

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00340

## 顶空气相色谱法测定非索非那定中有机溶剂残留量

### Headspace gas chromatography in determination of organic solvent residues in fexofenadine

高 维<sup>1</sup>, 丁亦凡<sup>2</sup>

1. 第二军医大学长征医院药剂科, 上海 200003

2. 上海交通大学医学院新华医院药剂科, 上海 200092

**[摘要]** **目的** 建立了顶空气相色谱法测定非索非那定中甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、二硫化碳、乙醚和乙醇 9 种有机溶剂的残留量。**方法** 采用 HP-FFAP 毛细管柱(50 m×0.32 mm×0.52 μm), FID 检测器, 外标法进行定量。进样口 180℃, 检测器 250℃, 柱温 45℃ 保持 9 min, 以 10℃/min 程序升温至 100℃, 保持 2 min, 分流比 10:1。载气氮气流速: 10 ml/min; 空气 350 ml/min; 柱头压: 氢气 45 ml/min。顶空瓶区域温度: 90℃; 样品进样阀: 100℃, 传输管温度: 100℃; 样品瓶加热平衡时间: 10 min; 进样量: 100 μl。对分离条件、顶空平衡温度、平衡时间对残留有机溶剂测定的影响进行了研究。**结果** 甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、二硫化碳、乙醚和乙醇的线性范围分别为 1.58~31.60 μg ( $r=0.9997$ )、1.73~34.60 μg ( $r=0.9993$ )、6.65~13.30 μg ( $r=0.9964$ )、1.32~26.40 μg ( $r=0.9998$ )、2.52~50.40 μg ( $r=0.9971$ )、2.52~50.40 μg ( $r=0.9986$ )、2.66~53.20 μg ( $r=0.9961$ )、1.80~36.00 μg ( $r=0.9974$ )、1.58~31.60 μg ( $r=0.9984$ ), 各组分回收率均在 95%~105% 内, 最低检测限分别为 0.79、0.87、0.66、0.89、1.33、0.90、0.72、1.26 和 0.79 μg。**结论** 该方法操作快速、灵敏、准确。

**[关键词]** 顶空气相色谱法; 非索非那定; 有机溶剂残留量

**[中图分类号]** R 927.2

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 0258-879X(2010)03-0340-03

非索非那定(fexofenadine)是特非那定在人体的活性代谢产物,具组胺 H<sub>1</sub>受体拮抗剂作用,无抗胆碱或 α<sub>1</sub>-肾上腺素受体阻滞作用,属于无镇静作用的第三代抗组药物<sup>[1]</sup>,能够治疗皮炎湿疹类疾病和慢性荨麻疹<sup>[2-3]</sup>。非索非那定有多条化学合成路线<sup>[4-6]</sup>,这些合成过程中使用了甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、二硫化碳和乙醇等 9 种有机溶剂,故对此 9 种溶剂的残留量进行检测以保证产品安全性。本实验以中国药典(2005 版)附录 VIII P<sup>[7]</sup>为依据,建立了用顶空气相色谱法测非索非那定中有机溶剂残留量的方法,并进行了方法学论证。经文献检索,尚未发现同时检测甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、二硫化碳和乙醇等 9 种有机溶剂的报道,该方法操作快速、灵敏、准确。

### 1 仪器和试剂

惠普 HP5890 气相色谱仪(配 FID 检测器,化学工作站);Agilent 7694E 顶空进样器。非索非那定原料药 3 批(山东安泰药业有限公司,批号为 080816,080818,080822);甲醇(Merck,德国,批号 4600005334)、甲苯(上海凌峰化学试剂有限公司,批号 080210)、正己烷(上海凌峰化学试剂有限公司,批号 080310)、四氢呋喃(上海凌峰化学试剂有限公司,批号 080210)、二氯甲烷(上海凌峰化学试剂有限公司,批号 080305)、乙酸乙酯(国药集团化学试剂有限公司,批号

080102)、二硫化碳(国药集团化学试剂有限公司,批号 080310)、乙醚(国药集团化学试剂有限公司,批号 080110)和乙醇(国药集团化学试剂有限公司,批号 071225)。

### 2 方法和结果

**2.1 色谱条件** 色谱柱:HP-FFAP(50 m×0.32 mm×0.52 μm),内涂硝基对苯二酸改性的聚乙二醇。顶空进样。进样口 180℃,检测器 250℃,柱温:45℃ 保持 9 min,以 10℃/min 程序升温至 100℃,保持 2 min;分流比 10:1。载气氮气流速:10 ml/min;空气 350 ml/min;柱头压:氢气 45 ml/min。顶空瓶区域温度:90℃;样品进样阀:100℃,传输管温度:100℃;样品瓶加热平衡时间:10 min;进样量:100 μl。

**2.2 线性范围及标准曲线测定** 于 25℃ 温度下,分别取甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、二硫化碳和乙醇适量,精密称定,用重蒸水分别配成浓度为 19.8、21.7、16.5、22.2、33.2、22.5、31.5、18.0 和 19.8 μg/ml 的溶液作为贮备液,精密量取贮备液 0.40、0.80、1.60、3.00、4.50、6.00 ml,再分别依次精密加入重蒸水 7.60、7.20、6.40、5.00、3.50、2.00 ml 封装于顶空样品瓶中配制成 1~6 号标准样品,将上述标准溶液按浓度从低到高放置于顶空进样器中,在上述色谱条件下进行检测,色谱图见图 1。以每管进样后所得的峰面积对每管中溶剂的 μg 数进行回归,得到回归方程,见表 1。

**[收稿日期]** 2009-07-24

**[接受日期]** 2010-01-21

**[作者简介]** 高 维,药师. E-mail: mychen369@hotmail.com

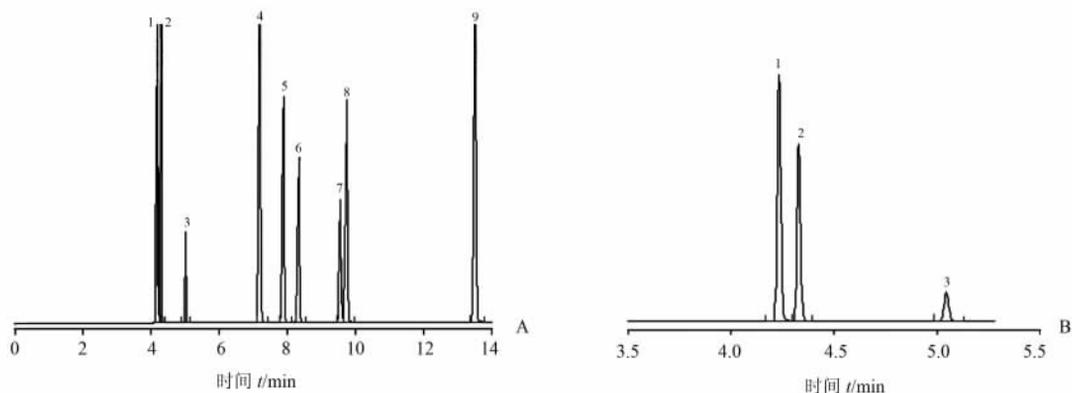


图1 标准色谱图

A:原图; B:局部放大图. 1: 正己烷; 2: 乙醚; 3: 二硫化碳; 4: 四氢呋喃; 5: 乙酸乙酯; 6: 甲醇; 7: 二氯甲烷; 8: 乙醇; 9: 甲苯

表1 线性关系和检测限

溶剂	线性范围(m/μg)	回归方程	r	检测限 (m/μg)
甲醇	1.58~31.60	$y=84.78x+9.41$	0.999 7	0.79
甲苯	1.73~34.60	$y=87.38x-163.10$	0.999 3	0.87
乙醚	6.65~13.30	$y=172.93x+117.65$	0.996 4	0.72
正己烷	1.32~26.40	$y=270.14x+4.52$	0.999 8	0.67
二硫化碳	2.52~50.40	$y=8.14x-15.11$	0.997 1	1.26
四氢呋喃	2.52~50.40	$y=115.70x+46.07$	0.998 6	0.89
二氯甲烷	2.66~53.20	$y=32.66x+235.88$	0.996 1	1.33
乙酸乙酯	1.80~36.00	$y=101.49x-84.56$	0.997 4	0.90
乙醇	1.58~31.60	$y=124.06x-216.95$	0.998 4	0.79

2.3 最低检测限测定 9种有机溶剂在信噪比  $S/N=3$  时的检测限结果见表1。

2.4 回收率试验 采用标准加入法,于批号 080818 样品中加甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、二氯化碳和乙醇 31.68, 34.72, 26.40, 35.52, 53.12, 36.00, 50.40, 28.80 和 31.68 μg,再分别加入重蒸水至 8.0 ml,超声振荡 3 min 后封装于顶空样品瓶中,按样品测定方法项下处理分析,计算加标回收率。结果如下:甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、二硫化碳和乙醇的加标回收率为:98.92%、104.39%、94.19%、108.31%、95.41%、93.13%、104.74%、90.55%、107.13%。

2.5 精密度试验 以3号标准溶液连续重复进样5次,计算得到甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、二硫化碳和乙醇的 RSD 分别为 1.81%、1.26%、2.92%、4.76%、2.13%、6.26%、6.22%、8.40%、5.99%。

2.5 样品测定 取3批样品称取约 0.2 g 共6份,置于顶空瓶中,精确加重蒸水至 8.0 ml,用力振摇 3 min,静置 10 min,再用超声波振荡 3 min,一式3份,样品封瓶后放置于顶空进样器中,按上述条件以外标法进行测试,取3份结果的平均值作为测试结果。色谱图见图2,结果见表2。检测结果表明样品中除乙醚、四氢呋喃和乙酸乙酯外,其余6种溶剂均未检测;另外3份放置1d后再测定,检测结果不变,表明样品中被测物的稳定性良好,乙酸乙酯6次测定的平均残留量为 26.2 μg/g(按 8 ml,称量 0.2 g 计),RSD 为 6.2%,非索非那定原料药的有机溶剂残留量符合规定。

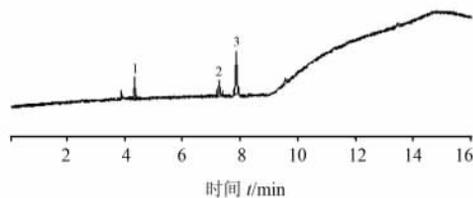


图2 080816 样品色谱图

1:乙醚; 2:四氢呋喃; 3:乙酸乙酯

### 3 讨论

3.1 分离条件的选择 实验考察了3种极性不同的毛细管色谱柱对有机溶剂甲醇、甲苯、正己烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、二硫化碳和乙醇9种有机溶剂的分离效果,分别使用了 HP-FFAP (50 m×0.32 mm×0.52 μm)、HP-1 (30 m×0.32 mm×0.52 μm)、HP-5 (30 m×0.32 mm×0.52 μm) 3种毛细管柱,结果发现这9种溶剂在 HP-FFAP 柱的分离效果最好,且图谱简单,干扰峰少,15 min 内完成整个分析,快速简便。

3.2 顶空平衡温度的选择 本实验固定顶空平衡时间为 30 min,对各溶剂在平衡温度为 50℃、60℃、70℃、80℃、90℃下的色谱响应值进行了实验。随着平衡温度升高,色谱响应值增大,在平衡温度为 90℃时,各溶剂都为最高响应值。原因是组分在顶空装置中的平衡温度与蒸气压直接相关。温度越高,蒸气压越高,顶空气体的溶度越高,分析灵敏度就越

高。由此可以通过提高温度来提高灵敏度。但由于本实验使用的溶剂为水,再增加温度会使水沸腾,导致水蒸汽膨胀

至压力升高,引起顶空瓶的耐压和仪器气密性等问题影响测定,故本实验选择 90℃ 作为平衡温度。

表 2 样品测定结果表

样品批号	[ $w_B/(\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1})$ ]								
	甲醇	甲苯	二硫化碳	乙醚	正己烷	四氢呋喃	二氯甲烷	乙酸乙酯	乙醇
080816	-	-	-	1.54	-	5.79	-	27.32	-
080818	-	-	-	58	-	7.82	-	26.09	-
080822	-	-	-	1.04	-	7.56	-	38.90	-

-:未测出

3.3 顶空平衡时间的选择 平衡时间取决于被测组分分子从样品基质到气相的扩散速度。平衡温度不同,平衡所需的时间也不同。本实验以平衡温度为 90℃,对各溶剂在平衡时间为 5、10、20、30、40、60 min 时的色谱响应值进行了实验。当平衡时间超过 30 min 时,其响应值基本不再增加,故本实验选择 30 min 作为顶空平衡时间。

[参考文献]

[1] Markham A, Wagstaff A J. Fexofenadine[J]. Drugs, 1998, 55: 269-274.  
 [2] 孟克. 盐酸非索非那定联合派瑞松霜治疗皮炎湿疹类疾病疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2009, 25: 485-486.

[3] 周素荣, 张向萍. 盐酸非索非那定和盐酸左西替利嗪治疗慢性荨麻疹[J]. 中华皮肤科杂志, 2008, 41: 206-207.  
 [4] Slater J W, Zechnich A D, Harby D G. Second-generation anti-histaminic[J]. Drug, 1999, 57: 31.  
 [5] 吕彬华, 杨雪艳, 吴范宏. 抗组胺药非索非那定盐酸盐的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2004, 58: 96-98.  
 [6] 孙宇, 汤立合, 陶林, 秦雪峰. 盐酸非索非那定的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37: 439-440  
 [7] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 人民卫生出版社, 2005; 附录 VIII P.

[本文编辑] 尹茶