

# GC 结合 HS-20 顶空进样器测定药品中溶剂残留

GC-051

**摘要：**本文利用岛津公司顶空自动进样器 HS-20，结合 GC-2010 Plus 气相色谱仪，建立了药品中 18 种溶剂残留测定方法。在标准曲线浓度范围内各组分线性关系良好，相关系数  $r$  为 0.9965~0.9999；峰面积重现性良好，RSD 小于 8.26%。该方法可用于药品中溶剂残留的快速定性定量测定。

**关键词：**顶空自动进样器 气相色谱仪 药品 第一类溶剂残留 第二类溶剂残留

药品中溶剂残留分析是当今药物分析的热点之一，已经成为药品质量控制的重要环节。药品中溶剂残留是指在原料药或者辅料的生产中，以及在制剂制备过程中使用或者生产的，但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。

根据 2010 版国家药典，药品中常见的残留溶剂分为三类，第一类为应该避免使用的溶剂，共 5 种，除 1,1,1-三氯乙烷限定值为 0.15%，其余 4 种限定值为 2~8 $\mu\text{g/g}$ ，第二类为应该限制使用的溶剂，共 27 种，其限定值为 50 $\mu\text{g/g}$ ~0.388%。第三类为药品 GMP 或其他质量要求

限制使用的溶剂。其中第一类和第二类对人体的危害性最大。其毒性和致癌性已经日益引起各方面关注。

2010 版中国药典中提供的测定方法为顶空进样和溶液直接进样。顶空进样法采用气体进样，不需要使用有机溶剂进行提取，且分析速度快。本文建立了一种顶空进样测定药品中溶剂残留含量的应用方法，该方法操作简单，灵敏度高，检出限低，且适用性强。

## 实验部分

### 1.1 仪器

HS-20 顶空自动进样器（岛津公司）

GC-2010 Plus 气相色谱仪

### 1.2 分析条件

HS-20 条件：

顶空瓶平衡温度：80 $^{\circ}\text{C}$

定量环温度：110 $^{\circ}\text{C}$

传输线温度：120 $^{\circ}\text{C}$

平衡时间：30min

进样时间：1min

GC 条件：

色谱柱：Rtx-624，60m $\times$ 0.32mm $\times$ 1.8 $\mu\text{m}$

柱温程序：40 $^{\circ}\text{C}$ （6min）\_5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \_200 $^{\circ}\text{C}$ （2min）

进样方式：分流，分流比：10:1

载气：氦气

载气控制方式：恒线速度，35.0 cm/sec

FID 检测器温度：250 $^{\circ}\text{C}$

### 1.3 样品前处理

精密称取 1g 左右样品，用 10mL 水充分溶解，加入 1g 氯化钠后密封，待测。

## 结果讨论

### 2.1 标准谱图

18 种溶剂色谱图如图 1 所示。

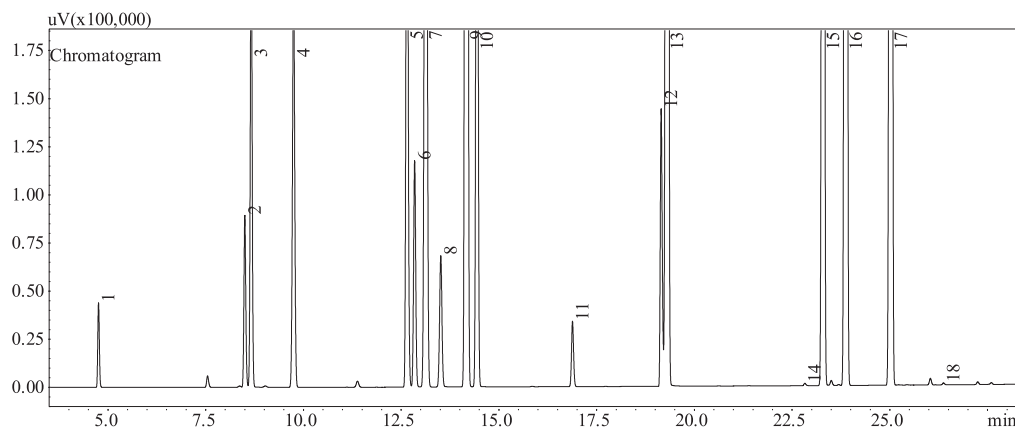


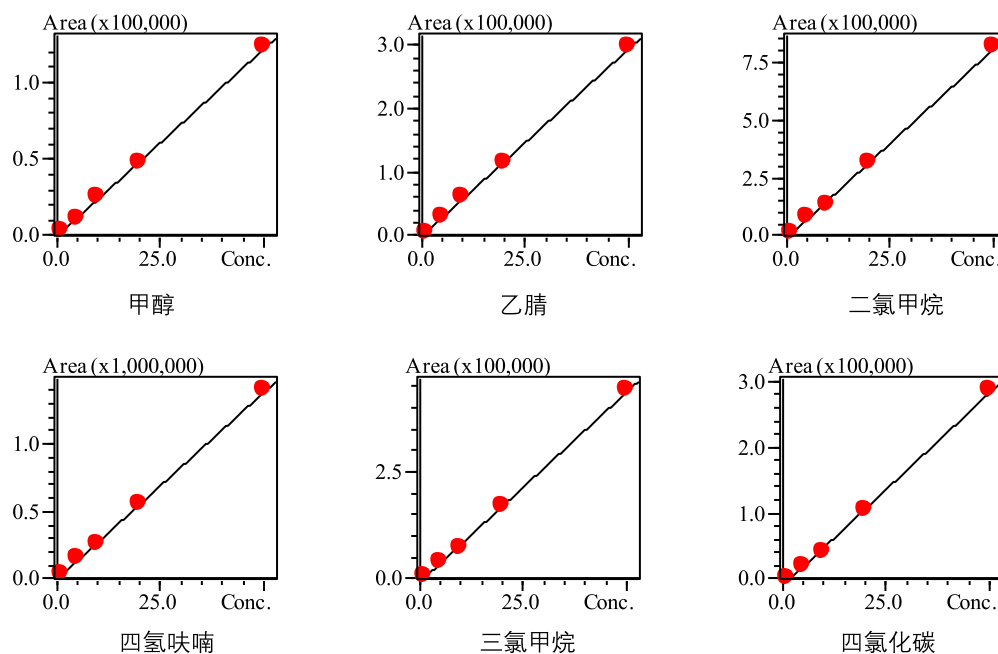
图1 标准溶液色谱图

表1 组分保留时间、中英文名称和 CAS 号

| No. | 保留时间   | 化合物名称      | 英文名称                  | CAS号     |
|-----|--------|------------|-----------------------|----------|
| 1   | 4.758  | 甲醇         | Metaanol              | 67-56-1  |
| 2   | 8.501  | 乙腈         | Acetonitrile          | 75-05-8  |
| 3   | 8.663  | 二氯甲烷       | Dichloromethane       | 75-09-2  |
| 4   | 9.748  | 正己烷        | Hexane                | 110-54-3 |
| 5   | 12.649 | 四氢呋喃       | Tetrahydrofuran       | 109-99-9 |
| 6   | 12.844 | 三氯甲烷       | Chloroform            | 67-66-3  |
| 7   | 13.129 | 环己烷        | Cyclohexane           | 110-82-7 |
| 8   | 13.513 | 四氯化碳       | Tetrachloromethane    | 56-23-5  |
| 9   | 14.170 | 苯          | Benzene               | 71-43-2  |
| 10  | 14.440 | 1,2-二氯乙烷   | 1,2-Dichloroethane    | 107-06-2 |
| 11  | 16.883 | 二氧六环       | 1,4-Dioxane           | 123-91-1 |
| 12  | 19.151 | 吡啶         | Pyridine              | 110-86-1 |
| 13  | 19.306 | 甲苯         | Toluene               | 108-88-3 |
| 14  | 22.825 | N,N-二甲基甲酰胺 | N,N-Dimethylformamide | 68-12-2  |
| 15  | 23.295 | 氯苯         | Chlorobenzene         | 108-90-7 |
| 16  | 23.879 | 对二甲苯       | p-Xylene              | 106-42-3 |
| 17  | 25.030 | 间二甲苯       | o-Xylene              | 108-38-3 |
| 18  | 26.371 | N,N-二甲基乙酰胺 | N,N-Dimethylacetamide | 127-19-5 |

## 2.2 标准曲线

使用纯水配制溶剂残留混合标准系列，从 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液中分别吸取 0.1、0.5、1、2 和 5 mL，用纯水定容到 10mL，转移到 20mL 顶空瓶中，加入 1g 氯化钠，得到浓度分别为 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0 $\mu\text{g}$  的混标系列溶液，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，制作标准曲线。因篇幅所限，部分溶剂组分标准曲线如下所示，各组分标准曲线相关系数如表 2 所示。



## 2.3 检出限及重现性

根据 0.1 $\mu\text{g}$  标准溶液数据，计算方法检出限（3 倍噪声计算）。各组分检出限见表 2，且面积重现性良好。

表2 各组分检出限及面积重现性(n=5)

| No. | 化合物  | 相关系数   | 检出限 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) | %RSD | No. | 化合物        | 相关系数   | 检出限 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) | %RSD |
|-----|------|--------|--------------------------------|------|-----|------------|--------|--------------------------------|------|
| 1   | 甲醇   | 0.9998 | 0.131                          | 2.69 | 10  | 1,2-二氯乙烷   | 0.9993 | 0.008                          | 4.72 |
| 2   | 乙腈   | 0.9999 | 0.060                          | 3.15 | 11  | 二氧六环       | 0.9998 | 0.165                          | 6.22 |
| 3   | 二氯甲烷 | 0.9994 | 0.020                          | 5.06 | 12  | 吡啶         | 0.9997 | 0.043                          | 2.03 |
| 4   | 正己烷  | 0.9965 | 0.040                          | 1.53 | 13  | 甲苯         | 0.9995 | 0.001                          | 1.51 |
| 5   | 四氢呋喃 | 0.9997 | 0.012                          | 3.85 | 14  | N,N-二甲基甲酰胺 | 0.9994 | 6.194                          | 4.46 |
| 6   | 三氯甲烷 | 0.9996 | 0.044                          | 6.92 | 15  | 氯苯         | 0.9991 | 0.002                          | 6.94 |
| 7   | 环己烷  | 0.9979 | 0.012                          | 4.22 | 16  | 对二甲苯       | 0.9986 | 0.001                          | 4.36 |
| 8   | 四氯化碳 | 0.9992 | 0.101                          | 1.41 | 17  | 间二甲苯       | 0.9984 | 0.001                          | 3.60 |
| 9   | 苯    | 0.9996 | 0.002                          | 3.57 | 18  | N,N-二甲基乙酰胺 | 0.9979 | 7.274                          | 8.26 |

## 2.4 回收率

将溶剂残留混标溶液分别添加到两个样品中(市售小儿氨酚烷胺颗粒,感冒灵颗粒),按照样品前处理方法制备,样品中加标浓度分别为 0.5  $\mu\text{g}$ 。回收率结果见表 3。

表3 样品测试结果及加标回收率

| No. | 化合物名称      | 小儿氨酚烷胺颗粒                    |        |             | 感冒灵颗粒                       |        |             |
|-----|------------|-----------------------------|--------|-------------|-----------------------------|--------|-------------|
|     |            | 检测结果<br>( $\mu\text{g/g}$ ) | 回收率%   | RSD%<br>n=3 | 检测结果<br>( $\mu\text{g/g}$ ) | 回收率%   | RSD%<br>n=3 |
| 1   | 甲醇         | N.D                         | 99.86  | 1.48        | N.D                         | 98.11  | 2.04        |
| 2   | 乙腈         | N.D                         | 100.44 | 1.79        | N.D                         | 98.36  | 1.78        |
| 3   | 二氯甲烷       | N.D                         | 100.02 | 0.47        | N.D                         | 100.04 | 1.18        |
| 4   | 正己烷        | N.D                         | 87.89  | 9.47        | N.D                         | 92.89  | 3.17        |
| 5   | 四氢呋喃       | N.D                         | 101.33 | 1.47        | N.D                         | 98.86  | 1.53        |
| 6   | 三氯甲烷       | N.D                         | 99.37  | 0.79        | N.D                         | 99.81  | 0.91        |
| 7   | 环己烷        | N.D                         | 96.26  | 3.23        | N.D                         | 98.24  | 2.23        |
| 8   | 四氯化碳       | N.D                         | 97.42  | 2.25        | N.D                         | 99.22  | 0.80        |
| 9   | 苯          | N.D                         | 98.74  | 1.21        | N.D                         | 99.54  | 0.75        |
| 10  | 1,2-二氯乙烷   | N.D                         | 100.74 | 0.75        | N.D                         | 100.11 | 1.36        |
| 11  | 二氧六环       | N.D                         | 100.96 | 1.65        | N.D                         | 99.01  | 1.20        |
| 12  | 吡啶         | 2.49                        | 113.3  | 5.75        | N.D                         | 98.48  | 3.90        |
| 13  | 甲苯         | N.D                         | 98.37  | 1.49        | N.D                         | 99.457 | 0.79        |
| 14  | N,N-二甲基甲酰胺 | N.D                         | 117.46 | 8.32        | N.D                         | 109.84 | 3.77        |
| 15  | 氯苯         | N.D                         | 98.94  | 1.10        | N.D                         | 99.61  | 1.04        |
| 16  | 对二甲苯       | N.D                         | 96.96  | 2.78        | N.D                         | 99.04  | 0.96        |
| 17  | 间二甲苯       | N.D                         | 97.55  | 2.40        | N.D                         | 99.20  | 0.83        |
| 18  | N,N-二甲基乙酰胺 | N.D                         | 94.12  | 5.11        | N.D                         | 101.93 | 4.12        |

## 结论

采用岛津公司 HS-20 结合气相色谱仪 (GC-2010 Plus) 分析药品中的溶剂残留,方法操作简单,在 0.1~5 $\mu\text{g}$  标准曲线范围内线性良好,样品加标回收率为 87.89~117.46%。本方法可以用于药品中的溶剂残留定性定量检测。