

# 毛细管气相色谱法测定坎地沙坦酯原料药中8种有机溶剂残留量

冯光玲<sup>1,2\*</sup>, 丁文娟<sup>3</sup>, 伊星璐<sup>1,2</sup>, 冯爱国<sup>3</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 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0845-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.27

**摘要** 目的:建立测定坎地沙坦酯原料药中8种有机溶剂甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃残留量的方法。方法:采用气相色谱法。色谱柱为Agilent HP-5毛细管柱,以(5%)苯基-(95%)甲基聚硅氧烷为固定液,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>;顶空进样,加热温度为100℃,加热时间为30 min。结果:8种有机溶剂在各自的检测质量浓度范围内线性关系良好( $r=0.999\ 6\sim 0.999\ 9$ ),平均回收率均为99.6%~100.3%(RSD=0.89%~1.98%, $n=3$ );定量限分别为0.09、0.15、0.12、0.3、0.6、0.18、0.45、0.21 ng;检测限分别为0.03、0.05、0.04、0.1、0.2、0.06、0.15、0.07 ng。样品中只检出了丙酮。结论:建立的方法操作简便、精密度高,可有效控制坎地沙坦酯原料药中残留的8种有机溶剂。

**关键词** 坎地沙坦酯原料药;毛细管气相色谱法;有机溶剂;残留量测定

## Determination of 8 Residual Organic Solvents in Candesartan Cilexetil Raw Material by Capillary GC

FENG Guang-ling<sup>1,2</sup>, DING Wen-juan<sup>3</sup>, YI Xing-lu<sup>1,2</sup>, FENG Ai-guo<sup>3</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 8 kinds of residual organic solvents in candesartan cilexetil, such as methanol, ethanol, acetonitrile, acetone, diethyl ether, dichloromethane, ethyl acetate and tetrahydrofuran. METHODS: GC method was adopted. The determination was performed on Agilent HP-5 capillary column with (5%) phenyl-(95%) methylpolysiloxane as fixation fluid by temperature programming. The temperature of flame ionization detector was set at 250℃, and high purity N<sub>2</sub> was used as carrier gas with headspace sampling. The heating temperature was 100℃, and heating time was 30 min. RESULTS: The good linear range of 8 kinds of organic solvents had been obtained ( $r=0.999\ 6\sim 0.999\ 9$ ) with average recoveries of 99.6%-100.3% (RSD=0.89%-1.98%,  $n=3$ ). The limit of quantification were 0.09 ng, 0.15 ng, 0.12 ng, 0.3 ng, 0.6 ng, 0.18 ng, 0.45 ng and 0.21 ng. The detection limits were 0.03 ng, 0.05 ng, 0.04 ng, 0.1 ng, 0.2 ng, 0.06 ng, 0.15 ng and 0.07 ng, respectively. Only the acetone was detected. CONCLUSIONS: The established method is simple and precise, and it can be used for the control of 8 kinds of residual organic solvents in candesartan cilexetil raw material.

**KEYWORDS** Candesartan cilexetil raw material; Capillary GC; Organic solvents; Content determination

聚糖对照品使用的葡聚糖来源不清楚,由此初步分析可能是葡聚糖的来源与样品来源有区别而导致测定结果偏低。因此,采用不同来源、不同类别的对照品对样品进行GPC分析时,经普适校正后更为合适。

### 3.2 HPSEC-RID-MALLS法与HPSEC-RID法结果比较

由表1和表3中的数据可知,采用HPSEC-RID-MALLS法的结果与采用HPSEC-RID法、中检院与Fluka葡聚糖对照品的 $M_n$ 结果相近,但是 $M_{10}$ 、 $M_{90}$ 的结果差别较大。因此,尽管两种方法均采用凝胶色谱分离,但检测和计算的手段完全不同。笔者认为,从原理上讲,HPSEC-RID-MALLS法测定的结果应更接近样品分子质量的真值。

### 3.3 HPSEC-RID-MALLS法优势

HPSEC-RID-MALLS法不需要对任何标准物质进行校正和标定,具有较高的准确性和重复性,操作简单,可实现连续

性测定,同时还可用于分子质量对照品的标定,因此在质量控制和应用研究中具有更广阔的前景。

### 参考文献

- [1] 韦肖锋.关于右旋糖酐生产新工艺的探讨[J].企业科技与发展,2012(3):12.
- [2] 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,2010:114.
- [3] 美国药典委员会.美国药典[S].34版.华盛顿:美国药典委员会,2011:2 521.
- [4] 英国药典委员会.英国药典[S].2010年版.伦敦:英国药典委员会,2010:655-656.
- [5] 李京,范慧红.高效体积排阻色谱与多角激光光散射仪联用测定低分子肝素分子量及分子量分布[J].中国药学杂志,2009,44(2):140.

(收稿日期:2013-05-10 修回日期:2013-07-04)

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

坎地沙坦酯(Candesartan cilexetil)由日本 Takeda 公司研究开发,是坎地沙坦的前药,可在胃肠道吸收过程中完全水解释转化为具有活性作用的坎地沙坦<sup>[1]</sup>。坎地沙坦是一种新型血管紧张素 II 受体亚型 AT<sub>1</sub> 拮抗药<sup>[2]</sup>,能特异性作用于 AT<sub>1</sub> 受体,于 1997 年首次在瑞典上市<sup>[3]</sup>,临床上用于治疗循环系统疾病,如高血压、心脏病(心肌梗死、心力衰竭)、脑卒中、肾炎等<sup>[4-5]</sup>。该原料药在合成过程中使用了甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃等有机溶剂,因此在制订质量标准时必须考察该原料药中有机溶剂残留量问题。笔者按照 2010 年版《中国药典》(二部)残留溶剂测定法指导原则<sup>[6]</sup>,采用毛细管气相色谱法对 8 种有机溶剂进行了测定和验证,结果表明本文建立的方法操作简便、精密度高,可有效控制坎地沙坦酯原料药中残留的 8 种有机溶剂,从而为含坎地沙坦酯的制剂的质量标准修订提供了科学依据。

坎地沙坦酯具体合成路线见图 1。

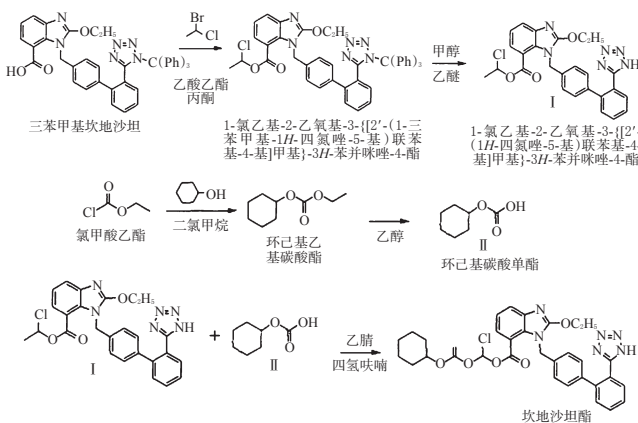


图 1 坎地沙坦酯合成路线

Fig 1 Synthesis route of candesartan cilexetil

## 1 材料

### 1.1 仪器

Agilent7890 气相色谱仪、7694E 自动顶空进样器(美国 Agilent 公司)。

### 1.2 药品与试剂

坎地沙坦酯原料药(山东省医药工业研究所合成室提供,批号:130301、130302、130303,纯度:99.77%、99.85%、99.71%);甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)均为分析纯(含量:>99%)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:毛细管柱(5%)苯基-(95%)甲基聚硅氧烷为固定液,Agilent HP-5 毛细管柱(30 m×0.25 mm×0.25 μm);柱温采用程序升温:30℃保持 5 min,再以 45℃/min 的速率升温至 200℃,保持 10 min;氢火焰离子化检测器,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:10:1。采用顶空进样法测定,顶空进样条件为加热温度:100℃,加热时间:30 min,进样瓶装量:3 ml(顶空气体进样)。

### 2.2 溶液制备及色谱图

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:称取甲醇约 300 mg、乙醇约 500 mg、乙

腈约 41 mg、丙酮约 500 mg、乙醚约 500 mg、二氯甲烷约 60 mg、乙酸乙酯约 500 mg、四氢呋喃约 72 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:精密量取上述标准溶液贮备液 10 ml,置于 100 ml 量瓶中,加 DMF 至刻度,摇匀,取 3 ml 于顶空进样瓶,作为标准溶液。

供试品溶液:精密称取坎地沙坦酯原料药 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(批号:130301)进样分析,结果各溶剂分离良好,空白溶液未见干扰,色谱图见图 2。

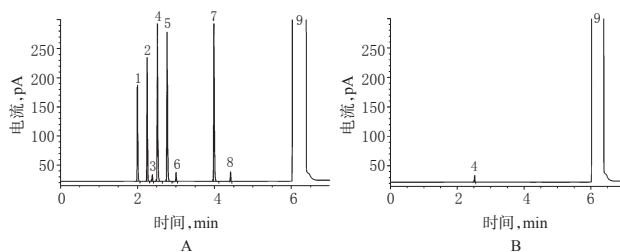


图 2 气相色谱图

A. 标准溶液; B. 供试品溶液; 1. 甲醇; 2. 乙醇; 3. 乙腈; 4. 丙酮; 5. 乙醚; 6. 二氯甲烷; 7. 乙酸乙酯; 8. 四氢呋喃; 9. DMF

Fig 2 GC chromatogram

A. reference solution; B. test solution; 1. methanol; 2. ethanol; 3. acetonitrile; 4. acetone; 5. diethyl ether; 6. dichloromethane; 7. ethyl acetate; 8. tetrahydrofuran; 9. 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。分别以甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃的质量浓度(*c*)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标绘制标准曲线,其线性关系见表 1。

表 1 8 种有机溶剂线性关系试验结果

Tab 1 Linear relationship of 8 kinds of organic solvents

有机溶剂	质量浓度线性范围, μg/ml	线性方程	相关系数
甲醇	150.9~450.1	$A=1.186 7c-28.67$	0.999 6
乙醇	250.1~750.2	$A=1.221 8c-98.11$	0.999 8
乙腈	15.01~45.05	$A=3.852 4c-10.99$	0.999 7
丙酮	250.3~750.4	$A=1.351 8c+0.475 4$	0.999 8
乙醚	250.0~750.1	$A=1.367 9c-158.7$	0.999 6
二氯甲烷	29.01~91.06	$A=0.259 9c-0.49$	0.999 7
乙酸乙酯	250.6~750.1	$A=2.301 8c-127.6$	0.999 8
四氢呋喃	13.51~40.51	$A=4.615 9c-4.71$	0.999 9

由表 1 可知,甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃在检测质量浓度范围内与峰面积积分值呈良好线性关系,表明该方法可靠。

### 2.4 精密度试验

取标准溶液,按“2.1”项下色谱条件,连续进样 6 次,记录色谱图,计算 RSD。结果甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃的 RSD 分别为 0.24%、0.21%、0.25%、0.36%、0.23%、0.18%、0.19%、0.22% ( $n=6$ ),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:130301)0.3 g,共10份,其中1份加入3 ml DMF作为空白溶液。分别取低(80%)、中(100%)、高(120%)3种质量浓度的标准溶液,各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,按“2.1”项下色谱条件,分别进样,计算回收率,结果见表2。

表2 回收率试验结果(% , n=3)

Tab 2 Results of recovery test(% , n=3)

有机溶剂	80%平均回收率	100%平均回收率	120%平均回收率	总平均回收率	RSD
甲醇	99.9	100.1	100.2	100.1	1.31
乙醇	99.5	99.7	99.6	99.6	0.99
乙腈	100.3	100.4	100.2	100.3	0.89
丙酮	100.3	100.0	100.2	100.2	1.15
乙醚	99.9	100.1	100.0	100.0	1.05
二氯甲烷	100.4	100.0	100.2	100.2	1.05
乙酸乙酯	100.1	100.1	100.0	100.1	1.17
四氢呋喃	99.8	100.0	100.3	100.0	1.98

由表2可知,8种有机溶剂的回收率符合要求,表明方法准确度高。

## 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,按“2.1”项下色谱条件进样,记录色谱图,直至信噪比为10:1和3:1,即得定量限和检测限。结果甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃的定量限分别为0.09、0.15、0.12、0.3、0.6、0.18、0.45、0.21 ng;检测限分别为0.03、0.05、0.04、0.1、0.2、0.06、0.15、0.07 ng。

## 2.7 重复性试验

取同一批样品(批号:130301)6份,每份约0.3 g,精密称定,按“2.2”项下方法制备供试品溶液并测定。结果丙酮平均含量为0.022%,RSD=0.98%(n=6),表明方法重复性良好。

## 2.8 样品中有机溶剂测定

精密量取标准溶液和供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件分别进样测定,以外标法计算得3批样品的丙酮残留量平均值分别为0.029%、0.027%和0.021%,3批样品中均未检出甲醇、乙醇、乙腈、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃。

## 3 讨论

药物残留有机溶剂的测定对于控制药品质量、保证用药安全、指导生产工艺改进都具有重要意义。用本文建立的气相色谱法检测药品中残留的有机溶剂,结果完全符合2010年版《中国药典》(二部)附录VIII P中有机溶剂残留量测定的要求<sup>[6]</sup>。

由于坎地沙坦酯不溶于水,但在DMF中溶解性好<sup>[7]</sup>,且DMF沸点较高,在本试验色谱条件下,DMF在待测组分之后出峰,不干扰测定,所以选择DMF作溶剂。

由于顶空进样可以避免将样品中难挥发性物质引人色谱柱,考虑到待测有机残留溶剂的沸点<sup>[8-9]</sup>,甲醇、乙醇、乙腈、丙

酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃的沸点均小于100℃,因此笔者选用顶空瓶加热(平衡)温度为100℃;并且在此条件时对顶空瓶加热(平衡)时间进行筛选,结果发现平衡时间在30 min后,峰面积基本不再改变,因此选择在100℃平衡温度条件下平衡30 min。

甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃的沸点范围较窄(30~80℃),笔者曾分别选择柱温为30、35、45℃进行试验。结果在30℃时,甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃分离较好;35℃和45℃时出峰过快、分离度差。故选择30℃作为初温,保持5 min,待8种溶剂完全出峰后,再升高至200℃,使DMF出峰。

药品中有机溶剂残留种类因生产工艺不同而异,本文中各种有机溶剂限度根据药品注册的国际技术要求<sup>[10]</sup>及《中国药典》的规定,暂将坎地沙坦酯中甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃的限度分别定为0.3%、0.5%、0.041%、0.5%、0.5%、0.06%、0.5%和0.072%。

经过验证,本文建立的方法线性、精密性、回收率、定量限、检测限等系统适用性试验结果均较好,能够准确、迅速地检测出坎地沙坦酯原料药中残留的甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯与四氢呋喃,从而可用于控制药品质量,保证安全用药。

## 参考文献

- [1] 蔡德山.浅谈沙坦类抗高血压新药市场[J].中国制药信息,2007,23(4):29.
- [2] 邱丽萍.沙坦类药物在心血管疾病中的应用[J].中国老年学杂志,2008,28(2):414.
- [3] 夏希虹.抗高血压药:坎地沙坦[J].国外医药合成药、生化药、制剂分册,1999,20(6):344.
- [4] Schmidt B, Schieffer B. Angiotensin II : AT<sub>1</sub> receptor antagonists: clinical implications of active metabolites[J]. *J Med Chem*, 2003, 46(12):2 261.
- [5] 杨钢.坎地沙坦的临床研究[J].国外医药合成药、生化药、制剂分册,2000,21(1):39.
- [6] 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61-63.
- [7] 任霞,徐小平,廖丽云,等.毛细管气相色谱法测定头孢噻利和普鲁利沙星中7种有机溶剂残留量[J].中国抗生素杂志,2004,29(6):354.
- [8] 雷建林,李芳.气相色谱法测定阿奇霉素原料中的溶媒残留量[J].中国药房,2006,17(22):1 734.
- [9] 曹艳玲,刘学良.顶空气相色谱法测定注射用青霉素钠中残留溶媒[J].黑龙江医药,2007,20(4):302.
- [10] 周海钧.药品注册的国际技术要求:质量部分(ICH)[M].北京:人民卫生出版社,2000:82-89.

(收稿日期:2013-05-07 修回日期:2013-05-28)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅