

# 毛细管气相色谱法测定奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中的甲苯残留量

刘慧颖\*,滕怀凤(辽宁省药品检验检测院,沈阳 110023)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3444-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.26

**摘要** 目的:建立一种同时测定奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中甲苯残留量的方法。方法:采用毛细管气相色谱法。毛细管柱为HP-5,载气为N<sub>2</sub>,检测器为氢火焰离子化检测器,柱温为50℃,进样口温度为200℃,检测器温度为250℃,分流比为10:1,溶剂为二甲亚砜,内标物为异辛烷,以内标法计算残留溶剂甲苯的含量。结果:甲苯检测质量浓度在9.266~111.192 μg/ml范围内同甲苯与内标峰面积的比值呈良好的线性关系( $r=0.9994$ );检测限和定量限分别为0.593 μg/ml和1.464 μg/ml;精密度、稳定性、重复性试验的RSD≤5.79%;奋乃静和盐酸氟奋乃静中的平均加样回收率分别为104.77%(RSD=3.39%, $n=9$ )和108.31%(RSD=1.09%, $n=9$ );两种原料药各3批样品检测甲苯残留量均未超标。结论:该方法结果准确、可靠,可用于奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中甲苯残留量的测定。

**关键词** 毛细管气相色谱法;有机残留;甲苯;内标法;奋乃静;盐酸氟奋乃静

## Determination of Residual Methylbenzene in Perphenazine and Fluphenazine Hydrochloride by Capillary GC LIU Hui-ying, TENG Huai-feng (Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for simultaneous determination of residual methylbenzene in perphenazine and perphenazine hydrochloride. METHODS: Capillary GC method was adopted. HP-5 capillary column was used with the column temperature of 50 °C. Using N<sub>2</sub> as carrier gas, FID was used as detector with temperature of 250 °C. The temperature of injector was 200 °C and split ratio was 10:1. Using dimethyl sulfoxide as solvent and isooctane as internal standard, the content of residual methylbenzene was calculated by internal standard method. RESULTS: The linear range of methylbenzene was 9.266 -111.192 μg/ml ( $r=0.9994$ ); the limits of detection and quantitation were 0.593 μg/ml and 1.464 μg/ml; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 5.79%. Average recovery of perphenazine and perphenazine hydrochloride were 104.77% (RSD=3.39%,  $n=9$ ) and 108.31% (RSD=1.09%,  $n=9$ ), respectively. The contents of residual methylbenzene in 3 batches of perphenazine or perphenazine hydrochloride were all within the standard limit. CONCLUSIONS: The method is accurate and reliable, and can be used for the determination of residual methylbenzene in perphenazine and perphenazine hydrochloride.

**KEYWORDS** Capillary GC; Residual organics; Methylbenzene; Internal standard; Perphenazine; Perphenazine hydrochloride

奋乃静(Perphenazine)和盐酸氟奋乃静(Fluphenazine hydrochloride)均为吩噻嗪类抗精神病药物中较为经典的品种,

可用于治疗精神分裂症及其他精神躁狂症<sup>[1-2]</sup>。相关文献及生产企业提供的资料显示,二者的合成工艺较为相似,即均以N-

床存在的不合理使用现象。目前,糖肽类耐药肠球菌的数量不断增多,保护性使用万古霉素类药物,延缓其耐药菌株的产生,已成为业界必须高度重视的一个问题。因此,有必要制定一个完善、可行的万古霉素DUE标准,并在全中国范围内推广、执行。医疗卫生机构借助相关DUE标准对万古霉素的使用指征及使用的各环节进行持续性评价,将有助于规范医师用药行为,对促进临床合理用药具有重要指导意义。

### 参考文献

- [1] 蒋学华.药物现代评价方法[M].北京:人民卫生出版社,2008:213.
- [2] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[S].2012-04-24.

- [3] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].2004-08-19.
- [4] 袁浩宇,易红,胡明,等.头孢吡肟DUE标准的建立[J].中国药房,2010,21(26):2479.
- [5] 石庆平,许善初,程鹏,等.万古霉素DUE标准的建立及其应用[J].中国现代应用药学,2010,27(5):455.
- [6] 张石革,孙路路.抗感染药物临床应用指南[M].北京:化学工业出版社,2003:281.
- [7] 季闽春,沈晓英,杨耀芳.万古霉素的药代动力学研究进展[J].中国临床药理学杂志,2008,24(6):529.
- [8] 赵卫国.137例次老年住院患者万古霉素用药分析[J].海峡药学,2013,25(6):258.

\* 主管药师,硕士。研究方向:化学药品质量控制和标准。电话:024-25435807。E-mail: wzmlhy@163.com

(收稿日期:2014-03-21 修回日期:2014-08-25)

(2-羟乙基)哌嗪和1,3-溴氯丙烷为起始原料,在甲苯溶剂中合成为1-(3-氯丙基)-4-(2-羟乙基)哌嗪,进而再以甲苯为反应溶剂,分别与1-(3-氯丙基)-4-(2-羟乙基)哌嗪和2-三氟甲基吩噻嗪结合而成<sup>[3-4]</sup>。这两种原料药在合成过程中均使用了大量的甲苯,其属于第二类限制使用的溶剂<sup>[5-7]</sup>。为保障用药安全和控制产品质量,需要对两种原料药中甲苯残留量进行测定,但目前尚无相关文献报道。鉴于此,本研究建立了一种同时测定奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中甲苯残留量的方法。

## 1 材料

### 1.1 仪器

GC-2010 Puls 气相色谱仪,配备氢火焰离子化检测器(FID)等(日本岛津公司);XP205 电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司)。

### 1.2 药品与试剂

奋乃静(批号:20120401、20120402、20120403)、盐酸氟奋乃静(批号:20120301、20120302、20120303)原料药均由辽宁省某制药公司提供;甲苯(分析纯)、异辛烷(分析纯)、二甲亚砜(DMSO,色谱纯)、二甲基甲酰胺(DMF,色谱纯)均来源于国药集团化学试剂有限公司;水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

毛细管柱:HP-5(0.53 mm×30 m, 2.65 μm);检测器:FID;柱温:50℃;进样口温度:200℃;检测器温度:250℃;载气:N<sub>2</sub>,流速:4 ml/min;氢气流速:50 ml/min;空气流速:400 ml/min;进样量:1 μl;分流比:10:1。在上述色谱条件下,甲苯与异辛烷的理论板数均大于10 000。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备溶液的制备 称取甲苯约89 mg,精密称定,置于100 ml量瓶中,加DMSO定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 内标溶液的制备 称取异辛烷约89 mg,精密称定,置于100 ml量瓶中,加DMSO定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 对照品溶液的制备 精密量取对照品贮备溶液和内标溶液各1 ml,置于10 ml量瓶中,加DMSO定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.4 未加入内标的供试品溶液的制备 分别称取奋乃静和盐酸氟奋乃静各约1 g,精密称定,分别置于10 ml量瓶中,加DMSO溶解并定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.5 供试品溶液的制备 分别称取奋乃静和盐酸氟奋乃静各约1 g,精密称定,分别置于10 ml量瓶中,精密加入内标溶液1 ml,加DMSO溶解并定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.6 空白溶剂的制备 取试验用DMSO,直接测定。

### 2.3 专属性试验

取“2.2”项下空白溶剂、未加入内标的供试品溶液、对照品溶液、供试品溶液各适量,分别按照“2.1”项下色谱条件进样,记录色谱,详见图1。由图1可见,DMSO在异辛烷和甲苯出峰位置均无干扰,且供试品中杂质峰对测定亦无干扰,同时甲苯与异辛烷峰能完全分离。

### 2.4 线性关系考察

精密称取甲苯0.092 66 g,置于100 ml量瓶中,加DMSO稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备溶液,备用。分别精密量取上述溶液0.1、0.5、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2 ml,置10 ml量瓶中,精密加入内标溶液1 ml,加DMSO定容至刻度,摇匀,按“2.1”项下色谱条件进样测定。以甲苯的质量浓度(x, μg/ml)为横坐

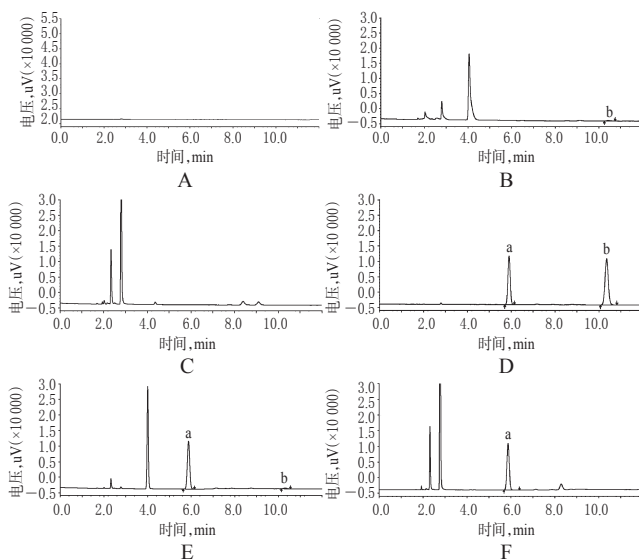


图1 毛细管气相色谱图

A.空白溶剂;B.未加入内标的奋乃静供试品溶液;C.未加入内标的盐酸氟奋乃静供试品溶液;D.对照品溶液;E.奋乃静供试品溶液;F.盐酸氟奋乃静供试品溶液;a.异辛烷;b.甲苯

Fig 1 Capillary GC

A. blank solvent; B. perphenazine solution without internal standard; C. perphenazine hydrochloride solution without internal standard; D. substance control; E. perphenazine solution; F. perphenazine hydrochloride solution; a. isooctane; b. methylbenzene

标,甲苯与内标峰面积的比值(y)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程 $y=0.014 1x-0.006 6$ ( $r=0.999 4, n=7$ )。结果表明,甲苯检测质量浓度在9.266~111.192 μg/ml范围内同甲苯与内标峰面积的比值呈良好的线性关系。

### 2.5 检测限和定量限考察

取“2.4”项下对照品贮备溶液适量,不断稀释,至信噪比约为3:1和10:1时,分别得甲苯的检测限和定量限为0.593 μg/ml和1.464 μg/ml。

### 2.6 精密度试验

取“2.2.3”项下对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件连续进样5次,测定。结果,甲苯与内标峰面积的比值的RSD=1.22%,表明仪器的精密度良好。

### 2.7 稳定性试验

分别称取“2.9”项下奋乃静(批号:20120401)、盐酸氟奋乃静(批号:20120301)原料药的中浓度供试品溶液适量,于放置0、1、2、4、8 h时分别进样,测定。结果,奋乃静、盐酸氟奋乃静原料药样品中甲苯与内标峰面积的比值的RSD分别为1.42%、1.39%,表明供试品溶液放置8 h内的稳定性良好。

### 2.8 重复性试验

分别精密称取奋乃静(批号:20120401)、盐酸氟奋乃静(批号:20120301)原料药各约1 g,共6份,精密称定,按“2.2.5”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算含量。结果,盐酸氟奋乃静原料药样品中均未检出甲苯,奋乃静原料药样品中甲苯含量的RSD=5.79%,表明本方法的重复性良好。

### 2.9 加样回收率试验

分别精密称取奋乃静(批号:20120401)、盐酸氟奋乃静(批号:20120301)原料药各约1 g,共9份。分别置于10 ml量

瓶中,精密加入内标溶液 1 ml,3份一组。分别精密加入“2.2.1”项下对照品贮备溶液 0.8、1.0、1.2 ml,加 DMSO 适量使溶解并定容至刻度,摇匀,得低、中、高浓度的供试品溶液各 3 份,按“2.1”项下色谱条件进样测定并计算回收率,结果详见表 1、表 2。

表 1 奋乃静加样回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 1 Results of recovery tests of perphenazine( $n=9$ )

组别	所含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
低浓度	0.012 96	0.741 3	0.748 0	99.16		
低浓度	0.012 96	0.741 3	0.767 7	101.81		
低浓度	0.012 98	0.741 3	0.756 5	100.30		
中浓度	0.013 02	0.926 6	0.989 6	105.39		
中浓度	0.013 07	0.926 6	0.999 4	106.45	104.77	3.39
中浓度	0.013 04	0.926 6	0.985 2	104.92		
高浓度	0.013 16	1.111 9	1.220 2	108.56		
高浓度	0.013 14	1.111 9	1.214 3	108.03		
高浓度	0.013 12	1.111 9	1.217 2	108.29		

表 2 盐酸氟奋乃静加样回收率试验结果( $n=9$ )

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

组别	所含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
低浓度	0	0.741 3	0.806 0	108.73		
低浓度	0	0.741 3	0.809 2	109.16		
低浓度	0	0.741 3	0.814 0	109.81		
中浓度	0	0.926 6	0.988 0	106.63		
中浓度	0	0.926 6	0.984 5	106.25	108.31	1.09
中浓度	0	0.926 6	0.999 6	107.88		
高浓度	0	1.111 9	1.208 8	108.71		
高浓度	0	1.111 9	1.213 1	109.10		
高浓度	0	1.111 9	1.206 2	108.48		

## 2.10 样品中甲苯残留量的测定

取奋乃静、盐酸氟奋乃静两种原料药各 3 批样品,按“2.2.5”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下色谱条件进样测定和计算含量。结果,3 批盐酸氟奋乃静原料药样品中均未检出甲苯;3 批奋乃静原料药样品中甲苯的平均残留量为 0.001%,远低于《中国药典》2010 年版附录 VIII P 溶剂测定法中规定的限度 0.089%,详见表 3。

表 3 奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药样品中甲苯残留量的测定结果( $n=3$ )

Tab 3 Determination of residual methylbenzene in perphenazine and perphenazine hydrochloride( $n=3$ )

样品名称	批号	称样量,g	含量,%	含量均值,%
奋乃静	20120401	1.007 5	0.001	0.001
	20120402	0.985 0	0.001	
	20120403	0.985 3	0.001	
盐酸氟奋乃静	20120301	1.008 6	0	0
	20120302	0.996 7	0	
	20120303	0.979 0	0	

## 3 讨论

### 3.1 溶剂的选择

本试验分别考察了两种原料药样品在水、DMF 和 DMSO 中的溶解情况。结果,样品在水和 DMF 中不能完全溶解,故最终选择了同时对两种原料药样品具有很好的溶解性又不干扰甲苯测定的 DMSO 作为溶剂。在样品测定结束后,可将柱温

升高至 200 ℃,以使 DMSO 尽快出峰流出。

### 3.2 毛细管柱的选择

甲苯为弱极性物质,故本试验考查了两种原料药样品在 DB-1、DB-1301 和 HP-5 极性不同的 3 种毛细管柱中的色谱行为。结果,甲苯及内标物异辛烷在前两种毛细管柱中的测定会受样品杂质峰的干扰,故最终选择弱极性的 HP-5 毛细管柱进行分析。

### 3.3 内标物的确定

本试验所选择的内标法较外标法定量更准确,适合微量组分的测定。在选择内标物时,考察了异辛烷、正庚烷、正己醇、苯甲醇等与甲苯结构相似的物质。参考《中国药典》2010 年版(二部)附录 VIII P 残留溶剂测定法中各物质的相对保留时间,缩小考察试验范围为出峰时间与甲苯接近的异辛烷和正庚烷,结果发现异辛烷出峰时间适宜,且不受两种原料药样品杂质峰的干扰,故最终选择异辛烷为内标物。

### 3.4 毛细管色谱条件的优化

甲苯沸点较高,顶空条件下检测灵敏度较低,故采用直接进样法测定。当改变进样口温度(190、200 ℃)、柱流量(3、4、5 ml/min)、分流比(10:1 和 15:1)、柱温(50、60 ℃)、检测器温度(230、250 ℃)等色谱条件时,均不影响两种原料药样品中甲苯残留量的测定。此外,又分别用 HP-5(30 m×0.53 mm,2.65 μm)、DB-5MS(30 m×0.53 mm,1.5 μm)和 DIKMA CP-SIL 8CB(30 m×0.53 mm,5 μm)3 种色谱柱进行测定,计算两种原料药样品中甲苯的残留量。结果,盐酸氟奋乃静原料药样品中均未检出甲苯,奋乃静原料药样品中甲苯残留量均为 0.001%,表明该方法的耐用性良好。

奋乃静和盐酸氟奋乃静的部分合成工艺是相同的,对于同时生产两种原料药的企业来说,能在同一个色谱条件下对二者中甲苯的残留量进行控制,将大大简化质量控制的检验操作,提高生产效率,降低人力和物力的消耗。本试验所建立的方法结果准确、可靠,可用于奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中甲苯残留量的测定。

## 参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15 版.北京:人民卫生出版社,2003:238-239.
- [2] 栗德林.中国药物大辞典:下册[M].北京:中国医药科技出版社,1991:296-297、475.
- [3] 魏金友.盐酸氟奋乃静合成方法改进[J].中国医药工业杂志,1988,19(12):537.
- [4] 陈发普,殷祥生,张浩,等.盐酸氟奋乃静合成工艺改进[J].中国医药工业杂志,1991,22(12):535.
- [5] 《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》课题研究组.化学药物有机溶剂残留量研究的技术指导原则:[H] GPH7-1[S].2005-03.
- [6] ICH Steering Committee. Harmonized Tripartite Guideline Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5) [EB/OL]. (2011-02) [2013-09].<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/impurities-guideline-for-residual-solvents.html>.
- [7] 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.

(收稿日期:2014-03-30 修回日期:2014-08-27)