

毛细管气相色谱法测定甲磺酸帕珠沙星中有机溶剂残留量

孙启泉^{1,3}, 施介华¹, 刘燕², 王荣³ (1. 浙江工业大学药学院, 杭州 310032; 2. 广西师范学院化学系, 南宁 530001; 3. 浙江江北药业有限公司, 浙江台州 318017)

摘要:目的 建立测定甲磺酸帕珠沙星中甲醇、氯仿、二氧六环和 *N,N*-二甲基甲酰胺残留量的气相色谱方法。方法 采用 SPB-5 石英毛细管柱为色谱柱; 以水为溶剂, 正丙醇为内标; 柱温为 90 °C; 进样口温度为 220 °C; FID 检测器温度为 250 °C; 载气为氮气; 柱流量为 1 mL·min⁻¹; 分流比为 30:1; 进样量为 1 μL。结果 甲醇、氯仿、二氧六环和 *N,N*-二甲基甲酰胺分别在 0.025 ~ 0.15, 0.001 5 ~ 0.009, 0.009 5 ~ 0.057, 0.022 ~ 0.132 mg·mL⁻¹ 的浓度内线性关系良好 ($r > 0.999$); 加样回收率分别为 99.5%, 100.4%, 99.3%, 101.2%; 检测限分别为 1, 1.2, 1, 1.8 ng。结论 该方法简便、快速、准确, 适用于本品有机溶剂残留量的测定。

关键词: 甲磺酸帕珠沙星; 有机溶剂残留量; 毛细管气相色谱法

中图分类号: R978.1; R917.795

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2007)06-0491-03

作者简介: 孙启泉, 男, 硕士研究生, 高级工程师

Tel: (0576) 88786663

E-mail: sunqiquan@126.com

Determination of Residual Organic Solvents in Pazufloxacin Mesilate by Capillary Gas Chromatography

SUN Qi-quan^{1,3}, SHI Jie-hua¹, LIU Yan², WANG Rong³ (1 College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China; 2 Department of Chemistry, Guangxi Teachers Education University, Nanning 530001, China; 3 Zhejiang Jiangbei Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a gas chromatography method for determination of the contents of methanol, chloroform, dioxane and *N,N*-dimethylformamide in pazufloxacin mesilate. **METHODS** After dissolved in water, 1 μ L of sample solution was injected into a SPB-5 silica capillary column with *n*-propanol as the internal standard, using nitrogen as the carrier gas at a flow rate of 1 mL \cdot min⁻¹, split ratio was 30:1. The temperature at the injection port and the FID detector were 220 $^{\circ}$ C and 250 $^{\circ}$ C, respectively. **RESULTS** Methanol, chloroform, dioxane and *N,N*-dimethylformamide showed a linear range with 0.025~0.15, 0.0015~0.009, 0.0095~0.057 and 0.022~0.132 mg \cdot mL⁻¹, respectively ($r > 0.999$). The average recoveries were 99.5%, 100.4%, 99.3% and 101.2%, respectively. The detection limits were 1, 1.2, 1 and 1.8 ng, respectively. **CONCLUSION** The method was simple, rapid and accurate and suitable for the analysis of organic volatile solvents in pazufloxacin mesilate.

KEY WORDS pazufloxacin mesilate; residual organic solvent; capillary gas chromatography

甲磺酸帕珠沙星 (pazufloxacin mesilate), 化学名为 (S)-(-)-10-(1-氨基环丙基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-7H-吡啶并[1,2,3-de][1,4]苯并噁嗪-6-羧酸甲磺酸盐, 是由日本富山化学公司研究开发的第四代喹诺酮类广谱抗菌药物, 于 2002 年 4 月在日本首次上市^[1]。该药物合成工艺中使用了甲醇、氯仿、二氧六环和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 等有机溶剂。为保证药品质量和使用安全, 应对这些残留溶剂进行检测。本研究建立了毛细管气相色谱法测定上述有机溶剂的残留量, 方法简便、快速、准确, 结果满意。

1 仪器与试剂

FULI 9790 气相色谱仪, N2000 色谱工作站; 甲磺酸帕珠沙星原料药系浙江江北药业有限公司自制 (批号 060601, 060602, 060603); 甲醇、正丙醇、氯仿、二氧六环和 DMF 均为分析纯, 水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

SPB-5 石英毛细管柱 (30 m \times 0.32 mm \times 0.25 μ m); 柱

温为 90 $^{\circ}$ C; 气化室温度为 200 $^{\circ}$ C; FID 检测器温度为 250 $^{\circ}$ C; 载气为氮气; 柱流量为 1 mL \cdot min⁻¹; 分流比 30:1; 氢气 30 mL \cdot min⁻¹; 空气 300 mL \cdot min⁻¹; 进样量 1 μ L。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备液 精密称取甲醇 250 mg、氯仿 15 mg、二氧六环 95 mg 和 DMF 220 mg 置同一 500 mL 量瓶中, 加水定容, 摇匀。

2.2.2 内标溶液 精密称取正丙醇 30 mg 置 100 mL 量瓶中, 加水定容, 摇匀。

2.2.3 对照品溶液 精密量取对照品贮备液 2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加入内标贮备液 1 mL, 加水定容, 摇匀。

2.2.4 供试品溶液 取本品约 1 g 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 精密加入内标溶液 1 mL, 加水溶解并定容, 摇匀。

2.3 系统适用性试验

取对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 结果各溶剂及内标之间达到基线分离, 分离度均大于 2.5, 理论塔板数均大于 75 000, 空白溶剂无干扰。

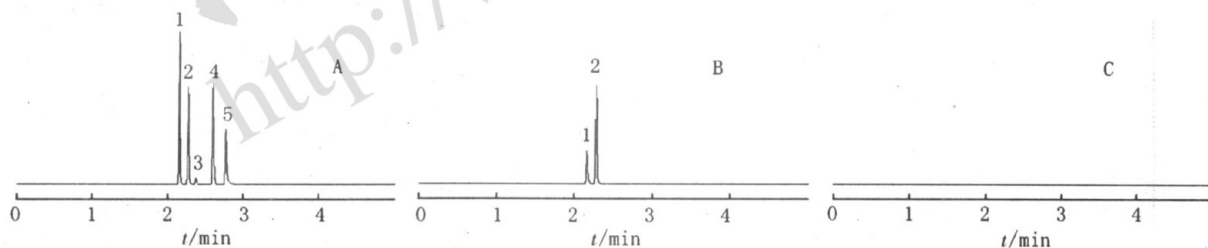


图 1 有机溶剂残留量测定色谱图

A. 对照品; B. 样品; C. 空白; 1. 甲醇; 2. 正丙醇; 3. 氯仿; 4. 二氧六环; 5. DMF

Fig 1 GC chromatograms for determination of residual organic solvents

A. reference standard; B. sample; C. blank; 1. methanol; 2. *n*-propanol; 3. chloroform; 4. dioxane; 5. DMF

2.4 线性试验

分别精密量取对照品贮备液 0.5, 1, 1.5, 2.25 和 3 mL 各置 10 mL 量瓶中, 分别加入内标贮备液 1 mL, 加水定容, 摇匀。按“2.1”项下色谱条件测定, 以各溶剂与内标物的峰面积之比 (R) 对溶液浓度 (C) 进行线性回归, 结果见表 1。

2.5 定量限及检测限

取对照品溶液逐级稀释, 按“2.1”项下色谱条件测定, 以 $S/N = 10$ 时计算定量限, 以 $S/N = 3$ 时计算检测限, 测得甲醇、氯仿、二氧六环和 DMF 的定量限分别为 3.2, 3.8, 3.1 和 5.2 ng, 检测限分别为 1, 1.2, 1 和 1.8 ng。

表 1 回归方程及线性范围

Tab 1 Recursive equation and linear range

溶剂	回归方程	r	线性范围
			/mg·mL ⁻¹
甲醇	$R=16.05C-0.0125$	0.999 8	0.025 0~0.150
氯仿	$R=10.68C+0.0002$	0.999 3	0.001 5~0.009
二氧六环	$R=28.44C-0.0122$	0.999 5	0.009 5~0.057
DMF	$R=8.548C-0.0036$	0.999 6	0.022 0~0.132

2.6 精密度试验

取对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,连续测定6次,结果各溶剂与内标物峰面积之比的RSD分别为0.9%,3.0%,1.3%和1.6%。

2.7 回收率试验

精密称取已知各溶剂含量的甲磺酸帕珠沙星原料药(批号060601)1 g,置10 mL量瓶中,共9份,分别精密加入对照品贮备液1.6、2.0和2.4 mL各3份,各加入内标贮备液1 mL,加水溶解并定容,进样测定。按内标法以回归方程按计算得甲醇、氯仿、二氧六环和DMF的平均回收率分别为99.5%,100.4%,99.3%和101.2%,RSD分别为1.1%,2.9%,1.2%和1.8%。

2.8 样品测定

精密量取对照品溶液和供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进行测定,以内标法计算得3批样品中甲醇的残留量分别为0.019%,0.016%和0.023%,氯仿、二氧六环和DMF均未检出。

3 讨论

3.1 用填充柱测定时,需要用不同的柱温分别测定或程序升温,操作较繁琐且费时。本研究采用毛细管柱在同一温度下同时测定4种溶剂,操作简便且能节省分析时间。选用SPB-1柱时,DMF拖尾较严重且峰形较差;采用SPB-5柱进行测定,结果满意。

3.2 为降低操作过程和仪器系统的误差,采用内标法定量。经对多种有机溶剂进行筛选,选择正丙醇作内标可与4种溶剂实现基线分离,且对测定无干扰。

3.3 根据人用药品注册技术规范国际协调会(ICH)的要求^[2]及中国药典2005年版二部附录残留溶剂测定法^[3]的规定,本研究将甲醇、氯仿、二氧六环和DMF的限度分别规定为0.3%,0.006%,0.038%和0.088%。

REFERENCES

- [1] LIU M L, GUO H Y. Paufloxacin (PZFX) mesilate a new quinolone antibacterial agent [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2004, 13(12): 1164-1168.
- [2] ZHOU H J. International Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals - Quality Part (药品注册的国际技术要求 - 质量部分) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 87-89.
- [3] Ch. P (2005) Vol II (中国药典 2005年版·二部) [S]. 2005: Appendix 54-57.

收稿日期: 2006-10-09