

顶空毛细管气相色谱法测定富马酸喹硫平中残留溶剂

浦尤彬¹, 沈勇建¹, 何 燕² (1. 苏州大学附属第一人民医院药剂科 215000;
2. 江苏省苏州第四制药厂 215008)

【摘要】 目的 建立富马酸喹硫平中残留溶剂乙醇、甲苯的气相色谱测定方法。**方法** 采用 DB-624 弹性石英毛细管柱(30 m×0.53 mm×3.0 μm), 载气为氮气, 氢火焰离子化检测器, 进样口温度为 180 ℃, 检测器温度为 300 ℃。柱温采用程序升温: 初始温度为 50 ℃, 保持 5 min, 然后以 8 ℃/min 的速率升至 130 ℃, 保持 5 min; 流速为 2 mL/min。分流比为 1:60, 以 80% 乙腈为样品的溶剂。**结果** 使用该方法乙醇、甲苯得到了较好的分离与测定; 回收率分别为 95.72% 和 88.59%, 相对标准偏差(RSD)分别为 2.4% 和 4.3%; 精密度 RSD 分别为 1.1% 和 4.0%。**结论** 该方法简便、准确、可靠, 可用于药品检验中富马酸喹硫平中残留溶剂的测定。

【关键词】 色谱法, 气相; 富马酸喹硫平; 溶剂残留量

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.17.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)17-2061-02

Determination of residual solvents in quetiapine fumarate by head-space capillary gas chromatography PU You-bin¹, SHEN Yong-jian¹, HE Yan² (1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Jiangsu, Suzhou 215000, China; 2. Suzhou No. 4 Pharmaceutical Factory, Suzhou, Jiangsu 215008, China)

【Abstract】 Objective To establish the determination method of quetiapine fumarate in the residual solvent ethanol and toluene by gas chromatography method. **Methods** The DB-624 flexible quartz capillary column(30 m×0.53 mm×3.0 μm) was adopted with nitrogen as carrier gas, hydrogen flame ionization detector, injection port temperature of 180 ℃ and detector temperature of 300 ℃. The temperature programming was used for column temperature; initial temperature of 50 ℃, maintained for 5min, and then rose to 130 ℃ with the rate of 8 ℃/min, maintained for 5min with the flow rate of 2 mL/min. The split ratio was 1:60 with 80% acetonitrile as solvent for samples. **Results** Ethanol and toluene were better separated and determined by this method. The recovery rates were 95.72% and 88.59% respectively, RSD were 2.4% and 4.3%, respectively. RSD of precisions 1.1% and 4.0%, respectively. **Conclusion** The method is simple, accurate and reliable, which can be used to detect the residual solvents in quetiapine fumarate.

【Key words】 chromatography, gas; quetiapine fumarate; residual solvents

富马酸喹硫平是一种非经典抗精神病药物^[1-2], 对多种神经递质受体有相互作用。临床试验显示, 喹硫平对治疗精神分裂症的阳性和阴性症状均有效^[3-7]。一项与氯丙嗪、两项与氟哌啶醇的对照试验显示, 喹硫平的短期疗效与对照药物相当^[8-9]。本品在合成过程中使用了乙醇、甲苯等有机溶剂, 但溶剂残留量的检测方法国内少见报道。本文采用毛细管气相色谱法测定上述有机溶剂, 方法简便、灵敏、准确。

1 材料与方 法

1.1 仪器与试剂 日本岛津 GC-2014 型气相色谱仪, DANI HSS 86.50 型顶空进样器, 配有 GC Solution 软件工作站, FID 检测器, 万分之一以上分析天平。乙醇、甲苯均为分析纯, 乙腈为色谱纯, 富马酸喹硫平样品由某公司提供(批号: QF090508)。

1.2 气相色谱条件 (1)色谱柱: DB-624 弹性石英毛细管柱(30 m×0.53 mm×3.0 μm); (2)温度: 气化室温度 180 ℃; (3)检测器温度: 300 ℃; (4)柱温: 初始温度为 50 ℃, 保持 5 min, 然后以 8 ℃/min 的速率升至 130 ℃, 保持 5 min; (5)载气(氮气)流速: 2 mL/min; (6)空气流速: 400 mL/min; (7)氢气流速: 40 mL/min; (8)分流比: 1:60; (9)顶空温度 80 ℃; (10)平衡时间: 30 min。

1.3 方法

1.3.1 溶液的配制 (1)空白溶液的配制(80%的乙腈): 精密吸取 50 mL 纯化水于一 250 mL 的容量瓶中, 用乙腈稀释至刻度, 摇匀即得。(2)标准储备液的配制: 精密吸取 127 μL 乙醇和 115 μL 甲苯于一 100 mL 的容量瓶中, 用 80% 的乙腈稀释至刻度, 摇匀即得。(3)工作标准溶液的配制: 精密吸取标准储备液 10.0 mL 于一 100 mL 的容量瓶中, 用 80% 的乙腈稀释至刻度, 摇匀即得。(4)过干样品溶液的配制: 精密称取过干富马酸喹硫平样品 400 mg 于 10 mL 容量瓶中, 用 80% 乙腈稀释至刻度, 摇匀即得。

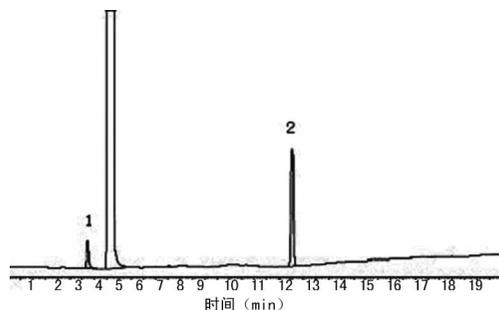
1.3.2 最低检测限和最低定量限 在本方法所确定的实验条件下, 逐步稀释工作标准溶液, 根据乙醇、甲苯残留溶剂在气相色谱上响应值与噪声比值(S/N=3), 确定最低检测限分别为 50、20 ppm; 以 S/N=10 计算定量限, 结果分别为 150、60 ppm。

2 结 果

2.1 线性关系考察 精密吸取标准储备液 1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、10.0 mL 于 6 个称有过干样品的 100 mL 容量瓶中, 用 80% 乙腈稀释至刻度, 摇匀。依次标识为线性溶液 1~6。取线性溶液 1~6 各 3.0 mL, 分别置 10 mL 顶空瓶中, 加盖密封, 在 80 ℃下平衡 30 min 后进样, 线性溶液 1 的图谱见图 1。以峰面积 Y 为纵坐标, 浓度 X(μg/mL) 为横坐标进行线性回归, 得线性方程。结果见表 1。

表 1 两种有机溶剂回归方程与线性范围 (n=6)

溶剂	回归方程	R ²	线性范围(μg/mL)
乙醇	Y=200.8X+64.814	0.994 1	10~100
甲苯	Y=981.1X+263.870	0.999 3	10~100



1. 乙醇; 2. 甲苯

图 1 两种有机溶剂的分离色谱图

2.2 回收率试验 取本品(已知溶剂含量)120 mg,精密称定,共 9 份,置 10 mL 顶空瓶中,分别加入下述溶液各 3.0 mL(按照上述标准储备液的配制方法,参照《中国药典》附录指导原则^[2]配制成 100、200 和 300 μg/mL 的标准溶液,各取 3 份),加盖密封,同法操作,得样品加入相应浓度溶液后的色谱图。按外标法计算回收率。结果见表 2。

表 2 两种有机溶剂回收率 (%) (n=3)

溶剂	100 μg/mL		200 μg/mL		300 μg/mL	
	回收率	RSD	回收率	RSD	回收率	RSD
乙醇	98.15	1.20	94.13	4.70	94.89	1.40
甲苯	93.48	2.10	85.56	8.30	86.72	2.60

注:RSD 表示回收率的相对标准偏差。

2.3 精密度试验 采用工作标准溶液,精密称取 6 份 1 g 左右的过干样品分别置于 6 个 10 mL 容量瓶中,用工作标准溶液稀释至刻度。然后每份精密吸取 3.0 mL,分别置于 10 mL 顶空瓶中,同法测定。结果乙醇、甲苯的 RSD 分别为 1.1% 和 4.0%。

2.4 样品测定 精密称取过干样品约 120 mg,置 10 mL 顶空瓶中,精密加入 80% 的乙腈溶液 3.0 mL,加盖密封,照上述色谱条件测定,乙醇的残留量为 0.33%,甲苯的残留量为 0.02%。

3 讨 论

3.1 溶剂的选择 经实验发现,本品在纯乙腈溶液中不溶解,

在 80% 的乙腈溶液中能溶解,且该溶剂不影响残留溶剂的检测,分离度较好,回收率也在 80%~120%,最后确定采用 80% 的乙腈作为溶剂。

3.2 色谱柱的选择 本实验根据残留溶剂的极性采用了 DB-624 弹性石英毛细管柱,从实验结果看,该色谱柱能满足实验要求(理论板数均不低于 5 000,分离度大于 1.5)。

3.3 柱温的选择 乙醇、甲苯的沸点分别为 78.3 和 110.8 °C,在初温 50 °C 的条件下,乙醇的保留时间为 3.2 min,在此条件下乙醇与溶剂也能得到很好的分离。为了缩短分析时间,采用程序升温,首先在 50 °C 下保持 5 min,等待测组分出峰后,再以 8 °C/min 的速率升至 130 °C,保持 5 min,使甲苯被快速地洗脱下来,提高了分析效率。

3.4 顶空时间的选择 精密度试验显示,6 次进样的 RSD 均小于 10%,表明顶空时间为 30 min 时气液两相达到了平衡。

参考文献

- [1] 罗亚虹,侯军.顶空气相色谱法测定布美他尼原料药中残留的溶剂[J].中国药业,2010,19(20):33-34.
- [2] 中国药典委员会.中华人民共和国药典:二部[M].2010 版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录 61.
- [3] 刘智,李峻,陈映渝.国产喹硫平与氯丙嗪治疗精神分裂症的对照研究[J].重庆医学,2009,38(7):781-782.
- [4] 宋路生,张茜,俞仙萍.RP-HPLC 法检测血清富马酸喹硫平及利培酮药物浓度[J].天津药学,2006,18(4):37-38.
- [5] 戎笛声,位照国,包刚.奥氮平、利培酮、喹硫平、氯丙嗪治疗精神分裂症的早期疗效比较[J].中国现代医生,2010,48(11):19-20.
- [6] 张胜利,李晓红,李永强.富马酸喹硫平与奋乃静治疗精神分裂症对照研究[J].中国民康医学,2008,20(23):2786-2787.
- [7] 党亚军,冀德才,于彩霞,等.富马酸喹硫平与利培酮治疗女性精神分裂症的对照研究[J].中国实用医药,2010,5(18):161-162.
- [8] 完燕华,战春燕,王晓静,等.精神分裂症患者富马酸喹硫平血药浓度的相关性研究[J].当代医学,2010,16(20):101-102.
- [9] 万争艳,梅红彬.喹硫平与氯丙嗪治疗精神分裂症临床对照研究[J].中国民康医学,2008,20(11):151-153.

(收稿日期:2011-04-19)

(上接第 2060 页)

EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials[J]. Lancet, 2009, 374(9694): 989-997.

[13] Fauler J. Clinical pharmacology of antithrombotic drugs in coronary artery disease[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis,

2009, 3(6): 465-478.

[14] Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(8): 810-823.

(收稿日期:2011-04-21)