

毛细管气相色谱法测定依卡倍特钠原料药中4种有机溶剂的残留量

邸学^{1*}, 刘艳华², 王海波^{1#}, 张慧¹, 王添敏¹(1. 辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116600; 2. 北京费森尤斯卡比医药有限公司, 北京 100007)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4286-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.39

摘要 目的: 建立依卡倍特钠原料药中石油醚、无水乙醇、二甲苯和冰乙酸残留量的测定方法。方法: 采用毛细管气相色谱法。色谱柱为 PEG-20M 毛细管柱, 检测器为氢火焰离子化检测器, 载气为高纯氮气, 流速为 1.7 ml/min, 柱温为 45 °C 保持 4 min, 以 10 °C/min 升至 80 °C, 再以 30 °C/min 升至 135 °C, 保持 3 min, 进样方式为直接进样, 进样口温度为 250 °C, 进样量为 1.0 μl。结果: 石油醚、无水乙醇、二甲苯和冰乙酸的检测质量浓度线性范围分别为 0.050~1.952、0.050~1.941、0.024~0.948、0.050~1.947 g/L ($r=0.999\ 1\sim0.999\ 7$); 精密度、稳定性、重复性试验的 RSD $\leq 1.7\%$; 加样回收率分别为 99.3%~101.0%、102.3%~103.7%、101.2%~102.1%、100.3%~102.2%, RSD 分别为 0.7%、0.4%、0.3%、0.6% ($n=9$)。结论: 该方法操作简便、结果准确, 可用于依卡倍特钠原料药中 4 种有机溶剂残留量的控制。

关键词 毛细管气相色谱法; 依卡倍特钠; 原料药; 有机溶剂; 残留量

Determination of Residual of 4 Kinds Organic Solvents in Ecabet Sodium Crude Drug by Capillary GC

DI Xue¹, LIU Yan-hua², WANG Hai-bo¹, ZHANG Hui¹, WANG Tian-min¹(1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116600, China; 2. Beijing Fresenius Kabi Pharmaceutical Co., Ltd, Beijing 100007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of residuals of petroleum ether, ethanol, xylene and acetic acid in ecabet sodium crude drug. METHODS: Capillary GC was performed on the column of PGE-20M capillary column at the flow rate of 1.7 ml/min, detector was hydrogen flame ionization detector, carrier gas was nitrogen with high purity, column temperature was 45 °C, maintaining 4 min, it increased to 80 °C with rate of 10 °C/min, then increased to 135 °C with rate of 30 °C/min, maintaining 3 min, the injection mode was direct injection, inlet temperature was 250 °C, and the volume injection was 1.0 μl. RESULTS: The mass concentration was 0.050-1.952 g/L for petroleum ether, 0.050-1.941 g/L for ethanol, 0.024-0.948 g/L for xylene and 0.050-1.947 g/L for acetic acid ($r=0.999\ 1\sim0.999\ 7$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were no more than 1.7%; recoveries were 99.3%-101.0% (RSD=0.7%, $n=9$), 102.3%-103.7% (RSD=0.4%, $n=9$), 101.2%-102.1% (RSD=0.3%, $n=9$) and 100.3%-102.2% (RSD=0.6%, $n=9$), respectively. CONCLUSIONS: The method is simple and accurate, and can be used for the control of residual of organic solvents in ecabet sodium crude drug.

KEYWORDS Capillary GC; Ecabet sodium; Crude drug; Organic solvent; Residual

依卡倍特钠(Ecabet sodium)是日本田边制药株式会社生产的一种新型药物,用于预防或治疗消化性溃疡(胃溃疡、十二指肠溃疡)、胃炎、干眼等疾病。该药可与胃黏膜病变部位的血浆蛋白结合,覆盖在胃黏膜上形成膜屏障,保护胃黏膜;且其具有抑制胃蛋白酶活性、抑制幽门螺杆菌、激活多种黏膜保护因子等作用;此外,该药还可通过增加内源性前列腺素等机制增强机体自身的防御功能^[1-2]。

根据新药注册审批的化学药物质量标准建立的规范化工程技术指导原则([H]GPH 1-1),在制订该原料药质量控制标准时必须考察其中石油醚、无水乙醇、二甲苯和冰乙酸 4 种有机溶剂残留量。由于依卡倍特钠原料药有机溶剂残留量的测定国内尚未见文献报道,因此本研究按照 2010 年版《中国药

典》(二部)附录 VIII P 残留溶剂测定法指导原则^[3],采用毛细管气相色谱法^[4-5]对其中 4 种有机溶剂残留量进行了测定。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 6890N 型气相色谱仪,包括氢火焰离子化检测器(FID)、Instrument online 色谱工作站(美国 Agilent 公司);CP225D 十万分之一电子天平(德国 Sartorius 公司)。

1.2 药品与试剂

依卡倍特钠原料药(辽宁中医药大学自制,批号:101201、101202、101203,纯度均>99.0%);石油醚(天津市凯信化学工业有限公司,纯度:99.0%)、无水乙醇(天津市进丰化工有限公司,纯度:99.0%)、二甲苯(沈阳市华东试剂厂,纯度:99.0%)、冰乙酸(天津科密欧试剂有限公司,纯度:99.0%)均为分析纯;甲醇(国药集团化学试剂有限公司,纯度:99.0%)为色谱纯;水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

* 高级实验师, 硕士。研究方向: 中药品质鉴定评价。E-mail: dix_email@163.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 中药药效物质评价。E-mail: whb_email@126.com

2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:PEG-20M毛细管柱(30 m×0.32 mm,0.5 μm);升温程序:45℃保持4 min,以10℃/min升至80℃,再以30℃/min升至135℃,保持3 min;进样口温度:250℃;检测器:FID;检测器温度:250℃;载气:高纯氮气;流速:1.7 ml/min;进样方式:直接进样;进样量:1.0 μl。在上述色谱条件下进样测定,4种有机溶剂峰的理论板数均>3.3×10⁵,分离度均>1.5,详见图1。

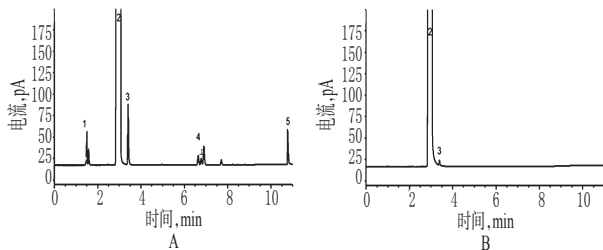


图1 毛细管气相色谱图

A.混合对照品溶液;B.供试品溶液;1.石油醚;2.甲醇;3.无水乙醇;4.二甲苯;5.冰乙酸

Fig 1 GC chromatograms

A.mixed reference substance solution; B.test sample solution; 1.petro-leum ether; 2.methanol; 3.ethanol; 4.xylene; 5.acetic acid

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取石油醚100 mg、无水乙醇98 mg、二甲苯49 mg、冰乙酸100 mg置于同一100 ml量瓶中,充分振摇使溶解,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得混合对照品贮备液。再精密量取混合对照品贮备液10 ml,置于100 ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液 取样品1.0 g,精密称定,置于10 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 空白对照溶液 (1)石油醚空白对照溶液:精密称取无水乙醇98 mg、二甲苯49 mg、冰乙酸100 mg置于同一100 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。(2)无水乙醇空白对照溶液:精密称取石油醚100 mg、二甲苯49 mg、冰乙酸100 mg置于同一100 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。(3)二甲苯空白对照溶液:精密称取石油醚100 mg、无水乙醇98 mg、冰乙酸100 mg置于同一100 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。(4)冰乙酸空白对照溶液:精密称取石油醚100 mg、无水乙醇98 mg、二甲苯49 mg置于同一100 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3 线性关系考察

精密称取石油醚、二甲苯、无水乙醇、冰乙酸各适量,按“2.2.1”项下方法制备石油醚质量浓度分别为0.050、0.526、1.001、1.476、1.952 g/L,二甲苯质量浓度分别为0.024、0.255、0.486、0.717、0.948 g/L,无水乙醇质量浓度分别为0.050、0.523、0.995、1.468、1.941 g/L,冰乙酸质量浓度分别为0.050、0.524、0.999、1.470、1.947 g/L的系列溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定。以各组分质量浓度(x, g/L)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得石油醚、二甲苯、无水乙醇、冰乙酸的回归方程分别为 $y=0.106 4x+4.458 9$ ($r=0.999 7$)、 $y=0.320 9x+2.588 7$ ($r=0.999 1$)、 $y=0.206 9x+11.838$ ($r=0.999 3$)、 $y=0.103 8x+2.122 4$ ($r=0.999 3$)。结果表明,石油醚、无水乙

醇、二甲苯、冰乙酸检测质量浓度线性范围分别为0.050~1.952、0.050~1.941、0.024~0.948、0.050~1.947 g/L。

2.4 检测限与定量限

按信噪比为3:1计算,石油醚、二甲苯、无水乙醇、冰乙酸的检测限分别为2.00、0.07、0.03、0.07 ng;按信噪比为10:1计算,石油醚、二甲苯、无水乙醇、冰乙酸的定量限分别为6.00、2.00、0.10、2.00 ng。

2.5 精密度试验

精密吸取“2.2.1”项下混合对照品溶液1.0 μl,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次测定。结果,石油醚、二甲苯、无水乙醇、冰乙酸峰面积的RSD分别为1.5%、0.9%、1.0%、1.4%($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.6 稳定性试验

取同一供试品溶液(批号:101201)适量,分别于放置1、3、5、7、9、12 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果,石油醚、二甲苯、无水乙醇、冰乙酸峰面积的RSD分别为1.1%、1.3%、1.5%、1.2%($n=6$),表明供试品溶液在12 h内稳定性良好。

2.7 重复性试验

取同一批样品(批号:101201)适量,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,共6份,再按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果,无水乙醇平均含量为0.014%,RSD为1.7%($n=6$),其他试剂均无残留,表明本方法重复性良好。

2.8 加样回收率试验

按“2.2”项下方法制备低(80%)、中(100%)、高(120%)质量浓度的混合对照品溶液各3份。精密称取样品(批号:101201)1.0 g,共9份,分别置于10 ml量瓶中,分别加入上述3种质量浓度的混合对照品溶液,定容,再按“2.1”项下色谱条件进样测定并计算加样回收率及其RSD。结果,石油醚、无水乙醇、二甲苯、冰乙酸的加样回收率分别为99.3%~101.0%、102.3%~103.7%、101.2%~102.1%、100.3%~102.2%,RSD分别为0.7%、0.4%、0.3%、0.6%($n=9$)。

2.9 样品有机溶剂残留量测定

取3批样品各适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件分别进样测定,以外标法计算有机溶剂残留量。结果,3批样品中,无水乙醇残留量的平均值分别为0.016%、0.012%、0.010%($n=3$);均未检出石油醚、二甲苯和冰乙酸。

3 讨论

3.1 溶剂的选择

因依卡倍特钠不溶于水,易溶于甲醇,且甲醇不干扰其他溶剂的检测,故选择甲醇为溶剂。

3.2 柱温及升温速率的选择

起始温度考查了40、45、50℃等不同条件,结果:40℃条件下甲醇和无水乙醇的色谱峰保留时间长;在50℃条件下,虽然甲醇和无水乙醇的色谱峰保留时间短,但二者分离效果不好(分离度为0.8);而在45℃保持4 min的条件下,既能使石油醚、甲醇及无水乙醇的色谱峰保留时间较短,又可使甲醇与无水乙醇的色谱峰得到良好分离。进行二甲苯分离条件筛选时,笔者考查了5、10、15℃/min等不同的升温速率,5℃/min升温速率条件下,二甲苯的色谱峰保留时间长;15℃/min升温速率条件下,虽然二甲苯的色谱峰保留时间短,但分离效果不

顶空气相色谱法测定市售 56 批次强力枇杷露中薄荷脑的含量

柴鑫莉*, 祝春仙, 姜玲丽, 宋剑锋(衢州市食品药品检验研究院, 浙江衢州 324000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4288-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.40

摘要 目的:建立测定强力枇杷露中薄荷脑含量的方法,并对市售 56 批次强力枇杷露中薄荷脑的含量进行测定。方法:采用顶空气相色谱法。色谱柱为 Agilent HP-INNOWAX 毛细管柱,柱温采用恒温 130 ℃(保持 7 min),检测器为氢火焰离子化检测器,进样口温度为 200 ℃,检测器温度为 250 ℃,载气为高纯氮气,流速为 3 ml/min,分流比为 10:1,进样量为 1 000 μl。结果:薄荷脑质量浓度在 0.007 07~0.141 40 mg/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系($r=0.999 1$);精密度、稳定性、重复性试验的 RSD $\leq 3.37\%$;加样回收率为 94.3%~99.6%(RSD=1.86%, $n=6$)。56 批次强力枇杷露中薄荷脑的含量差异较大。结论:该方法操作简单、精密度好、准确可靠,可用于强力枇杷露中薄荷脑的含量测定。抽样结果表明,有必要更新该制剂的含量检测项目,加强对其质量控制。

关键词 强力枇杷露;顶空气相色谱法;薄荷脑;含量测定

Content Determination of Menthol in 56 Batches of Qiangli Pipa Syrup by HS-GC

CHAI Xin-li, ZHU Chun-xian, JIANG Ling-li, SONG Jian-feng (Quzhou Institute for Food and Drug Control, Zhejiang Quzhou 324000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the HS-GC method for the content determination of menthol in Qiangli Pipa syrup, and the content of menthol in 56 batches of Qiangli Pipa syrup commercially available was determined. METHODS: HS-GC was performed on the column of Agilent HP-INNOWAX, column temperature was 130 ℃(maintaining 7 min), FID was used as detector, inlet temperature was 200 ℃, detector temperature was 250 ℃, carrier gas was high-purity nitrogen, flow rate was 3 ml/min, split ratio was 10:1 and the injection volume was 1 000 μl. RESULTS: The linear range of menthol was 0.007 07-0.141 40 mg/ml($r=0.999 1$); RSDs of precision, reproducibility and stability tests were no more than 3.37%; average recovery was 94.3%-99.6% (RSD=1.86%, $n=6$). There was significant difference in the contents of menthol in 56 batches Qiangli Pipa syrup. CONCLUSIONS: The method is simple, sensitive, accurate and reliable, and can be used for content determination of menthol in Qiangli Pipa syrup. The sampling results show it is necessary to update the detecting items for the content of Qiangli pipa loquat and strengthen the quality control of it.

KEYWORDS Qiangli Pipa syrup; HS-GC; Menthol; Content determination

好(分离度 <1);而在 10 ℃/min 的升温速率条件下,不仅二甲苯的色谱峰保留时间适宜,而且又能保证其得到良好分离。进行冰乙酸分离条件筛选时,发现以 30 ℃/min 的升温速率快速升至 135 ℃,再保持 3 min,既能使冰乙酸色谱峰迅速流出色谱柱、缩短分析周期,又可使基线信号波动在冰乙酸色谱峰出峰前,使其对其色谱峰测定干扰最小。因此,本研究选择“柱温为 45 ℃保持 4 min,以 10 ℃/min 升至 80 ℃,再以 30 ℃/min 升至 135 ℃,保持 3 min”的条件进行升温。

3.3 色谱柱的选择

本试验先后选择了 DB-1、DB-5 和 PEG-20M 毛细管柱,但甲醇、无水乙醇和石油醚在 DB-1、DB-5 毛细管柱上的分离效果不佳,而在 PEG-20M 毛细管柱上 4 种成分的分离效果均较理想,所以选择 PEG-20M 毛细管柱能满足本试验要求。

综上所述,本方法操作简便、结果准确,可用于依卡倍特钠原料药中 4 种有机溶剂残留量的控制。

参考文献

- [1] Ito Y, Onoda Y, Nakamura S, *et al.* Effects of the new anti-ulcer drug ecabet sodium (TA-2711) on pepsin activity II: interaction with substrate protein [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1993, 62(2): 175.
- [2] Onoda Y, Takido M, Magaribuchi T, *et al.* Effects of 12-Sulfodehydroabietic acid monosodium salt (TA-2711), a new anti-ulcer agent, on gastric mucosal lesions induced by necrotizing agents and gastric mucosal defensive factors in rats [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1990, 52(4): 631.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 61.
- [4] 陈莹, 李德馨, 王国成, 等. 毛细管色谱法测定替莫唑胺酯中的有机溶剂残留量[J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(2): 136.
- [5] 周海钧. 药品注册的国际技术要求: 质量部分[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 82-89.

(收稿日期: 2014-10-03 修回日期: 2015-07-28)

(编辑: 刘柳)

* 工程师, 硕士。研究方向: 药物检验。电话: 0570-8358022。
E-mail: 13732902@qq.com