

气密针式顶空法测定药典中溶剂残留

刘茜 余翀天

赛默飞世尔科技（中国）有限公司

关键词

溶剂残留；Triplus-RSH；气相

目标

本方法开发了一种以气密针式顶空测定药品中溶剂残留，根据不同的药品剂型测定溶剂残留。对于药典中要求测定溶剂残留的药品，多采用六通阀-定量环式顶空分析，本方法采用气密针式顶空对其进行分析，测得结果准确，重现性好，适用于药品中溶剂残留的分析。

引言

由于药品在生产储存过程中经常会引入各种残留溶剂，为了保证药品的质量和用药安全，对原料药及药品辅料在生产中溶剂残留的控制尤为重要。2010版中国药典二部附录中残留溶剂测定法的指导原则主要采用顶空气相色谱法，同时测定几种有机溶剂。针对不同的药品溶解性不同，本方法主要采用两种分析方法将常见溶剂残留分两类进行分析测定。结果准确可靠，重现性好。

仪器

Thermo Scientific™ Dionex™ Chromeleon™ Chromatography Data System software, version 7.1

Thermo Scientific Trace 1310 Gas Chromatography with FID

Thermo Scientific Triplus RSH auto-sampler,



试剂与耗材

Thermo Scientific TG-624 chromatographic column (30 m × 0.32 mm × 1.8 μm)

21种溶剂残留标准, 购自国家标准物质中心及 Accustandard 公司; N,N-二甲基甲酰胺 (色谱纯, 赛默飞世尔科技); 氯化钠 (分析纯, 北京化学试剂厂)

标准溶液的制备

两组溶剂配制浓度如下表, 其中难溶于水的溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中, 易溶于水的则以水为溶剂。低浓度 1.33-7.10mg/mL, 高浓度: 79.8-473.33 mg/mL 的校准储备溶液, 逐级稀释至以下浓度。

序号	化合物	储备液浓度 mg/mL	Level/μg/mL				
			1	2	3	4	5
1	乙醚	1.54	5.13	10.27	25.67	51.33	102.67
2	环氧丙烷	1.46	4.87	9.73	24.33	48.67	97.33
3	吡啶	4.69	15.63	31.27	78.17	156.33	312.67
4	正己烷	2.84	9.47	18.93	47.33	94.67	189.33

序号	化合物	储备液浓度 mg/mL	Level/ $\mu\text{g/mL}$				
			1	2	3	4	5
5	三氯甲烷	6.05	20.17	40.33	100.83	201.67	403.33
6	环己烷	3.49	11.63	23.27	58.17	116.33	232.67
7	四氯化碳	7.10	23.67	47.33	118.33	236.67	473.33
8	苯	1.66	5.53	11.07	27.67	55.33	110.67
9	二甲苯	4.20	14.00	28.00	70.00	140.00	280.00
10	乙酸丁酯	4.27	14.23	28.47	71.17	142.33	284.67

序号	化合物	储备液浓度 mg/mL	Level/ $\mu\text{g/mL}$				
			1	2	3	4	5
1	甲醇	2.830	14.08	28.16	70.40	140.80	422.40
2	乙醇	3.953	7.30	14.60	36.50	73.00	219.00
3	丙酮	4.660	6.38	12.76	31.90	63.80	191.40
4	异丙醇	4.848	6.92	13.84	34.60	69.20	207.60
5	乙腈	5.268	7.60	15.20	38.00	76.00	228.00
6	二氯甲烷	5.403	2.66	5.32	13.30	26.60	79.80
7	正丙醇	6.797	7.08	14.16	35.40	70.80	212.40
8	乙酸乙酯	7.772	2.96	5.92	14.80	29.60	88.80
9	四氢呋喃	8.142	3.90	7.80	19.50	39.00	117.00
10	丁醇	10.485	14.08	28.16	70.40	140.80	422.40
11	二氧六环	11.313	7.30	14.60	36.50	73.00	219.00

样品制备

准确量取药品 0.5 g 置于 20 mL 顶空瓶中，加入 5 mL 水或 3 mL N,N- 二甲基甲酰胺，振摇使溶解其中以水溶解的药品中加入 0.5g 氯化钠密封，作为供试品溶液待测。

气相色谱条件

仪器条件见表 1。

表 1. 仪器参数设置

仪器型号及配置	Trace 1310-FID SSL 进样口 Triplus-RSH 三合一自动进样器
色谱柱类型尺寸、S/N 号及柱温	TG-624, 30 m, 0.32 mm, 1.8 μm 柱温: 40°C (3 min), 5°C/min 到 100°C (0 min) P/N: 26085-3390; S/N: 1070476
检测器类型、工作参数	FID: 200°C 空气: 350 mL/min 氢气: 35 mL/min 尾吹气: 40 mL/min
载气类型及流速	氮气, 恒流模式, 流速: 2 mL/min
进样方式及进样体积 (如使用顶空、吹扫捕集需增加具体参数)	进样模式: 顶空进样法 孵化温度: 60°C, 时间 15 min 进样针温度: 90°C split 分流比: 50:1, 进样口温度: 200°C; 进样体积: 1 mL

结果与讨论

顶空条件的优化

根据不同药品溶解性不同，本实验选取了水及 N,N- 二甲基甲酰胺做为溶剂，因此顶空温度不易过高，因此选择 60°C 做为顶空的平衡温度，在该平衡温度下，各色谱峰响应值在 15 min 均达到最大值，即此时顶空的气-液两相已基本达到平衡，这里平衡时间不宜过长，如果过长，可能引起顶空瓶的气密性变差，导致定量的准确性降低，时间过短又可能导致灵敏度差。由此，本实验中选择 15 min 做为顶空平衡时间。对于本实验采用气密针式顶空，实验中将气体进样针温度设置为 90°C，在该温度下可保证样品不在进样针处冷凝，有效保证进样量的完整性。

色谱柱的选择

对于溶剂残留色谱柱，根据所分析物质不同可选择 TG-5, TG-1, TG-wax, TG-624 等均可分析，对于有些样品中存在干扰峰的不同来选择色谱柱。另外对于苯系物的分离，如要对二甲苯类分别定量的方法则要选择极性的聚乙二醇类型柱子，而对于要求分离较多物质的方法推荐采用 TG-624 色谱柱。本方法中根据不同溶解性药品，

将所有溶剂残留分为两类，一类为可溶于水的图 1，一类为难溶于水的图 2。如下图所示为 21 种溶剂残留的色谱图 3。

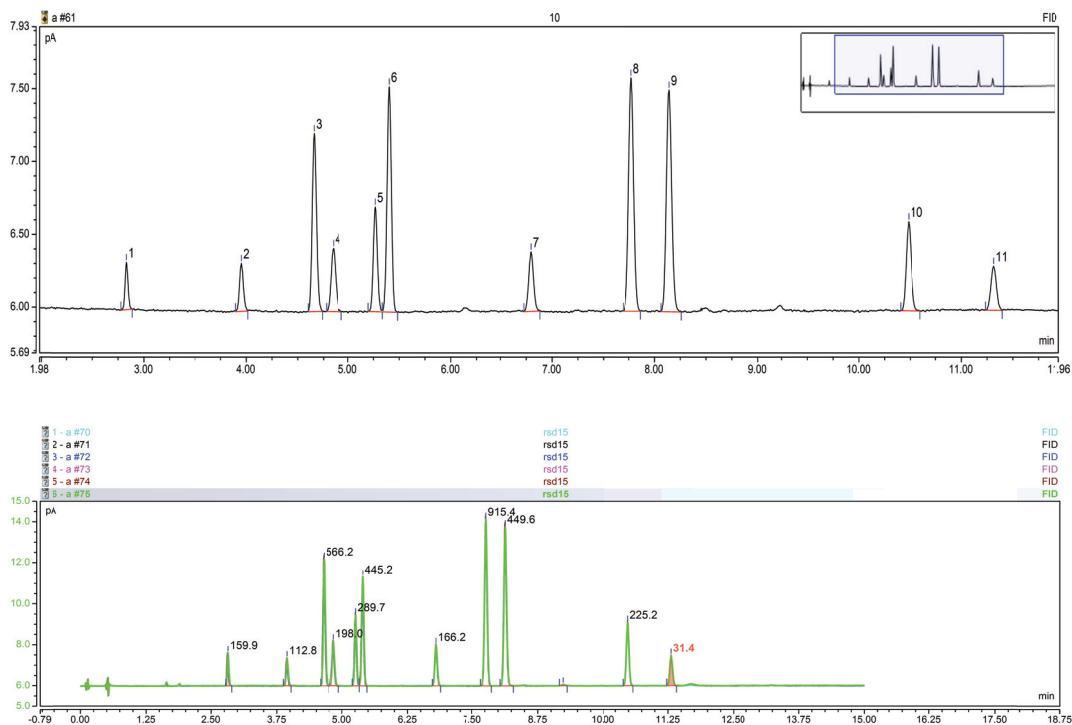


图 1. level 1 水平可溶于水性混合标准溶液色谱图，其中 1 为甲醇，2 为乙醇，3 为丙酮，4 为异丙醇，5 为乙腈，6 为二氯甲烷，7 为正丙醇，8 为乙酸乙酯，9 为四氢呋喃，10 为丁醇，11 为二氧六环，下图为连续六针叠加谱图。

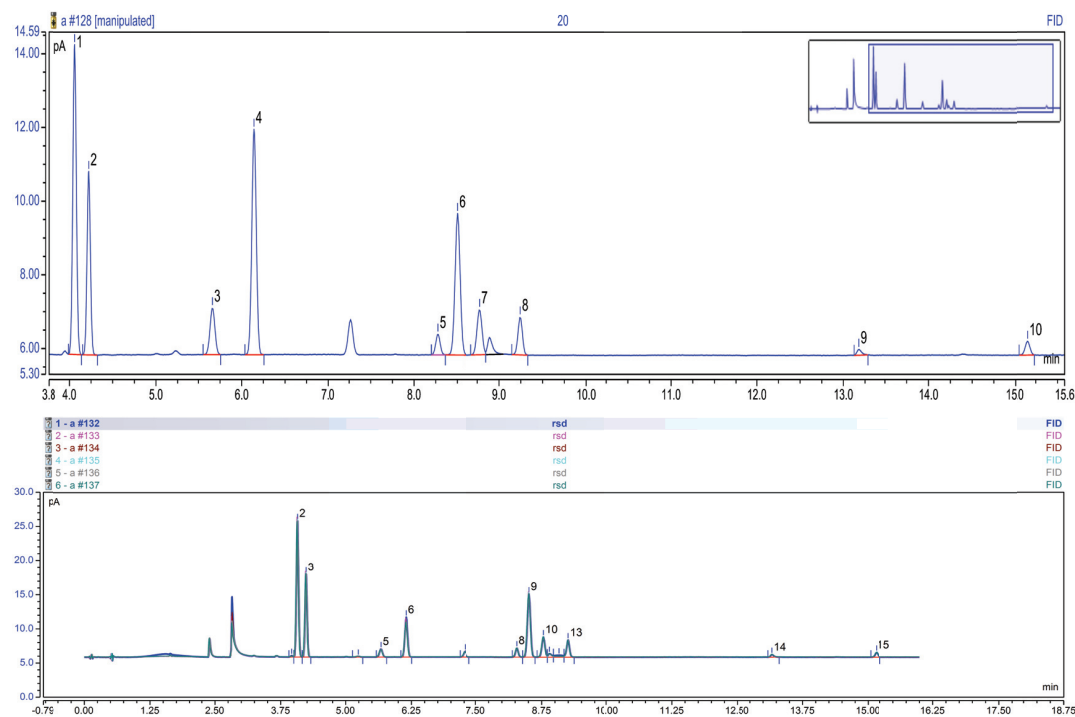


图 2. level 2 水平难溶于水性混合标准溶液色谱图，其中 1 为乙醚，2 环氧丙烷，3 吡啶，4 正己烷，5 三氯甲烷，6 环己烷，7 四氯化碳，8 苯，9 二甲苯，10 乙酸丁酯，下图为连续六针叠加谱图。

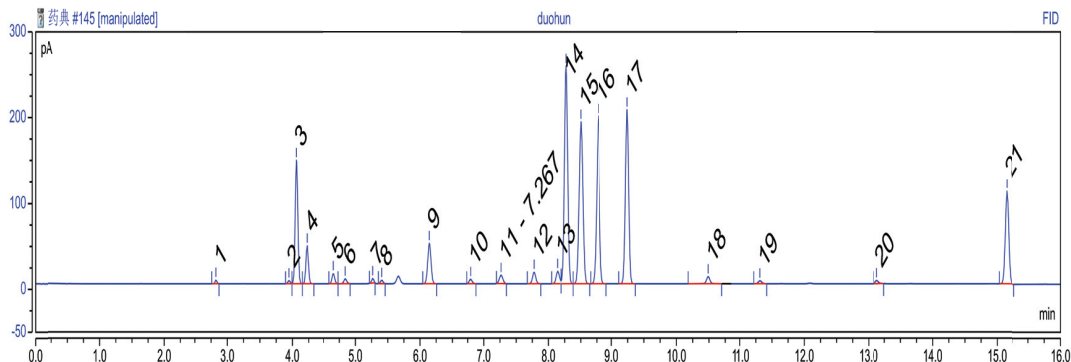


图 3. 21 种残留溶剂的标准品色谱图

线性、检出限及 RSD

配制浓度水平：level1-5 水平的校准溶液，采用上述方法分别进样分析，考察各组分在该浓度范围内的线性。实验结果表明 21 种组分在该范围内线性关系良好，线性相关系数均大于 0.99（见表 4）。

对药品添加混合标准溶液（加标浓度水平 level1、

level2），考察 21 种溶剂残留的加标回收情况。实验结果表明各组分的加标回收率均在 83-100% 之间，符合日常分析检测的要求。对 level1、level2 加标水平平行测定 6 次，平均 RSD 值在 2.4-8.7%，符合稳定性要求。同时以三倍信噪比计算各组分检出限，各组分检出限在 0.2-14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。

表 4. 线性、检出限及 RSD 数据 (n=6)

化合物	保留时间	线性方程	R ² /%	检出限/ $\mu\text{g}/\text{mL}$	连续六针重复性 RSD%
甲醇	2.825	$Y=-0.0022+0.0011 \times X$	0.99967	3.60	2.46
乙醇	3.950	$Y=-0.0007+0.0012 \times X$	0.99963	1.85	2.01
乙醚	4.067	$Y=-0.0298+0.0207 \times X$	0.99934	0.18	1.21
环氧丙烷	4.230	$Y=-0.0281+0.0121 \times X$	0.9956	0.30	1.34
丙酮	4.657	$Y=-0.0174+0.0065 \times X$	0.99952	0.50	2.30
异丙醇	4.847	$Y=-0.0035+0.0024 \times X$	0.99972	1.40	2.02
乙腈	5.268	$Y=-0.0038+0.0033 \times X$	0.99972	1.90	2.43
二氯甲烷	5.403	$Y=-0.0092+0.0058 \times X$	0.99966	0.30	1.45
吡啶	5.662	$Y=-0.0072+0.0036 \times X$	0.99863	1.60	4.24
正己烷	6.145	$Y=-0.0409+0.0042 \times X$	0.99857	1.00	5.57
正丙醇	6.798	$Y=-0.0028+0.0023 \times X$	0.99981	4.00	2.24
乙酸乙酯	7.775	$Y=-0.0251+0.0101 \times X$	0.99958	0.20	2.43
四氢呋喃	8.140	$Y=-0.0246+0.0100 \times X$	0.99957	0.70	2.42
三氯甲烷	8.278	$Y=-0.0004+0.0016 \times X$	0.99983	0.30	1.98
环己烷	8.505	$Y=-0.0283+0.0139 \times X$	0.99933	5.00	1.37
四氯化碳	8.777	$Y=-0.0009+0.0041 \times X$	0.99945	2.50	3.44
苯	9.242	$Y=-0.0020+0.0030 \times X$	0.99965	1.00	4.12
丁醇	10.488	$Y=-0.0035+0.0038 \times X$	0.99988	3.50	2.65
二氧六环	11.317	$Y=-0.0010+0.0019 \times X$	0.99995	3.65	2.52
二甲苯	13.150	$Y=0.0011+0.0005 \times X$	0.99812	14.00	2.69
乙酸丁酯	15.155	$Y=0.0092+0.0008 \times X$	0.99994	3.70	2.56

实际样品测试

利用建立的分析方法，测试某未知药品。实验结果表明：含有基质较复杂，建议将最后程序升温的温度选择在较高水平，以保证没有对色谱柱的污染。本方法能够测定药品中的溶剂残留，另外对于某些药品

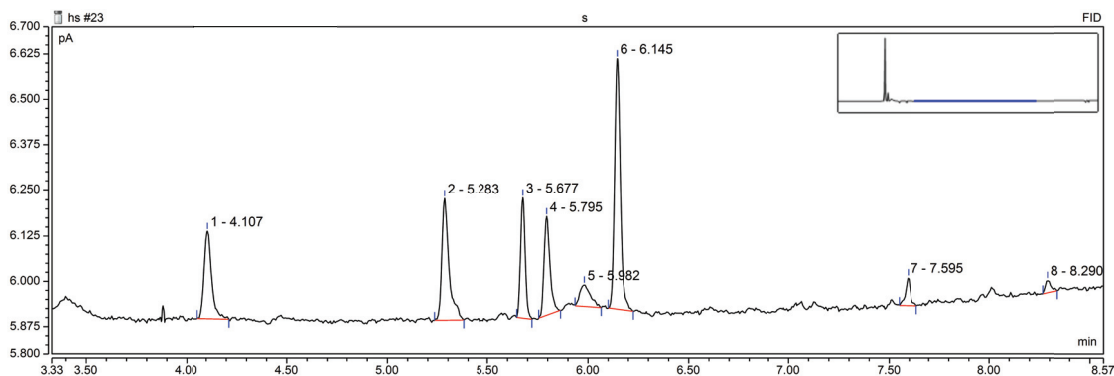


图 4. 某未知样品残留溶剂色谱图，其中 3.948 处为乙醇，5.283 处为乙腈，5.677 为吡啶。

总结

采用赛默飞世尔全新一代 TRACE 1310 GC，结合 Triplus-RSH 三合一自动进样器，本实验使用其中顶空功能。其具有安装快捷方便，同时测定灵敏度高、重复性好、结果可靠等优点，本文完全满足药典中对溶剂残留分析与检测需要，同时可以轻松应对实验室各种对 VOC 分析的要求。

参考文献

- [1] 张轶华，韩学静，张西如等. 顶空气相色谱法同时测定甘草酸二铵原料中 6 种有机溶剂残留量. 中国药师, 2012, 15(12): 1713-1715.
- [2] 张亚红，米亚娴. 顶空气相色谱法同时测定药品包装复膜中 9 种残留溶剂 [J]. 天津药学, 2013, 25(5): 48-50.
- [3] 2010 版《中国药典》[S].

赛默飞世尔科技（中国）有限公司

免费服务热线：800 810 5118
400 650 5118 (支持手机用户)

ThermoFisher
SCIENTIFIC