

# 辛伐他汀中甲烷磺酸的免试剂离子色谱法测定

## Reagent-free Ion Chromatography with Conductivity Detection for the Determination of Methanesulfonic Acid in Simvastatin

陈永欣<sup>1</sup>, 吴飞燕<sup>2</sup>, 刘顺琼<sup>1</sup>

CHEN Yong-xin<sup>1</sup>, WU Fei-yan<sup>2</sup>, LIU Shun-qiong<sup>1</sup>

(1. 广西防城港出入境检验检疫局, 广西防城港 538001; 2. 南昌大学化学材料学院, 江西南昌 330000)

(1. Fangchenggang Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau, Fangchenggang, Guangxi, 538001, China; 2. Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, 330000, China)

**摘要:** 选用在线淋洗液发生器产生的 KOH 为淋洗液, Dionex IonPac AS11HC 分离柱阴离子交换分离, 电导检测模式, 对辛伐他汀样品中的杂质甲烷磺酸 (MSA) 进行分离测定, 建立辛伐他汀中甲烷磺酸的离子色谱分析方法。结果表明, 方法在 0.02~0.30 mg L<sup>-1</sup> 范围内线性良好 ( $r^2 > 0.9994$ ), 样品的保留时间、峰面积和峰高的 RSD 在 1.25% 以下 ( $n = 10$ ), 检出限为 4 $\mu$ g mL<sup>-1</sup>, 回收率为 84%~112%。方法简便、快速、准确, 可以在辛伐他汀产品的检验中发挥重要作用。

**关键词:** 甲烷磺酸 辛伐他汀 免试剂离子色谱

中图分类号: O657.31 文献标识码: A 文章编号: 1005-9164(2008)01-0058-02

**Abstract** An analytical method for the determination of methanesulfonic acid (MSA) in simvastatin product was developed by ion chromatography. The determination of MSA was achieved on a separation column IonPac AS11HC with KOH as eluent, and the detection was performed by a conductivity detection mode. The calibration graphs for MSA were linear in the large ranges. The relative standard deviations (RSD) were less than 1.25%. The detection limit of this method was 4 $\mu$ g mL<sup>-1</sup>. The recoveries of added standard were 84%~112%. The results indicated that the method was simple, rapid and accurate for the determination of MSA in the sample simvastatin.

**Key words** methanesulfonic acid, simvastatin, reagent-free ion chromatography

辛伐他汀 (simvastatin, Zocor) 是由美国默沙东公司开发的一种羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA) 抑制剂, 主要用于治疗高脂血症<sup>[1]</sup>。在辛伐他汀制备过程中, 会产生甲烷磺酸 (MSA) 副产物, 而药物中副产物含量是药品检验必须进行的项目之一, 所以建立简单、可靠、灵敏的检测方法来测定辛伐他汀中的杂质成份甲烷磺酸显得特别重要, 并有利于药品的质量控制。文献 [2, 3] 对甲烷磺酸的测定有所报道, 而辛伐他汀中的甲烷磺酸的测定方法没有相关报道。本

文使用 IonPac AS11HC 色谱柱, 配以淋洗液发生器, 梯度淋洗可以很好地分离药品中的多种离子, 并定量地测定甲烷磺酸。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

Dionex ICS 2000 离子色谱仪 (美国 Dionex 公司出品); EG50 淋洗液发生器; DS6 电导检测器; Dionex ASRS-ULTRA (2mm) 自再生抑制器; Chromleon 6.5 色谱工作站; IonPac AG11HC 保护柱 (50mm $\times$ 2mm), IonPac AS11HC 分离柱 (250mm $\times$ 2mm); 25 $\mu$ l 进样量 MT 型样品净化富集柱及 0.22 $\mu$ m 过滤膜 (天津富集色谱技术发展公司出品)。

收稿日期: 2006-12-22

修回日期: 2007-01-12

作者简介: 陈永欣 (1981-), 男, 工程师, 主要从事色谱、光谱分析方法开发和应用研究工作。

所用试剂均为分析纯 甲烷磺酸购自中国医药集团上海化学试剂公司。各标准溶液均由  $1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的贮备液配制,溶液均用  $18.3 \text{M}\Omega \cdot \text{cm}$  的二次去离子水配制。

### 1.2 样品制备

准确称取  $0.5000 \text{g}$  的样品到  $50 \text{mL}$  的容量瓶中,加入  $20 \text{mL}$  的去离子水,超声  $30 \text{min}$ ,然后定容至刻度。经  $0.22 \mu\text{m}$  滤膜和 MT 型样品净化富集柱后进样。

### 1.3 色谱条件

淋洗液采用 EG50 淋洗液发生器产生的高纯 KOH 溶液,流速  $0.25 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,自动再生抑制电流为  $50 \text{mA}$ ,进样量  $25 \mu\text{L}$ 。

## 2 结果与分析

### 2.1 色谱条件的挑选

在辛伐他汀样品的测试方面选用配置淋洗液发生器的 ICS2000 系统,开始选用的是 IonPac AS11 ( $2 \text{mm}$ ) 分离柱,使用该型号分离柱时,发现甲烷磺酸和其它弱酸分离不是很理想后,改用 IonPac AS11HC 大容量柱,并且使用 KOH 梯度淋洗,很好地解决了保留弱的杂质离子的干扰问题,同时淋洗液发生器产生高纯度的 KOH 溶液。自动连续再生抑制器的使用,使得背景电导十分低 ( $< 1.5 \mu\text{s}$ ),大大提高了测试的灵敏度。

本实验所选用的梯度淋洗条件见表 1,在这样的色谱条件下,常规离子的保留时间为:  $\text{F}^-$   $4.87 \text{min}$ , MSA  $6.55 \text{min}$ ,  $\text{Cl}^-$   $11.34 \text{min}$ ,  $\text{NO}_2^-$   $12.30 \text{min}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$   $13.13 \text{min}$ ,  $\text{Br}^-$   $13.60$ ,  $\text{NO}_3^-$   $13.79 \text{min}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$   $14.42 \text{min}$ 。MSA 和相邻的  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  分离度分别为  $4.6$ ,  $11.3$ 。常规阴离子的存在并不影响甘油磷酸根的定量和定性。甲烷磺酸标准溶液的色谱见图 1。

表 1 淋洗液梯度

Table 1 Program of gradient elution

时间 Time (min)	KOH 淋洗液浓度 Concentration of KOH ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	梯度曲线 Curve
0	4.5	5
8	4.5	5
8.01	40	5
15	40	5
15.01	4.5	5
25	4.5	5

### 2.2 重现性、线性和检测限

考察方法的稳定性是通过测定连续 10 针同一标准样品的各指数的相对标准偏差 ( $RSD, \%$ ) 来完成的。同一天内的 MSA 峰保留时间,峰面积和峰高的相对标准偏差分别为  $0.14\%$ ,  $0.88\%$  和  $1.03\%$ ,连续 5d 的 MSA 峰保留时间,峰面积和峰高的相对标准偏

差分别为  $0.70\%$ ,  $1.21\%$  和  $1.25\%$ 。基于全自动淋洗液发生器的实验方法有很好的重现性和稳定性。

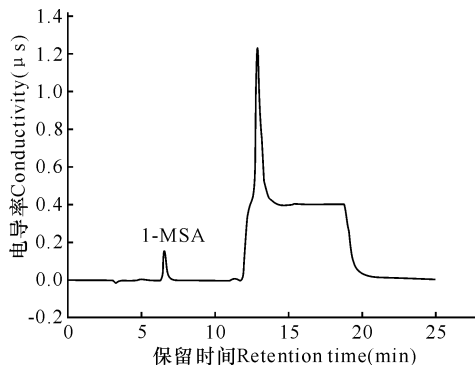


图 1 MSA ( $0.10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 标准样品离子色谱图

Fig. 1 The standard chromatogram of MSA ( $0.10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

在  $0.02 \sim 0.30 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  取 6 点做线性考察,峰面积和峰高的线性方程分别为  $Y = 0.4242X - 0.0016$ ,  $Y = 1.7365X - 0.113$ ,线性的相关系数 ( $r^2$ ) 分别为  $0.9996$  和  $0.9994$ ,有较好的线性,同时线性范围也较宽,能满足常规日常测定的需要。检测限经稀释实验所定,为  $4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,在电导检测的离子色谱中,对于弱电离的甲烷磺酸而言,该检测限是十分理想的。

### 2.3 样品测定和回收率测定

通过对比样品色谱图与标准样品的保留时间进行定性。在样品的制备方法方面,使用较为通用的超声的方法,实验发现,对于稀释 100 倍的辛伐他汀样品超声溶解  $20 \text{min}$  即可以完全溶出,所以该实验选用  $30 \text{min}$  来处理样品,最后经  $0.22 \mu\text{m}$  滤膜和 MT 型样品净化富集柱处理后进样色谱分离检测,图 2 是真实样品图,由于系统灵敏度比较高,所以测定结果比较理想。

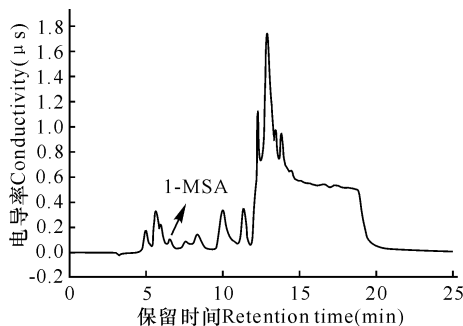


图 2 辛伐他汀样品离子色谱图

Fig. 2 Chromatogram of a simvastatin sample

测定 3 个不同数量级标准加入量下的加标回收率数据(表 2)表明,回收率为  $82\% \sim 112\%$ ,基本满足分析测试的要求。实验中还多个不同批号不同厂家的样品进行离子色谱分离分析并进行结果对比,结果(表 3)表明,该方法具有一定的可行性。

(下转第 63 页 Continue on page 63)

Microfluorometry of thiol compounds with a fluorescent-labeled maleimide[J]. Anal Biochem, 1972, 48 557-568.

- [5] Machida Y K M, Ando H, Sekine T. Fluorescence and structures of proteins as measured by incorporation of fluorophore IV Synthesis and fluorescence characteristics of N-(p-(2-benzimidazolyl) phenyl) maleimide[J]. Biochim Biophys Acta, 1970, 207 269-

277.

- [6] Takahata K, Igarshi. Spectrofluorimetric determination of  $10^{-7}$  M levels of thiol compounds using silver(I)-5, 10, 15, 20-tetrakis(4-sulfophenyl) porphine complex [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44 226-230.

(责任编辑: 邓大玉)

(上接第 59 页 Continue from page 59)

表 2 辛伐他汀样品测定结果和加标回收率

Table 2 Concentrations and recoveries of MSA in a simvastatin sample

编号 No.	溶液中 MSA浓度 Concentration ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	固体样品中 MSA含量 Found ( $\mu\text{g g}^{-1}$ )	加入标 样量 Added ( $\mu\text{g g}^{-1}$ )	测得总量 Total found ( $\mu\text{g g}^{-1}$ )	回收率 Recovery (%)
1	28	2.80	0.25	3.01	84
2	28	2.80	2.50	5.60	112
3	28	2.80	25.0	29.05	105

表 3 不同批次辛伐他汀样品测定结果的比较

Table 3 Comparison of analytical results of different samples

批号 Lot	本方法含量 Found ( $\mu\text{g g}^{-1}$ )	药厂报告值 Certified ( $\mu\text{g g}^{-1}$ )
0401	2.8	2.9
0402	2.0	2.2
0403	< 0.5	< 0.5
0511	3.1	3.0
0520	2.5	2.4

### 3 结论

实验结果表明,该离子色谱方法对于辛伐他汀样品中杂质成份的测定十分重要,样品无需复杂的样品前处理手段,使用淋洗液发生器产生的 KOH 溶液,抑制电导检测,方便地对辛伐他汀样品中的多种离子进行分离,甲烷磺酸峰形良好,并不受其它常规阴离子杂质的干扰。方法简便、快速、基体干扰小,可在辛伐他汀产品的检验中发挥重要作用,对其它药品中的甲烷磺酸测定也有一定的指导意义。

参考文献:

- [1] Weeratunga G, Young S, Home S, Murthy K S K. E. P. Patent, 1284264A1, 2003
- [2] 刘京生,史亚利,蔡亚岐,等.甲磺酸帕珠沙星中甲烷磺酸的离子色谱法测定[J].环境化学,2006,25(5): 644.
- [3] 胡敏,陆昀,曾立民.离子色谱法测定大气中的甲磺酸[J].环境化学,2000,19(6): 572.

(责任编辑: 邓大玉)