唑溶解情况的影响。实验结果表明，随着微波辐射时间的增加，酮康唑的溶解量逐渐增加；辐射时间增加到 75 s 时，酮康唑完全溶解。因此，最终确定 75 s 为最佳辐射时间。

3.5 离子液体-顶空气相色谱法

酮康唑几乎不溶于水[2]，因此，水不能作为顶空溶剂。DMA 对该药的溶解性较好，但其本身具有挥发性，顶空过程中产生较大的溶剂分压会抑制待测残留溶剂的溢出。由图 3B 可知，在高温条件下空白 DMA 色谱图中出现多种杂质峰，干扰待测物的检测，同时，宽大的 DMA 色谱峰严重影响了分离效率和检测能力。本实验以 ILs 作为顶空溶剂，采用顶空进样，程序升温的方法，同时测定出酮康唑原料药中 7 种有机残留溶剂。ILs 具有良好的溶解性，几乎没有蒸气压，弥补了传统顶空溶剂的溶解性差、沸点低、易挥发等诸多缺陷，提高了顶空效率，扩大了顶空气相色谱法在药物有机溶剂残留测定中的应用范围。

4 结论

本实验以[Bmim][PF_6]作为顶空溶剂，建立了离子液体顶空气相色谱法，用于检测酮康唑原料药中多种有机残留溶剂，为原料药中高沸点的有机残留溶剂的检测提供了有效途径，扩展了顶空气相色谱法在药物有机溶剂残留测定中的应用范围。同时，初步探索有机溶剂与 ILs 之间的相互作用规律，为选择合适的 ILs 作为顶空溶剂进行残留测定提供了依据。

REFERENCES

[1] YANG J Q, LIU L L, WANG X Y. Synthesis of an oral antifungal Ketoconazole [J]. Acad J Second Mil Med Univ(第二军医大学学报), 1984, 5(1): 28-30.

[2] Ch.P(2010)Vol Ⅱ(中国药典 2010 年版．二部) [S]. 2010: 1066-1067.

[3] BERTHOD A, RUIZ-ANGEL M J, CARDA-BROCH S. Ionic liquids in separation techniques [J]. J Chromatogr A, 2008, 11(84): 6-18.

[4] DONG J J, LIN J S. Determination of residual solvent in cefpirome sulfate by temperature-programmed head space GC [J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2010, 25(1): 10-11.

[5] JIANG D Y, HU Q Y. Determination of residual solvents in ganciclovir by headspace GC [J]. Chin Med Rep(中国医药导报), 2011, 8(25): 56-58.

[6] SUN L, TAO P. Determination of four residual solvents in aztreonam for injection by headspace GC [J]. China Pharm(中国药业), 2008, 17(19): 37-38.

[7] WU C H, WANG X M, GU B M. Head-space sampling CGC determination of residual solvents in raw material drug of tetracaine hydrochloride [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(6): 1188-1192.

[8] LIANG Z Y, YANG Z D, HE Y Y. Determination of residual organic solvents in Chlorphenamine Maleate by capillary gas chromathography [J]. Sci J Hainan Univ(Nat Sci Ed)(海南大学学报：自然科学版), 2008, 26(3): 278-280.

[9] KE Z F，PEI Q J. Determination of 5 kinds of residual solvents in mifepristone by using headspace gas chromatography [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, 26(5): 398-400.

[10] HE X Y, PAN Z Y, XIAO D. Determination of residual solvent Dintethy Sulfoxide in Pipotiazine Palmitate by gas chromatography [J]. China Pharm(中国药师), 2011, 14(12): 1725-1726.

收稿日期：2013-01-08