

气相色谱法测定磺胺多辛中的冰醋酸 和 N,N-二甲基甲酰胺残留

井 玥,王 刚,张爱莲,盛晓玲,龚祝南

(南京师范大学生命科学学院,江苏 南京 210046)

[摘要] 目的: 建立磺胺多辛原料药中冰醋酸、N,N-二甲基甲酰胺(DMF) 有机溶剂残留量的气相色谱测定方法. 方法: 样品用甲醇溶解后,在 DB-WAX 毛细管柱(30 m×0.32 mm×0.5 μm) 上实现分离(FID 检测器). 结果: 2 种溶剂残留均达到良好分离,冰醋酸和 DMF 线性范围分别为 $Y=3.5657X+4.0784$ ($r=0.9993$)、 $Y=7.2489X-7.4889$ ($r=0.9996$) 精密度 RSD 分别为 1.8%、3.3%,回收率分别为 99.7%、100.1%,检测限分别为 35.46 ng/mL、66.5 ng/mL. 结论: 本方法准确、可靠、灵敏度高,适用于磺胺多辛中冰醋酸与 N,N-二甲基甲酰胺残留量的检测.

[关键词] 磺胺多辛,冰醋酸,N,N-二甲基甲酰胺,毛细管气相色谱,残留

[中图分类号] R927.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2012)02-0093-04

Determination of Residual Acetic Acid and N,N-Dimethylformamide in Sulfadoxine by Capillary Gas Chromatography

Jing Yue, Wang Gang, Zhang Ailian, Sheng Xiaoling, Gong Zhunan

(School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210046, China)

Abstract: Objective: To establish a method for the determination of residual organic solvent, acetic acid and NN-Dimethylformamide(DMF) in sulfadoxine. Method: Capillary gas chromatographic method was introduced for the determination, residual organic solvent was extracted from sulfadoxine with methanol and separated in DB-WAX capillary column with FID detector. Result: the linear relation of acetic acid and NN-Dimethylformamide was $Y=3.5657X+4.0784$ ($r=0.9993$) and $Y=7.2489X-7.4889$ ($r=0.9996$), with accuracy RSD (1.8% and 3.3%), recovery rate (99.7% and 100.1%), LOD (35.46 ng/mL and 66.5 ng/mL) respectively. Conclusion: The method was accurate, reliable and high sensitivity for determination of residual organic solvent in sulfadoxine.

Key words: sulfadoxine, acetic acid, N,N-Dimethylformamide, capillary gas chromatography, residue

磺胺多辛(周效磺胺)是一种长效磺胺,是目前磺胺类药物中,在血液中维持有效浓度时间最长的 1 种,其半衰期为 150 h,每周仅需服药 1 次.国外称为 Sulfadoxine,商品名为 Fansil 或 Fanazil,约于 1963 年应用临床.国内于 1967 年开始试制,1969 年应用于临床,1970 年 4 月于上海鉴定.

磺胺多辛生产过程中可能引入冰醋酸、N,N-二甲基甲酰胺 2 种有机溶剂,根据中国药典规定,原料中有机溶剂残留量不得超过药典中规定的限量,因此有必要建立控制这 2 种有机溶剂残留量的测定方法.冰醋酸极性大、沸点较高、色谱行为不佳,在气相色谱仪的检测响应信号很小,一般检测条件下,冰醋酸基本没有响应信号,文献检测冰醋酸多用衍生化的办法改变色谱行为^[1-2].另外,冰醋酸和 N,N-二甲基甲酰胺沸点相差较大,需采用程序升温方法进行分离,本文采用毛细管气相色谱法,结合这 2 种有机溶剂的特点,加入内标物正丁醇,使实验结果更加可靠,能准确测定出有机溶剂残留量,其方法简单、灵敏度高、准确可靠.

收稿日期: 2012-01-12.

通讯联系人: 龚祝南,教授,博士,研究方向: 天然产物化学研究. E-mail: zngong@163.com

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

岛津 GC-2010 气相色谱仪 ,AOC20i 自动进样器 ,FID 检测器 ,DB-WAX 毛细管柱(30 m × 0.32 mm × 0.5 μm) ,岛津气相色谱工作站. 磺胺多辛原料由某合作单位提供 ,N ,N-二甲基甲酰胺、醋酸及正丁醇均为分析纯 ,甲醇(色谱级 ,上海陆都化学试剂厂) .

1.2 样品处理

1.2.1 标准溶液的制备

取冰醋酸和 N ,N-二甲基甲酰胺适量 ,分别精密称定至不同容量瓶中 ,用甲醇稀释至 1 mL 含冰醋酸 0.5 mg、N ,N-二甲基甲酰胺 0.088 mg 的贮备液. 取正丁醇适量 ,精密称定 ,用甲醇稀释至 1 mL 含正丁醇 0.5 mg ,充分摇匀 ,作为内标贮备液.

精密吸取上述贮备液 1 mL ,置 10 mL 容量瓶中 ,再加入内标正丁醇贮备液 1 mL ,用甲醇稀释至刻度 ,充分摇匀 ,作为标准溶液.

1.2.2 样品制备:

取样品 0.1 g 精密称定 ,置 10 mL 容量瓶中 ,取内标正丁醇贮备液 1 mL ,用甲醇溶解并稀释至刻度 ,充分摇匀 ,作为供试品溶液.

1.3 色谱条件

色谱柱: DB-WAX 毛细管柱(30 m × 0.32 mm × 0.5 μm) ;载气: 高纯氮气 ,30 cm/sec; 燃气: 氢气 ,40 mL/min ,空气: 200 mL/min. 进样模式: 溶液直接进样 ,自动进样器自动进样量为 1 μL ,分流比为 50: 1; 柱温: 使用程序升温 ,初始温度为 100℃ ,保持 5 min ,然后以 20℃ /min 的升温速率升至 200℃ ,保持 8 min. FID 检测器 ,检测器温度: 220℃ ,进样室温度: 210℃ . 内标法定量.

2 结果与讨论

2.1 系统适用性试验

精密量取贮备溶液 1.0 mL 至 10 mL 容量瓶中 ,再加入内标贮备液 1 mL ,加甲醇稀释至刻度 ,摇匀 ,检测图谱(图 1) 及结果(表 1) 如下:

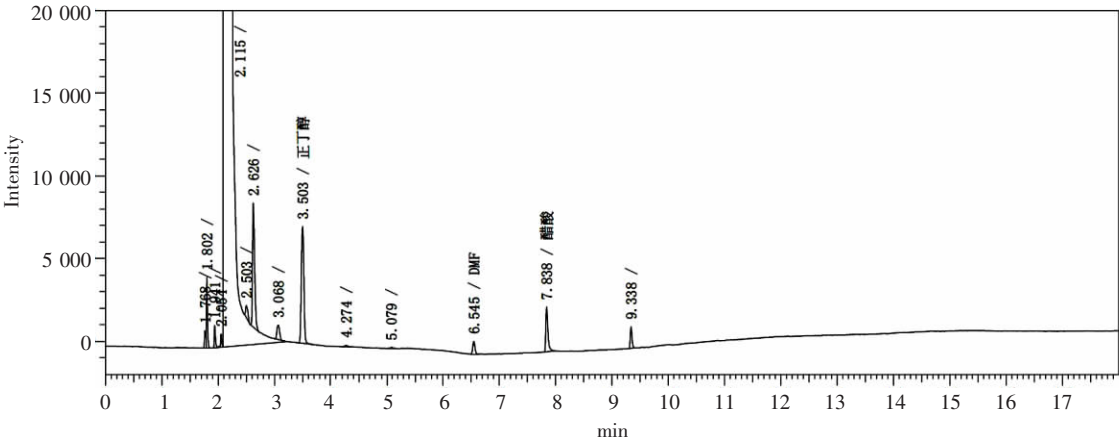


图 1 对照品溶液 GC 图

Fig.1 GC chromatograms of reference substances

表 1 系统适用性试验

Table 1 System suitability test

溶剂	理论塔板	分离度	重复性 RSD%	拖尾因子
冰醋酸	246602	4.9	1.8	1.052
N ,N-二甲基甲酰胺	136355	16.9	3.3	1.110
正丁醇(内标)	26221	19.3	1.0	1.707

结果显示, 各色谱峰之间的分离度均大于 1.5, 理论板数均大于 5 000, 符合中国药典 2010 年版 2 部附录的有关规定。

2.2 稳定性

取上述按“1.2”项方法制得标准溶液及其供试品溶液, 室温放置后, 分别: (0, 1, 2, 4, 8, 12, 24) h, 取 1 μ L 注入色谱仪分析, 结果表明在 24 h 内标准溶液及供试品溶液均稳定。

2.3 线性关系考察

精密量取标准贮备液 (0.2, 0.4, 0.6, 1.0, 1.5, 2.0) mL 至 10 mL 容量瓶中, 再分别加入内标正丁醇贮备溶液 1.0 mL, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得到系列标准溶液。进样测定, 以待测物浓度 (C) 与内标溶液浓度 (C) 之比为横坐标, 相应峰面积 (A) 与内标溶液 (A) 之比为纵坐标, 进行线性回归, 得冰醋酸和 N,N-二甲基甲酰胺的线性方程分别为 $Y = 3.5657X + 4.0784$ ($r = 0.9993$), $Y = 7.2489X - 7.4889$ ($r = 0.9996$)。结果表明冰醋酸在 10 μ g/mL ~ 75 μ g/mL, N,N-二甲基甲酰胺在 1.76 μ g/mL ~ 13.2 μ g/mL 的浓度范围内呈现较好的线性关系。

2.4 精密度

取标准溶液, 连续进样 6 次, 结果冰醋酸峰面积的 RSD 为 1.8%, N,N-二甲基甲酰胺峰面积的 RSD 为 3.3%。

2.5 加样回收率

精密称取同一批已知残留量的磺胺多辛样品 0.1 g (3 份), 置 10 mL 容量瓶中, 分别精密加入标准贮备液 0.8 mL、1.0 mL、1.2 mL, 加入内标溶液 1.0 mL, 用甲醇溶解稀释至刻度。按上述色谱条件进行测定, 计算回收率, 冰醋酸、N,N-二甲基甲酰胺平均回收率分别为 99.7%、100.1%。

2.6 最低检测限

逐步稀释贮备溶液, 按上述色谱条件进样, 冰醋酸、N,N-二甲基甲酰胺的检测限 ($S/N = 3$) 分别为 35.46 ng/mL、66.5 ng/mL。

2.7 样品测定

按“1.2”及“1.3”项方法操作, 测定 4 批样品中冰醋酸、N,N-二甲基甲酰胺残留量, 检测图谱 (图 2) 及结果 (表 2) 如下:

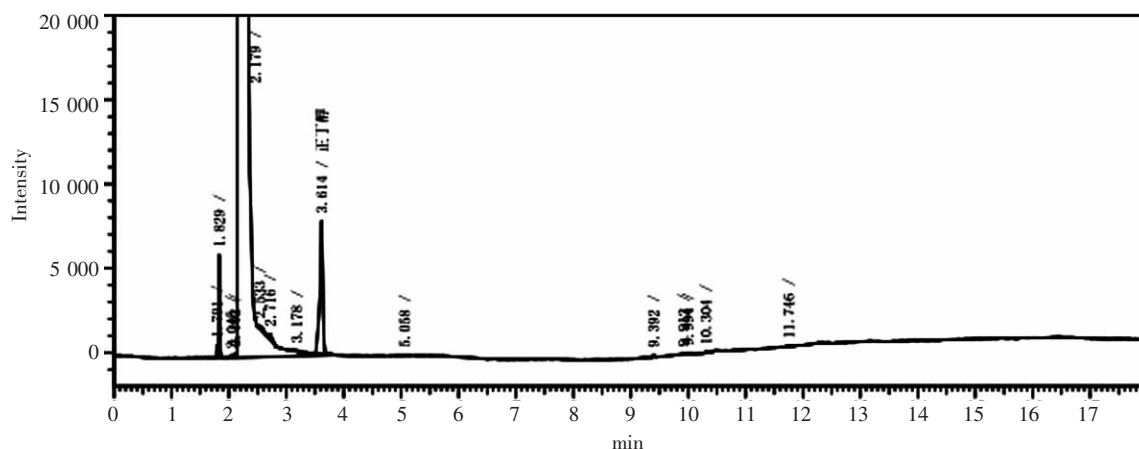


图 2 样品溶液 GC 图

Fig.2 GC chromatograms of the sample solution

表 2 磺胺多辛中冰醋酸、N,N-二甲基甲酰胺测定结果 / %

Table 2 Results of residual organic solvents determination in sulfadoxine

溶剂	批号				规定限量 / ppm
	090701	090702	090703	100410	
冰醋酸	未检出	未检出	未检出	未检出	0.5
N,N-二甲基甲酰胺	未检出	未检出	未检出	未检出	0.088

3 结论

磺胺多辛是一个老品种,中国药典 2010 年版没有要求对其有机溶剂残留进行检测,建立一种快速检验此原料有机溶剂残留的方法可以大大加强其质量控制,有效保证该品种的安全使用。磺胺多辛在很多有机溶剂中溶解度不高,经过筛选,选择甲醇和 DMSO 溶解磺胺多辛,在检测过程中发现 DMSO 和待测物 N,N-二甲基甲酰胺不能有效地分离,最终选择甲醇作为溶剂,在程序升温条件下,冰醋酸和 N,N-二甲基甲酰胺能实现有效分离。毛细管气相色谱结合内标法体现出准确、可靠、灵敏度的特点,能够很好地检验出 2 种有机溶剂残留。

2 种待测物中,冰醋酸极性较强,采用醋酸-甲醇衍生化修饰容易产生副产物,对检测结果有影响,采用非极性柱,则冰醋酸保留时间太短,不能达到有效的分离,因此根据色谱原理采用极性强的色谱柱分析冰醋酸^[3,4]。另一待测物 N,N-二甲基甲酰胺选用大口径的毛细管柱测定其有机残留^[5],但考虑冰醋酸和 N,N-二甲基甲酰胺沸点相差较大,需采用程序升温方法进行检测,经过筛选,本文采用的 DB-WAX 柱是以聚乙二醇为填料的强极性毛细管柱,直接进样,能将 2 种有机溶剂快速分离,分离效果较好,检测方法简单,检测限低,适合不同生产企业及有关检验机构对磺胺多辛进行质量控制,并为分析提供参考依据。

本文采用气相色谱法测定了磺胺多辛原料药中的冰醋酸和 N,N-二甲基甲酰胺,其精密度 RSD 分别为 1.8%、3.3%;回收率分别为 99.7%、100.1%;检测限分别为 35.46 ng/mL、66.5 ng/mL。样品测定结果显示,磺胺多辛原料药中不含冰醋酸和 N,N-二甲基甲酰胺。本文的方法测定结果准确、可靠、简单,可用于磺胺多辛中残留溶剂的测定。

【参考文献】

- [1] 胡冠九. 衍生化毛细管气相色谱法测定空气中醋酸[J]. 云南环境科学, 2000(S1): 247-248.
- [2] Wittmann G, Van Langenhove H, Dewulf J. Determination of acetic acid in aqueous samples, by water-phase derivatisation, solid-phase microextraction and gas chromatography[J]. J Chromatogr A, 2000, 874(2): 225-234.
- [3] 黄京芳,徐运,彭方,等. 毛细管气相色谱法同时测定盐酸氨溴索中乙醇、醋酸和甲苯残留量[J]. 药物分析杂志, 2005, 4: 466-468.
- [4] 刘红梅,赵阶林. 气相色谱程序升温法测定硝酸异山梨酯有机溶剂的残留量[J]. 首都医药, 2005, 12(14): 51-52.
- [5] 王存嫦,刘莲英,李添宝. 大口径石英毛细管气相色谱法测定盐酸尼非卡兰中有机残留溶剂[J]. 湘南学院学报: 自然科学版, 2004, 25(5): 58-60.

[责任编辑: 黄 敏]