

GC 测定盐酸普拉克索中三乙胺残留量

李炎, 邹剑, 刘峰, 李睿(四川省食品药品检验检测院, 成都 610097)

摘要: **目的** 建立盐酸普拉克索原料中三乙胺残留量测定方法。**方法** 采用顶空气相色谱法, FID 检测器, 以 100%二甲基聚硅氧烷为固定液的 Agilent DB-1 毛细管柱(30 m×0.530 mm, 3.00 μm), 载气为氮气, 流速: 4.0 mL·min⁻¹, 进样口温度为 200 $^{\circ}\text{C}$, 检测器温度为 250 $^{\circ}\text{C}$, 柱温采用程序升温, 初始温度为 50 $^{\circ}\text{C}$, 保持 5 min, 然后以 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升至 150 $^{\circ}\text{C}$ 再以 40 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升至 220 $^{\circ}\text{C}$, 保持 5 min; 顶空条件为 80 $^{\circ}\text{C}$ 平衡 30 min, 以 20%氢氧化钠溶液为溶剂配制对照品溶液及样品溶液, 采用外标法定量。**结果** 三乙胺浓度在 0.317~12.68 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内有良好的线性关系($r=0.999\ 8$), 平均回收率为 97.9%($n=9$), RSD 为 4.18%($n=9$)。**结论** 本方法准确、可靠、灵敏度高, 适用于盐酸普拉克索中三乙胺的残留量检测。同时该方法为测定盐酸、醋酸盐类药物中的三乙胺残留提供了一个思路。

关键词: 顶空气相色谱法; 盐酸普拉克索; 三乙胺

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)07-0863-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.07.024

Determination of Triethylamine in Pramipexole Hydrochloride by Headspace GC

LI Yan, ZOU Jian, LIU Feng, LI Rui(Sichuan Institute for Food and Drug Control, Chengdu 610097, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the triethylamine in pramipexole hydrochloride by GC. **METHODS** The residual triethylamine was determined by HS-GC with Agilent-INNOWAX capillary column(30 m×0.32 mm, 0.5 μm) and FID detector. The carrier gas was nitrogen and the flow rate was 4.0 mL·min⁻¹. The temperature of the injection port was maintaining at 250 $^{\circ}\text{C}$ and the same of detector. The oven introduced sequential increasing of temperature programing. The initial column temperature was 50 $^{\circ}\text{C}$, then raised the temperature to 150 $^{\circ}\text{C}$ at a rate of 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, and maintained it at 150 $^{\circ}\text{C}$ for 5 min, then raised the temperature to 220 $^{\circ}\text{C}$ at a rate of 40 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, and maintained it for 5 min. The headspace oven was set at a temperature of 80 $^{\circ}\text{C}$ for 30 min. The solvent was 20% sodium hydroxide solution. The triethylamine was quantified external standard. **RESULTS** The calibration shows a good linearity with the range of 0.317~12.68 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for triethylamine. The average recovery was 97.9%($n=9$). The precision was 4.18%($n=9$). **CONCLUSION** This method is accurate, reliable and sensitive for the

作者简介: 李炎, 男, 硕士, 主管药师

Tel: (028)87877146

E-mail: liyanner@sina.com

determination of the residual quantity of triethylamine in pramipexole hydrochloride.

KEY WORDS: headspace capillary GC; pramipexole hydrochloride; triethylamine

盐酸普拉克索(pramipexole hydrochloride)是一种非麦角类衍生物,主要用于治疗帕金森氏综合症,其化学名称为(s)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-丙基氮苯噻唑二盐酸盐一水合物,分子式为 $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$,分子量为284.25。它可高度选择性地作用于多巴胺D2受体,对多巴胺的神经有保护作用,它可单独使用或与左旋多巴联合用药治疗早期帕金森,对不宁腿综合症也有效^[1-2]。在其纯化工艺中,使用了高效液相制备色谱,其流动相中用到了一定比例的有机试剂三乙胺,三乙胺在中国药典2010年版^[3]、ICH、EP等残留溶剂检查项下,均未规定限度,欧洲共同体药物评审委员会(EMA)对三乙胺PDE规定限度为 $320 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,因此笔者暂定本品的限度为0.032%。

1 仪器与试剂

Agilent GC 7890A 气相色谱仪(美国 Agilent); Agilent 7697A 自动顶空进样器,氢气发生器, FID 检测器; Sartorius BP211D 电子天平(德国 Sartorius)。三乙胺[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,批号: A0325902,分析纯];水为超纯水;盐酸普拉克索原料(四川省宜宾五粮液集团宜宾制药有限公司,批号: 130101、130301、130302)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 100%二甲基聚硅氧烷为固定液的 Agilent DB-1 毛细管柱($30 \text{ m} \times 0.530 \text{ mm}$, $3.00 \mu\text{m}$),程序升温:起始温度 50°C ,保持 5 min,以 $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升至 150°C ,再以 $40^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升至 220°C ,保持 5 min,进样口温度为 200°C ,检测器温度为 250°C ,分流比为 10:1,载气为氮气,流速为 $4.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。顶空进样:顶空瓶平衡温度为 80°C ,平衡时间为 30 min。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取三乙胺 0.01585 g ,置 100 mL 量瓶中,加水溶解,并稀释至刻度,摇匀,作为对照品储备溶液;精密量取储备溶液 5 mL ,置 50 mL 量瓶中,加 20%氢氧化钠溶液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取样品约

0.5 g ,置 10 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,即得。

2.3 专属性考察 精密量取对照品溶液、供试品溶液、空白溶液(超纯水)各 1 mL ,分别置 20 mL 顶空瓶中,精密加入 20%氢氧化钠溶液 1 mL ,充分振摇,加盖,密封,按“2.1”项下色谱条件进样测定,结果空白溶液在与对照品相应的保留时间处无色谱峰出现,表明本法专属性良好,结果见图 1。

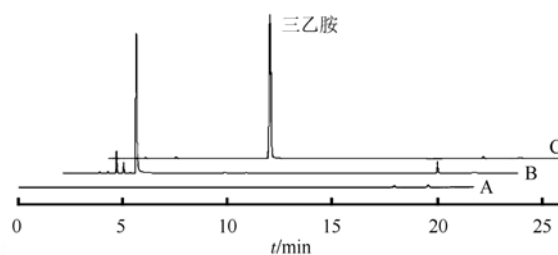


图1 气相色谱图

A-空白溶液; B-供试品溶液; C-对照品溶液

Fig. 1 Gas chromatogram

A-blank solution; B-sample solution; C-reference solution

2.4 线性考察

精密量取“2.2.1”项下对照品储备液适量,用 20%氢氧化钠溶液依次稀释成 $0.317, 0.634, 1.585, 3.17, 6.34, 12.68 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,精密量取 1 mL ,置 20 mL 顶空瓶中,精密加入 20%氢氧化钠溶液 1 mL ,充分振摇,压盖,密封,按“2.1”项下色谱条件进样测定。以对照品浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,回归方程为 $y=25.0463x-6.1358$,相关系数 $r=0.9998$,结果表明乙醇在 $0.317 \sim 12.68 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内与相对应的峰面积线性关系良好。

2.5 检测限、定量限

精密量取“2.2.1”项下对照品溶液适量,加 20%氢氧化钠溶液逐级稀释至一定浓度后,精密量取 1 mL ,置 20 mL 顶空瓶中,精密加入 20%氢氧化钠溶液 1 mL ,充分振摇,压盖,密封,按“2.1”项下色谱条件进样测定。按 S/N 为 3 时,即为其检测限;按 S/N 为 10 时,即为其定量限。结果该方法下三乙胺的检出限为 $0.045 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,定量限为 $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($n=3$, $\text{RSD}=4.98\%$)。

2.6 仪器精密度考察

精密量取“2.2.1”项下三乙胺对照品溶液 1 mL, 置 20 mL 顶空瓶中, 精密加入 20%氢氧化钠溶液 1 mL, 充分振摇, 密封, 共制 6 瓶, 按“2.1”项下色谱条件 24 h 内连续进样测定, 乙醇峰面积 RSD 为 0.53%($n=6$)。

2.7 加样回收率考察

精密量取“2.2.1”项下三乙胺对照品储备溶液 2.0, 2.5, 3.0 mL, 分别置 25 mL 量瓶中, 用 20%氢氧化钠溶液稀释至刻度, 配制成各含 80%, 100%和 120%的对照品回收溶液。精密量取“2.2.2”项下供试品溶液 1 mL, 分别置 20 mL 顶空瓶中, 共 9 份, 分别精密加入 80%, 100%和 120%对照品回收溶液各 1 mL, 各 3 份, 充分振摇, 密封, 测定。同时制备样品溶液并测定, 扣除样品中相对应的残留溶剂峰面积, 计算回收率。平均回收率为 97.9%, RSD 为 4.18%。

2.8 样品测定

按“2.2”项下方法制备对照品、供试品溶液, 分别精密量取 1 mL, 置 20 mL 顶空瓶中, 精密加入 20%氢氧化钠溶液 1 mL, 充分振摇, 密封, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 按外标法计算三乙胺残留量, 结果见表 1。

表 1 样品检测结果

Tab. 1 Results of sample determination($n=3$)

批号	残留溶剂		结论
	三乙胺/%	限度/%	
130101	0.000 05	0.032	符合规定
130301	0.000 06	0.032	符合规定
130302	0.000 05	0.032	符合规定

3 讨论

3.1 溶剂的选择

盐酸普拉克索为二盐酸盐, 分子量为 284.25, 在水中易溶。三乙胺为有机碱, 如果用水为溶剂溶解样品, 三乙胺不易从供试液中挥发, 必须选用碱性溶液作为溶剂。笔者曾依次提高溶剂的碱度, 以灵敏度、重复性、回收率作为考察指标, 分别考察 10%, 20%, 30%的碳酸氢钠溶液、碳酸

钠溶液, 10%, 20%的氢氧化钠溶液, 结果表明三乙胺的检测灵敏度随着碱性的增强而增加, 重复性、回收率随着碱度的增强而增强。当采用 20%的氢氧化钠溶液作为溶剂, 虽然样品因为其中的盐酸被中和掉而析出, 但是在加入溶剂充分振摇后, 重复性、回收率均良好, 因此选用 20%的氢氧化钠溶液作为溶剂。这也为盐酸、醋酸等酸性盐类药物中三乙胺的残留检测提供了一种思路。

3.2 顶空平衡条件的选择

三乙胺的沸点为 89.5 °C, 顶空平衡温度的选择, 需兼顾各种溶剂的沸点与性质, 考虑到顶空平衡温度过高(>90 °C)会使溶剂膨胀导致压力升高, 引起顶空瓶的耐压和仪器气密性等问题^[4], 因此参照欧洲药典相关规定选择温度 80 °C 作为顶空平衡温度。本实验以平衡温度为 80 °C 时, 平衡时间分别为 20, 30, 40, 50 min 时的色谱响应值(面积)进行实验, 发现其响应值逐渐增加, 在平衡 30 min 与平衡 40 min 的响应基本一致, 说明在 30 min 时, 三乙胺在气液两相间达到平衡, 故本实验选择 30 min 作为顶空平衡时间。

3.3 色谱柱的选择

三乙胺属强极性物质, 考察了 DB-624、DB-FFAP、HP-5 等多根毛细管色谱柱, 均发现严重拖尾现象, 最终选择 100%二甲基聚硅氧烷为固定液的较粗口径 DB-1 毛细管柱(30 m×0.53 mm, 1.0 μm), 峰型较好, 理论板数最高, 为 15 234。

REFERENCES

- [1] YASUHIKO I, HIDEYUKI S, NORIYUKI Y, et al. Novel neuroprotective mechanisms of pramipexole, an anti-Parkinson drug, against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 557(2/3): 132-140.
- [2] ZHANG Z, ZHU X H, CHEN G H. Process improvement on the synthesis of pramipexole hydrochloride [J]. Chem Ind Times(化工时刊), 2013, 27(5): 29-37.
- [3] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix VIII P.
- [4] WANG C H, LEI K, WANG S X. Determination of the residual solvents in urapidil by capillary gas chromatography with headspace sampling [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(3): 218-220, 234.

收稿日期: 2013-11-20