

0.2% 三乙胺,用磷酸调 pH 至 3.5) - 乙腈,比例分别为①60:40,②78:22,③80:20,④81:19,⑤82:18,试验结果选择 0.05 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾的水溶液(含 0.2% 三乙胺,用磷酸调 pH 至 3.5) - 乙腈(81:19)作为本色谱条件的流动相能够满足要求。

参考文献

- 1 ChP(中国药典). 2000. Vol II(二部):606
- 2 ChP(中国药典). 2000. Vol II(二部):Appendix(附录) XIX A
- 3 Drug Specifications Promulgated by the State Drug Administration, P R China(国家药品监督管理局国家药品标准). WS₁-XG-2002
- 4 WANG Wei-hong(王维红), DENG Shu-hai(邓树海), HUANG Gui-hua(黄桂华). Determination of ambroxol hydrochloride tablets in human plasma by RP-HPLC and the pharmacokinetic study(RP-HPLC 法测定人血浆中盐酸氨溴索片的浓度及其药代动力学). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2001, 21(1):23
- 5 YANG Shan-ying(杨珊英). Determination of clenbuterol hydrochloride in Qing'an Chuandong tablets by RP-HPLC(RP-HPLC 法测定情安喘定片中微量盐酸克仑特罗). *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 1999, 30(9):668
- 6 SHI Ai-xin(史爱欣), LI Ke-xin(李可欣), LIU Lei(刘蕾). Determination of ambroxol hydrochloride in human plasma by HPLC and the pharmacokinetic study(HPLC 法测定人血浆中盐酸氨溴索的浓度及其药代动力学研究). *J China Pharm*(中国药房), 2000, 11(2):75
- 7 LI Zhen(李珍), SHEN Yi-xiang(沈意翔), FAN Guo-rong(范国荣). Comparison of the pharmacokinetics and bioavailability of ambroxol hydrochloride between domestic capsule and imported tablet(盐酸氨溴索胶囊和片剂的药物动力学和生物利用度研究). *J China Pharm*(中国药房), 1999, 10(4):168
- 8 FAN Guo-rong(范国荣), LIN Mei(林梅), ZHANG Zheng-xing(张正行). Determination of ambroxol hydrochloride in human plasma by RP-HPLC and the pharmacokinetic study(盐酸氨溴索血药浓度的 RP-HPLC 法测定及其药代动力学研究). *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2000, 31(8):355
- 9 LI Jun(李军), LI Yu-lan(李玉兰). Determination of ambroxol hydrochloride oral solution by RP-HPLC(RP-HPLC 法测定盐酸氨溴索口服液的含量). *China Pharm*(中国药师), 2002, 5(10):609

(本文于 2003 年 12 月 3 日收到)

噻霉胺中有关物质的气相色谱 - 质谱分析*

江海亮 应丽艳 周赛春 宗汉兴

(浙江大学宁波理工学院分析测试中心 宁波 315100)

摘要 目的:用气相色谱 - 质谱法对噻霉胺中的有关物质进行定性、定量分析。方法:采用 GC-MS 法对噻霉胺的有关物质进行初步研究。气相色谱条件,色谱柱:HP-5MS 0.25 mm×30 m×0.25 μm,载气:高纯氮气,进样口温度:250℃,流量:1 mL·min⁻¹,柱温:60℃以 20℃·min⁻¹ 速率升温至 160℃保持 1 min,再以 30℃·min⁻¹ 速率升温至 280℃保持 3 min,质谱条件,70 eV, EI 电离源,扫描质量数 30-300 amu。结果:得到了样品总离子流图及各相应的质谱图,对其进行解析,初步鉴定出噻霉胺中的主要有关物质为 A、B、C、D、E、F。结论:为研究噻霉胺中有关物质来源用药安全和提高产品质量提供了科学依据。
关键词 GC-MS 噻霉胺 有关物质

GC-MS Spectrum Analysis of Related Substances of Pyrimethanil

JIANG Hai-liang, YING Li-yan, ZHOU Sai-chun and ZONG Han-xing

(Analysis and Testing Center, Ningbo Institute of Technology, Zhejiang University, Ningbo 315100)

Abstract Objective: To identify and quantify the related substances of pyrimethanil. **Method:** Analysis of the related substances of pyrimethanil was carried out by gas chromatography(GC) - mass spectrum(MS). The GC conditions were as follows: HP-5MS(30 m×0.25 m×0.25 μm) capillary column, high purity helium was used as carrier gas, and the flow rate was 1.0 mL·min⁻¹, injector temperature: 250℃, column temperature: from 60℃ to 160℃ at rising rate of 20℃·min⁻¹, keeping 160℃ 1 min, then from 160℃ to 280℃ at rising rate of 30℃·min⁻¹, keeping 280℃ 3 min. The spectrometer was Agilent GC-MS 6890/5973N with electronic ionization(EI). **Result:** The total ion current and each chromatographic peak of select ion current were obtained, and resolution of

* 浙江大学宁波理工学院基金(105025G402)

these mass spectra was elucidated, the related substance A, B, C, D, E and F in pyrimethanil were identified. **Conclusion:** Scientific data are offered for studying whence of the related substance of pyrimethanil and improving its quality.

Key words GC-MS, pyrimethanil, related substances

嘧霉胺是嘧啶胺类杀菌剂, 结构式见图1。应用 GC-MS 分析嘧霉胺中有关物质的研究未见报道。本文利用 GC-MS 法对嘧霉胺中有关物质的结构进

行了探讨。根据其有关物质的可能结构(图1), 分析了嘧霉胺中主要有关物质的来源, 为施药安全及改善生产工艺提高产品质量提供了科学依据。

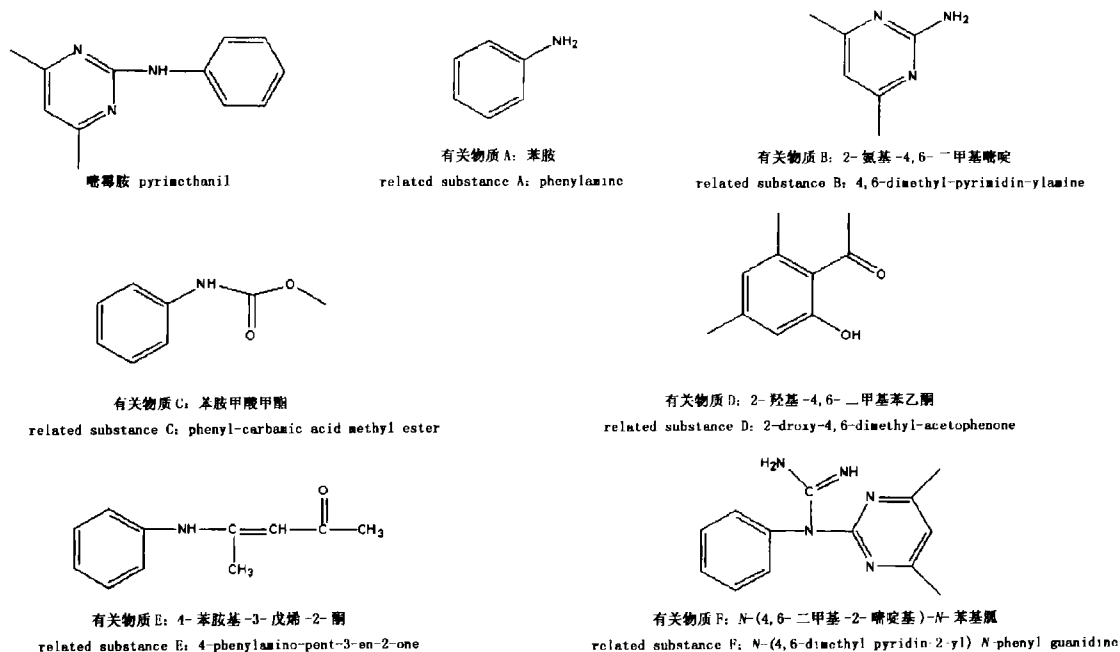


图1 嘧霉胺和有关物质的分子结构式

Fig 1 Molecular structures of pyrimethanil and its related substances

1 试药

嘧霉胺原药及对照品(99.0%)由利民化工公司提供; 甲醇为色谱纯, 美国 Tedia 公司生产, 其余试剂均为分析纯。

2 仪器

美国 Agilent 6890 型气相色谱仪、5973N 型质谱检测器、美国 Agilent 1100 系列液相色谱仪配 DAD 检测器。

2.1 GC-MS 部分 Agilent 6890 型气相色谱仪, 色谱柱: HP-5MS 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 载气为高纯氦气, 恒流速 1.0 mL · min⁻¹, 进样口 250 °C, 柱温: 60 °C $\xrightarrow{20\text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}}$ 160 °C (1 min) $\xrightarrow{30\text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}}$ 280 °C (3 min) 分流模式进样, 分流比 25:1。质谱条件: EI 电离源, 电离能量 70 eV, 离子

源温度 230 °C, 溶剂延迟 2 min, 质量范围: 30-300 amu。

2.2 LC 部分 [1] Agilent 1000 系列液相色谱仪, 色谱柱: ZORBax SB-C₁₈ (46 mm × 250 mm × 5 μm), 流动相: 甲醇-水(80:20), 流速: 1 mL · min⁻¹, 柱温: 室温, 进样方式为自动进样。

3 试验方法

3.1 精密称取嘧霉胺对照品及试样各约 0.02 g, 分别置于 50 mL 量瓶中, 加入甲醇, 超声振溶, 甲醇定容, 摇匀后供嘧霉胺含量测定。

3.2 精密称取嘧霉胺试样约 0.1 g, 置于 25 mL 量瓶中, 加入甲醇, 超声振溶, 甲醇定容, 摇匀后供嘧霉胺中其他组分检测用。

4 结果与讨论

4.1 组分定性分析

按“2.1”实验条件,对试样进行 GC-MS 测试,获得了满意的分离,其总离子流图见图 2,图中出现 7 个色谱峰,保留时间分别为 3.38, 4.53, 6.17, 6.92, 7.88, 9.09, 10.35 min, 其中保留时间 9.09 min 的峰是嘧霉胺色谱峰。

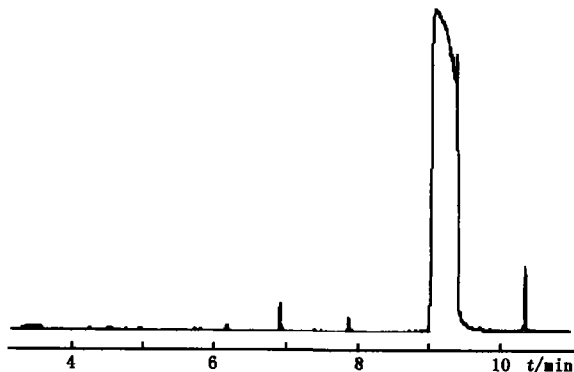


图 2 样品总离子流图

Fig 2 The total ion current of the sample

采用系统提供的选择离子检测功能,分别提取保留时间 3.38, 4.53, 6.17, 6.92, 7.88, 9.09, 10.35 min 的色谱峰的质谱图,见图 3-9,借助 Nist 库检索结果并结合生产工艺分析,可推知其相应成分的可能结构见图 1。

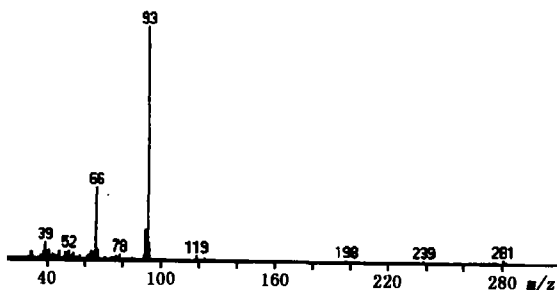


图 3 有关物质 A 质谱图

Fig 3 Mass spectrum of related substance A

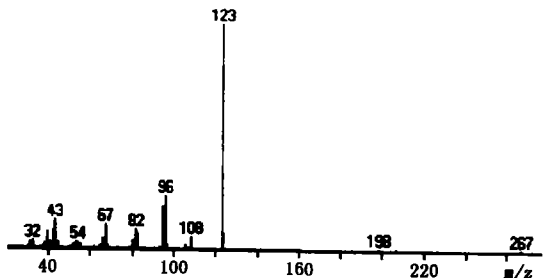


图 4 有关物质 B 质谱图

Fig 4 Mass spectrum of related substance B

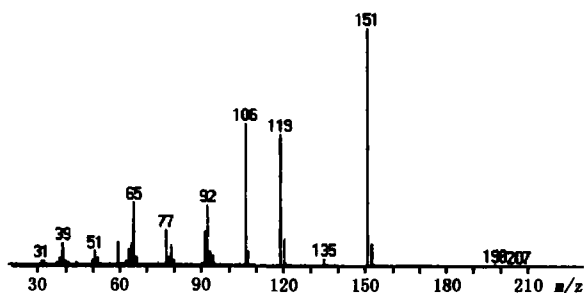


图 5 有关物质 C 质谱图

Fig 5 Mass spectrum of related substance C

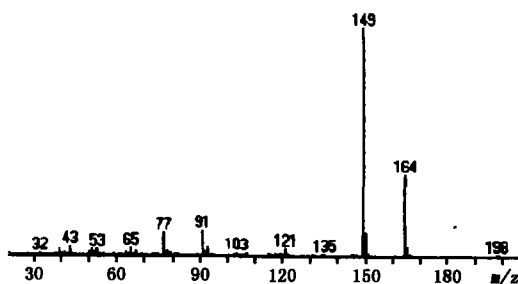


图 6 有关物质 D 质谱图

Fig 6 Mass spectrum of related substance D

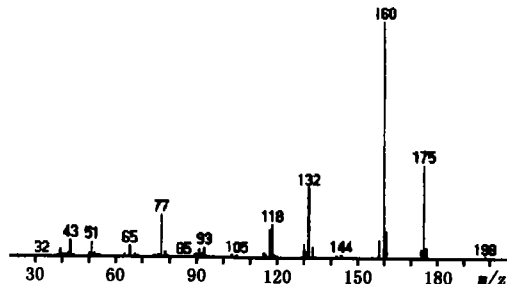


图 7 有关物质 E 质谱图

Fig 7 Mass spectrum of related substance E

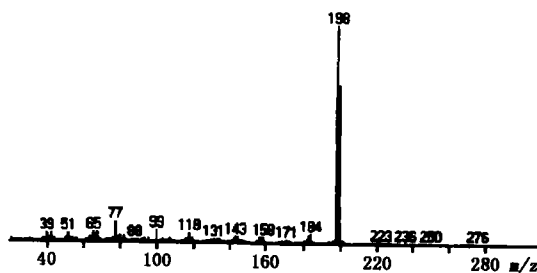


图 8 嘧霉胺质谱图

Fig 8 Mass spectrum of pyrimethanil

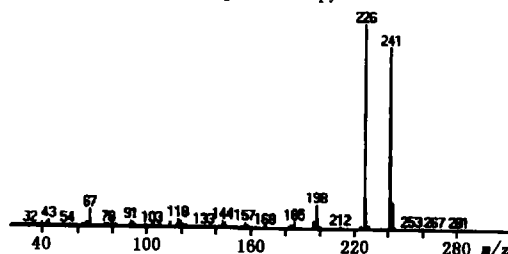


图 9 有关物质 F 质谱图

Fig 9 Mass spectrum of related substance F

4.2 噻霉胺中有关物质定量分析 噻霉胺中有关物质含量以气质联用色谱条件按面积归一法计算得分析结果见表1。噻霉胺含量按液相色谱条件和外标法测定5批试样,分析结果见表1。结果表明主成分含量均大于95%,相关物质含量均小于1%,尤其苯胺含量均小于0.3%,可放心施药。

表1 试样分析结果(%)
Tab 1 The analytical data of samples

批号 (Lot No.)	噻霉胺 (pyrimethanil)	有关物质(related substance)					
		A	B	C	D	E	F
070502	97.91	0.14	0.12	0.13	0.40	0.38	0.60
070602	97.53	0.12	0.13	0.16	0.40	0.60	0.70
070801	97.29	0.11	0.13	0.21	0.30	0.40	0.90
070802	97.82	0.24	0.12	0.13	0.36	0.48	0.77
070901	96.77	0.26	0.18	0.28	0.40	0.32	0.87

4.3 讨论

4.3.1 噻霉胺中相关物质 A:苯胺为原料,其余为副产物,B:2-氨基-4,6-二甲基嘧啶是原药分解产物,D:2-羟基-4,6-二甲苯乙酮是乙酰脱水产物,E:是苯胺与乙酰丙酮反应产物,F:N-(4,6-二甲基-2-嘧啶基)-N-苯基胍。

4.3.2 从所分析的5批产品结果来看噻霉胺含量均大于95%,有关物质中苯胺最大含量均小于0.3%,为保证产品质量和施药安全提供了可靠保证。本方法也为其他药物中相关物质分析提供了参考。

参考文献

- 1 Li Ji-hai(李吉海), SONG Guo-jiang(宋国江), ZHANG Ming-yu(张明宇). Determination of pyrimethanil by high performance liquid chromatography(噻霉胺的高效液相色谱分析). *Pesticides* (农药), 2002, 43(9): 22

(本文于2003年11月10日收到)

RP-HPLC法测定人血浆中扎来普隆浓度

邓鸣 张素芬 刘建芳 刘会臣

(白求恩国际和平医院临床药理室 石家庄 050082)

摘要 目的:建立测定人血浆中扎来普隆浓度的反相高效液相色谱法。方法:血浆样品中加入内标 β -萘酚后用乙酸乙酯提取。固定相为Supelcosil C₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m),流动相为0.04 mol·L⁻¹磷酸二氢钾缓冲液-乙腈(6:5,含三乙胺0.3%,磷酸调至pH 5.0),流速为1.0 mL·min⁻¹。荧光检测:荧光激发波长345 nm,发射波长460 nm。结果:本方法线性范围为1-128 ng·mL⁻¹($r=0.9995$),最低检测浓度为0.2 ng·mL⁻¹,提取回收率为87.4%-91.9%,方法回收率为98.8%-100.8%,日内RSD为2.9%-5.4%,日间RSD为3.8%-13.3%。结论:本法简便、准确,适用于扎来普隆药代动力学的研究。

关键词 扎来普隆 反相高效液相色谱法 荧光检测

Determination of Zaleplon in Human Plasma by RP-HPLC with Fluorescence Detection

DENG Ming, ZHANG Su-fen, LIU Jian-fang and LIU Hui-chen

(Department of Clinical Pharmacology, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082)

Abstract Objective: An RP-HPLC method was established for the determination of zaleplon in human plasma. **Methods:** After addition of β -naphthol (internal standard), zaleplon in plasma samples was extracted with ethyl acetate and determined by RP-HPLC. The analysis involved a 250 mm×4.6 mm column packed with Supelcosil C₈ (5 μ m). The mobile phase consisted of 0.04 mol·L⁻¹ potassium dihydrogen phosphate solution-acetonitrile (6:5, contained triethylamine 0.3%, adjusted to pH 5.0 with phosphoric acid) with a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The fluorescence detector was set at Ex 345 nm and Em 460 nm. **Results:** The linear range was of 1-128 ng·mL⁻¹ ($r=0.9995$). The minimal detectable concentration was 0.2 ng·mL⁻¹. The extraction recovery was 87.4%-91.9%. The method recovery was 98.8%-100.8%. Within-day RSD was 2.9%-5.4%. Between-day RSD