

顶空气相色谱法测定盐酸氮卓斯汀中残留溶剂

胡佰艳¹ 金松子² 蒋庆峰²

(1. 河南大学药学院 开封 475001)

(2. 天津药物研究院分析测试中心 天津 300193)

摘要 建立毛细管气相色谱法测定盐酸氮卓斯汀中残留溶剂。采用 DB-624 毛细管色谱柱, FID 检测器, 二甲基甲酰胺为溶剂, 程序升温, 外标法同时检测盐酸氮卓斯汀中乙醇、丙酮、二氯甲烷、正己烷 4 种有机溶剂残留量。各待测组分完全分离, 线性关系良好, 检测限分别为 3.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 精密度 RSD<5%, 平均回收率 99.1%~102.4%。本法操作简单, 结果准确可靠, 可用于盐酸氮卓斯汀中残留溶剂的检测。

关键词 盐酸氮卓斯汀 顶空气相色谱法 残留溶剂

盐酸氮卓斯汀为抗过敏药, 具有明显的抗组胺和抗变态反应作用。对组胺引起的哮喘、毛细血管通透性增加以及内源性组胺释放引起的皮肤红肿、瘙痒均有明显抑制作用。有机溶剂对环境、人体都具有一定的危害, 在盐酸氮卓斯汀合成过程中使用乙醇、丙酮、二氯甲烷、正己烷等有机溶剂, 因此, 为保障药物的用药安全, 控制产品质量, 需要进行残留溶剂的测定方法研究。根据 2005 版中国药典和药品注册的国际技术要求^[1, 2], 本文采用顶空进样气相色谱法, 测定盐酸氮卓斯汀原料药中的残留溶剂, 方法操作简便, 结果准确可靠。

1 仪器与试剂

Agilent 6890N 气相色谱仪, Agilent7694E 顶空进样器, 氢火焰离子化检测器 (FID)。

乙醇、丙酮、二氯甲烷、正己烷均为色谱纯, N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 为分析纯, 盐酸氮卓斯汀 (批号 01、02、03, 天津药物研究院)。

2 实验方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: DB-624 毛细管柱 (30.0m \times 0.53mm, 3.0 μm), 固定相为 6% 氰丙基苯-94% 二甲硅氧烷共聚物; 气化室温度为 250 $^{\circ}\text{C}$; 氢火焰离子化检测器, 检测器温度为 250 $^{\circ}\text{C}$; 程序升温, 起始温度 50 $^{\circ}\text{C}$ 维持 4min, 以 40 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升温速率升温至 200 $^{\circ}\text{C}$, 维持 2min; 载气为氮气, 流速为 4.0mL/min; 顶空加热温度 80 $^{\circ}\text{C}$, 平衡时间 15min, 进样量 1mL。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 分别精密量取 111 μL 无水乙醇 (密度: 0.790g/mL)、110 μL 丙酮 (密度: 0.792g/

mL)、8 μL 二氯甲烷 (密度: 1.323g/mL) 及 8 μL 正己烷 (密度: 0.660g/mL), 置于装有适量二甲基甲酰胺的 50mL 容量瓶中, 用二甲基甲酰胺稀释到刻度, 混匀, 即得贮备液; 精密量取此贮备液 5mL 置 50mL 容量瓶中, 用二甲基甲酰胺稀释到刻度, 混匀, 作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 精密称取盐酸氮卓斯汀样品 70mg 到顶空瓶中, 加二甲基甲酰胺 2mL 溶解, 混匀, 作为供试品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系试验 分别移取贮备液 1.0mL、2.0mL、2.5mL、3.0mL、5.0mL 置 25mL 容量瓶中, 用二甲基甲酰胺稀释到刻度, 混匀。分别量取 2mL 溶液加入到顶空瓶中, 密封, 进样测定, 记录色谱图。以各溶液浓度 X 为横坐标, 峰面积 Y 为纵坐标进行线性回归, 结果表明乙醇在 0~347.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、丙酮在 0~348.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、二氯甲烷在 0~41.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、正己烷在 0~21.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 浓度范围内线性关系良好 (见表 1)。

表 1 线性关系试验结果

溶剂	回归方程	相关系数
乙醇	$Y = -2.92611 + 604.15036X$	$r = 0.9994$
丙酮	$Y = -48.93676 + 3775.31439X$	$r = 0.9991$
二氯甲烷	$Y = -0.48595 + 944.75529X$	$r = 0.9996$
正己烷	$Y = 3.02336 + 29354.60X$	$r = 0.9999$

2.3.2 精密度试验 量取对照溶液 2mL 置 10mL 顶空瓶中, 密封后测定, 重复测定 6 次, 计算待测组分乙醇、丙酮、二氯甲烷、正己烷峰面积的 RSD 值, 分别为 4.04%、2.23%、2.47%、2.03%。

2.3.3 最小检测限试验 用标准溶液逐步稀释, 以信噪比 S/N=3 计算检测限。在此试验条件下, 乙醇的最小检测浓度为 3.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、丙酮的最小检测浓度为 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、二氯甲烷的最小检测浓度为

2.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、正己烷的最小检测浓度为 0.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.3.4 回收率试验 精密移取对照品贮备液 2.0 mL、2.5mL、3.0mL 到 25mL 容量瓶中，用二甲基甲酰胺稀释至刻度，摇匀，配成 3 种浓度的溶液。取盐酸氮卓斯汀 (01 批) 70mg 共 11 份，精密称定，其中 9 份分别加入 3 种浓度的溶液 2mL，作为加样回收液，另两份用 2mL 空白 DMF 溶解，作为样品溶液，密封后混匀，进行测定。计算回收率及 RSD 值，乙醇的平均回收率为 102.34%、RSD 为 3.1%，丙酮的平均回收率为 101.76%、RSD 为 3.5%，二氯甲烷的平均回收率为 101.16%、RSD 为 3.4%，正己烷的平均回收率为 99.09%、RSD 为 3.7%。

2.4 样品测定

精密称取供试品 70mg 到顶空瓶中，加二甲基甲酰胺 2mL 溶解，混匀，加盖密封，按上述色谱条件以外标法进行测定，以峰面积计算其残留量。其中 01 批样品乙醇、丙酮、二氯甲烷、正己烷均未检出，02、03 批样品只检出乙醇，残留量均小于 0.03%，符合药典规定的限度要求 (见表 2, 图 1)。

表 2 三批样品残留溶剂测定结果

批号	乙醇 (%)	丙酮 (%)	二氯甲烷 (%)	正己烷 (%)
01	未检出	未检出	未检出	未检出
02	0.026	未检出	未检出	未检出
03	0.013	未检出	未检出	未检出
残留限度	0.5	0.5	0.006	0.029

3 讨论

盐酸氮卓斯汀在水中略溶，在 DMF 中易溶，待测残留溶剂在 DMF 中易溶，故选择 DMF 作为溶剂。本方法重现性和准确度较好，线性、检出限和精密密度等均满足定量分析的要求，操作简便快速，

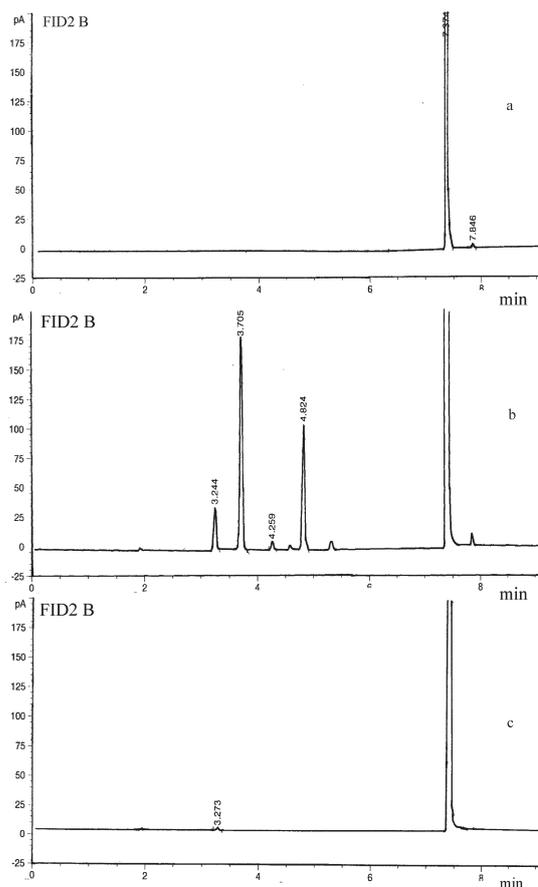


图 1 a 空白溶剂色谱图; b. 标准溶液色谱图; c 盐酸氮卓斯汀样品色谱图

结果准确可靠，可用于盐酸氮卓斯汀中有机溶剂残留量的检测。

参考文献

- 1 国家药典委员会编. 中国药典·二部 [S], 北京: 化学工业出版社, 2005, 附录: 54
- 2 周海均. 药品注册的国际技术要求·质量部分 [M], 北京: 人民卫生出版社, 2001

Determination of residual solvents in azelastine hydrochloride by head-space gas chromatography

Hu Baiyan¹ Jin Songzi² Jiang Qingfeng²

(1. Pharmaceutical College of Henan University, Kaifeng 475001)

(2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193)

Abstract To establish a method for determining the four kinds of residual solvents in azelastine hydrochloride by headspace gas chromatography. The determination was carried out on a DB-624 capillary column(30mm \times 0.53mm, 3 μm) with sequential increase of temperature programming. N,N-dimethylformamide as solvent media, with the FID detector. It appears a good linearity in the experimental concentration($r \geq 0.9991$). The detector limit of ethanol, acetone, chloromethane and n-hexane separately were 3.51, 0.35, 2.12, 0.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The RSD of precision were all less than 5.0%. The average recoveries were 99.1%~102.4%. The method is simple, sensitive and accurate. It could be used for detection of four residual solvents in azelastine hydrochloride.

Key words Azelastine hydrochloride Headspace gas chromatography Residual solvent