

中图分类号: R927.2; R972<sup>+</sup>.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)11-0090-04  
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2026.11.016



# 气相色谱法同时测定缬沙坦关键起始物料正戊酰氯中 丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸含量

权 静<sup>1</sup>, 严相平<sup>1</sup>, 张凯伦<sup>2</sup>

(1. 南京科技职业学院生命健康学院, 江苏 南京 210044; 2. 江苏新瑞药业有限公司, 江苏 南通 226532)

**摘要:**目的 建立同时测定缬沙坦关键起始物料正戊酰氯中的丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸含量的气相色谱(GC)法。方法 色谱柱为DB624 6% 氰丙基-94% 聚二甲基硅氧烷毛细管柱(30 m × 0.32 mm, 1.80 μm), 流速为3.0 mL/min, 载气为N<sub>2</sub>, 气化室温度为220 °C, 检测器温度为250 °C, 柱温起始温度为70 °C, 以10 °C/min的速率升至200 °C, 维持2 min, 分流比为20:1, 进样量为1 μL。结果 丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸的质量浓度分别在20~100 μg/mL、20~100 μg/mL、100~500 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好( $r > 0.992, n = 6$ ); 定量限分别为10.08, 10.31, 26.08 μg/mL, 检测限分别为5.04, 5.16, 13.04 μg/mL; 精密度的RSD均低于5%; 稳定性试验的最大偏差均低于1.0%; 平均加样回收率分别为98.36%, 101.40%, 98.42%, RSD分别为5.43%, 5.58%, 4.98% ( $n = 9$ )。3批正戊酰氯中上述3种成分的含量分别为0.13%~0.20%、0.11%~0.34%、0.15%~0.20%。结论 所建立的方法操作简便、结果准确, 可用于同时测定正戊酰氯中丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸的含量。拟订正戊酰氯中丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸含量分别不得超过0.2%, 0.2%, 0.5%。

**关键词:** 气相色谱法; 缬沙坦; 正戊酰氯; 丙酰氯; 正丁酰氯; 正戊酸

## Simultaneous Determination of Propionyl Chloride, Butyryl Chloride, and Valeric Acid in the Key Starting Material (n-Valeryl Chloride) of Valsartan by GC

QUAN Jing<sup>1</sup>, YAN Xiangping<sup>1</sup>, ZHANG Kailun<sup>2</sup>

(1. College of Life and Health, Nanjing Polytechnic Institute, Nanjing, Jiangsu 210044, China; 2. Jiangsu Xinrui Pharmaceutical Co. Ltd., Nantong, Jiangsu 226532, China)

**Abstract: Objective** To establish a gas chromatography (GC) method for the simultaneous determination of propionyl chloride, butyryl chloride, and valeric acid in the key starting material (n-valeryl chloride) of valsartan. **Methods** The chromatographic column was DB624 6% cyanopropyl-94% polydimethylsiloxane capillary column (30 m × 0.32 mm, 1.80 μm), the flow rate was 3.0 mL/min, the carrier gas was N<sub>2</sub>, the gasification chamber temperature was 220 °C, the detector temperature was 250 °C, the starting temperature of column temperature was 70 °C, and it was raised to 200 °C at a rate of 10 °C/min and maintained for 2 min, the split ratio was 20:1, and the injection volume was 1 μL. **Results** The linear ranges of propionyl chloride, butyryl chloride, and valeric acid were 20-100 μg/mL, 20-100 μg/mL, and 100-500 μg/mL ( $r > 0.992, n = 6$ ), respectively. The limits of quantification were 10.08, 10.31, and 26.08 μg/mL, respectively. The limits of detection were 5.04, 5.16, and 13.04 μg/mL, respectively. The RSD of the precision test was lower than 5%. The maximum deviation of the stability test was lower than 1.0%. The average recovery rates of propionyl chloride, butyryl chloride, and valeric acid were 98.36%, 101.40%, and 98.42%, with RSDs of 5.43%, 5.58%, and 4.98% ( $n = 9$ ), respectively. The content of the above three components in three batches of n-valeryl chloride was 0.13% - 0.20%, 0.11% - 0.34%, and 0.15% - 0.20%, respectively. **Conclusion** The established method is simple, and accurate, which can be used for the simultaneous determination of propionyl chloride, butyryl chloride, and valeric acid in n-valeryl chloride, and can ensure the quality of the finished product. The content of propionyl chloride, butyryl chloride, and valeric acid in n-valeryl chloride should not exceed 0.2%, 0.2%, and 0.5%, respectively.

**Key words:** gas chromatography; valsartan; n-valeryl chloride; propionyl chloride; butyryl chloride; valeric acid

缬沙坦为血管紧张素 II-1(AT1)型受体拮抗剂, 常联用卡托普利、硝苯地平、氨氯地平治疗高血压、慢性心力衰竭<sup>[1-2]</sup>。正戊酰氯是缬沙坦合成工艺中的中间体缬沙坦甲酯合成的关键起始物料, 其中可能含有丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸。丙酰氯和正丁酰氯可参与酰化反应, 分别生成(S)-N-丙酰基-N-[[2'-氰基

(1,1'-联二苯)-4-基]甲基}-缬氨酸甲酯和(S)-N-丁酰基-N-[[2'-氰基(1,1'-联二苯)-4-基]甲基}-缬氨酸甲酯, 反应产物进一步水解, 得缬沙坦及杂质丙酰基缬沙坦和丁酰基缬沙坦。缬沙坦与其杂质的性质极为相近, 且杂质在后续重结晶工序中的清除率较低<sup>[3-10]</sup>。其中, 丁酰基缬沙坦是缬沙坦的重要工

第一作者: 权静, 女, 硕士研究生, 教授, 研究方向为药学教育, (电子信箱)JingQuanNJPI@163.com。

艺杂质,将其作为特异杂质进行控制的限度为0.2%,作为未知杂质控制的限度为0.1%<sup>[11-12]</sup>。尽管正戊酸不会导致杂质生成,但会导致反应效率降低,也应加以控制。丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸的沸点依次递增,可通过蒸馏法精制得相应纯品<sup>[13-14]</sup>,故可通过控制正戊酰氯的纯度控制杂质含量。目前,测定酰氯类化合物的相关研究较少,且不适用于工业化生产时的快速测定<sup>[15-16]</sup>。故本研究中建立了测定正戊酰氯中丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸含量的气相色谱(GC)法。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

GC-2014型GC仪(日本Shimadzu公司);BSA224S型电子天平(德国Sartorius公司,精度为0.1mg)。

### 1.2 试剂

丙酰氯对照品(批号为20200518,含量为99.9%),正丁酰氯对照品(批号为20200722,含量为99.8%),正戊酸对照品(批号为20200815,含量为99.8%),均购自上海麦克林生化科技有限公司;正戊酰氯(襄阳市宇爵化工有限公司,批号分别为20201009,20201017,20201020);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:DB624 6%氰丙基-94%聚二甲基硅氧烷毛细管柱(30m×0.32mm,1.80μm);流速:3.0mL/min;载气:N<sub>2</sub>;气化室温度:220℃;检测器温度:250℃;柱温:

起始温度为70℃,以10℃/min的速率升至200℃,维持2min;分流比:20:1;进样量:1μL。

### 2.2 溶液制备

取丙酰氯对照品、正丁酰氯对照品、正戊酸对照品各适量,精密称定,置不同100mL容量瓶中,加甲醇溶解并定容,即得单一对照品溶液;取单一对照品溶液各0.5mL,置同一10mL容量瓶中,加甲醇定容,即得丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸质量浓度分别为1,1,5mg/mL的混合对照品溶液。取正戊酰氯0.5g,精密称定,置10mL容量瓶中,加甲醇溶解并定容,即得供试品溶液。以甲醇为空白对照溶液。

### 2.3 方法学考察

专属性试验:取2.2项下单一对照品溶液、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。结果目标峰位置无其他峰干扰,且分离度良好,表明方法专属性良好。详见图1。

线性关系考察:分别精密量取2.2项下混合对照品溶液0.2,0.4,0.5,0.6,0.8,1.0mL,置不同10mL容量瓶中,加甲醇定容,制成系列质量浓度的混合对照品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,以质量浓度( $X$ ,mg/mL)为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程分别为 $Y_{\text{丙酰氯}} = 79\,240 X - 507 (r = 0.997\,0, n = 6)$ , $Y_{\text{正丁酰氯}} = 103\,461 X - 449 (r = 0.992\,0, n = 6)$ , $Y_{\text{正戊酸}} = 125\,272 X - 866 (r = 0.993\,8, n = 6)$ 。结果表明,丙酰氯、正丁酰氯、正戊酰的质量浓度分别在20~

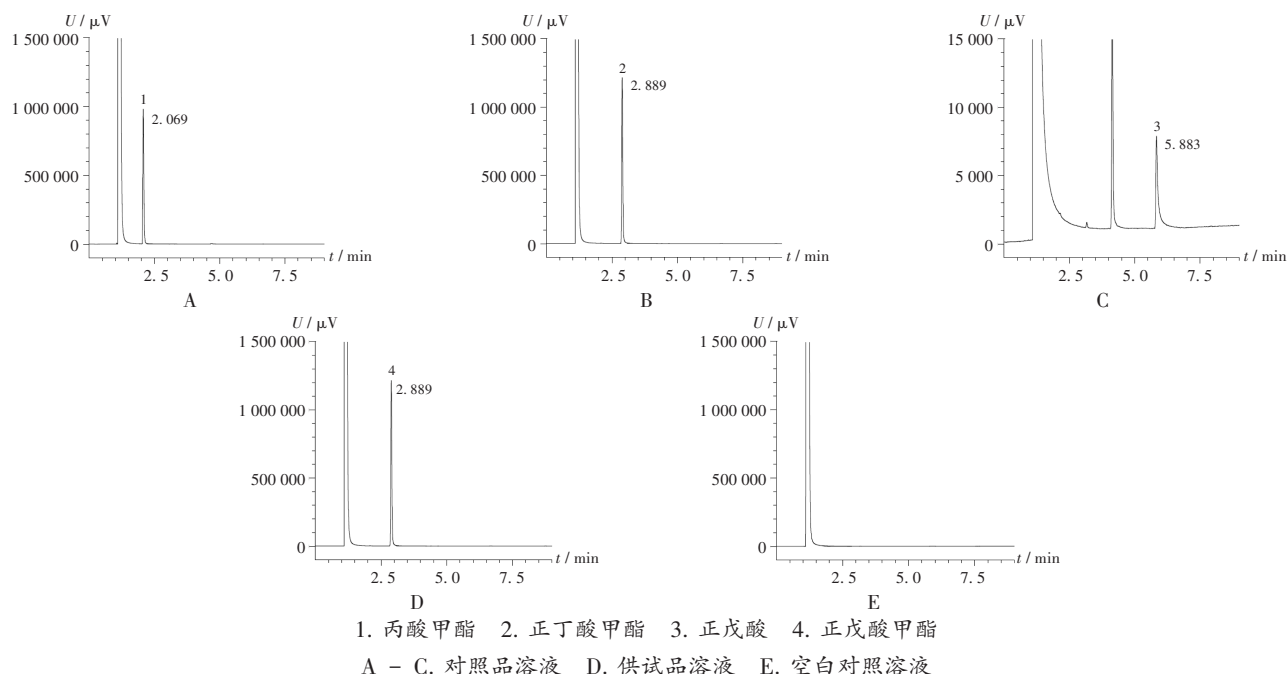


图1 气相色谱图

1. Methyl Propionate 2. Methyl butyrate 3. Valeric acid 4. Methyl valerate  
A - C. Reference solution D. Test solution E. Blank reference solution

Fig.1 GC chromatograms

100 μg / mL、20 ~ 100 μg / mL、100 ~ 500 μg / mL 范围内与峰面积线性关系良好。

定量限与检测限确定:取2.2项下混合对照品溶液适量,加甲醇逐级稀释,按2.1项下色谱条件进样测定,以3倍信噪比(S/N)和10倍S/N时的质量浓度确定各化合物的检测限和定量限。结果丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸的定量限分别为10.08, 10.31, 26.08 μg / mL, 检测限分别为5.04, 5.16, 13.04 μg / mL。

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。结果丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸峰面积的RSD分别为2.89%, 4.24%, 3.25%(n=6),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取2.2项下供试品溶液适量,分别于室温放置0, 1, 2, 4, 6, 8, 12 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果与0 h比较,丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸峰面积的最大偏差分别为0.18%, 0.15%, 0.24%,表明供试品溶液室温放置12 h内稳定性良好。

加样回收试验:取正戊酰氯0.5 g,精密称定,平行9份,置不同10 mL容量瓶中,分别加入2.2项下混合对照品溶液0.4, 0.5, 0.6 mL,各3份,加甲醇定容,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,记录峰面积,并计算回收率。结果丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸的平均回收率分别为98.36%, 101.40%, 98.42%, RSD分别为5.43%, 5.58%, 4.98%(n=9),表明方法准确度良好。

## 2.4 样品含量测定

取3批正戊酰氯(批号分别为20201009, 20201017, 20201020)各适量,精密称定,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,记录峰面积,并按外标法计算含量。结果见表1。

表1 正戊酰氯中丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸含量测定结果(%)  
Tab.1 Results of the content determination of propionyl chloride, butyryl chloride, and valeric acid in n-valeryl chloride (%)

批号	丙酰氯	正丁酰氯	正戊酸
20201009	0.20	0.34	0.15
20201017	0.13	0.11	0.16
20201020	0.18	0.22	0.20

将已知丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸含量的3批(批号分别为20201009, 20201017, 20201020)正戊酰氯按合成工艺制备缬沙坦,按2020年版《中国药典(二部)》中缬沙坦项下色谱条件<sup>[12]</sup>检测缬沙坦中的丙酰基缬沙坦和丁酰基缬沙坦的含量。结果见表2。

## 3 讨论

### 3.1 溶剂与反应条件选择

正戊酰氯、丙酰氯及正丁酰氯的化学性质均活泼,与水可快速反应生成相应的酸,其中正戊酰氯与正戊酸的色谱峰易重叠,故须确保所用溶剂无水。预试验中,以

表2 缬沙坦中丙酰基缬沙坦和丁酰基缬沙坦含量测定结果(%)

Tab.2 Results of the content determination of propionyl valsartan and butyl valsartan in valsartan (%)

批号	丙酰基缬沙坦	丁酰基缬沙坦
20201009	0.08	0.25
20201017	0.05	0.09
20201020	0.06	0.18

五氧化二磷(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)干燥乙腈为溶剂,虽能有效分离正戊酰氯与正戊酸,但酰氯化学性质极活泼,对进样针腐蚀严重,导致进样精密度差。故溶剂选择无水甲醇,使酰氯迅速、完全反应生成相应的酯后再进样测定。且室温下配制后立即进样,以乙腈为溶剂时观察到的酰氯原型的色谱峰已完全消失,代之以相应的甲酯峰。

### 3.2 杂质含量限度拟订

2020年版《中国药典(二部)》规定,缬沙坦中单个杂质的含量不得超过0.2%<sup>[12]</sup>,本研究中制备的缬沙坦仅2批(批号为20201017, 20201020)符合要求。进一步分析发现,通过酰化反应制备缬沙坦的过程中,分离纯化操作对丙酰基缬沙坦的去除效果优于丁酰基缬沙坦。为确保反应活性及终产品质量,拟订正戊酰氯中丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸含量分别不得超过0.2%, 0.2%, 0.5%。

### 3.3 方法评价

本研究中建立的方法操作简便、结果准确,可用于同时测定正戊酰氯中丙酰氯、正丁酰氯、正戊酸的含量。

### 参考文献

- [1] 刘星,唐海沁,张亚文,等.缬沙坦氨氯地平片治疗高血压有效性和安全性的系统评价[J].中华疾病控制杂志,2015,19(1):82-85.
- [2] 华小黎,赵瑛,伍三兰,等.缬沙坦与卡托普利治疗原发性高血压和慢性心力衰竭临床疗效比较的Meta分析[J].中国药师,2016,19(1):84-88.
- [3] 曾远才.缬沙坦的合成工艺研究[J].胶体与聚合物,2003,21(3):43-44.
- [4] 查岭,赵庆辉,郭海波,等.缬沙坦有关物质B的合成[J].食品与药品,2017,19(5):327-329.
- [5] 查岭,赵庆辉,郭海波,等.缬沙坦有关物质A的合成[J].海峡药学,2017,29(6):245-247.
- [6] 王玮.缬沙坦类药物中相关杂质的LC-MS/MS测定[J].当代化工研究,2024,(11):56-58.
- [7] 袁永翔,王庆庆,刘宏伟,等.缬沙坦的合成工艺研究[J].中国药物化学杂志,2014,24(02):94-96.
- [8] 王晓东,郭晔堃,潘璐,等.缬沙坦的合成[J].中国医药工业杂志,2012,43(6):416-418.
- [9] 邹江,杨琰,鲁峰,等.抗高血压药缬沙坦的新合成方法[J].化学试剂,2009,31(4):303-304.
- [10] 殷静,郭拥政,陈永晨,等.L-缬氨酸甲酯盐酸盐中杂质与缬沙坦中有关物质的关系[J].中国医药工业杂志,