

顶空气相色谱法测定盐酸左西替利嗪原料药中*N,N*-二异丙基乙胺残留量

南志成^{1*}, 王向军^{2#}(1.乐清市中医院, 浙江 乐清 325600; 2.浙江农林大学林业与生物技术学院, 浙江 临安 311300)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2364-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.22

摘要 目的:建立盐酸左西替利嗪原料药中*N,N*-二异丙基乙胺残留量的测定方法。方法:采用顶空气相色谱法,色谱柱为DB-624毛细管柱,顶空瓶加热温度为90℃,加热时间为15min;程序升温,以氮气为载气,氢火焰离子化检测器温度为250℃。结果:*N,N*-二异丙基乙胺检测质量浓度线性范围为2.01~15.08 μg/ml($r=0.9993$),总平均回收率为98.81%,RSD为1.34%($n=3$),定量限、检测限为0.201、0.101 μg/ml。3批样品中*N,N*-二异丙基乙胺残留量分别为0.0069%、0.0088%、0.0063%。结论:建立的方法快速、灵敏、准确,可用于盐酸左西替利嗪原料药中*N,N*-二异丙基乙胺残留量的测定。

关键词 顶空气相色谱法; *N,N*-二异丙基乙胺; 盐酸左西替利嗪原料药; 残留量

Determination of Residual *N,N*-Diisopropylethylamine in Levocetirizine Hydrochloride Raw Material by Headspace Gas Chromatography

NAN Zhi-cheng¹, WANG Xiang-jun²(1. Yueqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Yueqing 325600, China; 2. School of Forestry and Bio-technology, Zhejiang A&F University, Zhejiang Lin'an 311300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of residual *N,N*-diisopropylethylamine raw material in levocetirizine hydrochloride. METHODS: Headspace gas chromatography was adopted. The determination was performed by headspace gas chromatography on DB-624 column. The heating temperature of vial was 90℃, and heating time of it was 15 min. FID detector was adopted using nitrogen as carrier, by temperature programming, and the temperature of detector was 250℃. RESULTS: The linear range of *N,N*-diisopropylethylamine was 2.01-15.08 μg/ml ($r=0.9993$) with average recovery of 98.81% (RSD=1.34%, $n=3$). The limits of quantification and detection were 0.201 and 0.101 μg/ml. The contents of residual *N,N*-diisopropylethylamine in 3 batches of samples were 0.0069%, 0.0088% and 0.0063%, respectively. CONCLUSIONS: The method is rapid, sensitive and accurate. It can be used for the content determination of residual *N,N*-diisopropylethylamine in levocetirizine hydrochloride raw material.

KEYWORDS Headspace gas chromatography; *N,N*-Diisopropylethylamine; Levocetirizine hydrochloride raw material; Residual

盐酸左西替利嗪是选择性组胺H₁受体拮抗药,主要用于缓解变态反应性疾病的过敏症状,临床上用于治疗变应性鼻炎、荨麻疹、血管神经性水肿和皮肤黏膜过敏性疾病,也用于减轻感冒时的过敏症状^[1-2]。

N,N-二异丙基乙胺,英文名*N,N*-diisopropylethylamine,简称DIPEA。DIPEA是重要的化工原料和优良的有机溶剂,可作为关键中间体使用,广泛地应用于医药、电子、农药等各种高科技领域^[3]。作为一种含氮溶剂,欧盟目前正在考虑将其作为基因毒杂质进行限度控制。在盐酸左西替利嗪的合成过程中使用了DIPEA^[4],但笔者检索中国期刊网全文数据库,未见有检测DIPEA含量的气相色谱法的公开文献报道。为提高产品质量,笔者参照2010年版《中国药典》的附录“残留溶剂测定法”^[5],建立了一种快捷、灵敏、准确地检测DIPEA残留量的顶空气相色谱法。

1 材料

1.1 仪器

7890A气相色谱仪,配氢火焰离子化检测器(FID)(美国

Agilent公司);CTC型顶空自动进样装置(瑞士PAL公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸左西替利嗪原料药(武汉恒大大药有限公司,批号:20110921-1A、20110923-1A、20110926-1A,纯度:均大于98.0%);DIPEA对照品(美国Sigma公司,含量:>98%);二甲基亚砜(DMSO)为色谱纯,氢氧化钠为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 顶空分析条件

顶空瓶加热温度:90℃,加热时间:15min,顶空瓶振摇速度:200r/min,顶空进样针温度:110℃,进样速率:400μl/s。

2.2 气相色谱条件

色谱柱:DB-624毛细管柱(30m×0.32mm×1.8μm);进样口温度:200℃;分流比:2:1;载气:氮气,流速:1.5ml/min(恒流模式);柱温采取程序升温:40℃保持5min,然后以8℃/min的速率升温至160℃;FID温度:250℃。

2.3 溶液的制备

2.3.1 溶剂溶液。准确量取DMSO 250ml,置于500ml量瓶中,加入1mol/L的NaOH溶液至刻度,摇匀,即得。

2.3.2 对照品溶液。精密称取DIPEA 100mg,置于100ml量瓶中,加入溶剂溶液定容至刻度,摇匀,作为对照品贮备液。

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail: ncool2001@sohu.com
通信作者:高级工程师,博士。研究方向:新药和药品质量控制。电话:0571-63741827。E-mail: xjwang@zafu.edu.cn

精密量取贮备液 1.0 ml,置于 100 ml 量瓶中,用溶剂溶液稀释至刻度,摇匀。精密量取 2 ml 溶液,置于 10 ml 顶空瓶中加盖密封,即得。

2.3.3 供试品溶液。取盐酸左西替利嗪原料药 0.1 g 精密称定,置于 10 ml 顶空瓶中,加入溶剂溶液 2 ml 溶解,加盖密封,即得。

2.4 专属性试验

取溶剂溶液、对照品溶液和供试品溶液(批号:20110921-1A)分别进样分析,结果 DIPEA 的保留时间约为 16 min,溶剂中的 DMSO 和供试品中的其他成分不干扰 DIPEA,各物质能完全分离(分离度 $R > 1.5$),专属性强。气相色谱图见图 1。

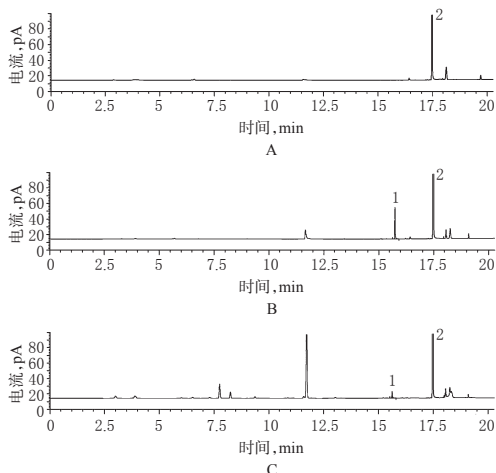


图 1 气相色谱图

A. solvent; B. substance control; C. test samples; 1. DIPEA; 2. DMSO

Fig 1 GC chromatograms

A. solvent; B. substance control; C. test samples; 1. DIPEA; 2. DMSO

2.5 线性关系试验

精密量取 DIPEA 100 mg,置于 100 ml 量瓶中,加入溶剂溶液定容至刻度,摇匀。分别精密量取 0.2、0.5、0.8、1.0、1.2、1.5 ml 于 100 ml 量瓶中,用溶剂溶液稀释至刻度,摇匀,分别配制成相当于对照品溶液质量浓度 20%、50%、80%、100%、120%、150% 的溶液。分别精密量取 2 ml 上述各溶液,置于 10 ml 顶空瓶中,加盖密封。依法操作,记录 DIPEA 峰面积,以 DIPEA 峰面积(y)为纵坐标、质量浓度($x, \mu\text{g/ml}$)为横坐标,得线性方程为 $y = 7.39x - 0.5673$ ($r = 0.9993$)。结果表明,DIPEA 检测质量浓度线性范围为 2.01~15.08 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.6 检测限和定量限试验

取相对于对照品溶液质量浓度 20% 的溶液,逐级稀释,依法操作,得 DIPEA 的定量限和检测限分别 0.201、0.101 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.7 重复性试验

分别精密量取对照品溶液 2 ml,共 6 份,置于 10 ml 顶空瓶中,分别依法操作、平行测定,计算 DIPEA 峰面积的 RSD 为 2.1% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

2.8 回收率试验

取“2.5”项下 80%、100%、120% 的对照品溶液,精密称取已测定 DIPEA 含量的供试品 0.1 g (批号:20110926-1A),共 9 份,分别置于 10 ml 顶空瓶中,分别精密加入 80%、100% 和 120% 的对照品溶液 2 ml 溶解并稀释,进样分析。结果 DIPEA 的平均回收率为 96.52%~100.41%,总平均回收率为 98.81%,RSD 为 1.34% ($n = 3$),详见表 1。

表 1 回收率试验结果 ($n = 3$)

Tab 1 Results of recovery test ($n = 3$)

样品中含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
0.006 5	0.016 1	0.022 3	98.14		
0.006 3	0.016 1	0.022 0	97.52		
0.006 6	0.016 1	0.022 7	100.00		
0.006 2	0.020 1	0.025 6	96.52		
0.006 3	0.020 1	0.026 3	99.50	98.81	1.34
0.006 2	0.020 1	0.025 9	98.01		
0.006 5	0.024 1	0.030 7	100.41		
0.006 4	0.024 1	0.030 3	99.17		
0.006 6	0.024 1	0.030 7	100.00		

2.9 样品中 DIPEA 残留量测定

取 3 批样品,制备成供试品溶液后进样测定,结果表明本法能有效地检出和控制盐酸左西替利嗪原料药中的 DIPEA 残留量。3 批样品中 DIPEA 含量分别为 0.006 9%、0.008 8%、0.006 3%。

3 讨论

(1)目前测定残留溶剂多采用顶空进样法,顶空进样法避免了直接进样时其他成分对检测的干扰及对色谱柱带来的污染。本试验中采用程序升温方法能有效分离低沸点和高沸点有机溶剂。

(2)由于 DIPEA 为有机碱,检测灵敏度低,且在峰形上容易拖尾,因此在溶剂中采用高沸点的溶剂 DMSO 可以提高顶空平衡温度,使 DIPEA 更容易气化,从而提高检测灵敏度;另外,在溶剂中加入强碱性物质氢氧化钠的原因是其碱性强于 DIPEA,且溶解度更大,可以竞争性地使 DIPEA 从溶剂中“盐析”出来并迅速达到物理、化学平衡,亦可极大地提高检测灵敏度。以上创新方法的应用,保证了 DIPEA 的准确测定。

(3)目前采用顶空气相色谱法检测 DIPEA 的文献报道甚少,文献^[3]的报道内容主要是测定工业废水中的 DIPEA,其方法的灵敏度不高,因此,采用了复杂的样品前处理过程,通过浓缩以达到 DIPEA 的测定要求;而笔者建立的方法仅需将样品定量溶解即可进样测定,相对文献方法较为简便、实用。因此,笔者建立的方法为相关领域中 DIPEA 的检测提供了一种简单、准确、灵敏的检测方法选择。

综上,本试验建立的方法简单、快速、重复性好,能够可靠地检测盐酸左西替利嗪原料药中 DIPEA 的残留量。

参考文献

- [1] 杨海龙. 盐酸左西替利嗪分散片治疗慢性荨麻疹的临床研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(35): 18.
- [2] 周长鑫. 临床治疗湿疹的药物应用进展[J]. 中国药房, 2010, 21(36): 3 453.
- [3] 童闻亮. 气相色谱法测定工业废水中 N,N -二异丙基乙胺的含量[J]. 分析与检测, 2007, 14(6): 60.
- [4] Prabhakar AS, Rajan ST, Rajender J, et al. Processes for preparing levocetirizine and pharmaceutically acceptable salts thereof: WO, 2009062036 A2[P]. 2009-05-14.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 54.

(收稿日期:2013-08-14 修回日期:2013-09-05)