

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.008

◇ 药物分析 ◇

琥珀酸多西拉敏有机溶剂残留量测定的方法

乔乔, 余小红, 许龙, 李娟, 曹阳, 曹明成, 黄顺旺

作者单位: 合肥创新医药技术有限公司, 安徽 合肥 230088

基金项目: 合肥市2018年省战略性新兴产业集聚发展基地研发类项目(11)

通信作者: 黄顺旺, 男, 主任药师, 研究方向为新药研究, E-mail: huangsw5503@163.com

摘要:目的 建立琥珀酸多西拉敏原料中8种有机溶剂残留量的测定方法。方法 采用毛细管气相色谱法, 色谱柱为ZB-WAX Plus毛细管柱(以聚乙二醇为固定相), 配备FID检测器, 程序升温, 载气为氮气, 70%二甲基亚砜为溶剂, 以外标法定量检测琥珀酸多西拉敏原料药中的甲基叔丁基醚、四氢呋喃、乙酸乙酯、异丙醇、乙苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯的残留量。结果 在所建立的色谱条件下, 8种有机溶剂完全分离, 在所考察的浓度范围内具有良好线性, r 为0.999 0~0.999 5, 平均回收率99.1%~101.6%, 精密度相对标准偏差(RSD)均小于10%。结论 本方法操作简便, 能够准确测定琥珀酸多西拉敏的有机溶剂残留量。

关键词:多西拉敏/分析; 色谱法, 气相; 溶剂; 有机化学品; 有机溶剂残留量

Determination of residual organic solvents in doxylamine succinate by gas chromatography

QIAO Qiao, YU Xiaohong, XU Long, LI Juan, CAO Yang, CAO Mingcheng, HUANG Shunwang

Author Affiliation: Hefei Innovative Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Hefei, Anhui 230088, China

Abstract: Objective To establish a method for determination of the eight residual organic solvents in doxylamine succinate. **Methods** The contents of methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, ethyl acetate, isopropanol, ethylbenzene, p-xylene, m-xylene and o-xylene in doxylamine succinate were quantitatively detected by external standard method. The capillary gas chromatography was performed on a ZB-WAX Plus (polyethyleneglycol as the stationary phase) capillary column, with FID detector, temperature programmed, with nitrogen as carrier gas and 70% DMSO as solvent. **Results** Under the established chromatographic conditions, the eight residual organic solvents of doxylamine succinate were separated efficiently by GC, with good the linearity within the observed concentration range, and the regression coefficient were in the range from 0.999 0 to 0.999 5, respectively, while the recoveries were in the range from 99.1% to 101.6%, and the RSD of precision were all less than 10%. **Conclusion** This method is simple, and it can be used to accurately determinate the residual organic solvents contend in doxylamine succinate.

Key words: Doxylamine/analysis; Chromatography, gas; Solvents; Organic chemicals; Residual organic solvents

琥珀酸多西拉敏, 英文名称为 doxylamine succinate, 化学名为 N, N-二甲基-2-[1-苯基-1-(2-吡啶基)乙氧基]乙胺琥珀酸盐, 分子式为 $C_{21}H_{28}N_2O_5$, 分子量为 388.46。琥珀酸多西拉敏为白色或类白色粉末, 极易溶于水, 易溶于乙醇、甲醇, 略溶于丙酮。琥珀酸多西拉敏是乙醇类抗组胺药, 具有抗组胺作用、抗胆碱作用和显著的镇静作用^[1-10]。其适用于多种过敏性皮肤病、枯草热、过敏性鼻炎、哮喘性支气管炎等, 也可作为催眠药用于失眠的短期治疗^[11-15], 国内尚未批准上市。

琥珀酸多西拉敏的合成工艺中用到了有机溶剂四氢呋喃、异丙醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙苯和二甲苯(通常含有 60% 间二甲苯、14% 对二甲

苯、9% 邻二甲苯和 17% 乙苯), 这些残留溶剂水平高于安全值时, 就会对人体或环境产生危害, 所以需要开发出检出限量低、灵敏度专属性强、精密度准确度高的琥珀酸多西拉敏残留溶剂的检测方法。

在 USP40^[16]、EP9.0^[17] 和 BP2016^[18] 的琥珀酸多西拉敏原料质量标准中, 均未收录其残留溶剂的检测标准。本研究于 2016 年 7 月至 2017 年 6 月参照人用药品注册技术国际协调会议(ICH)对有机溶剂残留量测定的指导原则^[19]、中国药典收录的残留溶剂测定法及药品质量标准分析方法验证指导原则^[20], 建立了琥珀酸多西拉敏原料残留溶剂测定方法并进行了方法验证。

1 仪器与试剂

GC-2010plus气相色谱仪(日本岛津),岛津火焰离子化检测器(FID),Labsolutions DB版色谱数据工作站,AG135型双量程电子天平(梅特勒·托利多)。

琥珀酸多西拉敏原料中试样品3批(20190301、20190302、20190303)均为自制样品;二甲基亚砜(DMSO)为色谱纯,甲基叔丁基醚、四氢呋喃、乙酸乙酯、异丙醇、乙苯、对二甲苯、间二甲苯、邻二甲苯均为分析纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备 取本品约0.2 g,精密称定,置20 mL量瓶中,加70%DMSO溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密称取甲基叔丁基醚500 mg,四氢呋喃72 mg,乙酸乙酯500 mg,异丙醇500 mg,乙苯37 mg,对二甲苯30 mg,间二甲苯130 mg,邻二甲苯20 mg,置同一50 mL量瓶中,加DMSO溶解并稀释至刻度,摇匀;再精密量取适量,加70%DMSO溶解并稀释制成每1毫升中约含甲基叔丁基醚50 μg ,四氢呋喃7.2 μg ,乙酸乙酯50 μg ,异丙醇50 μg ,乙苯3.7 μg ,对二甲苯3.0 μg ,间二甲苯13.0 μg ,邻二甲苯2.0 μg 的溶液,作为混合对照品溶液。精密量取上述溶液各10 mL置顶空瓶中,密封,顶空进样1 mL,分别注入气相色谱仪,记录色谱图,考察各溶剂峰的分度。

2.2 色谱条件及系统适用性 采用气相色谱法,按照残留溶剂测定法^[20]测定。以聚乙二醇(或极性相近)为固定液的毛细管柱为色谱柱;起始温度为35 $^{\circ}\text{C}$,维持10 min,以每分钟10 $^{\circ}\text{C}$ 的速率升温至50 $^{\circ}\text{C}$,维持15 min,再以每分钟40 $^{\circ}\text{C}$ 的速率升温至220 $^{\circ}\text{C}$,维持15 min;进样口温度为200 $^{\circ}\text{C}$;检测器FID温度为250 $^{\circ}\text{C}$;顶空瓶平衡温度为85 $^{\circ}\text{C}$,平衡时间为30 min。精密量取按“2.1”项下方法制备的系统适用性溶液10 mL置顶空瓶中,密封,顶空进样1 mL,注入气相色谱仪,记录色谱图,如图1所示。系统适用性溶液中,各溶剂峰分度均 >1.5 ,理论塔板数均大于2000,符合要求。

2.3 定量限、检测限、线性范围 精密称取甲基叔

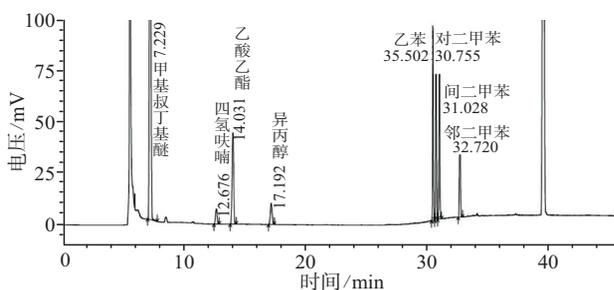


图1 系统适用性试验毛细管气相色谱图

丁基醚500 mg、四氢呋喃72 mg、乙酸乙酯500 mg、异丙醇500 mg、乙苯217 mg、对二甲苯217 mg、间二甲苯217 mg、邻二甲苯217 mg,加DMSO溶解并稀释至20 mL,摇匀;精密量取1 mL用DMSO溶解并稀释至50 mL,摇匀,作为混合对照品贮备液;用70%DMSO稀释以测定各成分的定量限与检测限。精密量取混合对照品贮备液0.5、1.0、2.0、3.0、6.0 mL,分别置20 mL量瓶中,各加70%DMSO稀释至刻度,摇匀,作为线性溶液(1)、(2)、(3)、(4)、(5)。分别精密量取定量限溶液和线性溶液10 mL置顶空瓶中,密封,顶空进样1 mL,记录色谱图。以各成分的峰面积为纵坐标(Y),浓度为横坐标(X),进行线性回归,结果见表1。各溶剂在所考察的浓度范围内均具有良好线性,相关系数 r 为0.999 0~0.999 5。

表1 琥珀酸多西拉敏残留溶剂定量限、检测限与线性

成分	回归方程	相关系数	定量限/ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	检测限/ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
甲基叔丁基醚	$Y = 52\,581X - 15\,957$	0.999 0	0.09	0.03
四氢呋喃	$Y = 10\,827X - 1\,225$	0.999 5	0.23	0.07
乙酸乙酯	$Y = 9\,684X - 26\,604$	0.999 0	0.21	0.03
异丙醇	$Y = 2\,350X - 3\,066$	0.999 5	0.88	0.26
乙苯	$Y = 25\,895X - 21\,757$	0.999 5	0.18	0.05
对二甲苯	$Y = 24\,924X - 19\,550$	0.999 5	0.28	0.09
间二甲苯	$Y = 23\,683X - 18\,676$	0.999 5	0.32	0.10
邻二甲苯	$Y = 17\,454X - 11\,993$	0.999 5	0.36	0.11

2.4 精密度与准确度 精密度:按“2.1”项下方法制备供试品6份,在“2.2”色谱条件下,以气相色谱仪进行测定,计算各有机残留溶剂含量相对标准偏差(RSD)。6份样品中,单个残留溶剂含量的RSD均 $<10\%$ 。

准确度:精密量取混合对照品贮备液,加入供试品中,制成含各已知杂质为限度的80%、100%、120%的回收率样品,进样分析,记录色谱图,计算各残留溶剂回收率。8种残留溶剂的平均加样回收率在99.1%~101.6%,RSD均 $<5\%$ 。

2.5 溶液稳定性 按“2.1”项下制备混合对照品溶液,25 $^{\circ}\text{C}$ 放置,并于0、2、4、6、8、12、24 h分别取样进样分析,记录色谱图。计算得混合对照品溶液中单个残留溶剂峰面积的RSD均小于10%,表明混合对照品溶液放置在室温条件下24 h内是稳定的。

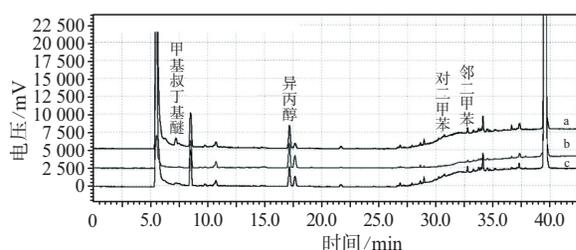
2.6 耐用性 通过分别调整色谱条件中的进样口温度 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、检测器温度 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、载气流速 $\pm 0.05\text{ mL}/\text{min}$ 及更换不同品牌色谱柱,考察混合对照品溶液中各残留溶剂峰之间分离度的情况。结果表明,进样口温度、检测器温度、载气流速及更换不同品牌色谱柱等参数的调整对测定结果基本不会产生影响,方

表2 琥珀酸多西拉敏中试批原料残留溶剂毛细管气相色谱法检测结果/%

批号	重复次数	甲基叔丁基醚	四氢呋喃	乙酸乙酯	异丙醇	二甲苯			
						乙苯	对二甲苯	间二甲苯	邻二甲苯
20190301	3	0.002	未检出	未检出	0.154	未检出	0.001	未检出	0.003
20190302	3	未检出	未检出	未检出	0.156	未检出	未检出	未检出	0.001
20190303	3	未检出	未检出	未检出	0.130	未检出	0.001	未检出	0.003

法的耐用性良好。

2.7 样品测定 按上述已确定的色谱条件及方法,对3批琥珀酸多西拉敏中试批原料进行残留溶剂测定,按外标法计算供试品溶液中有机残留溶剂含量。结果见图2与表2所示,各批次样品残留溶剂量均符合质量标准。



注:a为20190301,b为20190302,c为20190303

图2 琥珀酸多西拉敏中试批原料残留溶剂检测毛细管气相色谱图

3 讨论

琥珀酸多西拉敏易溶于水,但水直接进样对毛细管柱存在损害,且以水作溶剂时色谱峰形及分离度均明显不佳,因此选择有机溶剂作溶媒。琥珀酸多西拉敏在DMSO中溶解度较大,且沸点较高;在本研究色谱条件下,溶剂出峰位置在所有待测组分之后,对测定结果无干扰,故选用70%DMSO为溶剂并采用顶空进样方式,选用强极性的气相毛细管柱(聚乙二醇为固定相)作分析柱,结果表明,各残留溶剂之间均能达到较好的分离。

国内外琥珀酸多西拉敏的生产工艺不同,应根据各国生产的实际情况制定相应的质量标准。试验证明,本研究建立的色谱方法操作简便,能较好地分离8种残留溶剂,且灵敏度高,专属性、重现性均较好,尚未见其他文献报道。本方法能够准确测定琥珀酸多西拉敏中有机溶剂残留量,为琥珀酸多西拉敏原料质量控制提供试验依据。

参考文献

- [1] CORTNEY-MOSPAN, GEOFFREY-MOSPAN, EMILY-BYLAND, et al. Drug updates and approvals: 2018 in review [J]. The Nurse practitioner, 2018, 43(12): 23-32.
- [2] MARK-ALLISON, CECILIA-HALE. A Phase I study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal doxylamine in subjects with chronic intermittent sleep impairment [J]. Drugs in R&D, 2018, 18(2): 129-136.
- [3] DERINÖZ-GÜLERÜZ O. Doxylamine succinate overdose: slurred speech and visual hallucination [J]. Turk J Pediatr, 2018, 60(4):

439-442.

- [4] GHOBADIAN R, CHAICHI MJ, GANJALI MR, et al. An innovative homemade instrument for the determination of doxylamine succinate based on the electrochemiluminescence of Ru(bpy)₂+ 3 [J]. Sensor Letters, 2017, 15(2): 162-166.
- [5] VARASALA D, KONIDALA SK. Stability-indicating RP-HPLC method development & validation for simultaneous determination of doxylamine succinate and dextromethorphan hydrobromide in pharmaceutical dosage forms [J]. Der Pharmacia Lettre, 2015, 7(2): 112-118.
- [6] BALAKRISHNA T, VIDYADHARA S, MURTHY TEGK, et al. Formulation and evaluation of doxylamine succinate fast dissolving buccal films [J]. Asian Journal of Pharmaceutics, 2016, 10(3): S313-S319.
- [7] SIRISHA T, GURUPADAYYA B, INTURI B. Chiral separation of (d) - and (l) - enantiomers of doxylamine succinate in rat plasma [J]. Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University, 2015, 53(2): 83-91.
- [8] POPE E, MALTEPE C, KOREN G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: a matched, controlled cohort study [J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(7): 809-814.
- [9] NUANGCHAMNONG N, NIEBYL J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview [J]. Int J Womens Health, 2014, 6(1): 401-409.
- [10] SLAUGHTER SR, HEARNS-STOKES R, VAN DER VLUGT T, et al. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy [J]. N Engl J Med, 2014, 370(12): 1081-1083.
- [11] CADA DJ, DEMARIS K, LEVIEN TL, et al. Doxylamine succinate/pyridoxine hydrochloride [J]. Hosp Pharm, 2013, 48(9): 762-766.
- [12] 马培奇. 国外新近批准主要新药(八十四) [J]. 中国制药信息, 2013, 29(11): 24-30.
- [13] 张芳向, 邱双凤. 气相色谱法测定琥珀酸多西拉敏中4种有机溶剂残留量 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(14): 1250-1251.
- [14] 李玉兰, 张万金. 气相色谱法测定琥珀酸多西拉敏的有关物质 [J]. 中国医药导报, 2009, 12(6): 42-44.
- [15] 吴谨, 朱力生, 余立, 等. 高效液相色谱法测定感冒软胶囊中对乙酰氨基酚、琥珀酸多西拉敏、氢溴酸右美沙芬的含量 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(7): 956-958.
- [16] 美国药典委员会. 美国药典: USP40 [S]. 马里兰州: 美国药典委员会, 2017: 3906.
- [17] 欧洲药典委员会. 欧洲药典: EP9.0 [S]. 斯特拉斯堡: 欧洲药典委员会, 2017: 2328-2329.
- [18] 英国药品委员会. 英国药典: BP2016 [S]. 伦敦: 皇家出版局, 2016.
- [19] ICH指导委员会. 药品注册的国际技术要求: 质量部分 [M]. 周海钧, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 87.
- [20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版. 四部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 105-109, 374-378.

(收稿日期: 2019-08-13, 修回日期: 2019-09-05)