

室温离子液体对多种有机溶剂残留的同时顶空分析

雷利利 蒋 晔* 何小稳

(河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘 要 利用 1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([Emim][BF₄])为顶空溶剂的顶空气相色谱法(HS-GC)快速、准确地分析了药物中的丙酮、四氢呋喃、二氧六环、吡啶及甲苯等有机溶剂残留。采用 ZB-1 毛细管柱(60 m×0.53 mm, 5.0 μm), 程序升温方式, 顶空瓶平衡温度 100 ℃, 平衡时间 20 min。待测溶剂在所考察的浓度范围内具有良好的线性, 平均回收率为 90.1%~96.9%; RSD 均小于 4.2%; 检出限分别为 0.05, 0.07, 0.28, 0.31 及 0.04 mg/L。室温离子液体作为溶剂使得方法的灵敏度有所提高。

关键词 1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐; 顶空气相色谱法; 马来酸氯苯那敏; 残留溶剂; 内标

1 引 言

药物残留溶剂分析是化学合成药质量控制的重要环节。四氢呋喃、二氧六环、吡啶、甲苯、丙酮分别属于二、三类有机溶剂, 其在药物中的残留量极低, 需要采用高灵敏的检测手段进行分析。直接进样法检测灵敏度低, 易造成色谱系统的污染^[1]。顶空进样法不仅能减少对色谱系统的污染^[2], 且能富集待测物, 提高检测灵敏度。水是水溶性药物最常用的溶剂, 但对某些易溶于水的有机溶剂(如丙酮、四氢呋喃、吡啶等)与水存在较强的相互作用, 因而富集效率低。较高的平衡温度还会造成大量的水蒸气进入色谱柱, 影响色谱柱的使用寿命^[1]; 高沸点的二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)等作为顶空溶剂时, 可通过升高温度来改善待测物的富集。然而这些溶剂的挥发不但不利于待测物的顶空逸出, 其所产生的宽大溶剂峰也会干扰待测物的分析^[3]。

离子液体(ILs)是由有机阳离子和有机阴离子构成、在低于或接近室温均成液体的一种熔融性盐^[4], 其几乎无蒸汽压、不挥发^[5], 在萃取分离中得到广泛的应用^[6,7]。目前将其作为顶空溶剂用于四氢呋喃、二氧六环、吡啶及甲苯、丙酮残留量的同时检测未见报道。本实验建立了以 1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([Emim][BF₄])为顶空溶剂的顶空气相色谱法(HS-GC), 同时检测上述溶剂的残留量。结果表明, 部分残留溶剂的检测灵敏度比文献[8~11]的方法高十到数十倍。以 ILs 为顶空溶剂, 能够成功检测马来酸氯苯那敏中上述几种溶剂的残留量。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

SP3420 型 GC 色谱仪(北京北分瑞利分析仪器厂), 包括 BF-9202 色谱工作站、氢火焰离子化检测器 FID; ZB-1 毛细管柱(由天津菲罗门公司生产); 10 mL 顶空取样瓶(北京分析仪器厂)。马来酸氯苯那敏原料药(河北医科大学科技总公司, 批号: 090201, 090202, 090203); 离子液体[Emim][BF₄](上海成捷化学有限公司), 使用前经减压蒸馏; 丙酮, 四氢呋喃、苯、甲苯、吡啶及二氧六环均为分析纯。

2.2 实验方法

2.2.1 溶液的配制 内标溶液: 准确移取适量苯, 加[Emim][BF₄]制成浓度为 80 mg/L 的内标溶液。混合对照溶液: 分别准确称取丙酮 50 mg、四氢呋喃 36 mg、二氧六环 18 mg、吡啶 10 mg 及甲苯 44.5 mg 至 100 mL 容量瓶中, 用[Emim][BF₄]稀释至刻度, 摇匀, 得对照储备液。取 2 mL 储备液至 10 mL 容量瓶中, 加 5 mL 内标溶液, 并用[Emim][BF₄]稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。供试品溶液: 准确称取

2009-08-19 收稿; 2009-11-24 接受

本文系河北省自然科学基金(No. C2009001069)资助项目

* E-mail: jiangye@hebm. edu. cn

该药约 1 g 于 10 mL 容量瓶中,加内标储备液 5 mL 溶解并用 [Emim][BF₄] 稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.2.2 色谱条件 色谱柱:ZB-1 毛细管柱(100% 二甲基聚硅氧烷 0.53 mm × 60 m 5 μm);柱温:程序升温,初始 60 ℃ 保持 4 min,以 4 ℃/min 升温至 130 ℃,保持 10 min;载气: N₂,流速: 10 mL/min;进样口温度: 180 ℃;检测器(FID)温度: 200 ℃。

2.2.3 测定方法 准确移取待测溶液 1 mL 于 10 mL 顶空瓶中,压盖密封,在 100 ℃ 平衡 20 min,抽取顶部空气 1.0 mL,进样测定。

3 结果与讨论

3.1 [Emim][BF₄]与 DMSO、水的比较

分别用 [Emim][BF₄]、DMSO、水配制丙酮 50 mg/L、四氢呋喃 36 mg/L、二氧六环 18 mg/L、吡啶 10 mg/L 及甲苯 44.5 mg/L 的对照溶液,按“2.2.2”和“2.2.3”项下方法进行测定,结果见表 1。多数待测物在 ILs 为顶空溶剂时的峰面积明显高于 DMSO、水为顶空溶剂时的峰面积,其原因:一是可能由于 ILs 与待测物之间相互作用力比 DMSO、水与待测物之间的相互作用力弱,顶空分析时待测物较容易从液相逸出;二是根据拉乌尔定律,由于 DMSO、水本身具有挥发性,因而会抑制待分析物的顶空逸出,而 ILs 几乎无蒸汽压、挥发性小,因而不存在对待测物逸出抑制的问题,能有效地改善灵敏度。水在 80 ℃ 对甲苯的顶空峰面积比 ILs 在 100 ℃ 时的顶空峰面积略大,可能是水与甲苯之间的作用力较弱的缘故,因而顶空分析时,水常作为苯类化合物的理想溶剂。

表 1 平衡温度 100℃ 时各顶空溶剂对待测物的顶空能力的比较

Table 1 Contrast of sensitivity for each analyte in different headspace solvents at equilibrium temperature of 100 ℃

分析物 Analyte	峰面积 Peak area (A)			相对响应值 Relative response	
	Water(80 ℃) (A ₁)	DMSO (A ₂)	[Emim][BF ₄] (A ₃)	A ₃ /A ₁	A ₃ /A ₂
丙酮 Acetone	2312450	2512034	5631943	2.43	2.24
四氢呋喃 Tetrahydrofuran	1867213	2021674	5263184	2.82	2.60
二氧六环 Dioxane	109237	127353	420267	3.85	3.30
吡啶 Pyridine	56127	110829	127408	2.27	1.15
甲苯 Toluene	9065758	1865758	8526515	0.94	4.57

3.2 平衡温度及平衡时间的选择

首先将平衡时间固定为 20 min,按“2.2.2”和“2.2.3”项下条件,分别在 60, 80, 100 和 120℃ 时测定对照溶液为 50 mg/L 丙酮、36 mg/L 四氢呋喃、18 mg/L 二氧六环、10 mg/L 吡啶及 44.5 mg/L 甲苯的峰面积(见图 1)。图 1 表明:随着温度的升高,峰面积明显增大,但同时离子液体中的杂质峰也增大,影响待测物的富集。此外,温度过高会导致顶空瓶的气密性变差。综合考虑,本实验选用 100 ℃ 作为顶空平衡温度。设定平衡温度为 100 ℃,分别测定平衡时间为 10, 20, 30 和 40 min 时上述对照溶液的峰面积。结果表明,在 10 min 之后,峰面积增幅趋缓,气-液两相逐渐达到平衡,故本研究中顶空平衡时间选择 20 min。

3.3 方法学验证

3.3.1 特异性实验 取混合对照溶液、供试品溶液及空白 ILs 溶液,按“2.2.2”和“2.2.3”项下方法测定。结果表明:各组分的分离度均大于 4.8,以 ILs 为溶剂的空白色谱图基线较平稳,无杂质干扰(图 2A、2B 和 2C)。以 DMSO 为溶剂时,其自身所存在的杂质及在高温下的分解

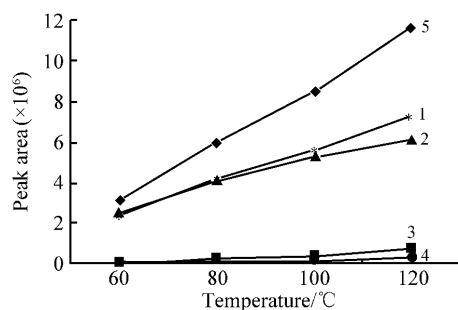


图 1 温度对各待测物峰面积的影响

Fig. 1 Effect of temperature on peak area of each analyte

1. 丙酮 (Acetone); 2. 四氢呋喃 (Tetrahydrofuran); 3. 二氧六环 (Dioxane); 4. 吡啶 (Pyridine); 5. 甲苯 (Toluene)。

产物不仅会影响测定,而且在16 min左右的宽大的溶剂峰也会极大干扰待分析物的测定,尤其是干扰后两种待测溶剂的测定(图2D)。因此,本研究选用ILs作顶空溶剂,方法的特异性良好。

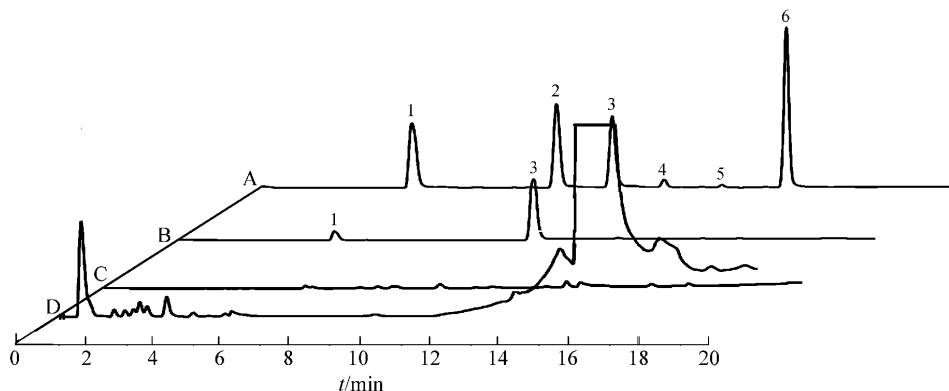


图2 混合对照溶液(A)、供试品溶液(B)、空白 ILs(C)及空白 DMSO 的气相色谱图

Fig.2 Gas chromatogram of standard solution(A), sample solution(B), blank ionic liquids(ILs)(C) and blank dimethylsulfoxide(DMSO)(D)

1. 丙酮(Acetone); 2. 四氢呋喃(Tetrahydrofuran); 3. 苯(Benzene); 4. 二氧六环(Dioxane); 5. 吡啶(Pyridine); 6. 甲苯(Toluene)。

3.3.2 线性关系及检出限 准确移取对照储备液2, 1, 0.5, 0.25, 0.06和0.03 mL, 分别置于10 mL容量瓶中;另分别精密量取内标溶液5 mL于上述量瓶中,用[Emim][BF₄]稀释至刻度摇匀,得系列对照溶液。准确移取1 mL,置顶空瓶中,加盖,密封。按“2.2.2”和“2.2.3”项下方法进样测定,记录色谱图,以各有机溶剂的对照峰面积与内标峰面积比(Y)为纵坐标,各有机溶剂的浓度(X)为横坐标,进行线性回归(见表2)。结果表明,各组分线性关系良好。以信噪比S/N=3为参照,测得5种目标化合物的检出限分别为0.05, 0.07, 0.28, 0.31及0.04 mg/L。

表2 回归方程与线性范围

Table 2 Regression equations and linear range

分析物 Analyte	回归方程 Regression equation	相关系数 r	线性范围 Linear range (mg/L)
丙酮 Acetone	$Y = 1.3 \times 10^{-2}X + 8.0 \times 10^{-4}$	0.9997	3.13 ~ 100
四氢呋喃 Tetrahydrofuran	$Y = 1.7 \times 10^{-2}X + 2.1 \times 10^{-3}$	0.9999	2.25 ~ 72.0
二氧六环 Dioxane	$Y = 2.8 \times 10^{-2}X - 4.0 \times 10^{-4}$	0.9998	1.13 ~ 36.0
吡啶 Pyridine	$Y = 1.5 \times 10^{-3}X - 3.0 \times 10^{-4}$	0.9996	0.625 ~ 20.0
甲苯 Toluene	$Y = 2.3 \times 10^{-2}X - 5.7 \times 10^{-3}$	0.9999	2.78 ~ 89.0

3.3.3 回收率及精密度 准确称取马来酸氯苯那敏样品(批号:

090201)约0.1 g于10 mL容量瓶中,共9份,分别准确加入5 mL内标溶液使其溶解。另取对照储备液0.6, 0.4和0.2 mL,分别置于上述9个量瓶中,用[Emim][BF₄]稀释至刻度,摇匀,各3份,然后按“2.2.2”和“2.2.3”项下方法进样测定,记录色谱图,利用内标法计算各有机溶剂残留量,结果见表3。

表3 方法的回收率

Table 3 Recovery determination results(n=9)

分析物 Analyte	加入量 Added (mg/L)	测得量 Found (mg/L)	回收率 Recovery (%)	RSD (%)	分析物 Analyte	加入量 Added (mg/L)	测得量 Found (mg/L)	回收率 Recovery (%)	RSD (%)
丙酮 Acetone	30.0	46.4	96.9	1.8	吡啶 Pyridine	6.00	5.47	91.1	3.5
	20.0	36.1	94.0	2.2		5.00	4.43	90.1	1.9
	10.0	25.9	86.0	4.2		4.00	3.63	90.8	3.9
	21.6	20.8	96.1	3.1		29.4	28.1	95.6	1.0
四氢呋喃 Tetrahydrofuran	18.0	16.6	92.0	3.2	甲苯 Toluene	22.6	21.3	95.7	1.4
	14.4	13.5	93.7	3.0		17.8	17.1	96.1	1.6
	10.8	10.0	92.9	3.1					
二氧六环 Dioxane	9.00	8.27	91.9	2.6					
	7.20	6.57	91.2	2.4					

3.3.4 样品分析 利用[Emim][BF₄]为顶空溶剂的HS-GC法检测了3批马来酸氯苯那敏原料药中的

有机溶剂残留量 结果表明:3批样品中四氢呋喃、二氧六环、吡啶及甲苯均未检出,说明该药中这几种溶剂的残留量远远低于本方法的检出限。按100 mg样品中所含待测溶剂残留量计算,这些待测物浓度达到检出限时在样品中含量分别为0.00007%,0.00028%,0.00031%及0.00004%,其远低于人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)所规定的上述几种溶剂的限量0.072%,0.038%,0.02%及0.089%;丙酮的残留量分别为0.017%,0.017%,0.018% ($n=3$),但是也远低于人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)所规定的0.5%的溶剂限量。由此可见,痕量丙酮的检测不仅能够反映该药的质量,而且在一定程度上能够反映该药的生产工艺路线。

References

- 1 CHEN Ri-Nan(陈日南). *Chinese Journal of Pharmaceuticals*(中国医药工业杂志), **1997**, 28(6): 275 ~ 278
- 2 Li J Y, Shao S, Solorzano M, Allmaier G J, Kurtulic P T. *J. Chromatogr. A*, **2009**, 1216(15): 3328 ~ 3336
- 3 Liu F H, Jiang Y. *J. Chromatogr. A*, **2007**, 1167(1): 116 ~ 119
- 4 ZHAO Fa-Qiong(赵发琼), LI Jing(李晶), ZENG Bai-Zhao(曾百肇). *Chinese J. Anal. Chem*(分析化学), **2009**, 37(6): 939 ~ 942
- 5 Berthod A, Ruiz-á ngel M J, Carda-Broch S. *J. Chromatogr. A*, **2008**, 1184(1-2): 6 ~ 18
- 6 WANG Liang(王良), YAN Yong-Sheng(闫永胜), ZHU Wen-Shuai(朱文帅), LI Hua-Ming(李华明). *Chinese J. Anal. Chem.*(分析化学), **2009**, 37(1): 72 ~ 76
- 7 SUN Wei(孙伟), GAO Rui-Fang(高瑞芳), JIAO Kui(焦奎). *Chinese J. Anal. Chem.*(分析化学), **2007**, 35(12): 1813 ~ 1819
- 8 LIANG Zhen-Yi(梁振益), YANG Zuo-De(杨作德), HE Yang-Yang(贺杨洋), TIAN Hua(田华). *Natural Science Journal of Hainan University*(海南大学学报自然科学版), **2008**, 26(3): 278 ~ 280
- 9 LU Xiao-Fen(陆小芬), MAO Hai-Qiong(茅海琼). *Chin Pharm J.*(中国药学杂志), **2008**, 43(20): 1599 ~ 1600
- 10 LI Xin-Hong(李心泓), MAO Chun(茅纯), YU Hu-Li(俞慧丽). *Chinese Journal of Antibiotics*(中国抗生素杂志), **2009**, 34(2): 89
- 11 KE Zheng-Fang(柯正芳), PEI Qiu-Jiu(裴秋菊). *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*(中国现代应用药学), **2009**, 26(5): 398 ~ 400

Room Temperature Ionic Liquid as Matrix Medium for Simultaneous Determination of Residual Solvents by Static Headspace Gas Chromatography

LEI Li-Li, JIANG Ye*, HE Xiao-Wen

(College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017)

Abstract The room temperature ionic liquid, 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, was used as the alternative solvent and coupled with static headspace gas chromatography to simultaneously determine several residual organic solvents. The analysis was carried out on a ZB-1 capillary column (60 m $\times$ 0.53 mm, 5.0 μ m) with programmed temperature. The headspace sampler vials was equilibrated at 100 $^{\circ}$ C for 20 min. An excellent separation and good linearity between the response and the concentration range of 3.1 ~ 100.0 mg/L, 2.3 ~ 72.0 mg/L, 1.1 ~ 36.0 mg/L, 0.6 ~ 20.0 mg/L and 2.8 ~ 89.0 mg/L on acetone, tetrahydrofuran, dioxane, pyridine and toluene respectively were obtained. The average recoveries were 90.1% ~ 96.9% and the RSD was less than 4.2% ($n=9$). The sensitivity of this method was improved and the detection limits were 0.05, 0.07, 0.28, 0.31 and 0.04 mg/L, respectively.

Keywords 1-Ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate; Static headspace gas chromatography; Chlorphen-amine maleate; Residuals; Internal standard substance

(Received 19 August 2009; accepted 24 November 2009)