

毛细管法测定莫西沙星中的有机溶剂残留量

邬方宁

天津市药品审评中心, 天津 300191

摘要: 目的 建立毛细管气相色谱法测定莫西沙星中的有机溶剂残留量。方法 用 INNOWAX 毛细管气相色谱柱, FID 检测器, 以乙腈为内标进行测定。结果 乙醚、甲醇、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 的线性范围分别为 50~800 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9998$)、30~480 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9999$)、8.8~140.8 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9996$); 乙醚、甲醇、DMF 的平均回收率分别为 99.71%、100.3%、99.54%; RSD 分别为 1.87%、1.32%、1.67% ($n=9$)。结论 该方法简单、灵敏、准确、重现性好, 适用于莫西沙星中的有机溶剂残留量的测定。

关键词: 莫西沙星; 毛细管气相色谱法; 有机溶剂残留量

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2011)03-0184-03

Determination of residual organic solvents in Moxifloxacin by capillary gas chromatography

WU Fang-ning

Tianjin Center for Drug Evaluation, Tianjin 300191, China

Abstract: Objective To develop a gas chromatography method for the determination of residual organic solvents in Moxifloxacin.

Methods The samples were injected into INNOWAX capillary column and analyzed with FID detector using acetonitrile as the internal standard. **Results** The linear ranges of ethyl ether, methanol, and DMF were 50—800 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9998$), 30—480 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9999$), and 8.8—140.8 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9996$), respectively. The recoveries were 99.71%, 100.30%, and 99.54%; RSD were 1.87%, 1.32%, and 1.67%, respectively ($n=9$). **Conclusion** The method is simple, accurate, and sensitive with good reproducibility. It can be used for the determination of the residual organic solvents in Moxifloxacin.

Key words: Moxifloxacin; capillary gas chromatography; residual organic solvents

莫西沙星 (Moxifloxacin) 是由德国拜耳研制, 于 2001 年上市的一种新型喹诺酮类药物^[1]。它既有抗革兰阴性需氧菌的高活性, 又对支原体、衣原体、厌氧菌、军团菌有强的抗菌活性。该药具有广谱抗菌作用, 能够有效的治疗多种细菌引起的感染^[2]。药物合成中残留的有机溶剂具有不同程度的毒性, 会对人体产生不同程度的损伤。因此有机溶剂残留的限量是质量控制的重要项目之一。为更好的控制质量, 笔者采用毛细管气相色谱法对莫西沙星合成中可能残留的乙醚、甲醇、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 建立限度检查的方法。

1 仪器与试剂

Agilent 6890 气相色谱仪, Agilent 6890 工作站 (安捷伦科技公司)。乙醚、DMF、甲醇、乙腈 (分析纯, 上海化学试剂公司生产), 二甲基亚砷 (光谱纯, 本溪市轻化工研究所实验厂)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent HP-INNOWAX 毛细管柱 (固定液为键合聚乙二醇, 30 m $\times$ 0.53 mm, 1.0 μm); 气化室温度 200 $^{\circ}\text{C}$; 程序升温: 起始温度为 40 $^{\circ}\text{C}$, 保持 3 min; 以 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温至 120 $^{\circ}\text{C}$, 保持 5 min; 再以 40 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温至 220 $^{\circ}\text{C}$, 保持 8 min; 载气为氮气, 体积流量 4.5 mL/min; 分流比 30:1; 进样量 1 μL ; 氢焰离子化检测器 (FID) 温度 250 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.2 溶液的制备

2.2.1 内标溶液的制备 精密量取乙腈适量, 用二甲基亚砷定量稀释成含乙腈 1 mg/mL 的溶液, 作为内标溶液。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密量取乙醚、DMF、甲醇适量, 用二甲基亚砷定量稀释成含乙醚 1.000 mg/mL、甲醇 0.600 mg/mL、DMF 0.176 mg/mL 的

收稿日期: 2010-12-16

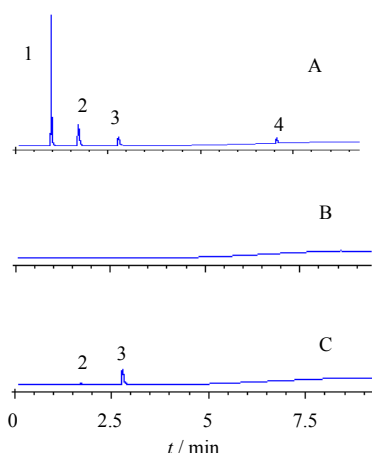
作者简介: 邬方宁, 主要从事药品注册及药品质量管理工作。

溶液作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 5 mL, 置 10 mL 量瓶中, 精密加入内标溶液 1 mL, 用二甲基亚砷稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 称取莫西沙星样品约 1.0 g, 精密称定, 精密加入内标溶液 1 mL, 用二甲基亚砷溶解并稀释成含样品 100 mg/mL 的溶液, 作为供试品溶液。

2.3 系统适用性试验

精密量取对照品溶液 1 μ L, 注入气相色谱仪, 记录色谱图、各色谱峰的分度度及柱效。结果表明, 以各有机溶剂计算的理论塔板数均达到 6 000 以上, 相邻溶剂的分度度均符合要求。同法测定溶剂空白及供试品溶液 (图 1)。



1-乙醚; 2-甲醇; 3-乙腈; 4-DMF

1-ethyl ether; 2-methanol; 3-acetonitrile; 4-DMF

图1 对照品溶液(A)、空白溶剂(B)和供试品(C)色谱图
Fig. 1 GC chromatograms of organic solvents (A), blank (B), and sample (C)

2.4 线性关系考察

精密量取对照品贮备液 0.5、1.0、2.0、4.0、5.0、6.0、8.0 mL 分别置 10 mL 量瓶中, 各精密加入内标溶液 1 mL, 用二甲基亚砷稀释至刻度, 摇匀, 制成一系列质量浓度的对照品溶液, 按“2.1”项下方法测定。分别以乙醚、甲醇、DMF 对照品与内标物的峰面积的比值 (Y) 为纵坐标, 以乙醚、甲醇、DMF 的质量浓度 (X) 为横坐标, 进行线性回归, 结果见表 1。结果表明, 乙醚、甲醇、DMF 在相应的线性范围内线性关系良好。

2.5 精密度试验

精密量取对照品溶液 1 μ L, 按“2.1”项下方法操作, 重复进样 6 次, 测得乙醚、甲醇、DMF 对照品与

表 1 有机溶剂的线性范围及回归方程

Table 1 Liner ranges and regression equations of the organic solvents ($n = 7$)

溶剂	回归方程	r	线性范围/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
乙醚	$Y=0.0118X-0.0046$	0.9998	50~800
甲醇	$Y=0.0141X+0.0028$	0.9999	30~480
DMF	$Y=0.0324X-0.0039$	0.9996	8.8~140.8

内标峰面积比值的 RSD 分别为 1.59%、1.43%、1.47%。

2.6 重现性试验

取同一样品, 制备 6 份供试品溶液, 在上述色谱条件下进样分析, DMF 未检出, 计算乙醚和甲醇的平均质量分数为 0.019% 和 0.011%, RSD 分别为 1.79% 和 1.46%。结果表明, 本方法重现性良好。

2.7 稳定性试验

取同一供试品溶液, 分别于 0、2、4、6、8 h, 在上述色谱条件下进样分析, 计算乙醚和甲醇色谱峰面积的 RSD 分别为 1.34% 和 1.21%。结果表明, 供试品溶液室温放置 8 h 稳定。

2.8 回收率试验

分别精密称取样品约 1 g, 置于 10 mL 量瓶中 (共 10 份), 1 份作为空白, 其余 9 份分别精密加入对照品贮备液 4 mL (3 份)、5 mL (3 份)、6 mL (3 份); 再分别精密加入内标溶液 1 mL, 后用二甲基亚砷稀释至刻度, 摇匀 (共 10 份)。分别精密量取上述各溶液 1 μ L, 注入气相色谱仪, 记录峰面积。计算回收率, 结果见表 2。

表 2 样品回收率结果

Table 2 Recoveries of the assay ($n = 9$)

溶剂	平均回收率/%	RSD/%
乙醚	99.71	1.87
甲醇	100.3	1.32
DMF	99.54	1.67

2.9 最低检出限的测定

取对照品溶液逐步稀释进样, 记录峰高为 3 倍噪音时乙醚、甲醇、DMF 的质量浓度, 测得的乙醚、甲醇、DMF 最低检出限为 10 ng/mL、6 μ g/mL、0.22 μ g/mL。

2.10 样品测定

按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.2”项下方法制备对照品溶液, 分别测定, 记录色谱图, 按内标法以峰面积计算各溶剂的量, 结果见表 3。

表3 莫西沙星中残留溶剂的测定结果

Table 3 Analytical results of the residual organic solvents in Moxifloxacin.

批号	乙醚/%	甲醇/%	DMF/%
090701	0.02	0.01	—
090702	0.01	—	—
090703	—	—	—

3 讨论

3种有机溶剂中乙醚和甲醇较难分离,实验采用DB—624气相色谱柱不能达到基线分离,选用Agilent HP—INNOWAX毛细管柱,在本实验条件

下,各物质均可达到有效分离,整个分析过程在30 min内完成。方法学验证得到满意结果,精密度符合《中国药典》^[3]的要求(RSD<5%),因此该方法应用于莫西沙星中的有机溶剂残留量测定准确、可信。

参考文献

- [1] 格鲁内伯格 A, 博施 P. 一种喹啉羧酸盐的新晶型体及其制法和药物制剂 [P]. CN: 1160052, 1997-09-24.
- [2] 马 越. 氟喹诺酮抗生素的发展 [J]. 国外医学: 药学分册, 2001, 28(4): 240-242.
- [3] 中国药典 [M]. 二部. 2010.

《中草药》杂志 2011 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊,月刊,国内外公开发行。

本刊创刊于1970年1月,1992年荣获首届全国优秀科技期刊评比一等奖;2001年荣获中国期刊方阵“双奖期刊”;2003年荣获第二届全国国家期刊奖(我国期刊界最高奖);2005年荣获第三届全国国家期刊奖提名奖;2005—2010年连续6年荣获“百种中国杰出学术期刊”;2008年度荣获“中国精品科技期刊”;2009年荣获“新中国60年有影响力的期刊”,**2011年荣获“第二届中国出版政府奖”(国家新闻出版行业的最高奖)**。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA千刊表”,并被美国《国际药理学文摘》(IPA)、荷兰《医学文摘》(EM)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、日本科学技术振兴机构中国文献数据库(JST)、美国剑桥科学文摘社(CSA)数据库等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分;药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法;药理实验和临床观察;药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文,并辟有中药现代化论坛、综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持,本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期,增加信息量,2011年本刊由A4开本每期168页扩版为208页,定价35.00元。国内邮发代号:6—77,国外代号:M221。请到当地邮局订阅。

欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅,欢迎与中外制药企业合作,宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

中草药杂志社开通网上在线投稿系统。请登陆天津中草药杂志社网站:<http://www.中草药杂志社.中国或www.tiprpress.com>点击进入4刊网页,在页面左侧有“作者登录”链接,第一次登陆按操作说明注册后进行在线投稿;作者可通过点击“作者登录”进行稿件查询。

《中草药》杂志编辑部

编辑部地址:天津市南开区鞍山西道308号(300193)

电话:(022) 27474913 23006821

传真:(022) 23006821

E-mail: zcy@tiprpress.com

网址: www.中草药杂志社.中国, www.tiprpress.com