

顶空 -GC 法测定化学药品中 3 种溶剂残留

GC-152

摘要： 本文利用岛津 Nexis GC-2030 气相色谱仪结合 HS-10 顶空自动进样器，建立了化学药品中叔丁醇、2- 甲基四氢呋喃、环戊基甲醚 3 种溶剂残留的检测方法。采用外标法定量，在 0.1~10 μg 浓度范围内线性关系良好，3 种物质的相关系数 R^2 大于 0.9999。以 3 倍信噪比计算，3 种化合物的检出限分别在 0.027~0.048 μg 之间。平行检测七份 0.2 μg 标液，峰面积 RSD% 在 2.73~3.34% 之间。该方法简单方便，对仪器污染小，可以很好的满足化学药品中这 3 种溶剂残留的检测。

关键词： 气相色谱仪 顶空进样 化学药品 溶剂残留

药品中的残留溶剂系指在原料药或辅料的生产中，以及在制剂制备过程中使用的，但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。药品中溶剂残留的分析是药品质量控制中重要的环节。

2020 年 4 月 29 日国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 在官网上发布了“关于公开征求 ICH《Q3C (R8)：杂质：残留溶剂的指导原则》指导原则草案意见的通知”。ICH Q3C 指导原则新增了 3 种溶剂：2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇，这意味着相关制药企业溶剂残留的检测项目可能需要增加这几种

化合物。

按照最新版的《中国药典》药品的溶剂残留检测可采用顶空进样和溶液直接进样。顶空进样对仪器的污染小，前处理简单，常常成为药品溶剂残留检测的首选。本文利用岛津 Nexis GC-2030 气相色谱仪结合 HS-10 顶空自动进样器，建立了药品中 2- 甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇 3 种溶剂残留的检测方法。该方法前处理简单，对仪器污染小，可以很好的满足化学药品中这 3 种溶剂残留的检测。

■ 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪：Nexis GC-2030

HS-10 顶空自动进样器

1.2 试剂

2- 甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇 3 种溶剂标准物质，购自上海安谱实验科技股份有限公司；氯化钠（分析纯，北京化学试剂厂）

1.3 分析条件

顶空条件：

平衡温度：80°C

样品流路温度：100°C

传输线温度：120°C

GC 条件：

色谱柱：Rtx-624, 30 m×0.32 mm×1.8 μm

进样口温度：250°C

载气控制方式：恒线速度，35.0 cm/sec

进样方式：分流

分流比：10:1

平衡时间：30 min

进样时间：1 min

加压压力：100 kPa

柱温程序：40°C (2 min) _5°C /min_

90°C _20°C /min_ 220°C (5 min)

载气：氮气

FID 检测器温度：250°C

1.4 样品前处理

准确称取 0.2 g 药品置于 20 mL 顶空瓶中，加入 0.4 g 氯化钠，再加入 2 mL 去离子水，振摇使之溶解，待测。

■ 结果讨论

2.1 标准溶液色谱图

3 种溶剂残留的色谱图见图 1，相关化合物信息见表 1。

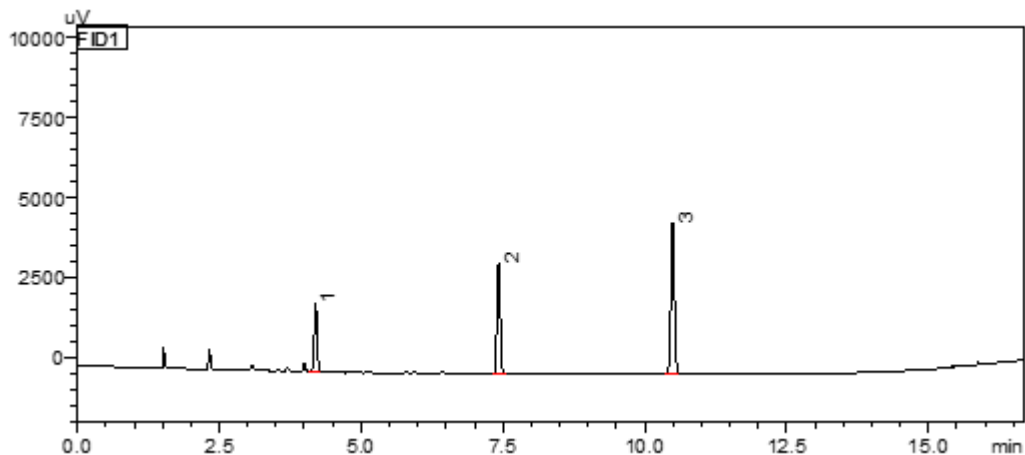


图 1 3 种溶剂残留的色谱图 (1.0 μg)

表 1 3 种溶剂残留的化合物信息

No.	化合物	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)
1	叔丁醇	tert-butanol	75-65-0	4.199
2	2- 甲基四氢呋喃	2-methyltetrahydrofuran	96-47-9	7.423
3	环戊基甲基醚	cyclopentyl methyl ether	5614-37-9	10.487

2.2 标准曲线

使用去离子水配制溶剂残留混合标准系列，从 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液中分别吸取 0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1 mL，用纯水定容到 2 mL，转移到 20 mL 顶空瓶中，加入 0.4 g 氯化钠，得到浓度分别为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0 μg 的混标系列溶液，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标做标准曲线，标准曲线如图 2 所示。根据 0.1 μg 标液数据，以 3 倍信噪比 (ASTM) 计算检出限，各物质线性相关系数如表 2 所示。

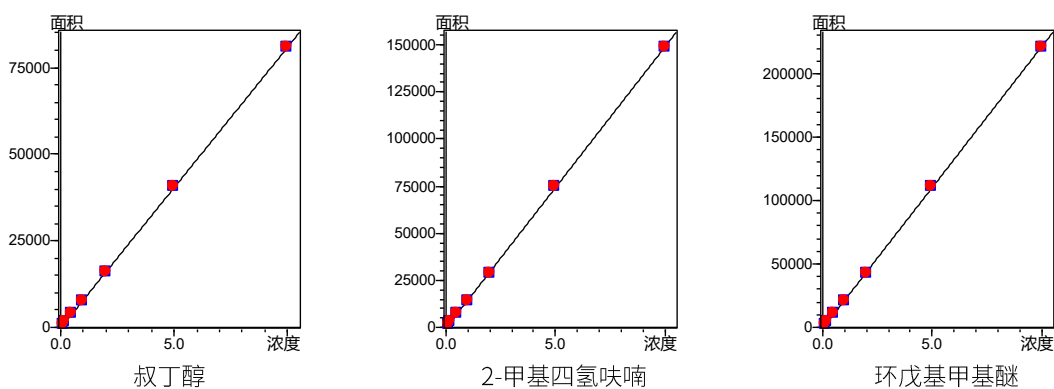


图 2 3 种溶剂残留标准曲线 (0.1~10 μg)

表 2 3 种溶剂残留线性相关系数及检出限

No.	组分名称	相关系数 (R ²)	检出限 (μg)
1	叔丁醇	0.9999	0.048
2	2- 甲基四氢呋喃	0.9999	0.031
4	环戊基甲基醚	0.9999	0.027

2.3 重复性实验

平行配制七份 0.2 μg 标液，依次检测，考察仪器的重复性，测定结果见表 3。

表 3 3 种溶剂残留重复性结果

	叔丁醇	2- 甲基四氢呋喃	环戊基甲基醚
峰面积 1	1529	2719	3820
峰面积 2	1495	2627	3697
峰面积 3	1481	2768	3875
峰面积 4	1577	2650	3680
峰面积 5	1555	2774	3802
峰面积 6	1460	2551	3521
峰面积 7	1509	2707	3855
RSD%	2.73	2.99	3.34

2.4 实际样品测试及加标回收率

检测甲磺酸倍他司汀原料药，样品谱图如图 3 所示，3 种溶剂残留均未检出。平行精密称取 0.2 g 该原料药三份，分别加入 10 μg/mL 标液 0.02 mL（即加标 0.2 μg），再加入 0.4 g 氯化钠，定容至 2 mL，转移至 20 mL 顶空瓶，密封，检测。添加回收率结果如表 4 所示。

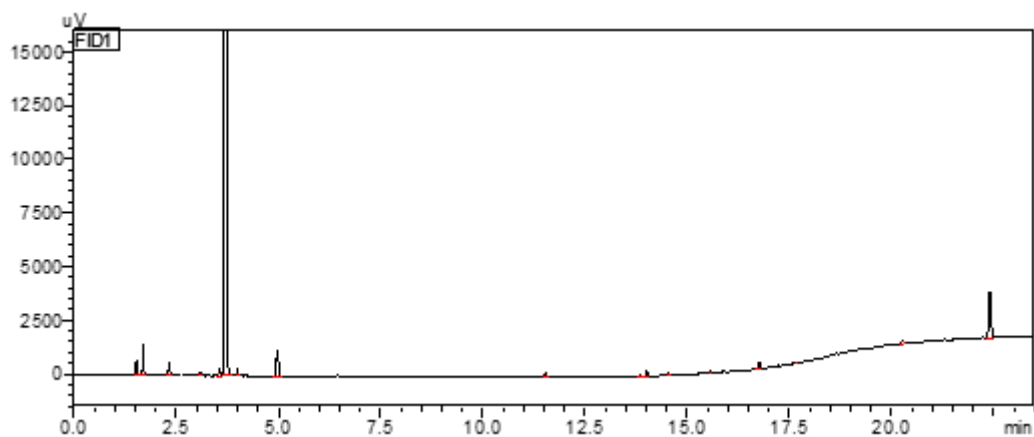


图 3 实际样品谱图

表 4 3 种溶剂残留回收率结果 (0.2 μg 添加量)

	叔丁醇	2- 甲基四氢呋喃	环戊基甲基醚
本底值 (μg)	N.D	N.D	N.D
加标检测值 1 (μg)	0.192	0.186	0.176
加标检测值 2 (μg)	0.195	0.189	0.177
加标检测值 3 (μg)	0.198	0.185	0.177
平均值 (μg)	0.195	0.186	0.177
RSD (%)	1.50	1.18	0.59
平均回收率 (%)	97.4	93.2	88.4

■ 结论

本文利用岛津 Nexis GC-2030 气相色谱仪结合 HS-10 顶空自动进样器, 建立了化学药品中叔丁醇、2- 甲基四氢呋喃、环戊基甲醚 3 种溶剂残留的检测方法。采用外标法定量, 在 0.1~10 μg 浓度范围内线性关系良好, 3 种物质的相关系数 R^2 大于 0.9999。以 3 倍信噪比计算, 3 种化合物的检出限分别在 0.027~0.048 μg 之间。平行检测七份 0.2 μg 标液, 峰面积 RSD% 在 2.73~3.34% 之间。以甲磺酸倍他司汀原料药为检测样品并进行加标实验, 样品中 3 种物质均未检出, 0.2 μg 加标平均回收率在 88.4%~97.4% 之间。该方法简单方便, 对仪器污染小, 可以很好的满足化学药品中这 3 种溶剂残留的检测。

岛津应用云

