

Valsartan原料及其製劑中*N*-亞硝基二甲胺之檢驗方法
Method of Test for *N*-Nitrosodimethylamine in Valsartan Raw Material and its
Preparation Products

1. 適用範圍：本檢驗方法適用於Valsartan原料及其製劑中*N*-亞硝基二甲胺(*N*-nitrosodimethylamine)之檢驗。
2. 檢驗方法：檢體經萃取後，以液相層析串聯質譜儀(liquid chromatograph/tandem mass spectrometer, LC/MS/MS)分析之方法。

2.1. 裝置：

2.1.1. 液相層析串聯質譜儀：

2.1.1.1. 離子源：正離子大氣壓力化學游離(positive ion atmospheric pressure chemical ionization, APCI⁺)。

2.1.1.2. 層析管：XSelect HSS T3，3.5 μm，內徑3 mm × 15 cm，或同級品。

2.1.2. 超音波振盪器(Ultrasonicator)。

2.1.3. 離心機(Centrifuge)：可達2500 ×g以上者。

2.2. 試藥：甲醇及甲酸均採用液相層析級；去離子水(比電阻於25°C可達18 MΩ·cm以上)；*N*-亞硝基二甲胺對照用標準品(*N*-NDMA，200 μg/mL in methanol)；*N*-nitrosodimethylamine-d₆同位素內部標準品(*N*-NDMA-d₆，1000 μg/mL in dichloromethane)。

2.3. 器具及材料：

2.3.1. 容量瓶：10 mL。

2.3.2. 離心管：15 mL，PP材質。

2.3.3. 濾膜：孔徑0.22 μm，PVDF材質。

2.4. 移動相溶液之調製：

2.4.1. 移動相溶液A：

取甲酸1 mL，加去離子水使成1000 mL，經濾膜過濾，取濾液供作移動相溶液A。

2.4.2. 移動相溶液B：

取甲酸1 mL，加甲醇使成1000 mL，經濾膜過濾，取濾液供作移動相溶液B。

2.5. 內部標準溶液之配製：

取*N*-nitrosodimethylamine-d₆同位素內部標準品1 mL，以甲醇稀釋並定容至10 mL，作為內部標準原液，於-18°C避光貯存。臨用時取適

量內部標準原液，以甲醇稀釋至500 ng/mL，供作內部標準溶液。

2.6. 標準溶液之配製：

取*N*-亞硝基二甲胺對照用標準品50 μ L，以甲醇稀釋並定容至10 mL，作為標準原液，於-18°C避光貯存。臨用時取適量標準原液與內部標準溶液混合，以甲醇稀釋至10~500 ng/mL (含內部標準品濃度50 ng/mL)，供作標準溶液。

2.7. 標準曲線之製作：

精確量取標準溶液各3 μ L，分別注入液相層析串聯質譜儀中，依下列條件進行分析，就*N*-亞硝基二甲胺與內部標準品之波峰面積比，與對應之*N*-亞硝基二甲胺濃度，製作標準曲線。

液相層析串聯質譜分析條件^(註1)：

層析管：XSelect HSS T3，3.5 μ m，內徑3 mm $\times$ 15 cm。

層析管溫度：40°C。

移動相溶液：A液與B液以下列條件，進行梯度分析^(註2)

時間(min)	A (%)	B (%)
0.0 $\rightarrow$ 1.0	95 $\rightarrow$ 95	5 $\rightarrow$ 5
1.0 $\rightarrow$ 5.0	95 $\rightarrow$ 0	5 $\rightarrow$ 100
5.0 $\rightarrow$ 6.5	0 $\rightarrow$ 0	100 $\rightarrow$ 100
6.5 $\rightarrow$ 6.6	0 $\rightarrow$ 95	100 $\rightarrow$ 5
6.6 $\rightarrow$ 9.0	95 $\rightarrow$ 95	5 $\rightarrow$ 5

移動相流速：0.6 mL/min。

注入量：3.0 μ L。

離子源：APCI⁺。

放電電流(Nebulizer Current)：5 μ A。

氣簾氣體(Curtain gas)：25 psi。

霧化氣體(Gas 1)：50 psi。

碰撞氣體(Collision gas)：medium。

加熱溫度(Temperature)：550°C。

偵測模式：多重反應偵測(multiple reaction monitoring, MRM)。偵測離子對、去集簇電壓(declustering potential)及碰撞能量(collision energy)如下表：

分析物	離子對	去簇 電壓 (V)	碰撞 能量 (eV)
	前驅離子(m/z) 產物離子(m/z)		
<i>N</i> -NDMA	75 > 43*	28	21
	75 > 58		15

<i>N</i> -NDMA-d ₆	81 > 46*	106	25
-------------------------------	----------	-----	----

*定量離子對

註：1. 上述測定條件分析不適時，可依所使用之儀器，設定適合之測定條件。

2. 如有轉向閥，可設定以下參數：

時間(min)	移動相流向
0.0 → 4.0	偵測器
4.0 → 9.0	廢液

2.8. 檢液之調製：

2.8.1. 原料：

取檢體約1 g，精確稱定，加入內部標準溶液1 mL，以甲醇溶解並定容至10 mL，經濾膜過濾，供作檢液。

2.8.2. 製劑：

取檢體10粒，稱其平均重量，研成粉末，取約1 g，精確稱定，加入內部標準溶液1 mL及甲醇7 mL，經超音波振盪10分鐘，以甲醇定容至10 mL，置於離心管中，以2500 ×g離心10分鐘，取上清液，經濾膜過濾，供作檢液。

2.9. 鑑別試驗及含量測定：

精確量取檢液及標準溶液各3 μL，分別注入液相層析串聯質譜儀中，依2.7.節條件進行分析。就檢液與標準溶液所得波峰之滯留時間及多重反應偵測相對離子強度^(註)鑑別之，並依下列計算式求出檢體中*N*-亞硝基二甲胺之含量(ppm)：

$$\text{檢體中 } N\text{-亞硝基二甲胺之含量(ppm)} = \frac{C \times V}{M} \times 10^{-3}$$

C：由標準曲線求得檢液中*N*-亞硝基二甲胺之濃度(ng/mL)

V：檢體最後定容之體積(mL)

M：取樣分析檢體之重量(g)

註：相對離子強度由定性離子對與定量離子對之波峰面積相除而得(≤100%)，容許範圍如下：

相對離子強度(%)	容許範圍(%)
> 50	± 20
> 20~50	± 25
> 10~20	± 30
≤ 10	± 50

附註：1. 本檢驗方法之定量極限為0.1 ppm。

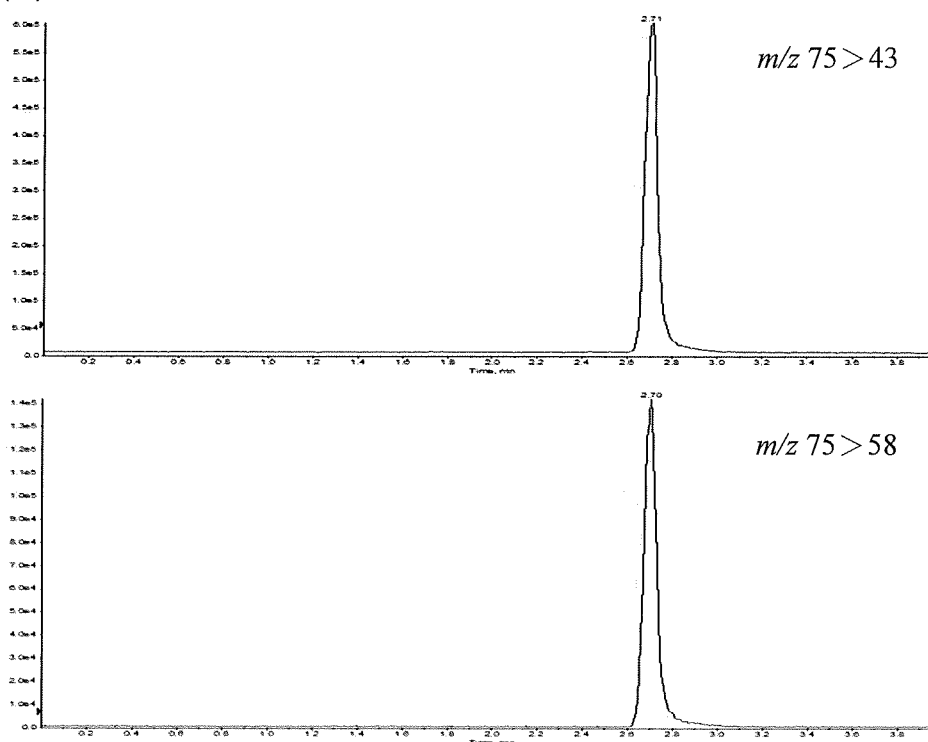
2. 檢體中有影響檢驗結果之物質時，應自行探討。

參考文獻：

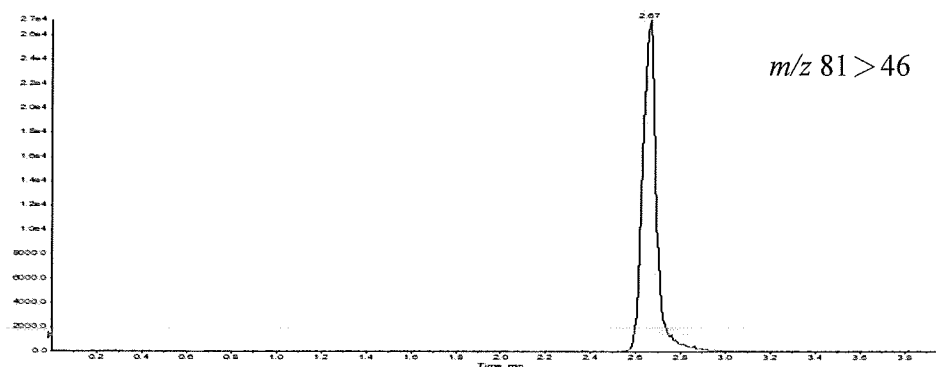
Ripollés, C., Pitarch, E., Sancho, J. V., López, F. J. and Hernández, F. 2011. Determination of eight nitrosamines in water at the ng L^{-1} levels by liquid chromatography coupled to atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. Anal. Chim. Acta 702: 62-71.

參考層析圖譜

(A) *N*-NDMA



(B) *N*-NDMA- d_6



圖、以LC/MS/MS分析*N*-亞硝基二甲胺標準品(A)及其同位素內部標準品(B)之MRM圖譜