

## 顶空气相色谱法测定奥利司他中残留溶剂

温燕<sup>1</sup>, 闻俊<sup>2</sup>, 陶霞<sup>1</sup> (1. 第二军医大学附属长征医院药材料科, 上海 200003 2. 第二军医大学药物分析学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 建立奥利司他原料药中有机溶剂残留量的测定方法。方法 采用顶空进样毛细管气相色谱法, HP-NNOWAX 毛细管柱 (30 mm × 0.32 mm, 0.25 μm), 以氮气为载气, 用 FID 检测器, 测定奥利司他原料药中正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈的残留量。结果 4种有机溶剂完全分离, 浓度在考察范围内与峰面积具有良好的线性关系,  $r$  为 0.999 0~0.999 3, 平均回收率为 97.1%~101.9%, 精密度  $RSD$  均小于 10%, 最低检出限为 0.009~1.833 μg/ml。结论 本法快速、灵敏、准确, 可用于本品中 4种有机溶剂残留量的测定。

**[关键词]** 顶空气相色谱法; 奥利司他; 有机溶剂残留量

**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)03-0201-02

## Determination of residual organic solvents in orlistat by headspace gas chromatography

WEN Yan<sup>1</sup>, WEN Jun<sup>2</sup>, TAO Xia<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Chang Zheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a method for determination of four residual organic solvents in orlistat. **Methods** The residual organic solvents in orlistat are hexane, heptane, methanol and acetonitrile. They were quantitatively determined by headspace gas chromatography (GC) on HP-NNOWAX column with FID detector, nitrogen as the carrier. **Results** Four residual solvents were completely separated. There was a good linearity in the experimental concentration ( $r = 0.999 0 \sim 0.999 3$ ). The  $RSD$  of precision was less than 10%. The average recovery rate ranged from 97.1% to 101.9%. The detection limits was between 0.009~1.833 μg/ml. **Conclusion** The method proves to be rapid, sensitive and accurate. It can be used for quality control for the determination of four residual organic solvents in orlistat.

**[Key words]** headspace gas chromatography; orlistat; residual organic solvents

肥胖不仅影响人们的生活质量, 而且可引发冠心病、高血压、高血脂等其他疾病, 对人体健康危害极大, 已成为当今世界最为严重而紧迫的公共卫生问题之一。奥利司他为长效和强效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂, 它通过与胃和小肠腔内胃脂肪酶和胰脂肪酶的活性丝氨酸部位形成共价键使酶失活, 导致食物中的脂肪, 主要是三酰甘油不能水解为可吸收的游离脂肪酸和单酰基甘油而发挥治疗作用。本品在合成过程中使用了正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈等多种有机溶剂, 而药品中的残留溶剂会增加药物的毒副作用<sup>[1]</sup>, 目前尚无该品种有机溶剂残留量测定的文献报道。本实验采用气相色谱法对奥利司他原料药中正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈共 4种有机溶剂残留量进行了测定, 为原料药质量标准的制定提供实验依据。

### 1 仪器与试剂

Agilent 6890 气相色谱仪, Agilent 7694 顶空进样器, FID 检测器和 Chemstation 工作站。奥利司他原料药 (浙江海正药业股份有限公司, 批号为 20080801, 20080802, 20081001)。正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈为分析纯, N, N-二甲基甲酰胺为色谱纯。

### 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** 色谱柱: HP-NNOWAX 毛细管柱 (30 mm × 0.32 mm, 0.25 μm); 柱温: 采用程序升温, 初始温度 45 °C, 维持 15 min, 然后以 60 °C/min 升温至 180 °C, 维持 3 min; 进样口温度 200 °C; 检测器温度 250 °C; 氮气为载气, 流速 1.0 ml/min; 顶空瓶加热温度 105 °C, 平衡时间 30 min; 进样量 1.0 ml。

**2.2 对照品溶液配制** 精密称取正己烷 1.8 μl 正

**[作者简介]** 温燕 (1982-), 女, 学士, 药师。Tel (021) 818861912  
E-mail danao1982@hotmail.com.

庚烷 11.7  $\mu\text{l}$  甲醇 15.0  $\mu\text{l}$  和乙腈 2  $\mu\text{l}$  加入已装有 N, N-二甲基甲酰胺约 90 ml 的 100 ml 量瓶中, 再加 N, N-二甲基甲酰胺至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液, 见图 1。

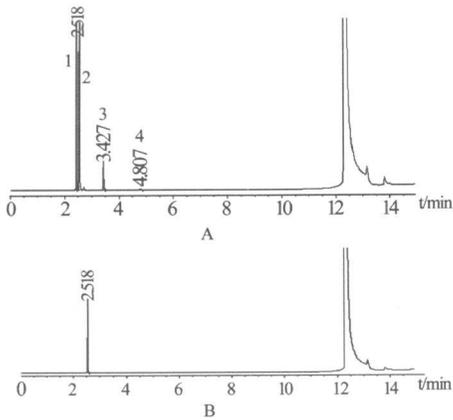


图 1 对照品 (A)、样品 (B) 气相色谱图  
1-正己烷; 2-正庚烷; 3-乙腈; 4-甲醇

**2.3 线性关系考察** 精密称取正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈适量, 加 N, N-二甲基甲酰胺逐级稀释, 制成一系列浓度的标准溶液, 依上述方法进行进样分析, 以峰面积 (A) 为纵坐标、浓度 (C) 为横坐标进行线性回归。结果见表 1, 各组分在其浓度范围内线性关系良好。

表 1 4 种有机溶剂的线性关系考察结果

组分	回归方程	r	线性范围 (n = 6, $\mu\text{g/ml}$ )
正己烷	$A = 0.077C + 0.2911$	0.9993	1.19~17.85
正庚烷	$A = 0.425C + 2.9325$	0.9993	8.00~120.00
甲醇	$A = 0.3457C - 0.0217$	0.9991	11.99~179.85
乙腈	$A = 11.077C - 13.498$	0.999	1.65~24.75

**2.4 最低检出限测定** 逐步稀释标准溶液, 依上述方法测定, 正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈的最低检出限见表 2。

表 2 4 种有机溶剂的最低检出限

溶剂	最低检出限 ( $\mu\text{g/ml}$ )	S/N
正己烷	0.0091	2.8
正庚烷	0.0104	3.5
甲醇	0.6624	3.9
乙腈	1.8333	3.3

**2.5 精密度实验** 取对照品溶液 6 份, 依上述方法测定, 结果正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈峰面积的 RSD 分别为 4.88%、5.49%、4.37%、5.22%, 符合

中国药典 2005 年版规定的残留溶剂外标法精密测定要求 (RSD 不大于 10%)<sup>[2]</sup>。

**2.6 回收率实验** 精密称取奥利司他样品 (批号: 20080801) 0.2 g 共 9 份, 置于 20 ml 顶空瓶中, 分别精密加入相当于对照品溶液浓度 80%、100%、120% 的溶液 (每个浓度 3 份) 各 5 ml 密封, 溶解, 顶空进样分析, 根据峰面积计算回收率。结果正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈的平均回收率 (n = 9) 分别为 101.9%、97.2%、99.4% 和 97.1%。

**2.7 样品测定** 取样品 0.2 g 置 20 ml 顶空瓶中, 精密加入 N, N-二甲基甲酰胺 5 ml 依上述方法测定, 以外标法计算各组分含量, 结果见表 3。

表 3 奥利司他中有机溶剂残留量测定结果 (%)

溶剂	20080801	20080802	20081001	限度 (%)
正己烷	—	—	—	0.029
正庚烷	0.024	0.023	0.022	0.2
甲醇	—	—	—	0.3
乙腈	—	—	—	0.041

### 3 讨论

**3.1 测定残留溶剂** 目前多采用顶空进样法, 此方法操作简单, 不易损坏色谱柱。本实验中的测定方法简单、快速、重现性好, 对奥利司他合成过程中使用到的正己烷、正庚烷、甲醇和乙腈有机溶剂的药品残留检测提供了可靠方法。

**3.2 色谱柱的选择** 首先选用了非极性 HP-5 毛细管柱, 发现正己烷和正庚烷不能完全分离, 后改用极性 HP-NNOWAX 毛细管柱试验, 4 种有机溶剂分离效果较好。

**3.3 溶剂的选择** 由于奥利司他难溶于水, 而在 N, N-二甲基甲酰胺中有较好的溶解性, 故选择 N, N-二甲基甲酰胺为溶剂。

**3.4 根据中国药典 2005 年版的** 规定, 本实验中所测定的甲醇、正己烷、乙腈为应该限制使用的二类溶剂<sup>[2]</sup>, 正庚烷为药品 GMP 或其他质量要求限制使用的三类溶剂。本实验中的 3 批样品仅检出正庚烷, 结果均符合规定。

### 【参考文献】

- [1] Chen RN. Review on determination of residual organic solvents in drugs[J]. Chin J Pharmaceut 1997, 28(6): 275.  
[2] 中华人民共和国药典二部[S]. 附录, 2005 54

[收稿日期] 2010-04-02

[修回日期] 2010-04-27