

# 毛细管气相色谱法测定米铂原料药中5种有机溶剂残留量

冯光玲<sup>1,2\*</sup>,冯爱国<sup>3</sup>,丁文娟<sup>3</sup>,孔祥雨<sup>1,2</sup>,刘宪华<sup>1,2</sup>(1.山东省医药工业研究所,济南 250101;2.山东省化学药物重点实验室,济南 250101;3.山东临沂动植物园,山东临沂 276037)

中图分类号 R927.2;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3921-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.29

**摘要** 目的:建立测定米铂原料药中乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈与二氯甲烷残留量的方法。方法:采用毛细管气相色谱法,色谱柱为Agilent毛细管柱(6%氰丙基苯基-94%二甲基硅氧烷为固定液),柱温采用程序升温;氢火焰离子化检测器温度为250℃;载气为高纯N<sub>2</sub>;进样口温度为200℃,分流比为20:1;采用顶空进样法测定,加热温度和时间分别为90℃、30min。结果:乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈与二氯甲烷在各自的检测质量浓度范围内线性关系良好,相关系数均≥0.9998,平均回收率为99.1%~102.9%(RSD≤2.03%,n=3);3批样品中只检出乙醇。结论:建立的方法快速、灵敏,可用于米铂原料药中有机溶剂残留量的测定。

**关键词** 米铂原料药;毛细管气相色谱法;有机溶剂;残留量测定

## Content Determination of 5 Kinds of Residual Organic Solvents in Miriplatin Raw Material by Capillary GC

FENG Guang-ling<sup>1,2</sup>, FENG Ai-guo<sup>3</sup>, DING Wen-juan<sup>3</sup>, KONG Xiang-yu<sup>1,2</sup>, LIU Xian-Hua<sup>1,2</sup>(1. Shandong Institute of Pharmaceutical Industry, Jinan 250101, China; 2. Shandong Provincial Key Laboratory of Chemical Drug, Jinan 250101, China; 3. Shandong Linyi Botanical Garden, Shandong Linyi 276037, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the determination of residual amount of alcohol, acetone, isopropanol, acetonitrile and dichloromethane in miriplatin. METHODS: Capillary GC was adopted. The determination was performed on Agilent capillary column (6% cyanopropyl phenyl -94% dimethyl siloxane as stationary liquid) by temperature programming. The temperature of flame ionization detector was 250 °C using high-purity nitrogen as carrier gas. The temperature of injector was 200 °C. The split ratio was 20 : 1. Headspace sampling was adopted, and heating temperature and time were 90 °C and 30 min. RESULTS: There was a good linear relationship of the concentrations of alcohol, acetone, isopropanol, acetonitrile and dichloromethane with correlation coefficient ≥0.999 8. Average recoveries were 99.1%-102.9% (RSD≤2.03%, n=3). Only the alcohol was detected in 3 batches of samples. CONCLUSIONS: The established method is rapid and sensitive, and it is suitable for the determination of residual organic solvent in miriplatin raw material.

**KEY WORDS** Miriplatin raw material; Capillary GC; Organic solvents; Residual determination

米铂(Miriplatin)是日本住友公司开发的一种新型脂溶性铂类抗肿瘤药物,于2009年在日本获批准上市,临床上用于治疗肝细胞癌。该原料药国内正处于在研状态。米铂分子式为C<sub>34</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt·H<sub>2</sub>O,相对分子质量为782.01。其在制备工艺中使用了乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈与二氯甲烷等有机溶剂(所用溶剂由本单位合成室依据合成路线提供证实),为保证用药安全,应对上述有机溶剂的残留量进行控制。由于毛细管气相色谱(GC)法<sup>[1]</sup>具有分析速度快、分离效率高、灵敏度高的优点,被广泛用于药物有机溶剂残留量测定。为此,笔者建立了毛细管气相色谱法测定5种有机溶剂残留量的方法。由于米铂极微溶于水,故以N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂。结果表明,建立的方法快速、灵敏,可用于米铂原料药中有机溶剂残留量的测定。

## 1 材料

6890气相色谱仪、7694E自动顶空进样器(美国Agilent公司)。

米铂原料药(本所合成室提供,批号:120901、120902、

\*副主任药师。研究方向:新药研发、药物分析。电话:0531-81213291。E-mail:jnfengguangling@163.com.cn

120903,纯度:99.71%、99.82%、99.78%);乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈、二氯甲烷和DMF均为分析纯(含量:>99.0%)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent毛细管柱(6%氰丙基苯基-94%二甲基硅氧烷为固定液)(30 m×0.32 mm,0.25 μm);柱温采用程序升温:40℃保持6 min,再以50℃/min的速率升温至180℃,保持10 min;氢火焰离子化检测器温度:250℃;载气:高纯N<sub>2</sub>,流速:10 ml/min;进样口温度:200℃;分流比:20:1;采用顶空进样法测定,顶空进样条件:加热温度:90℃;加热时间:30 min;进样瓶装量:3 ml(顶空气体进样)。

### 2.2 溶液制备

空白溶液:精密量取DMF 3 ml,置于顶空进样瓶中,作为空白溶液。

标准溶液贮备液:称取乙醇约500 mg、丙酮约500 mg、异丙醇约500 mg、乙腈约41 mg、二氯甲烷约60 mg,置于有适量DMF的100 ml量瓶中,充分振摇使溶解,加DMF稀释至刻度,摇匀,作为标准溶液贮备液。

标准溶液:精密量取上述溶液5 ml,置于50 ml量瓶中,加

DMF至刻度,摇匀,作为标准溶液。

供试品溶液:精密称取米铂0.3 g,置于顶空进样瓶中,分别加DMF 3 ml,作为供试品溶液。

取上述标准溶液和供试品溶液进样,可见各溶剂分离良好,空白溶剂无干扰,详见图1。

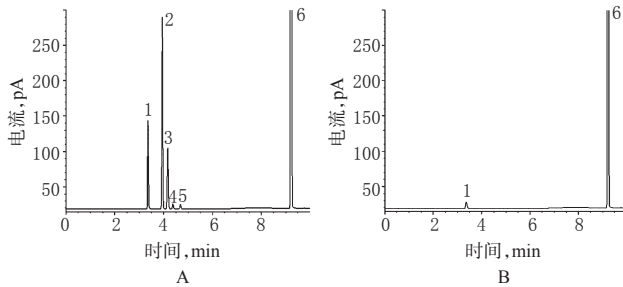


图1 气相色谱图

A.标准溶液;B.供试品溶液;1.乙醇;2.丙酮;3.异丙醇;4.乙腈;5.二氯甲烷;6. DMF

Fig 1 GC chromatograms

A. standard solution; B. test sample; 1. alcohol; 2. acetone; 3. isopropanol; 4. acetonitrile; 5. dichloromethane; 6. DMF

### 2.3 标准曲线的制备

分别精密量取标准溶液贮备液0.50、0.75、1.00、1.25、1.50 ml,置于10 ml量瓶中,加DMF稀释至刻度,摇匀。各取上述溶液3 ml,置于顶空进样瓶中,按“2.1”项下色谱条件分别进样。分别以各有机溶剂质量浓度( $c$ )为横坐标、峰面积( $A$ )为纵坐标绘制标准曲线,5种有机溶剂均在相应的检测质量浓度范围内线性关系良好,结果详见表1。

表1 5种有机溶剂的线性关系试验结果

Tab 1 Linear range results of 5 kinds of organic solvents

溶剂	质量浓度,mg/ml	线性关系方程式	$r$
乙醇	250.4~751.2	$A=0.499 3c+0.531 2$	0.999 8
丙酮	250.3~750.5	$A=1.348 3c+0.469 5$	0.999 9
异丙醇	251.1~752.1	$A=0.490 4c+0.785 9$	0.999 8
乙腈	20.02~60.03	$A=0.431 1c+0.260 5$	0.999 8
二氯甲烷	29.39~91.01	$A=0.301 1c+0.067 9$	0.999 9

### 2.4 精密度试验

取标准溶液,连续进样6次,记录色谱图,计算含量的RSD。结果,无水乙醇RSD为0.21%,丙酮RSD为0.22%,异丙醇RSD为0.31%,乙腈RSD为0.26%,二氯甲烷RSD为0.36%( $n$ 均为6),表明方法精密度符合要求。

### 2.5 回收率试验

精密称取样品(批号:120901)0.3 g,共10份,其中1份加入3 ml DMF,作为空白溶液。分别制备低(80%)、中(100%)、高(120%)3种质量浓度的标准溶液,分别取上述不同浓度的标准溶液3 ml,加入盛有样品的顶空进样瓶中;以“2.2”项下的标准溶液作为对照,分别进样。计算其回收率,结果见表2。

由表2可知,乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈与二氯甲烷的回收率(99.1%~102.9%)结果均符合要求。

### 2.6 定量限、检测限试验

将标准溶液逐级稀释,分别取3 ml,置于顶空进样瓶中,进样,记录色谱图,直至信噪比为10:1和3:1,即为定量限和检测限。结果,乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈与二氯甲烷的定量限分别

表2 5种有机溶剂的回收率试验结果(% , $n=3$ )

Tab 2 Recovery test results of 5 kinds of organic solvents (% , $n=3$ )

溶剂	回收率			平均回收率	RSD
	80%溶液	100%溶液	120%溶液		
乙醇	100.2	104.4	104.1	102.9	2.03
丙酮	97.1	100.2	99.9	99.1	1.56
异丙醇	100.5	104.2	103.8	102.8	1.77
乙腈	100.9	100.6	100.8	100.8	0.18
二氯甲烷	97.3	100.6	100.2	99.3	1.62

为0.1、0.3、0.6、0.16、0.15 ng;检测限分别为0.03、0.1、0.2、0.05、0.05 ng。

### 2.7 样品中有机溶剂残留量测定

精密量取标准溶液和供试品溶液,分别进样测定,以外标法计算得3批样品中乙醇残留量平均值分别为0.074%、0.067%和0.068%,其余4种有机溶剂均未检出。

## 3 讨论

毛细管气相色谱法具有分析速度快、分离良好、灵敏度高的优点<sup>[2]</sup>,因此广泛应用于痕量物质的分析。

目前顶空毛细管气相色谱是药物中残留溶剂测定的理想方法,笔者采用扩大分流比(20:1)、增加进样量(进样瓶装量3 ml)的方法以尽量提高顶部空气中待测组分的质量浓度。笔者以DMF为溶剂,因该溶剂对待测组分具有良好溶解性且具有热稳定性、低蒸汽压的性质,对待测组分具有较小活度系数;另DMF可以与5种有机溶剂达到有效分离,且无干扰,经方法学验证得到满意的结果,精密度符合要求<sup>[3]</sup>(RSD<5%, $n=6$ ),从而能更好地检测出米铂原料药中有机溶剂的残留量。

本试验测定的5种有机溶剂沸点有差异,选用中等极性毛细管柱可以进行分离,但一般的填充柱达不到检测要求,故应选用毛细管柱。

本试验采用程序升温的方法,先在40℃保持6 min,使低沸点的溶剂有效分离,然后以50℃/min的速率升温至180℃,保持10 min,使DMF加快出峰,以改善峰形,且缩短了分析时间,提高了工作效率。

笔者根据2010年版《中国药典》<sup>[3]</sup>的要求,将米铂中无水乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈与二氯甲烷的限度确定为0.5%、0.5%、0.5%、0.041%和0.06%。

经过上述验证,表明本文建立的方法线性、精密度、回收率、定量限、检测限以及系统适用性试验结果均较好,能够准确、迅速地检测出米铂原料药中残留的乙醇、丙酮、异丙醇、乙腈与二氯甲烷,从而保证用药的安全性。

## 参考文献

- [1] 郭晓玲,钱蔚,杨昌金,等.毛细管气相色谱法测定速效伤风胶囊中对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏的含量[J].色谱,1998,16(2):164.
- [2] 栾成章,祝波,王尊文.顶空气相色谱法测定夫西地酸中有机溶剂残留量[J].中国药房,2006,17(7):535.
- [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63.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-03-01)