

# 顶空气相色谱法测定酒石酸罗格列酮原料药中4种有机溶剂残留量

朱永琴<sup>1\*</sup>, 王志远<sup>2</sup>, 杨东菁<sup>3</sup>, 王雪芹<sup>1</sup>(1.河南省食品药品检验所, 郑州 450003; 2.河南大学药学院, 河南开封 475001; 3.河南大学医学院, 河南开封 475001)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3518-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.21

**摘要** 目的:建立测定酒石酸罗格列酮原料药中4种有机溶剂即甲醇、乙醇、甲苯和*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)残留量的方法。方法:采用顶空进样毛细管气相色谱法,以二甲基亚砜为溶剂,色谱柱为INNOWAX毛细管柱,载气为氮气,氢火焰离子化检测器,程序升温;顶空瓶平衡温度为80℃,平衡时间为30 min。结果:4种有机溶剂均达到了完全分离;甲醇、乙醇、甲苯、DMF的检测质量浓度线性范围分别为14.72~294.4、24.8~496.0、4.51~90.2、4.62~92.4 μg/ml( $r$ 为0.999 1~0.999 5);平均回收率分别为97.89%、99.81%、100.55%、101.06%,RSD分别为1.19%、1.74%、0.84%、1.09%( $n=3$ );检测限分别为2.944、4.960、0.902、0.924 μg/ml。样品中只检出了乙醇,均为0.2%。结论:建立的顶空气相色谱法测定4种有机溶剂残留量,操作简便、结果准确可靠。**关键词** 顶空气相色谱法;酒石酸罗格列酮原料药;有机溶剂;残留量测定

**Determination of 4 Residual Organic Solvents in Rosiglitazone Tartrate Drug Substance by Headspace GC**  
ZHU Yong-qin<sup>1</sup>, WANG Zhi-yuan<sup>2</sup>, YANG Dong-jing<sup>3</sup>, WANG Xue-qin<sup>1</sup> (1.Henan Provincial Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China; 2.Pharmaceutical College of Henan University, Henan Kaifeng 475001, China; 3.Medical College of Henan University, Henan Kaifeng 475001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the determination of 4 residual organic solvents as methanol, ethanol, toluene, *N,N*-dimethylformamide (DMF) in rosiglitazone tartrate drug substance. METHODS: Headspace gas chromatography was adopted. The determination was performed on INNOWAX capillary column with FID detector using nitrogen as carrier gas and dimethyl sulfoxide as solvent by temperature programming. The vial equilibrium temperature was 80 °C and equilibrium time was 30 min. RESULTS: The 4 residual organic solvents were separated completely. The linear range were 14.72-294.4 μg/ml for methanol, 24.8-496.0 μg/ml for ethanol, 4.51-90.2 μg/ml for toluene and 4.62-92.4 μg/ml for DMF ( $r=0.999$  1-0.999 5); their average recovery rates were 97.89% (RSD=1.19%,  $n=3$ ), 99.81% (RSD=1.74%,  $n=3$ ), 100.55% (RSD=0.84%,  $n=3$ ) and 101.06% (RSD=1.09%,  $n=3$ ), respectively. The detection limits were 2.944, 4.960, 0.902 and 0.924 μg/ml, respectively. Only ethanol was detected in sample and its content was 0.2% usually. CONCLUSIONS: Headspace gas chromatography method is simple, accurate and reliable for the determination of 4 residual solvents.

**KEYWORDS** Headspace gas chromatography; Rosiglitazone tartrate drug substance; Organic solvents; Residual determination

酒石酸罗格列酮属噻唑烷二酮类衍生物,系胰岛素增敏剂,用于治疗2型糖尿病,能在控制血糖的同时降低循环中的胰岛素水平<sup>[1]</sup>。根据开封制药股份有限公司提供的资料,酒石酸罗格列酮原料药在合成过程中分别用到甲醇、乙醇、甲苯和*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)。有机溶剂如果残留在原料药中,不仅增加药物的毒副作用,而且会影响药物的稳定性。虽然不同原料药中各种残留溶剂检测的文献报道<sup>[2-3]</sup>较多,但关于酒石酸罗格列酮原料药中残留溶剂的测定未见文献报道。为有效控制该产品质量,笔者采用顶空进样毛细管气相色谱法同时测定样品中的甲醇、乙醇、甲苯和DMF。结果表明,建立的方法操作简便,结果准确可靠。

## 1 材料

### 1.1 仪器

PE Clarus 500气相色谱仪、氢火焰离子化检测器、PE Tur-

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 药物分析。电话: 0371-63388125

boMatrix 40 Trap 顶空进样装置和Chemstation 色谱工作站(美国PerkinElmer公司)。

### 1.2 药品与试剂

样品酒石酸罗格列酮原料药(开封制药股份有限公司,批号:20060501、20060502、20060503,纯度:99.98%、99.97%、99.98%);甲醇、乙醇、甲苯和DMF均为优级纯(德国默克公司,含量:均≥99.8%);二甲基亚砜(DMSO)为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:INNOWAX弹性石英毛细管柱(30 m×0.53 mm, 0.25 μm);柱温:程序升温:初始温度50℃,保持2 min,以10℃/min的速率升温至200℃保持10 min;进样口温度:160℃;检测器温度:230℃;载气:高纯N<sub>2</sub>;流速:2.0 ml/min;分流比:5:1;燃气:H<sub>2</sub>,流速:45 ml/min;助燃气:空气,流速:450 ml/min。顶空平衡温度:80℃;进样针温度:95℃;传输线温度:105℃;平衡时间:30 min;进样时间:0.06 min;加压时间:3.0 min;进样量:1.0 ml。

取“2.2”项下待测对照溶液、空白溶剂(DMSO)和批号为20060501的样品溶液进行分析,结果甲醇、乙醇、甲苯、DMF、DMSO各峰之间分离良好,分离度均>5.8,理论板数均不小于65 592。色谱图见图1。

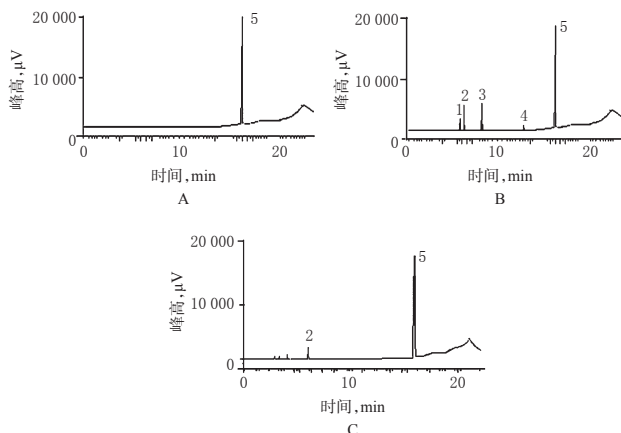


图1 气相色谱图

A.空白溶剂;B.对照溶液;C.样品溶液;1.甲醇;2.乙醇;3.甲苯;4. DMF;5. DMSO

Fig 1 GC chromatograms

A. blank solvent; B. reference solution; C. sample solution; 1. methanol; 2. ethanol; 3. toluene; 4. DMF; 5 DMSO

## 2.2 测定方法

在加有少量DMSO的50 ml量瓶中,分别精密称取0.147 2 g 甲醇、0.248 0 g 乙醇、0.045 1 g 甲苯和0.046 2 g DMF,加DMSO稀释至刻度,摇匀,制成每1 ml含甲醇2.944 mg、乙醇4.960 mg、甲苯0.902 mg和DMF 0.924 mg的溶液,作为对照贮备液;精密量取上述溶液5.0 ml,置于100 ml量瓶中,加DMSO稀释至刻度,摇匀,制成每1 ml含甲醇147.2 μg、乙醇248.0 μg、甲苯45.1 μg和DMF 46.2 μg的溶液,作为对照溶液。精密量取上述对照溶液5 ml,置于20 ml顶空瓶中,加盖密封,作为待测对照溶液。另精密称取3批样品各0.5 g,置于20 ml顶空瓶中,精密加入DMSO 5 ml,加盖密封,振摇使溶解,作为样品溶液。

## 2.3 线性范围考察

分别精密量取“2.2”项下对照贮备液10、5、3、2、1、0.5 ml,置于100 ml量瓶中,用DMSO稀释制成工作曲线系列溶液(其中取对照贮备液2 ml制备的溶液作为中间浓度对照溶液)。精密量取上述溶液5 ml,置于20 ml顶空瓶中,加盖密封,按“2.1”项下色谱条件进样分析,以对照溶液质量浓度(*c*)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标绘制标准曲线,计算得回归方程,结果见表1。

表1 4种溶剂线性关系考察结果(*n*=6)

Tab 1 Results of linear range of 4 solvents(*n*=6)

溶剂	回归方程	<i>r</i>	线性范围, μg/ml
甲醇	$A=48.278c+3\ 606.8$	0.999 4	14.72~294.4
乙醇	$A=48.984c+3\ 097.5$	0.999 5	24.8~496.0
甲苯	$A=4.769\ 6c+74.862$	0.999 1	4.51~90.2
DMF	$A=163.04c+3\ 570.1$	0.999 2	4.62~92.4

## 2.4 精密度试验

取“2.2”项下待测对照溶液,按“2.1”项下色谱条件,重复测定5次,记录色谱图,计算各峰面积及其RSD。结果,甲醇、

乙醇、甲苯和DMF峰面积的RSD分别为0.76%、0.90%、1.17%和3.07%(*n*=5)。

## 2.5 检测限和定量限试验

精密量取“2.2”项下中间浓度对照溶液,用DMSO逐级稀释,进样测定,分析、记录色谱图,直至信噪比为3:1和10:1,即得检测限和定量限。结果甲醇、乙醇、甲苯、DMF的检测限分别为2.944、4.960、0.902、0.924 μg/ml;定量限分别为7.36、12.4、2.25、2.31 μg/ml。

## 2.6 回收率试验

采取加样回收方法测定。精密称取批号为20060501的样品0.5 g,共9份,置于20 ml顶空瓶中,分别加入相当于中间浓度对照溶液质量浓度80%、100%、120%(每个质量浓度3份)的对照溶液各5 ml,加盖密封,按“2.1”项下色谱条件进样测定,根据峰面积计算回收率,结果见表2。

表2 回收率试验结果(*n*=3)

Tab 2 Results of recovery tests(*n*=3)

成分	加入量, μg	测得量, μg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %	
甲醇	117.76	115.28	97.89	97.89	1.19	
		113.07	96.02			
		114.59	97.31			
		147.20	146.69			99.65
		142.33	96.69			
	176.64	142.98	97.13			
		173.69	98.33			
		171.38	97.02			
		175.23	99.20			
		171.38	97.02			
乙醇	236.80	236.36	99.81	99.81	1.74	
		225.77	95.34			
		239.08	100.96			
		296.00	295.68			99.89
		290.38	98.10			
	296.00	291.08	98.34			
		355.20	357.18	100.56		
		346.43	97.53			
		350.09	98.56			
		350.09	98.56			
甲苯	36.08	36.28	100.55	100.55	0.84	
		36.01	99.81			
		36.19	100.30			
		45.10	45.47			100.82
		44.38	98.40			
	54.12	45.26	100.35			
		54.89	101.42			
		54.02	99.82			
		54.38	100.48			
		54.38	100.48			
DMF	36.96	37.35	101.06	101.06	1.09	
		36.45	98.62			
		36.99	100.08			
		46.20	46.89			101.49
		45.74	99.00			
	55.44	46.42	100.48			
		55.85	100.74			
		54.61	98.50			
		55.76	100.58			
		55.76	100.58			

## 2.7 样品中有机溶剂残留量测定

取样品照“2.2”项下方法制备待测对照溶液与样品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,按外标法以峰面积计算,结果见表3。

# HPLC法测定复方吡拉西坦脑蛋白水解物片中硫酸软骨素钠的含量

刘志辉\*(梅州市食品药品监督管理局,广东梅州 514071)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3520-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.22

**摘要** 目的:建立测定复方吡拉西坦脑蛋白水解物片中硫酸软骨素钠含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为JADE-PAK ODS-AQ,流动相为0.008 mol/L磷酸二氢铵溶液(pH=3.6),流速为0.5 ml/min,检测波长为194 nm,柱温为30℃,进样量为10 μl。结果:硫酸软骨素钠检测质量浓度线性范围为5~62.5 μg/ml( $r=0.9999$ ),平均回收率为99.12%(RSD=0.7%, $n=9$ ),检测限为2.5 ng。结论:建立的方法灵敏度高、专属性强、操作简单、结果准确,可为控制该药品的质量提供参考。

**关键词** 复方吡拉西坦脑蛋白水解物片;硫酸软骨素钠;高效液相色谱法;含量测定

## Determination of Chondroitin Sulfate Sodium in Compound Piracetam and Cerebroprotein Hydrolysate Tablets by HPLC

LIU Zhi-hui(Meizhou Institute for Food and Drug Control, Guangdong Meizhou 514071, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of chondroitin sulfate sodium in Compound piracetam and cerebroprotein hydrolysate tablets. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on JADE-PAK ODS-AQ column with mobile phase consisted of 0.008 mol/L ammonium biphosphate (pH=3.6) at the flow rate of 0.5 ml/min. The detection wavelength was set at 194 nm, and the column temperature was 30 °C. The injection volume was 10 μl. RESULTS: The linear rang of chondroitin sulfate sodium was 5-62.5 μg/ml ( $r=0.9999$ ) with an average recovery of 99.12% (RSD=0.7%,  $n=9$ ). The detection limit was 2.5 ng. CONCLUSIONS: Established method is sensitive, specific, simple, and accurate, and provides reference for the quality control of the tablet.

**KEYWORDS** Compound piracetam and cerebroprotein hydrolysate tablets; Chondroitin sulfate sodium; HPLC; Content determination

表3 3批样品中有机溶剂残留量测定结果( $n=3$ )

Tab 3 Content determination of residual organic solvent in 3 batches of samples( $n=3$ )

溶剂	批号		
	20060501	20060502	20060503
甲醇	未检出	未检出	未检出
乙醇	0.2%	0.2%	0.2%
甲苯	未检出	未检出	未检出
DMF	未检出	未检出	未检出

### 3 讨论

#### 3.1 色谱柱的选择

取“2.2”项下待测对照溶液,分别选用不同极性的毛细管色谱柱(聚乙二醇2000和DB-624色谱柱)进行试验,结果表明,前者分离效果(分离度均大于5.8)优于后者(分离度均大于1.5)。故试验中选择了含聚乙二醇2000固定相的INNOWAX弹性石英毛细管柱为分离柱。

#### 3.2 进样方式的选择

与直接进样相比,顶空进样方式可大大降低对色谱柱的污染,且有利于延长色谱柱使用寿命,故选择顶空进样方式。

#### 3.3 溶剂的选择

在考察溶解样品的溶剂时,虽然原料药在水中易溶,但甲苯不溶于水,而在DMSO中具有很好的溶解性,故选择DMSO作为溶剂,实现了样品和各有有机溶剂均能较好溶解的目的,且

各有有机溶剂分离完全,柱效、峰形良好,保留时间适宜。

#### 3.4 顶空平衡温度和时间的选择

取“2.2”项下待测对照溶液,分别在70、75、80、85、90℃下加热平衡30 min和顶空平衡温度为80℃时加热20、30、40 min后进样测定,结果表明,顶空温度为80℃、加热时间为30 min时,4种溶剂分离较好,且峰形均良好。故选择顶空平衡温度为80℃,平衡时间为30 min。

根据2010年版《中国药典》规定<sup>[4]</sup>,本文所检测的4种残留溶剂分别属于I类(DMF)、II类(甲醇、甲苯)和III类(乙醇)溶剂,均需严格控制含量。本试验中,3批样品仅检出微量乙醇残留,结果符合《中国药典》规定。

本文选用极性的INNOWAX弹性石英毛细管柱,用顶空进样方法,采用程序升温方式,对4种有机溶剂同时进行分离,在较短的分析时间内4种有机溶剂达到了完全分离,故建立的方法可用于酒石酸罗格列酮原料药的质量控制。

### 参考文献

- [1] 廖家荣,甘勇军,严明志,等.罗格列酮氧钒配合物的合成及表征[J].中国药房,2011,22(45):4253.
- [2] 冯光玲,冯爱国,丁文娟.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[J].中国药房,2013,24(41):3921.
- [3] 徐红,杨钊,谢宜名,等.顶空气相色谱法测定美洛昔康中的3种残留溶剂[J].药物分析杂志,2013,33(6):1021.
- [4] 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61-65.

(收稿日期:2013-11-18 修回日期:2014-02-25)

\* 副主任药师。研究方向:药品检验。E-mail:liuzhihui2009@sina.cn