

# 气相色谱法同时测定拉西地平原料药中4种有机溶剂的残留量

杜霞<sup>1\*</sup>, 王爱华<sup>2</sup>, 寻延滨<sup>2</sup>(1. 哈尔滨理工大学化学与环境工程学院制药工程系, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江省食品药品检验检测所, 哈尔滨 150088)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4292-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.31

**摘要** 目的: 建立同时测定拉西地平原料药中乙醇、二氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯4种有机溶剂残留量的方法。方法: 采用气相色谱法。色谱柱为DB-624毛细管柱, 程序升温, 检测器为氢火焰离子化检测器, 检测器温度为250℃, 载气为氮气, 流速为2.0 mL/min, 分流比为10:1, 进样量为1.0 μL。结果: 乙醇、二氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯检测质量浓度线性范围分别为0.259 5~2.076 mg/mL( $r=0.999 6$ )、0.055 3~0.316 mg/mL( $r=0.999 2$ )、0.342 3~1.956 mg/mL( $r=0.999 5$ )、0.370 6~2.118 mg/mL( $r=0.999 4$ ); 定量限分别为2.96、2.24、4.4、4.44 μg/mL, 检测限分别为0.887、0.672、1.3、1.32 μg/mL; 精密性、稳定性、重复性试验的RSD<4.0%; 加样回收率分别为95.00%~101.17%(RSD=2.19%,  $n=9$ )、96.22%~104.53%(RSD=3.27%,  $n=9$ )、96.20%~104.90%(RSD=2.41%,  $n=9$ )、95.60%~104.48%(RSD=2.85%,  $n=9$ )。结论: 该方法简单、灵敏、可靠, 适用于拉西地平原料药中4种有机溶剂残留量的同时测定。

**关键词** 拉西地平; 气相色谱法; 残留溶剂; 乙醇; 二氯甲烷; 异丙醇; 乙酸乙酯

## Simultaneous Determination of 4 Residual Organic Solvents in Lacidipine Raw Material by GC

DU Xia<sup>1</sup>, WANG Aihua<sup>2</sup>, XUN Yanbin<sup>2</sup>(1. Pharmaceutical Department, Chemical and Environmental Engineering School, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150040, China; 2. Heilongjiang Institute for Food and Drug Control, Harbin 150088, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of 4 residual organic solvents such as ethanol, dichloromethane, isopropanol and ethyl acetate in lacidipine raw material. METHODS: GC method was adopted. The determination was performed on DB-624 capillary column at the rate of 2.0 mL/min using nitrogen gas as carrier and FID as the detector by temperature programming. The temperature of detector was set at 250 °C. Carries gas was nitrogen. The split ratio was 10:1. The sample size was 10 μL. RESULTS: The linear ranges of ethanol, dichloromethane, isopropanol and ethyl acetate were 0.259 5-2.076 mg/mL ( $r=0.999 6$ ), 0.055 3-0.316 mg/mL ( $r=0.999 2$ ), 0.342 3-1.956 mg/mL ( $r=0.999 5$ ), 0.370 6-2.118 mg/mL ( $r=0.999 4$ ), respectively. The limits of quantification were 2.96, 2.24, 4.4, 4.44 μg/mL, and the detection limits were 0.887, 0.672, 1.3, 1.32 μg/mL, respectively. RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 4.0%. The recoveries were 95.00%-101.17% (RSD=2.19%,  $n=9$ ), 96.22%-104.53% (RSD=3.27%,  $n=9$ ), 96.20%-104.90% (RSD=2.41%,  $n=9$ ), 95.60%-104.48% (RSD=2.85%,  $n=9$ ). CONCLUSIONS: The method is simple, sensitive and reliable, and is suitable for simultaneous determination of 4 residual organic solvents in lacidipine raw material.

**KEYWORDS** Lacidipine; GC; Residual solvents; Ethanol; Dichloromethane; Isopropanol; Ethyl acetate

拉西地平为第三代二氢吡啶类钙离子拮抗药, 作用于平滑肌的钙通道, 有降压、改善受损心肌的舒张功能以及抗动脉粥样硬化的作用<sup>[1-3]</sup>。拉西地平原料药在制备过程中使用了乙醇、二氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯等有机溶剂, 而依据人用药品注册技术规范国际协调会议提出的有机溶剂残留量指导原则, 这些溶剂均被列为药品必须限制的第二、三类有机溶剂<sup>[4]</sup>, 因此为保证药品质量和用药安全, 对该原料药进行有机溶剂残留量检测就显得尤为重要。鉴于此, 笔者参考文献[5-8]采用气相色谱法建立了同时测定拉西地平原料药中乙醇、二氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯4种有机溶剂残留量的方法, 以期完善该原料药的质量标准提供参考。

\* 讲师, 博士研究生。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 0451-86392728。E-mail: duxia62@126.com

## 1 材料

### 1.1 仪器

Technologies 7693型气相色谱仪, 包括氢火焰离子化检测器、顶空进样器、OPENLab工作站(美国Agilent公司); YH-200DH型超声波振荡仪(上海睿祺电子有限公司); MS105DU型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司)。

### 1.2 药品与试剂

拉西地平原料药(厂家1, 批号: YS1401001、YS1401002、YS1401003; 厂家2, 批号: 000119426、000119642、000065117; 厂家3, 批号: 1402001、1402002、1402003; 厂家4, 批号: 1403001、1403002、1403003); 乙醇对照品(批号: 20160920, 纯度:  $\geq 99.7\%$ )、二氯甲烷对照品(批号: 20140509, 纯度:  $\geq 99.5\%$ )、异丙醇对照品

(批号:20130326,纯度:≥99.7%)、乙酸乙酯对照品(批号:20140507,纯度:≥99.5%)均购自国药集团化学试剂有限公司;N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为色谱纯,水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:DB-624毛细管柱;升温程序:起始温度为40℃,保持8min,以20℃/min升温至90℃,保持3min,再以10℃/min升温至200℃,保持10min;检测器:氢火焰离子化检测器;检测器温度:250℃;载气:氮气;流速:2.0 mL/min;分流比:10:1;进样量:1.0 μL。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 分别精密称取乙醇对照品207.6 mg、二氯甲烷对照品31.6 mg、异丙醇对照品195.6 mg、乙酸乙酯对照品211.8 mg,置于同一100 mL量瓶中,加DMF溶解并定容,摇匀,作为混合对照品贮备液。精密量取上述混合对照品贮备液5 mL,置于20 mL量瓶中,加DMF溶解并制成每1 mL中约含乙醇0.5 mg、二氯甲烷0.075 mg、异丙醇0.5 mg、乙酸乙酯0.5 mg的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取样品约0.5 g,精密称定,置于5 mL量瓶中,加DMF溶解并定容,摇匀,即得。

2.2.3 空白溶液 取DMF适量作为空白溶液。

### 2.3 系统适用性试验

精密量取“2.2”项下混合对照品溶液、供试品溶液和空白溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,在该色谱条件下,各成分均能达到基线分离,分离度>2;理论板数以乙醇峰计为19 493,乙醇、二氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯的保留时间分别为5.25、6.73、6.50和9.85 min。结果表明,其他成分对测定不干扰。

### 2.4 线性关系考察

取“2.2.1”项下混合对照品贮备液2.5、5、10、15、20 mL,置于20 mL量瓶中,加DMF定容,作为系列混合对照品溶液。取上述系列混合对照品溶液适量,以待测有机溶剂质量浓度( $x$ , mg/mL)为横坐标、峰面积( $y$ )为纵坐标进行线性回归,回归方程与线性范围见表1。

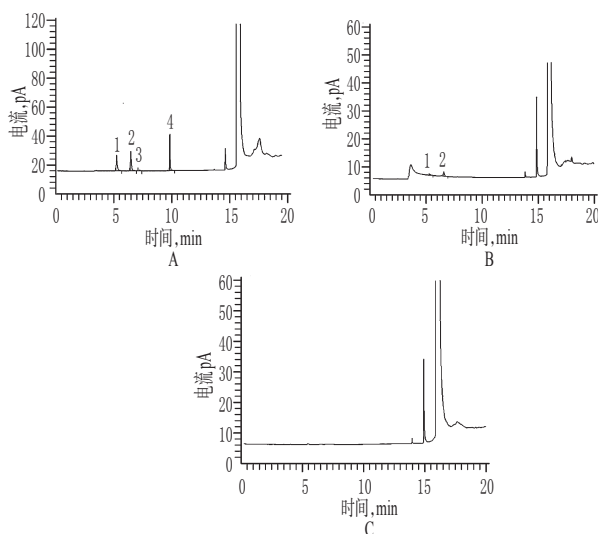
### 2.5 定量限(LOQ)与检测限(LOD)考察

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,倍比稀释,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。当信噪比为10:1时,得LOQ;当信噪比为3:1时,得LOD。结果,乙醇、二氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯的LOQ分别为2.96、2.24、4.4、4.44 μg/mL;LOD分别为0.887、0.672、1.3、1.32 μg/mL。

### 2.6 精密度试验

精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,乙醇、二氯甲烷、异丙醇、乙酸乙酯峰面积的RSD分别为

3.2%、3.9%、1.8%、3.7% ( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。



A.混合对照品; B.供试品; C.空白; 1.乙醇; 2.异丙醇; 3.二氯甲烷; 4.乙酸乙酯

A.mixed control; B.test sample; C.blank; 1.ethanol; 2.isopropanol; 3.dichloromethane; 4.ethyl acetate

图1 气相色谱图

Fig 1 GC chromatograms

表1 回归方程与线性范围

Tab 1 Regression equations and linear ranges

| 待测有机溶剂 | 回归方程                  | $r$     | 线性范围,mg/mL    |
|--------|-----------------------|---------|---------------|
| 乙醇     | $y=59.441x+13.352$    | 0.999 6 | 0.259 5~2.076 |
| 二氯甲烷   | $y=3.098 3x+0.719 38$ | 0.999 2 | 0.055 3~0.316 |
| 异丙醇    | $y=70.247x+13.352$    | 0.999 5 | 0.342 3~1.956 |
| 乙酸乙酯   | $y=66.877x+15.218$    | 0.999 4 | 0.370 6~2.118 |

### 2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下供试品溶液(批号:YS1401001)适量,分别于室温下放置0、1、2、4、6、8 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,异丙醇、二氯甲烷和乙酸乙酯均未检出,只检出乙醇,其峰面积的RSD=3.2% ( $n=6$ ),表明供试品溶液在室温下放置8 h内稳定性良好。

### 2.8 重复性试验

取样品(批号:YS1401001)适量,共6份,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定并计算有机溶剂残留量。结果,异丙醇、二氯甲烷和乙酸乙酯均未检出,只检出乙醇,其残留量的平均值为0.036%,峰面积的RSD=3.8% ( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

### 2.9 加样回收率试验

精密称取样品(批号:YS1401003)0.5 g,共9份,分别置于10 mL量瓶中,各精密加入低、中、高质量的待测有机溶剂对照品,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表2。

### 2.10 样品有机溶剂残留量测定

取12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”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算待测有机溶剂的残留量,结果见表3(注:“-”为低于检测限)。

表2 加样回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 2 Results of recovery tests ( $n=9$ )

| 待测有机溶剂 | 取样量, g | 样品含量, mg | 加入量, mg | 测得量, mg | 加样回收率, % | 平均加样回收率, % | RSD, % |        |        |      |
|--------|--------|----------|---------|---------|----------|------------|--------|--------|--------|------|
| 乙醇     | 0.5    | 0.15     | 2.000   | 2.05    | 95.00    | 96.81      | 2.19   |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 2.000   | 2.08    | 96.50    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 2.000   | 2.06    | 95.50    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 2.500   | 2.526   | 95.04    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 2.500   | 2.542   | 95.68    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 2.500   | 2.537   | 95.48    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 3.000   | 3.114   | 98.80    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 3.000   | 3.185   | 101.17   |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0.15     | 3.000   | 3.093   | 98.10    |            |        |        |        |      |
|        | 二氯甲烷   | 0.5      | 0       | 0.300   | 0.297    |            |        | 99.00  | 99.74  | 3.27 |
|        |        | 0.5      | 0       | 0.300   | 0.311    |            |        | 103.67 |        |      |
|        |        | 0.5      | 0       | 0.300   | 0.291    |            |        | 97.00  |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 0.375   | 0.388   | 103.47   |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 0.375   | 0.369   | 98.40    |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 0.375   | 0.392   | 104.53   |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 0.450   | 0.444   | 98.67    |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 0.450   | 0.435   | 96.67    |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 0.450   | 0.433   | 96.22    |            |        |        |        |      |
| 异丙醇    |        | 0.5      | 0       | 2.000   | 1.987    | 99.35      | 100.43 | 2.41   |        |      |
|        |        | 0.5      | 0       | 2.000   | 2.098    | 104.90     |        |        |        |      |
|        |        | 0.5      | 0       | 2.000   | 1.995    | 99.75      |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0        | 2.500   | 2.479   | 99.16    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0        | 2.500   | 2.514   | 100.56   |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0        | 2.500   | 2.558   | 102.32   |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0        | 3.000   | 2.997   | 99.90    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0        | 3.000   | 2.886   | 96.20    |            |        |        |        |      |
|        | 0.5    | 0        | 3.000   | 3.052   | 101.73   |            |        |        |        |      |
|        | 乙酸乙酯   | 0.5      | 0       | 2.000   | 1.912    | 95.60      |        |        | 101.68 | 2.85 |
|        |        | 0.5      | 0       | 2.000   | 2.003    | 100.15     |        |        |        |      |
|        |        | 0.5      | 0       | 2.000   | 2.077    | 103.85     |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 2.500   | 2.538   | 101.52   |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 2.500   | 2.576   | 103.04   |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 2.500   | 2.612   | 104.48   |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 3.000   | 3.105   | 103.50   |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 3.000   | 3.112   | 103.73   |            |        |        |        |      |
| 0.5    |        | 0        | 3.000   | 2.978   | 99.27    |            |        |        |        |      |

### 3 讨论

#### 3.1 色谱柱的选择

由于各企业标准中根据其检测物质的不同使用的色谱柱不尽相同,本研究结合《中国药典》中的推荐及色谱柱类型的日常应用范围<sup>[9]</sup>,发现DB-624毛细管柱更适合对4种有机溶剂的残留量进行检测,因此选择该色谱柱进行测定。

#### 3.2 进样方式的选择

因各企业拉西地平原料药的生产工艺存在差异<sup>[10-11]</sup>,涉及的原料药质量标准中除有机溶剂控制种类存在较大差异外,测定方法也不尽相同。测定时进样方式主要

表3 样品有机溶剂残留量测定结果( $n=3, \%$ )

Tab 3 Results of residual organic solvents determination of samples ( $n=3, \%$ )

| 厂家 | 样品批号      | 乙醇    | 异丙醇   | 二氯甲烷 | 乙酸乙酯  |
|----|-----------|-------|-------|------|-------|
| 1  | YS1401001 | 0.036 | -     | -    | -     |
|    | YS1401002 | 0.045 | -     | -    | -     |
|    | YS1401003 | 0.030 | -     | -    | -     |
| 2  | 000119426 | 0.020 | 0.010 | -    | -     |
|    | 000119642 | 0.025 | 0.010 | -    | -     |
|    | 000065117 | 0.035 | 0.010 | -    | -     |
| 3  | 1402001   | 0.030 | -     | -    | 0.025 |
|    | 1402002   | 0.035 | -     | -    | 0.030 |
|    | 1402003   | 0.030 | -     | -    | 0.030 |
| 4  | 1403001   | 0.015 | -     | -    | 0.050 |
|    | 1403002   | 0.005 | -     | -    | 0.050 |
|    | 1403003   | 0.030 | -     | -    | 0.050 |

分为溶剂直接进样和顶空进样两种方式。在满足检测灵敏度的前提下,直接进样较顶空进样节省时间,且更为便捷。鉴于此,本试验采用直接进样的方式。

综上所述,本方法简单、灵敏、可靠,适用于拉西地平原料药中4种有机溶剂残留量的同时测定。

#### 参考文献

- [1] 胡英娟,王丽,申兰慧.拉西地平片中有关物质的含量测定及初步确证[J].中南药学,2014,12(11):1122-1125.
- [2] 吴桂萍.拉西地平的研究进展[J].中国心血管病研究杂志,2005,3(6):468-470.
- [3] 王继鹏,赵连友,鲁轩浩,等.拉西地平对老年高血压脉搏传导速度的改善及其与内皮素脂联素的关系研究[J].中国实用内科杂志,2016,36(7):587-590.
- [4] ICH指导委员会.药品注册的国际技术要求:质量部分[M].周海钧,译.北京:人民卫生出版社,2011:1-588.
- [5] 黄姗,杨本霞.顶空毛细管气相色谱法测定阿托伐他汀钙原料药中残留溶剂的含量[J].中国药房,2013,24(44):4206-4209.
- [6] 吴朝华,王秀梅,顾保明.顶空毛细管气相色谱法测定盐酸丁卡因原料药中的残留溶剂[J].药物分析杂志,2011,31(6):1188-1192.
- [7] 金晶晶,王嘉平,汪娟,等.顶空气相色谱法测定恩格列净原料药中10种溶剂的残留量[J].沈阳药科大学学报,2017,34(1):48-51.
- [8] 张贝,杨姗姗,王裴珮,等.顶空气相色谱法测定ET-26酸盐中的7种残留溶剂[J].华西药理学杂志,2017,32(1):77-80.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]:2015版.北京:中国医药科技出版社,2015:105-109.
- [10] 李帅,郑德强,怀胜男,等.拉西地平的工艺改进[J].食品与药品,2014,16(6):395-396.
- [11] 黄河清,李树春,王安邦,等.钙拮抗剂拉西地平的合成新工艺[J].中国药物化学杂志,2004,14(6):365-367.

(收稿日期:2017-04-01 修回日期:2017-06-24)

(编辑:刘 柳)