

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)01-0059-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.01.013



气相色谱法检测阿普米司特原料药中有机溶剂残留*

杨敏¹, 闫翠勤¹, 徐艳梅^{2△}, 郝丽娟², 王春霞²

(1. 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050035; 2. 河北省药品医疗器械检验研究院, 河北 石家庄 050200)

摘要:目的 建立测定阿普米司特原料药中8种有机溶剂残留量的气相色谱法。方法 色谱柱为DB-624石英毛细管柱(60 m×0.53 mm, 3.00 μm), 程序升温, 进样口温度为220℃, 检测器为氢火焰离子化检测器(FID), 检测器温度为250℃, 载气为氮气, 载气流速为4 mL/min, 分流比为20:1, 直接进样, 进样量为1 μL。结果 甲醇、乙醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸、异丙叉丙酮、二丙酮醇的质量浓度分别在9.361~593.2 μg/mL、10.01~984.6 μg/mL、10.23~996.4 μg/mL、14.31~971.5 μg/mL、10.22~991.4 μg/mL、7.313~983.3 μg/mL、3.335~201.6 μg/mL、10.12~202.4 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好($r \geq 0.9998$, $n=4$); 定量限分别为9.36, 10.01, 10.23, 14.31, 10.22, 7.31, 3.34, 10.12 μg/mL, 检测限分别为2.81, 3.00, 3.07, 4.29, 3.07, 2.19, 1.01, 3.37 μg/mL; 精密度、重复性试验结果的RSD均小于6.0% ($n=6$); 平均加样回收率分别为103.25%, 103.97%, 101.51%, 103.58%, 102.63%, 100.92%, 103.67%, 103.63%, RSD分别为2.24%, 5.70%, 2.15%, 1.92%, 2.25%, 4.54%, 3.28%, 0.95% ($n=9$)。3批样品中乙醇和丙酮的检出量分别为0.17%, 0.16%, 0.19%和0.20%, 0.17%, 0.21%, 其余溶剂均未检出。结论 该方法操作简便、结果准确可靠、灵敏度高, 可用于阿普米司特原料药中8种有机溶剂残留量的测定。拟订阿普米司特原料药中甲醇、乙醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸、异丙叉丙酮、二丙酮醇的残留限度分别为0.3%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.1%, 0.1%。

关键词: 阿普米司特; 气相色谱法; 有机溶剂; 乙醇; 丙酮; 残留量; 原料药

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

YANG Min¹, YAN Cuiqin¹, XU Yanmei², HAO Lijuan², WANG Chunxia²

(1. CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (SJZ) Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, China 050035; 2. Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang, Hebei, China 050200)

Abstract: **Objective** To establish a gas chromatography method for determination of eight organic solvent residues in active pharmaceutical ingredients (API) of apremilast. **Methods** The chromatographic column was DB-624 quartz capillary column (60 m×0.53 mm, 3.00 μm) with temperature programming, the inlet temperature was 220℃, the detector was flame ionization detector (FID) with temperature of 250℃, the carrier gas was nitrogen with the flow rate of 4 mL/min, the split ratio was 20:1, and direct injection was adopted with injection volume of 1 μL. **Results** The linear ranges of methanol, ethanol, acetone, methyl acetate, ethyl acetate, acetic acid, isopropyl deneacetone, and diacetone alcohol were 9.361–593.2 μg/mL, 10.01–984.6 μg/mL, 10.23–996.4 μg/mL, 14.31–971.5 μg/mL, 10.22–991.4 μg/mL, 7.313–983.3 μg/mL, 3.335–201.6 μg/mL, 10.12–202.4 μg/mL ($r \geq 0.9998$, $n=4$), respectively. The limits of quantification (LOQ) were 9.36, 10.01, 10.23, 14.31, 10.22, 7.31, 3.34, and 10.12 μg/mL, respectively. The limits of detection (LOD) were 2.81, 3.00, 3.07, 4.29, 3.07, 2.19, 1.01, and 3.37 μg/mL, respectively. The RSDs of precision and repeatability test results were less than 6.0% ($n=6$). The average recoveries of methanol, ethanol, acetone, methyl acetate, ethyl acetate, acetic acid, isopropyl deneacetone, and diacetone alcohol were 103.25%, 103.97%, 101.51%, 103.58%, 102.63%, 100.92%, 103.67%, and 103.63% with RSDs of 2.24%, 5.70%, 2.15%, 1.92%, 2.25%, 4.54%, 3.28%, and 0.95% ($n=9$), respectively. The contents of ethanol in the three batches of samples were 0.17%, 0.16%, and 0.19%, respectively. The contents of acetone in the three batches of samples were 0.20%, 0.17%, and 0.21%, respectively. No other solvents were detected. **Conclusion** The method is simple, accurate and reliable with high sensitivity, which can be used for the determination of eight types of organic solvent residues in the API of apremilast. The residual limits for methanol, ethanol, acetone, methyl acetate, ethyl acetate, acetic acid, isopropyl deneacetone, and diacetone alcohol in the API of apremilast are set as 0.3%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.1%, and 0.1%, respectively.

Key words: apremilast; gas chromatography; residual solvents; ethanol; acetone; residual volume; active pharmaceutical ingredients

阿普米司特化学名为(S)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲磺酰基乙基]-4-乙酰基氮基异吲哚啉-1,3-二酮, 是首个口服磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂, 用于治疗类风湿关节炎及银屑病, 于2014年首先在美国获批上市, 2015年在欧洲获批上市^[1]。PDE4能促进调节炎症反应的重要第二信使环磷

* 基金项目: 河北省自然科学基金[B2022329002]。

第一作者: 杨敏, 女, 硕士研究生, 副高级工程师, 研究方向为药物质量标准, (电子信箱)ym@cspc.cn。

△通信作者: 徐艳梅, 女, 硕士研究生, 副高级工程师, 研究方向为化学药物质量标准, (电子信箱)69695773@qq.com。

酸腺苷(cAMP)水解为5-单磷酸核苷(AMP),抑制PDE4可阻止cAMP水解为AMP,从而导致细胞内cAMP水平升高,并影响多个下游通路。阿普米司特的作用机制为通过靶向抑制PDE4,调节血清细胞因子水平,从而抑制免疫反应和炎症反应^[2]。基于阿普米司特对免疫系统的调控机制,近年来对阿普米司特药品说明书标示适应证外的应用开发研究较多,如特异反应性皮炎、斑秃、口疮性口炎、大疱性表皮松解症、多形性红斑、化脓性汗腺炎、白塞病等^[2]。此外,也有研究认为阿普米司特可通过抑制嗜中性粒细胞诱导的氧化应激反应改善急性呼吸窘迫综合征^[3],并对脂多糖诱导的肺功能损伤有保护作用^[4]。由于阿普米司特在相关治疗领域的巨大潜力,成为各大制药公司争相仿制的品种。石药集团欧意药业有限公司自行研制了阿普米司特原料药,目前各国药典均未收载该品种的质量标准,根据人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)Q6A^[5]对阿普米司特原料药进行质量研究,并拟订了内控质量标准,其中残留溶剂为重要质控指标。主要采用毛细管气相色谱法检测药品中的残留溶剂,但不同药品、不同溶剂种类的方法的建立也各有特点^[6-15]。根据阿普米司特原料药工艺路线分析,本品中可能残留的有机溶剂主要为甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸、乙酸甲酯、异丙叉丙酮和二丙酮醇。故本研究中建立了检测阿普米司特原料药中可能残留的上述有机溶剂的气相色谱法,旨在为原料药制备工艺的优化提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

7890A型气相色谱仪(美国Agilent公司),配有氢火焰离子化检测器(FID);XS105DU型电子分析天平(瑞士梅特勒托利多科技<中国>有限公司,精度为十万分之一)。

1.2 试药

阿普米司特原料药(石药集团欧意药业有限公司,批号分别为A74190301,A74190302,A74190303);甲醇对照品(批号为130100-202104,含量为100.0%),乙

酸乙酯对照品(批号为130104-202003,含量为100.0%),均购自中国食品药品检定研究院;丙酮对照品(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号为20210109,含量不低于99.5%);乙酸甲酯对照品(成都艾科达化学试剂有限公司,批号为201908161,含量为97.0%);二丙酮醇对照品(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号为C10322558,含量不低于99.0%);*N*-甲基吡咯烷酮(批号为A2121100,含量不低于99.5%),异丙叉丙酮对照品(批号为J1923211,含量不低于95.0%),均购自阿拉丁生化科技股份有限公司;乙醇对照品(批号为G993095,含量为99.72%),乙酸对照品(批号为1029090,含量为98.43%),均购自LGC Standards。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的DB-624石英毛细管柱(60 m×0.53 mm,3.00 μm);升温程序:初始温度为40℃,保持7 min,以30℃/min的速率升至210℃,保持4 min;进样口温度:220℃;检测器温度:250℃;载气:氮气;载气流速:4 mL/min;分流比:20:1;进样量:1 μL。混合对照品溶液、供试品溶液及空白溶剂(*N*-甲基吡咯烷酮)的气相色谱图见图1。结果显示,各相邻溶剂峰间的分离度均大于1.5,空白溶剂及供试品溶液均不干扰各溶剂检测,其中供试品溶液中可检出乙醇与丙酮残留。

2.2 溶液制备

分别取甲醇、乙醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸、异丙叉丙酮、二丙酮醇各适量,精密称定,加*N*-甲基吡咯烷酮溶解,并稀释成质量浓度分别为3.0,5.0,5.0,5.0,5.0,5.0,1.0,1.0 mg/mL的溶液,作为对照品贮备液;精密量取上述对照品贮备液各1 mL,置10 mL容量瓶中,加*N*-甲基吡咯烷酮溶解,并稀释成质量浓度分别为0.3,0.5,0.5,0.5,0.5,0.5,0.1,0.1 mg/mL的溶液,作为混合对照品溶液。取样品1.0 g,精密称定,置10 mL容量瓶中,用*N*-甲基吡咯烷酮溶解并定容,摇匀,作为供试品溶液。

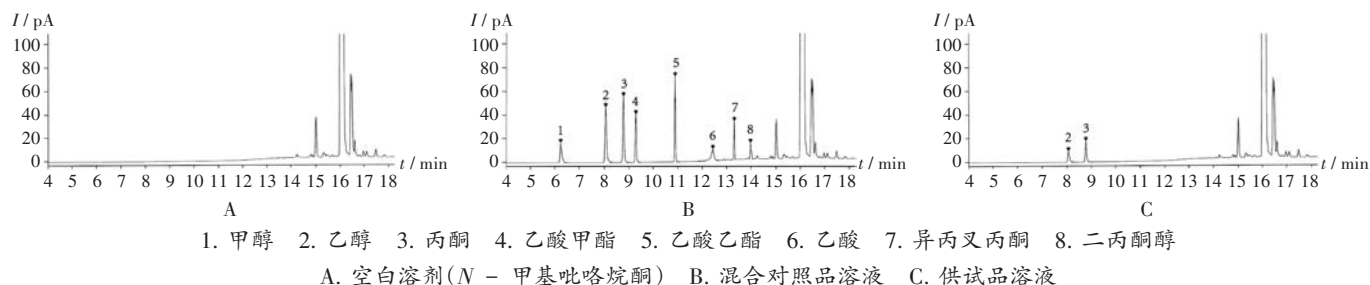


图1 气相色谱图

1. Methanol 2. Ethanol 3. Acetone 4. Methyl acetate 5. Ethyl acetate 6. Acetate 7. Isopropyl deneacetone 8. Diacetone alcohol
A. Blank solvent (*N*-methylpyrrolidone) B. Mixed reference solution C. Test solution

Fig. 1 GC chromatograms

2.3 方法学考察

线性关系考察:分别精密量取 2.2 项下对照品贮备液 1, 3, 5, 10 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 加 *N*-甲基吡咯烷酮稀释并定容, 摇匀, 作为线性混合对照品溶液。取上述线性混合对照品溶液各适量, 逐级稀释至各溶剂定量限水平, 按 2.1 项下色谱条件进样测定, 以各待测成分的质量浓度($X, \mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表 1。

表 1 线性关系考察、定量限与检测限确定结果

Tab. 1 Results of the linear relation test, LOQ and LOD

成分	线性方程	r	线性范围 ($\mu\text{g}/\text{mL}$, $n=4$)	定量限 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	定量限峰面积的 $RSD(\%, n=6)$	检测限 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
甲醇	$Y=0.2795X+0.2595$	1.000 0	9.361~593.2	9.36	4.19	2.81
乙醇	$Y=0.3975X-0.4422$	1.000 0	10.01~984.6	10.01	2.89	3.00
丙酮	$Y=0.4186X-0.6925$	1.000 0	10.23~996.4	10.23	3.78	3.07
乙酸甲酯	$Y=0.2652X-0.6115$	1.000 0	14.31~971.5	14.31	4.53	4.29
乙酸乙酯	$Y=0.3445X-1.4165$	1.000 0	10.22~991.4	10.22	6.66	3.07
乙酸	$Y=0.1897X-1.2054$	0.999 8	7.313~983.3	7.31	8.18	2.19
异丙叉丙酮	$Y=0.9672X+0.0533$	0.999 9	3.335~201.6	3.34	1.94	1.01
二丙酮醇	$Y=0.7575X-1.2566$	1.000 0	10.12~202.4	10.12	4.33	3.37

定量限与检测限确定:取线性混合对照品溶液适量, 加 *N*-甲基吡咯烷酮逐级稀释, 按 2.1 项下色谱条件进样测定, 以信噪比(S/N)为 10:1 时的质量浓度为定量限, 以 S/N 为 3:1 时的质量浓度为检测限。取定量限溶液重复测定 6 次, 计算各杂质峰面积的 RSD 。结果见表 1。

精密度试验:取 2.2 项下混合对照品溶液适量, 按 2.1 项下色谱条件重复测定 6 次, 记录色谱图。结果甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、乙酸甲酯、乙酸、异丙叉丙酮、二丙酮醇峰面积的 RSD 分别为 2.16%, 2.22%, 2.04%, 2.01%, 2.08%, 1.99%, 3.27%, 3.05% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

重复性试验:取样品(批号为 A74190303)适量, 精密称定, 按 2.2 项下方法制备供试品溶液 6 份; 另取样品(批号为 A74190303)1.0 g, 精密称定, 置 10 mL 容量瓶中, 加 2.2 项下对照品贮备液 1 mL, 加 *N*-甲基吡咯烷酮溶解并定容, 摇匀, 作为加标供试品溶液, 平行 6 份。精密量取上述供试品溶液及加标供试品溶液各 1 μL , 按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果供试品溶液中乙醇和丙酮残留量的 RSD 分别为 2.47% 和 2.11% ($n=6$), 其他溶剂均未检出; 加标供试品溶液中甲醇、乙醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸、异丙叉丙酮、二丙酮醇平均回收率的 RSD 分别为 1.77%, 4.45%, 2.78%, 5.73%, 0.76%, 0.34%, 2.37%, 1.92% ($n=6$), 表明方法重复性良好。

稳定性试验:取 2.2 项下混合对照品溶液及重复性试验项下加标供试品溶液, 分别于室温放置 0, 24 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图, 并计算 24 h 相对于 0 h 峰面积的比值, $A_{24\text{h}}/A_{0\text{h}}(\%) = A_{24\text{h}}/A_{0\text{h}} \times 100\%$ 。结果混合对照品溶液中甲醇、乙醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸、异丙叉丙酮、二丙酮醇的 $A_{24\text{h}}/A_{0\text{h}}$ 分别为 98.85%, 97.46%, 97.01%, 101.57%, 98.96%, 100.77%, 98.53%, 99.16%, 加标供试品溶液分别为 97.65%, 97.32%, 98.01%, 102.58%, 97.78%, 100.09%, 100.53%, 99.12%, 表明上述溶液在室温下放置 24 h 内稳定性良好。

耐用性试验:取 2.2 项下混合对照品溶液及重复性试验项下加标供试品溶液各适量, 微调色谱条件(初始柱温、载气流速及升温速率), 分别精密量取 1 μL 进样测定, 考察微调色谱条件后各溶剂的分离度、进样精度及加标回收率。结果见表 2, 表明方法耐用性良好。

表 2 耐用性试验结果

Tab. 2 Results of the durability test

残留溶剂	参数	初始柱温		载气流速		升温速率	
		42 $^{\circ}\text{C}$	38 $^{\circ}\text{C}$	3.5 mL/min	4.5 mL/min	25 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$	35 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$
甲醇	分离度						
	$RSD(\%)$	1.99	0.79	1.15	2.21	2.05	1.32
	加标回收率($\%$)	101.66	102.46	102.10	103.85	102.19	103.76
乙醇	分离度	14.2	14.6	14.6	14.0	14.3	14.2
	$RSD(\%)$	2.09	1.10	1.37	2.19	2.07	1.33
	加标回收率($\%$)	90.94	92.26	91.40	92.82	91.45	92.78
丙酮	分离度	6.6	6.9	6.9	6.4	6.7	6.7
	$RSD(\%)$	2.16	1.08	1.24	2.18	2.25	1.40
	加标回收率($\%$)	90.86	92.36	91.58	93.03	91.90	93.27
乙酸甲酯	分离度	5.3	5.6	5.7	5.1	5.3	5.3
	$RSD(\%)$	2.23	1.06	1.35	2.34	2.23	1.49
	加标回收率($\%$)	104.57	103.03	103.00	102.73	103.93	104.81
乙酸乙酯	分离度	18.3	21.0	21.3	19.5	22.3	18.4
	$RSD(\%)$	2.28	1.31	1.21	2.07	2.27	1.43
	加标回收率($\%$)	104.18	103.07	104.16	104.03	104.58	103.88
乙酸	分离度	12.5	12.7	13.8	11.5	13.9	10.3
	$RSD(\%)$	2.14	1.16	1.49	2.09	2.65	0.85
	加标回收率($\%$)	101.68	102.20	100.42	103.26	103.47	102.61
异丙叉丙酮	分离度	7.4	7.7	8.0	7.2	7.7	7.0
	$RSD(\%)$	4.45	4.41	2.83	2.66	3.58	3.82
	加标回收率($\%$)	104.06	104.80	103.71	99.22	92.46	99.28
二丙酮醇	分离度	8.7	8.8	9.2	8.3	8.9	8.5
	$RSD(\%)$	3.30	4.86	2.17	3.34	1.18	2.25
	加标回收率($\%$)	104.43	104.89	103.11	104.38	98.47	100.85

加样回收试验:取样品(批号为 A74190303)1.0 g, 精密称定, 置 10 mL 容量瓶中, 平行 9 份, 分别加入 2.2

表 3 阿普米斯特原料药中残留溶剂加样回收试验结果 (n = 9)

Tab. 3 Results of the recovery test for residual solvents in the API of apremilast (n = 9)

残留溶剂	样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)	残留溶剂	样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
甲醇	0	0.593 0	0.621 0	104.72	103.25	2.24	乙酸乙酯	0	0.991 4	1.017 6	102.64	102.63	2.25
	0	0.593 0	0.614 0	103.54				0	0.991 4	0.998 8	100.75		
	0	0.593 0	0.582 0	98.15				0	0.991 4	0.974 3	98.28		
	0	2.966 0	3.106 0	104.72				0	4.957 0	5.165 0	104.20		
	0	2.966 0	3.019 0	101.79				0	4.957 0	5.044 0	101.76		
	0	2.966 0	3.063 0	103.27				0	4.957 0	5.127 0	103.43		
	0	4.449 0	4.701 0	105.66				0	7.436 0	7.875 0	105.90		
	0	4.449 0	4.647 0	104.45				0	7.436 0	7.764 0	104.41		
	0	4.449 0	4.581 0	102.97				0	7.436 0	7.607 0	102.30		
乙醇	1.899	0.985 0	3.024 0	114.21	103.97	5.70	乙酸	0	0.983 3	0.930 0	94.58	100.92	4.54
	1.899	0.985 0	3.015 0	113.30				0	0.983 3	0.933 1	94.89		
	1.900	0.985 0	2.928 0	104.37				0	0.983 3	0.947 3	96.34		
	1.900	4.923 0	6.989 0	103.37				0	4.916 0	5.027 0	102.26		
	1.900	4.923 0	6.750 0	98.52				0	4.916 0	4.971 0	101.12		
	1.900	4.923 0	6.853 0	100.61				0	4.916 0	5.059 0	102.91		
	1.898	7.385 0	9.473 0	102.57				0	7.374 0	7.824 0	106.10		
	1.898	7.385 0	9.336 0	100.72				0	7.374 0	7.786 0	105.59		
	1.898	7.385 0	9.137 0	98.02				0	7.374 0	7.704 0	104.48		
丙酮	2.067	0.996 4	3.102 0	103.87	101.51	2.15	异丙叉丙酮	0	0.201 6	0.208 2	103.27	103.67	3.28
	2.067	0.996 4	3.116 0	105.28				0	0.201 6	0.218 0	108.13		
	2.068	0.996 4	3.073 0	100.86				0	0.201 6	0.208 8	103.57		
	2.068	4.982 0	7.170 0	102.41				0	1.008 0	1.054 0	104.56		
	2.068	4.982 0	7.001 0	99.02				0	1.008 0	1.022 0	101.39		
	2.068	4.982 0	7.080 0	100.60				0	1.008 0	1.004 0	99.60		
	2.066	7.473 0	9.721 0	102.44				0	1.512 0	1.649 0	109.06		
	2.066	7.473 0	9.569 0	100.40				0	1.512 0	1.510 0	99.87		
	2.066	7.473 0	9.443 0	98.72				0	1.512 0	1.566 0	103.57		
乙酸甲酯	0	0.971 6	0.971 0	99.94	103.58	1.92	二丙酮醇	0	0.202 4	0.210 5	104.00	103.63	0.95
	0	0.971 6	0.990 1	101.90				0	0.202 4	0.210 3	103.90		
	0	0.971 6	0.990 1	101.90				0	0.202 4	0.213 2	105.34		
	0	4.858 0	5.126 0	105.52				0	1.012 0	1.055 0	104.25		
	0	4.858 0	5.081 0	104.59				0	1.012 0	1.039 0	102.67		
	0	4.858 0	5.116 0	105.31				0	1.012 0	1.035 0	102.27		
	0	7.287 0	7.652 0	105.01				0	1.518 0	1.580 0	104.08		
	0	7.287 0	7.608 0	104.41				0	1.518 0	1.568 0	103.29		

项下对照品贮备液 0.2, 1.0, 1.5 mL, 各 3 份, 加 N-甲基吡咯烷酮溶解并定容, 摇匀, 作为 50%, 100%, 150% 水平准确度供试品溶液, 精密量取各准确度供试品溶液 1 μ L, 按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图, 计算各溶剂回收率及 RSD。结果见表 3。

2.4 样品中残留溶剂检测

取 3 批(批号分别为 A74190301, A74190302, A74190303) 样品, 按 2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1 项下色谱条件进样测定, 结果 3 批样品中乙醇的检出量分别为 0.17%, 0.16%, 0.19%, 丙酮的检出量分别为 0.20%,

0.17%, 0.21%, 其余溶剂均未检出。

3 讨论

3.1 限度拟订

参考 2020 年版《中国药典(四部)》通则 0861 残留溶剂测定法^[16], 拟订甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸的控制限度分别为 0.3%, 0.5%, 0.5%, 0.5%, 0.5%; 《中国药典》及相关指导原则中均未收载乙酸甲酯、异丙叉丙酮及二丙酮醇的控制限度, 也未查到相关毒性数据, 且经 Derek 和 Sarah 基因毒性预测软件预测, 三者均归属 Class 5, 故依据 ICH M7^[17], 可按一般杂质控制。

其中,乙酸甲酯限度参考乙酸乙酯限度拟订为0.5%;异丙叉丙酮及二丙酮醇均未查到已有限度的相似化合物,参考ICH Q3A^[18],将二者按非特定杂质进行控制,限度均拟订为0.1%。

3.2 色谱柱选择

本品待测溶剂同时包含醇类、酯类及酸类化合物,故选用中等极性色谱柱DB-624。曾考察DB-624石英毛细管柱(30 m×0.53 mm,3.00 μm),结果样品中空白溶剂杂质峰干扰异丙叉丙酮和二丙酮醇的检测,则选用相同型号不同规格的DB-624石英毛细管柱(60 m×0.53 mm,3.00 μm),色谱柱长度增加可改善各成分间的分离度,各待测溶剂间分离度良好,峰形良好,且空白溶剂杂质峰不干扰杂质检测。

3.3 溶剂选择

阿普米司特在水及*N,N*-二甲基甲酰胺中溶解性较差,在二甲基亚砜和*N*-甲基吡咯烷酮中溶解性较好,均可满足0.1 g/mL的质量浓度要求。前期试验结果显示,以二甲基亚砜为溶剂,二丙酮醇与二甲基亚砜未能达到有效分离,且二丙酮醇的峰形较差;以*N*-甲基吡咯烷酮为溶剂,二丙酮醇与*N*-甲基吡咯烷酮分离度良好,且峰形良好,故选择*N*-甲基吡咯烷酮为溶剂。

3.4 进样方法选择

本品待测溶剂异丙叉丙酮沸点为129℃,二丙酮醇沸点为166℃,沸点均较高。曾考察顶空进样,为保证高沸点溶剂灵敏度,选择顶空平衡温度为170℃,结果二丙酮醇回收率低于85%,表明经较长时间的热平衡,与样品基质间发生相互作用,干扰了残留的检测。选择直接进样,避免了二丙酮醇与样品基质间长时间在较高温度下的相互作用,无热降解峰干扰,回收率均符合要求,且方法简便,故选择直接进样。

3.5 方法评价

本研究中的方法准确可靠、灵敏度高、耐用性良好,可满足各残留溶剂的检测要求。多批次生产规模样品中仅检出乙醇和丙酮,且检出量均符合拟订控制限度,其他残留溶剂均未检出。

参考文献

[1] ZHANG R, LI H, ZHANG XL, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of tetrahydroisoquinolines derivatives as novel, selective PDE4 inhibitors for antipsoriasis treatment [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 211 : 113004.
[2] ZHANG QN, DURIG T, BLASS B, et al. Development of an amorphous based sustained release system for apremilast a selective phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2022, 615: 121516.
[3] TSAI YF, CHEN CY, YANG SC, et al. Apremilast ameliorates acute respiratory distress syndrome by inhibiting neutrophil -

induced oxidative stress [J]. Biomedical Journal, 2023, 46(4): 100560.

- [4] AL - HARBI NO, IMAM F, AL - HARBI MM, et al. Protective effect of Apremilast against LPS - induced acute lung injury via modulation of oxidative stress and inflammation [J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2022, 29(5): 3414 - 3424.
[5] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q6A: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances [EB/OL]. (1999 - 10 - 06) [2023 - 08 - 15]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A_Guideline.pdf.
[6] 李慧义, 魏京京, 朱维华. 艾拉莫德原料药中残留溶剂检测方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2004, 24(4): 422 - 424.
[7] 陈悦, 冯婧. 盐酸丁咯地尔原料药中残留溶剂检测方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(3): 486 - 489.
[8] 程奇蕾, 张德瑞, 李慧义. 盐酸西替利嗪中残留溶剂检查方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(8): 1355 - 1358.
[9] 焦旭雯, 陈华, 梁蔚阳. 顶空气相色谱法测定单磷酸阿糖腺苷原料药中5种残留溶剂 [J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3408 - 3410.
[10] 唐翎, 张婷. HS-GC法测定消旋酮异亮氨酸钙原料药中的4种残留溶剂 [J]. 中国药房, 2016, 27(21): 2998 - 3000.
[11] 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.
[12] 张轶华, 于洲, 王柳, 等. 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 [J]. 中国药业, 2021, 30(16): 85 - 88.
[13] 季秀丽, 王苏璇, 陈芳, 等. 气相色谱法检测阿立哌唑原料中有机溶剂残留 [J]. 中国药业, 2022, 31(2): 65 - 67.
[14] 李玥琦, 张国林, 邢以文, 等. 顶空进样气相色谱内标法测定注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的残留溶剂 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 373 - 377.
[15] 张西如, 孙婷, 王琛, 等. 顶空气相色谱法同时测定保泰松原料药中6种溶剂残留量 [J]. 中国药房, 2019, 30(6): 780 - 784.
[16] 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: 116 - 120.
[17] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH M7 (R2): Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. (2023 - 04 - 03) [2023 - 08 - 15]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_Guideline_Step4_2023_0216_0.pdf.
[18] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q3A (R2): Impurities in new drug substances [EB/OL]. (2006 - 10 - 25) [2023 - 08 - 15]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>.

(收稿日期: 2023 - 02 - 24; 修回日期: 2023 - 09 - 13)