

# Determination of Residual Solvent in Clofedanol by Gas Chromatography with Headspace Sampling

Lin Wang, Haihong Ding, Zhihong Zhang\*, Li Hu

Jiangsu Baozong & Baoda Pharmachem Co., Ltd., Nantong Jiangsu  
Email: [418424910@qq.com](mailto:418424910@qq.com)

Received: Jul. 10<sup>th</sup>, 2015; accepted: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2015; published: Jul. 31<sup>st</sup>, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.  
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

**Objective:** To establish a GC method for the determination of residual solvent in clofedanol. **Methods:** DB-624 chromatographic column (coated with 6% cyanopropylphenyl-94% dimethylpolysiloxane, length 30 m, I.D. 0.53 mm, film 3.0  $\mu\text{m}$ ) was adopted. The column temperature was programmed, kept at 40°C for 3 min, and then increased by 20°C/min to 240°C for 3 min. The temperature of FID detector was 250°C and the temperature of inlet was 200°C. The carrier gas was He at a flow rate of 5 mL/min. The injection volume was 1 mL. **Results:** The calibration curves of five solvents all showed good linearity in a detected concentration range ( $r > 0.9990$ ); the range of average recovery was between 96.0% and 103.0%. **Conclusion:** The method was accurate, reliable and sensitive, and can be used for assay of residual organic solvent in clofedanol.

## Keywords

GC, Clofedanol, Residual Solvent

# 顶空气相色谱法测定氯苯达诺原料药中的残留溶剂含量

王琳, 丁海宏, 张智红\*, 胡丽

\*通讯作者。

江苏宝众宝达药业有限公司, 江苏 南通  
Email: [418424910@qq.com](mailto:418424910@qq.com)

收稿日期: 2015年7月10日; 录用日期: 2015年7月23日; 发布日期: 2015年7月31日

## 摘 要

目的: 建立顶空气相色谱法检验氯苯达诺盐酸盐原料药中残留溶剂的方法。方法: 采用6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱(DB-624, 0.53 mm × 30 m, 3.0 μm), 程序升温, 初始温度40℃, 保持3 min, 以20℃/min的速率升温至240℃, 保持3 min; 氢火焰离子化检测器(FID), 检测器温度250℃, 进样口温度200℃, 载气为氦气, 流速5 mL/min, 进样体积1 mL。分流比1:1。结果: 5种有机溶剂(甲醇、乙醇、乙腈、苯、甲苯)进样浓度与峰面积呈良好线性关系, 相关系数均大于0.9990, 加样回收率在96.0%~103.0%之间。结论: 此法准确可靠, 灵敏度高, 可用于氯苯达诺中残留溶剂的测定。

## 关键词

顶空色谱法, 氯苯达诺, 残留溶剂

## 1. 引言

氯苯达诺除有中枢性镇咳作用外, 还有抗组织胺作用和阿托品样作用, 能减轻支气管痉挛和粘膜充血性水肿。适用于呼吸道急性感染引起的干咳或阵咳, 常与祛痰药合用。在氯苯达诺的合成过程中用的溶剂有苯、甲苯、甲醇、乙醇、乙腈, 这些溶剂在成品中不可避免的会残留, 根据中国药典及 ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), 人用药品注册技术要求国际协调会)对溶剂残留有限度规定, 故本文研究了测定氯苯达诺残留溶剂含量的方法。

## 2. 仪器与试剂

Agilent 7890N 气相色谱仪(美国安捷伦); Agilent 7694E 顶空进样器(美国安捷伦); 毛细管柱: DB-624 (30 m × 0.53 mm, 3.0 μm); 苯、甲苯、无水甲醇、乙醇、乙腈均为分析纯, N,N-二甲基甲酰胺(以下简称 DMF)为色谱纯; 氯苯达诺(生产单位为江苏宝众宝达药业有限公司, 批号: 1041210001、1041210002、1041210003)。

## 3. 方法与结果

### 3.1. 溶液制备

对照储备溶液制备: 精密称取乙腈 205 mg, 甲苯 445 mg, 无水甲醇 1500 mg, 无水乙醇 2500 mg, 苯溶液(1 mg/mL) 1.0 mL, 置于 100 mL 容量瓶中, 用 DMF 水溶液(10→100)稀释至刻度, 摇匀。

对照溶液制备: 精密移取 1.0 mL 对照储备溶液于 100 mL 容量瓶中, 加 DMF 水溶液(10→100), 稀释至刻度, 摇匀即得, 精密移取 10.0 mL 置于顶空瓶中。

供试品溶液制备: 取氯苯达诺约 0.5 g, 精密称定, 加 DMF 水溶液(10→100) 10 mL, 溶解, 作为供试品溶液。

### 3.2. 色谱条件

DB-624 毛细管柱, FID (火焰离子化, Flame ionization Detector) 检测器, 检测器温度 250℃, 进样口温度 200℃; 载气为氦气, 纯度 99.99%, 流速 5 mL/min; 采用程序升温, 初始温度 40℃, 保持 3 min, 以 20℃/min 的速率升温至 240℃, 保持 3 min; 顶空瓶平衡温度 80℃, 平衡时间 25 min, 进样量 1 mL; 定量环温度 120℃, 传输线温度 130℃ [1]。

### 3.3. 系统适用性与精密度试验

记录色谱图, 5 种溶剂分离度良好, 见图 1, 经验证出峰顺序为甲醇、乙醇、乙腈、苯、甲苯; 各峰之间的分离度依次为 2.2、10.6、10.6、12.0、8.1, 分离度均大于 1.5, 色谱峰完全分离; 其峰面积的相对标准偏差(RSD)分别为 4.4%、4.5%、3.7%、2.5%、8.1%, 峰保留时间的相对标准偏差(RSD)分别为 0.02%、0.01%、0.01%、0.01%、0.02%, 表明仪器精密度良好, 方法重现性好。

### 3.4. 线性关系及检测限试验

分别精密量取对照品贮备液 200  $\mu$ l, 150  $\mu$ l, 100  $\mu$ l, 50  $\mu$ l, 10  $\mu$ l, 5  $\mu$ l, 置于顶空进样瓶中, 再分别精密量取 10 mL DMF 水溶液(10 $\rightarrow$ 100), 混匀, 按 3.2 项下的色谱条件进样, 记录色谱图, 以浓度(C)对峰面积(A)进行线性回归, 结果见表 1。

通过逐级稀释降低浓度, 进样测定, 测得甲醇、乙醇、乙腈、苯、甲苯的检测限分别为 0.171  $\mu$ g/mL、0.425  $\mu$ g/mL、0.0699  $\mu$ g/mL、0.0127  $\mu$ g/mL、0.00585  $\mu$ g/mL, 折算成样品中的含量分别为 3.4  $\mu$ g/g, 8.5  $\mu$ g/g, 1.4  $\mu$ g/g, 0.03  $\mu$ g/g, 0.12  $\mu$ g/g。

### 3.5. 回收率

分别各配制测定限度的 50%, 100%, 150% 加入对照溶液的样品溶液, 按 3.2 项下的色谱条件, 按外标法计算, 甲醇、乙醇、乙腈、苯、甲苯平均回收率分别为 98.8%、99.6%、100.7%、101.8%、100.5%, RSD 分别为 5.3%、6.5%、2.8%、9.4%、7.2%。

### 3.6. 重复性试验

取同一批供试品(批号: 1041210001), 共 6 份, 按 3.1 项的方法制备供试品溶液, 按 3.2 色谱条件进样, 记录色谱图, 按外标法计算样品中甲醇、乙醇、乙腈、苯、甲苯的残留量分别为 290  $\mu$ g/g、89  $\mu$ g/g、未检出、未检出、5  $\mu$ g/g, RSD 分别为 5.6%、4.2%、未检出、未检出、5.7%。

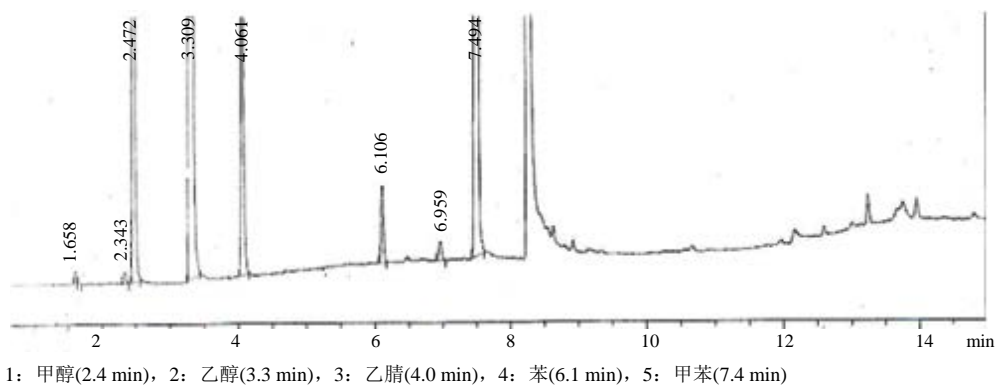


Figure 1. Reference substance chromatogram

图 1. 对照品色谱图

**Table 1. Linear regression equation and linear range determination results****表 1. 线性回归方程和线性范围测定结果**

溶剂	回归方程	线性范围/mg·mL <sup>-1</sup>	相关系数
甲醇	$Y = 696.5X - 0.3936$	0.007534~0.30134	0.9999
乙醇	$Y = 1375.7X - 0.8374$	0.01245~0.4983	0.9998
乙腈	$Y = 62285.2X - 0.6655$	0.001002~0.04008	0.9997
苯	$Y = 80352.4X - 0.0805$	0.0000575~0.0023	0.9990
甲苯	$Y = 74789.9X - 50.6322$	0.002247~0.08986	0.9991

**Table 2. Sample determination results****表 2. 样品测定结果**

溶剂	1041210001	1041210002	1041210003
甲醇	290 μg/g	374 μg/g	323 μg/g
乙醇	89 μg/g	136 μg/g	98 μg/g
乙腈	未检出	未检出	未检出
苯	未检出	未检出	未检出
甲苯	5 μg/g	0.2 μg/g	0.2 μg/g

### 3.7. 样品测定

取氯苯达诺 3 批(批号: 1041210001、1041210002、1041210003), 按 3.1 项的方法制备供试品溶液, 按 3.2 色谱条件进样, 记录色谱图, 按外标法计算样品中各溶剂的残留量, 3 批样品的测定结果见表 2。

## 4. 小结

### 4.1. 平衡温度的选择

通常较高的平衡温度可提高灵敏度, 减少平衡时间, 但通过高温度会导致供试品及残留溶剂分解或发生其他变化, 还可引起顶空的耐压和气密性等问题, 增大分析误差。本文预试一系列温度, 80℃ 比较适宜[2]。

### 4.2. 平衡时间的选择

考察了 20 min, 25 min, 30 min, 40 min 等不同平衡时间对结果的影响, 表明了 30 min 后峰面积基本不再增大, 故选择 30 min 为平衡时间。

## 参考文献 (References)

- [1] 陈晶晶 (2012) 几种原料药中有机溶剂残留量的测定方法研究. 硕士学位论文, 湖北中医药大学, 武汉.
- [2] 刘冬 (2007) 顶空气相色谱法用于药物中残留溶剂检测的研究. 硕士学位论文, 北京中医药大学, 北京.