

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.03.009

气相色谱法同时测定卡莫司汀原料中3种有机溶剂残留量

韩彬,高燕霞,庞文哲,张轶华[△]

(河北省药品检验研究院,河北 石家庄 050011)

摘要:目的 建立同时测定卡莫司汀原料中3种残留溶剂[甲酸、乙醇和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)]的气相色谱(GC)法。方法 色谱柱采用HP-FFAP毛细管柱,载气为氮气,FID检测器,进样口温度为200℃,检测器温度为230℃,程序升温,以甲醇为溶剂,采用直接进样方式,测定3种残留溶剂的残留量。结果 甲酸、乙醇和DMF在各自的质量浓度范围内均具有良好的线性关系(r 均大于0.99),平均回收率均在98.0%以上($n=9$)。结论 该方法采用直接进样方式提高了甲酸和DMF的灵敏度,操作简便,成本低廉,结果准确,重复性好,可更好地控制药品质量。

关键词:气相色谱法;卡莫司汀;残留溶剂;质量控制

中图分类号:R927.2;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)03-0029-03

Simultaneous Determination of Three Residual Organic Solvents in Carmustine by Gas Chromatography

HAN Bin, GAO Yanxia, PANG Wenzhe, ZHANG Yihua

(Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: Objective To establish a gas chromatography(GC) method for simultaneous determination of three residual solvents[formic acid, ethanol and N, N-dimethylformamide(DMF)] in carmustine raw materials. **Methods** HP-FFAP capillary column was used with nitrogen as the carrier gas and FID detector. The inlet temperature was 200℃, the detector temperature was 230℃, temperature programmed. The three residual solvents were determined by direct injection with methanol as solvent. **Results** The formic acid, ethanol and DMF had good linear relationships in their respective concentration ranges($r > 0.99$). The average recovery rates of formic acid, ethanol and DMF were more than 98.0% ($n=9$). **Conclusion** This method improves the sensitivity of formic acid and DMF by direct injection. It is easy to operate, and it has low cost, accurate results and good repeatability, which can better control the quality of carmustine.

Key words: gas chromatography; carmustine; residual solvent; quality control

卡莫司汀又称双氯乙亚硝脒、亚硝基脒氮芥、卡氮芥,是目前使用较广泛的周期非特异性抗肿瘤药。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)规定了69种组分

作为药品中残留溶剂的检测对象,并规定了各组分在药品中的残留限度^[1]。国内生产企业共用到有机溶剂3种,即甲酸、乙醇和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。卡莫

第一作者:韩彬,女,大学本科,研究方向为药品质量标准和药物分析,(电子信箱)13933853331@139.com。

[△]通信作者:张轶华,女,硕士研究生,研究方向为药品质量标准和药物分析,(电子信箱)zhangyihua0915@163.com。

~~~~~

安徽医药,2014(5):963-965.

- [10] GERTZ M, CARTWRIGHT CM, HOBBS MJ, et al. Cyclosporine inhibition of hepatic and intestinal CYP3A4, uptake and efflux transporters: application of PBPK modeling in the assessment of drug-drug interaction potential[J]. Pharm Res, 2013, 30(3): 761-780.
- [11] KOMURA H, IWAKI M. In vitro and in vivo small intestinal metabolism of CYP3A and UGT substrates in preclinical animals species and humans: species differences[J]. Drug Metab Rev, 2011, 43(4): 476-498.
- [12] 陈艳进,王宇光,马增春,等.三七总皂苷对大鼠肝脏药物代谢酶活性、mRNA及蛋白表达的影响[J].中国中药杂志,2014,39(19):3824-3828.
- [13] HAN M, FU S, FANG XL, et al. Comparison between the characteristics of absorption and pharmacokinetic behavior of ginsenoside Rg1 and ginsenoside Rb<sub>1</sub> of Panax notoginseng saponins[J].

Yao Xue Xue Bao, 2007, 42(8): 849-853.

- [14] LIU R, QIN MN, HANG PZ, et al. Effects of Panax notoginseng Saponins on the Activities of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 in Rats In Vivo[J]. Phytotherapy Research, 2012, 26(8): 1113-1118.
- [15] 石杰,陈安进.血塞通及川芎嗪对细胞色素P450不同亚型代谢酶影响的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(6):342-345.
- [16] 马维娜,吕磊,孟拥军.HPLC-MS法测定大鼠体内血塞通对氯沙坦钾的药动学影响[J].中国药师,2017,20(11):1937-1941.
- [17] WANG R, ZHANG H, WANG YJ, et al. Effects of salvianolic acid B and tanshinone II A on the pharmacokinetics of Losartan in rats by regulating the activities and expression of CYP3A4 and CYP2C9[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 180: 87-96.

(收稿日期:2018-06-24)

司汀为2010年版《中国药典(二部)》<sup>[1]</sup>收载,但均未对残留溶剂进行控制,我国和欧洲药典<sup>[2-3]</sup>均采用气相色谱法测定挥发性溶剂的残留量,也有采用气相色谱(GS)法测定残留溶剂的<sup>[4-5]</sup>。本研究中采用GS法同时测定3种有机溶剂残留量,直接进样方式提高了甲酸和DMF的响应值,便于操作,可更好地控制药品质量。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Thermo TRACE 1310 型气相色谱仪(Thermo 公司)。

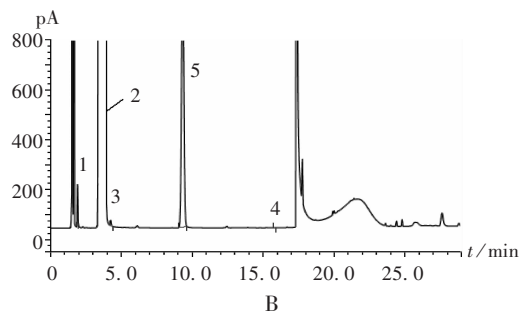
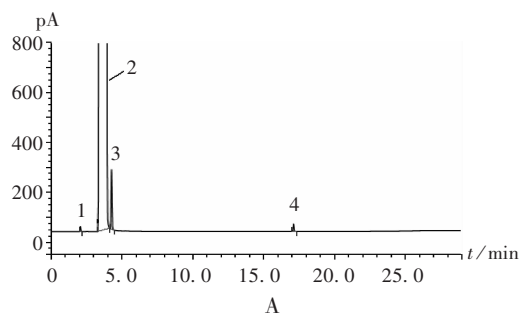
### 1.2 试剂

甲酸(批号为20180912),乙醇(批号为20180201)和DMF(批号为20120319)均为色标物质,均购自天津市光复精细化工研究所;甲醇(色谱纯,Fisher chemical);卡莫司汀原料药由河北某药厂提供(批号分别为150901,150902,150903)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件及系统适用性试验

色谱柱:HP-FFAP柱(30 m×0.53 mm,1 μm);检测器:FID;进样量:1.0 μL;起始温度:40℃,维持10 min,以10℃/min的速率升温至200℃,维持3 min;进样口温度:200℃;检测器温度:230℃;载气:N<sub>2</sub>;流速:3.0 mL/min;分流比:5:1。采用直接进样方式,以甲醇作为溶剂,溶剂无干扰,气相色谱图见图1。



1. 甲酸 2. 甲醇 3. 乙醇 4. DMF 5. 卡莫司汀分解产物  
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液

图1 气相色谱图

### 2.2 溶液制备

取甲酸、乙醇和DMF适量,精密称定,用甲醇定量稀释成每1 mL中约含甲酸0.5 mg、乙醇0.5 mg、DMF

0.088 mg的混合溶液,作为对照品溶液。取卡莫司汀原料药约1.0 g,精密称定,置10 mL容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

### 2.3 方法学考察

线性关系考察:取甲酸、乙醇和DMF适量,精密称定,用甲醇定量稀释成每1 mL中约含甲酸1.0 mg、乙醇1.0 mg、DMF 0.176 mg的混合溶液,作为对照品贮备液,由对照品贮备液逐级稀释,分别配制(按乙醇计)质量浓度为0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.8,1.0 g/L的溶液,按拟订色谱条件分析。以峰面积(A)为纵坐标、质量浓度(C)为横坐标绘制标准曲线。结果见表1。

表1 3种残留溶液的回归方程与线性范围(n=7)

| 成分  | 线性方程                   | r      | 线性范围(g/L)   |
|-----|------------------------|--------|-------------|
| 甲酸  | $A = 0.4456C + 0.0056$ | 0.9991 | 0.1~1.0     |
| 乙醇  | $A = 0.0343C + 0.0007$ | 0.9986 | 0.1~1.0     |
| DMF | $A = 0.2751C + 0.0058$ | 0.9981 | 0.018~0.180 |

精密密度试验:取2.2项下对照品溶液,按拟订色谱条件测定,连续进样6次。结果甲酸、乙醇、DMF峰面积的RSD分别为0.52%,1.04%和1.31%(n=6),表明仪器精密密度良好。

重复性试验:取样品(批号为150901)1.0 g,精密称定,按2.2项下方法平行制备6份,按拟订色谱条件测定含量。结果甲酸、乙醇、DMF的平均含量分别为2.74%,0.047%,0.0029%,RSD分别为0.72%,1.62%和2.31%(n=6)。

稳定性试验:取对照品溶液分别于0,2,4,8,12,24 h时进样,测定各色谱峰峰面积。结果甲酸、乙醇、DMF峰面积的RSD分别为0.81%,1.10%和1.60%(n=6),表明对照品溶液在24 h内基本稳定。

检出限与定量限确定:将对照品贮备液逐级稀释,按信噪比(S/N)=3计算,甲酸、乙醇和DMF检出限分别为0.02,0.0016,0.0024 μg;按S/N=10计算,最低定量限分别为0.07,0.0045,0.007 μg。

加样回收试验:取已知含量的样品(批号为150901)约1.5 g,精密称定,置10 mL容量瓶中,共9份,按80%,100%,120%计算回收率。分别加入对照品溶液4,5,6 mL,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀。按拟订色谱条件分析,以外标法计算。结果见表2。

表2 加样回收试验结果(% , n=9)

| 成分  | 平均回收率 |       |       |
|-----|-------|-------|-------|
|     | 80%   | 100%  | 120%  |
| 甲酸  | 99.32 | 99.24 | 99.32 |
| 乙醇  | 98.38 | 99.02 | 99.53 |
| DMF | 98.04 | 98.41 | 99.14 |