

顶空毛细管气相色谱法测定培哌普利叔丁胺盐中的有机溶剂残留

左志辉, 王 卫

天津市药品检验所, 天津 300070

摘要: **目的** 建立顶空毛细管气相色谱法同时测定培哌普利叔丁胺盐中的丙酮、二氯甲烷、醋酸乙酯、四氢呋喃的残留量。**方法** 采用 DB-624 毛细管色谱柱, 程序升温, FID 检测器, 顶空平衡温度 80 °C, 平衡时间 30 min。**结果** 上述溶剂分别在 50~2 500、6~300、50~2 500、7.2~360 µg/mL 线性关系良好, 回收率分别为 103.1%、100.8%、101.4%、102.5%, RSD 值分别为 1.2%、2.4%、3.6%、3.7%。**结论** 本色谱系统可同时测定培哌普利叔丁胺盐中 4 种有机溶剂的残留。

关键词: 培哌普利叔丁胺盐; 有机溶剂残留; 气相色谱

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2014)04-0352-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.04.014

Determination of residual organic solvents in perindopril *tert*-butylamine by headspace capillary GC

ZUO Zhi-hui, WANG Wei

Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China

Abstract: **Objective** A headspace capillary gas chromatography method was established for the determination of acetone, dichloromethane, ethyl acetate, and tetrahydrofuran in perindopril *tert*-butylamine. **Methods** DB-624 capillary column was used with temperature program and FID detector, at injection temperature of 80 °C and equilibrium time of 30 min. **Results** The calibration curves of these solvents were linear in the concentration ranges of 5—2 500, 6—300, 50 —2 500, and 7.2—360 µg/ml, respectively. The recoveries were 103.1%, 100.8%, 101.4%, and 102.5%, with RSDs 1.2%, 2.4%, 3.6%, and 3.7%. **Conclusion** The determination of four residual organic solvents in perindopril *tert*-butylamine can be carried out by headspace capillary GC simultaneously.

Key words: perindopril *tert*-butylamine; residual organic solvents; capillary gas chromatography

培哌普利叔丁胺盐是一种强效和长效的血管紧张素转换酶抑制剂, 可使外周血管阻力降低, 而心输出量和心率不变。用于治疗各种高血压与充血性心力衰竭。为临床疗效较好的抗高血压药物^[1-2]。目前国内只有 2 家企业生产培哌普利叔丁胺盐原料, 本研究收集到了 2 个企业的 6 批样品, 各企业生产工艺不同, 产品质量标准分别执行进口注册标准 JX20090206 与国 YBH02872007, 检查的残留溶剂种类与方法各异。《英国药典》2013 年版 (BP 20123)、《美国药典》36 版 (USP 36) 与《欧洲药典》7.0 版 (EP 7.0) 中均收录了培哌普利叔丁胺盐原料, 但均未控制其中有机溶剂残留量。本研究建立了顶空气相色谱体系, 同时检测其中丙酮、二氯

甲烷、醋酸乙酯、四氢呋喃的残留, 提高了工作效率。本研究建立的方法将收载于新版国标, 具有应用价值。此项研究改变了不同企业的同一品种按不同国标检验的局面, 更具有评价意义。

1 仪器与试药

7890A 型气相色谱仪及 G1888 型顶空仪 (美国 Agilent 公司)。

丙酮、二氯甲烷、醋酸乙酯、四氢呋喃均为分析醇, 水为纯净水。培哌普利叔丁胺盐原药 (A 厂, 质量分数 100.9%、100.7%、100.5%, 批号 20120419、20120533、20120610; B 厂, 质量分数 100.9%、100.4%、100.6%, 批号 DY-PDP-20101101、DY-PDP-201011012、DY-PDP-201011013)。

收稿日期: 2014-01-21

基金项目: 国家药典委员会 2011 年标准提高项目

作者简介: 左志辉 (1969—), 女, 副主任药师, 从事药品检验与质量标准的研究与制定。Tel: (022)23374074 E-mail: huizz6968@sina.com

2 方法与结果

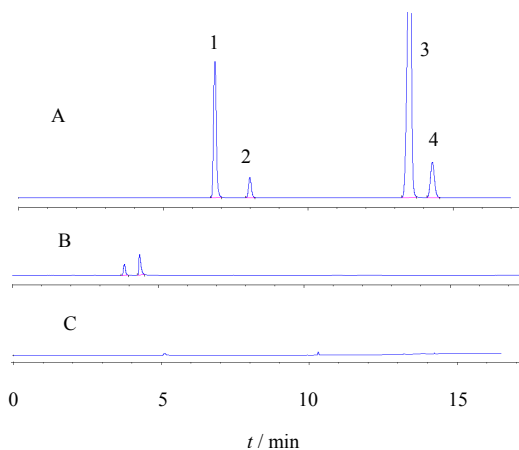
2.1 溶液配制

供试品溶液：精密称取本品 0.50 g，置 20 mL 顶空瓶中，精密加水 5 mL 使溶解，密封，作为供试品溶液。

对照品溶液：分别精密称取丙酮 500 mg、二氯甲烷 60 mg、醋酸乙酯 500 mg 和四氢呋喃 72 mg，置 100 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，作为对照品贮备液。再精密量取 5 mL，置 50 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，密封，作为对照品溶液。

2.2 色谱条件及系统适用性试验

色谱柱 DB-624 毛细管柱（94%二甲基聚硅氧烷和 6%氰丙基苯聚硅氧烷，30 m×0.32 mm，1.8 μm），载气为氮气，体积流量 1.0 mL/min，柱温 40 °C 保持 18 min，以 20 °C/min 升温至 120 °C，保持 5 min。进样口温度 200 °C，检测器温度 250 °C，分流比 10:1，顶空温度 80 °C，平衡时间 30 min。在上述条件下，取空白溶剂、对照品溶液及供试品溶液，分别顶空进样分析，记录色谱图（图 1），各有机溶剂色谱峰分离完全。



1-丙酮；2-二氯甲烷；3-醋酸乙酯；4-四氢呋喃

1- acetone; 2- dichloromethane; 3- ethyl acetate; 4- tetrahydrofuran

图 1 对照品 (A)、供试品 (B) 和阴性样品溶液 (C) 色谱图

Fig. 1 Chromatogram of reference substance (A), test sample (B), and blank sample (C)

2.3 线性关系与最低检出限

分别精密量取对照品溶液 2.5、5、12.5 mL，各置 25 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，得系列浓度对照品溶液。再精密量取对照品贮备液 2.5、5、12.5 mL，各置 25 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，

摇匀，得系列浓度对照品溶液。分别精密量取上述溶液 5 mL，各置顶空瓶中，加盖密封，振摇。按“2.2”项下条件进样测定，记录色谱图，以溶液质量浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，进行线性回归，并计算各溶剂的最低检出限 ($S/N=3$)，结果见表 1。

2.4 精密度试验

取混合对照品溶液连续进样 6 次，测定丙酮、二氯甲烷、醋酸乙酯与四氢呋喃峰面积的 RSD 值分别为 1.65%、2.26%、2.25%、0.63%。表明仪器精密度良好。

2.5 重复性试验

按“2.1”项下方法平行配制 6 份供试品溶液，依法进样分析，计算得丙酮、二氯甲烷、醋酸乙酯与四氢呋喃峰面积的 RSD 值分别为 0.65%、4.28%、1.27%、0.59%。表明本方法具有良好的精密度。

2.6 稳定性试验

按“2.1”项下方法制备供试品溶液，于 0、8 h 分别进样，计算丙酮、二氯甲烷、醋酸乙酯与四氢呋喃峰面积，丙酮的 RSD 值为 4.3%。二氯甲烷、醋酸乙酯与四氢呋喃均未检出，表明对照品溶液在 8 h 内稳定。

2.7 回收率试验

分别精密量取对照品贮备液 4、5、6 mL，各置 50 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，分别精密量取 5 mL，置 20 mL 顶空瓶中，各 3 份，分别加入已测知残留量的培哌普利叔丁胺盐原料 0.5 g，加盖密封，制成含对照品相当于检查限度 80%、100% 及 120% 的供试品溶液。同时配制相应浓度的对照品溶液。按外标法计算丙酮、二氯甲烷、醋酸乙酯与四氢呋喃的平均回收率 ($n=9$)，结果分别为 103.1%、100.8%、101.4%、102.5%，RSD 值分别为 1.2%、2.4%、3.6%、3.7%。实验结果表明本方法具有良好的回收率。

2.8 样品测定

按“2.1”项下方法制备供试品溶液，按“2.2”项下条件进样测定，记录色谱图，并以外标法计算各有机溶剂残留量，结果见表 2。

3 讨论

进样口温度高易造成样品分解，形成分解峰，干扰测定。并且二氯甲烷的限量较低，经试验，采用顶空进样法产生的分解峰很小，且对被测溶剂无干扰，并可相对提高二氯甲烷的响应值。

比较了 DB-1、HP-5 及 DB-624 几种不同极性

表1 回归方程与线性范围

Table 1 Regression equation and linear range

溶剂	回归方程	<i>r</i>	线性范围/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	最低检出限/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
丙酮	$A=6.888C+49.63$	0.999 9	50~2 500	0.5
二氯甲烷	$A=9.140C-50.35$	0.999 3	6~300	0.6
醋酸乙酯	$A=17.67C+181.6$	0.999 7	50~2 500	0.5
四氢呋喃	$A=15.85C+13.48$	0.999 9	7.2~360	0.072

表2 样品测定结果

Table 2 Sample determination results

批号	丙酮 /%	二氯甲烷 /%	醋酸乙酯 /%	四氢呋喃 /%
20120419	0.16	未检出	未检出	未检出
20120533	0.18			
20120610	0.17			
5341-10-001	0.12			
5341-10-002	0.11			
5341-10-003	0.12			

毛细管柱色谱柱, 结果表明, 中等极性色谱柱 DB-624 的分离效果较好; 为使供试品溶液达到气液平衡并提高待测组分的灵敏度, 顶空条件选择了 80 °C, 平衡 30 min。

比较了不同柱温 (40、45、50 °C) 各溶剂间的分离效果, 结果表明, 40 °C 分离效果最佳, 并确定

了柱温 40 °C, 保持 18 min; 以 20 °C/min 升温至 120 °C, 保持 5 min 的程序升温条件。培哌普利叔丁胺盐在水中易溶, 且水为气相色谱法的最佳溶剂, 故以水为测定溶剂, 实验程序升温至 120 °C 即可, 缩短了测定时间。

比较了不同顶空温度 (75、80、90 °C), 结果表明, 80 °C 时各溶剂峰的灵敏度与重复性最佳, 确定 80 °C 为最佳顶空温度。

采用标准加入法和外标法分别进行回收率测定, 经 SPSS 统计学显著性检验分析, 结果显示两者无显著性差异 ($P>0.05$)。考虑到实际操作简单化, 选用外标法。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 2010.
- [2] 杨新华. 培哌普利叔丁胺盐的合成 [J]. 化学世界, 2010, 9(4): 211-213.