

双苯氟嗪中有机溶剂残留量的毛细管 GC 测定

韩学静¹, 陈汝红¹, 郭毅¹, 王永利^{2*} (1.河北省药品检验所, 石家庄 050011; 2.河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 建立了毛细管 GC 测定双苯氟嗪中二氯甲烷、乙醇、甲基异丁酮 3 种有机溶剂的残留量。方法 采用 HP-INNOWax 毛细管柱, FID 检测器, DMF 为溶剂。结果 3 种有机溶剂完全分离, 在所考察的浓度范围内具有良好的线性, r 为 0.999 9~1.000 0, 平均加样回收率分别为 99.7%, 98.7%, 98.9%, RSD 分别为 2.1%, 1.9%, 2.0%。结论 本法快速、灵敏、准确, 适用于双苯氟嗪中有机溶剂残留量的测定。

关键词: 双苯氟嗪; 有机溶剂残留量; 毛细管气相色谱; 测定

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)07-0640-02

Determination of Residual Organic Solvents in Dipfluzine by Capillary GC

HAN Xuejing¹, CHEN Ruhong¹, GUO Yi¹, WANG Yongli^{2*} (1.Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 2.Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a capillary GC method for the determination of residual organic solvents of dichloroethene, ethanol and methylisobutylketone in dipfluzine. **METHODS** An HP-INNOWax capillary column was used with FID detector and DMF as solvent. **RESULTS** The organic residuals including dichloroethene, ethanol and methylisobutylketone were separated and determined. There was a good linearity ($r=0.999\ 9-1.000\ 0$). The average recoveries were 99.7%, 98.7%, 98.9%, with RSD of 2.1%, 1.9% and 2.0%, respectively. **CONCLUSION** The method is rapid, sensitive and accurate. It can be used for the determination of various organic residuals in dipfluzine.

KEY WORDS: dipfluzine; residual organic solvent; capillary GC; determination

双苯氟嗪是由国内率先研制开发的创新药物, 属哌嗪类钙拮抗剂。能选择性的扩张基底动脉血管、椎动脉血管及冠状动脉血管等。且对脑血管的选择性高, 作用强于桂利嗪; 另外发现它可以降低脑水肿、增加脑血流量、改善脑缺血症状和改善记忆障碍等作用^[1-3]。双苯氟嗪在合成过程中使用了二氯甲烷、乙醇及甲基异丁酮等有机溶剂。本试验参考文献[4]采用毛细管气相色谱法同时测定 3 种有机溶剂, 方法简单灵敏、准确可靠。

1 仪器与试剂

6890 型全自动气相色谱仪(Agilent 公司)。

双苯氟嗪原药(河北医科大学, 批号: 020905, 020919, 020928)。二氯甲烷、乙醇、甲基异丁酮均为气相色谱标准物质(天津市光复精细化工研究所, 批号分别为 20080606, 20080309, 20080123; 含量均大于 99.5%); DMF 为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 溶液配制

对照品溶液: 分别精密量取二氯甲烷 22.6 μL (30 mg)、乙醇 316.7 μL (250 mg)、甲基异丁酮 314.0 μL (250 mg), 置同一 100 mL 量瓶中, 用 DMF 定容, 摇匀, 得到浓度分别为 0.3, 2.5, 2.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(2002AA2Z3132)

作者简介: 韩学静, 女, 主任药师 Tel: (0311)85212004-8040
教授, 博导 Tel: (0311)86266432 E-mail: wangyl152@heinfo.net

E-mail: hanxuejing6479@126.com *通讯作者: 王永利, 男, 博士, 教

的对照品贮备液。精密量取 5 mL 置 50 mL 量瓶中，用 DMF 定容，为对照品溶液。

供试品溶液：精密称取双苯氟嗪 0.5 g 置 10 mL 量瓶中，用 DMF 溶解并定容，摇匀。

2.2 色谱条件

色谱柱 HP-INNOWax 毛细管柱(0.53 mm×30 m, 1.0 μm)；检测器：FID，检测器温度 250 °C；柱温：采用程序升温，初始温度为 50 °C，保持 0.5 min，以 2 °C·min⁻¹ 升至 57 °C，保持 1 min，再以 10 °C·min⁻¹ 升至 80 °C，保持 1 min，再以 35 °C·min⁻¹ 升至 180 °C，保持 5 min；进样口温度：240 °C；载气：氮气，流速：2.3 mL·min⁻¹；分流比 5 : 1，进样量 1 μL。

对照品和供试品溶液的色谱图见图 1，二氯甲烷、乙醇、甲基异丁酮的保留时间分别为 4.93, 5.47, 6.55 min，各组分理论板数均不低于 15 000 且分离完全，空白溶剂无干扰。

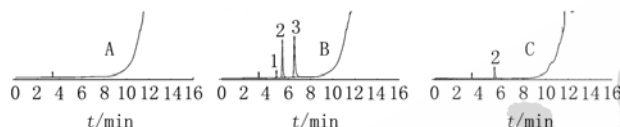


图 1 气相色谱图

A-DMF 空白溶剂；B-对照品溶液；C-供试品溶液；1-二氯甲烷，2-乙醇；3-甲基异丁酮

Fig 1 Chromatograms of GC

A-blank solvent; B-reference solution; C-sample solution; 1-dichloroethane; 2-ethanol; 3-methylisobutylketone

2.3 线性试验与检测限

分别精密量取对照品贮备液 2.5, 5, 10, 15, 20 mL 置 50 mL 量瓶中；分别精密量取对照品贮备液 1.4, 2.5 mL 置 100 mL 量瓶中，用 DMF 定容，配制成一系列浓度的溶液，分别进样测定，记录色谱图。以峰面积 A 为纵坐标、浓度 $c(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$ 为横坐标进行线性回归，结果见表 1。可见，各组分在其浓度范围内线性关系良好。

表 1 回归方程与线性范围($n=6$)

Tab 1 Regressive equations and linear ranges ($n=6$)

有机溶剂	线性范围/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	回归方程	r
二氯甲烷	0.015~0.300	$A=247.34c-1.14$	0.999 9
乙醇	0.035~2.500	$A=1\ 067.16c-6.84$	1.000 0
甲基异丁酮	0.035~2.500	$A=1\ 790.54c-9.84$	1.000 0

当 $S/N \geq 3$ 时，二氯甲烷、乙醇、甲基异丁酮的检测限分别为 0.5, 0.11, 0.098 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，定量限分别为 1.65($n=6$, RSD=1.2%), 0.36($n=6$, RSD=1.0%), 0.32($n=6$, RSD=0.9%) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.4 仪器精密度与重复性试验

取对照品溶液，连续进样 6 次，计算得二氯甲烷、乙醇、甲基异丁酮峰面积的 RSD 分别为 1.9%, 0.9%, 0.3%。

取同一批号供试品溶液，共 6 份，进样测定，二氯甲烷、甲基异丁酮未检出，乙醇峰面积的 RSD 为 1.0%。

2.5 回收率试验

分别精密量取对照品贮备液 4, 5, 6 mL 各置 50 mL 量瓶中，加 DMF 定容，作为对照品溶液 A, B, C。精密称取已知各溶剂含量的双苯氟嗪(批号 020905) 约 0.5 g，共 9 份，置 10 mL 量瓶中，分别用对照品溶液 A, B, C 溶解并定容，各 3 份。进样测定，计算得二氯甲烷、乙醇、甲基异丁酮的平均回收率分别为 99.7%, 98.7%, 98.9%；RSD 分别为 2.1%, 1.9%, 2.0%。

2.6 样品测定

分别取 3 个批号的供试品溶液进样测定，按外标法计算有机溶剂残留量，结果 3 批中二氯甲烷、甲基异丁酮均未检出，乙醇含量分别为 0.12%, 0.11%, 0.13%。

3 讨论

本实验选用强极性 HP-INNOWax 宽口径、厚液膜毛细管柱，具有柱效高、负荷量大、分析速度快、柱寿命长等优点。采用程序升温，使 3 种残留溶剂均能达到完全分离，缩短了分析时间。选择 DMF 作溶剂，与双苯氟嗪和被测的 3 种残留溶剂均能互溶，并且 DMF 沸点较高(153 °C)，在被测组分之后出峰，且干扰其他峰的测定。为测定原料中所含低沸点残留溶剂，采用 50 °C 为起始温度，可确保二氯甲烷和乙醇的分离。

REFERENCES

- [1] QI Y J, GUO F, SU S W, et al. Evaluation of mutagenic toxicity of dipfluzine *in vivo* [J]. J Health Toxicol(卫生毒理学杂志), 2004, 18(3): 201-202.
- [2] LI H F, CHEN X Y, ZHANG W. et al. Protective effects of dipfluzine against permanent focal cerebral ischemic injury in rats [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2008, 43(9): 672-674.
- [3] ZHANG G H, LÜ P, WANG Y L. Effects of dipfluzine on expressions of E-selectin, Pselectin, and ICAM-1 in brain ischemia-reperfusion rats [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2005, 40(12): 1091-1095.
- [4] CHI Y H, CHEN D Y. Determination of residual organic solvents in flumazenil by capillary gas chromatography [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2007, 24(5): 386-388.

收稿日期: 2009-11-10