

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.017

气相色谱法检测阿立哌唑原料药中有机溶剂残留*

季秀丽¹,王荪璇²,陈芳²,骆文婷²,杨武军³,刘雪峰^{2△}

(1. 西安交通大学第一附属医院长安医院,陕西 西安 710118; 2. 陕西省食品药品监督检验研究院,陕西 西安 710065; 3. 陕西省西安市北方医院,陕西 西安 710043)

摘要:目的 建立同时检测阿立哌唑原料药中5种有机溶剂残留的气相色谱法。方法 采用DB-624毛细管色谱柱(30 m×0.25 mm, 1.4 μm),程序升温,火焰离子化检测仪检测,载气为氮气,载气流速为2.0 mL/min,检测器温度为250℃,进样口温度为200℃。结果 乙腈、丙酮、异丙醇、正己烷、环己烷质量浓度分别在15.792~157.92 μg/mL($r=0.999\ 9$)、134.85~1 348.50 μg/mL($r=0.999\ 8$)、198.904~1 989.04 μg/mL($r=0.999\ 4$)、8.031~80.31 μg/mL($r=0.999\ 3$)、160.932~1 609.32 μg/mL($r=0.999\ 6$)范围内与峰面积线性关系良好;检测限分别为0.41,0.49,0.50,0.039,0.056 μg,定量限分别为0.82,0.97,1.01,0.077,0.11 μg;精密度的RSD均小于2.3%($n=6$),平均回收率分别为92.82%,96.64%,94.67%,95.35%,95.58%,RSD分别为1.75%,1.73%,2.04%,1.86%,1.61%($n=9$)。结论 该方法操作简便、准确度高、精密度、稳定性、重复性、耐用性均较好,可用于检测阿立哌唑原料药中有机溶剂残留。

关键词:气相色谱法;阿立哌唑;有机溶剂残留;质量控制

中图分类号:R927.2;R996

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)02-0065-03

Determination of Organic Solvent Residues in Aripiprazole Active Pharmaceutical Ingredients by Gas Chromatography

Ji Xiuli¹, Wang Sunxuan², Chen Fang², Luo Wenting², Yang Wujun³, Liu Xuefeng²

(1. Chang'an District Hospital of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China 710118; 2. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 3. Xi'an North Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710043)

Abstract: **Objective** To establish a gas chromatographic (GC) method for the simultaneous determination of organic solvents residues in the aripiprazole active pharmaceutical ingredients (API). **Methods** DB-624 capillary column (30 m×0.25 mm, 1.4 μm) was adopted with programmed temperature, the flame ionization detector (FID) was used for detection, the carrier gas was nitrogen with a flow rate of 2.0 mL/min, the detector temperature was 250℃, and the injection port temperature was 200℃. **Results** Acetonitrile, acetone, isopropyl alcohol, *n*-hexane and cyclohexane showed a good linear relationship with the peak area in the range of 15.792–157.92 μg/mL ($r=0.999\ 9$), 134.85–1 348.50 μg/mL ($r=0.999\ 8$), 198.904–1 989.04 μg/mL ($r=0.999\ 4$), 8.031–80.31 μg/mL ($r=0.999\ 3$) and 160.932–1 609.32 μg/mL ($r=0.999\ 6$), respectively. The limits of detection (LOD) were 0.41, 0.49, 0.50, 0.039, 0.056 μg, and the limits of quantitation (LOQ) were 0.82, 0.97, 1.01, 0.077, 0.11 μg. The RSD of precision test was less than 2.3% ($n=6$). The average recoveries of acetonitrile, acetone, isopropyl alcohol, *n*-hexane and cyclohexane were 92.82%, 96.64%, 94.67%, 95.35% and 95.58% with RSDs of 1.75%, 1.73%, 2.04%, 1.86% and 1.61% ($n=9$), respectively. **Conclusion** The method is simple, accurate and has good precision, stability, repeatability and durability, which can be used for the determination of organic solvent residues in aripiprazole API.

Key words: gas chromatography; aripiprazole; organic solvent residues; quality control

阿立哌唑为第2代非典型抗精神病药物^[1-2],对精神分裂症的阳性和阴性症状均有明显疗效^[3-4],同时也能改善伴发的情感症状,降低精神分裂症复发率^[5]。阿立哌唑需经过多步反应合成,不同的生产企业合成线路虽略有不同,但均在合成和纯化过程中使用了乙腈、丙酮、异丙醇、正己烷、环己烷等溶剂^[6-13],故应对上述溶剂进行残留检测。本研究中建立了同时测定阿立哌唑原料药中5种有机溶剂残留的气相色谱法。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

6890N型气相色谱仪,包括FID检测器(美国Agilent公司);BP211D型电子分析天平(精度为0.01 mg,瑞士Sartorius公司)。

1.2 试剂

阿立哌唑原料药(印度Jubilant Life Sciences Limited公司,批号为3APR3/12001,3APR3/12002,3APR3/

*基金项目:陕西省重点研发计划项目[2019TSLSF01-01]。

第一作者:季秀丽,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学质量控制与管理、药学信息管理,(电子信箱)517374970@qq.com。

△通信作者:刘雪峰,男,主任药师,研究方向为药物分析,(电话)029-62288445(电子信箱)liu3alxf@163.com。

12003); *N,N*-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、异丙醇、正己烷、环己烷均为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:DB-624毛细管色谱柱(30 m × 0.25 mm, 1.4 μm);程序升温:起始温度为40℃,保持10 min,以30℃/min升至190℃,保持17 min;检测器:火焰离子化检测器(FID);检测器温度:250℃;进样口温度:200℃;载气:氮气,流速为2.0 mL/min;顶空进样,顶空瓶平衡温度为80℃,定量环温度为100℃,传输线温度为110℃;平衡时间:30 min;进样量:1.0 mL^[14]。

2.2 溶液制备

分别取丙酮486.7 mg、异丙醇504.7 mg、乙腈41.1 mg、正己烷28.4 mg、环己烷388.6 mg,置同一100 mL容量瓶中,用*N,N*-二甲基甲酰胺定容,摇匀,作为混合对照品储备液;精密量取5 mL,置50 mL容量瓶中,用*N,N*-二甲基甲酰胺定容,摇匀,精密量取1 mL,置顶空瓶中,密封瓶口,作为混合对照品溶液。精密称取样品0.1011 g,置顶空瓶中,精密加入*N,N*-二甲基甲酰胺1 mL,密封瓶口,作为供试品溶液。取*N,N*-二甲基甲酰胺1 mL,置顶空瓶中,密封瓶口,作为空白对照溶液。

2.3 方法学考察

专属性试验:取2.2项下混合对照品溶液、供试品溶液、空白对照溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果空白对照溶液色谱中,在与丙酮、异丙醇、乙腈、正己烷、环己烷、*N,N*-二甲基甲酰胺对照品相同保留时间处无干扰峰,表明专属性良好。详见图1。

线性关系考察:取各对照品适量,分别加*N,N*-二甲基甲酰胺,制成质量浓度为134.85,269.70,539.40,1078.80,1348.50 μg/mL的系列丙酮对照品溶液,

198.904,397.808,795.616,1591.232,1989.04 μg/mL的系列异丙醇对照品溶液,15.792,31.584,63.168,126.336,157.92 μg/mL的系列乙腈对照品溶液,8.031,16.062,32.124,64.248,80.310 μg/mL的系列正己烷对照品溶液,160.932,321.864,643.728,1287.456,1609.32 μg/mL的系列环己烷对照品溶液。各精密量取1 mL,分别按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 , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得丙酮、异丙醇、乙腈、正己烷、环己烷回归方程分别为 $Y_1 = 0.23217X_1 - 5.20629$ ($r = 0.9998$)、 $Y_2 = 0.21061X_2 - 7.08584$ ($r = 0.9994$)、 $Y_3 = 0.24931X_3 - 2.24561$ ($r = 0.9999$)、 $Y_4 = 2.74765X_4 - 76.25355$ ($r = 0.9993$)、 $Y_5 = 2.98602X_5 - 109.79437$ ($r = 0.9996$)。结果表明,丙酮、异丙醇、乙腈、正己烷、环己烷质量浓度分别在134.85~1348.50 μg/mL、198.904~1989.04 μg/mL、15.792~157.92 μg/mL、8.031~80.31 μg/mL、160.932~1609.32 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限考察:分别精密量取2.2项下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)3:1和10:1时的进样量记作检测限及定量限。结果丙酮、异丙醇、乙腈、环己烷、正己烷的检测限分别为0.49,0.50,0.41,0.039,0.056 μg,定量限分别为0.97,1.01,0.82,0.077,0.11 μg。

精密度试验:取2.2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。结果丙酮、异丙醇、乙腈、环己烷、正己烷峰面积的RSD分别为0.67%,1.75%,1.02%,2.24%,0.58% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

回收试验:取已知含量的样品适量,共9份,分别加入低、中、高质量浓度的对照品溶液,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,记录

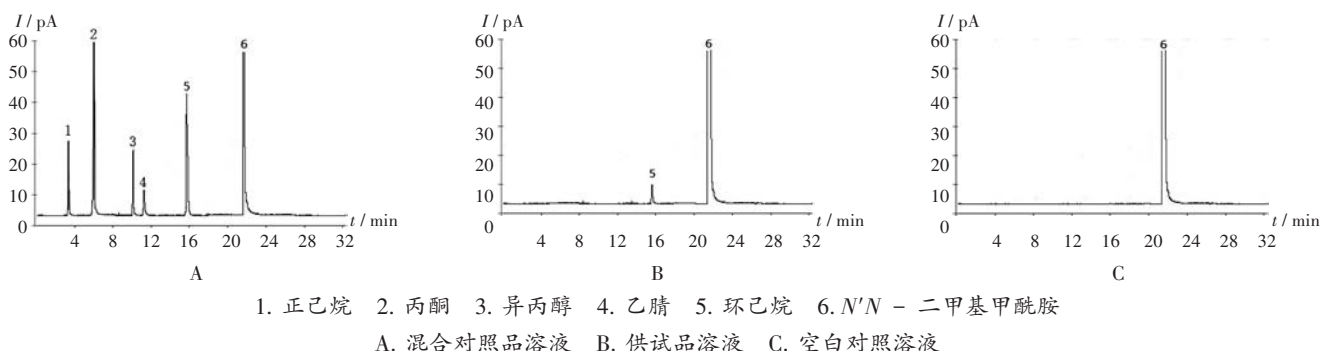


图1 气相色谱图

1. *n*-Hexane 2. Acetone 3. Isopropyl Alcohol 4. Acetonitrile 5. Cyclohexane 6. *N,N*-Dimethylformamide
A. Mixed reference solution B. Test solution C. Blank control solution

Fig. 1 GC chromatograms

表1 回收试验结果($n=9$)

Tab. 1 Results of the recovery test($n=9$)

成分	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)	成分	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
丙酮	19.468	19.215	98.70				2.055	1.917	93.28		
	19.468	18.748	96.30				2.466	2.252	91.32		
	19.468	18.981	97.50				2.466	2.237	90.71		
	24.335	23.556	96.80				2.466	2.257	91.52		
	24.335	23.751	97.60	96.64	1.73	正己烷	1.136	1.077	94.81		
	24.335	23.897	98.20				1.136	1.085	95.51		
	29.202	28.005	95.90				1.136	1.082	95.25		
	29.202	27.946	95.70				1.420	1.383	97.39		
	29.202	27.187	93.10				1.420	1.388	97.75	95.35	1.86
异丙醇	20.188	19.319	95.70				1.420	1.380	97.18		
	20.188	19.198	95.10				1.704	1.597	93.72		
	20.188	19.015	94.19				1.704	1.585	93.01		
	25.235	23.621	93.60				1.704	1.594	93.54		
	25.235	23.095	91.52	94.67	2.04	环己烷	15.544	14.973	96.33		
	25.235	23.422	92.82				15.544	14.911	95.93		
	30.282	29.016	95.82				15.544	14.845	95.50		
	30.282	29.731	98.18				19.430	18.223	93.79		
	30.282	28.793	95.08				19.430	18.126	93.29	95.58	1.61
乙腈	1.644	1.524	92.70				19.430	18.303	94.20		
	1.644	1.537	93.49				23.316	22.823	97.89		
	1.644	1.539	93.61				23.316	22.614	96.99		
	2.055	1.976	96.16				23.316	22.450	96.29		
	2.055	1.903	92.60	92.82	1.75						

峰面积,并计算回收率。结果见表1。

2.4 样品检测

取样品适量,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,并计算样品中残留溶剂的含量。结果见表2。

表2 样品中残留溶剂的检测结果(%)

Tab. 2 Results of determination of residual solvent in the samples (%)

批号	丙酮	异丙醇	乙腈	正己烷	环己烷
3APR3 / 12001	-	-	-	-	0.018
3APR3 / 12002	-	-	-	-	0.022
3APR3 / 12003	-	-	-	-	0.017

注:- 为未检出。

Note:- indicates that no residual solvent is detected.

3 讨论

阿立哌唑在三氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺中易溶,在甲醇或丙酮中微溶,在水、0.1 mol/L盐酸溶液或0.1 mol/L氢氧化钠溶液中几乎不溶^[15],考虑到三氯甲

烷毒性较大,故选用 N,N -二甲基甲酰胺作为溶剂。本研究中采用顶空进样法测定有机溶剂残留,与直接进样法相比,可避免或减少样品溶液对色谱柱的污染,对挥发性溶剂的灵敏度较好,降低了溶剂等对检测结果的干扰。

综上所述,该方法操作简便、准确度高,精密度、稳定性、重复性均较好,可用于同时测定阿立哌唑原料药中多种有机溶剂残留。

参考文献

[1] 孙国胜,普跃梅,余贵美,等. 阿立哌唑治疗Ⅱ型精神分裂症疗效研究[J]. 当代医学,2013,19(5):18-19.

[2] 伏彩霞,鲁晓波,张建芳,等. 阿立哌唑对首发男性精神分裂症认知功能的影响[J]. 西北药学杂志,2012,27(5):471-472.

[3] 谢琛红,占建华,严伟良,等. 云南白药联合珍珠粉治疗精神分裂症并发应激性溃疡疗效观察[J]. 中国药师,2015,18(7):1148-1150.

[4] 职雪莹,由亚宁,李亚宁,等. 阿立哌唑在酸性溶液中的降解动力学研究[J]. 西北药学杂志,2017,32(2):194-197.

[5] 陈亮,王国海,李春明,等. 反相高效液相色谱法测定阿立哌唑的有关物质[J]. 中国药业,2010,19(12):42-43.

[6] 蒋晔,田书霞,贾湘曼,等. 高效液相色谱法测定阿立哌唑的含量[J]. 药物分析杂志,2005,25(7):835-837.

[7] AIHARA K, SHIMADA J, MIWA T, et al. The novel antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at short and long isoforms of D_2 receptors linked to the regulation of adenylyl cyclase activity and prolactin release[J]. Brain Research, 2004, 1003(1-2):9-17.

[8] 罗晶,柳小秦,安学霞,等. 顶空气相色谱法测定盐酸尼卡地平原料中残留溶剂含量[J]. 中国药业,2021,30(6):44-46.

[9] 张继东,卢江,张世应,等. 顶空气相色谱法检测他达拉非原料药中4种溶剂残留量[J]. 中国药业,2020,29(9):125-127.

[10] 程志刚,王艳平,何思雨. 顶空气相色谱法测定地西他滨中的有机溶剂残留量[J]. 中国药师,2020,23(1):196-198.

[11] 韩茹,潘竞,贾幼智,等. 恩他卡朋生产工艺中残留溶剂的引入及其控制研究[J]. 中南药学,2019,17(9):1409-1411.

[12] 朱克旭,张海波. 顶空毛细管气相色谱法测定索非布韦原料药中有机溶剂残留量[J]. 中南药学,2019,17(7):1108-1110.

[13] 刘冬梅,郭成林,官倩倩,等. 顶空气相色谱法测定硫酸萘苄碱原料药中有机溶剂残留量[J]. 中国药业,2019,28(10):28-30.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:67-68.

[15] 查建莲,许慧君,王云志,等. HPLC分离阿立哌唑有关物质的方法学研究[J]. 中国药学杂志,2005,40(2):137-138.

(收稿日期:2021-04-09;修回日期:2021-07-29)