

顶空 -GCMS 法测定复合膜类药包材中溶剂残留量

GCMS-537

摘要： 本文采用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合岛津 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了复合膜类药包材中溶剂残留定量分析方法。取内表面为 200 cm² 复合膜样品，剪成 1 cm×3 cm 大小，置顶空瓶中，上机分析，实验结果表明：16 种溶剂混合标准品在其质量范围内建立标准曲线，各组分线性关系良好，各组分相关系数均达到 0.996 以上。取最低浓度点混合标准溶液连续进样 6 次，各组分峰面积 RSD 均小于 10%。本方法操作简单，结果准确，可用于复合膜类药包材中 16 种溶剂残留量的测定。

关键词： 气相色谱质谱联用仪 顶空进样 复合膜类药包材 溶剂残留

技术特点：

- ❖ 该方法灵敏度高，满足并优于 4207《药包材溶剂残留量测定法》的要求。
- ❖ 与 4207《药包材溶剂残留量测定法》中 GC 法相比较，该方法抗干扰能力强，结果准确。

药品包装材料是影响药品质量的一个重要要素，复合膜是占比较高的一种药品包装材料。在复合膜的生产工序中，使用的有机溶剂如果残留在最终产品并迁移到药品中，则会对人体有伤害。2015 年版 YBB00132002-2015《药用复合膜、袋通则》和 YBB00312004-2015《包装材料溶剂残留量测定法》中规定溶剂残留总量不得过 5.0 mg/m²，其中苯及苯类溶剂均不得检出。

2023 年 3 月，国家药典委发布了《4207 药包材

溶剂残留量测定法》征求意见稿，与现行国家药包材标准中收录的残留溶剂测定标准 YBB00312004-2015 比较，在原有气相色谱法的基础上增加了气质联用色谱法（第三法），检测残留溶剂种类从 12 种增加到 16 种。

本文参考《4207 药包材溶剂残留量测定法》征求意见稿第三法，使用岛津 HS-20 NX 和 GCMS-QP2020 NX 建立了复合膜类药包材中溶剂残留量的定量分析方法。

■ 实验部分

1.1 仪器

HS-20 NX 顶空自动进样器
GCMS-QP2020 NX 气质联用仪

1.2 顶空分析条件

恒温炉温度：	100℃	样品瓶恒温时间：	50 min
样品流路温度：	150℃	样品瓶加压压力：	90 kPa
传输线温度：	150℃	进样量：	1 mL

1.3 GCMS 分析条件

色谱柱：	SH-PolarWax, 60 m×0.25 mm×0.50 μm	离子化方式：	EI
柱温程序：	65℃ (10 min)_10℃ /min_150℃ (10 min)	离子源温度：	230℃
进样方式：	分流进样	色谱质谱接口温度：	200℃
分流比：	10:1	检测器电压：	调谐电压 +0.1 kV
载气：	氦气	采集模式：	SIM, 离子信息见表 1
载气控制方式：	恒线速度		
色谱柱流量：	1 mL/min		

■ 样品前处理

取内表面为 200 cm² 的试样：剪成 1 cm×3 cm 大小，置 20 mL 顶空瓶中（顶空瓶使用前于 90℃ 烘烤 1 小时后放冷），立刻密封顶空瓶，上机分析。

■ 结果与讨论

3.1 标准品谱图

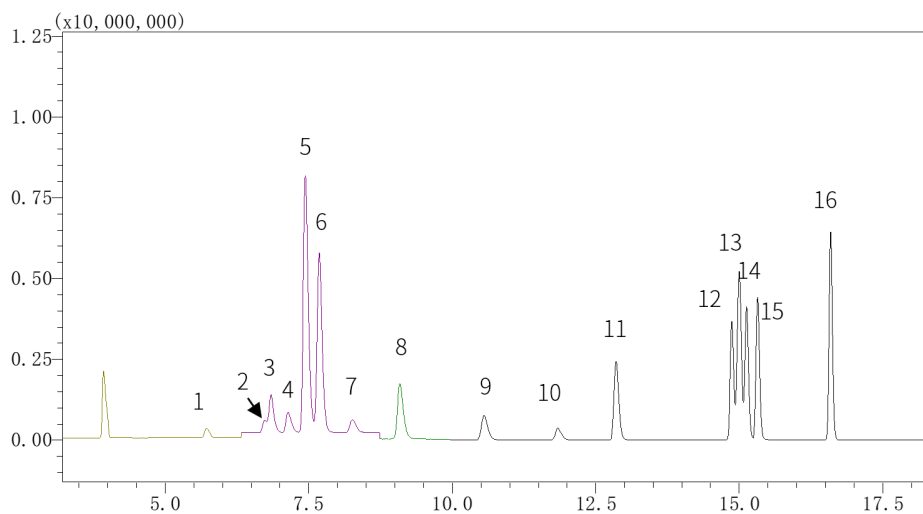


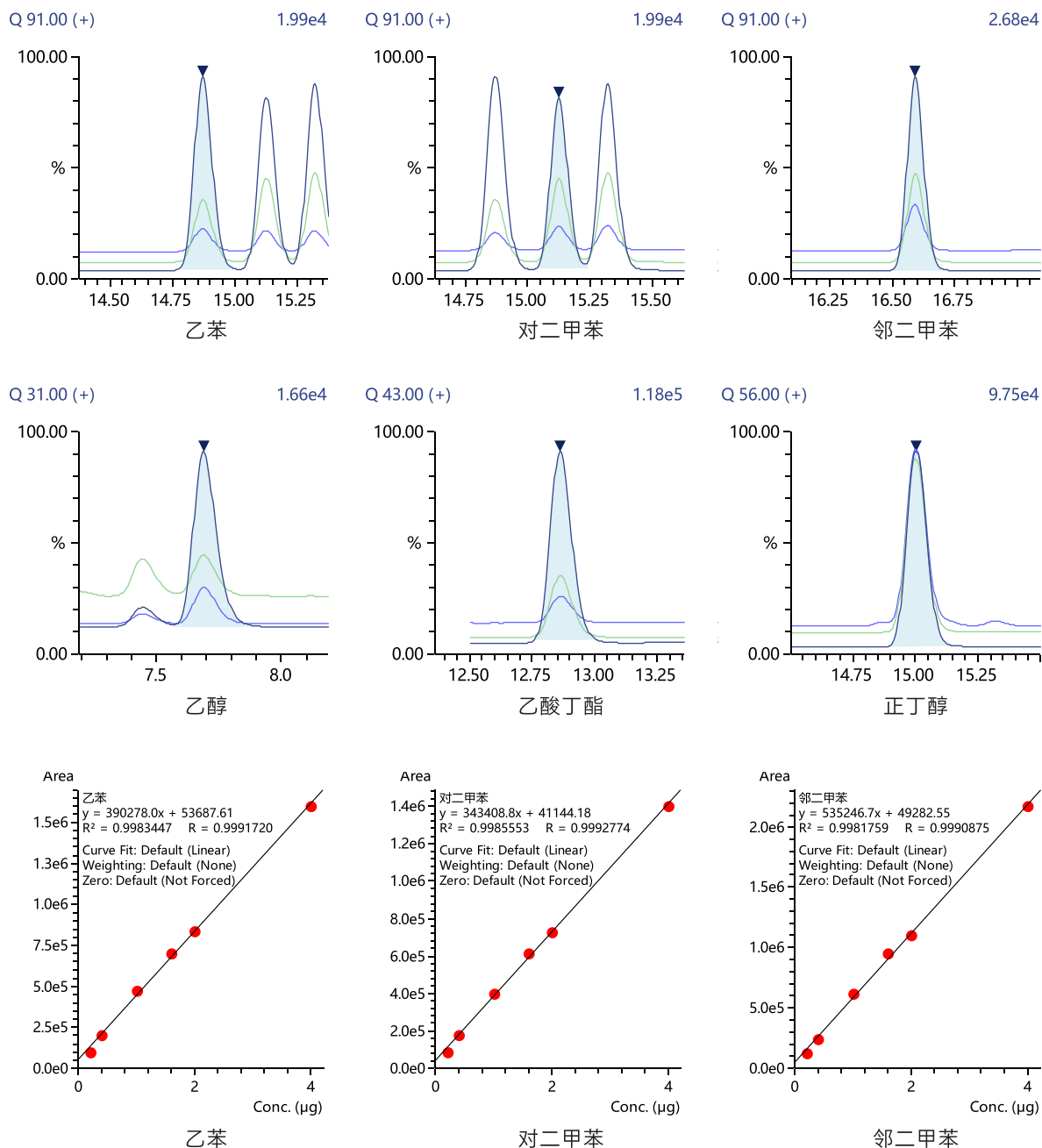
图 1 16 种残留溶剂标准溶液色谱图（浓度 40 μg）

表 1 16 种化合物信息表

No.	化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	参考离子 (m/z)
1	丙酮	Acetone	67-64-1	5.726	43	58,42
2	乙酸乙酯	Ethyl Acetate	141-78-6	6.746	43	61,70
3	甲醇	Methanol	67-56-1	6.855	31	30,15
4	丁酮	2-Butanone	78-93-3	7.151	43	72,29
5	异丙醇	Isopropyl Alcohol	67-63-0	7.448	45	43,59
6	乙醇	Ethanol	64-17-5	7.690	31	29,46
7	苯	Benzene	71-43-2	8.274	78	77,52
8	乙酸正丙酯	Propyl acetate	109-60-4	9.097	43	61,73
9	乙酸异丁酯	Isobutyl acetate	110-19-0	10.561	43	56,73
10	甲苯	Toluene	108-88-3	11.881	91	39,65
11	乙酸丁酯	butyl acetate	123-86-4	12.861	43	56,73
12	乙苯	Ethylbenzene	100-41-4	14.875	91	106,51
13	正丁醇	1-Butanol	71-36-3	15.003	56	31,41
14	对二甲苯	p-Xylene	106-42-3	15.130	91	106,77
15	间二甲苯	m-Xylene	108-38-3	15.324	91	106,77
16	邻二甲苯	o-Xylene	95-47-6	16.595	91	106,51

3.3 标准曲线与检出限

使用 DMF (N,N- 二甲基甲酰胺) 为溶剂配制系列浓度对照品溶液, 各取 20 μ L 分别注入 20 mL 顶空瓶中, 立即使用瓶盖密封顶空瓶, 得到芳烃类组分质量为 0.2、0.4、1、1.6、2、4 μ g, 非芳烃类组分质量为 2、4、10、16、20、40 μ g 的残留溶剂混合标样, 上机分析。以各残留溶剂质量为横坐标, 峰面积为纵坐标拟合标准曲线, 部分化合物质量色谱图及标准曲线如图 2 所示。根据最低点标样数据, 以 3 倍信噪比计算 16 种残留溶剂检出限, 各化合物检出限以及线性相关系数如表 2 所示。



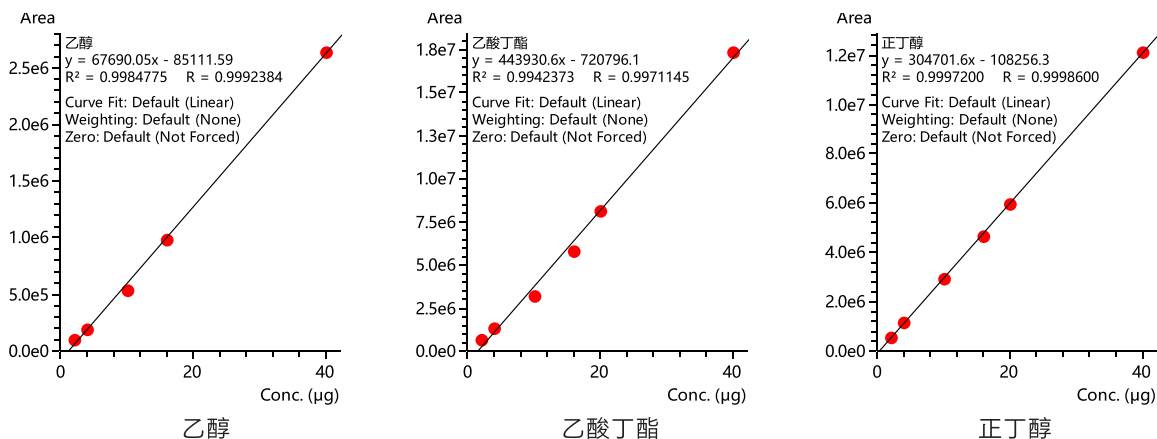


图 2 部分残留溶剂质量色谱图及标准曲线

表 2 16 种化合物相关系数及检出限

No.	化合物名称	相关系数 (R)	检出限 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	No.	化合物名称	相关系数 (R)	检出限 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)
1	丙酮	0.9993	0.284	9	乙酸异丁酯	0.9996	1.550
2	乙酸乙酯	0.9971	0.016	10	甲苯	0.9995	0.032
3	甲醇	0.9997	0.753	11	乙酸丁酯	0.9981	0.229
4	丁酮	0.9994	5.180	12	乙苯	0.9992	0.006
5	异丙醇	0.9991	0.148	13	正丁醇	0.9999	0.012
6	乙醇	0.9992	0.121	14	对二甲苯	0.9993	0.010
7	苯	0.9991	0.249	15	间二甲苯	0.9991	0.006
8	乙酸正丙酯	0.9965	0.048	16	邻二甲苯	0.9991	0.001

3.4 重复性实验

取 20 μL 标准品溶液加入 20 mL 顶空瓶中, 制备芳烃类组分含量为 0.2 μg , 非芳烃类组分含量为 2 μg 的标准样, 同样方法制备 6 个平行样, 连续进样, 考察仪器峰面积的重复性, 测定结果见表 3。

表 3 重复性结果 (n=6)

No.	化合物名称	RSD (%)	No.	化合物名称	RSD (%)
1	丙酮	4.07	9	乙酸异丁酯	8.47
2	乙酸乙酯	6.71	10	甲苯	5.24
3	甲醇	9.37	11	乙酸丁酯	8.89
4	丁酮	9.16	12	乙苯	9.57
5	异丙醇	9.60	13	正丁醇	5.99
6	乙醇	9.32	14	对二甲苯	5.52
7	苯	9.07	15	间二甲苯	5.32
8	乙酸正丙酯	9.01	16	邻二甲苯	3.06

3.5 样品测试结果

取某复合膜类药包材样品，按第 2 部分所述方法进行处理，上机检测。样品色谱图如图 3 所示，样品中未检出目标残留溶剂。

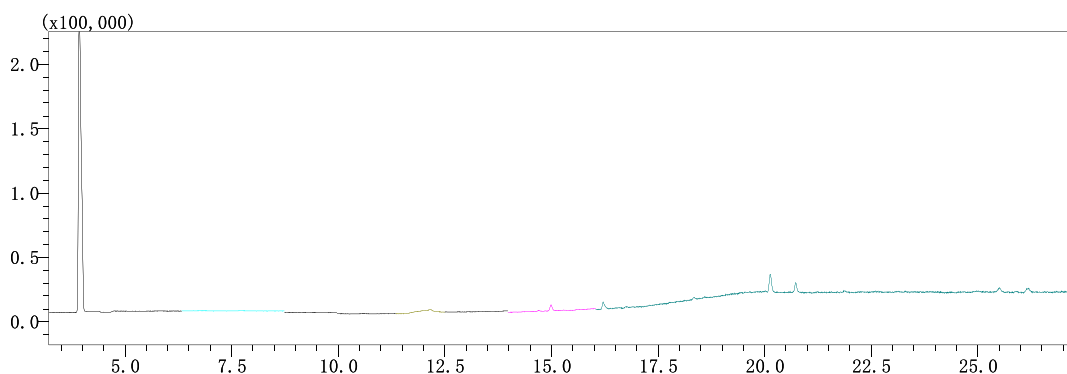


图 3 复合膜类药包材样品 TIC 谱图

■ 结论

本文使用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合岛津 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了复合膜类药包材中 16 种残留溶剂的定量分析方法。实验结果表明，芳烃类组分在 0.2 ~ 4 μg 、非芳烃类组分在 2~ 40 μg 质量范围内建立标准曲线，各组分线性关系良好，各组分相关系数均达到 0.996 以上。16 种残留溶剂的检出限（3 倍信噪比）在 0.001~5.18 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 范围。取标准曲线最低浓度点标样连续进 6 次平行样，峰面积 RSD 均小于 10%，精密度良好。该方法简单方便，能够用于测定复合膜药包材中 16 种残留溶剂的含量。

岛津应用云

