

顶空 - 气相色谱法测定复方感冒灵颗粒中溶剂残留

GC-214

摘要： 本文利用岛津 GC-2010 Pro 气相色谱仪结合 HS-10 顶空自动进样器，建立了复方感冒灵颗粒中 12 种溶剂残留测定方法。采用外标法定量，相应浓度范围内各化合物标准曲线线性相关系数均大于 0.999。取最低浓度点标液连续进样 6 针，化合物峰面积重复性 RSD% 均小于 6.5%。空白的样品中添加混合标准溶液低、中、高三个水平，各化合物平均回收率分布在 84.1%-103.3% 之间。该方法可用于复方感冒灵颗粒中溶剂残留的检测。

关键词： 气相色谱法 顶空进样 药品 溶剂残留

药物中残留溶剂是指在原料药或赋形剂的生产中，以及在制剂制备过程中产生或使用的挥发性化合物，它们在工艺中不能完全除尽。由于残留溶剂没有疗效，所以所有残留溶剂在药品生产过程中应尽可能的去除。根据 2020 版《中国药典》，药品中常见的溶剂残留分为四类，第一类为应该避免使用的溶剂共 5 种，第二类为应该限制使用的溶剂，共 29 种。第三类和第四类为药品 GMP 或其他质量要求限制使用的溶剂。其中第

一类和二类对人体的危害性最大。为保护患者免受药品中残留溶剂的伤害，对药品在生产过程中引起的溶剂残留需进行测定和管理。

本文参照 2020 版《中国药典》通则 0861，利用岛津 GC-2010 Pro 气相色谱仪结合 HS-10 顶空自动进样器，建立了复方感冒灵颗粒中溶剂残留检测方法。实验结果证明：该方法操作简单，可用于方感冒灵颗粒中溶剂残留的检测。

■ 实验部分

1.1 仪器

GC-2010 Pro 气相色谱仪

HS-10 顶空进样器

1.2 分析条件

1.2.1 HS-10 条件

恒温炉温度：70°C

样品流路温度：100°C

传输线温度：110°C

样品瓶恒温时间：30 min

进样量：1 mL

顶空瓶加压压力：76 Kpa

1.2.2 GC 条件

色谱柱：DB-624,30 m × 0.32 mm × 1.8 μm

柱温程序：40°C (2 min)_5 °C /min_150°C (3 min)

进样口温度：200°C

载气控制模式：恒线速度 (20.4 cm/sec)

进样方式：分流进样

分流比：10:1

载气：氮气

检测器：FID

检测器温度：250°C

氢气流量：40 mL/min

空气流量：400 mL/min

尾吹气流量：30 mL/min

1.3 样品前处理

精密称取 1 g 样品，用 5 mL 饱和氯化钠水溶液充分溶解，待测。

■ 结果讨论

2.1 标准溶液色谱图

12 种溶剂色谱图见图 1，相关化合物信息见表 1。

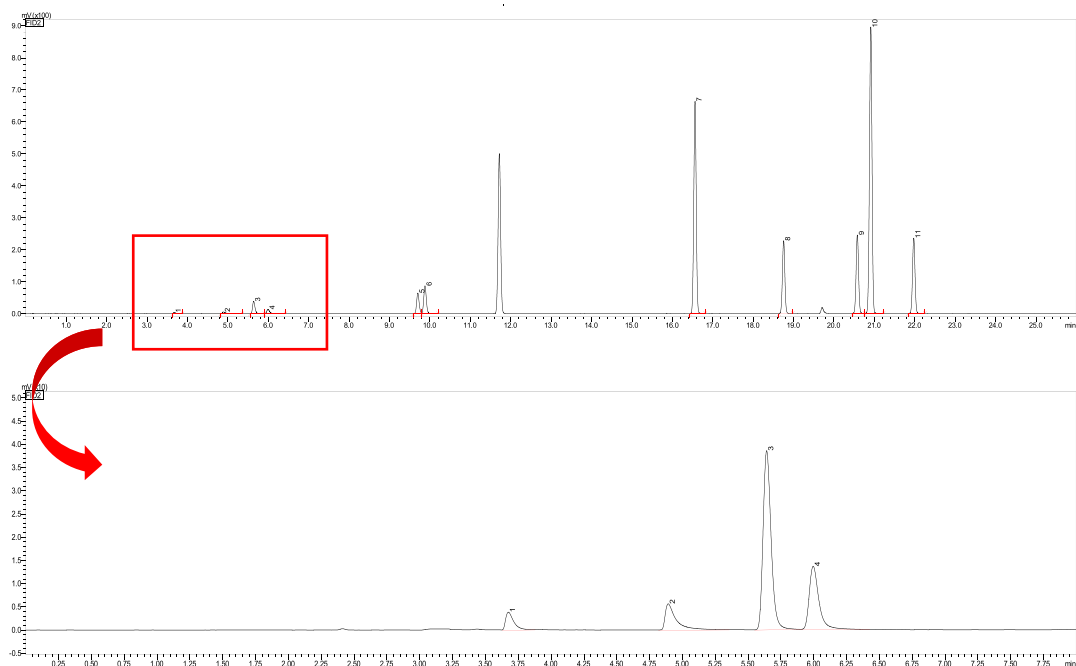


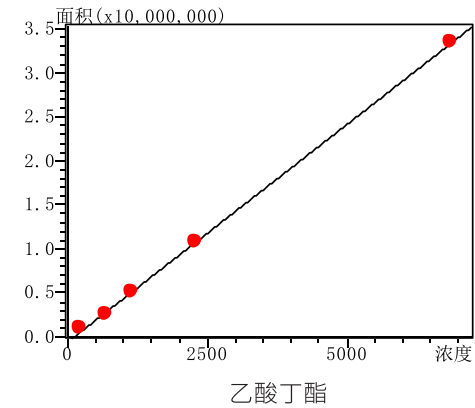
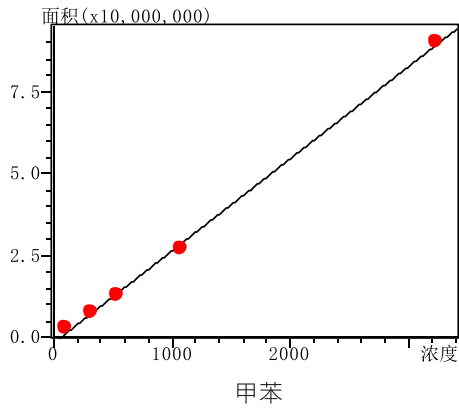
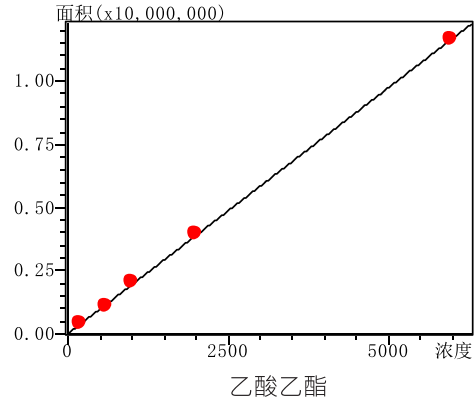
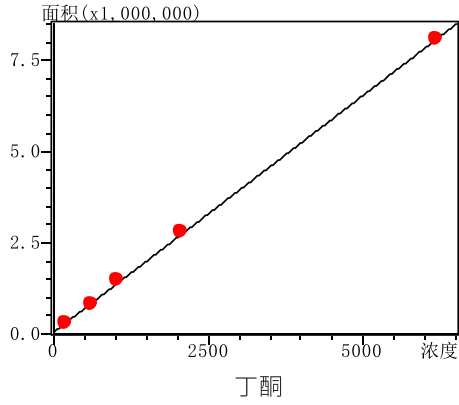
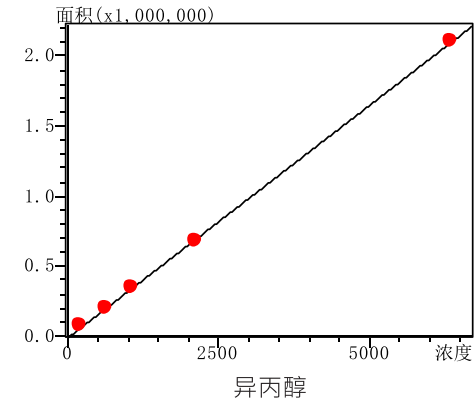
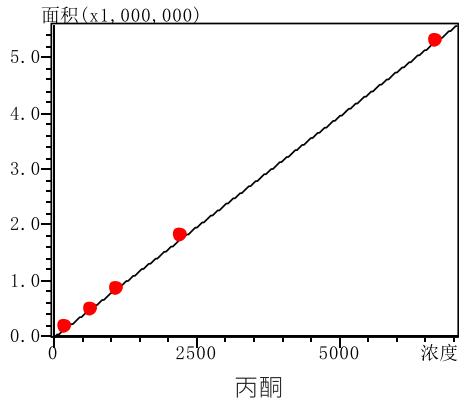
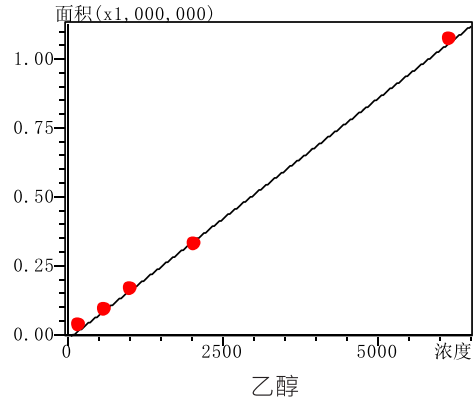
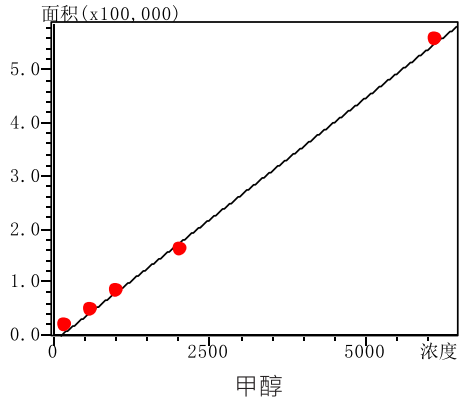
图 1 标准溶液色谱图

表 1 12 种溶剂化合物信息

No.	中文名称	英文名称	CAS 号	保留时间
1	甲醇	Methanol	67-56-1	3.676
2	乙醇	Ethanol	64-17-5	4.893
3	丙酮	Acetone	67-64-1	5.642
4	异丙醇	Isopropyl alcohol	67-63-0	5.997
5	丁酮	Butanone	78-93-3	9.705
6	乙酸乙酯	Ethyl acetate	141-78-6	10.018
7	甲苯	Toluene	108-88-3	16.565
8	乙酸丁酯	Butyl acetate	123-86-4	18.758
9	乙苯	Ethylbenzene	100-14-4	20.582
10	对 / 间二甲苯	p / m-Xylene	106-42-3/108-38-3	20.915
11	邻二甲苯	o-Xylene	95-47-6	3.676

2.2 标准曲线

使用饱和氯化钠水溶液配置溶剂残留混合标准系列，从混合标准储备液中分别吸取 0.02、0.1、0.2、0.4 和 0.6 mL，定容至 5 mL，转移至 20 mL 顶空瓶中，得到不同浓度的混合标准系列（以邻二甲苯为例，浓度分别为 45、136、227、454 和 1362 μg ）。各组分曲线范围见表 2。以峰面积为纵坐标，浓度 (μg) 为横坐标，绘制标准曲线，各组分标准曲线线性范围和相关系数如表 2 所示。



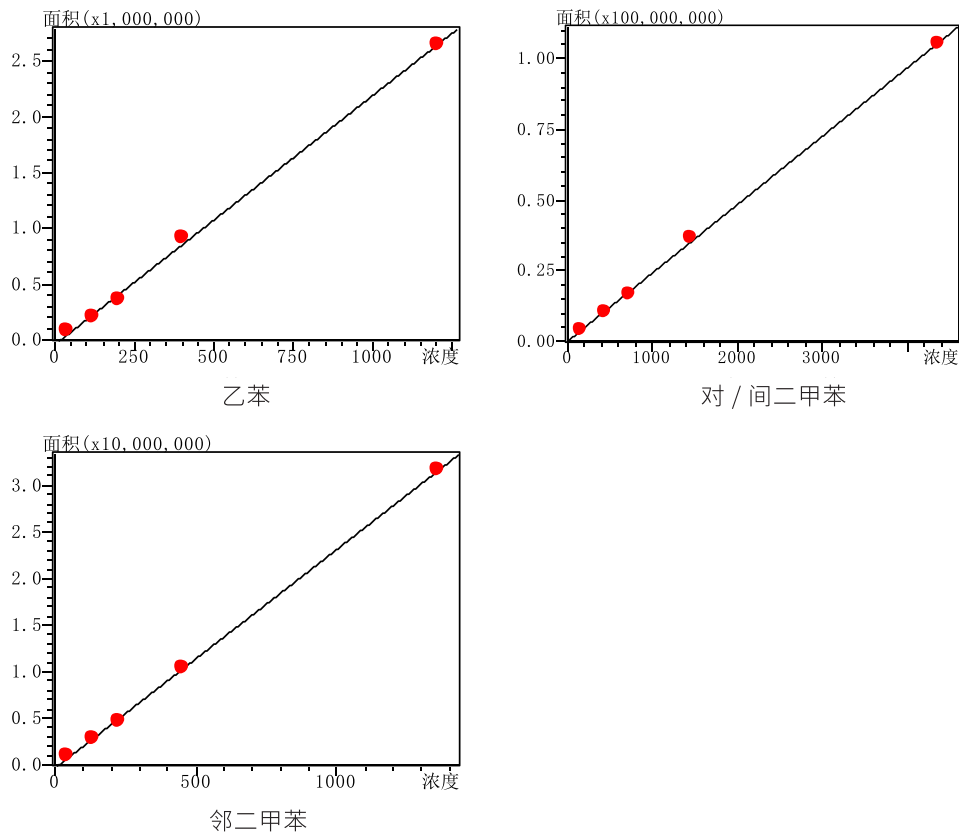


图 2 12 种残留溶剂标准曲线

2.3 线性相关系数及检出限

根据最低浓度点标准样品溶液数据，以 3 倍信噪比计算 12 种溶剂残留方法检出限，各组分检出限见表 2。

表 2 各组分曲线范围及检出限

No.	化合物	相关系数	曲线范围 (μg)	检出限 (μg/mL)
1	甲醇	0.9991	204~6145	1.56
2	乙醇	0.9995	205~6175	0.96
3	丙酮	0.9996	223~6708	0.12
4	异丙醇	0.9998	212~ 6366	0.34
5	丁酮	0.9998	206~ 6199.2	0.05
6	乙酸乙酯	0.9998	108~ 3243	0.04
7	甲苯	0.9994	229~ 6876	0.01
8	乙酸丁酯	0.9998	40~ 1207	0.03
9	乙苯	0.9990	72~2163	0.06
10	对 / 间二甲苯	0.9996	145~4362	0.01
11	邻二甲苯	0.9998	45~1362	0.01

2.4 重复性实验

制备 6 份最低浓度点标准溶液并进行测试，考察重复性，测定结果见表 3。

表 3 12 种残留溶剂重复性结果 (n=6)

ID	组分名称	RSD(%)	ID	组分名称	RSD(%)
1	甲醇	1.66	7	甲苯	6.07
2	乙醇	1.42	8	乙酸丁酯	4.85
3	丙酮	1.83	9	乙苯	6.47
4	异丙醇	1.73	10	对 / 间二甲苯	6.35
5	丁酮	2.43	11	邻二甲苯	5.88
6	乙酸乙酯	3.71			

2.5 加标回收率试验

称取 3 份残留溶剂空白样品, 分别加入 0.02、0.06 和 0.6 mL 溶剂残留混合标准液, 按照前处理方法制备, 各组分加标浓度与回收率见表 4。

表 4 加入量 0.02 mL 各组分加标回收率结果

ID	组分名称	加标浓度 ug	回收率 %	ID	组分名称	加标浓度 ug	回收率 %
1	甲醇	204	100.6	7	甲苯	108	102.6
2	乙醇	205	99.0	8	乙酸丁酯	229	98.6
3	丙酮	223	91.0	9	乙苯	40	87.8
4	异丙醇	212	96.7	10	对 / 间二甲苯	145	95.9
5	丁酮	206	92.7	11	邻二甲苯	45	87.0
6	乙酸乙酯	199	92.0				

表 4.1 加入量 0.06 mL 各组分加标回收率结果

ID	组分名称	加标浓度 ug	回收率 %	ID	组分名称	加标浓度 ug	回收率 %
1	甲醇	614	100.1	7	甲苯	324	103.1
2	乙醇	617	103.3	8	乙酸丁酯	687	89.6
3	丙酮	670	93.5	9	乙苯	120	76.1
4	异丙醇	636	100.9	10	对 / 间二甲苯	435	100.2
5	丁酮	619	95.4	11	邻二甲苯	136	91.3
6	乙酸乙酯	598	92.1				

表 4.2 加入量 0.6 mL 各组分加标回收率结果

ID	组分名称	加标浓度 ug	回收率 %	ID	组分名称	加标浓度 ug	回收率 %
1	甲醇	6145	87.9	7	甲苯	3243	90.4
2	乙醇	6175	87.5	8	乙酸丁酯	6876	90.1
3	丙酮	6708	84.6	9	乙苯	1207	84.1
4	异丙醇	6366	87.2	10	对 / 间二甲苯	4362	93.9
5	丁酮	6199	86.8	11	邻二甲苯	1362	94.7
6	乙酸乙酯	5982	86.7				

■ 结论

本方法采用岛津 HS-10 结合气相色谱仪 GC-2010 Pro 建立了检测复方感冒灵颗粒中溶剂残留的分析方法。各组分在相应浓度范围内标准曲线线性良好，相关系数均在 0.999 以上，检出限均在 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下。最低浓度点标准溶液连续进样 6 针，各化合物峰面积 RSD% 在 1.42~6.47% 之间。低、中、高三个水平的加标回收率分布在 84.1%-103.3% 之间。实验结果证明本方法可以用于复方感冒灵颗粒中溶剂残留检测。

岛津应用云

