

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.022

离子液体-顶空气相色谱法同时检测甲苯磺酸索拉非尼原料中6种有机溶剂残留

张轶华¹, 于 洲^{2△}, 王 柳¹, 高燕霞¹

(1. 河北省药品医疗器械检验研究院, 河北 石家庄 050200; 2. 石家庄四药有限公司, 河北 石家庄 052165)
摘要:目的 建立可同时检测甲苯磺酸索拉非尼原料中有机溶剂残留的离子液体-顶空气相色谱法。方法 色谱柱为 HP-5 毛细管色谱柱(30 m×0.32 mm, 1 μm), 载气为氮气, 检测器为火焰离子化检测器, 检测器温度为 220℃, 进样口温度为 200℃, 程序升温, 溶剂为 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐离子液, 进样方式为顶空进样。结果 乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)质量浓度分别在 0.01~1.0 mg/mL, 0.01~1.0 mg/mL, 0.0012~0.12 mg/mL, 0.01~1.0 mg/mL, 0.0014~0.14 mg/mL, 0.0018~0.18 mg/mL(*r* 均大于 0.992)范围内与峰面积线性关系良好; 检测限分别为 0.67, 0.57, 1.21, 0.52, 0.47, 12.20 μg/mL, 定量限分别为 2.0, 1.9, 3.8, 1.6, 1.4, 38.2 μg/mL; 精密度的 *RSD* 值分别为 0.53%, 0.50%, 3.25%, 0.85%, 1.71%, 3.82% (*n*=6); 平均加样回收率分别为 93.33%, 98.78%, 91.13%, 94.48%, 90.93%, 90.39%, *RSD* 分别为 1.91%, 0.66%, 1.07%, 0.52%, 1.27%, 1.16% (*n*=9)。结论 采用离子液体作为溶剂, 操作简便、检测限低、结果准确、重复性好, 可用于多种溶剂残留的同时测定, 扩展了顶空气相色谱法在药物有机溶剂残留测定中的应用范围。

关键词:原料药; 甲苯磺酸索拉非尼; 残留溶剂测定; 离子液体; 顶空气相色谱法

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)16-0085-04

Simultaneous Determination of Six Organic Solvent Residues in the Active Pharmaceutical Ingredients of Sorafenib Tosylate by Ionic Liquid-Headspace Gas Chromatography

ZHANG Yihua¹, YU Zhou², WANG Liu¹, GAO Yanxia¹

(1. Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang, Hebei, China 050200; 2. Shijiazhuang NO. 4 Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, China 052165)

Abstract: Objective To establish an ionic liquid-headspace gas chromatography method for the simultaneous determination of organic solvent residues in the active pharmaceutical ingredients(API) of sorafenib tosylate. **Methods** The chromatographic column was HP-5 capillary column(30 m×0.32 mm, 1 μm), the carrier gas was nitrogen, the detector was flame ionization detector(FID) with the temperature of 220℃, the injection port temperature was 200℃ with temperature-programmed, the solvent was 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquid, and the sampling method was headspace injection. **Results** The linear ranges of ethanol, acetone, dichloromethane, ethyl acetate, tetrahydrofuran and *N,N*-dimethylformamide(DMF) were 0.01-1.0 mg/mL, 0.01-1.0 mg/mL, 0.0012-0.12 mg/mL, 0.01-1.0, 0.0014-0.14 mg/mL, 0.0018-0.18 mg/mL(*r* > 0.992), their limits of detection(LOD) were 0.67, 0.57, 1.21, 0.52, 0.47 and 12.20 μg/mL, respectively, and the their limits of quantitation(LOQ) were 2.0, 1.9, 3.8, 1.6, 1.4 and 38.2 μg/mL, respectively. The *RSD*s of their precision tests were 0.53%, 0.50%, 3.25%, 0.85%, 1.71% and 3.82% (*n*=6), respectively. The average recoveries of ethanol, acetone, dichloromethane, ethyl acetate, tetrahydrofuran and DMF were 93.33%, 98.78%, 91.13%, 94.48%, 90.93%, 90.39% with *RSD*s of 1.91%, 0.66%, 1.07%, 0.52%, 1.27% and 1.16% (*n*=9), respectively. **Conclusion** The method with ionic liquid as solvent has the advantages of simple operation, low detection limit, accurate results and good reproducibility, which can be used for the simultaneous determination of various solvent residues, and further expands the application scope of headspace gas chromatography in the determination of organic solvent residues in drugs.

Key words: active pharmaceutical ingredients; sorafenib tosylate; determination of organic solvent residues; ionic liquid; headspace gas chromatography

甲苯磺酸索拉非尼属新型多靶点抗肿瘤药物, 可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤血管, 具有双重抗肿瘤作用, 既可阻断由 RAF/MEK/ERK(信号级联通路, 一条有丝分裂原活化蛋白激酶通路)介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞增殖, 又可通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)受体而阻断肿瘤新生血管形成, 从而抑制肿瘤细胞的生长。其原料在

合成过程中共用到乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)6种有机溶剂, 包括人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)^[1]规定的二类溶剂和三类溶剂。气相色谱法已广泛用于药物残留溶剂的测定^[2-13], 但对于沸点较高残留溶剂的测定仍有困难。离子液体是一类新型绿色溶剂, 具有溶解性强、无蒸气压、几乎不挥发、热稳定性好等特性^[14], 可较好地解

第一作者: 张轶华, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为药品质量标准和药物分析, (电子信箱)zhangyihua0915@163.com。

△通信作者: 于洲, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为药品质量控制管理, (电子信箱)49567976@qq.com。

决这一问题。本研究中建立了气相色谱法,以离子液体作为溶剂,采用顶空进样方式同时测定前述6种有机溶剂残留。该方法操作简便、检测限低、重复性好,扩展了顶空气相色谱法在药物有机溶剂残留测定中的应用范围。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

6890 型全自动气相色谱仪(美国 Agilent 公司); UHPN₂-600C 型氮气发生器、H2PEM-100 型氢气发生器(美国 Parker 公司)。

1.2 试剂

乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、DMF(色标,天津精细化工研究院);1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐(上海紫一试剂厂,批号为 K180201);甲苯磺酸索拉非尼原料(石药控股集团有限公司,批号分别为 150301,150302,150303)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:HP-5 毛细管色谱柱(30 m×0.32 mm, 1 μm);固定液:5% 苯基-甲基聚硅氧烷;溶剂:1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐离子液体;检测器:火焰离子化检测器(FID);载气:氮气;程序升温:起始温度为 60℃,以 20℃/min 的速率升至 220℃,维持 3 min;气化室温度:200℃;检测器温度:220℃;顶空瓶温度:80℃;平衡时间:30 min;流速:2.0 mL/min;分流比:10:1;进样量:1.0 mL;进样方式:顶空进样。

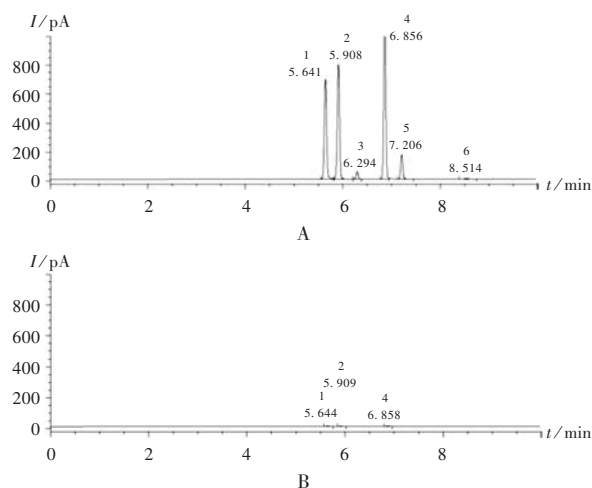
2.2 溶液制备

取乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃和 DMF 各适量,精密称定,用离子液体稀释成质量浓度分别为 0.5,0.5,0.06,0.5,0.072,0.088 mg/mL 的溶液,即得混合对照品溶液。取样品适量,精密称定,加离子液体溶解并稀释,制成质量浓度约为 100 mg/mL 的溶液,即得供试品溶液。

2.3 方法学考察

系统适用性试验:取上述对照品溶液、供试品溶液各 5 mL,置 20 mL 顶空瓶,密塞。按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录色谱图,详见图 1。结果各色谱峰分离完全,分离度均大于 1.8。

线性关系考察:取乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃和 DMF 各适量,精密称定,用离子液体依次定量稀释成上述成分质量浓度约为 1,1,0.12,1,0.14,0.18 mg/mL 的混合溶液;用离子液体逐级稀释,制成质量浓度为 0.01,0.05,0.1,0.2,0.5,1 mg/mL(按乙醇计)的系列混合对照品溶液。按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以峰面积(A)为纵坐标、待测成分质量浓度(C,mg/mL)为横坐标进行线性回归,得回归



1. 乙醇 2. 丙酮 3. 二氯甲烷 4. 乙酸乙酯
5. 四氢呋喃 6. DMF

A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液

图 1 气相色谱图

1. ethanol 2. acetone 3. dichloromethane 4. ethyl acetate
5. tetrahydrofuran 6. DMF

A. Mixed reference solution B. Test solution

Fig. 1 GC chromatograms

表 1 线性关系考察结果(n=6)

Tab. 1 Results of linear relation test(n=6)

成分	线性方程	相关系数	线性范围(mg/mL)
乙醇	$A_1 = 1.2659 C_1 + 0.5214$	0.9986	0.01 ~ 1.0
丙酮	$A_2 = 1.7134 C_2 + 1.5567$	0.9971	0.01 ~ 1.0
二氯甲烷	$A_3 = 3.6279 C_3 + 0.1117$	0.9954	0.0012 ~ 0.12
乙酸乙酯	$A_4 = 1.5071 C_4 + 0.9207$	0.9926	0.01 ~ 1.0
四氢呋喃	$A_5 = 7.6723 C_5 - 1.5772$	0.9963	0.0014 ~ 0.14
DMF	$A_6 = 9.6663 C_6 + 0.3242$	0.9942	0.0018 ~ 0.18

方程与线性范围。详见表 1。

检测限与定量限考察:分别精密量取线性关系考察项下 0.5 mg/mL(按乙醇计)的混合对照品溶液适量,倍比稀释,并按 2.1 项下色谱条件进样测定,以信噪比(S/N)为 3:1 和 10:1 时分别计算检测限和定量限。结果,乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、DMF 的检测限分别为 0.67,0.57,1.21,0.52,0.47,12.20 μg/mL,定量限分别为 2.0,1.9,3.8,1.6,1.4,38.2 μg/mL。

精密密度试验:取线性关系考察项下 0.5 mg/mL(按乙醇计)的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、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、DMF 峰面积的 RSD 分别为 0.53%,0.50%,3.25%,0.85%,1.71%,3.82%(n=6),表明仪器精密密度良好。

加样回收试验:取已知含量的样品(批号为 150301)适量,共 9 份,分别加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,再按

表 2 加样回收试验结果 ($n=9$)
Tab. 2 Results of the recovery test ($n=9$)

成分	取样量	样品含量	加入量	测得量	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)	成分	取样量	样品含量	加入量	测得量	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
乙醇	0.502 1	0.652 7	1.203 3	1.755 2	91.62	93.33	1.91	乙酸乙酯	0.502 1	1.054 4	1.820 0	2.796 9	95.74	94.48	0.52
	0.501 7	0.652 2	1.203 3	1.760 5	92.10				0.501 7	1.053 6	1.820 0	2.778 9	94.80		
	0.503 1	0.654 0	1.203 3	1.760 8	91.98				0.503 1	1.056 5	1.820 0	2.760 2	93.61		
	0.500 4	0.650 5	1.842 5	2.386 6	94.22				0.500 4	1.050 8	2.450 6	3.390 8	95.49		
	0.501 7	0.652 2	1.842 5	2.404 6	95.11				0.501 7	1.053 6	2.450 6	3.364 8	94.31		
	0.501 1	0.651 4	1.842 5	2.391 6	94.45				0.501 1	1.052 3	2.450 6	3.304 8	91.92		
	0.503 7	0.654 8	3.095 0	3.619 8	95.80				0.503 7	1.057 8	3.700 5	4.600 4	95.73		
	0.506 6	0.658 6	3.095 0	3.600 2	95.04				0.506 6	1.063 9	3.700 5	4.558 9	94.45		
	0.504 7	0.656 1	3.095 0	3.598 8	95.08				0.504 7	1.059 9	3.700 5	4.546 9	94.23		
丙酮	0.502 1	0.351 5	1.500 5	1.822 5	98.04	98.78	0.66	四氢呋喃	0.502 1	0.000 0	0.270 0	0.246 7	91.37	90.93	1.27
	0.501 7	0.351 2	1.500 5	1.815 9	97.61				0.501 7	0.000 0	0.270 0	0.240 8	89.19		
	0.503 1	0.352 2	1.500 5	1.830 6	98.53				0.503 1	0.000 0	0.270 0	0.240 9	89.22		
	0.500 4	0.350 3	2.220 0	2.540 8	98.67				0.500 4	0.000 0	0.360 0	0.335 9	93.31		
	0.501 7	0.351 2	2.210 0	2.541 7	99.12				0.501 7	0.000 0	0.360 0	0.324 7	90.19		
	0.501 1	0.350 8	2.210 0	2.539 7	99.05				0.501 1	0.000 0	0.360 0	0.335 1	93.08		
	0.503 7	0.352 6	3.451 1	3.779 2	99.29				0.503 7	0.000 0	0.540 0	0.490 8	90.89		
	0.506 6	0.354 6	3.451 1	3.780 1	99.26				0.506 6	0.000 0	0.540 0	0.488 5	90.46		
	0.504 7	0.353 3	3.451 1	3.784 5	99.42				0.504 7	0.000 0	0.540 0	0.489 5	90.65		
二氯甲烷	0.502 1	0.000 0	0.225 0	0.200 5	89.11	91.13	1.07	DMF	0.502 1	0.060 3	0.271 1	0.308 1	91.42	90.39	1.16
	0.501 7	0.000 0	0.225 0	0.205 4	91.29				0.501 7	0.060 2	0.271 1	0.302 6	89.41		
	0.503 1	0.000 0	0.225 0	0.203 1	90.27				0.503 1	0.060 4	0.271 1	0.304 2	89.94		
	0.500 4	0.000 0	0.300 0	0.272 9	90.97				0.500 4	0.060 0	0.380 5	0.400 8	89.55		
	0.501 7	0.000 0	0.300 0	0.273 3	91.10				0.501 7	0.060 2	0.380 5	0.398 6	88.93		
	0.501 1	0.000 0	0.300 0	0.272 8	90.93				0.501 1	0.060 1	0.380 5	0.401 6	89.74		
	0.503 7	0.000 0	0.450 0	0.419 5	93.22				0.503 7	0.060 4	0.600 6	0.602 8	90.30		
	0.506 6	0.000 0	0.450 0	0.414 7	92.16				0.506 6	0.060 8	0.600 6	0.611 8	91.74		
	0.504 7	0.000 0	0.450 0	0.409 9	91.09				0.504 7	0.060 6	0.600 6	0.615 9	92.46		

2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率,结果见表 2。

2.4 样品中残留溶剂测定

取 3 批样品各适量,分别按 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,平行测定 3 次,记录峰面积,并计算样品中的溶剂残留,结果见表 3。

表 3 样品中残留溶剂测定结果(%, $n=2$)

批号	乙醇	丙酮	二氯甲烷	乙酸乙酯	四氢呋喃	DMF
150301	0.13	0.07	0	0.21	0	0.012
150302	0.14	0.03	0	0.23	0	0.018
150303	0.16	0.01	0	0.37	0	0.017

3 讨论

3.1 进样方式与溶剂选择

DMF 的沸点较高(149~156℃),不易充分汽化。2020 年版《中国药典(四部)》通则 0861 中指出,对于沸点过高的溶剂,因测定的灵敏度不如直接进样,故一般不用顶空进样方式。有文献报道用 1,3-二甲基咪唑啉

酮作为溶剂^[5-6],采用顶空进样方式测定 DMF 残留量,但该溶剂费用昂贵,检验成本较高,若直接进样主成分热分解产物易对色谱系统造成污染。

离子液体无蒸气压、不挥发,不会抑制待测残留溶剂的顶空逸出,有利于待测成分的顶空富集,且离子液体空白基线平稳,不存在以二甲基亚砜为溶剂时的宽大色谱峰及其对色谱系统的污染。本研究中采用离子液体作为溶剂,顶空进样,提高了检测能力,DMF 检测限较低,其他溶剂峰均有较低检测限,且各色谱峰分离效果良好。

3.2 顶空平衡温度及时间的选择

顶空平衡温度及时间影响顶空分析时的检测灵敏度,故致试验中对顶空平衡时间和温度进行了考察。取相同质量浓度的混合对照品溶液若干份,在 80℃ 下分别平衡 10, 20, 30, 40, 60 min,结果 30 min 后顶空瓶内气-液达平衡,各色谱峰峰面积不再增大。另取上述混合对照品溶液,分别在 40, 50, 60, 70, 80, 90℃ 平衡 30 min,结果表明,各色谱峰峰面积随温度升高而逐渐增大,80℃ 后趋于稳定。故本研究