

HS-GC法同时测定尼莫地平缓释片中乙醇和丙酮的残留量[△]

胡晓琴*, 韩春[#](长治学院化学系, 山西长治 046011)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4686-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.26

摘要 目的:建立同时测定尼莫地平缓释片中乙醇和丙酮残留量的方法。方法:采用顶空气相色谱法。色谱柱为以6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷(DB-624)为固定液的毛细管柱,程序升温,进样口温度为230℃,检测器为氢火焰离子化检测器,检测器温度为250℃,载气为氮气,流速为2.0 ml/min,分流比为5:1,顶空加热温度为90℃,平衡时间为20 min,顶空进样量为1.0 ml。结果:乙醇、丙酮检测质量浓度线性范围分别为1.25~500.0 μg/ml($r=0.999\ 9$)、0.50~202.0 μg/ml($r=0.999\ 2$);定量限分别为5.01、2.02 μg/ml,检测限分别为1.67、0.67 μg/ml;精密度、稳定性、重复性试验的RSD<3.0%;加样回收率分别为96.81%~102.00%(RSD=1.89%, $n=9$)、96.64%~102.31%(RSD=1.82%, $n=9$)。结论:该方法简便、快速、准确,可用于同时测定尼莫地平缓释片中乙醇和丙酮的残留量。

关键词 顶空气相色谱法;尼莫地平;乙醇;丙酮;有机溶剂;残留量

Residual Determination of Ethanol and Acetone in Nimodipine Sustained-release Tablet by HS-GC

HU Xiaoqin, HAN Chun(Dept. of Chemistry, Changzhi College, Shanxi Changzhi 046011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the residual determination of ethanol and acetone in Nimodipine sustained-release tablet. METHODS: Headspace GC was on the column of capillary column with fixative solution of 6% cyanopropyl phenyl-94% dimethyl polysiloxane (DB-624) by temperature programming, injector temperature was 230 °C, detector was a flame ionization detector, detector temperature was 250 °C, carrier gas was nitrogen gas, flow rate was 2.0 ml/min, split ratio was 5:1, equilibrium temperature was 90 °C, equilibrium time was 20 min, and volume of sample was 1.0 ml. RESULTS: The linear range was 1.25-500.0 μg/ml for ethanol ($r=0.999\ 9$) and 0.50-202.0 μg/ml for acetone ($r=0.999\ 2$); limits of quantitative were 5.01, 2.02 μg/ml, limits of detection were 1.67, 0.67 μg/ml, respectively; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 3.0%; recoveries were 96.81%-102.00% (RSD=1.89%, $n=9$), 96.64%-102.31% (RSD=1.82%, $n=9$), respectively. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid, accurate, and can be used for simultaneous residual determination of ethanol and acetone in Nimodipine sustained-release tablet.

KEYWORDS HS-GC; Nimodipine; Ethanol; Acetone; Organic solvent; Residue

尼莫地平(Nimodipine, NMP)是第二代双氢吡啶类钙离子阻滞药,临床上主要用于缺血性脑血管病、阿尔茨海默病、蛛网膜下腔出血等疾病的治疗^[1-3],也是近年来治疗高血压的首选药物之一^[4]。尼莫地平缓释片较其他普通剂型具有生物稳定性高、作用时间长、不良反应少等特点,近几年在临床上应用广泛^[5]。由于其制备过程中用到了有机溶剂乙醇和丙酮^[6],可能会出现有机溶剂超标,长期使用会对人体造成严重危害^[7]。该药收载于国家新药转正标准WS-(X-068)-2004Z,但该标准未对有机溶剂残留量作要求。因此,笔者根据2015年版《中国药典》(四部)通则0861残留溶剂测定法中对残留溶剂的质量控制要求(乙醇和丙酮的溶剂残留限量应<0.5%)^[8],首次建立了采用顶空气相色谱法(HS-GC)同时测定尼莫地平缓释片中乙醇、丙酮残留量的方法,以期为更好地控制该制剂的质量提供参考。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.21402012);国家自然科学基金项目子项目(No.GJZX201605)

* 助教,硕士。研究方向:药物分析。电话:0355-2178113。E-mail:244174693@qq.com

[#] 通信作者:副教授,博士。研究方向:药物合成与分析。电话:0355-2178113。E-mail:coldspringfibre@126.com

1 材料

1.1 仪器

7890A型气相色谱仪,包括氢火焰离子化检测器(FID)、7694E顶空自动进样装置、7890A色谱工作站(美国Agilent公司);MS204TS型万分之一电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);KQ-100DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率:100 W,频率:40 kHz)。

1.2 药品与试剂

尼莫地平缓释片(山西振东制药股份有限公司,批号:20150801、20150802、20150803、20150903,规格:60 mg/片);乙醇对照品(批号:20150911,纯度≥99.8%)、丙酮对照品(批号:20140611,纯度≥99.7%)均购自国药集团化学试剂有限公司;N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为色谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:以6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷(DB-624)为固定液的毛细管柱(30 m×0.32 mm, 1.4 μm);程序升温:初始温度40℃,保持2 min,以10℃/min升温至60℃,再以30℃/min升温至230℃,保持2 min;进样口温度:230℃;检测器:FID;检测器温度:250℃;载气:氮气;流速:2.0 ml/min;分流比:5:1;顶空加热温度:90℃;平衡时间:20 min;顶空进样

量:1.0 ml。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取乙醇对照品 50.1 mg、丙酮对照品 50.6 mg,置于同一 100 ml 量瓶中,加 DMF 溶解并定容,摇匀,作为混合对照品贮备液。精密量取上述混合对照品贮备液 5.0 ml,置于 50 ml 量瓶中,加 DMF 定容,摇匀,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液 1.0 ml,置于顶空瓶中,密封,作为混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取样品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量(约含尼莫地平 300 mg),置于 10 ml 量瓶中,加 DMF 溶解并定容,超声处理 10 min,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液 1.0 ml,置于顶空瓶中,密封,作为供试品溶液。

2.2.3 空白对照溶液 精密量取 DMF 1.0 ml,置于顶空瓶中,密封,作为空白对照溶液。

2.3 系统适用性试验

精密量取“2.2”项下混合对照品溶液、供试品溶液和空白对照溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图 1。由图 1 可知,在该色谱条件下,乙醇和丙酮均能达到基线分离,分离度均 >2.0 ;理论板数以乙醇峰计为 12 567,乙醇、丙酮的保留时间分别为 3.926、4.375 min。结果表明,其他成分对测定无干扰。

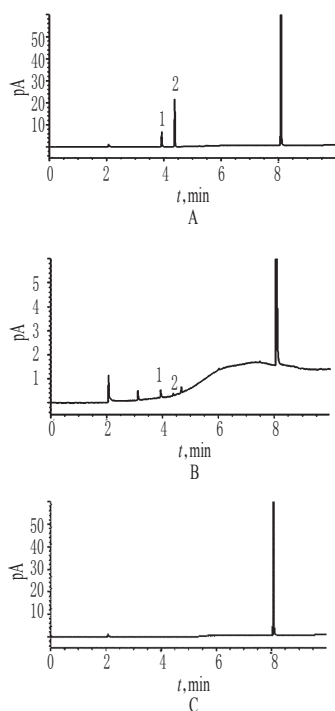


图 1 气相色谱图

A.混合对照品; B.供试品; C.空白对照; 1.乙醇; 2.丙酮

Fig 1 GC chromatograms

A. mixed reference substance; B. test sample; C. blank control; 1. ethanol; 2. acetone

2.4 线性关系考察

精密称取乙醇对照品 25.0 mg、丙酮对照品 10.1 mg,置于同一 10 ml 量瓶中,加 DMF 溶解并定容,摇匀,制成乙醇和丙酮质量浓度分别为 2.50、1.01 mg/ml 的线性溶液。精密量取上

述线性溶液 0.005、0.01、0.1、0.2、0.6、1.0、1.5、2.0 ml,分别置于 10 ml 量瓶中,加 DMF 定容,摇匀,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分质量浓度($x, \mu\text{g/ml}$)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得乙醇回归方程为 $y=1\ 312.4x-23.98$ ($r=0.999\ 9$),丙酮回归方程为 $y=2\ 883.7x-4.503$ ($r=0.999\ 2$)。结果表明,乙醇、丙酮检测质量浓度线性范围分别为 1.25~500.0、0.50~202.0 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.5 定量限与检测限考察

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,等倍逐步稀释,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。当信噪比为 10:1 时,得乙醇、丙酮的定量限分别为 5.01、2.02 $\mu\text{g/ml}$;当信噪比为 3:1 时,得乙醇、丙酮的检测限分别为 1.67、0.67 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.6 精密度试验

精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。结果,乙醇、丙酮峰面积的 RSD 分别为 1.78%、1.83% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下供试品溶液(批号:20150801)适量,分别于室温下放置 0、1、2、4、6、8 h 时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,乙醇、丙酮峰面积的 RSD 分别为 2.48%、1.88% ($n=6$),表明供试品溶液在室温下 8 h 内稳定性良好。

2.8 重复性试验

取同一批样品(批号:20150801)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,乙醇、丙酮峰面积的 RSD 分别为 1.91%、2.99% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

取样品(批号:20150903)适量,研细,精密称取 1.45 g(约含尼莫地平 300 mg),共 9 份,分别置于 10 ml 量瓶中,再分别加入低、中、高质量浓度的乙醇、丙酮对照品,每组 3 份,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表 1。

2.10 样品中残留溶剂的测定

取 4 批样品适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算乙醇、丙酮的残留量,结果见表 2。

3 讨论

3.1 溶剂的选择

为保证待测样品中的乙醇、丙酮完全释放,必须选择适合的溶剂来完全溶解待测样品。笔者分别参考了水、二甲基亚砜(DMSO)和 DMF^[6],结果尼莫地平不溶于水,不能保证乙醇、丙酮的有效溶出;但其在 DMSO 和 DMF 中均能溶解,经试验验证,当 DMF 作为溶剂时,乙醇、丙酮的分离度良好、峰形对称、灵敏度高。故本试验选择 DMF 为溶剂。

3.2 色谱柱的选择

为了使待测残留溶剂获得较好的分离度,笔者分别考察了非极性色谱柱 Rtx[®]-1(50 m \times 0.53 mm, 10 μm)、弱极性色谱

表1 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 1 Results of recovery tests (n=9)

待测成分	取样量, g	样品含量, mg/ml	加入量, mg/ml	测得量, mg/ml	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
乙醇	0.143 2	0	0.040 1	0.039 5	98.50	99.16	1.89
	0.146 5	0	0.040 1	0.039 3	98.00		
	0.144 2	0	0.040 1	0.040 7	101.50		
	0.145 9	0	0.050 1	0.049 4	98.60		
	0.143 6	0	0.050 1	0.048 5	96.81		
	0.145 0	0	0.050 1	0.048 6	97.01		
	0.144 6	0	0.060 1	0.061 3	102.00		
	0.146 2	0	0.060 1	0.059 7	99.33		
	0.142 7	0	0.060 1	0.060 5	100.67		
	丙酮	0.143 2	0	0.040 5	0.040 4	99.75	99.39
0.146 5		0	0.040 5	0.039 4	97.28		
0.144 2		0	0.040 5	0.040 8	100.74		
0.145 9		0	0.050 6	0.049 6	98.02		
0.143 6		0	0.050 6	0.050 3	99.41		
0.145 0		0	0.050 6	0.048 9	96.64		
0.144 6		0	0.060 7	0.062 1	102.31		
0.146 2		0	0.060 7	0.061 1	100.66		
0.142 7		0	0.060 7	0.060 5	99.67		

表2 样品中残留溶剂测定结果(n=3, %)

Tab 2 Determination results of residual solvents in samples (n=3, %)

样品批号	乙醇	丙酮
20150801	0.006 4	0.002 6
20150802	0.007 2	0.002 9
20150803	0.005 9	-
20150903	-	-

注:“-”为未检出

Note:“-” means not be detected

柱 HP-5(30 m×0.32 mm, 0.50 μm)、中等极性色谱柱以 DB-624 为固定液的毛细管柱(30 m×0.32 mm, 1.4 μm)和极性色谱柱 Rtx®-wax(20 m×0.18 mm, 0.4 μm)对样品的处理。结果,采用 Rtx®-1、HP-5 时,乙醇、丙酮保留时间较长;采用 Rtx®-wax 时,分离度较差;以 DB-624 为固定液的毛细管柱时,保留时间短、分离度好、峰形对称。故选择以 DB-624 为固定液的毛细管柱为本试验的色谱柱。

3.3 样品处理的优化

目前,残留溶剂的检查,只强调原料药中有机溶剂的残留情况,而对制剂过程中使用的有机溶剂没有引起足够的重视^[9],尤其是在脂质体^[10-11]、缓(控)释^[12-13]、微丸包衣^[14-15]等过

程中使用的有机溶剂。本试验对样品的处理采用将药片研细,并进行超声处理,保证了药片充分溶于溶剂中,使得最终测量结果能够真实反映药物制剂中的有机溶剂残留量。

综上所述,本方法简便、快速、准确,可用于同时测定尼莫地平缓释片中乙醇和丙酮的残留量。

参考文献

- [1] 邹普汉,林碧红.尼莫地平治疗脑出血后缺血性脑损伤的疗效分析[J].当代医学,2012,18(31):16.
- [2] 刘学文,田步先,蔡爱民,等.尼莫地平2种给药途径治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察[J].中国药房,2010,21(16):1490.
- [3] 徐雄波,潘育方,黄志军,等.鼻腔给药尼莫地平纳米乳的制备及脑组织靶向性初步评价[J].中国药杂志,2012,47(8):594.
- [4] 李向平,王焕.2002—2004年我院抗高血压药物应用分析[J].中国新药杂志,2006,15(7):563.
- [5] 毛丽超.尼莫地平缓释片研究[D].长春:吉林大学,2013:17.
- [6] 李菲,曹娟,张娜,等.尼莫地平缓释片的制备及体外释药特性[J].中国医院药学杂志,2010,30(15):1291.
- [7] 相莉,张宇佳,陈少华,等.气相顶空色谱法测定尼莫地平脂质体中有机溶剂残留[J].中国药师,2014,17(2):227.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:105-109.
- [9] 时涛,陈振德.顶空气相色谱法测定制剂包衣中乙醇和二氯甲烷残留量[J].西北药学杂志,2009,24(4):251.
- [10] 向俊霖,张莉,王晓辉,等.尼莫地平脂质体的制备及体外透皮研究[J].中国药房,2009,20(1):36.
- [11] 刘晓谦,王锦玉,全燕,等.脂质体制备技术及其研究进展[J].中国药杂志,2011,46(14):1084.
- [12] 魏凤环,田景振,王怀忠.缓释控释技术[J].山东中医杂志,2000,19(9):554.
- [13] 吴旖.百部总生物碱的化学成分研究及其缓释片的研制[D].广州:暨南大学,2015:3.
- [14] 王智军,李红英,唐星.尼莫地平速释微丸及缓释微丸的制备[J].沈阳药科大学学报,2007,24(2):74.
- [15] 林杨,李娟.包衣技术在微丸制备中的应用[J].亚太传统医药,2015,11(15):63.

(收稿日期:2016-01-08 修回日期:2016-08-31)

(编辑:刘柳)

国家卫生计生委副主任崔丽会见台湾医务管理学会理事长谢武吉一行

本刊讯 2016年10月20日,国家卫生计生委副主任崔丽在京会见了来访的台湾医务管理学会理事长谢武吉一行。

崔丽副主任肯定了台湾医务管理学会近年来在推动两岸医药卫生交流工作中所做的努力,指出两岸医药卫生界要在“九二共识”的基础上,维护两岸关系和平发展大局,加强交流互动,共同为两岸同胞的健康福祉做贡献。崔丽副主任应询介绍了2016年9月份召开的全国卫生与健康大会的会议精神,及大陆医改进展情况。谢武吉表示,近年来两岸加强了医

师、专家间的交流合作与培训,在医院管理,提升医疗品质,增强人文建设方面都有新的进展,台湾医务管理学会愿意将台湾好的经验与大陆分享,特别在人员培训方面发挥更大作用。

双方就台籍医生来大陆执业,加强医管护理人员互动等交换了意见。

国家卫生计生委港澳台办、医政医管局、科教司等相关负责人员参加了会见。