

顶空气相色谱法同时测定新药 CBT108 中 12 种残留溶剂

胡美晨¹ 黄金文^{*1} 黄磊磊¹ 谢达¹ 朱阳斌²
王琳² 王天兴³ 吴范宏^{*1}

¹(上海应用技术大学,化学与环境工程学院制药工程研究室,上海 201418)

²(上海华理生物医药有限公司,上海 201418) ³(浙江野风药业有限公司,上海 201418)

摘 要 采用顶空气相色谱技术,建立了同时测定新药 CBT108 中 12 种残留溶剂的方法。优化了平衡加热时间和程序升温时间以及制样的溶剂,并通过验证确定了本方法的合理性、准确性和可行性。在优化的实验条件下,采用 DB-624 型毛细管柱(6% 氰丙基苯基-94% 二甲基聚硅氧烷为固定液,30 m×0.53 mm×3.0 μm)分离、氢火焰离子化检测器检测、内标法定量的分析方案,实现了甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、庚烷、甲苯和四氯化碳共 12 种残留溶剂的同时分离与测定。12 种溶剂在各自的范围内线性关系良好,线性相关系数(R^2)均>0.997;以 10 倍信噪比确定方法定量限,以 3 倍信噪比确定方法检出限,分别为:甲醇 0.024 μg/mL、0.0072 μg/mL;乙醇 0.1 μg/mL、0.012 μg/mL;乙醚 0.01 μg/mL、0.005 μg/mL;丙酮 0.1 μg/mL、0.008 μg/mL;乙腈 1.025 μg/mL、0.0615 μg/mL;二氯甲烷 0.09 μg/mL、0.06 μg/mL;正己烷 0.0174 μg/mL、0.0145 μg/mL;乙酸乙酯 0.25 μg/mL、0.008 μg/mL;四氢呋喃 0.108 μg/mL、0.014 μg/mL;四氯化碳 0.16 μg/mL、0.0004 μg/mL;庚烷 0.0075 μg/mL、0.005 μg/mL;甲苯 0.0445 μg/mL、0.0014 μg/mL。在 3 个添加水平下,12 种残留溶剂的加标回收率在 90.96% ~ 108.67% 之间,相对标准偏差为 0.1% ~ 5.7%。结果表明,本法简单、快速、重现性好、准确性高,可用于实际药品中以上 12 种残留溶剂的检测,并可对其它药物中残留溶剂的检测提供参考。

关键词 顶空气相色谱法;残留溶剂;新药 CBT108;同时测定

1 引言

在药物合成反应中不可避免地会使用有机溶剂^[1,2],但是溶剂副产物残留高于安全值时,会产生毒性和致癌作用^[3,4]。国际人用药品注册技术协会(International Conference for Harmonization, ICH)要求所有药品均需经过残留溶剂的检测与控制^[1]。各国药典对药品中残留溶剂法规的制定均参考 ICH 颁布的指导原则,依据 PDE 将残留溶剂划分为四类总计 69 种^[5~7],并规定第一、二、三类残留溶剂不得高于药典规定的限量,第四类应根据生产工艺特点制定相应限量以满足 GMP 要求^[8]。基于新的毒理学研究结果,ICH 在 2002 年修订了四氢呋喃和 *N*-甲基吡咯烷酮的 PDE,并将四氢呋喃由三类溶剂改为二类溶剂。2011 年 BP 将环氧乙烷和二氧六烷不再作为残留溶剂项,而另外作为一个测定项单独列出^[9],即至今各国药典对残留溶剂的限度要求一致^[10~12]。在检测方法上,各国药典均推荐采用气相色谱法。BP 采用 AB 双系统进行测定,系统 A 主要用于定性分析,系统 B 用于定量分析;计算方法上,ChP 采用内标法和外标法两种方式,USP 和 BP 均只采用外标法^[8,11,12]。本研究所涉及残留溶剂均属前三类。

目前,残留溶剂的检测方法有差示扫描量热法^[13]、红外光谱法^[14]、核磁共振^[15]、气相色谱法^[16,17]等,这些方法除气相色谱外,专属性、灵敏度均不能达到 ICH 及各国药典的要求。气相色谱由于其高灵敏度、高分离能力,被各国推荐用于检测药物中残留溶剂^[18~21]。与直接进样和动态顶空气相色谱法相比,静态顶空气相色谱法更具优势^[3,18,19]。通过将样品中残留溶剂富集在顶空瓶上层气体中达到气-液或气-固两相平衡,直接定量取上层气体进样的方法,可使进样室在较低温度下操作,避免组分分解,减少难挥发物质对色谱系统与监测系统的干扰和污染,从而使分析过程更加简便、快速、灵敏,提高分析结

果的准确度与可重现性,目前已成为残留溶剂检测的首选方法^[2,22,23]。新药 CBT108 为上海华理生物医药有限公司与浙江野风药业有限公司联合开发的肿瘤血管靶向性抗肿瘤药物,目前已启动临床 I 期研究,其合成涉及到的残留溶剂有 12 种,分别为甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、庚烷、甲苯、四氯化碳。本研究采用静态顶空气相色谱法,内标法定量,考察了不同固定相、平衡加热时间、升温程序和制样溶剂的影响,建立了同时测定新药 CBT108 中 12 种残留溶剂的新方法。本方法快速、准确,也可作为其它药物检测残留溶剂的方法依据和技术基础。

2 实验部分

2.1 仪器及试剂

Agilent Technology GC7890A system 气相色谱仪,配有氢火焰离子化检测器(FID)以及 Agilent Technologies G1888 型顶空自动进样器(美国 Agilent 公司);QPH-300II 型氢气发生器(上海全浦科学仪器有限公司);SGK-2LB 低噪音空气泵(北京东方精华苑科技有限公司);Mettler Toledo XS105 分析天平(瑞士 Mettler 公司);20 mL 顶空进样瓶。

甲醇(纯度 99.9%)、乙醇(纯度 99.8%)、乙醚(纯度 99.7%)、丙酮(纯度 99.5%)、乙腈(纯度 99.9%)、二氯甲烷(纯度 99.5%)、正己烷(纯度 98%)、正丙醇(纯度 99.5%)、乙酸乙酯(纯度 99.5%)、四氢呋喃(纯度 99.9%)、庚烷(纯度 99%)、甲苯(纯度 99.9%)均购于美国 Dedia 公司;四氯化碳(纯度 99.5%,天津市四有精细化学品有限公司)。实验样品为上海华理生物医药有限公司生产的 CBT108。

2.2 色谱条件

6% 氰丙基苯基-94% 二甲基聚硅氧烷毛细管柱(DB624, 30 m×0.53 mm×3.0 μm; Serial No.: US8989746H)。程序升温:初始温度 40℃保持 5 min,以 10℃的速率升温至 260℃,保存 3 min;载气为氮气;FID 检测器,温度:300℃;进样口温度:220℃;分流比:25:1;柱流速:3.0 mL/min;顶空平衡温度 85℃,平衡时间 40 min;定量环温度 100℃;传输管温度 110℃;进样量:1 mL。

2.3 溶液的配制

2.3.1 溶剂及内标溶液 溶剂为 50% (V/V) *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)-水,内标溶液:取正丙醇适量,加溶剂稀释制成 50 μg/mL 的溶液,作为内标溶液。

2.3.2 对照品溶液 分别精确称取四氯化碳 4 mg,用内标溶液溶解并稀释定容至 100.0 mL;使四氯化碳浓度为 40 μg/mL;准确移取甲醇 30 mg、乙醇 50 mg、乙醚 50 mg、丙酮 50 mg、乙腈 4.1 mg、二氯甲烷 6 mg、正己烷 2.9 mg、乙酸乙酯 50 mg、四氢呋喃 7.2 mg、庚烷 50 mg、甲苯 8.9 mg 和上述浓度为 40 μg/mL 四氯化碳溶液 1.00 mL,用内标溶液稀释并定容至 100.0 mL;各有机溶剂的终浓度分别为:甲醇 300 μg/mL,乙醇 500 μg/mL,乙醚 500 μg/mL,丙酮 500 μg/mL,乙腈 41 μg/mL,二氯甲烷 60 μg/mL,正己烷 29 μg/mL,乙酸乙酯 500 μg/mL,四氢呋喃 72 μg/mL,四氯化碳 0.4 μg/mL,庚烷的浓度 500 μg/mL,甲苯 89 μg/mL,作为对照品溶液。

3 结果与讨论

3.1 系统适应性与方法专属性

取内标溶液 10 mL 置于 20 mL 顶空瓶中,密封瓶口,作为空白试验溶液定量进样 1 mL;另取甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、四氯化碳、庚烷、甲苯各 1 μL 置于 20 mL 顶空瓶中,分别进样,通过测定单一溶剂的保留时间确定混合溶剂样品各个峰的归属。另取对照品溶液 10.00 mL 至顶空瓶中,按拟定色谱条件连续进样 5 次,计算出甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、乙腈、二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、四氯化碳、庚烷、甲苯的理论塔板数均>5000、分离度均>1.5,各峰面积校正值的 RSD 在 0.3%~3.0%之间,符合药典规定各组分理论塔板数应>5000,分离度不小于 1.5,峰面积校正正值≤10%的标准^[8],对照品分离色谱图见图 1,系统适应性及专属性良好。

3.2 线性关系、定量限及检出限

分别取混合对照品溶液 1 mL,用内标溶液稀释定容至 100 mL,然后分别稀释成浓度为甲醇 0.024 ~ 600 μg/mL、乙醇 0.1 ~ 1000 μg/mL、乙醚 0.01 ~ 1000 μg/mL、丙酮 0.1 ~ 1000 μg/mL、乙腈 1.025 ~ 82 μg/mL、二氯甲烷 0.09 ~ 120 μg/mL、正己烷 0.0174 ~ 58 μg/mL、乙酸乙酯 0.25 ~ 1000 μg/mL、四氢呋喃 0.108 ~ 144 μg/mL、四氯化碳 0.16 ~ 0.8 μg/mL、庚烷 0.0075 ~ 600 μg/mL、甲苯 0.0445 ~ 178 μg/mL 的系列标准工作溶液。按上述色谱条件进样测定,以峰面积校正值(*Y*)对相应溶剂的质量浓度(*X*, μg/mL)绘制标准曲线。12 种残留溶剂在各自的浓度范围内线性关系良好。以 *S/N*=3 计算检出限 (LOD),以 *S/N*=10 计算定量限 (LOQ),结果列于表 1。

3.3 回收率

根据《中华人民共和国药典》2015 年版第四部

表 1 12 种残留溶剂的标准曲线方程、线性范围、相关系数、检出限和定量限

Table 1 Regression equation, linear range, correlation coefficient, limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) of 12 kinds of residual solvents

分析物 Analyte	线性方程 Regression equation	线性范围 Linear range (μg/mL)	相关系数 Correlation coefficient (<i>R</i>)	检出限 LOD (μg/mL)	定量限 LOQ (μg/mL)
甲醇 Methanol	$y=0.0014x+0.0501$	0.024 ~ 600	0.9998	0.0072	0.024
乙醇 Ethanol	$y=0.0017x+0.0422$	0.1 ~ 1000	0.9998	0.012	0.10
乙醚 Ether	$y=0.0331x+0.1775$	0.01 ~ 1000	0.9996	0.005	0.01
丙酮 Acetone	$y=0.0043x+0.1015$	0.1 ~ 1000	0.9998	0.008	0.10
乙腈 Acetonitrile	$y=0.0019x+0.006$	1.02 ~ 82	0.9997	0.0615	1.02
二氯甲烷 Dichloromethane	$y=0.0049x+0.0415$	0.09 ~ 120	0.9995	0.06	0.09
正己烷 <i>N</i> -hexane	$y=0.013x-0.0929$	0.017 ~ 58	0.9969	0.0145	0.017
乙酸乙酯 Ethyl acetate	$y=0.006x+0.0678$	0.25 ~ 1000	0.9998	0.008	0.25
四氢呋喃 Tetrahydrofuran	$y=0.0074x+0.0098$	0.11 ~ 144	0.9998	0.014	0.11
四氯化碳 Carbon tetrachloride	$y=0.0425x-0.0354$	0.16 ~ 0.8	0.9973	0.0004	0.16
庚烷 Heptane	$y=0.0185x-0.3055$	0.0075 ~ 600	0.9999	0.005	0.0075
甲苯 Toluene	$y=0.0295x+0.1254$	0.044 ~ 178	0.9997	0.0014	0.044

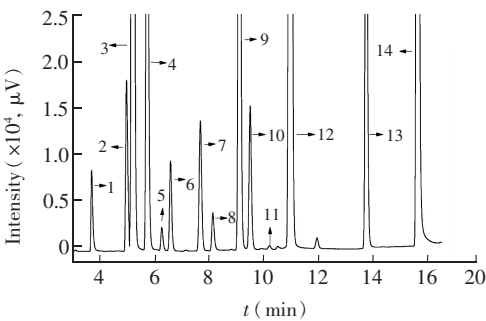


图 1 对照品分离色谱图。1. 甲醇; 2. 乙醇; 3. 乙醚; 4. 丙酮; 5. 乙腈; 6. 二氯甲烷; 7. 正己烷; 8. 正丙醇; 9. 乙酸乙酯; 10. 四氢呋喃; 11. 四氯化碳; 12. 庚烷; 13. 甲苯; 14. *N,N*-二甲基甲酰胺

Fig. 1 Chromatogram of reference materials
Peaks: 1. Methanol; 2. Ethanol; 3. Ether; 4. Acetone; 5. Acetonitrile; 6. Dichloromethane; 7. *N*-hexane; 8. *n*-propanol; 9. Ethyl acetate; 10. Tetrahydrofuran; 11. Carbon tetrachloride; 12. Heptane; 13. Toluene; 14. DMF

0861 残留溶剂测定法中的规定,12 种溶剂的残留限度值分别为:甲醇 0.3%、乙醇 0.5%、乙醚 0.5%、丙酮 0.5%、乙腈 0.041%、二氯甲烷 0.06%、正己烷 0.029%、乙酸乙酯 0.5%、四氢呋喃 0.072%、四氯化碳 0.0004%、庚烷 0.5%、甲苯 0.089%^[8]。取 9 个 20 mL 的顶空瓶,分别加入 CBT108 样品 1.0 g,移取对照品溶液浓度的 80%、100% 和 120% 各 3 份至顶空瓶中,分别进行测定。测定结果如表 2 所示,药典规定待测物的回收率应在 90% ~ 110% 之间,样品测定结果均在此范围内,可满足实际分析要求。

3.4 精密度

3.4.1 重复性 取混合对照品溶液 10 mL 置于 20 mL 顶空瓶中,密封瓶口,制备 6 份。按照上述色谱条件,连续注入气相色谱仪,记录峰面积校正值及相对标准偏差,各组分 RSD (*n*=6) 分别为:甲醇 0.8%、乙醇 0.3%、乙醚 2.0%、丙酮 0.9%、乙腈 0.6%、二氯甲烷 1.8%、正己烷 2.6%、乙酸乙酯 1.1%、四氢呋喃 1.0%、庚烷 3.0%、甲苯 1.4%、四氯化碳 2.5%。药典规定待测组分含量 0.01% 以内的重复性 RSD 可接受范围为 4%,上述检测结果表明各溶剂的检测重复性良好。

3.4.2 重现性 取混合对照品溶液 10 mL 置于 20 mL 顶空瓶中,密封瓶口,制备 6 份。分别按照上述色

表 2 加标回收实验结果

Table 2 Recovery of the method at three spiking levels

分析物 Analyte	加入值 Added ($\mu\text{g/mL}$)	回收率 Recovery (%)	相对标准偏差 RSD (%, $n=3$)	分析物 Analyte	加入值 Added ($\mu\text{g/mL}$)	回收率 Recovery (%)	相对标准偏差 RSD (%, $n=3$)
甲醇 Methano	240	104.0	4.1	正己烷 N-hexane	23.2	91.0	1.3
	300	99.7	0.3		29.0	91.6	0.7
	360	102.7	0.9		34.8	90.2	0.1
	400	103.7	5.2		400	104.2	2.2
乙醇 Ethanol	500	101.0	1.8	乙酸乙酯 Ethyl acetate	500	102.5	2.4
	600	102.9	1.0		600	105.4	0.3
	400	102.7	0.5		57.6	103.9	2.8
乙醚 Ether	500	99.5	2.4	四氢呋喃 Tetrahydro- furan	72	102.0	2.1
	600	105.4	0.7		86.4	105.2	0.3
	400	104.8	3.8		0.32	92.4	0.9
丙酮 Acetone	500	102.0	1.6	四氯化碳 Carbon- tetrachloride	0.4	92.0	1.4
	600	104.8	0.3		0.48	100.2	1.1
	32.8	101.2	5.7		400	93.2	0.7
乙腈 Acetonitrile	41.0	96.0	0.6	庚烷 Heptane	500	95.2	0.5
	49.2	100.8	2.2		600	101.9	1.2
	48.0	103.0	1.0		71.2	104.1	1.1
二氯甲烷 Dichlorometh- ane	60.0	100.2	2.9	甲苯 Toluene	89	101.8	2.9
	72.0	105.2	0.8		106.8	108.7	0.8

谱条件,连续注入气相色谱仪,由另一名分析人员在不同实验室进行测定,记录 12 份样品中的峰面积校正值及相对标准偏差。检测各组分 RSD ($n=12$) 分别为:甲醇 1.2%、乙醇 0.7%、乙醚 2.2%、丙酮 1.1%、乙腈 1.0%、二氯甲烷 2.0%、正己烷 2.5%、乙酸乙酯 1.3%、四氢呋喃 1.2%、庚烷 2.8%、甲苯 1.9%、四氯化碳 5.5%。药典规定待测组分含量 0.01% 以内的重现性 RSD 可接受范围为 8%,检测结果表明各溶剂的检测重现性良好。

3.5 分析条件的优化

3.5.1 色谱柱的选择 不同极性的固定相影响待测组分的保留时间、峰形、对称度等重要色谱参数,待测组分的沸点差异也是选择合适固定相的重要影响因素,待分离的 12 种组分包括极性与非极性溶剂,其中甲醇、丙酮、乙腈极性较大、沸点相似;使用极性毛细管柱则易导致强极性组分保留时间短、分离不好,且强极性溶剂 *N,N*-二甲基甲酰胺易干扰极性大的组分出峰;使用非极性毛细管柱虽可减少极性影响但三者沸点相似易导致分离不好。综合考虑上述因素,选择对 12 种残留溶剂、内标物与 *N,N*-二甲基甲酰胺均分离较好的中极性色谱柱 DB-624 作为本研究的分析柱。

3.5.2 顶空平衡温度及时间的选择 顶空平衡温度过低会影响气-液两相的平衡,过高则会导致组分结构被破坏、溶剂大量蒸发,影响结果准确性。待测溶剂的沸点在 34.6 ~ 154℃ 之间,药典规定顶空平衡温度一般应低于溶解供试品所用溶剂的沸点 10℃ 以下,且应兼顾待测组分的沸点,避免供试品热分解,故选择顶空平衡温度为 85℃;另外,顶空平衡时间过短会使气-液两相不够达到足够的平衡,反之会影响顶空瓶的气密性、降低定量的准确性,故选择平衡时间为 40 min;为防止高沸点组分在传输过程中冷凝,选择提高定量环温度为 100℃,传输管温度为 110℃。

3.5.3 程序升温与分流比的选择 由于乙醚、丙酮和三氯甲烷沸点较低,故选择 40℃ 为起始柱温,为了防止过低的温度导致峰形扩张,出现拖尾,选择将最终柱温适当升高以满足分析要求,综合各方面因素,升温程序调整为 40℃,保持 5 min,以 10℃/min 升温到 260℃,保持 3 min,同时为了减轻色谱柱负荷提高检测器灵敏度,将分流比调整为 25:1。

3.5.4 溶剂的选择 DMF、DMSO 等有机溶剂沸点较高,用顶空时容易残留,干扰检测,另考虑到减少有机组分在有机溶剂中的溶解度,增加其在顶空气体中的含量,使两相更快平衡,选择 DMF 和水组成的二元溶剂系统作为溶剂。

3.6 实际样品分析

采用本方法对 3 批 CBT108 样品进行了分析。在定量分析时,依据实际峰面积,采用内标法进行分析,结果列于表 3。样品中可检出甲醇、乙醇和二氯甲烷,但都低于《中华人民共和国药典》的残留溶剂限度值,其余溶剂均未检出。

表 3 实际 CBT108 样品中残留溶剂的测定结果 (%)
Table 3 Determination result of residual sovents in CBT108 real samples (%)

分析物 Analyte	样品 1 Sample 1	样品 2 Sample 2	号样品 3 Sample 3
甲醇 Methanol	0.000033	ND	ND
乙醇 Ethanol	0.000133	ND	ND
二氯甲烷 Dichloromethane	0.000188	0.000165	0.000191

ND: 未检出 (Not detectable)。

4 结论

建立了新药 CBT108 中 12 种残留溶剂的分析方法,考察了固定相、平衡时间、升温程序和溶剂对组分的分离影响,并验证了方法的可靠性与准确性。本方法不仅可用于 CBT108 残留溶剂的检测,也可作为检测其它众多药物残留溶剂的方法依据和技术基础,具有良好的实际应用与参考价值。

References

1 MA Bo-Kai, GAO Xia, LIU Wei-Li, LIN Yu-Qing. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2016**, 44(10): 1528–1532
马博凯, 高 峡, 刘伟丽, 林雨青. 分析化学, **2016**, 44(10): 1528–1532

2 CHENG Hai-Ping. *Chnese Journal of New Drugs*, **2008**, 17(20): 1814–1816
成海平. 中国新药杂志, **2008**, 17(20): 1814–1816

3 CHI Shu-Yao, WU Di-Ke, SUN Jin-Hong, YE Ru-Han, WANG Xiao-Yan. *Chinese Journal of Chromatography*, **2014**, 32(5): 553–557
池舒耀, 伍迪科, 孙晋红, 叶如汗, 王晓燕. 色谱, **2014**, 32(5): 553–557

4 BHymer C. *Pharm Res.*, **2003**, 20(3): 337–344

5 TENG Huai-Feng, TONG Xiao-Bo, SUN Xiao-Juan. *China Pharmacist*, **2015**, 18(2): 317–319
滕怀凤, 佟晓波, 孙晓娟. 中国药师, **2015**, 18(2): 317–319

6 *In Q3C (R5) Impurities: Guidelines for Residual Solvents*, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Geneva, **2011**

7 ZHEN Chao, WANG Bo-Chu, ZHU Lian-Cai. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2011**, 39(7): 1117–1120
郑 超, 王伯初, 祝连彩. 分析化学, **2011**, 39(7): 1117–1120

8 Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of People’s Republic of Chian* (Part 4). Beijing: China Medical Science Press, **2015**: 105–109
国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第四部). 北京: 中国医药科技出版社, **2015**: 105–109

9 British Pharmacopeia Commission. *British Pharmacopeia*. **2011**: Appendix VIII L

10 United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeial*. **2011**: USP34-NF29

11 European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopeia*. **2011**: EP7.0

12 CHEN Su-Wei, PAN Yong-Qing. *J. Strait Pharmaceutical.*, **2006**, 18(5): 83–84
陈苏伟, 潘永琴. 海峡药学, **2006**, 18(5): 83–84

13 Dubernet C, Rouland J C, Benoit J P. *Int. J. Pharm.*, **1990**, 64(2-3): 99–107

14 Osawa Z, Aiba M. *Polymer Photochem.*, **1982**, 2(5): 339–348

15 Thomasin C, Johansen P, Adler R. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **1996**, 42(1): 16–24

16 Grodowska K, Parezwski A. *Acta. Pol. Pharm.*, **2010**, 67(1): 13–26

17 FANG Qiu-Xue, DIAO Xing-Li, WAN Qian-Hong, CHEN Lei. *J. Instrum. Anal.*, **2013**, 32(3): 308–313
方秋雪, 刁兴利, 万谦宏, 陈 磊. 分析测试学报, **2013**, 32(3): 308–313

18 Peng M, Liu J, Lu D, Yang Y J. *J. Chromatogr. Sci.*, **2012**, 50(8): 727–732

- 19 Saraji M, Khayamian T, Siahpoosh Z H, Farajmand B. *Anal. Methods*, **2012**, 4(16): 1552–1559
- 20 LIU Yu-Min, LU Qing-Hua, ZHUANG Ming-Zhu, LAI Yi-Jian, MA Gang, ZHU Xin-Yuan. *J. Instrum. Anal.*, **2007**, 26(1): 122–124
刘玉敏, 路庆华, 庄明珠, 赖奕坚, 马 钢, 朱新远. 分析测试学报, **2007**, 26(1): 122–124
- 21 XU Xu. *Chinese Journal of Chromatography*, **2015**, 33(4): 331–333
许 旭. 色谱, **2015**, 33(4): 331–333
- 22 HU Chang-Qin, LIU Ying. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **2007**, 42(12): 1237–1242
胡昌勤, 刘 颖. 药学学报, **2007**, 42(12): 1237–1242
- 23 TAN Bi-Qin, LIU Yan-Ming. *Central South Pharmacy*, **2016**, 14(8): 846–850
谭必琴, 刘雁鸣. 中南药学, **2016**, 14(8): 846–850

Simultaneous Determination of Twelve Kinds of Residual Solvents in A New Drug CBT108 By Headspace Gas Chromatography

HU Mei-Chen¹, HUANG Jin-Wen^{*1}, HUANG Lei-Lei¹, XIE Da¹, ZHU Yang-Bin²,
WANG Lin², WANG Tian-Xing³, WU Fan-Hong^{*1}

¹(Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical and Environmental Engineering,
Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

²(Shanghai Ecust Biomedicine Co. Ltd, Shanghai 202231, China)

³(Zhejiang Wild Wind Pharmaceutical Co. Ltd, Shanghai 202231, China)

Abstract A simple and sensitive method for simultaneous determination of 12 kinds of residual solvents in a new drug CBT108 was established and validated by headspace gas chromatographic technology. The rationality, accuracy and feasibility of the analytical method were verified. Under the optimized conditions, simultaneous separation and determination of 12 kinds of residual solvents, including methanol, ethanol, ether, acetone, acetonitrile, dichloromethane, *n*-hexane, ethyl acetate, tetrahydrofuran, heptane, toluene and carbon tetrachloride was carried out by using a DB624 capillary column (30 m × 0.53 mm × 3.0 μm) for separation, a flame ionization detector for detection and internal standard method for quantitation. Good linearity was obtained for 12 solvents with the correlation coefficients (R^2) of more than 0.997. The limits of quantitation and detection were defined at $S/N=3$ and $S/N=10$, respectively. LOQ and LOD for 12 solvents were given as 0.024 μg/mL and 0.0072 μg/mL for methanol, 0.1 μg/mL and 0.012 μg/mL for ethanol, 0.01 μg/mL and 0.005 μg/mL for ether, 0.1 μg/mL and 0.008 μg/mL for acetone, 1.025 μg/mL and 0.0615 μg/mL for acetonitrile, 0.09 μg/mL and 0.06 μg/mL for dichloromethane, 0.09 μg/mL and 0.06 μg/mL for *n*-hexane, 0.25 μg/mL and 0.008 μg/mL for ethyl acetate, 0.108 μg/mL and 0.014 μg/mL for tetrahydrofuran, 0.16 μg/mL and 0.0004 μg/mL for carbon tetrachloride, 0.0075 μg/mL and 0.005 μg/mL for heptane, and 0.0445 μg/mL and 0.0014 μg/mL for toluene. The adding standards recoveries for 12 residual solvents at three spiked levels were in the range of 90.96%–108.67%, with relative standard deviations of 0.1%–5.7%. This simple, high accuracy and good repeatability method is feasible for rapidly determination of 12 residual solvents in drug candidate CBT108. Meanwhile, this simple method provides a consulted value for detection of residual solvents in other medicines.

Keywords Headspace gas chromatography; Residual solvents; New drug CBT108; Simultaneous determination

(Received 5 July 2017; accepted 27 February 2018)