

顶空法测定头孢匹胺钠中的溶剂残留^{*}

王喜梅, 李晓燕, 周海云, 黄仲立

(中山大学测试中心, 广东 广州 510275)

摘要: 采用顶空气相色谱法对头孢匹胺钠中的残留溶剂 DMF 进行测定。使用熔融石英毛细管柱 HP-INNOWax (30 m×0.25 mm×0.25 μm); 检测器 FID; 载气 N₂; 程序升温: 初始温度为 60 ℃, 以 20 ℃/min 的速度升温至 100 ℃, 停留 2 min, 以 10 ℃/min 的速度升温至 120 ℃, 再以 40 ℃/min 的速度升温至 200 ℃, 结束。进样口温度: 220 ℃; 检测器温度: 250 ℃; 进样体积: 1 mL, 分流比为 20:1; 溶剂残留用外标法测定, 分析结果表明, 该方法对 DMF 的检测限量为 0.004 g/L, 回收率为 102%, 相对标准偏差为 5.4%。该方法操作简单、快速、灵敏、重现性好。

关键词: 气相色谱; 顶空; 溶剂残留; 头孢匹胺钠

中图分类号: O657.7⁺¹ **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2004) 04-0122-03

头孢匹胺钠 (ceftipamide sodium), 又名先福吡兰 (ceftipran) 是第四代头孢菌素类抗生素^[1], 对 G⁺ 球菌及 G⁻ 杆菌均有广谱抗菌性, 尤其对绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌具有很强的抗菌力^[2]。临床上多用于呼吸道感染、尿路、胆道、妇科、败血症、腹膜炎、外科等各种感染^[3]。在其生产工艺中使用了 DMF, DMF 是有毒物质, 对人体和环境有潜在的毒害, 因此《中国药典》中把它列为第二类溶剂, 即应该限制使用的溶剂, 规定限度为 0.088%, 为确保用药安全, 在药物报批、生产过程都要严格控制其残留量。常见的残留量分析方法有顶空气相色谱法^[4,5]、气-平衡法^[6]、二硫化碳萃取法^[7]等。迄今为止, 未见报导头孢匹胺钠中有机溶剂残留的测定方法, 本文建立了顶空气相色谱测定头孢匹胺钠中 DMF 的方法, 在顶空瓶内, 当加热到气-液两相平衡后, 抽取气相部分进行 GC 分析。结果表明, 该方法操作简单、快速、灵敏、重现性好, 检测结果均符合新药检测的要求。

1 实验方法和仪器

1.1 仪器与试剂 美国 Varian CP 3800 气相色谱仪, FID 检测器。10 mL 顶空瓶。N, N'-二甲基甲酰胺 (DMF) 和二甲基亚砜 (DMSO) 均为色谱纯。头孢匹胺钠样品由海南某生物制品研究所提供, 批号为 20020503。

1.2 色谱条件 熔融石英毛细管柱: HP-INNOWax (30 m×0.25 mm×0.25 μm); 进样口温度: 220 ℃; 检测器温度: 250 ℃; 进样体积: 1 mL, 分流比为

20:1; 程序升温: 初始温度为 60 ℃, 以 20 ℃/min 的速度升温至 100 ℃, 停留 2 min, 以 10 ℃/min 的速度升温至 120 ℃, 再以 40 ℃/min 的速度升温至 200 ℃, 结束。

1.3 顶空条件 分别取标准溶液或样品溶液 3.0 mL 于 10 mL 顶空瓶中, 用 PTFE/硅橡胶密封垫密封, 于另一 GC 恒温箱中, 80 ℃恒温加热 20 min, 然后用气密针抽取 1.0 mL 顶空瓶气相部分, 注入色谱仪进行分析。

1.4 标准溶液以及样品溶液的配制 标准溶液的配制: 用 DMSO 分别配制 DMF 含量为 0.005, 0.012, 0.06 和 0.1 g/L 的系列标准溶液。然后按“1.3”进行顶空实验, 每个浓度点进行 3 个平行试验, 同时做 DMSO 空白实验。

样品溶液的配制: 精确称取 1 g (精确到 0.002 g) 头孢匹胺钠, 用 DMSO 溶解定容至 10.0 mL。然后按“1.3”进行顶空实验。

1.5 回收率 采用添加法向头孢匹胺钠样品中添加 DMF 标准溶液进行回收率实验。称取 1 g 样品 (精确到 0.002 g), 添加一定量的 DMF, 用 DMSO 溶解定容至 10.0 mL, 最后配成含 DMF 为 0.01 g/L 的样品溶液。然后按“1.3”进行顶空分析, 重复做 3 次。

2 结果与讨论

2.1 平衡温度以及时间的优化 样品的平衡温度与被测组分的蒸汽压有直接关系。选取浓度为 0.1 g/L 的标准溶液 3.0 mL 于 10 mL 顶空瓶中, 用

* 收稿日期: 2003-12-25

作者简介: 王喜梅 (1968 年生), 女, 工程师; E-mail: puiarc12@zsu.edu.cn

PTFE/硅橡胶密封垫密封, 分别在 40, 80, 120 °C 温度下平衡 30 min, 然后每次用气密针抽取 1.0 mL 顶空瓶气相部分, 注入色谱仪进行分析。实验结果发现, 温度越高, 峰面积越大, 即分析灵敏度就越高。这是由于温度越高, 蒸汽压越高, 顶空气体的浓度越高造成的。本实验是手动顶空进样, 如果平衡温度过高, 顶空瓶的耐压和气密性都会有问题; 而且平衡温度与室温相差太大, 一是增加实验人操作的难度, 二是取样过程的温度变化使实验数据的重复性降低; 另外, 还要考虑样品性质, 既要保证样品被测组分的汽化, 又要减少挥发性干扰物质, 所以本方法选择平衡温度为 80 °C。

平衡时间本质上取决于被测组分从试样基质到气相的扩散速度。不同的样品, 扩散速度不尽相同。各取浓度为 0.1 g/L 的标准溶液 3.0 mL 于 10 mL 顶空瓶中, 用 PTFE/硅橡胶密封垫密封, 在 80 °C 恒温箱中分别平衡 10, 20, 30, 40 min, 然后每次用气密针抽取 1.0 mL 顶空瓶气相部分, 注入色谱仪进行分析。实验表明, 当平衡时间超过 20 min 时, 峰面积基本不再增加, 故选择平衡时间为 20 min。

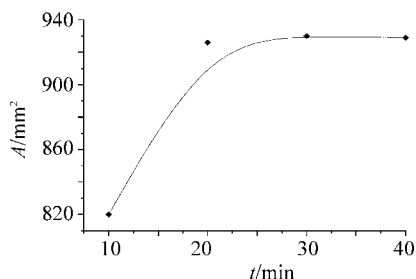


图1 平衡时间对峰面积的影响

Fig. 1 Effect of equilibrium time on peak area

2.2 精密度、线性范围、检测限和回收率 在上述顶空色谱条件下, 取含 DMF 质量浓度为 0.06 g/L 的标准溶液重复“1.3”的步骤做五个平行样, 取各次的保留时间和峰面积分别计算相对标准偏差, DMF 的保留时间为 5.2 min, RSD=0.03%, 峰面积的相对标准偏差 RSD=5.4%。

DMF 在 0.005~0.1 g/L 范围内峰面积 (y) 与质量浓度 (x) 呈良好的线性关系: $y = 9110x + 15.466$; $r = 0.9972$ 。

取含 DMF 0.005 g/L 的 DMSO 溶液, 按上述顶空条件平衡和进样, 用所得峰高与噪声峰高的 3 倍计算, 得出 DMF 最低检测浓度为 0.004 g/L。

按“1.5”用添加法进样, 取 3 次结果的峰面积平均值, 计算出 DMF 的平均回收率为 102%。

2.3 样品分析 在上述方法和色谱条件下, 对样品重复进样 3 次, 记录色谱图。由线性方程计算出样品溶液中残留溶剂的浓度, 乘上样品溶液的体积, 再除以所称样品的质量, 即得出样品中残留溶剂的百分含量。所送检样品未检测出 DMF 残留, 报结果为小于 0.005%, 符合《中国药典》的规定 ($< 0.088\%$)。

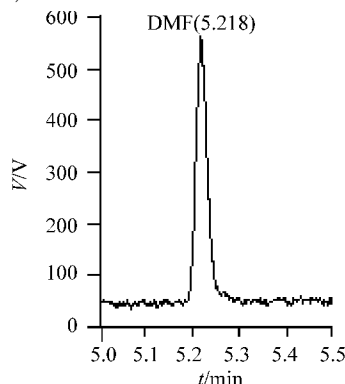


图2 溶剂 DMF 的色谱图

Fig. 2 Chromatogram of DMF

3 结论

通过对实验条件的优化以及实际样品的检测, 得到了一个短时间内完成包括样品处理和色谱分析在内的测定溶剂 DMF 残留的顶空方法。此方法免除冗长烦琐的样品前处理过程, 避免添加有机溶剂对分析造成的干扰从而减少对色谱柱及进样口的污染, 此外, 此方法的检测灵敏度高, 重现性好, 完全适用于头孢匹胺钠的溶剂 DMF 残留的测定。

参考文献:

- [1] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 63.
- [2] 周乐, 王明星, 吴昊, 等. 头孢匹胺的体外抗菌作用[J]. 中国抗生素杂志, 1997, 22: 275.
- [3] 佃少娜, 江映珠, 陈奇. 头孢匹胺钠在腹膜透析液中的稳定性考察[J]. 广东药学, 2000, 10(4): 36.
- [4] 王小珍. 顶空一气相色谱法分析水中的挥发性苯系物[J]. 石油化工, 2001, 30(1): 48-50.
- [5] KOLB B. Headspace sampling with capillary columns[J]. J Chromatography A, 1999, 842: 163-205.
- [6] 张爱丽, 周集体, 王栋, 等. 降低二硫化碳萃取液中痕量苯检出下限的气相色谱法[J]. 色谱, 1999, 17(6): 598-599.

(下转第 127 页)

- [2] BERNY H, BSIRI N, CHARBIT J J. 1, 4-Dimethoxy-9 (10H) acridinone derivatives. Synthesis, DNA binding studies and trypanocidal activity[J] . *Azneimittelforschung*, 1992, 42(5) : 674—679.
- [3] PELLÓN R F, CARRASCO R, MÁRQUEZ T. Use of N,N-dimethylformamide as solvent in the synthesis of N-phenylanthranilic acid[J] . *Tetrahedron Lett*, 1997, 38 (29) : 5107—5110.
- [4] CADDICK S. Microwave assisted organic reactions[J] . *Tetrahedron*, 1995, 51(38) : 10403—10432.

Microwave-assisted Synthesis of Substituted Acridones

ZHOU Jin lin^{1,2}, LU Yu jin², HUANG Zhi shu², GU Lian quan^{1,2}

(1.School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat sen University, Guangzhou 510275, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Two substituted acridones were synthesized through Ullman reaction and microwave assisted PPA cyclozation. And a novel demethylation method was found.

Key words: substituted acridones; PPA; synthesis

(上接第 123 页)

Determination of Residual Solvent in Cefpiramide Sodium by Headspace GC

WANG Xi mei, LI Xiao yan, ZHOU Hai yun, HUANG Zhong li

(Instrumental Analysis and Research Center, Sun Yat sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: A method for the determination of residual solvent DMF in cefpiramide sodium by headspace gas chromatography was established. The analysis was performed on a HP-INNOWax capillary column (30 m×0.25 mm×0.25 μm) and a flame ionization detector. Nitrogen was used as carrier gas. Oven temperature was programmed as following: initially at 60 °C, raised up to 100 °C at 20 °C/min and held for 2 min, and then to 120 °C at 10 °C/min and raised up again to 200 °C at 40 °C/min. The total run time was approximately 8 min. The temperatures set for injector and FID detector were 220 °C and 250 °C respectively. Injection volume was 1 mL in split mode (1 : 20 ratio) . The assay of residual solvent was calculated according to the external standard method. DMF was not found in the sample of cefpiramide sodium. There was a good linear relationship for DMF ($r=0.9972$) within the range from 0.005 to 0.1 g / L. The detection limit of DMF was 0.004 g / L. The average recovery was 102%. The relative standard deviation of the residue was 5.4%.

Key words: gas chromatography; headspace injection; residual solvent; cefpiramide sodium