

## 毛细管气相色谱法测定丁酸丙酸氢化可的松中有机溶剂残留量

刘言<sup>1</sup>, 孙悦<sup>1</sup>, 赵健<sup>2\*</sup>

1. 天津市药品检验所, 天津 300070

2. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

**摘要:** 目的 建立丁酸丙酸氢化可的松中 4 种残留有机溶剂的分离测定方法。方法 采用毛细管气相色谱法, FID 检测器, DB-I 石英毛细管柱 (30 m×0.3 mm×1.8 μm), 载气为氮气, 柱温 40 °C 保持 9 min, 以 2 °C/min 升至 68 °C, 再以 70 °C/min 升至 230 °C, 保持 13 min; 测定丁酸丙酸氢化可的松原料中甲醇、丙酮、吡啶和 *N,N*-二甲基甲酰胺的残留量。结果 各有机溶剂均能得到有效分离, 在所考察的浓度范围内线性关系良好, *r* 为 0.998 3~0.999 7, 平均回收率为 98.1%~100.0%。结论 本方法灵敏、简便快速、结果准确, 可用于丁酸丙酸氢化可的松中残留有机溶剂的检测。

**关键词:** 丁酸丙酸氢化可的松; 残留有机溶剂; 毛细管气相色谱

中图分类号: R927.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)03-0350-03

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.023

## Determination of residual organic solvents in hydrocortisone butyrate propionate by capillary gas chromatography

LIU Yan<sup>1</sup>, SUN Yue<sup>1</sup>, ZHAO Jian<sup>2</sup>

1. Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070

2. Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To establish a separation method for the determination of four kinds of residual organic solvents in hydrocortisone butyrate propionate. **Methods** Capillary gas chromatography was carried out on DB-I silica gel capillary column (30 m × 0.3 mm × 1.8 μm) with FID detector and nitrogen as carrier gas. Column temperature was 40 °C for 9 min, then increased to 68 °C at the rate of 2 °C/min, then increased to 230 °C at the rate of 70 °C/min, maintained for 13 min; The amounts of residues including methanol, acetone, pyridine, and *N,N*-dimethyl formamide in hydrocortisone butyrate propionate were determined. **Results** Various organic solvents could be effectively separated. A good linear relationship could be achieved in the concentration range examined with *r* as 0.998 3 to 0.999 7, and the average recovery rate was 98.1% to 100.0%. **Conclusion** This method is sensitive, rapid, accurate, and suitable for the determination of residual organic solvents in hydrocortisone butyrate propionate.

**Key words:** hydrocortisone butyrate propionate; residual organic solvent; capillary gas chromatography

丁酸丙酸氢化可的松是一种新型的肾上腺皮质激素, 使用初期吸收速度快, 很快达到皮肤内高浓度, 有效地分布于炎症细胞而发挥较强的局部作用。丁酸丙酸氢化可的松在生产过程中不可避免地引入一定量的有机溶剂, 并造成溶剂残留, 这些残留溶剂治疗作用, 并可能对人体的健康和环境造成危害, 必须加以控制。人用药品注册技术要求国际协调会

(ICH) 将有机溶剂分为 3 类, 像苯等列为一类溶剂 (已知致癌并被强烈怀疑对人和环境有害的溶剂), 甲醇、吡啶和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 等列为二类溶剂 (无基因毒性但有动物致癌的溶剂), 丙酮等列为三类溶剂 (对人体低毒的溶剂, 不高于 0.5% 是可以接受的)<sup>[1]</sup>。丁酸丙酸氢化可的松的国内生产企业很少, 很大一部分来源于进口, 国内仅有气相

收稿日期: 2012-12-17

作者简介: 刘言 (1972—), 男, 天津人, 副主任药师, 硕士, 从事药品和包装材料质量控制和研发。

Tel: (022)23340117 E-mail: adamluayan@126.com

\*通信作者 赵健 (1968—), 男, 河北省盐山县人, 副研究员, 在读博士, 主要从事新药和仿制药的研究开发。

Tel: (022)23006850 E-mail: zhaoj@tjipr.com

色谱法测定丁酸丙酸氢化可的松中残留溶剂<sup>[2-3]</sup>。通过参考国内外不同企业的合成工艺,分析和考察了丁酸丙酸氢化可的松中的有机溶剂,经过初步筛选,将合成工艺中使用到的丙酮、甲醇、吡啶和 DMF 作为主要检测对象,以二甲基亚砜为溶剂,建立了测定上述有机溶剂的毛细管气相色谱方法。本实验通过建立气相色谱法测定丁酸丙酸氢化可的松中残留溶剂,可以很好地控制产品的质量,结果显示,该方法操作简便、快速,结果的重复性较好、准确度高。

## 1 仪器与试剂

安捷伦 7890 气相色谱仪,检测器为氢火焰离子化检测器;丁酸丙酸氢化可的松样品由天津泰普药品科技发展有限公司提供,批号 101201、101202、101203;甲醇、丙酮、吡啶、DMF、二甲基亚砜均为色谱纯,由天津康科德试剂公司提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱为 DB- I 石英毛细管柱 (30 m×0.3

mm×1.8 μm);柱温:40 °C,保持 9 min,2 °C/min 升至 68 °C,再以 70 °C/min 升至 230 °C,保持 13 min;进样口温度为 200 °C;检测器温度为 250 °C;载气为氮气;进样量为 1 μL。

### 2.2 对照品溶液的配制<sup>[4]</sup>

精密量取甲醇 379.3 μL (相当于 300 mg)、丙酮 632.9 μL (相当于 500 mg)、吡啶 20.4 μL (相当于 20 mg)、DMF 93.2 μL (相当于 88 mg),置 100 mL 量瓶中,加二甲基亚砜稀释至刻度,摇匀,制成含甲醇、丙酮、吡啶及 DMF 的质量浓度分别为 3、5、0.2、0.88 mg/mL 的溶液,作为对照品贮备溶液。

### 2.3 线性关系考察<sup>[5]</sup>

精密量取对照品贮备溶液 0.5、1、3、5、7、10 mL,分别置于 50 mL 量瓶中,加二甲基亚砜稀释至刻度,摇匀,制成一系列质量浓度的对照溶液。分别精密量取对照溶液 1 μL,注入气相色谱仪,按照上述色谱条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归,得回归方程,结果见表 1。

表 1 回归方程与线性范围 (n=6)

Table 1 Regression equations and linear ranges (n=6)

组分	回归方程	r	线性范围/(μg·mL <sup>-1</sup> )
甲醇	$A=0.553 C-5.81$	0.999 7	30~600
丙酮	$A=0.736 C+14.59$	0.998 8	50~1 000
吡啶	$A=0.136 C-1.41$	0.999 5	2~40
N,N-二甲基甲酰胺	$A=0.396 C-2.31$	0.998 3	8.8~176

### 2.4 最低检测限

精密量取对照贮备溶液 0.5 mL 置于 50 mL 量瓶中,加二甲基亚砜稀释至刻度,摇匀,再逐步稀释。分别精密量取 1 μL 注入液相色谱仪,以 S/N=3 为最低检测限,甲醇、丙酮、吡啶及 DMF 的最低检出限分别为 5、3、0.4、4.4 μg/mL。

### 2.5 精密度试验<sup>[6]</sup>

精密量取对照贮备溶液 5 mL,置 50 mL 量瓶中,加二甲基亚砜稀释至刻度,摇匀,配制 6 份溶液,各精密量取 1 μL,连续进样,结果甲醇、丙酮、吡啶、DMF 峰面积的 RSD 值分别为 0.6%、1.0%、1.5%、1.4% (n=6)。

取回收试验项下加入对照品溶液 5 mL 样品溶液,按照上述色谱条件测定,以峰面积计算,结果甲醇、丙酮、吡啶、DMF 峰面积的 RSD 值分别为

1.0%、0.5%、0.8%、0.8% (n=6)。

### 2.6 稳定性试验<sup>[7]</sup>

取混合对照品溶液适量,分别于 0、8、12、24 h 进样,考察溶液的稳定性。在对照品溶液中,各主成分的峰面积基本不变,以峰面积计算,结果甲醇、丙酮、吡啶及 N,N-二甲基甲酰胺峰面积的 RSD 值分别为 0.8%、0.9%、0.7%、1.7% (n=4)。表明 24 h 内稳定。

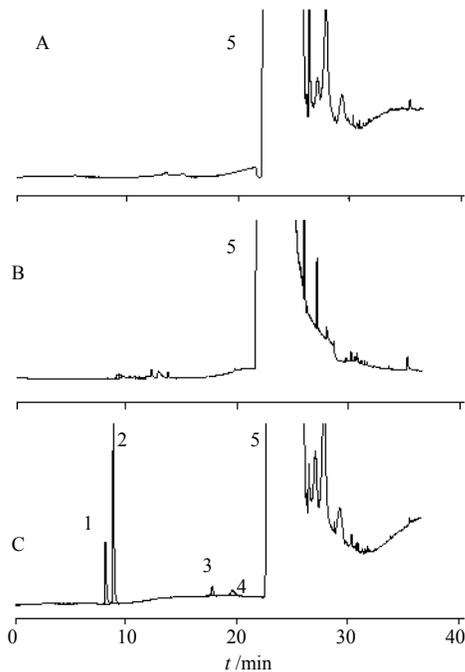
### 2.7 回收率试验<sup>[8]</sup>

精密量取对照品贮备溶液 0.4、0.5、0.6 mL 各 3 份,分别置已加入 0.5 g 样品的 5 mL 量瓶中,加二甲基亚砜使溶解,并稀释至刻度,摇匀,制成含对照品相当于检查限度 80%、100%、120% 的样品溶液。另取本品约 0.5 g,精密称定,置 5 mL 量瓶中,加二甲基亚砜稀释至刻度,作为回收率测定的

空白溶液。同时配制相应浓度的对照溶液，按外标法计算回收率，结果甲醇、丙酮、吡啶及 *N,N*-二甲基甲酰胺回收率分别为 101.1%、99.5%、99.2%、99.3%，RSD 值分别为 0.5%、1.0%、0.6%、1.2% ( $n=9$ )。

## 2.8 样品测定

取本品约 0.5 g，精密称定，置 5 mL 量瓶中，加二甲基亚砒溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。精密量取供试品溶液各 1  $\mu$ L，依法测定，按外标法计算，3 批样品均未检出待测残留溶媒。色谱图见图 1。



1-甲醇 2-丙酮 3-吡啶 4-*N,N*-二甲基甲酰胺 5-二甲基亚砒  
1-methanol 2-acetone 3-pyridine 4-*N,N*-dimethyl formamide  
5-dimethyl sulfoxide

图 1 空白溶液 (A)、样品溶液 (批号 101201) (B) 和对照品溶液 (C) 的色谱图

Fig. 1 Chromatograms of blank solution (A), sample solution (Batch No. 101201, B), and reference solution (C)

## 3 讨论

气相色谱的进样方式常用的为顶空进样和直接进样两种。本实验所要测定的 4 种有机溶剂中，DMF 为含氮碱性化合物，沸点较高，顶空进样系统可能对其有所吸附，因此，需采用直接进样的方式。为了更好、更方便快捷地测定 4 种有机溶剂，又进行了溶剂的选择。经过筛选，在所选溶剂方面，由于二甲基亚砒对样品溶解良好，且在 4 个需要测定的溶剂后出峰，不对测定有干扰，因此确定其为溶剂。

在实验条件方面，进行了柱温的考察。由于需要同时分离 4 种有机溶剂，恒定柱温的分离效果不佳，因此采用程序升温进行实验。由于要在一个色谱系统上完成 4 种有机溶剂残留量的测定，因此进行了色谱柱的选择。主要考察了 5%二苯基-95%二甲基聚硅氧烷、6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷及 100%二甲基聚硅氧烷 3 种非极性至中等极性的毛细管柱，100%二甲基聚硅氧烷毛细管柱分离效果及灵敏度均较高，因此选其作为实验的色谱柱。

## 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录 31.
- [2] 刘霞. 气相色谱法测定丁酸丙酸氢化可的松的残留溶剂 [J]. 天津药学, 2012, 24(3): 12-13.
- [3] 周海钧. 药品注册的国际技术要求(质量部分) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 82.
- [4] 邬文瑾 刘言. 气相色谱法测定盐酸帕罗西汀中溶剂残留量 [J]. 天津药学, 2001, 13(5): 55-56.
- [5] 孙悦, 王卫, 唐素芳. 顶空气相色谱法测定萘丁美酮中残留的有机溶剂 [J]. 中国药业, 2009, 18(3): 11-12.
- [6] 李春, 孙悦. 顶空气相色谱法测定乙基纤维素中有机溶剂残留量 [J]. 中国药业, 2010, 19(8): 48-49.
- [7] 孙悦, 王卫, 唐素芳. 顶空气相色谱法测定盐酸帕罗西汀中残留的有机溶剂及基质效应考察 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(5): 963-967.
- [8] 安彦, 王卫, 唐素芳. 顶空毛细管气相色谱法测定地塞米松磷酸钠有机溶剂残留量 [J]. 天津药学, 2010, 22(4): 12-14.