

GC 测定盐酸伊达比星原料药中的残留溶剂

王春琴, 章满君, 俞蒙(浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 浙江 新昌 312500)

摘要: 目的 建立盐酸伊达比星原料药中残留溶剂的检查方法。方法 采用毛细管色谱柱顶空进样气相色谱程序升温法测定。色谱柱为 DB-624 石英毛细管柱(30.0 m × 0.530 mm, 3.00 μm); 进样口温度: 200 °C; 氢火焰离子化检测器(FID)温度: 250 °C; 柱温: 程序升温, 初始温度 50 °C, 保持 6 min, 再以 10 °C·min⁻¹ 的升温速率升至 165 °C, 维持 2.5 min; 载气: 氮气; 流速: 4.0 mL·min⁻¹。顶空进样, 平衡温度: 105 °C, 平衡时间: 20 min, 进样体积: 1.0 mL。以二甲基甲酰胺(DMF) 为溶解介质。结果 各被测溶剂均能良好分离, 各溶剂峰面积与浓度均呈良好的线性关系, 方法的精密度良好, 各溶剂的回收率较为理想。结论 该法适用于盐酸伊达比星原料药的残留溶剂测定。

关键词: 盐酸伊达比星; 残留溶剂; 气相色谱法; 顶空进样

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)04-0339-04

作者简介: 王春琴, 女, 工程师

Tel: (0575)86021395

E-mail: wangcq@xcpharma.com

GC Detection of Residual Solvents in Idarubicin Hydrochloride

WANG Chunqin, ZHANG Manjun, YU Meng (Zhejiang Medicine Co.Ltd., Xinchang Pharmaceutical Factory, Xinchang 312500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for detection of the residual solvents in idarubicin hydrochloride substance. **METHODS** The residual solvents in this substance were determined by GC equipped with FID detector and linked with DB-624 capillary column (30.0 m×0.530 mm, 3.00 μm). The carries gas was nitrogen. The inlet temperature was 200 °C and the FID detector temperature was 250 °C. The column temperature rose by program: the initial temperature was 50°C, maintained for 6 min, raise to 165 °C with a rate of 10 °C·min⁻¹, maintained for 2.5 min. The flow rate of carries gas N₂ was 4.0 mL·min⁻¹. The heated temperature of the headspace oven was 105 °C, the heated time lasted 20 min, and the injection volume was 1.0 mL. The dissolved medium used to prepare all of the test solutions was DMF. **RESULTS** Each solvent could be completely separated in chromatogram obtained from systemic suitability test, and the calibration curves of each solvent had good linear relationship within a certain range. **CONCLUSION** The method is accurate and reliable. It can be applied in detection of residual solvents in buflomedil hydrochloride substance.

KEY WORDS: idarubicin hydrochloride; residual solvents; GC; headspace

盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride), 又名盐酸依达比星、去甲氧基柔红盐酸盐霉素, 化学名为 4-demethoxy-daunorubicin hydrochloride。

伊达比星为蒽环类抗肿瘤抗生素, 有抗有丝分裂和细胞毒作用, 用于急性白血病及淋巴瘤; 蒽环结构 4 位的改变使该化合物具有亲脂性, 提高了细胞对药物的摄入, 其亲脂性比柔红霉素强, 细胞毒活性为柔红霉素的 10 倍。大量的研究证明^[1], 其体内外抗肿瘤活性比阿霉素强, 而心脏毒性则比柔红霉素和阿霉素小。

盐酸伊达比星合成工艺中使用到甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、二氧六环以及甲苯等有机溶剂, 其中甲醇、二氯甲烷、二氧六环以及甲苯为二类有毒溶剂^[2], 在药品中均属需严格控制的溶剂, 乙醇为重结晶溶剂。本试验采用顶空进样气相色谱程序升温法对上述使用到的溶剂进行测定, 该法快速高效, 精密准确, 灵敏度高。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 6890N 气相色谱仪(美国安捷伦公司), Agilent 7694 顶空进样器和 FID 检测器。

1.2 试剂

甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、二氧六环以及甲苯均为分析纯; 二甲基甲酰胺(DMF)为色谱纯。盐酸伊达比星原料药由浙江医药股份有限公司来益生物有限公司生产(批号: 20080701, 20080702, 20080703)

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: DB-624 弹性石英毛细管柱(30.0 m×0.530 mm, 3.00 μm); 检测器: 氢火焰离子化检测器(FID), 检测器温度: 250 °C; 进样口温度: 200 °C; 柱温: 程序升温, 初始温度 50 °C, 保持 6 min, 再以 10 °C·min⁻¹ 升温至 165 °C, 维持 2.5 min; 载气: 氮气; 流速: 4.0 mL·min⁻¹; 分流比: 5 : 1。

顶空进样参数的设置: 顶空平衡温度为 105 °C, 顶空平衡时间为 20 min; 进样体积为 1.0 mL。

2.2 标准溶剂溶液

分别精密称取甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、二氧六环及甲苯 6 种溶剂, 用 DMF 定量稀释制成每 1 mL 中分别约含甲醇 120 μg、乙醇 200 μg、丙酮 200 μg、二氯甲烷 24 μg、二氧六环 15 μg 及甲苯 36 μg 的混合标准溶剂溶液, 取 3.0 mL 至顶空进样瓶中, 顶空进样 1.0 mL, 色谱图见图 1。同时用保留时间定位法分别确定各待测溶剂在色谱图中的位置。对照品溶液的精密密度试验结果分别为 4.5%, 6.2%, 3.4%, 4.5%, 6.9%及 6.6%(n=7)。

2.3 线性关系

分别精密称取甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、二氧六环及甲苯 6 种溶剂, 用 DMF 分步定量稀释制成相关的系列浓度, 按“2.1”项下的色谱条件分别顶空进样测定, 以各被测物峰面积为纵坐标, 以被测物浓度(μg·mL⁻¹)为横坐标, 绘制标准曲线。结果见表 1。

2.4 检测限与定量现

取“2.2”项下混合标准溶剂溶液适量, 用 DMF 分别稀释制成系列浓度的溶液, 照前述确定的色谱

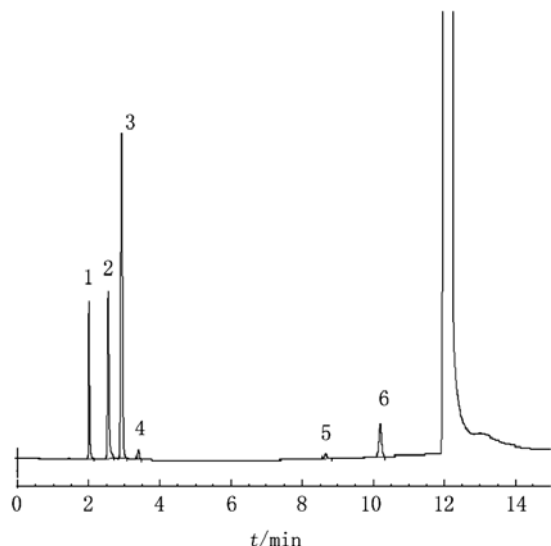


图1 系统适用性试验各待测溶剂分离色谱图
注: 1-甲醇; 2-乙醇; 3-丙酮; 4-二氯甲烷; 5-二氧六环; 6-甲苯

Fig 1 Chromatogram of system suitability test
Note: 1-methanol; 2-ethanol; 3-acetone; 4-dichloromethane; 5-dioxane; 6-toluene

表1 6种溶剂的线性关系

Tab 1 The linear relationship of the 6 solvents

溶剂	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	回归方程	<i>r</i>
甲醇	31.6~253.1	$Y=1.010X+0.110$	0.9997
乙醇	47.3~378.7	$Y=1.185X+0.959$	0.9993
丙酮	47.5~379.6	$Y=2.271X+0.418$	0.9998
二氯甲烷	5.8~46.6	$Y=0.582X+0.235$	0.9999
二氧六环	3.9~31.4	$Y=0.647X+0.090$	0.9995
甲苯	8.8~70.7	$Y=1.954X+0.480$	0.9999

条件分别顶空进样测定, 以 S/N 约为 3 计算检测限 (LOD), 结果甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、二氧六环及甲苯的 LOD 分别为 1.3, 1.9, 0.95, 2.3, 1.6, $1.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 以 $S/N \geq 10$ 计算定量限, 结果 LOQ 分别为 3.8, 5.7, 3.8, 5.8, 3.9, $4.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.5 加样回收率

分别精密称取 6 种被测溶剂各适量, 用 DMF 分别定量稀释制成每 1 mL 中含甲醇 63.28, 101.25, 139.21 μg , 含乙醇 94.68, 151.49, 208.30 μg , 含丙酮 94.92, 151.87, 208.82 μg , 含二氯甲烷 11.67, 18.67, 5.67 μg , 含二氧六环 7.86, 12.57, 17.29 μg 和甲苯 17.69, 28.30, 38.91 μg 的各 3 种浓度的混合标准溶剂溶液; 另分别精密称取已测得实际残留溶剂量的盐酸伊达比星(批号: 20080701)样品约 0.12 g 置顶空瓶中, 分别精密加入上述标准溶液 3 mL 使溶解, 顶空进样, 记录色谱图。结果测得各溶剂的平均回收率分别为: 甲醇 98.3%, 乙醇

96.5%, 丙酮 98.7%, 二氯甲烷 95.8%, 二氧六环 93.1%, 甲苯 105.4%, RSD 分别为 3.3%, 3.1%, 2.0%, 8.3%, 7.8%, 5.0%。

2.6 样品测定

取盐酸伊达比星样品约 0.12 g, 精密称定, 置顶空瓶中, 精密加 DMF 3 mL, 作为供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行测定; 另取“2.2”项下的标准溶剂溶液, 同法测定。结果见表 2, 样品图见图 2。

表2 盐酸伊达比星样品残留溶剂检测结果($n=2$)

Tab 2 Results of determination for residual solvents in idarubicin hydrochloride substances ($n=2$)

批号	甲醇/%	乙醇/%	丙酮/%	二氯甲烷/%	二氧六环	甲苯
20080701	0.004	0.148	0.152	0.004	-	-
20080702	0.003	0.063	0.104	0.005	-	-
20080703	0.003	0.135	0.088	0.005	-	-

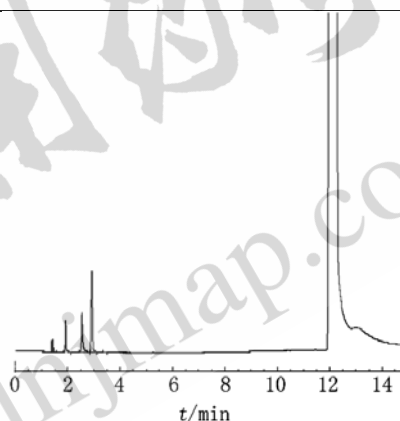


图2 盐酸伊达比星残留溶剂检测样品溶液的色谱图
Fig 2 Chromatogram of samples solution for detecting residual solvents in idarubicin hydrochloride substance

3 讨论

3.1 测定方法的选择

6 种被测溶剂均为中低沸点的有机挥发性溶剂, 故选择顶空进样法, 同时也可消除样品基质的潜在干扰, 并有效地保护色谱柱。

3.2 溶解介质的选择

盐酸伊达比星在水中微溶, 在 DMF 中溶解, 待测定的 6 种溶剂有的能与水互溶(如甲醇、乙醇、丙酮等), 而有的在水中几乎不溶(如二氯甲烷、二氧六环、甲苯等), 为了使待测溶剂与样品均有好的溶解度, 选择二甲基甲酰胺为溶剂, 因其沸点较高, 在本试验条件下最后出峰, 故对测定无干扰。

3.3 色谱柱的选择

6 种被测溶剂极性差异较大, 因此要在同一色

谱条件下,用同一色谱柱一次将所有被测溶剂理想分离有一定困难。先后试用了非极性和弱极性的 HP-1、HP-5,中等极性的 DB-624,强极性的 HP-INNOWAX 等毛细管色谱柱,结果在 HP-1 等非极性或弱极性柱色谱系统下,6 种被测溶剂不能全部很好分离,而选用 DB-624 色谱柱,6 种被测溶剂均能较好地分离。

3.4 样品测定浓度的确定

盐酸伊达比星在 DMF 中为“溶解”[即在 $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 时 1 g 样品在 10~30 mL 溶剂中 30 min 内全

部溶解],故选定样品浓度约为 $35 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,由“2.4”检测限试验可见,该浓度可满足测定要求。

REFERENCES

- [1] ZHOU T, WANG F T. Studies of pharmacological and toxicological effect of idarubicin hydrochloride. Proceedings of 9th Conference of Industrial Pharmacology of China (Abstracts) [C]. Beijing: Chinese Pharmacological Society, 2000: 64.
- [2] Ch.P(2005)Vol II (中国药典 2005 年版. 二部)[S]. 2005: Appendix 54.

收稿日期: 2009-03-18