



化学药品中残留溶剂检测 应用文集



前言

药品的残留溶剂分析是药物分析的热点，已经成为药品质量控制的重要组成部分，是相关企业及药品检验实验室的常规检测项目。按照《中国药典》2020年版的定义，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。残留溶剂的存在一方面可能改变药物的性状，如改变某些药物的晶型、增大药物吸潮，这往往会影响药物的质量；另一方面近年来残留溶剂的毒性及致癌作用日益引起医药管理部门的重视，因此药物中残留溶剂应尽量除去，并对其进行限量控制。

不同的残留溶剂其危害性也是不同的，世界主要国家及组织的药品法规基于风险评估化药残留溶剂分为3类：1类溶剂为应避免的溶剂，该类溶剂是已知的人体致癌物，强疑似人体致癌物，以及环境危害物；2类溶剂为应限制的溶剂，该类溶剂是非遗传毒性动物致癌物质，或可能导致其他不可逆毒性如神经毒性或致畸性的溶剂；3类溶剂为低潜在毒性的溶剂，该类溶剂是对人体低潜在毒性的溶剂，每日摄入量（PDE）为每天50 mg或50 mg以上。还有一些溶剂尚无足够的毒理学数据，无PDE值，但生产商应论证这些溶剂在制剂中的残留量的合理性。

岛津作为全球领先的科学仪器公司，始终密切关注药品质量安全。为满足客户需求和行业发展形势，针对药品以及相关产品中溶剂残留的分析岛津企业管理（中国）有限公司分析中心精心编写了本册《化药及相关产品中溶剂残留检测应用文集》，该文集介绍了成品药、原料药、药物辅料以及药物包材的分析方法，涉及顶空、气相、气质等仪器，为相关领域客户提供参考。

岛津企业管理（中国）有限公司
分析中心

目 录

第一部分 溶剂残留的相关标准及规定	1
第二部分 药物残留溶剂检测应用数据集	8
一、原料药中残留溶剂的检测	8
HS-GC 法测定化学药品中 3 种溶剂残留	9
HS-GC 使用恒流模式检测原料药中残留溶剂	13
二、药用辅料中残留溶剂的检测	16
GC 测定药用辅料聚山梨酯 80 中 6 种杂质含量	17
三、成品药中残留溶剂的检测	21
HS-GC 测定药品中溶剂残留	22
HS-GC/MS 测定药品中环氧氯丙烷残留	25
HS-GC/MS 测定药品中溶剂残留	28
HS-GC 测定药品中甲醇、异丙醇、甲苯残留	32
HS-GC 测定药品中微量环氧氯丙烷残留	35
HS-GC 分析药物中的残留溶剂	39
HS-GC-FID/MS 分析系统检测药物中的残留溶剂	43
以 H ₂ 为载气分析非水溶性药物中的残留溶剂	49
以 H ₂ 为载气分析水溶性药物中的残留溶剂	53
以 N ₂ 为载气分析非水溶性样药物样品中的残留溶剂	57
以 N ₂ 为载气分析水溶性样药物样品中的残留溶剂	61
GC 用于不适合顶空进样的第 2 类溶剂的分析（水溶性样品）	65
四、药用包材中残留溶剂的检测	69
HS-GC/MS 测定多层共挤膜中苯乙烯单体残留	70
HS-GC/MS 检测药品包材中溶剂残留	74
HS-GC 测定口服液体药用 PET 瓶中乙醛残留量	79
HS-GC 测定固体药品泡罩包装中的氯乙烯单体残留量	82
HS-GC 测定药用复合膜中挥发性有机物	85

第一部分 溶剂残留的相关标准及规定

关于化药中的溶剂残留世界主要国家及组织都有相关规定及标准，如美国药典（USP）通则<467>，欧洲药典（EP）2.4.24，日本药典（JP17）以及我国最新版药典（ChP2020）四部 0861。上述各国关于残留溶剂的种类与限度的规定均参考了 ICH 颁布的指导原则。

ICH 全称人用药物注册技术要求国际协调委员会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）。这是一个由欧盟、美国及日本于 1990 年发起成立的国际组织，2015 年进行了组织变革，目前是瑞士法律下的一个法律实体。该组织作用在于将各监管机构和制药行业聚集在一起，讨论药品的科学和技术方面问题并制定相关指导原则，随着制药行业日益全球化的发展，越来越多的监管机构应用这些 ICH 指南。目前该组织已经有 18 名成员和 33 名观察员，中国国家食品药品监督管理总局（原 CFDA）于 2017 年加入了该组织，由于机构改革，目前中国国家药品监督管理局（NMPA）是该组织的成员。

ICH 于 1996 年 11 月 6 日颁布了残留溶剂测定指导原则征求意见稿，并对外公布，以便获取公众对指导原则的建议。该指导原则的编号为 Q3C，于 1997 年 7 月 17 日被 ICH 指导委员会采用，正式实施。根据 ICH 章程，ICH 指南从制定到最终确定有四个阶段，分别是 ICH 专家组制定草案阶段、ICH 成员意见咨询阶段、根据各成员意见修改草案以达成各成员意见一致并由各成员国专家代表签字确认阶段、草案被推荐给各成员国采纳并实施阶段。Q3C 指导原则至今已经经历了多次修订，目前达到第四阶段的最新版本是 Q3C（R8），下表罗列了 Q3C 的历次修订内容。

表 1. ICH Q3C 指导原则的沿革

版本	修改内容	修改日期
母指导原则：杂质：残留溶剂指导原则		
Q3C	指导委员会经第二阶段后批准，并发布以便向成员国征求意见	1996 年 11 月 6 日
Q3C	指导委员会经第四阶段后批准，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。	1997 年 7 月 17 日
对母指导原则所含 THF 的 PDE 信息修订		
Q3C (R1) 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C (M) THF	四氢呋喃（THF）的每日允许暴露量（PDE）：根据新的毒理学数据修订 PDE。指导委员会经第二阶段后批准 THF 的新 PDE，并发布以便向成员国征求意见。	2000 年 7 月 20 日
Q3C (R1) 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C (M) THF	指导委员会经第四阶段后批准，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。	2002 年 9 月 12 日

对母指导原则所含 NMP 的 PDE 信息修订		
Q3C (R2) 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C (M) NMP	N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 的每日允许暴露量 (PDE)：根据新的毒理学数据修订 PDE。指导委员会经第二阶段后批准修订版，并发布以便向成员国征求意见。	2000 年 7 月 20 日
Q3C (R2) 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C (M) NMP	指导委员会经第四阶段后批准，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。	2002 年 9 月 12 日
Q3C (R3) 注：2005 年 11 月修订前本版本命名为 Q3C (M) NMP	指导委员会批准的计算公式勘误	2002 年 10 月 28 日
Q3C (R3)	由于 2 个更新 (N-甲基吡咯烷酮的 PDE 和四氢呋喃的 PDE)，母指导原则现已更名为 Q3C (R3)，并将 NMP 更新的勘误加到母指导原则中。	2005 年 11 月
母指导原则：杂质：残留溶剂的指导原则		
Q3C (R4)	更新表 2、表 3 和附录 1，以反映对 N-甲基吡咯烷酮和四氢呋喃的 PDE 进行的修订	2009 年 2 月
对母指导原则所含异丙苯的 PDE 信息的修订		
Q3C (R5)	异丙苯的每日允许暴露量 (PDE)：根据新的毒理学数据修订 PDE。指导委员会经第二阶段后批准，并发布以便向成员国征求意见。	2010 年 3 月 26 日
Q3C (R5)	指导委员会经第四阶段后批准，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。异丙苯的 PDE 已经作为第 IV 部分整合在 Q3C (R4) 指导原则中，指导原则更名为 Q3C(R5)。已对表 2、表 3 和附录 1 进行更新，以反映对异丙苯的 PDE 进行的修订。	2011 年 2 月 4 日
修订母指导原则所含甲基异丁基酮的 PDE 信息，并纳入三乙胺的 PDE		
Q3C (R6)	三乙胺和甲基异丁基酮的每日允许暴露量 (PDE)：根据新的毒理学数据修订 PDE。委员会在第二阶段批准，并发布以便向成员国征求意见。	2015 年 6 月 11 日
Q3C (R6)	委员会在第四阶段批准三乙胺和甲基异丁基酮的 PDE，并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。三乙胺和甲基异丁基酮的 PDE 已经作为第 V 部分整合在 Q3C (R5) 指导原则中，指导原则更名为 Q3C (R6)。已对表 2、表 3、和附录 1 进行更新以反映对三乙胺和甲基异丁基酮的 PDE 进行的修订。	2016 年 11 月 9 日
更正了乙二醇的 PDE 信息		
Q3C (R7)	第 5 页表 2 中修订乙二醇的 PDE 和浓度限度，修订依据为 1997 年 4 月欧洲药典 Vol.9, No.1S36 增补本	2018 年 10 月 15 日
修订母指导原则所含 2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的 PDE 信息，并纳入三种物质的 PDE		
Q3C (R8)	2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的每日允许暴露量 (PDE)：根据新的毒理学数据修订 PDE。委员会在第二阶段批准，并发布以便向成员国征求意见。	2020 年 3 月 25 日

Q3C (R8)	委员会在第四阶段批准 2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚和叔丁醇的 PDE, 并建议 ICH 的 3 个监管机构采纳。	2021 年 4 月 22 日
----------	---	-----------------

对化药的残留溶剂的规定，相关的行业与机构比较关心的有两个方面的内容，即残留溶剂的种类限量与检测方法。以下做一个简要的介绍。

(一) 残留溶剂的种类及限量

目前各主要国家药典及 ICH 按危害性的大小，都将残留溶剂分为 3 类：

1 类溶剂为应避免的溶剂。该类溶剂是已知的人体致癌物，强疑似人体致癌物，以及环境危害物。

2 类溶剂为应限制的溶剂。该类溶剂是非遗传毒性动物致癌物质，或可能导致其他不可逆毒性如神经毒性或致畸性的溶剂。

3 类溶剂为低潜在毒性的溶剂。该类溶剂是对人体低潜在毒性的溶剂，每日摄入量 (PDE) 为每天 50 mg 或 50 mg 以上。

还有一些溶剂尚无足够的毒理学数据，无 PDE 值，但生产商应论证这些溶剂在制剂中的残留量的合理性。这里以 ICH Q3C 为例来进行说明。

表 2.1 类溶剂及限量

溶剂分类	溶剂名称	浓度限度 (ppm)	危害
第一类溶剂 (应该避免使用)	苯	2	致癌物
	四氯化碳	4	有害和危害环境
	1,2-二氯乙烷	5	有毒
	1,1-二氯乙烯	8	有毒
	1,1,1-三氯乙烷	1500	危害环境

表 3.2 类溶剂及限量

溶剂分类	溶剂名称	PDE (mg/天)	浓度限度 (ppm)
第二类溶剂 (应限制的溶剂)	乙腈	4.1	410
	氯苯	3.6	360
	氯仿	0.6	60
	异丙基苯	0.7	70
	环己烷	38.8	3880
	1,2-二氯乙烯	18.7	1870
	二氯甲烷	6.0	600
	1,2-二甲氧基乙烷	1.0	100
	N,N-二甲基乙酰胺	10.9	1090
	N,N-二甲基甲酰胺	8.8	880
	1,4-二噁烷	3.8	380
	2-乙氧基乙醇	1.6	160
	乙二醇	3.1	310
	甲酰胺	2.2	220

己烷	2.9	290
甲醇	30.0	3000
2-甲氧基乙醇	0.5	50
甲基丁基酮	0.5	50
甲基环己烷	11.8	1180
甲基异丁基酮	45.0	4500
N-甲基吡咯烷酮	5.3	530
硝基甲烷	0.5	50
吡啶	2.0	200
环丁砜	1.6	160
四氢呋喃	7.2	720
四氢萘	1.0	100
甲苯	8.9	890
1,1,2-三氯乙烯	0.8	80
二甲苯	21.7	2170
环戊基甲基醚	15.0	
叔丁醇	35.0	

注：PDE 为每日允许暴露量，浓度限度是假定某制剂的日给药量为 10g 的计算结果

表 4.3 类溶剂

溶剂分类	溶剂名称	溶剂名称
应受 GMP 或其他质量要求限制的第 3 类溶剂	乙酸	乙酸异丁酯
	丙酮	乙酸异丙酯
	苯甲醚	乙酸甲酯
	1-丁醇	3-甲基-1-丁醇
	2-丁醇	甲基乙基酮
	乙酸丁酯	2-甲基-1-丙醇
	叔丁基甲基醚	戊烷
	二甲亚砜	1-戊醇
	乙醇	1-丙醇
	乙酸乙酯	2-丙醇
	乙醚	乙酸丙酯
	甲酸甲酯	三乙胺
	甲酸	2-甲基四氢呋喃
	庚烷	

注：PDE 为每日允许暴露量，浓度限度是假定某制剂的日给药量为 10g 的计算结果

还有一些没有足够毒理学数据的溶剂，如 1,1-二乙氧基丙烷、异辛烷、石油醚等。

(二) 残留溶剂的检测方法

目前各主要国家的药典均选择气相色谱法来测定药物中的残留溶剂，但在一些具体的环节，如测定方法、色谱条件、供试品与对照品的制备等方面存在一些差异。

1、中国药典残留溶剂检测方法^[1]

中国药典残留溶剂检测方法按照通则 0521 的气相色谱法测定，具体的内容在四部 0861 部分。

表 6. 中国药典残留溶剂测定方法

项目	要求
色谱柱	可使用填充柱与毛细管柱，毛细管柱可使用非极性、弱极性、中等极性、极性色谱柱
系统适用性	1、待测物色谱峰理论塔板数毛细管柱一般不低于 5000，填充柱一般不低于 1000。 2、色谱图中待测物色谱峰与相邻色谱峰分离度应大于 1.5。 3、对照品溶液连续 5 次进样，内标法待测物与内标物峰面积比 RSD% 应不大于 5%，外标法待测物峰面积 RSD% 应不大于 10%。
供试品溶液制备	1、顶空进样通常用水配制样品溶液，对于非水溶性药物，可采用 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或其他适宜溶剂配制样品溶液。 2、溶液直接进样使用水或合适的有机溶剂配制样品溶液。
对照品溶液制备	采用与制备供试品溶液相同的方法和溶剂制备对照品溶液。如用水做溶剂，一般应先将待测有机溶剂溶解在 50% 二甲基亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺溶液中，再用水逐步稀释。
测定方法	1、毛细管柱顶空进样等温法 2、毛细管柱顶空进样程序升温法 3、溶液直接进样法

2、美国药典残留溶剂检测方法^[2]

美国药典 (USP) 通则 <467> 将残留溶剂检测分为第一、二类残留溶剂和第三类残留溶剂两种方法，其中第一、二类残留溶剂采用采用顶空进样。根据药物样品的溶解性可分为水溶性与非水溶性两种检测方法。这两种检测方法的色谱条件基本相似，主要是标准溶液和对照品溶液的配制方法不一样。检测步骤分为 ABC 三部。步骤 A：鉴别和限度检查；步骤 B：确证；步骤 C：定量分析。如果已知药物中有机溶剂的确切种类，只要采用步骤 C 即可。对于第三类溶剂采用干燥失重法检测。^[3]

表 7. 美国药典残留溶剂测定方法

项目	要求
色谱柱	G43 与 G16 两种色谱柱，每种色谱柱有粗细两种规格。
系统适用性	1、第一类残留溶剂中标准溶液中 1,1,1-三氯乙烷的信噪比不少于 5，系统适用性溶液中每个峰的信噪比不少于 3。 2、第二类残留溶剂中混合 A 标准溶液中乙腈与二氯甲烷分离度不得少于 1.0。
供试品溶液制备	一般用水做溶剂，非水溶性药物用 N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷做溶剂。
对照品溶液制备	测试水溶性样品用二甲基亚砷溶解，用水定容，然后用水稀释。测试非水溶性样品用 N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷做溶剂。
测定方法	第一与第二类溶剂采用顶空-气相法检测，第三类溶剂采用干燥失重法。

3、欧洲药典残留溶剂检测方法^[4]

欧洲药典将供试品分成了三类：1、水溶性，2、非水溶性，3、N,N-二甲基甲酰胺，检测方法均采用顶空进样，分为 AB 两个检测系统，系统 A 主要是定性分析，系统 B 是定量分析。系统适用性要求为乙腈与二氯甲烷的分离度至少为 1.0。

4、其他的残留溶剂检测方法

有些残留溶剂沸点比较高不适合采用顶空方式测定，如中国药典与欧洲药典^[1,4]均声明甲酰胺、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、乙二醇、N,N-二甲基吡咯烷酮等一般不宜用顶空进样方式测定。对于高沸点残留溶剂可以采用直接进样方法检测。另外使用气相色谱检测，对于一些没有标液的溶剂峰是没有办法进行定性的，如果采用气相色谱质谱进行检测则可解决该问题。

表 8. 各国药典残留溶剂测定方法及使用的分析仪器

	检测方法	使用仪器
中国药典	毛细管柱顶空进样等温法	顶空自动进样器+气相色谱
	毛细管柱顶空进样程序升温法	顶空自动进样器+气相色谱
	溶液直接进样法	气相色谱
美国药典	顶空气相色谱法	顶空自动进样器+气相色谱
	干燥失重法	---
欧洲药典	顶空气相色谱法	顶空自动进样器+气相色谱

参考文献

[1]中国药典[S].2020年版，四部 0861

[2]USP[S].36-<467>

[3]李明. 世界各国药典对药物残留溶剂测定法的比较研究[J]. 医药前沿, 2011, 1(22):213-214.

[4]EP[S].10.0



第二部分 药物残留溶剂检测应用数据集

药物从原料到成品需要经过很多环节,这些环节所涉及的一些物料都需要监测残留溶剂。这些物料主要包括原料药、药用辅料、成品药、药用包材等四类,而主要的检测方法是顶空气相色谱法(HS-GC)或是顶空气相色谱质谱法(HS-GC/MS)。样品溶液的配制则需要根据其溶解性来选择不同的溶剂,通常水溶性样品采用水溶解,非水溶性样品采用DMF或DMSO溶解。对于一些沸点较高溶剂,并不适合采用顶空进样,可以将样品溶解后直接使用气相色谱检测。

不同样品的处理方式及检测方法

类型	样品处理	检测方法
水溶性样品	使用水溶解样品	HS-GC 或 HS-GC/MS
非水溶性样品	使用 DMF 或 DMSO 溶解样品	HS-GC 或 HS-GC/MS
需检测高沸点溶剂样品	使用合适溶剂溶解样品	GC

本文集共收录了涵盖四类物料残留溶剂检测的 20 篇应用文章,除常规方法外,还包括了一些特殊方法,如采用氢气为载气的 HS-GC 方法与同时采用 GC 与 GC/MS 检测的方法,供相关人员参考。

一、原料药中残留溶剂的检测

对于化药原料药,其通常是通过复杂的化学反应过程制造的,在制造过程中往往必须使用特定的有机溶剂,但是这些有机溶剂有些在工艺过程中并未能完全去除。残留溶剂的存在一方面可能改变药物的性状,如改变某些药物的晶型、增大药物吸潮,这往往会影响药物的质量;另一方面近年来残留溶剂的毒性及致癌作用日益引起医药管理部门的重视。

本章介绍了使用岛津顶空进样器、气相色谱检测原料药中多种残留溶剂的检测方法,供分析人员参考。

HS-GC 法测定化学药品中 3 种溶剂残留

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。

1. 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

传输线温度: 120°C

样品流路温度: 100°C

平衡时间: 30 min

进样时间：1 min

加压压力：100 kPa

GC 条件：

色谱柱：Rtx-624, 30 m×0.32 mm×1.8
μm

分流比：10:1

柱温程序：40°C (2 min) _5°C/min_ 90°C
20°C/min 220°C (5 min)

进样口温度：250°C

载气控制方式：恒线速度，35.0 cm/sec

载气：氮气

进样方式：分流

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。

2. 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。

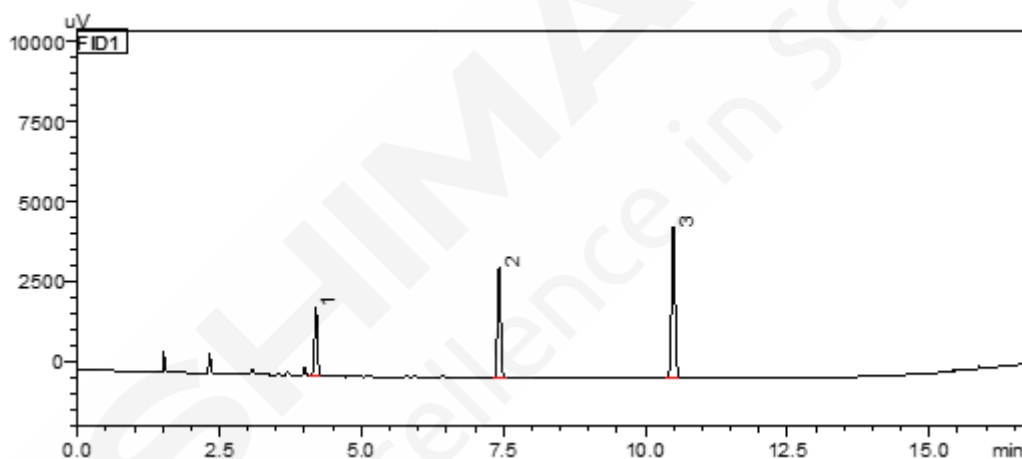


图 1. 3 种溶剂残留的色谱图 (1.0 μg)

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 μg/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。

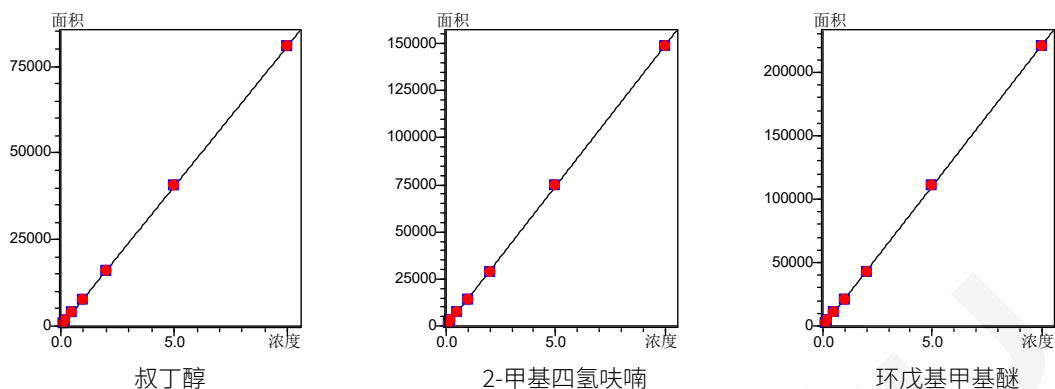


图2. 3种溶剂残留标准曲线 (0.1~10 μg)

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标液0.02mL (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。

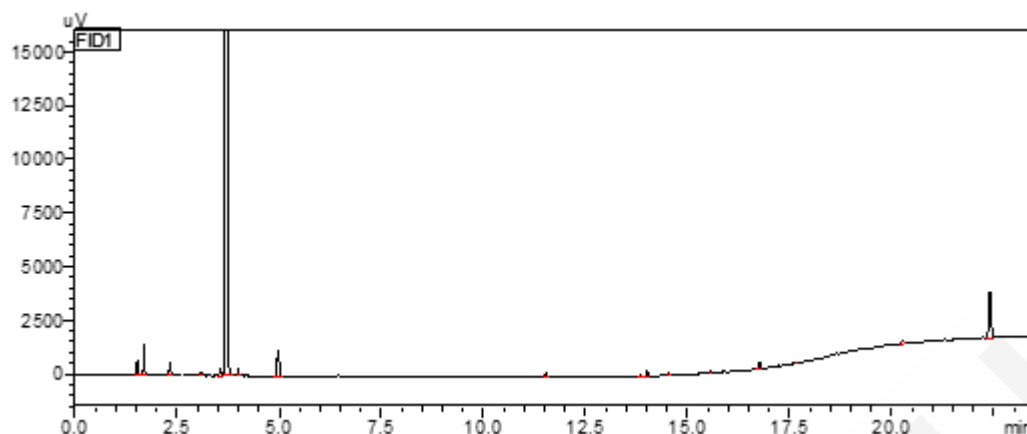


图 3. 实际样品谱图

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

3. 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、环戊基甲基醚 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。

HS-GC 使用恒流模式检测原料药中残留溶剂

摘要: 本文利用岛津 Nexis GC-2030 气相色谱仪结合 HS-20 顶空自动进样器, 采用恒流模式对原料药中 8 种残留溶剂进行了检测。对保留时间、峰面积 RSD% 以及残留情况进行了考察。

关键词: Nexis GC-2030 HS-20 恒流模式 残留溶剂

由于 Nexis GC-2030 现在增加了一种载气控制模式——恒流模式, 将岛津 Nexis GC-2030+HS 20 用于原料药中残留溶剂的方法转换已不再是挑战。此外, GC-2030 使用恒线速度与恒压模式可以使用多级程序。所有的控制模式均可与先进的流量技术(如反冲、检测器切换)配合使用, 从而提高检测效率。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪: Nexis GC-2030

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

顶空参数		色谱参数			
模式	环进样	色谱柱	SH-Rtx-624 (30 m x 0.32 mm x 1.8 μm)		
恒温温度	75°C	柱流速	0.5 mL/min	控流模式: 恒流	
样品流路温度	85°C	分流比	10.0		
传输线温度	95°C	载气	氦气		
振摇级别	5	柱温程序	升温速率°C/min	温度°C	停留时间(min)
平衡时间	20.0 min			40.0	10.0
加压压力	103 kPa		15.0	180.0	6.0
导入时间	0.5 min	FID 温度	270°C		
进样时间	1.0 min	APC 压力程序	速率 kPa/min	压力(kPa)	停留时间(min)
气相循环时间	35.33 min			103.0	2.0
			50.0	350.0	18.4

1.3 样品前处理

称取 0.3 g 甲醇、0.5 g 乙醇、0.5 g 异丙醇、0.041 g 乙腈、0.06 g 二氯甲烷、0.5 g 叔丁基甲醚、0.5 g 乙酸乙酯和 0.625 g 三乙胺, 加入 100 mL 容量瓶, N,N-二甲基乙酰胺定容, 标液编号 DIL-1。

空白溶剂: 0.1 g 哌嗪+1.0 mL DMAC, 置于 20 mL 顶空小瓶中。

用于测试 RSD 的标液: 0.1 g 哌嗪+1.0 mL DIL-1 标液, 置于 20 mL 顶空小瓶中。

测试序列为:

- 1、2 份空白溶剂
- 2、6 份 RSD%测试标液
- 3、2 份空白溶剂考察残留情况

2. 结果讨论

Nexis GC-2030 使用新的先进流量和压力控制器 (AFC 和 APC)，拥有独立的 CPU，这使得方法转移非常容易。它支持载气恒线速度控制、恒流量控制、恒压控制和各种其他控制模式，实现超高速和超高精度控制模式的极高再现性。图 1 和表 1 分别显示了色谱图与保留时间的比较。图 2 显示任何溶剂均无残留，表 2 显示了残留溶剂标准混合物的面积 RSD% 和残留。

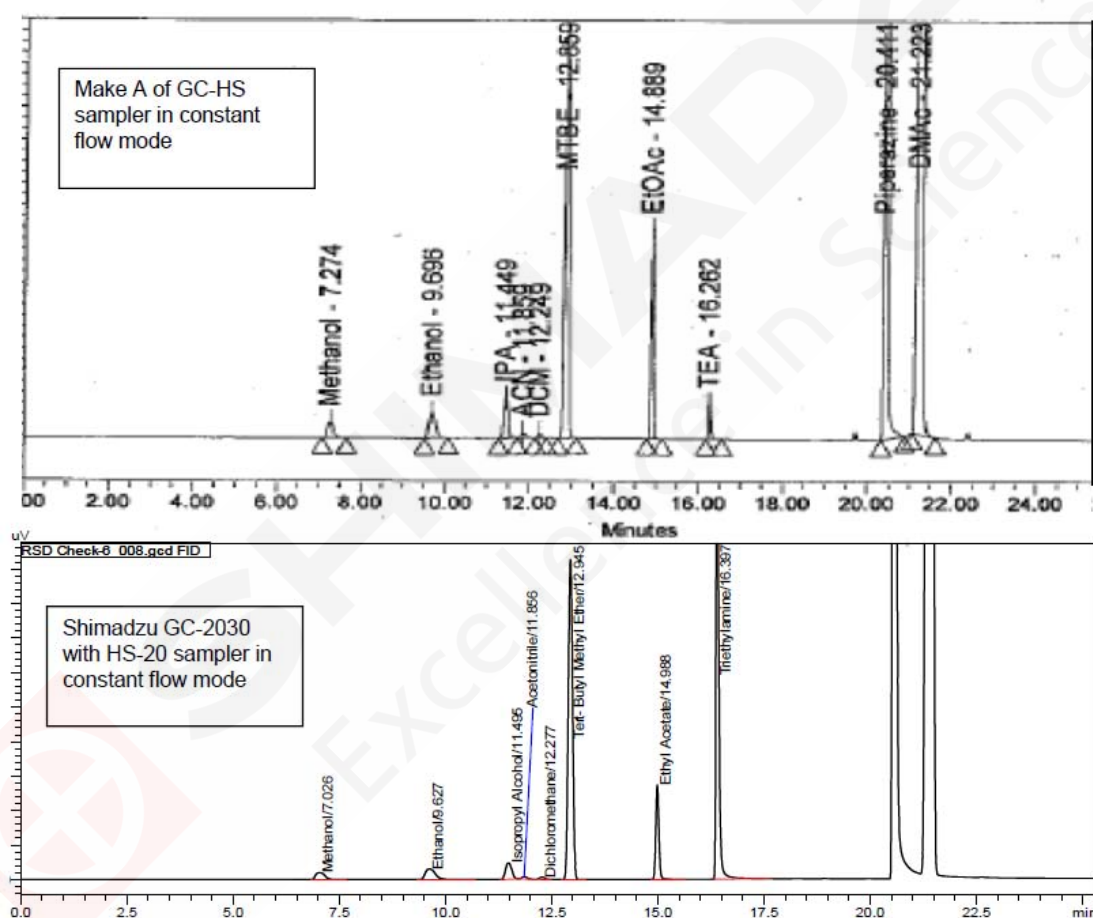


图.1 某品牌 GC-HS 与岛津 Nexis GC-HS 色谱图比较

表.1 保留时间比较

序号	溶剂名	某品牌 GC-HS 保留时间 min	岛津 GC-HS 保留时间 min	保留时间差值 min
1	甲醇	7.274	7.029	0.245
2	乙醇	9.696	9.625	0.071
3	异丙醇	11.449	11.488	0.039
4	乙腈	11.859	11.852	0.007

5	二氯甲烷	12.249	12.275	0.026
6	叔丁基甲醚	12.859	12.942	0.083
7	乙酸乙酯	14.889	14.987	0.098
8	三乙胺	16.262	16.399	0.137

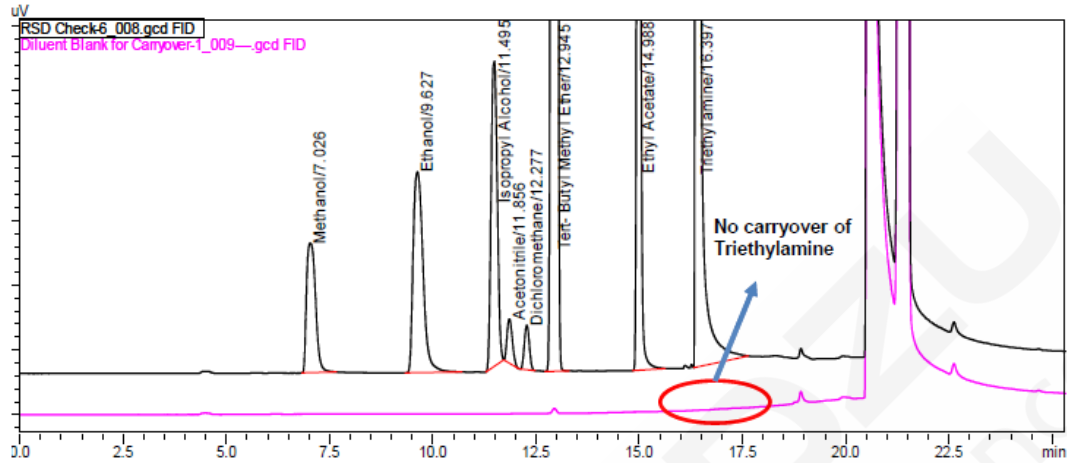


图.2 使用 Nexis GC-2030+HS-20 时混合标液与空白溶剂色谱图重叠

表.2 峰面积 RSD%与残留情况

序号	溶剂名	浓度 ppm	面积 RSD% (n=6)	残留情况
1	甲醇	300	2.15	无残留
2	乙醇	500	2.11	无残留
3	异丙醇	500	2.06	无残留
4	乙腈	41	2.14	无残留
5	二氯甲烷	60	4.32	无残留
6	叔丁基甲醚	500	1.73	无残留
7	乙酸乙酯	500	1.79	无残留
8	三乙胺	625	1.65	无残留

3. 结论

- 1、使用 Nexis GC-2030 中的新的先进流量和压力控制器 (AFC 和 APC)，可以很容易地采用任何流量控制模式，以实现在痕量水平条件下高精度结果。
- 2、极短的顶空取样器传输线确保最少或没有残留，这是岛津 HS-20 顶空系统的特点。
- 3、恒流模式使得残留溶剂分析的方法转移非常容易，且不影响再现性和灵敏度。

本文译自岛津全球应用开发中心应用报告 Next Industry Standard Nexis GC-2030 with HS-20 made drug substance residual solvent analysis simpler with constant flow mode

二、药用辅料中残留溶剂的检测

药用辅料是指在制剂处方设计时，为解决制剂的成型性、有效性、稳定性、安全性加入处方中除主药以外的一切药用物料的统称。药物制剂处方设计过程实质是依据药物特性与剂型要求，筛选与应用药用辅料的过程。药用辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分，是保证药物制剂生产和发展的物质基础，在制剂剂型和生产中起着关键的作用。它不仅赋予药物一定剂型。而且与提高药物的疗效、降低不良反应有很大的关系，其质量可靠性和多样性是保证剂型和制剂先进性的基础。

同药品一样，药用辅料在生产的过程中也可能使用一些有机溶剂，这些溶剂如果有残留最终就可能引入到成品药中，因此有必要对药用辅料中的残留溶剂进行监控。

本章介绍了使用气相色谱检测原料药中多种残留溶剂的检测方法，供分析人员参考。

GC 测定药用辅料聚山梨酯 80 中 6 种杂质含量

摘要: 本文利用岛津 Nexis GC-2030 气相色谱仪, 建立了药用辅料聚山梨酯 80 中环氧乙烷、二氧六环、氯乙醇、乙二醇、二甘醇、三甘醇 6 种杂质的测定方法。在 5~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内线性关系良好, 相关系数均大于 0.999。5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标液连续进样 6 针, 峰面积比 RSD% 均小于 3%。加标回收率在 88.1~110.8% 之间。该方法准确、可靠, 可以应用于药用辅料聚山梨酯 80 中环氧乙烷、二氧六环、氯乙醇、乙二醇、二甘醇、三甘醇的检测。

关键词: 气相色谱 药用辅料 聚山梨酯80 杂质

聚山梨酯80是中药注射剂种常用的增溶辅料, 目前用于药品生产中的聚山梨酯80品种繁多、质量良莠不齐, 缺乏完善的质量标准对其进行监管。因此, 有必要重视对辅料聚山梨酯80的质量评价, 从而进一步从源头上确保药品的安全性和有效性。

环氧乙烷是聚山梨酯80生产中所使用的原料, 可在产品中存在残留; 在合成过程中环氧乙烷还可产生二氧六环、氯乙醇、乙二醇、二甘醇及三甘醇等副产物, 该类物质均会对人体产生一定的毒性。因此通过建立气相色谱法对这六种杂质同时进行测定。

本文使用岛津Nexis GC-2030建立了聚山梨酯80中环氧乙烷、二氧六环、氯乙醇、乙二醇、二甘醇、三甘醇的检测方法。该方法具有良好的线性、重复性和回收率, 适用于药用辅料聚山梨酯80中这六种杂质残留量的测定。

1. 实验部分

1.1 仪器

Nexis GC-2030 气相色谱仪

1.2 分析条件

色谱柱:SH-Stabilwax (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm)

柱温程序: 35 $^{\circ}\text{C}$ (3 min)_30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _125 $^{\circ}\text{C}$ 线速度: 40.8 mL/min

_10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _160 $^{\circ}\text{C}$ _50 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _240 $^{\circ}\text{C}$ (20 进样方式: 分流进样

min) 分流比: 10:1

进样口温度: 230 $^{\circ}\text{C}$ FID 温度: 250 $^{\circ}\text{C}$

流速控制方式: 恒线速度方式

2. 样品前处理

准确称量聚山梨酯80样品4 g, 加入甲醇溶解定容, 制成每1mL含40 mg聚山梨酯80的溶液, 取此溶液1 mL至进样小瓶待测。

3. 结果与讨论

3.1 乙二醇、二甘醇、三甘醇混合标准溶液谱图

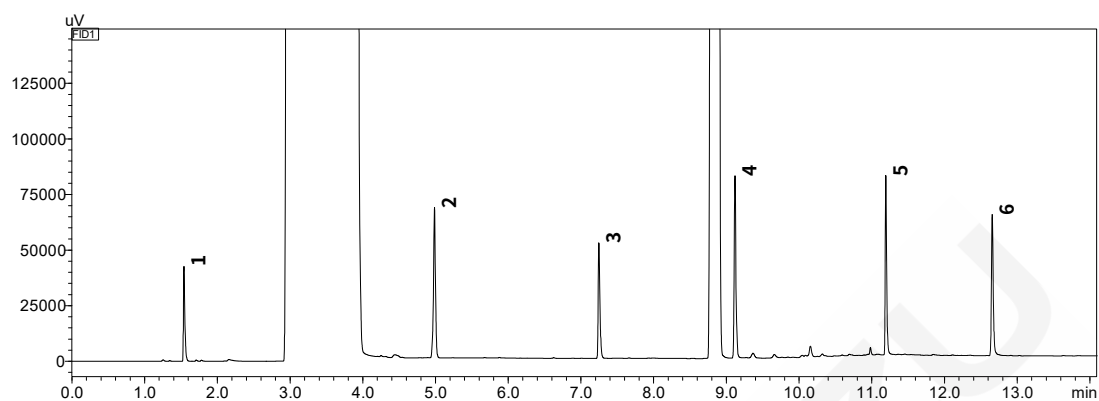


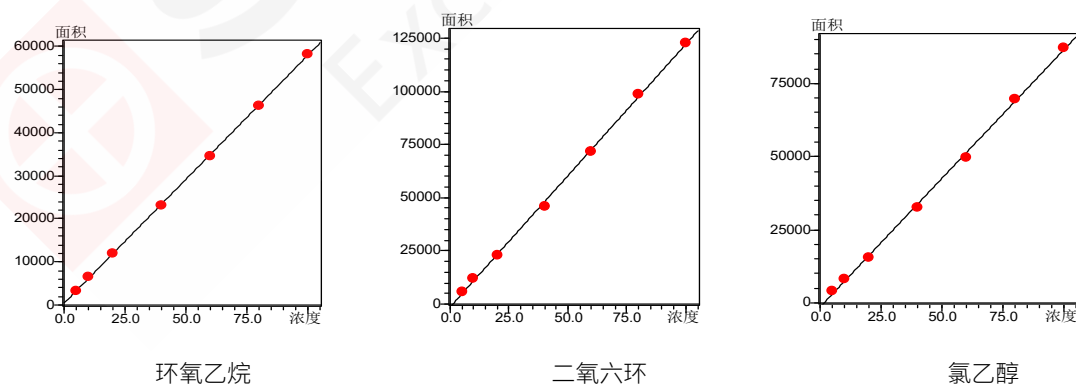
图 1. 聚山梨酯 80 中 6 种杂质色谱图 (100 µg/mL)

表 1. 化合物信息

No.	化合物	英文名称	CAS 号	保留时间(min)
1	环氧乙烷	Ethylene oxide	75-21-8	1.540
2	二氧六环	1,4-Dioxane	123-91-1	4.986
3	氯乙醇	2-Chloroethanol	107-07-3	7.247
4	乙二醇	Ethylene glycol	107-21-1	9.119
5	二甘醇	Diethylene glycol	111-46-6	11.193
6	三甘醇	Triethylen glycol	112-27-6	12.656

3.2 标准曲线和检出限

以甲醇为溶剂配制浓度为5、10、20、40、60、80、100µg/mL标准溶液序列，对各浓度对照品溶液进行检测，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标绘制标准曲线，标准曲线如图2所示，以3倍信噪比计算3种化合物检出限，各化合物检出限以及线性相关系数如表2所示。



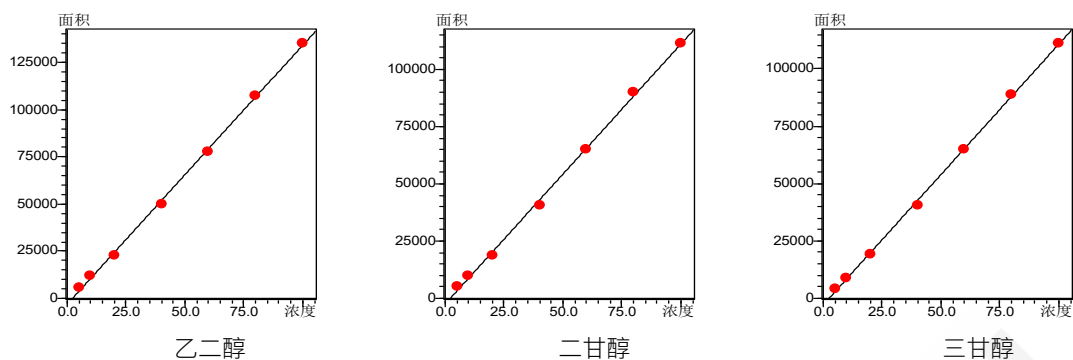


图 2.6 种化合物标准曲线

表 2. 各组分相关系数及检出限

No.	组分名称	相关系数 (R)	检出限 ($\mu\text{g/mL}$)
1	环氧乙烷	0.9999	0.55
2	二氧六环	0.9996	0.42
3	氯乙醇	0.9994	0.48
4	乙二醇	0.9995	0.40
5	二甘醇	0.9992	0.39
6	三甘醇	0.9995	0.50

3.3 重复性实验

取5 $\mu\text{g/mL}$ 标准品溶液，连续进样6次，考察仪器的重复性，测定结果见表3。

表 3.3 种化合物重复性结果

No.	化合物名	峰面积 1	峰面积 2	峰面积 3	峰面积 4	峰面积 5	峰面积 6	RSD%
1	环氧乙烷	3220	3115	3220	3185	3186	3114	1.52
2	二氧六环	5850	5823	6059	6053	5865	5689	2.43
3	氯乙醇	3971	4001	4067	4036	4028	3940	1.15
4	乙二醇	5694	5724	5690	5701	5719	5807	0.76
5	二甘醇	4965	4912	4882	4830	4858	4957	1.10
6	三甘醇	4394	4329	4283	4323	4334	4411	1.10

3.4 加标回收率

样品测试色谱图如图3所示，4种化合物有检出。将此样品进行加标实验，加标浓度为250 $\mu\text{g/g}$ ，回收率结果如表5所示。

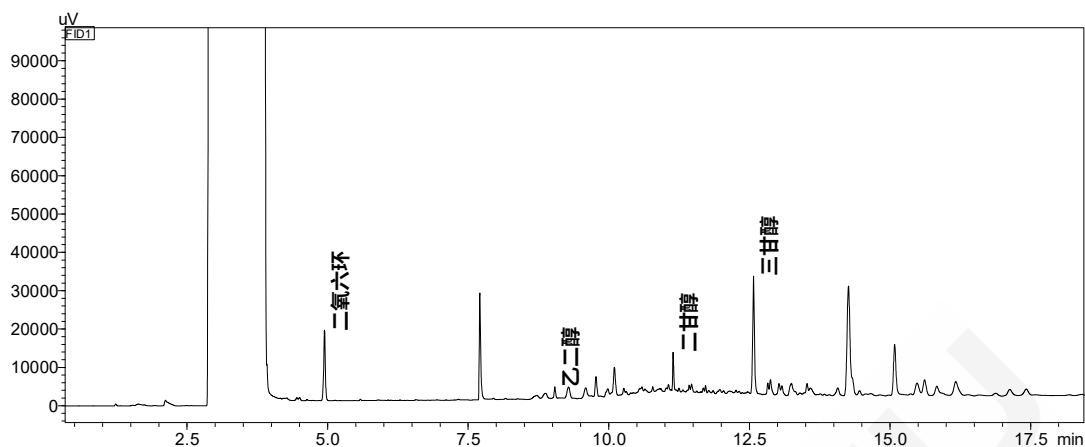


图3. 样品测试谱图

表 4 样品加标实验结果 ($\mu\text{g/g}$)

No.	名称	样品测试结果	加标测试结果			平均回收率 (%)
			1	2	3	
1	环氧乙烷	0.00	292.35	291.75	246.60	110.8
2	二氧六环	771.98	1022.68	1014.20	1020.38	98.8
3	氯乙醇	0.00	275.43	272.50	264.45	108.3
4	乙二醇	155.10	385.28	394.58	402.88	95.7
5	二甘醇	341.78	555.55	557.40	584.25	89.6
6	三甘醇	1537.2	1766.5	1750.0	1756.4	88.2

4. 结论

本文利用岛津 Nexis GC-2030 气相色谱仪，建立了药用辅料聚山梨酯 80 中环氧乙烷、二氧六环、氯乙醇、乙二醇、二甘醇、三甘醇的测定方法。方法显示在 5~100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性关系良好，相关系数 R 均大于 0.999。5 $\mu\text{g/mL}$ 标液连续进样 6 针，峰面积比 RSD% 均小于 3%。250 $\mu\text{g/g}$ 浓度加标回收率在 88.2~110.8% 之间。方法具有良好的线性、重复性和回收率，适用于药用辅料聚山梨酯 80 中 6 种杂质的检测。

三、成品药中残留溶剂的检测

成品药就是具体的按照一定形式制备的药物成品，通常是以制剂形式被我们使用。在药物生产中，制剂工业已发展成为一个独立的领域。目前，制剂有很多类型，如片剂、糖衣片、肠溶片、薄膜包衣片、注射剂、胶囊剂、栓剂、气雾剂、药膜剂以及各种缓释制剂和控制释放制剂等。之所以有这么多剂型，是为了达到某种目的或治疗效果，如有的人生病了，也不想吃药，因为他讨厌药的苦味，药真的是苦涩难咽。但是一旦把药做成糖衣片的话，这就不同了，避免了让患者饱受苦涩的煎熬；又如某些药物被人体食用后会被消化系统分解从而失去效用，如果将这些药物制成针剂，注射到患者体内，则会起到治疗效果。

成品药的成分既包括原料药，也包括在制剂生产过程中添加的各种药用辅料。这些成分以及制剂的生产过程中也可能向成品药中引入残留溶剂。为保证药品质量，作为药品生产的最后一环，成品药也必须对残留溶剂进行监控。

本章介绍了使用顶空进样器、气相色谱、气相色谱质谱联用仪检测成品药中多种残留溶剂的检测方法，供分析人员参考。

HS-GC 测定药品中溶剂残留

摘要: 本文利用岛津公司 HS-10 顶空自动进样器, 结合 GC Smart 气相色谱仪, 建立了药品中 11 种溶剂残留的测定方法。在 0.1~5 μg 标准曲线浓度范围内各组分线性关系良好, 相关系数 r 为 0.9991~0.9997; 峰面积重现性良好, RSD 小于 8.23%。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: HS-10 GC Smart 药品 第一类溶剂残留 第二类溶剂残留

药品中溶剂残留是指在原料药、辅料及制剂生产中使用的, 但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。在原料药合成工艺中, 有机溶剂必不可少, 选择适当的溶剂可以提高产量或决定药物的性质, 如晶型、纯度、溶解度等。但当药品中溶剂残留水平高于安全值时, 就会对人体产生危害。因此溶剂残留的监测对药品质量控制具有重要意义。

根据《中国药典》通则0861, 药品中常见的残留溶剂分为三类, 第一类溶剂应该避免使用, 共5种, 其中1,1,1-三氯乙烷限度为0.15%, 其余4种限度为2~8 $\mu\text{g}/\text{g}$, 第二类溶剂应该限制使用, 共27种, 限度为50 $\mu\text{g}/\text{g}$ ~0.388%。第三类溶剂为药品GMP或其他质量要求限制使用。其中第一类和第二类对人体的危害性最大。

通则0861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。

1 实验部分

1.1 仪器

HS-10 顶空自动进样器 (岛津公司)

GC Smart 气相色谱仪

1.2 分析条件

HS-10条件:

平衡温度: 80 $^{\circ}\text{C}$

平衡时间: 30min

定量环温度: 110 $^{\circ}\text{C}$

进样时间: 1min

传输线温度: 120 $^{\circ}\text{C}$

GC条件:

色谱柱: Rtx-624, 60m \times 0.32mm \times 1.8 μm

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: 氮气

FID 检测器温度：250°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 1 g 氯化钠后密封，待测。

2 结果讨论

2.1 标准谱图

11 种溶剂混标色谱图如图 1 所示。

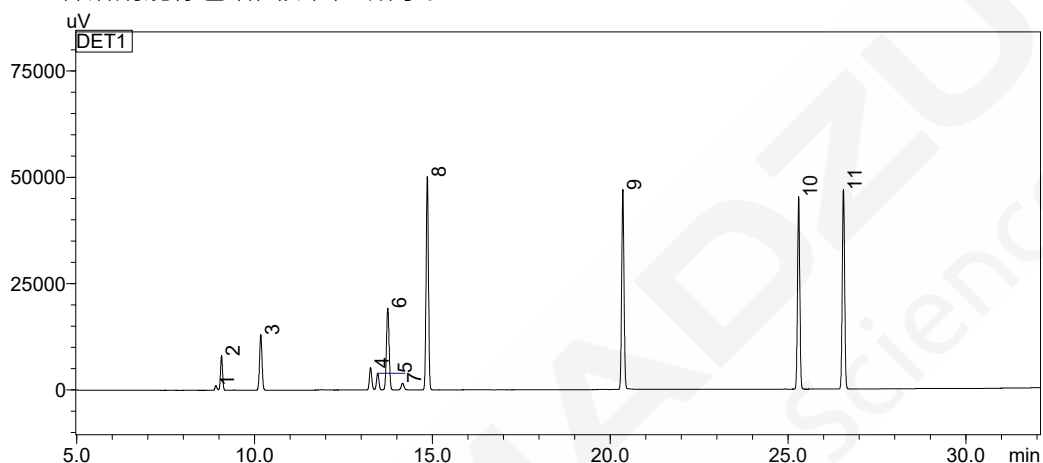


图 1.标准溶液色谱图 (5ppm)

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	8.913	乙腈	<i>Acetonitrile</i>	75-05-8
2	9.072	二氯甲烷	Dichloromethane	75-09-2
3	10.176	正己烷	Hexane	110-54-3
4	13.262	四氢呋喃	Tetrahydrofuran	109-99-9
5	13.463	三氯甲烷	Chloroform	67-66-3
6	13.747	环己烷	Cyclohexane	110-82-7
7	14.163	四氯化碳	Tetrachloromethane	56-23-5
8	14.857	苯	Benzene	71-43-2
9	20.356	甲苯	Toluene	108-88-3
10	25.300	对二甲苯	p-Xylene	106-42-3
11	26.560	间二甲苯	o-Xylene	108-38-3

2.2 标准曲线

使用纯水配制溶剂残留混合标准系列，从 1 μ g/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 1 g 氯化钠，得到浓度绝对量分别为 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0 μ 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。

2.3 检出限及重现性

根据 0.1 μg 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, 且峰面积重现性良好。

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 (μg)	%RSD	No.	化合物	相关系数	检出限 ($\mu\text{g/g}$)	%RSD
1	乙腈	0.9997	0.125	5.10	7	四氯化碳	0.9997	0.015	8.23
2	二氯甲烷	0.9992	0.003	3.91	8	苯	0.9991	0.001	5.98
3	正己烷	0.9992	0.022	3.81	9	甲苯	0.9996	0.002	4.13
4	四氢呋喃	0.9993	0.045	4.19	10	对二甲苯	0.9992	0.005	5.00
5	三氯甲烷	0.9994	0.007	6.23	11	间二甲苯	0.9994	0.005	4.22
6	环己烷	0.9996	0.007	4.83					

2.4 回收率

将溶剂残留混标溶液分别添加到样品中 (某市售颗粒剂), 按照样品前处理方法制备, 样品中加标浓度分别为 0.5 μg 。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	板蓝根颗粒		
		检测结果 ($\mu\text{g/g}$)	回收率%	RSD% (n=3)
1	乙腈	N.D	95.80	2.26
2	二氯甲烷	0.275	73.60	6.68
3	正己烷	N.D	67.55	1.14
4	四氢呋喃	N.D	93.68	1.63
5	三氯甲烷	N.D	64.06	7.17
6	环己烷	0.207	78.98	8.33
7	四氯化碳	N.D	94.07	5.36
8	苯	N.D	117.08	3.98
9	甲苯	N.D	100.28	9.19
10	对二甲苯	N.D	70.45	8.84
11	间二甲苯	N.D	63.72	2.03

3 结论

HS-10 顶空进样器采用高精度流量控制技术和均一稳定的恒温室控温技术, 确保了峰面积良好的重复性, GC Smart 气相色谱仪搭载了 AFM 技术, 手动调节也可以精准设定流量和分流比。两者通过 LabSolutions LE 工作站软件实现全自动化分析。本方法操作简单, 在 0.5 μg 加标水平下样品加标回收率为 63.72~117.08%, 适用于药品中的溶剂残留定性定量检测。

HS-GC/MS 测定药品中环氧氯丙烷残留

摘要: 本文利用岛津公司 GCMS-QP2020 气相色谱-质谱联用仪结合 HS-10 顶空自动进样器, 建立了药品中微量环氧氯丙烷残留的测定方法。在 0.01~20.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内线性关系良好, 线性相关系数达到 0.9997, 检出限在 0.025 mg/kg 。0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标准品溶液连续进样 6 针, 峰面积 RSD 为 2.89%。3 个加标浓度下的回收率为 87.50%-99.67%。该方法简单方便, 能够有效的监测药品中极微量环氧氯丙烷的含量。

关键词: GCMS-QP2020 气相色谱-质谱联用仪 HS-10 顶空自动进样器 药品 环氧氯丙烷

环氧氯丙烷 (Epichlorohydrin) 别名表氯醇, 无色液体, 有似氯仿气味, 易挥发, 不稳定, 是一种重要的有机化工原料和精细化工产品。2017年10月27日, 世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单初步整理参考, 环氧氯丙烷在2A类致癌物清单中。

环氧氯丙烷作为药物合成的重要原料和中间体应用非常广泛, 主要用于合成降血脂类药物, β -肾上腺素受体阻断剂, 减肥药, 麻醉剂, 抗肿瘤药物等。但是药物中环氧氯丙烷往往有一定量的残留, 目前, 对药品中环氧氯丙烷残留限量值还没有明确的规定。环氧氯丙烷的检测一般采用气相色谱法, 使用氢火焰离子化检测器或则电子捕获检测器进行检测, 但是这些方法灵敏度相对较差, 最低能做到0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 对于更低的检测限量无法满足要求。

本文参考2020版药典, 建立了一种利用GCMS结合顶空进样测定药品中微量环氧氯丙烷含量的方法。本方法操作简单, 线性范围宽, 准确度高, 灵敏度高, 在0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度下依然能进行有效的检测, 适合于药品中极微量环氧氯丙烷残留的检测

1 实验部分

1.1 仪器

HS-10 顶空自动进样器

GCMS-QP2020气相色谱-质谱联用仪

1.2 分析条件

HS-10 条件:

顶空瓶平衡温度: 105 $^{\circ}\text{C}$

平衡时间: 30min

定量环温度: 115 $^{\circ}\text{C}$

进样时间: 1min

传输线温度: 120 $^{\circ}\text{C}$

GCMS-QP2020 条件:

色谱柱: SH-Rtx-624MS,

进样口温度: 220 $^{\circ}\text{C}$

60m \times 0.25mm \times 1.4 μm

载气控制方式: 恒线速度 (30.0 cm/sec)

柱温程序: 60 $^{\circ}\text{C}$ (2min)_15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _260 $^{\circ}\text{C}$

进样方式: 分流进样, 分流比 5:1

(2min)

离子化方式: EI

离子源温度：200°C

检测器电压：调谐电压+0.2

色谱质谱接口温度：230°C

采集模式：SIM，离子信息见表 1

1.3 样品前处理

精密称取 0.2g 药品样品，加入 5mL 顶空气相色谱级二甲基亚砜（DMSO，默克公司）后密封，待测。

2 结果讨论

2.1 标准谱图

环氧氯丙烷标准溶液色谱图如图 1 所示。

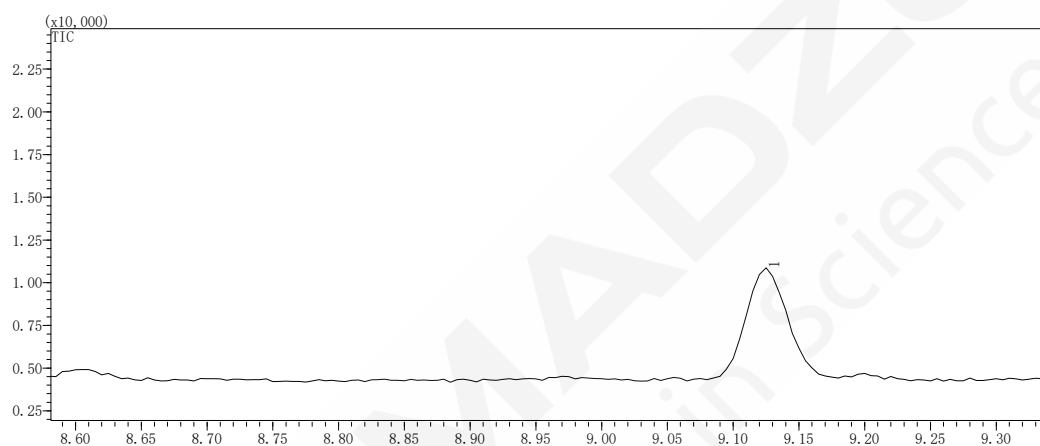


图 1. 环氧氯丙烷标准溶液 TIC 图 (0.1 μ g/mL)

表 1. 环氧氯丙烷组分信息

No.	化合物	英文名称	CAS#	保留时间	定量离子	定性离子
1	环氧氯丙烷	ECH	106-89-8	9.130	57	49, 62

2.2 标准曲线及检出限

使用 DMSO 配制环氧氯丙烷标准系列，浓度分别为 0.01、0.02、0.10、0.50、5.0 和 20.0 μ g/mL，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，制作标准曲线，如下图 2 所示。

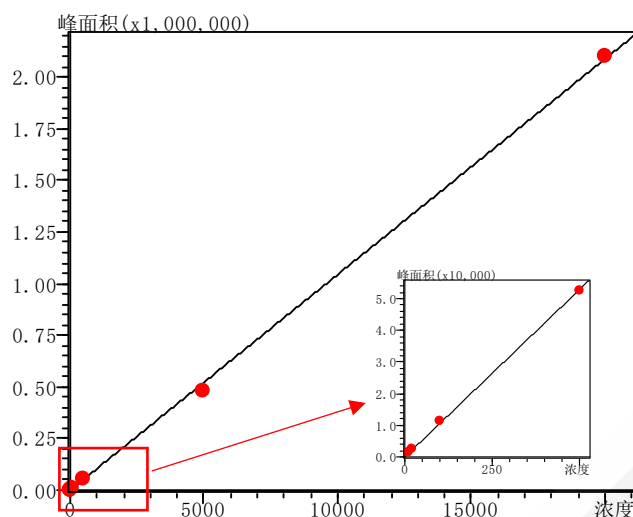


图 2. 环氧氯丙烷标准曲线

表 2. 组分相关系数及检出限

No.	名称	相关系数	检出限 (mg/kg)
1	环氧氯丙烷	0.9997	0.025

2.3 重复性测试

0.05 μ g/mL 环氧氯丙烷标准溶液连续进样 6 针, 计算峰面积 RSD% 以考察仪器重复性, 结果如表 3 所示。

表 3. 峰面积重复性 (n=6)

No.	峰面积 1	峰面积 2	峰面积 3	峰面积 4	峰面积 5	峰面积 6	RSD%
1	3453	3245	3319	3409	3481	3278	2.89

2.4 回收率测试结果

将环氧氯丙烷标准溶液添加到药品样品中, 按照样品前处理方法制备, 样品中加标浓度分别为 75、150 和 300 mg/kg, 每个浓度平行制样三份。样品加标回收率结果见表 4。

表 4. 回收率测试结果

化合物	添加水平 (75 mg/kg)		添加水平 (150 mg/kg)		添加水平 (300mg/kg)	
	回收率 (%)	RSD(%)	回收率 (%)	RSD(%)	回收率 (%)	RSD(%)
环氧氯丙烷	99.67	2.84	95.50	3.57	87.50	2.71

3 结论

采用岛津公司 GCMS-QP2020 气相色谱-质谱联用仪结合 HS-10 顶空自动进样器, 建立了药品中微量环氧氯丙烷残留的测定方法。在 0.01~20.00 μ g/mL 浓度范围内线性关系良好, 线性相关系数达到 0.9997, 检出限在 0.025mg/kg。0.05 μ g/mL 标准品溶液连续进样 6 针, 峰面积 RSD 为 2.89%。3 个加标浓度的加标回收率为 87.50%-99.67%。该方法简单方便, 能够有效的监测药品中环氧氯丙烷的含量。

HS-GC/MS 测定药品中溶剂残留

摘要：本文利用岛津公司顶空自动进样器 HS-20，结合 GCMS-QP2010 Ultra 气质联用仪，建立了药品中 19 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 大于 0.997；峰面积重现性良好，RSD 小于 8.32%。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 气相色谱质谱联用仪 药品 第一类溶剂残留 第二类溶剂残留

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。

目前，对溶剂残留的控制已越受到人们的关注。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。因此为了保障药物的用药安全，控制产品质量，需要进行有机溶剂残留量的检测和控制。

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。

1 实验部分

1.1 仪器

HS-20 顶空自动进样器

GCMS-QP2010 Ultra 气相色谱-质谱联用仪

1.2 分析条件

HS-20 条件：

顶空瓶平衡温度：80 $^{\circ}\text{C}$

平衡时间：30min

定量环温度：110 $^{\circ}\text{C}$

进样时间：1min

传输线温度：120 $^{\circ}\text{C}$

GCMS 条件：

色谱柱：Rtx-624，60m \times 0.32mm \times 1.8 μm

接口温度：230 $^{\circ}\text{C}$

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

离子源温度：200 $^{\circ}\text{C}$

200 $^{\circ}\text{C}$ (2min)

离子化方式：EI

进样方式：分流，分流比：10:1

采集方式：SCAN

载气：氦气

质量数范围：29~300

载气控制方式：恒线速度，35.0 cm/sec

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。

2 结果讨论

2.1 标准谱图

19 种溶剂残留混标总离子流图如图 1 所示。

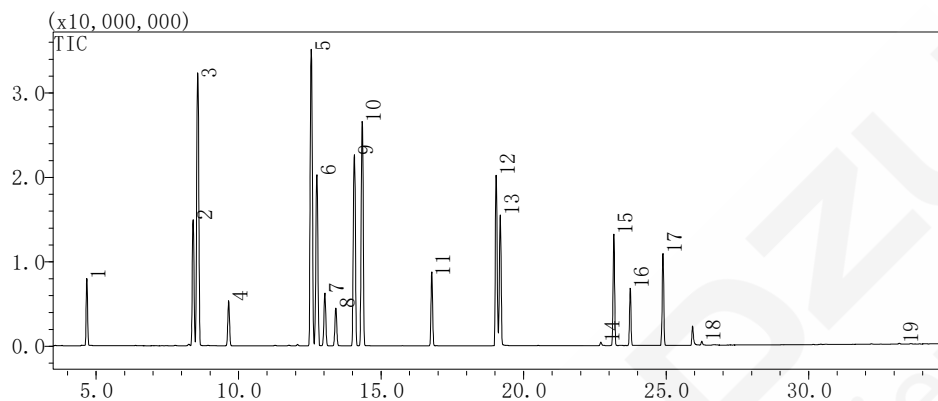


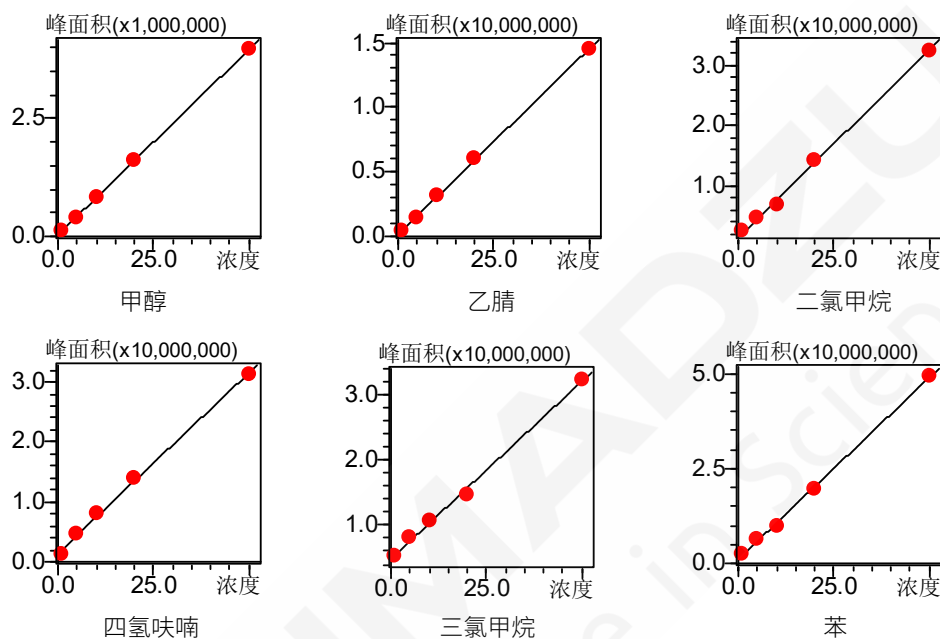
图 1. 溶剂混标总离子流图

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	4.675	甲醇	Metaanol	67-56-1
2	8.405	乙腈	Acetonitrile	75-05-8
3	8.560	二氯甲烷	Dichloromethane	75-09-2
4	9.655	正己烷	Hexane	110-54-3
5	12.545	四氢呋喃	Tetrahydrofuran	109-99-9
6	12.745	三氯甲烷	Chloroform	67-66-3
7	13.025	环己烷	Cyclohexane	110-82-7
8	13.410	四氯化碳	Tetrachloromethane	56-23-5
9	14.060	苯	Benzene	71-43-2
10	14.340	1,2-二氯乙烷	1,2-Dichloroethane	107-06-2
11	16.770	二氧六环	1,4-Dioxane	123-91-1
12	19.040	吡啶	Pyridine	110-86-1
13	19.180	甲苯	Toluene	108-88-3
14	22.710	N,N-二甲基甲酰胺	N,N-Dimethylformamide	68-12-2
15	23.165	氯苯	Chlorobenzene	108-90-7
16	23.740	对二甲苯	p-Xylene	106-42-3
17	24.890	间二甲苯	o-Xylene	108-38-3
18	26.255	N,N-二甲基乙酰胺	N,N-	127-19-5
19	33.175	N-甲基吡咯烷酮	N-Methylpyrrolidone	872-50-4

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 μg 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 μg 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 (ng/g)	%RSD	No.	化合物	相关系数	检出限 (ng/g)	%RSD
1	甲醇	0.9999	0.7	3.4	11	二氧六环	0.9999	1.0	4.39
2	乙腈	0.9998	0.4	4.65	12	吡啶	0.9993	0.6	7.31
3	二氯甲烷	0.9994	0.2	4.13	13	甲苯	0.9968	0.2	5.55
4	正己烷	0.9973	0.5	8.00	14	N,N-二甲基甲酰胺	0.9982	3.0	3.60
5	四氢呋喃	0.9986	0.6	4.20	15	氯苯	0.9976	0.3	7.11
6	三氯甲烷	0.9985	0.3	4.55	16	对二甲苯	0.9975	0.7	8.32
7	环己烷	0.9992	0.5	1.03	17	间二甲苯	0.9970	0.3	7.52
8	四氯化碳	0.9996	1.0	5.42	18	N,N-二甲基乙酰胺	0.9982	3.0	1.51
9	苯	0.9994	0.3	4.52	19	N-甲基吡咯烷酮	0.9999	5.0	1.78

10	1,2-二氯乙 烷	0.9997	0.5	3.60
----	--------------	--------	-----	------

2.4 回收率

将溶剂残留混标溶液分别添加到三个样品中（市售某两种颗粒剂，某种液体制剂），按照样品前处理方法制备，样品中加标浓度分别为 0.5 μg。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	颗粒剂 1		颗粒 2		液体制剂	
		检测结果 (μg/g)	回收率%	检测结果 (μg/g)	回收率%	检测结果 (μg/g)	回收率%
1	甲醇	N.D	93.76	N.D	95.08	N.D	99.89
2	乙腈	N.D	81.88	N.D	89.32	N.D	77.36
3	二氯甲烷	N.D	93.70	N.D	86.49	N.D	87.81
4	正己烷	N.D	92.90	N.D	83.76	N.D	82.46
5	四氢呋喃	N.D	96.40	N.D	92.46	N.D	99.94
6	三氯甲烷	N.D	95.79	N.D	87.03	N.D	85.14
7	环己烷	N.D	90.27	N.D	98.73	N.D	87.70
8	四氯化碳	N.D	83.17	N.D	91.31	N.D	91.51
9	苯	N.D	83.15	N.D	87.62	N.D	81.29
10	1,2-二氯乙烷	N.D	89.02	N.D	87.39	N.D	85.67
11	二氧六环	N.D	68.36	N.D	94.23	N.D	87.35
12	吡啶	2.19	92.51	N.D	104.97	N.D	83.65
13	甲苯	N.D	93.15	N.D	87.24	N.D	84.07
14	N,N-二甲基甲酰胺	N.D	97.75	N.D	92.73	N.D	91.14
15	氯苯	N.D	100.97	N.D	86.03	N.D	85.34
16	对二甲苯	N.D	89.96	N.D	86.82	N.D	88.88
17	间二甲苯	N.D	86.88	N.D	85.96	N.D	84.11
18	N,N-二甲基乙酰胺	N.D	85.16	N.D	82.49	N.D	88.58
19	N-甲基吡咯烷酮	N.D	87.89	N.D	73.04	N.D	81.88

3 结论

采用 HS-20 结合气相色谱质谱联用仪 (GCMS-QP2010 Ultra) 分析药品中的溶剂残留，方法操作简单，在 0.1~5μg 标准曲线范围内线性良好，样品加标回收率为 75~102%。本方法可以用于药品中的溶剂残留定性定量检测。

HS-GC 测定药品中甲醇、异丙醇、甲苯残留

摘要: 本文利用顶空自动进样器 HS-20, 结合气相色谱仪, 建立了药品中甲醇、异丙醇、甲苯残留的测定方法。在标准曲线浓度范围内各组线性关系良好, 相关系数 r 大于 0.998, 峰面积重现性良好, RSD 小于 2%, 样品加标回收率为 98.2~114.2%。该方法可用于药品中甲醇、异丙醇、甲苯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 溶剂残留

甲醇、异丙醇、甲苯是药物生产中常用到的有机溶剂, 如果在原料药或者辅料的生产中, 以及在制剂制备过程中未能完全去除, 其毒性和致癌性会对人体健康造成损伤。因此为了保障药物的用药安全, 控制产品质量, 需要对药品中甲醇、异丙醇、甲苯的残留量进行检测和控制。

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, 第二类为限制使用的溶剂, 第三类为药品GMP或其他质量要求限制使用的溶剂。甲醇、异丙醇、甲苯属于第二类溶剂, 为限制使用的溶剂, 甲醇限量值为0.3%, 异丙醇限量值为0.5%, 甲苯限量值为0.089%。

本文建立了一种顶空进样测定药品中甲醇、异丙醇、甲苯残留含量的应用方法, 该方法操作简单, 灵敏度高, 且适用性强。

1 实验部分

1.1 仪器

HS-20 顶空自动进样器

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: 85°C

平衡时间: 60min

定量环温度: 115°C

进样时间: 1min

传输线温度: 125°C

GC条件:

色谱柱: Rtx-624, 60m×0.32mm×1.8μm

载气: 氦气

柱温程序: 40°C (5min) _10°C/min_

载气控制方式: 恒线速度, 35.0 cm/sec

210°C (2min)

FID 检测器温度: 250°C

进样方式: 分流进样 (分流比: 20:1)

1.3 样品前处理

精密称取 200mg 样品于顶空瓶中, 加入 2mL 水, 加盖密封, 待测。

2 结果讨论

2.1 标准溶液谱图

标准溶液色谱图如图 1 所示。

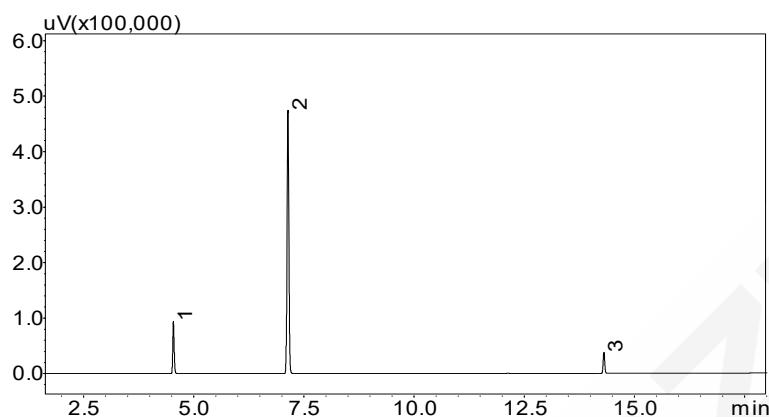


图 1.标准溶液色谱图

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	4.535	甲醇	Metaanol	67-56-1
2	7.137	异丙醇	Isopropanol	67-63-0
3	14.307	甲苯	Toluene	108-88-3

2.2 标准曲线

使用纯水配制甲醇、异丙醇、甲苯混合标准系列，混合标准溶液中各组分浓度如表 2 所示。以峰面积为横坐标，浓度为纵坐标，制作标准曲线，各组分标准曲线如图 2 所示，线性相关系数如表 3 所示。

表 2.混合标准系列各组分浓度

浓度系列	甲醇(mg/L)	异丙醇(mg/L)	甲苯(mg/L)
1	30	50	2
2	150	250	10
3	300	500	20
4	450	750	30
5	750	1250	50

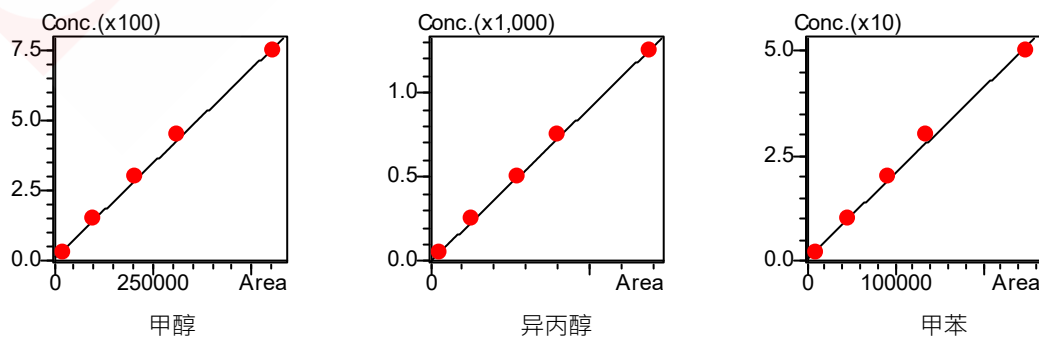


图 2.各组分标准曲线

2.3 检出限及重现性

根据混合标准溶液 1，以 3 倍信噪比计算检出限，各组分检出限见表 3。混合标准溶液 3 重复进样 6 针，面积重现性良好，RSD 小于 2%。

表 3. 各组分线性相关系数、检出限及面积重现性 (n=6)

No.	化合物	相关系数	检出限 (mg/kg)	RSD(%)
1	甲醇	0.9991	0.96	1.79
2	异丙醇	0.9997	0.30	1.58
3	甲苯	0.998	0.15	1.84

2.4 回收率

将甲醇、异丙醇、甲苯混和标准溶液添加到药品中，按照样品前处理方法制备，加标 1 中样品加标浓度为：甲醇：1.5mg/g，异丙醇：2.5mg/g，甲苯：0.1mg/g，加标 2 中样品加标浓度为：甲醇：3mg/g，异丙醇：5mg/g，甲苯：0.2mg/g。平行制样 3 份，回收率结果见表 4。

表 4. 样品加标回收率

No.	化合物名称	加标 1		加标 2	
		回收率%	RSD% (n=3)	回收率%	RSD% (n=3)
1	甲醇	101.7	3.51	107.0	4.78
2	异丙醇	98.2	3.30	101.4	3.33
3	甲苯	114.2	2.76	112.1	1.37

3 结论

采用岛津公司 HS-20 结合气相色谱仪 (GC-2010 Plus) 分析药品中的甲醇、异丙醇、甲苯残留，方法操作简单，在标准曲线范围内线性良好，样品加标回收率为 98.2~114.2%。本方法可以用于药品中的甲醇、异丙醇、甲苯残留定性定量检测。

HS-GC 测定药品中微量环氧氯丙烷残留

摘要：本文利用岛津公司 GC-2010 Plus 气相色谱仪结合 HS-20 Trap 型顶空自动进样器的捕集进样模式，建立了药品中微量环氧氯丙烷残留的测定方法。在标准曲线浓度范围内组分线性关系良好，相关系数 r 为 0.9999；峰面积重复性良好，RSD 为 1.30%。该方法可用于药品中环氧氯丙烷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 环氧氯丙烷

环氧氯丙烷 (ECH) 别名表氯醇，是一种易挥发的无色油状液体，有类似氯仿气味，主要用于生产环氧树脂等精细化工产品，也可用于药物合成中间溶剂、纸张湿强剂、电镀光亮剂等。其摄取、吸入及皮肤吸收均有毒，且刺激性强烈，动物实验证明有潜在致癌作用。

目前，对药品中溶剂残留的控制已受到越来越多的重视。根据某药业有限公司内部指标，其用顶空法的限量值为 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

中国药典中提供的药品中溶剂残留的检测方法为顶空进样和溶液直接进样。本文建立了一种利用捕集顶空进样模式测定药品中微量溶剂残留含量的方法。HS-20 Trap 型顶空进样器具有两种不同的进样模式，即静态顶空模式 (Loop mode) 和捕集顶空模式 (Trap mode)。捕集顶空模式是利用电子制冷的捕集阱，将经平衡后顶空瓶上部全部挥发性组分进行多次富集浓缩，然后捕集阱快速升温后实现瞬间进样，从而得到比静态顶空模式更高的灵敏度，实现更低含量组分测定。本方法操作简单，灵敏度更高，适合于药品中极微量溶剂残留的检测。

1 实验部分

1.1 仪器

HS-20 Trap 顶空自动进样器

GC-2010 Plus 气相色谱仪

1.2 分析条件

HS-20 条件 (Loop 模式)：

顶空瓶平衡温度： 105°C

平衡时间：30min

定量环温度： 115°C

进样时间：1min

传输线温度： 120°C

色谱条件：

色谱柱：Rtx-624，

载气控制方式：恒线速度 ($35.0\text{ cm}/\text{sec}$)

$60\text{m}\times 0.32\text{mm}\times 1.8\mu\text{m}$

进样方式：分流进样，分流比 5:1

柱温程序：

FID 温度： 250°C

$40^{\circ}\text{C}(10\text{min})_{-15^{\circ}\text{C}/\text{min}}_{-200^{\circ}\text{C}(2\text{min})}$

HS-20 条件 (Trap 模式):

顶空瓶平衡温度: 105°C

平衡时间: 30min

定量环温度: 115°C

进样时间: 1min

传输线温度: 120°C

Trap 次数: 2 次

色谱条件:

色谱柱: Rtx-624,

载气控制方式: 恒线速度 (35.0 cm/sec)

60m×0.32mm×1.8μm

进样方式: 分流进样, 分流比 10:1

柱温程序:

FID 温度: 250°C

40°C(10min)_10°C/min_200°C(10min)

1.3 样品前处理

精密称取 0.2g 药品样品, 加入 5mL DMSO 后密封, 待测。

2 结果讨论

2.1 标准谱图

环氧氯丙烷标准谱图 (Loop mode) 与 (Trap mode) 分别如图 1 与图 2 所示。

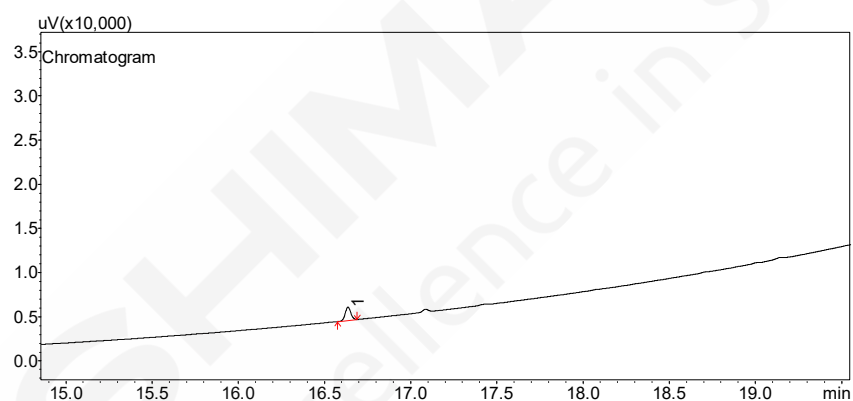


图 1. Loop mode 环氧氯丙烷标准溶液色谱图 (0.2μg/mL)

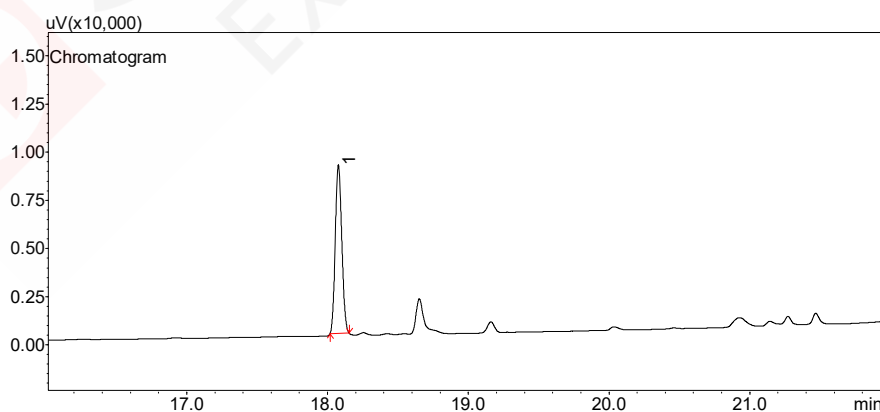


图 2. Trap mode 环氧氯丙烷标准溶液色谱图 (0.2μg/mL)

表 1. 环氧氯丙烷组分保留时间

化合物	英文名称	CAS#	保留时间 (min)	峰面积
环氧氯丙烷	ECH	106-89-8	16.636 (Loop mode)	3385 (Loop mode)
			18.077 (Trap mode)	28163 (Trap mode)

2.2 标准曲线

使用 DMSO 配制环氧氯丙烷标准系列，浓度分别为 0.2、1.0、2.0、10.0、20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，制作标准曲线，如下图 3 所示。

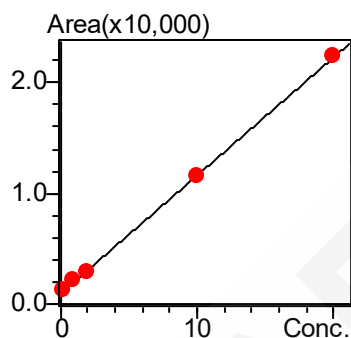


图 3. 标准曲线

表 2. 组分相关系数及检出限

No.	名称	相关系数	检出限 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	环氧氯丙烷	0.9999	0.097

2.3 重复性测试 (Trap mode)

0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 环氧氯丙烷标准溶液连续进样 5 针，计算峰面积 RSD%以考察仪器重复性，结果如表 4 所示。

表 3. 各组分检出限及面积重复性 (n=5)

No.	峰面积 1	峰面积 2	峰面积 3	峰面积 4	峰面积 5	RSD%
1	28163	28082	27580	28127	28612	1.30

2.4 样品测试结果

将环氧氯丙烷标准溶液添加到药品样品中，按照样品前处理方法制备，样品中加标浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。样品加标回收率结果见表 5。

表 4. 样品测试结果及加标回收率

No.	化合物名称	药品		
		检测结果 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	回收率%	RSD%(n=3)
1	环氧氯丙烷	1.3	99.57	1.87

3 结论

采用气相色谱仪结合 HS-20 Trap 顶空进样器分析药品中微量环氧氯丙烷，比较顶空进样器的两种进样模式下的灵敏度，采用捕集模式（Trap mode）进样具有比静态顶空模式（Loop mode）更高的灵敏度。方法操作简单，在 0.2~20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标准曲线范围内线性良好，样品加标回收率为 99.57%。本方法可以用于药品中微量环氧氯丙烷的定性定量检测。



HS-GC 分析药物中的残留溶剂

摘要: 本文按照日本药典 JP17 Supplement II, 将岛津 HS-20 顶空自动进样器与 Nexis GC-2030 气相色谱结合用于分析 2A 类残留溶剂和甲基异丁基酮 (MIBK) 标准溶液。实验考查了水溶性与非水溶性样品采用程序 A 与 B 制备后的色谱分离效果。

关键词: 日本药典 甲基异丁基酮 水溶性 非水溶性 程序 A 程序 B

日本药典第 17 版 (JP17) 和美国药典 (USP) 总则<467>残留溶剂提供了药物中残留溶剂的测试方法, 主要使用顶空气相色谱法 (GC)。药品中的残留溶剂根据其潜在的人类健康风险从 1 级到 3 级进行分类, 并受到严格控制。残留溶剂清单在不断更新, 2019 年甲基异丁基酮 (MIBK) 被新添加到 JP17 补编 II 中。该化合物在美国药典中被归类为第 2 类混合 A 标准溶液 (第 2A 类)。本文分析了 MIBK, 并将其色谱图与 2A 类色谱图重叠, 作为参考。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪: Nexis GC-2030

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

表 1 水溶性样品分析条件

气相分析条件 (程序 A 与程序 B)	
仪器型号	: Nexis™ GC-2030
检测器	: FID-2030 氢火焰离子化检测器
色谱柱	: A) SH-Rxi™-624 Sil MS (0.32 mm I.D. × 30m,d.f.= 1.8 μm) B) SH-Stabilwax™ (0.32 mm I.D. × 30 m,d.f.= 0.25 μm)
柱温程序	: A) 40°C(20 min)-10°C/min-240°C(20 min) Total 60 min B) 50°C(20 min)-6°C/min-165°C(20 min) Total 59.17 min
进样模式	: A) 分流 1:5 B) 分流 1:10
载气控制方式	: 恒线速度 (He) 35 cm/sec
检测器温度	: 250°C
检测器气体	: H ₂ 32 mL/min, Air 200 mL/min
吹扫气	: 24 mL/min (He)
进样体积	: 1 mL
HS-20 分析条件 (程序 A 与程序 B 相同)	
恒温温度	: 80°C
样品流路温度	: 110°C
传输线温度	: 120°C

顶空瓶体积	:	20 mL
恒温时间	:	60 min
加压时间	:	1 min
加压压力	:	75 kPa
导入时间	:	0.5 min
针冲洗时间	:	5 min

表 2 非水溶性样品分析条件

气相分析条件 (程序 A 与程序 B)

仪器型号	:	Nexis™ GC-2030
检测器	:	FID-2030 氢火焰离子化检测器
色谱柱	:	A) SH-Rxi™-624 Sil MS (0.53 mm I.D. × 30m,d.f.= 3 μm) B) SH-Stabilwax™ (0.32 mm I.D. × 30 m,d.f.= 0.25 μm)
柱温程序	:	A) 40 °C (20 min) 10°C/min 240°C (20 min) Total 60 min B) 50 °C (20 min) 6°C/min 165°C (20 min) Total 59.17 min
进样模式	:	A) 分流 1:5 B) 分流 1:10
载气控制方式	:	恒线速度 (He) 35 cm/sec
检测器温度	:	250 °C
检测器气体	:	H ₂ 32 mL/min, Air 200 mL/min
吹扫气	:	24 mL/min (He)
进样体积	:	1 mL

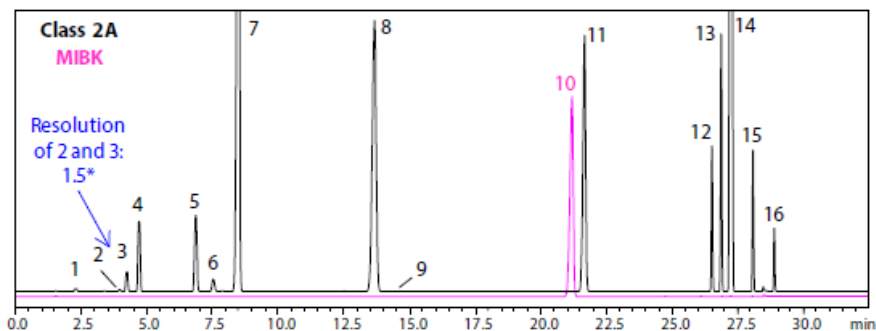
HS-20 分析条件 (程序 A 与程序 B 相同)

恒温温度	:	80 °C
样品流路温度	:	90 °C
传输线温度	:	105 °C
顶空瓶体积	:	20 mL
恒温时间	:	45 min
加压时间	:	1 min
加压压力	:	68.9 kPa
导入时间	:	0.5 min
针冲洗时间	:	5 min

2. 结果讨论

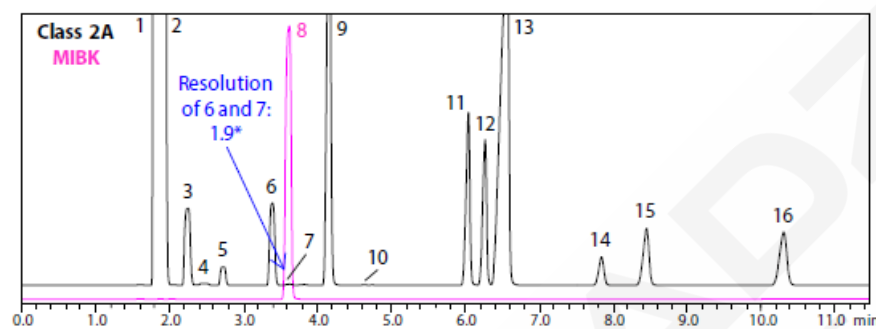
2.1 分析水溶性样品中 2A 类残留溶剂和 MIBK 标准溶液

图 1 与图 2 分别显示了采用程序 A 与程序 B 的检测结果 (黑色: 2A 类, 粉色: MIBK)



- 1、甲醇
- 2、乙腈
- 3、二氯甲烷 (DCM)
- 4、反-1, 2-二氯乙烯
- 5、顺-1, 2-二氯乙烯
- 6、四氢呋喃
- 7、环己烷
- 8、甲基环己烷
- 9、1, 4-二氧六环
- 10、**甲基异丁基酮**
- 11、甲苯
- 12、氯苯
- 13、乙苯
- 14、间、对二甲苯
- 15、邻二甲苯

图 1 使用程序 A 得到的 2A 类残留溶剂和 MIBK 标准溶液色谱图 (水溶性样品)

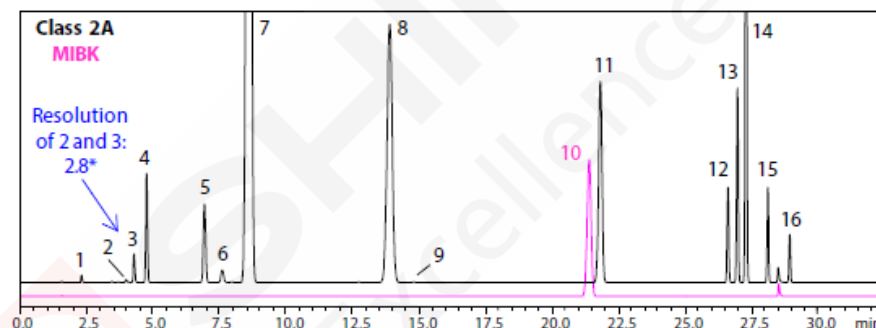


- 1、环己烷
- 2、甲基环己烷
- 3、反-1, 2-二氯乙烯+四氯乙烯
- 4、甲醇
- 5、二氯甲烷 (DCM)
- 6、顺-1, 2-二氯乙烯
- 7、乙腈
- 8、**甲基异丁基酮**
- 9、甲苯
- 10、1, 4-二氧六环
- 11、乙苯
- 12、对二甲苯
- 13、间二甲苯
- 14、异丙苯
- 15、邻二甲苯

图 2 使用程序 B 得到的 2A 类残留溶剂和 MIBK 标准溶液色谱图 (水溶性样品)

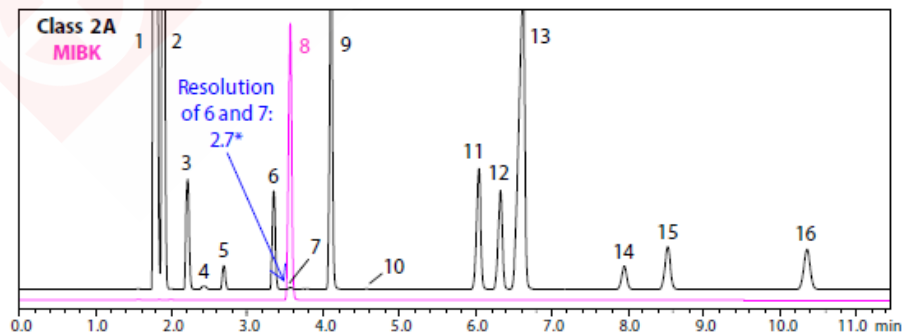
2.2 分析非水溶性样品中 2A 类残留溶剂和 MIBK 标准溶液

图 3 与图 4 分别显示了采用程序 A 与程序 B 的检测结果 (黑色: 2A 类, 粉色: MIBK)



- 1、甲醇
- 2、乙腈
- 3、二氯甲烷 (DCM)
- 4、反-1, 2-二氯乙烯
- 5、顺-1, 2-二氯乙烯
- 6、四氢呋喃
- 7、环己烷
- 8、甲基环己烷
- 9、1, 4-二氧六环
- 10、**甲基异丁基酮**
- 11、甲苯
- 12、氯苯
- 13、乙苯
- 14、间、对二甲苯
- 15、邻二甲苯

图 3 使用程序 A 得到的 2A 类残留溶剂和 MIBK 标准溶液色谱图 (非水溶性样品)



- 1、环己烷
- 2、甲基环己烷
- 3、反-1, 2-二氯乙烯+四氯乙烯
- 4、甲醇
- 5、二氯甲烷 (DCM)
- 6、顺-1, 2-二氯乙烯
- 7、乙腈
- 8、**甲基异丁基酮**
- 9、甲苯
- 10、1, 4-二氧六环
- 11、乙苯
- 12、对二甲苯
- 13、间二甲苯
- 14、异丙苯
- 15、邻二甲苯

图 4 使用程序 B 得到的 2A 类残留溶剂和 MIBK 标准溶液色谱图 (非水溶性样品)

3. 结论

甲基异丁基酮（MIBK）是新加入日本药典 JP17 Supplement II 的化合物，本文分别采用程序 A 与程序 B 在水溶性样品与非水溶性样品中分析了此化合物，灵敏度均满足要求。采用程序 A 时 MIBK 与其他 2A 类残留溶剂能够分开，但是采用程序 B 时 MIBK 与乙腈共流出。

本文译自岛津全球应用开发中心应用报告 Analysis of Residual Solvents in Pharmaceuticals by Nexis™ GC-2030 + HS-20



HS-GC-FID/MS 分析系统检测药物中的残留溶剂

摘要: 本文采用 HS-GC-FID/MS 分析系统检测了一类与二类溶剂以及药物样品, 比较了 FID 与 MS 两种检测器的色谱图, 考察了一类溶剂系统适用性溶液的重复性与灵敏度, 对药物样品上的未知峰进行了质谱定性。

关键词: HS-GC-FID/MS 分析系统 一类溶剂 二类溶剂

顶空气相色谱-火焰离子化检测 (GC-FID) 常用于药物的残留溶剂检测, 但该方法的定性能力不是特别高。气相色谱质谱 (GC/MS) 可以基于质谱进行定性分析, 因此 GC/MS 可以用于识别目标溶剂色谱峰以及其他未知峰。本文使用双检测器系统对药物进行残留溶剂测试, 该系统在一次测量中同时获得 FID 和 MS 数据。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱-质谱联用仪: GCMS-QP2020/FID

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

岛津 GCMS-QP2020/FID 分析系统的图像如图 1 所示, 分析条件如表 1 所示。根据美国药典 USP<467>确定顶空条件。色谱柱出口在 FID 和 MS 之间分开, MS 在扫描模式下进行。使用岛津 AFT 软件确定分流比, 将流量比优化为 FID:MS 为 1:1。

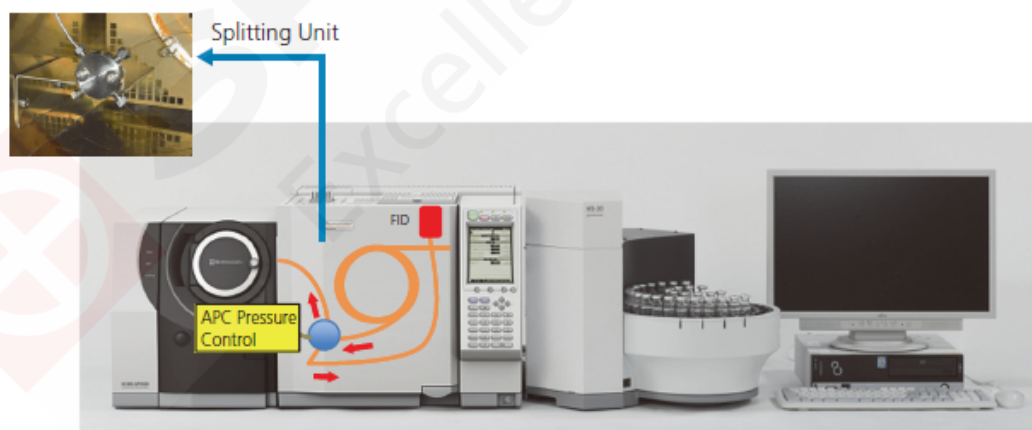


图.1 GCMS-QP2020/FID 分析系统

表.1 分析条件

顶空进样器	:	HS-20
气相色谱质谱	:	GCMS-QP2020
氢火焰离子化检测器分路系统	:	FID-2010Plus
顶空条件		

模式	:	环进样 (体积 1 mL)
恒温温度	:	80 °C
样品流路温度	:	90 °C
传输线温度	:	105 °C
加压压力	:	76.4 kPa
恒温时间	:	45 min
加压时间	:	2.0 min
平衡时间	:	0.1 min
导入时间	:	0.5 min
导入平衡时间	:	0.1 min
进样时间	:	0.5 min
针冲洗时间	:	15.0 min
APC 压力	:	20 kPa
<hr/>		
气相条件		
色谱柱	:	SH Rxi-624sil MS(30 m × 0.32 mm I.D., 1.8 μm)
进样模式	:	分流比(分流比 1:5)
载气控制模式	:	恒压 (89.4 kPa)
载气	:	He
柱温程序	:	40 °C (20 min) → 10 °Cmin → 240 °C (20 min)
阻尼柱 (FID)	:	1.1 m × 0.25 mm
阻尼柱 (MS)	:	1.5 m × 0.20 mm
APC 压力	:	20 kPa
<hr/>		
FID		
温度	:	250 °C
吹扫气流量	:	30 mL/min (He)
氢气流量	:	40 mL/min
空气流量	:	400 mL/min
<hr/>		
MS		
离子源温度	:	200 °C
接口温度	:	250 °C
扫描范围	:	m/z 29 to 250
采集间隔	:	0.3 sec

1.3 样品前处理

根据 USP<467>中的水溶性物质程序 A, 我们制备了一类溶剂标准溶液、二类溶剂标准溶液 A、二类溶剂标准溶液 B、试验溶液和一类溶剂系统适用性溶液。试验溶液样品使用活性药物成分。

2. 结果讨论

图 2 至图 5 显示了获得的一类溶剂标准溶液、二类溶剂标准溶液 A、二类溶剂标准溶液 B 和一类溶剂系统适用性溶液的 FID 和 MS 色谱图。

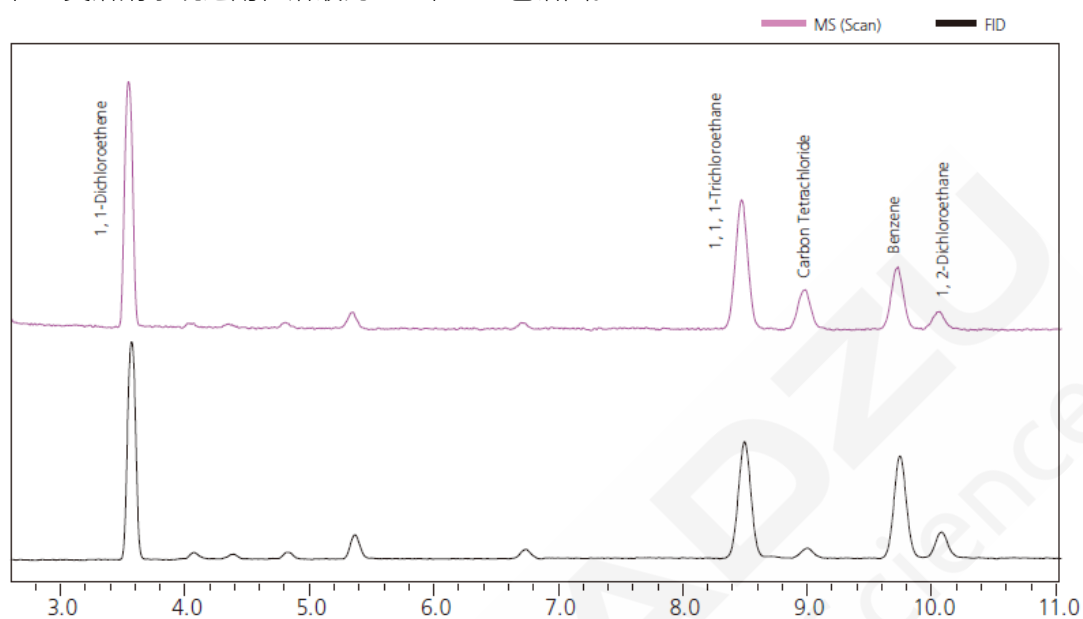


图.2 一类溶剂标准溶液色谱图

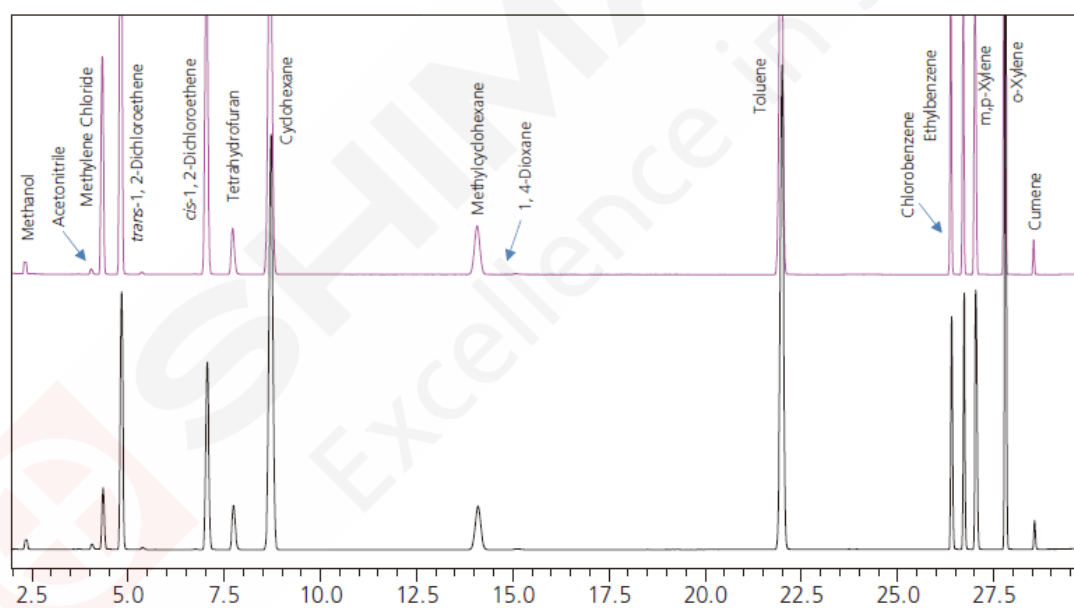


图.3 二类溶剂混合标准溶液 A 的色谱图

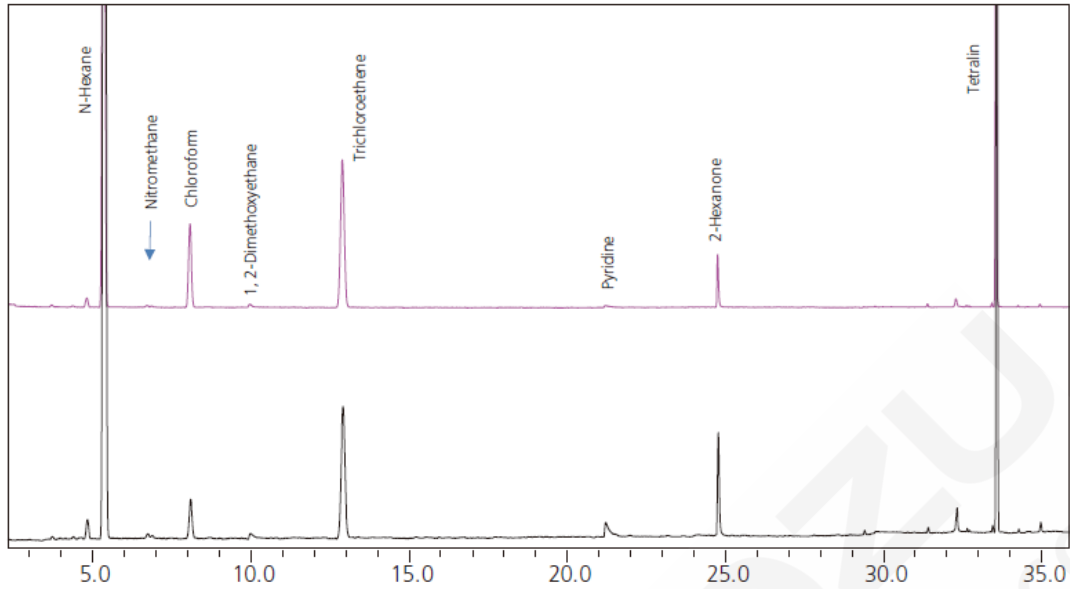


图.4 二类溶剂混合标准溶液 B 的色谱图

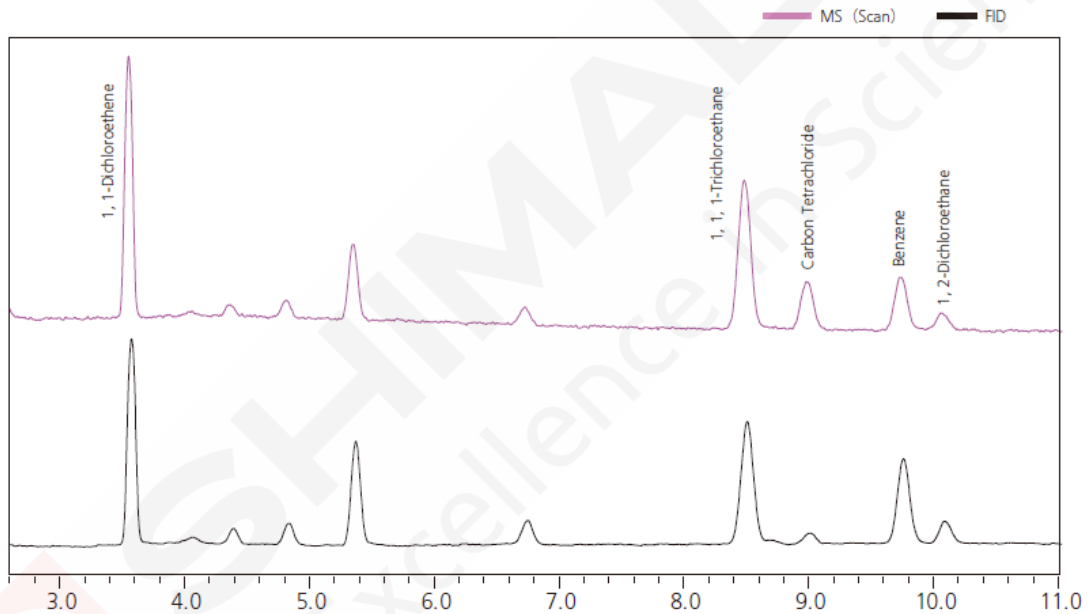


图.5 一类溶剂的系统适用性溶液色谱图

为了检查 FID 检测到的峰的质谱，FID 和 MS 获得的色谱图中的峰保留时间必须尽可能接近。从图 2 到图 4 显示了保留时间从最早到最晚的色谱峰。

使用检测器拆分系统时，两个检测器检测到的色谱峰必须与正常气相色谱法相同。换言之，检测器拆分系统应具有与正常分析系统相同的性能。USP<467>中的程序 A 有以下两项有关系统适用性的要求。按照这两项要求我们对此系统进行了确认，同时也对 1 类溶剂的重复性进行了考察。

(1) 检测器确认

一类溶剂标准溶液中 1, 1, 1-三氯乙烷的 S/N 比为 5 或更高；1 类溶剂系统适用性溶液中每个峰值的信噪比为 3 或更高。

(2) 系统性能

二类溶剂标准溶液中乙腈与二氯甲烷的峰分离度为 1.0 或更高。

使用检测器拆分系统分析一类溶剂标准溶液和一类溶剂系统适用性溶液的结果 (FID S/N 比) 如表 2 所示, 分析一类溶剂标准溶液的重复性结果 (FID 重复性) 如表 3 所示。这些结果表明, 检测器拆分系统灵敏度满足要求。乙腈和二氯甲烷在二类溶剂标准溶液中的分离度为 2.37, 表明该系统在分离度方面也满足要求。

表.2 一类溶剂标准溶液与系统适用性溶液的信噪比与重复性

溶剂名	S/N		RSD%
	标准溶液	系统适用性溶液	
1,1-二氯乙烯	221.9	141.4	1.6
1,1,1-三氯乙烷	117.6	82.2	2.2
四氯化碳	10.2	7.6	1.8
苯	106.3	56.8	3.5
1,2-二氯乙烷	26.4	14.2	2.9

在检测器拆分系统中分析活性药物成分的结果, 色谱图如图 6 所示, 检测到的峰的质谱图如图 7 至 9 所示。根据其各自的质谱 (图 7 和图 8), 峰 a 和 b 估计为乙酸乙酯和丁醇。这两种成分都是低毒的三类溶剂。

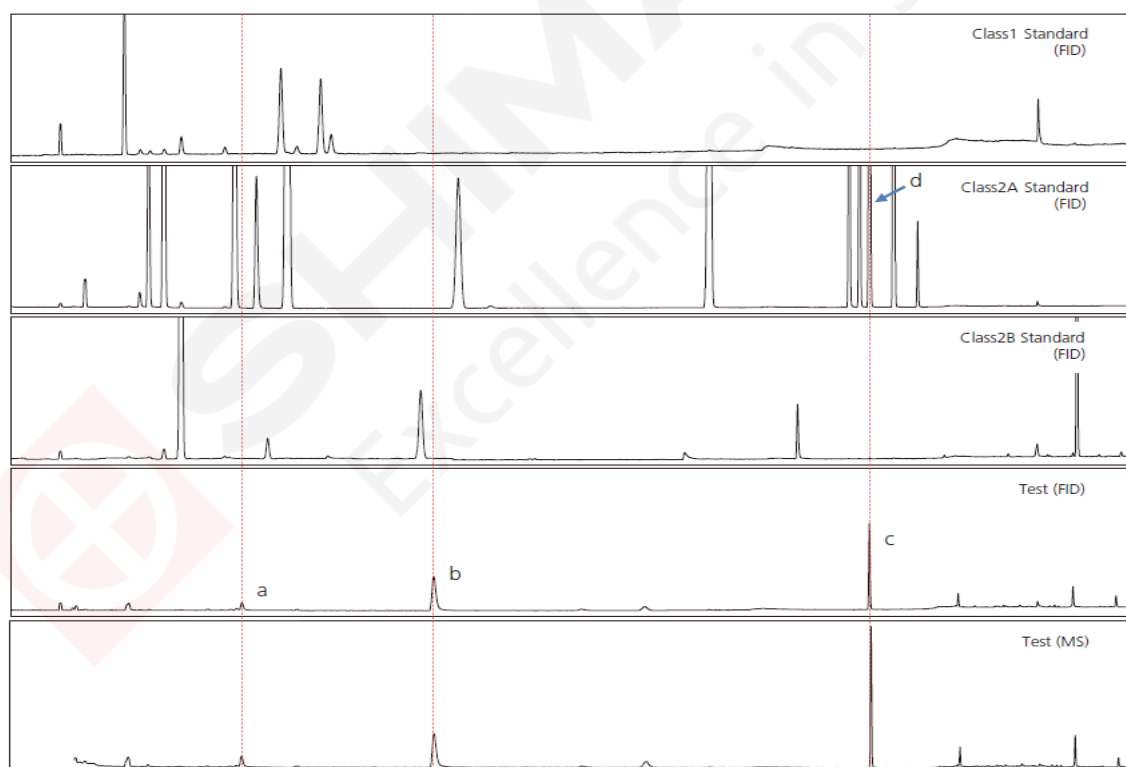


图.6 药物测试溶液与标准溶液色谱图

测试药物谱图中在邻二甲苯 (c) 的出峰位置也检测到一个峰, 该峰的强度小于标准溶液中的邻二甲苯的峰强度。检查该峰的质谱 (图 9) 表明其与二甲苯的质谱 (峰 d, 图 10) 不同, 估计为二丁基醚。

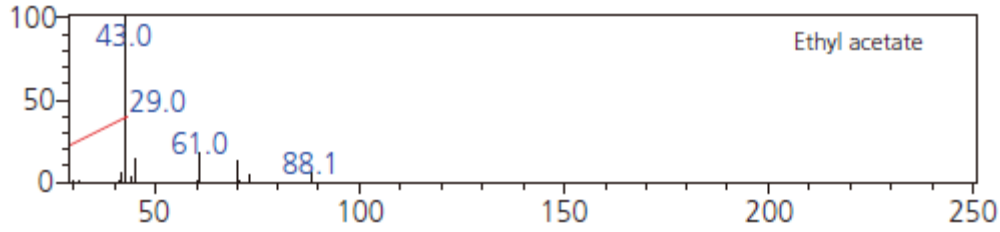


图.7 峰 a 的质谱图

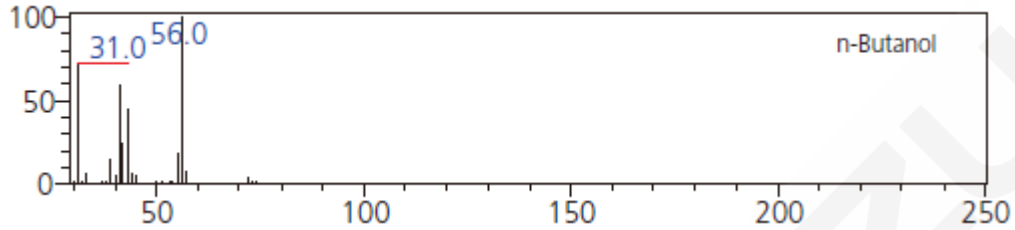


图.8 峰 b 的质谱图

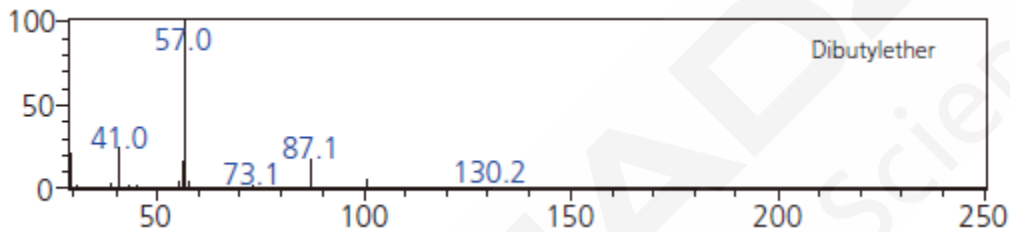


图.9 峰 c 的质谱图

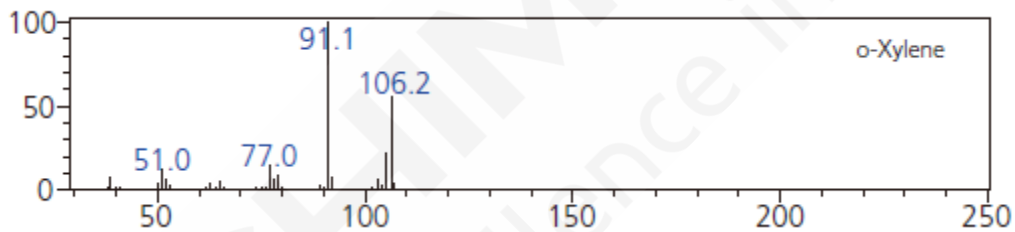


图.9 峰 d 的质谱图

3. 结论

氢火焰离子化检测器和质谱检测器拆分系统在一次分析中同时获得 FID 和 MS 数据,可作为确认成分确认的一种简单方法。该系统有望用于药物残留溶剂检测。

本篇译自岛津全球应用开发中心应用报告 Analysis of Residual Solvents in Pharmaceuticals Using Headspace GC-FID/MS Detector Splitting System

以 H₂ 为载气分析非水溶性药物中的残留溶剂

摘要: 本文依据美国药典通则 USP<467>, 以 H₂ 为载气, 使用气相色谱仪 Nexis GC-2030 和岛津顶空进样器 HS-20 NX 对非水溶性药物中的一类与二类残留溶剂进行了检测, 考察了系统适用性, 获得了满意的结果。

关键词: USP<467> H₂ Nexis GC-2030 HS-20 NX 非水溶性药物

药物中残留溶剂的试验方法主要采用 USP (美国药典) 通则 <467> 残留溶剂中规定的顶空 GC 法。根据对人体健康的潜在风险, 药物中的残留溶剂被分类为一类至三类, 并受到严格控制, 因此, 需要进行高灵敏度的分析。分析时常用的载气是 He, 但由于近年来出现 He 短缺的问题, 出现了使用 H₂ 等作为载气进行分析的需求。此外, 实施 He 代替载气等方法变更时, 需要按照 USP Chapter<1467> Residual Solvents - Verification of Compendial Procedures and Validation of Alternative Procedures 进行验证。

本文依据美国药典通则 USP<467> 残留溶剂, 以 H₂ 为载气, 使用气相色谱仪 Nexis GC-2030 和岛津顶空进样器 HS-20 NX 对非水溶性样品中一类与二类残留溶剂进行了分析。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪: Nexis GC-2030

HS-20 NX 顶空自动进样器

1.2 分析条件

检测时的 GC 和 HS 的分析条件如表 1 所示。

表 1 非水溶性样品 分析条件

GC分析条件 (方法A)	
型号	: Nexis GC-2030
检测器	: 氢火焰离子化检测器FID-2030
色谱柱	: SH-Rxi™-624 Sil MS (0.32 mm I.D. × 30 m, d.f.= 1.8 μm)
柱温	: 40 °C (20 min) – 10 °C/min – 240 °C (20 min) 共60分钟
进样模式	: 分流1: 5
载气控制器	: 恒线速度模式(H ₂ 、 He)
线速度	: 35 cm/sec
检测器温度	: 250 °C
FID H ₂ 流速	: 32 mL/min
FID补充流速	: 24 mL/min (N ₂)

FID空气流速	:	200 mL/min
HS分析条件 (方法A)		
柱温箱温度	:	80 °C
样品流路温度	:	90 °C
传输线温度	:	105 °C
样品瓶搅拌	:	Off
样品瓶容量	:	20 mL
样品瓶保温时间	:	45 min
样品瓶加压时间	:	1 min
样品瓶压力	:	68.9 kPa (N ₂)
上样时间	:	0.5 min
洗针时间	:	5 min
进样量	:	1 mL
负载平衡时间	:	0 min

2. 结果讨论

2.1 一类溶剂标准溶液分析 (非水溶性样品)

使用 H₂ 载气, 方法 A 的分析结果如图 1 所示。另外, 各峰的 S/N 比及重复性结果如表 2 所示。作为参考, 使用 He 载气的各峰的 S/N 比及重复性结果如表 3 所示。

使用 H₂ 载气时, 获得了符合方法 A 系统适用性要求“1,1,1-三氯乙烷的峰的 S/N 比为 5 以上”的良好结果。

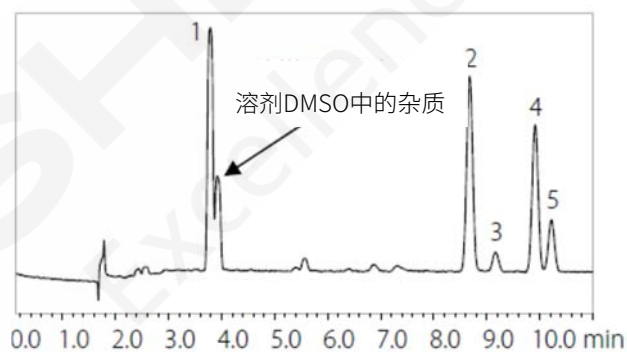


图1 使用方法A检测的一类溶剂标准溶液的色谱图 (非水溶性样品)

表 2 H₂ 载气 一类溶剂标准溶液 S/N 比和重复性 (方法 A)

峰号	化合物	S/N (n=4)	相对标准偏差% (n=4)
1	1,1-二氯乙烷	201	1.70
2	1,1,1-三氯乙烷	211	1.30
3	四氯化碳	21	4.82
4	苯	155	0.81
5	1,2-二氯乙烷	61	0.15

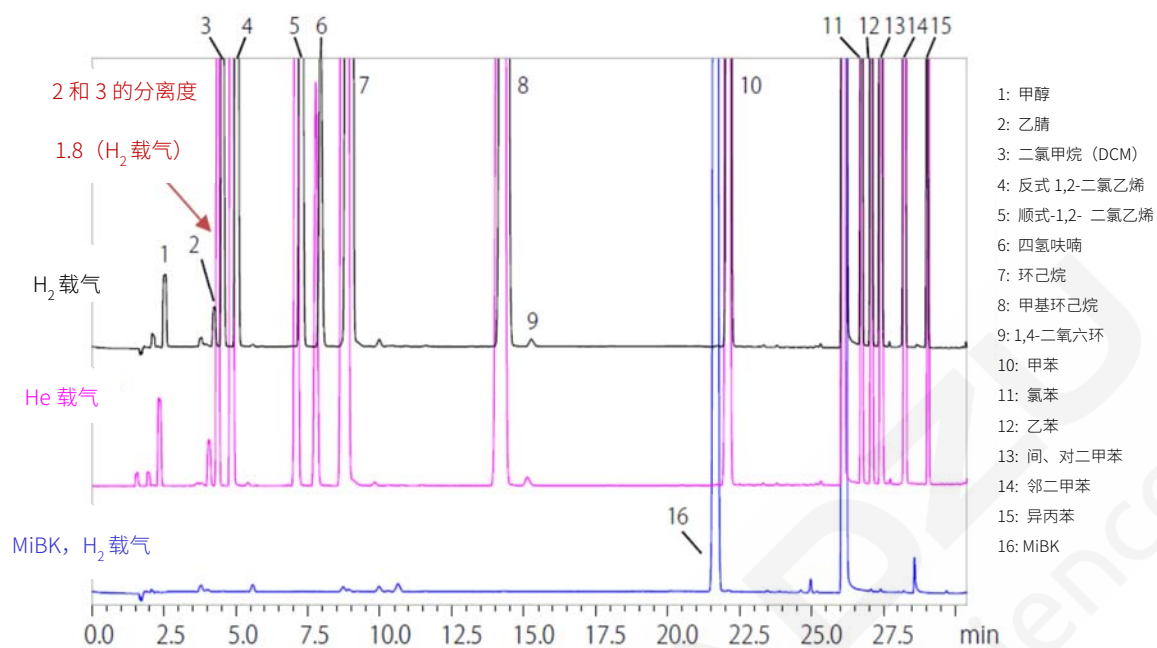


图2 使用方法 A 检测的 2A 类溶剂标准溶液的色谱图 (非水溶性样品)

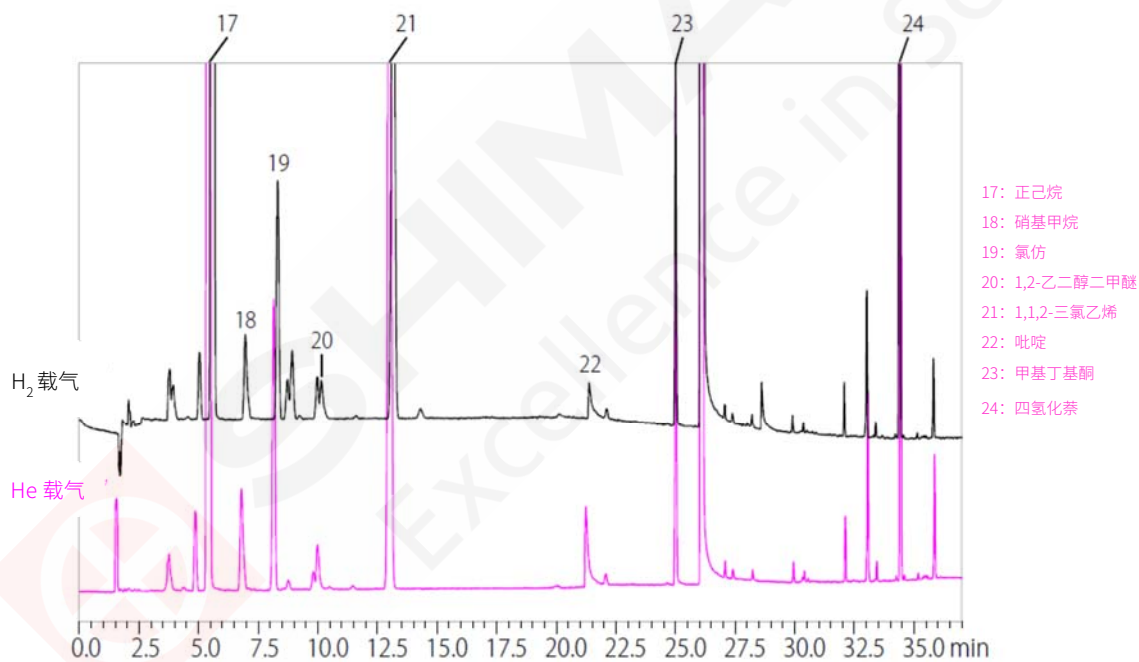


图3 使用方法 A 检测的 2B 类溶剂标准溶液的色谱图 (非水溶性样品)

表 3 He 载气 一类溶剂标准溶液 S/N 和重复性 (方法 A)

峰号	化合物	S/N (n=4)	相对标准偏差% (n=4)
1	1,1-二氯乙烷	227	1.53
2	1,1,1-三氯乙烷	175	0.92
3	四氯化碳	17	0.82
4	苯	150	0.75
5	1,2-二氯乙烷	65	0.67

2.2 二类溶剂标准溶液分析 (非水溶性样品)

2A 类的分析结果如图 2 所示, 2B 类的分析结果如图 3 所示。2A 类的分析结果包含甲基异丁基酮 (MiBK), 这是 USP 通则<467>中的 2A 类残留溶剂新增加的一种物质。(H₂ 载气: 黑、He 载气: 粉、MiBK H₂ 载气: 蓝)。检测结果获得了符合系统适用性要求“2A 类标准溶液中乙腈和二氯甲烷的峰分离度为 1.0 以上”的良好结果。

3. 结论

使用 H₂ 载气获得了满足美国药典通则 USP<467> 及 USP Chapter<1467> 中要求的精度。Nexis GC-2030 中搭载有氢传感器, 因此可安全使用 H₂。氢传感器可尽早发现潜在的泄漏风险。出现一定量氢泄漏时, 切断主电源, 防范事故于未然。使用 H₂ 载气, 有助于降低实验室的成本。

本文译自岛津全球应用开发中心应用报告 Analysis of Residual Solvents in Pharmaceuticals by Water-Insoluble Samples Using H₂Carrier

以 H₂ 为载气分析水溶性药物中的残留溶剂

摘要: 本文依据美国药典通则 USP<467>, 以 H₂ 为载气, 使用气相色谱仪 Nexis GC-2030 和岛津顶空进样器 HS-20 NX 对水溶性药物中的一类与二类残留溶剂进行了检测, 考察了系统适用性, 获得了满意的结果。

关键词: USP<467> H₂ Nexis GC-2030 HS-20 NX 水溶性药物

药物中残留溶剂的试验方法主要采用 USP (美国药典) 通则 <467> 残留溶剂中规定的顶空 GC 法。根据对人体健康的潜在风险, 药物中的残留溶剂被分类为一类至三类, 并受到严格控制, 因此, 需要进行高灵敏度的分析。分析时常用的载气是 He, 但由于近年来出现 He 短缺的问题, 出现了使用 H₂ 等作为载气进行分析的需求。实施 He 代替载气等方法变更时, 需要按照 USP Chapter<1467> Residual Solvents - Verification of Compendial Procedures and Validation of Alternative Procedures 进行验证。

本文依据美国药典通则 USP<467>残留溶剂, 以 H₂ 为载气, 使用气相色谱仪 Nexis GC-2030 和岛津顶空进样器 HS-20 NX 对水溶性样品中一类与二类残留溶剂进行了分析。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪: Nexis GC-2030

HS-20 NX 顶空自动进样器

1.2 分析条件

检测时的 GC 和 HS 的分析条件如表 1 所示。

表 1 水溶性样品 分析条件

GC分析条件 (方法A)	
型号	: Nexis GC-2030
检测器	: 氢火焰离子化检测器FID-2030
色谱柱	: SH-Rxi™-624 Sil MS (0.32mm I.D.×30m, d.f.=1.8μm)
柱温	: 40°C (20分钟) -10°C/分钟-240°C (20分钟) 共60分钟
进样模式	: 分流1: 5
载气控制器	: 恒线速度模式(H ₂ 、He)
线速度	: 35 cm/sec
检测器温度	: 250 °C
FID H ₂ 流速	: 32 mL/min
FID补充流速	: 24 mL/min (N ₂)

FID空气流速	:	200 mL/min
HS分析条件 (方法A)		
柱温箱温度	:	80 °C
样品流路温度	:	110 °C
传输线温度	:	120 °C
样品瓶搅拌	:	Off
样品瓶容量	:	20 mL
样品瓶保温时间	:	45 min
样品瓶加压时间	:	1 min
样品瓶压力	:	75.0 kPa (N ₂)
上样时间	:	0.5 min
洗针时间	:	5 min
进样量	:	1 mL
负载平衡时间	:	0 min

2. 结果讨论

2.1 一类溶剂标准溶液分析 (水溶性样品)

使用 H₂ 载气，方法 A 的分析结果如图 1 所示。另外，各峰的 S/N 比及重复性结果如表 2 所示。作为参考，使用 He 载气的各峰 S/N 比及重复性结果如表 3 所示。

使用 H₂ 载气时，获得了符合方法 A 系统适用性要求“1,1,1-三氯乙烷的峰的 S/N 比为 5 以上”的良好结果。

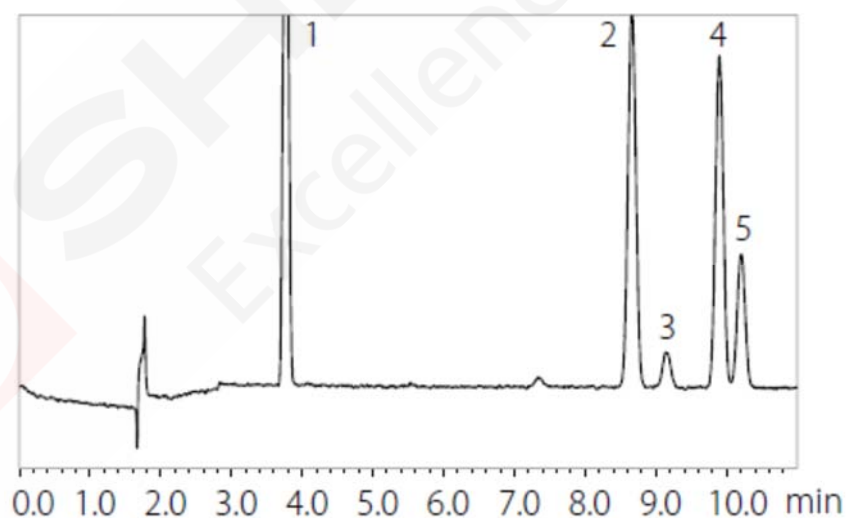


图 1 使用方法 A 检测的一类溶剂标准溶液的色谱图 (水溶性样品)

表 2 H₂ 载气 一类溶剂标准溶液 S/N 比和重复性 (方法 A)

峰号	化合物	S/N比 (n=4)	相对标准偏差%*1 (n=4)
1	1,1-二氯乙烷	93	1.99
2	1,1,1-三氯乙烷	123	1.45
3	四氯化碳	15	3.94
4	苯	145	2.48
5	1,2-二氯乙烷	57	2.60

表 3 He 载气 一类溶剂标准溶液 S/N 比和重复性 (方法 A)

峰号	化合物	S/N比 (n=4)	相对标准偏差%*1 (n=4)
1	1,1-二氯乙烷	131	1.44
2	1,1,1-三氯乙烷	150	1.64
3	四氯化碳	13	7.30
4	苯	188	0.66
5	1,2-二氯乙烷	76	0.81

2.2 二类溶剂标准溶液分析 (水溶性样品)

2A 类的分析结果如图 2 所示, 2B 类的分析结果如图 3 所示。2A 类的分析结果包含甲基异丁基酮 (MiBK), 这是 USP 通则<467>中的 2A 类残留溶剂新增加的一种物质。(H₂ 载气: 黑、He 载气: 粉、MiBK H₂ 载气: 蓝)。检测结果获得了符合系统适用性要求“2A 类标准溶液中乙腈和二氯甲烷的峰分离度为 1.0 以上”的良好结果。

3. 结论

使用 H₂ 载气获得了满足美国药典通则 USP<467> 及 USP Chapter<1467>中要求的精度。Nexis GC-2030 中搭载有氢传感器, 因此可安全使用 H₂。氢传感器可尽早发现潜在的泄漏风险。出现一定量氢泄漏时, 切断主电源, 防范事故于未然。使用 H₂ 载气, 有助于降低实验室的成本。

本文译自岛津全球应用开发中心应用报告 Analysis of Residual Solvents in Pharmaceuticals by Water-Soluble Samples Using H₂Carrier

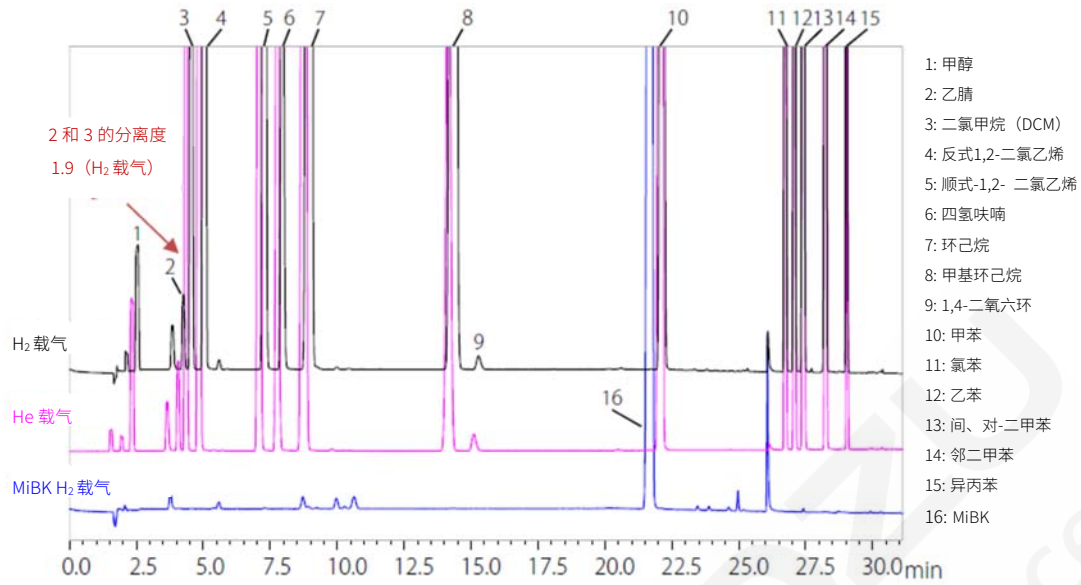


图2 使用方法A检测的2A类溶剂标准溶液的色谱图 (水溶性样品)

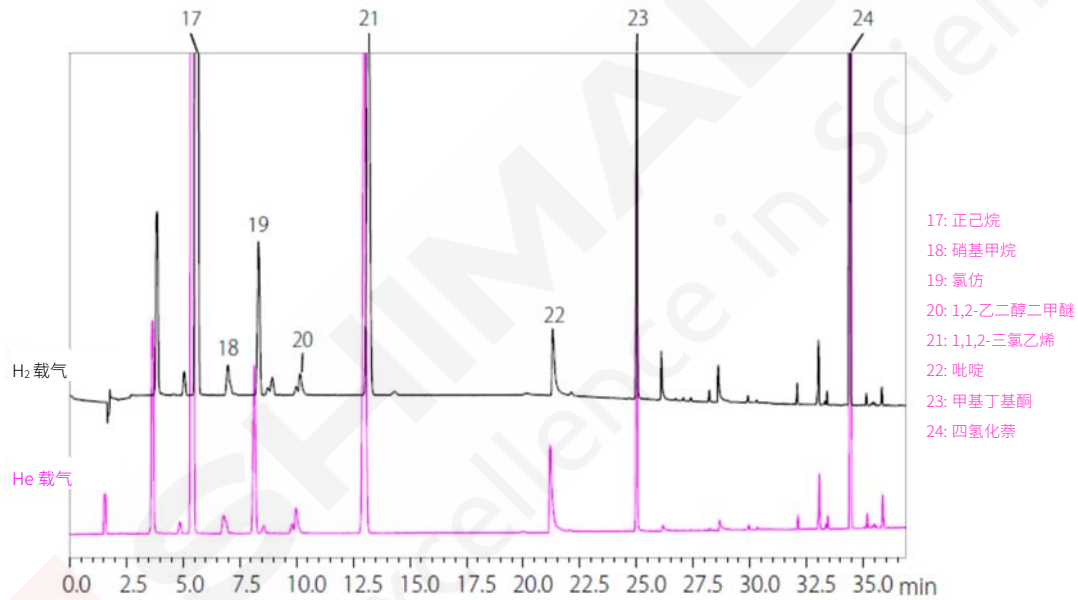


图3 使用方法A检测的2B类溶剂标准溶液的色谱图 (水溶性样品)

以 N₂ 为载气分析非水溶性样药物样品中的残留溶剂

摘要: 本文依据日本药典 JP18, 以 N₂ 为载气, 使用气相色谱仪 Nexis GC-2030 和岛津顶空进样器 HS-20 对非水溶性药物中的一类与二类残留溶剂进行了检测, 考察了系统适用性, 获得了满意的结果。

关键词: JP18 N₂ Nexis GC-2030 HS-20 非水溶性药物

日本药典 JP18 和美国药典 USP<467>残留溶剂提供了药物中残留溶剂的测试方法, 主要使用顶空气相色谱法。药品中的残留溶剂根据其潜在的人类健康风险从 1 级到 3 级进行分类。由于这些化合物受到严格控制, 因此需要进行高灵敏度分析。氦 (He) 通常用作载气, 但由于 He 供应短缺最近已成为一个问题, 使用替代载气 (如 N₂) 进行分析最近也有需求。任何方法变更, 如用替代载气代替 He, 必须根据 USP<1467>残留溶剂药典程序验证和替代程序验证进行验证。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪: Nexis GC-2030

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

表 1 列出了本实验中使用的 GC 和 HS-20 分析条件。

表 1 非水溶性样品 分析条件

气相分析条件 (方法 A 与方法 B)	
仪器	: Nexis GC-2030
检测器	: FID-2030 氢火焰检测器
色谱柱	: A) SH-Rxi™-624 Sil MS (0.53 mm I.D. × 30 m,d.f.= 3 μm) B) SH-Stabilwax™ (0.32 mm I.D. × 30 m,d.f.= 0.25 μm)
柱温	: A) 40 °C (20 min) -10°C /min- 240°C (20 min) Total 60 mins B) 50 °C (20 min) -6°C /min- 165°C (20 min) Total 59.17 mins
进样模式	: A) 分流 1:5 B) 分流 1:10
载气控制方式	: 恒线速度 (N ₂)
线速度	: 35 cm/sec
检测器温度	: 250 °C
FID H ₂ 流量	: 32 mL/min
FID 尾吹气流量	: 24 mL/min

FID 空气流量	: 200 mL/min
进样体积	: 1 mL
HS-20 顶空条件(方法 A 与方法 B 相同)	
恒温温度	: 80 °C
样品流路温度	: 90 °C
传输线温度	: 105 °C
顶空瓶振摇级别	: Off
顶空瓶体积	: 20 mL
平衡时间	: 45 min
加压时间	: 1 min
加压压力	: 68.9 kPa
导入时间	: 0.5 min
针冲洗时间	: 5 min

2. 结果讨论

2.1 一类溶剂标准溶液分析（非水溶性样品）

图 1 和图 2 分别显示了程序 A 和 B 的分析结果。表 2 和表 3 分别显示了两个程序的 S/N 比和重复性。方法 A 获得了令人满意的结果，符合 JP18 的要求，即“1 类标准溶液中 1,1,1-三氯乙烷的 S/N 比不小于 5，每个峰面积的相对标准偏差不大于 15%”。方法 B 获得的结果也令人满意“1 类标准溶液中苯的 S/N 比不小于 5，每个峰面积的相对标准偏差不大于 15%。”

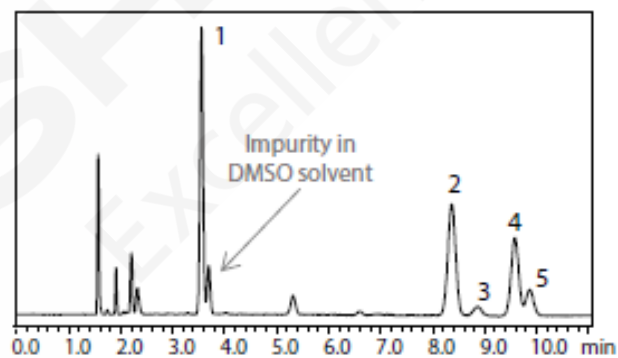


图1 使用方法A检测的1类溶剂标准溶液的色谱图（非水溶性样品）

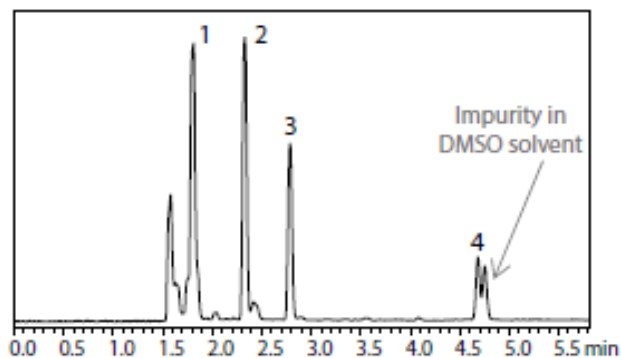


图2 使用方法B检测的1类溶剂标准溶液的色谱图（非水溶性样品）

表 2 1 类标准溶液的 S/N 比和重复性（方法 A）

峰号	化合物	S/N比	RSD% (n=6)
1	1,1-二氯乙烷	325	2.95
2	1,1,1-三氯乙烷	140	3.08
3	四氯化碳	12	2.83
4	苯	140	2.72
5	1,2-二氯乙烷	46	1.67

表 3 1 类标准溶液的 S/N 比和重复性（方法 B）

峰号	化合物	S/N比	RSD% (n=6)
1	1,1-二氯乙烷	290	2.15
2	1,1,1-三氯乙烷+四氯化碳	383	3.44
3	苯	188	3.79
4	1,2-二氯乙烷	94	1.46

2.2 二类溶剂标准溶液分析（非水溶性样品）

图 3 和图 4 显示了方法 A 和 B 的分析结果（黑色：2 类溶剂 A 组标准溶液（2A 类），粉色：2 类溶剂 B 组标准溶液（2B 类），蓝色：MIBK）。

对于系统适用性，JP18 规定，当使用方法 A 时，“2 类溶剂 A 组标准溶液中乙腈和二氯甲烷之间的分辨率不小于 1.0”，当使用程序 B 时“2 类溶剂 A 组标准溶液中乙腈和顺-1,2-二氯乙烯之间的分辨率不小于 1.0”，两种方法都获得了令人满意的结果。

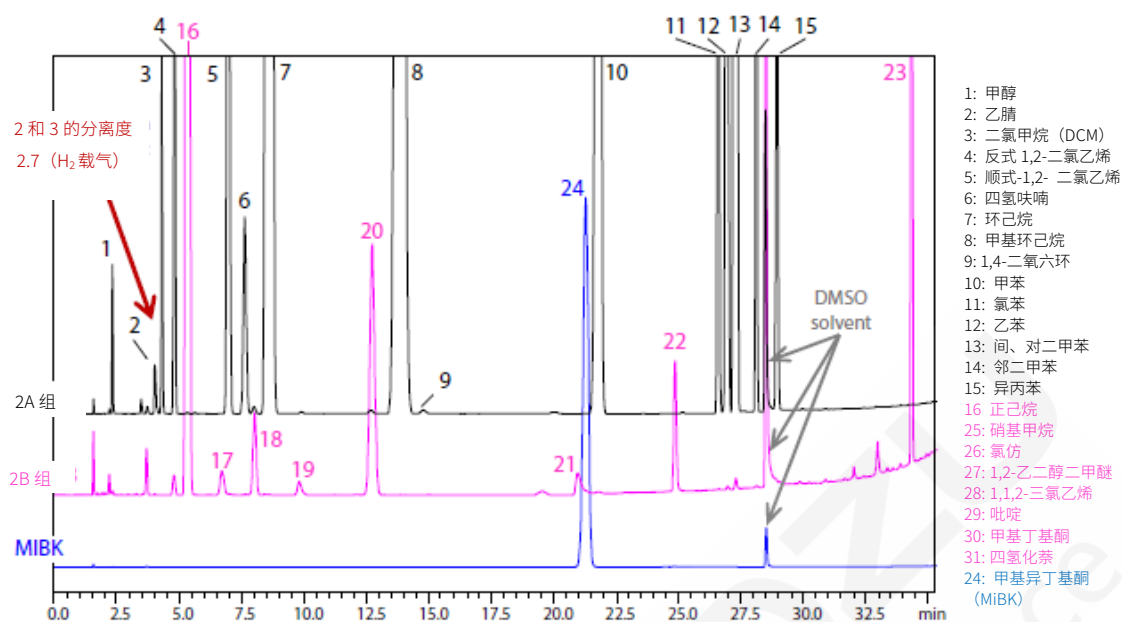


图3 使用方法A检测的2类溶剂标准溶液的色谱图 (非水溶性样品)

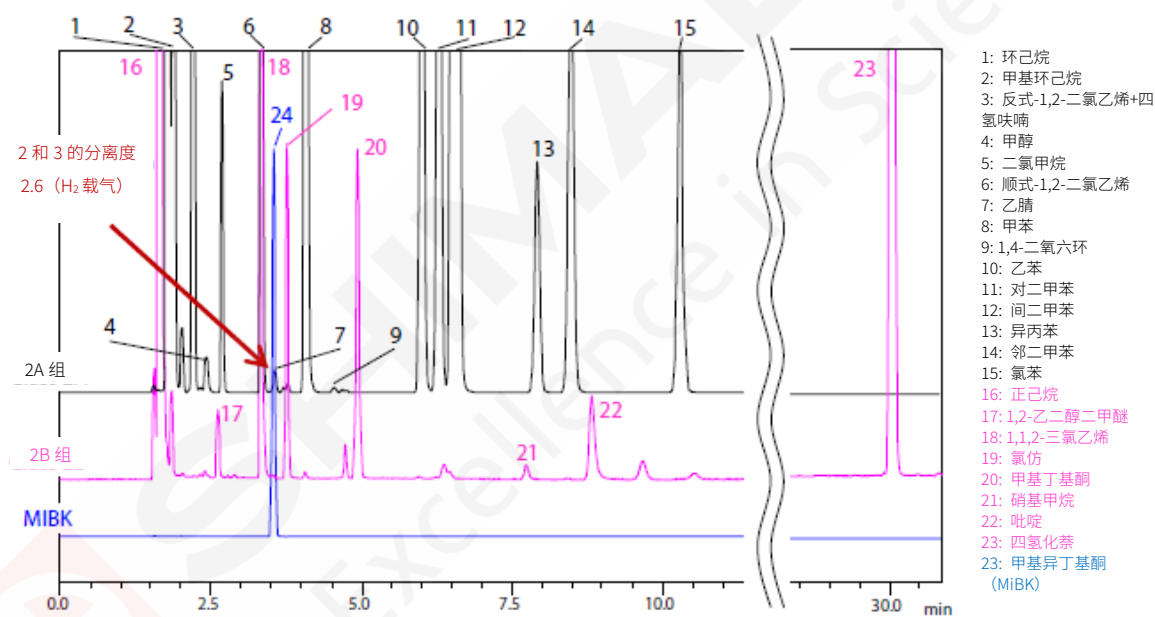


图4 使用方法B检测的2类溶剂标准溶液的色谱图 (非水溶性样品)

3. 结论

使用 N₂ 载气, 分析达到日本药典 JP18 和美国药典 USP <467>和<1467>要求的准确度水平。在使用顶空气相色谱法分析水不溶性药物中的残留溶剂时, 以 N₂ 为载气得到的结果令人满意, 并与以 He 为载气得到的结果相当。

本文译自岛津全球应用开发中心应用报告 Analysis of Residual Solvents in Pharmaceuticals by Water-Insoluble Samples Using N₂ Carrier

以 N₂ 为载气分析水溶性样药物样品中的残留溶剂

摘要: 本文依据日本药典 JP18, 以 N₂ 为载气, 使用气相色谱仪 Nexis GC-2030 和岛津顶空进样器 HS-20 对水溶性药物中的一类与二类残留溶剂进行了检测, 考察了系统适用性, 获得了满意的结果。

关键词: JP18 N₂ Nexis GC-2030 HS-20 水溶性药物

日本药典 JP18 和美国药典 USP <467>残留溶剂提供了药物中残留溶剂的测试方法, 主要使用顶空气相色谱法。药品中的残留溶剂根据其潜在的人类健康风险从 1 级到 3 级进行分类。由于这些化合物受到严格控制, 因此需要进行高灵敏度分析。氦 (He) 通常用作载气, 但由于 He 供应短缺最近已成为一个问题, 使用替代载气 (如 N₂) 进行分析最近也有需求。任何方法变更, 如用替代载气代替 He, 必须根据 USP 通则<1467>残留溶剂药典程序验证和替代程序验证进行验证。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪: Nexis GC-2030

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

表 1 列出了本实验中使用的 GC 和 HS-20 分析条件

表 1 水溶性样品分析条件

气相分析条件 (方法 A 与方法 B)	
仪器	: Nexis GC-2030
检测器	: FID-2030 氢火焰检测器
色谱柱	: A) SH-Rxi™-624 Sil MS (0.32 mm I.D. × 30 m,d.f.= 1.8 μm) B) SH-Stabilwax™ (0.32 mm I.D. × 30 m,d.f.= 0.25 μm)
柱温	: A) 40°C(20 min) -10°C /min- 240°C(20 min) Total 60 mins B) 50°C(20 min)- 6°C /min- 165°C(20 min) Total 59.17 mins
进样模式	: A) 分流 1:5 B) 分流 1:10
载气控制方式	: 恒线速度 (N ₂)
线速度	: 35 cm/sec
检测器温度	: 250 °C
FID H ₂ 流量	: 32 mL/min
FID 尾吹气流量	: 24 mL/min

FID 空气流量 : 200 mL/min
 进样体积 : 1 mL

HS-20 顶空条件(方法 A 与方法 B 相同)

恒温温度 : 80 °C
 样品流路温度 : 110 °C
 传输线温度 : 120 °C
 顶空瓶振摇级别 : Off
 顶空瓶体积 : 20 mL
 平衡时间 : 60 min
 加压时间 : 1 min
 加压压力 : 75 kPa
 导入时间 : 0.5 min
 针冲洗时间 : 5 min

2. 结果讨论

2.1 一类溶剂标准溶液分析 (水溶性样品)

方法 A 和 B 的分析结果分别如图 1 和图 2 所示。表 2 和表 3 分别展示了方法 A 和 B 的 S/N 比和重复性。方法 A 的结果满足 JP18 的要求, 即“1 类标准溶液中 1,1,1-三氯乙烷的 S/N 比不小于 5, 每个峰面积的相对标准偏差不大于 15%”。方法 B 也获得了令人满意的结果, 如下所示: “1 类标准溶液中苯的 S/N 比不小于 5, 且每个峰面积的标准偏差不超过 15%。”

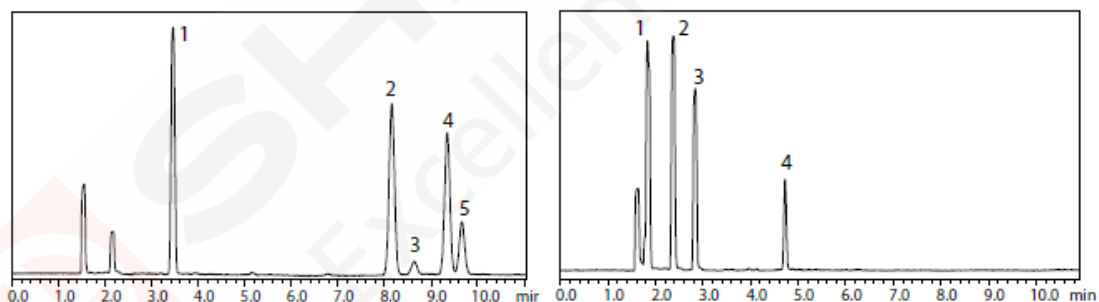


图 1 使用方法 A (左) 与方法 B (右) 检测 1 类溶剂标准溶液的色谱图 (水溶性样品)

表 2 1 类标准溶液的 S/N 比和重复性 (方法 A)

峰号	化合物	S/N 比	RSD% (n=6)
1	1,1-二氯乙烷	263	1.81
2	1,1,1-三氯乙烷	242	1.74
3	四氯化碳	18	2.72
4	苯	204	2.08
5	1,2-二氯乙烷	69	1.56

表 2 1 类标准溶液的 S/N 比和重复性 (方法 B)

峰号	化合物	S/N比	RSD% (n=6)
1	1,1-二氯乙烷	174	1.77
2	1,1,1-三氯乙烷+四氯化碳	181	2.18
3	苯	142	1.12
4	1,2-二氯乙烷	105	1.02

2.2 二类溶剂标准溶液分析 (水溶性样品)

图 3 和图 4 显示了方法 A 和 B 的分析结果 (黑色: 2 类溶剂 A 组标准溶液 (2A 类), 粉色: 2 类溶剂 B 组标准溶液 (2B 类), 蓝色: MIBK)。

对于系统适用性, JP18 规定, 当使用方法 A 时, “2 类溶剂 A 组标准溶液中乙腈和二氯甲烷之间的分辨率不小于 1.0”, 当使用程序 B 时 “2 类溶剂 A 组标准溶液中乙腈和顺-1,2-二氯乙烯之间的分辨率不小于 1.0”, 两种方法都获得了令人满意的结果。

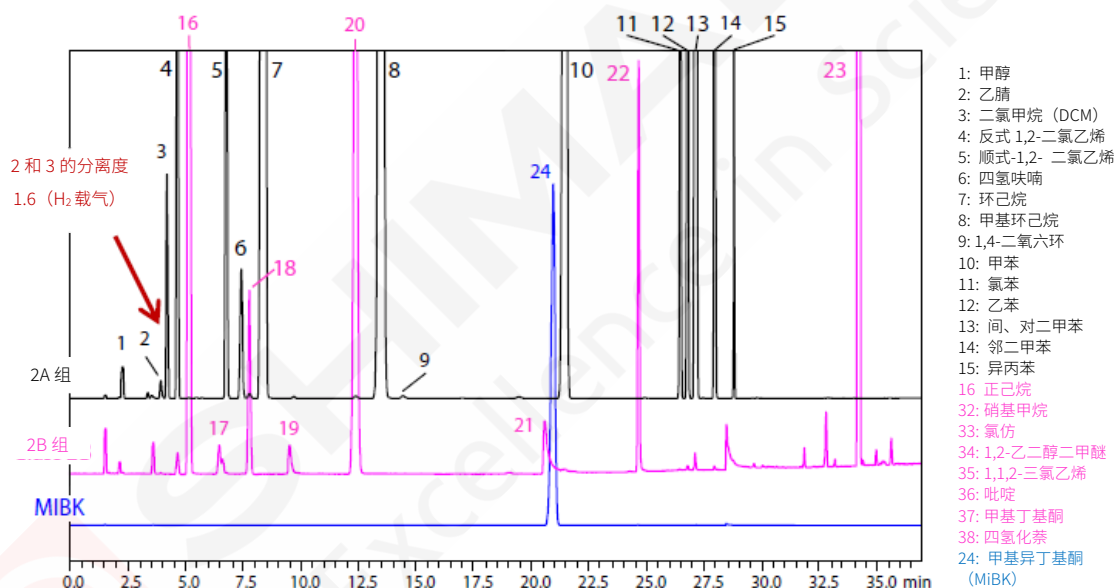


图 2 使用方法 A 检测的 2 类溶剂标准溶液的色谱图 (水溶性样品)

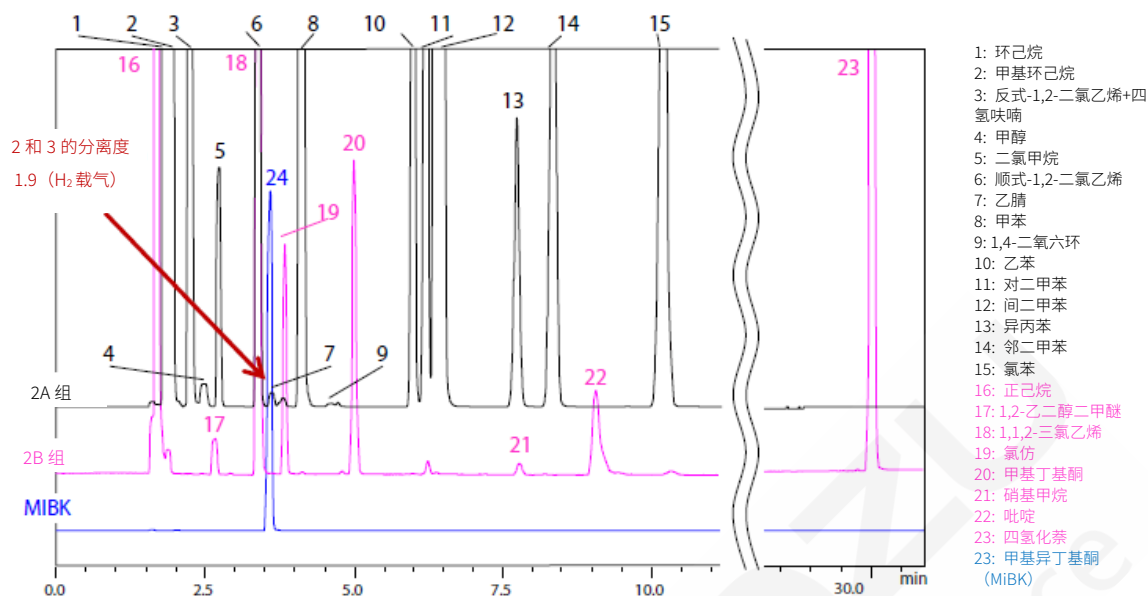


图3 使用方法B检测的2类溶剂标准溶液的色谱图（水溶性样品）

3. 结论

使用 N₂ 载气，分析达到日本药典 JP18 和美国药典 USP <467>和<1467>要求的准确度水平。在使用顶空气相色谱法分析水溶性药物中的残留溶剂时，以 N₂ 为载气获得了与 He 载气相当的令人满意的结果。

本文译自岛津全球应用开发中心应用报告 Analysis of Residual Solvents in Pharmaceuticals by Water-Soluble Samples Using N₂ Carrier

GC 用于不适合顶空进样的第 2 类溶剂的分析(水溶性样品)

摘要: 本文使用 Nexis GC-2030 气相色谱仪对日本药典 JP17 种不适合顶空进样的 8 种 2 类溶剂进行了分析。在相同的分析条件下对 2A 和 2B 类标准溶液进行分析, 并与 2C 类标准溶液的色谱图进行比较。对各组分的分离进行了验证。限量当量浓度下, 各溶剂的重复性 RSD% 在 0.99~3.68% 之间 (n=6), 药物样品限量等效浓度加标平均回收率在 91%~104% 之间。

关键词: Nexis GC-2030 不适合顶空进样

日本药典 JP17 和美国药典 USP<467>残留溶剂中规定了药品中残留溶剂的测试方法。虽然这些测试方法主要描述了使用顶空气相色谱法对一类和二类残留溶剂的详细测试程序, 但是对于不适合于顶空分析的化合物以及测试非水溶性药物时用到的溶剂的测试方法并没有提及。本文使用 Nexis GC-2030 气相色谱仪对日本药典 JP17 种不适合顶空进样的 8 种 2 类溶剂进行了分析。

1. 实验部分

1.1 仪器

气相色谱仪: Nexis GC-2030

1.2 样品与标准溶液制备

制备水溶性样品时, 用蒸馏水将每个样品稀释 50 倍, 并在 3000 rpm 下离心 3 分钟, 将上清液注入气相色谱仪 (图 1)。^{*1}

将表 1 中列出的化合物混合并稀释至与限值相当的浓度, 制备 2C 级标准溶液。

表.1 不适合顶空分析的化合物和水不溶性药物试验中可能使用的溶剂 (2C 级)

	化合物	限量浓度(ppm)	限量等效浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{*2}
1	2-甲氧基乙醇	50	1
2	2-乙氧基乙醇	160	3.2
3	N,N-二甲基甲酰胺	880	17.6
4	N,N-二甲基乙酰胺	1090	21.8
5	乙烯乙二醇	620	12.4
6	N-甲基吡咯烷酮	530	10.6
7	甲酰胺	220	4.4
8	环丁酮	160	3.2

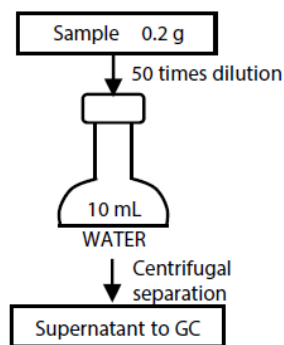


图.1 样品溶液制备

*1 通过去除溶剂中的不溶性成分，可以减少干扰峰的出现。如果溶剂不含任何不溶性成分，可跳过离心分离。

*2 将样品稀释 50 倍时的限量相当浓度。

1.3 分析条件

表 2 列出了分析条件。使用 Nexis GC-2030 气相色谱仪，采用直接液体进样法测量 2C 级标准溶液和样品溶液（头痛药物）。为确保进样期间的分流比为 1:1，在高压进样模式下进行测量，进样压力为 48 kPa，保持时间为 0.5 分钟。

表.2 分析条件

仪器型号	Nexis™ GC-2030 + AOC-20i Plus
检测器	FID-2030 氢火焰离子化检测器
进样口温度	160 °C
色谱柱	SH-Stabilwax (0.53 mm × 30 m, d.f. = 1 μm)
柱温程序	50°C (7 min)–4°C/min–110°C (0 min)–10°C/min–220°C (20 min ^{*3}) 总共 53 min
高压进样设置	48 kPa, 0.5 min
载气控制模式	压力模式 (He)
进样口压力	26.6 kPa (非进样期间)
进样模式	分流比 1:1 (0.5 min) (进样期间)
总流量	23 mL/min
线速度	37.0 cmsec (26.6 kPa, 50 °C)
柱流速	5.1 mL/min (26.6 kPa, 50 °C)
吹扫流量	3 mL/min
检测器温度	240 °C
检测器气体	H ₂ 32.0 mL/min, Air 200 mL/min
尾吹气	He 24 mL/min
进样体积	1 μL

*3 由于样品溶液可能含有高沸点组分，建议将长时间保持在 220°C。

该分析使用 30mg 去活玻璃棉（P/N:221-48600），将该玻璃棉填充到分流玻璃衬管中（P/N:221-41444-84）。通过用大约三倍于正常量的羊毛填充玻璃衬管，可以进行具有良好重复性的分析。

2. 结果讨论

2.1 2C 类标准溶液分析

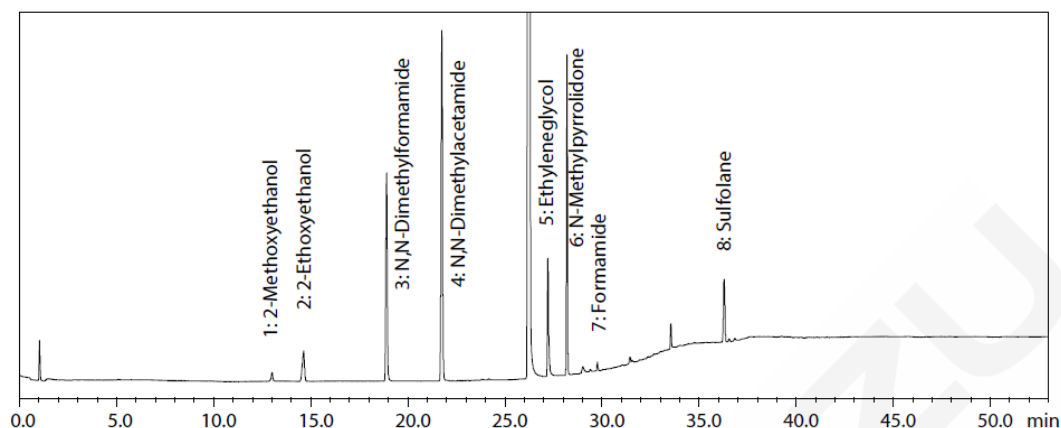


图.2 限量相当浓度 2C 类标准溶液色谱图

2.2 2C 类标准溶液分析与 2A、2B 类标准溶液的比较

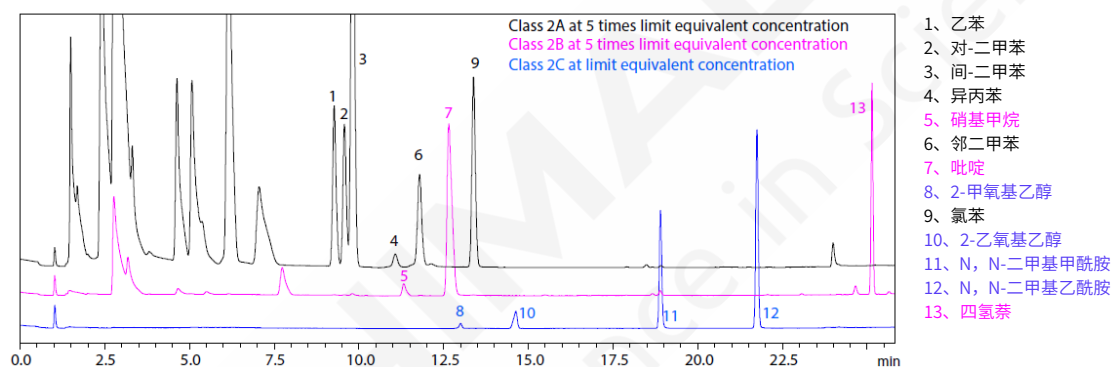


图.3 2C 级标准溶液和 2A、2B 级标准溶液的叠加色谱图

2.3 2C 类标准溶液重复性

表.3 限量相当浓度下 2C 级标准溶液面积值的重复性 (n=6)

#	2-甲氧基乙醇	2-乙氧基乙醇	N,N-二甲基甲酰胺	N,N-二甲基乙酰胺	乙二醇	N-甲基吡咯烷酮	甲酰胺	环丁砜
1	1,882	9,983	45,204	76,264	23,521	45,031	1,252	12,876
2	1,910	9,940	45,176	76,567	21,876	45,151	1,193	12,930
3	1,799	9,895	44,644	75,300	22,151	44,319	1,178	12,740
4	1,829	9,870	44,523	75,304	22,788	44,483	1,289	12,917
5	1,759	9,747	43,900	73,858	22,478	43,824	1,222	12,669
6	1,741	9,693	43,916	74,185	22,390	43,797	1,217	12,646
平均值	1,820	9,855	44,560	75,246	22,534	44,434	1,225	12,796
%RSD	3.68	1.14	1.29	1.44	2.54	1.30	3.29	0.99

2.4 样品溶液分析

将头痛药物样品溶液与加标限量等效浓度的样品溶液离心，分析上清液。

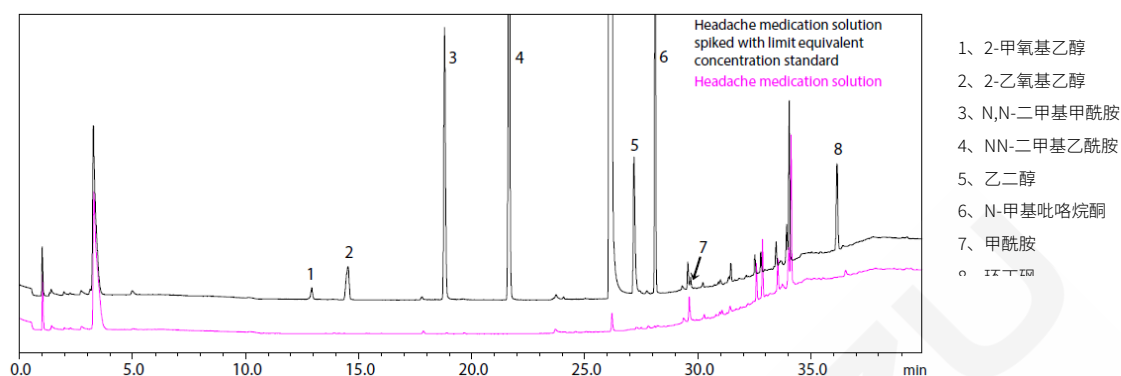


图.4 头痛药物样品溶液与加标限量等效浓度的样品溶液色谱图

2.5 样品溶液的平均回收率和重复性

连续 6 次分析加标限量等效浓度的头痛药物溶液样品。表 4 显示了平均回收率 (%) 和回收率的重复性 (n=6) (测定值/加标量 × 100)。对于所有化合物，平均回收率在 91% 到 107% 之间，重复性也在小于 4%

表.4 样品溶液平均回收率与重复性 (n=6)

化合物	平均回收率 (%)	平均重复性(RSD%)
2-甲氧基乙醇	100	2.58
2-乙氧基乙醇	103	0.48
N, N-二甲基甲酰胺	103	0.45
N, N-二甲基甲酰胺	104	0.29
乙二醇	107	1.68
N-甲基吡咯烷酮	104	0.46
甲酰胺	91	4.00
环丁砜	104	0.76

3. 结论

本文使用 Nexis GC-2030 气相色谱仪对日本药典 JP17 种不适合顶空进样的 8 种 2 类溶剂进行了分析。在相同的分析条件下对 2A 和 2B 类标准溶液进行分析，并与 2C 类标准溶液的色谱图进行比较，各目标组分均能获得较好的分离度。限量当量浓度下，各溶剂的重复性 RSD% 在 0.99~3.68% 之间 (n=6)，药物样品限量等效浓度加标平均回收率在 91%~104% 之间，说明该方法具有良好的精密度与准确性。

本文译自岛津全球应用开发中心应用报告 Analysis of Residual Solvents in Pharmaceuticals An Analysis Method for Class 2 Solvents (Water-Soluble Samples) Unsuitable to Headspace GC Methods

四、药用包材中残留溶剂的检测

作为药品生产不可缺少的环节之一，药用包材对药品的质量起着十分重要的作用，随着法规监管审查力度的不断增加，药物包材的安全性研究日益受到全球医药行业的重视。

药品的包装材料通常采用的是高分子材料和金属薄膜等，这些材料在生产的过程中容易残留一些溶剂，另外药品包材在印刷的过程中也会由油墨引入一些溶剂的残留。这些沸点较低的溶剂通常易挥发，有很大可能直接向药物迁移，对人体健康造成损害。因此，对药品包材中的残留溶剂进行检测对于药品质量的控制来说非常必要。

本章介绍了使用顶空进样器、气相色谱、气相色谱质谱联用仪检测原料药中多种残留溶剂的检测方法，供分析人员参考。

HS-GC/MS 测定多层共挤膜中苯乙烯单体残留

摘要: 本文利用岛津公司 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪结合顶空 HS-20 建立了一种医用多层共挤膜中残留苯乙烯单体的测定方法。该方法使用内标法定量, 以苯乙烯-D8 为内标, 在 0.8~40 ng 浓度范围内先线性关系良好, 相关系数 R^2 为 0.9992, 检出限为 0.13 ng。平行检测七份 4.0 ng 标液, 峰面积比 RSD% 为 5.66 %。测试了两份样品, 均检出苯乙烯, 在其中一份样品中加标 20 ng/g, 平均回收率为 99.3 %。该方法操作简单、灵敏度高、准确性好, 可以很好的应用于医用材料多层共挤膜中苯乙烯单体残留的测定。

关键词: 气相色谱质谱联用仪 顶空进样 多层共挤膜 苯乙烯单体

多层共挤膜是指直接采用3种以上塑料粒子(或塑料粉末)作为原料, 通过几台挤出机分别使每种塑料熔融塑化后, 进入同一个口模中(或通过分配器, 将各挤出机所供给的塑料汇合以后供入口模), 然后经过进一步加工处理, 制成的多层复合薄膜。多层共挤膜充分利用各种不同性能的塑料原料, 可得到优良的性能, 如: 阻隔性好、强度和耐穿刺性高、热封性好等。目前该类材料很重要的一个用途就是用于医药产品的包装, 如血液制品、生物制品以及输液剂的包装袋。

常用于制造医用包装材料的多层共挤膜有三层共挤膜与五层共挤膜, 其主要成分为聚丙烯与苯乙烯、乙烯、丁烯按不同比例混合的共聚物。多层共挤膜在生产过程中苯乙烯单体往往会有所残留, 当这些材料用于医药产品的包装时则苯乙烯单体就可能迁移至医药产品中。苯乙烯单体是国际卫生组织确认的2B类致癌物, 毒性较大, 对人体肝细胞有致癌作用, 因此非常有必要控制医用多层共挤膜中的苯乙烯含量。

苯乙烯的检测可采用气相色谱法, 也可采用气相色谱质谱法, 但采用气质方法可以获得更高的检测灵敏度。本文采用岛津GCMS-QP2020 NX气质联用仪结合顶空HS-20建立了医用多层共挤膜中苯乙烯单体的检测方法。该方法操作简单、灵敏度高、准确性好, 可以很好的应用于医用多层共挤膜中苯乙烯单体残留的测定。

1. 实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2020 NX 气相色谱-质谱联用仪

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

顶空条件

平衡温度: 150°C

平衡时间: 30 min

样品流路温度：160°C

样品瓶加压气压：160 kPa

传输线温度：160°C

GC 循环时间：30 min

GC-MS 条件

色谱柱：SH-Rxi-624Sil MS, 30 m×0.25

分流比：10

mmID×1.4 μm

离子化方式：EI

柱温程序：45°C(1 min)_8°C/min_ 130°C
20°C/min 220°C(5 min)

离子源温度：230°C

色谱质谱接口温度：250°C

流速控制方式：恒线速度方式

检测器电压：调谐电压+0.1 kV

线速度：47.2 mL/min

采集模式：SIM，离子信息见表

2. 样品前处理

将样品剪成约0.2 cm x 0.2 cm的小片，精确称取0.2 g置于20 mL顶空瓶中，再加入苯乙烯-D8内标溶液（500 ng/mL）20 μL，迅速密封顶空瓶，上机待测。

3. 结果与讨论

3.1 苯乙烯及内标标准谱图

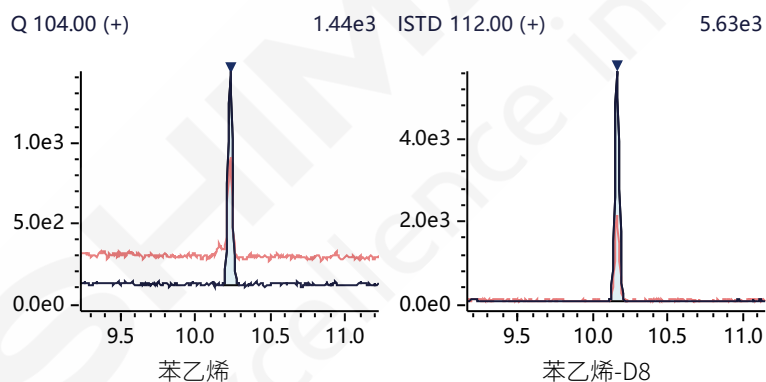


图 1. 苯乙烯及苯乙烯-D8 质量图（苯乙烯：2 ng，苯乙烯-D8：10 ng）

表 1. 苯乙烯及内标组分信息

No.	中文名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	定性离子 (m/z)
1	苯乙烯	Styrene	100-42-5	10.234	104	78, 103
2	苯乙烯-D8	Styrene-D8	19361-62-7	10.161	112	110

3.2 标准曲线和检出限

分别配制40、100、200、300、500、800、1000、2000 ng/mL苯乙烯标准溶液和500 ng/mL苯乙烯-D8标准溶液，溶剂均为甲醇。取8个顶空瓶，分别加入对应浓度的苯乙烯标液20 μL以及苯乙烯-D8标液20 μL，立即密封，顶空进样。以苯乙烯与内标的含量比为横坐标，

峰面积比为纵坐标做标准曲线，相关系数 R^2 为0.9992，标准曲线如图2所示。根据40 ng/mL 标液数据（顶空瓶中苯乙烯含量为0.8 ng），以3倍信噪比（ASTM）计算苯乙烯检出限为0.13 ng。

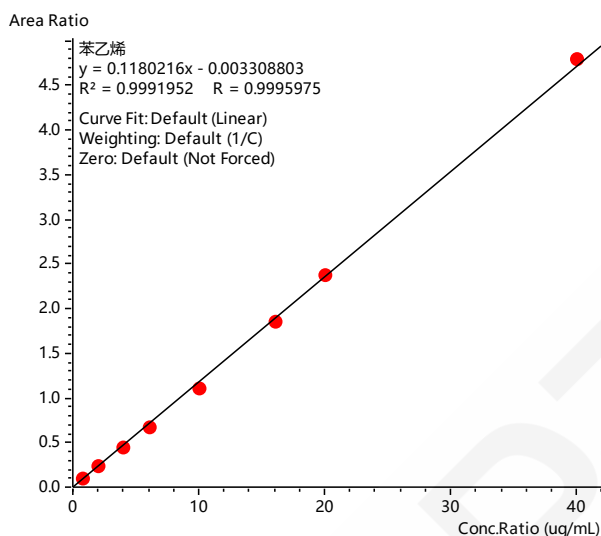


图 2. 苯乙烯标准曲线

3.3 重复性实验

取7个顶空瓶，每个顶空瓶中加入200 ng/mL苯乙烯标液 20 μ L和苯乙烯-D8标液 20 μ L，立即密封，上机测试，考察重复性，测定结果见表2

表2. 苯乙烯重复性结果

峰面积比1	峰面积比2	峰面积比3	峰面积比4	峰面积比5	峰面积比6	峰面积比7	平均	RSD(%)
0.4502	0.4326	0.4234	0.4857	0.4717	0.4449	0.4163	0.4464	5.66

3.4 样品测试及加标回收率

测试两种多层共挤膜，一份为三层共挤膜，另一份为五层共挤膜。两种样品均检出了一定量的苯乙烯，检测结果如表3所示。将三层共挤膜作为加标对象，加标20 ng/g进行加标实验，平行测试三次，平均回收率为99.3%，测试结果如表4所示。

表 3. 三层共挤膜及五层共挤膜检测结果

样品名	测试结果 (ng/g)		
	测试 1	测试 2	平均值
三层共挤膜	8.8	9.2	9.0
五层共挤膜	102.9	103.2	103.0

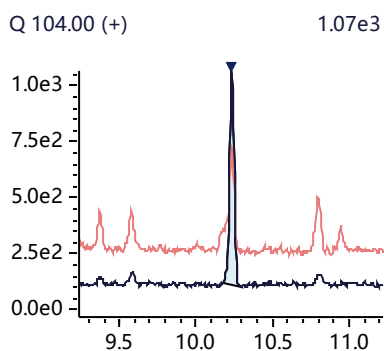


图3. 三层共挤膜色谱图

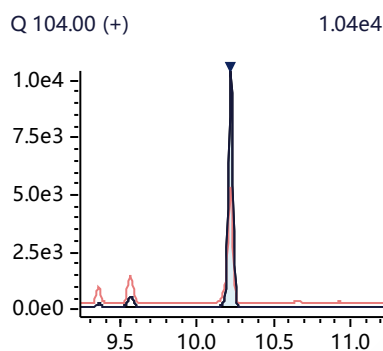


图4. 五层共挤膜色谱图

表 4. 三层共挤膜添加回收率检测结果

本底值 (ng/g)	加标量 (ng/g)	加标后测试值 (ng/g)	回收率%	平均回收率%
9.0	20	29.9	104.5	99.3
9.0	20	27.9	94.5	
9.0	20	28.8	99.0	

4. 结论

本文利用岛津公司 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪结合顶空 HS-20 建立了一种医用多层共挤膜中残留苯乙烯单体的测定方法。该方法使用内标法定量，以苯乙烯-D8 为内标，在 0.8~40 ng 浓度范围内先线性关系良好，相关系数 R^2 为 0.9992，检出限为 0.13 ng。平行检测六份 4.0 ng 标液，峰面积比 RSD% 为 5.66 %。测试了两份样品，均检出苯乙烯，在其中一份样品中加标 20 ng/g，平均回收率为 99.3 %。该方法操作简单、灵敏度高、准确性好，可以很好的应用于医用材料多层共挤膜中苯乙烯单体残留的测定。

HS-GC/MS 检测药品包材中溶剂残留

摘要: 本文利用岛津公司的 HS-20 顶空自动进样器和 GCMS-QP2010 Ultra 气质联用仪,建立了药品包材中溶剂残留的测定方法。该方法灵敏度高,操作简单,可用于药品包材中溶剂残留的快速定性定量测定。

关键词: HS-20 顶空自动进样器 气相色谱质谱联用仪 药品包材 溶剂残留

药品的包装材料通常采用的是高分子材料和金属薄膜等,这些材料在生产的过程中容易残留一些溶剂,另外药品包材在印刷的过程中也会由油墨引入一些溶剂的残留,而这些包装材料又是直接与药品接触的,如果药品受到污染会对人们生命安全构成威胁。因此,对药品包材中的溶剂残留进行检测,对于药品质量的控制来说是非常必要的。国家食品药品监督管理局发布的《药品包装用复合膜、袋通则》(文号为 YBB00132002)就规定了药品包材的溶剂残留总量应当 $\leq 10.0\text{mg}/\text{m}^2$,其中苯类含量 $\leq 3.0\text{mg}/\text{m}^2$,并提供了气相色谱的方法。本文应用岛津公司的 HS-20 顶空进样器和 GCMS-QP2010 Ultra 气质联用仪建立了分析药品包材中十六种溶剂残留的方法,该方法灵敏度高,操作简单,可用于药品包材中溶剂残留的快速定性定量测定。

1. 实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2010 Ultra 气相色谱-质谱联用仪

HS-20 顶空进样器

1.2 分析条件

HS-20 条件:

恒温炉温度: 80°C , 恒温时间: 30min

加压平衡时间: 0.1min, 平衡压力: 70kPa

样品流路温度: 160°C ,

进样时间: 0.5min,

传输线温度: 170°C

GC 循环时间: 25min

GCMS 条件:

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

接口温度: 230°C

柱温程序:

离子源温度: 230°C

$35^{\circ}\text{C}(2\text{min})_20^{\circ}\text{C}/\text{min}_220^{\circ}\text{C}(.5\text{min})$

离子化方式: EI

进样方式: 分流, 分流比: 10:1

采集方式: SIM

载气控制方式: 恒线速度 $36.0\text{ cm}/\text{sec}$

1.3 样品前处理

裁取一定面积样品，剪碎置于 20ml 顶空瓶中，密封后待测。

2. 结果与讨论

2.1 标准谱图

配制 10000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 标准储备溶液，稀释至 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，加入 10 μL 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标准溶液（绝对量 5 μg ）至顶空瓶中，立即密封，进行顶空进样质谱全扫描分析，所得标准 TIC 图如图 1。各种组分的保留时间、CAS 号、目标离子等见表 1。

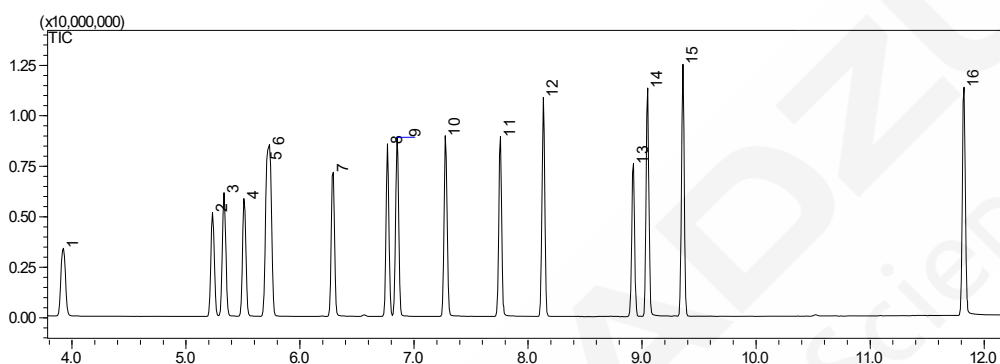


图 1. 5 μg 标准品 TIC 图

表 1 组分相关信息

No.	组分	保留时间	CAS	目标离子	参考离子 1	参考离子 2
1	甲醇	3.915	67-56-1	31	32	29
2	丙酮	5.228	67-64-1	43	58	42
3	异丙醇	5.329	67-63-0	45	43	29
4	乙腈	5.504	75-05-8	41	40	39
5	二氯甲烷	5.702	75-09-2	49	84	86
6	2-甲基-2-丙醇	5.732	75-65-0	59	31	41
7	1-丙醇	6.281	71-23-8	31	29	42
8	乙酸乙酯	6.761	79-20-9	43	29	45
9	2-丁醇	6.846	78-92-2	45	59	31
10	2-甲基-1-丙醇	7.27	78-83-1	43	41	42
11	1-丁醇	7.751	71-36-3	56	31	41
12	正丙酸乙酯	8.128	109-60-4	43	61	73
13	甲苯	8.917	108-88-3	91	92	65
14	1-戊醇	9.04	71-41-0	42	55	41
15	乙酸丁酯	9.351	123-86-4	43	56	41
16	2-乙基-1 己醇	11.815	104-76-7	57	41	43

2.2 标准曲线&重复性

将标准储备液稀释至 1、2、5、10、20、50、100、200、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，分别加入 10 μL 至顶空瓶中，对应的各溶剂的加标量为 0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5 μg ，所

得标准曲线如图 2。由于篇幅所限，仅列出部分组分标准曲线。线性相关系数、0.2 μg 加标样品 3 次测定的 RSD 值以及根据 0.02 μg 加标样品计算所得检出限(3S/N)见表 2。

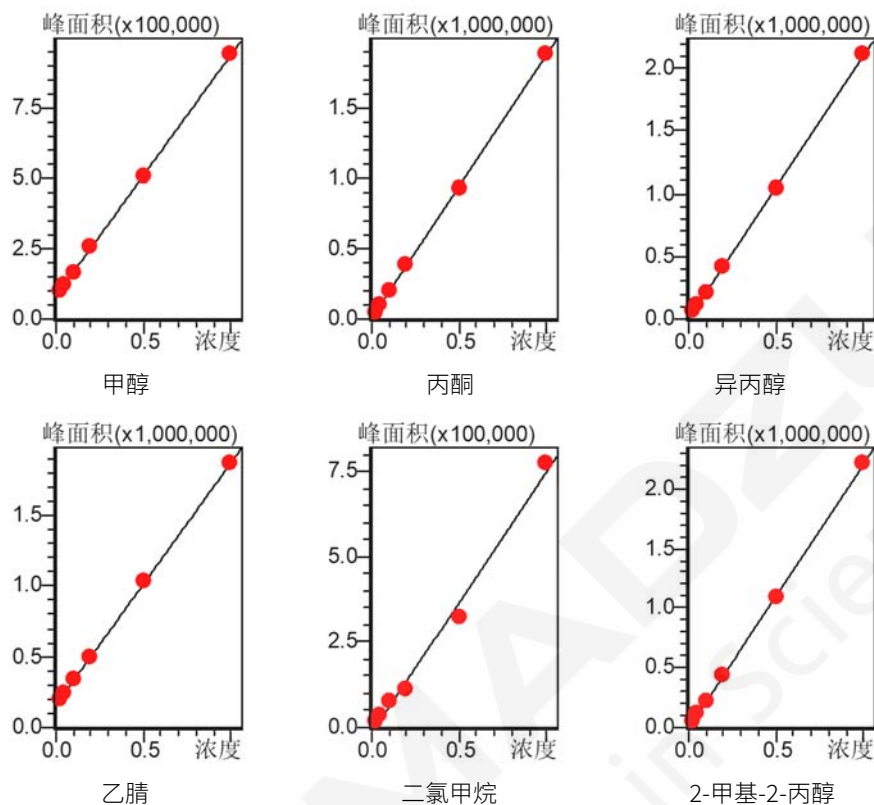


图 2. 部分组分标准曲线

表 2 相关系数、RSD 及检出限

No.	组分	相关系数	峰面积 RSD%	保留时间 RSD%	检出限(μg)
1	甲醇	0.9999	1.04	0.01	0.0002
2	丙酮	0.9999	3.72	0.01	0.0007
3	异丙醇	0.9999	1.81	0.00	0.0001
4	乙腈	0.9999	3.30	0.01	0.0001
5	二氯甲烷	0.9953	8.20	0.00	0.0002
6	2-甲基-2-丙醇	0.9999	3.22	0.01	0.0002
7	1-丙醇	0.9998	3.04	0.00	0.0004
8	乙酸乙酯	0.9999	4.52	0.01	0.0028
9	2-丁醇	0.9998	3.39	0.00	0.0191
10	2-甲基-1-丙醇	0.9998	3.22	0.01	0.0211
11	1-丁醇	0.9999	6.77	0.00	0.0005
12	正丙酸乙酯	0.9998	4.92	0.01	0.0002
13	甲苯	0.9876	11.69	0.01	0.0002
14	1-戊醇	0.9994	5.77	0.01	0.0005
15	乙酸丁酯	0.9996	5.20	0.01	0.0004
16	2-乙基-1-己醇	0.9995	8.89	0.01	0.0001

2.3 实际样品及添加回收结果

选取一种胶囊包装材料作为实际样品,进行3次平行测试,每个样品取1.6cm×2.7cm,以标准曲线最低点为0.02μg计算,样品测定的定量限为46.30μg/m²。测试所得结果见表3。

表3 胶囊包装材料测试结果

No.	组分	样品 1-1	样品 1-2	样品 1-3	平均值	RSD%
1	甲醇	0.12	0.11	0.10	0.11	5.89
2	丙酮	0.03	0.03	0.03	0.03	11.73
3	异丙醇	0.03	0.03	0.03	0.03	4.07
4	乙腈	N.D	N.D	N.D	-	-
5	二氯甲烷	0.02	0.02	0.02	0.02	0.77
6	2-甲基-2-丙醇	N.D	N.D	N.D	-	-
7	1-丙醇	N.D	N.D	N.D	-	-
8	乙酸乙酯	0.13	0.14	0.11	0.12	10.25
9	2-丁醇	N.D	N.D	N.D	-	-
10	2-甲基-1-丙醇	0.21	0.20	0.23	0.21	7.53
11	1-丁醇	0.07	0.06	0.07	0.07	5.27
12	正丙酸乙酯	N.D	N.D	N.D	-	-
13	甲苯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.60
14	1-戊醇	0.02	0.02	0.02	0.02	1.21
15	乙酸丁酯	N.D	N.D	N.D	-	-
16	2-乙基-1-己醇	0.22	0.25	0.23	0.23	5.43

再选取一种冲剂包装袋作为实际样品,进行2次平行测试每个样品面积为4.5cm×5cm,计算得定量限为8.89μg/m²。所得结果见表4。

表4. 冲剂包装袋测试结果

No.	组分	样品 2-1	样品 2-2	平均值
1	甲醇	0.06	0.07	0.07
2	丙酮	N.D	N.D	N.D
3	异丙醇	N.D	N.D	N.D
4	乙腈	N.D	N.D	N.D
5	二氯甲烷	0.03	0.03	0.03
6	2-甲基-2-丙醇	N.D	N.D	N.D
7	1-丙醇	N.D	N.D	N.D
8	乙酸乙酯	N.D	N.D	N.D
9	2-丁醇	N.D	N.D	N.D
10	2-甲基-1-丙醇	N.D	N.D	N.D
11	1-丁醇	0.02	0.02	0.02
12	正丙酸乙酯	N.D	N.D	N.D
13	甲苯	0.05	0.06	0.05

14	1-戊醇	0.02	0.02	0.02
15	乙酸丁酯	N.D	N.D	N.D
16	2-乙基-1 己醇	0.02	0.02	0.02

3.结论

采用岛津公司 HS-20 顶空进样器结合气相色谱质谱联用仪 (GCMS-QP2010 Ultra) 分析医药包材中的溶剂残留, 方法操作简单, 取样量少, 灵敏度高。本方法可以用于医药包材中溶剂残留的检测。



HS-GC 测定口服液体药用 PET 瓶中乙醛残留量

摘要: 本文利用 AOC-5000 顶空自动进样器和 GC-2010 Plus 气相色谱仪, 建立了口服液体药用 PET 瓶中乙醛残留量的测定方法。在标准曲线浓度范围 1.2~12 mg/kg 内, 线性良好, 相关系数为 0.9997; 峰面积重现性良好, RSD 为 2.16%。该方法灵敏度高, 操作简单, 可用于口服液体药用 PET 瓶中乙醛残留的快速定性定量测定。

关键词: 顶空 气相色谱仪 PET 瓶 乙醛

聚对苯二甲酸乙二醇酯 (Polyethylene Terephthalate, 简称 PET) 是一种热塑性线性聚酯, 典型的高结晶性聚合物。其具有无毒、无味、重量轻、透明度高、强度高、不易碎、耐压性能良好、气密性能良好、化学性能稳定等优点, 主要用于药品、饮料、食用油、调味品、化妆品、洗涤剂等液体的包装。PET 加工成型过程中会产生乙醛副产物, 放置过程中随着环境温度升高也会释放出乙醛, 乙醛易溶于水, 摄入可能会对人体神经系统和幼儿发育造成不利影响。

为了监控 PET 瓶对人体的潜在危害, 国家药包材标准 YBB001022002-2015《口服液体药用聚酯瓶》中规定乙醛残留量不得超过千万分之二。

本文参考国家药包材标准 YBB00282004-2015《乙醛测定法》中提出的顶空/气相色谱法, 建立了一种顶空进样测定口服液体药用 PET 瓶中的乙醛残留量的方法。顶空进样法采用气体进样, 不需要有机溶剂提取, 方法操作简单, 灵敏度高, 检出限低, 且适用性强。

1 实验部分

1.1 仪器

AOC-5000 顶空自动进样器、GC-2010 Plus 气相色谱仪

1.2 分析条件

AOC-5000 条件:

平衡温度: 70°C

振荡速度: 250 rpm

进样针温度: 80°C

进样量: 1 mL

平衡时间: 30 min

GC 条件:

色谱柱: Stabil-wax, 30 m×0.2 mm×0.25 μm

进样口温度: 250°C

柱温程序: 50°C (1 min) _5°C/min_70°C_30°C/min_150°C (2 min)

进样方式: 分流, 分流比 30:1

载气: N₂

载气控制方式: 恒线速度, 26.1 cm/sec

FID 检测器温度：250°C

1.3 样品前处理

样品打碎成约 6 mm 的小块，液氮冷冻约 10 min 后粉碎，过 40 目筛网，准确称取 0.5 g 样品，置于 20 mL 顶空瓶中，迅速加盖密封。

2 结果讨论

2.1 标准谱图

乙醛标准色谱图如图 1 所示。

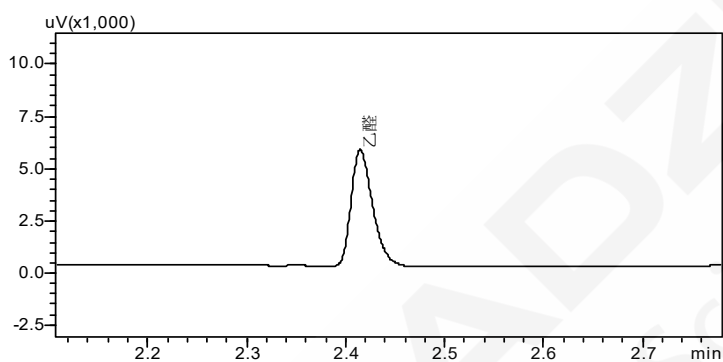


图 1 乙醛标样色谱图 (6 μ g)

表 1 组分中英文名称、CAS 号和保留时间

No.	保留时间 (min)	化合物	英文名称	CAS 号
1	2.4150	乙醛	Acetaldehyde	75-07-0

2.2 标准曲线

使用二次蒸馏水配制 1000 μ g/mL 乙醛标准溶液，分别吸取 0.6、1、2、4、6 μ L 迅速转移到 20 mL 顶空瓶中，得到折算浓度分别为 1.2、2、4、8、12 mg/kg 的混标系列，以折算浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，制作标准曲线如下所示。

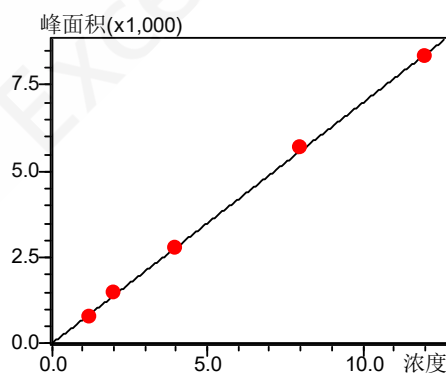


图 2 乙醛标准曲线

2.3 检出限及重现性

根据折算浓度 1.2 mg/kg 标准溶液数据，计算方法检出限 (3 倍信噪比计算)，乙醛最低检出限见表 2。折算浓度 4 mg/kg 标准溶液平行进样 3 次，计算峰面积 RSD% 以考察重复性，结果如表 2 所示。

表 2 组分检出限及峰面积重现性 (n=3)

No.	化合物	相关系数	检出限 (mg/kg)	%RSD
1	乙醛	0.9997	0.03	2.16

2.4 回收率

将乙醛标液添加到实际样品中, 样品中加标浓度为 2 mg/kg。在 2 mg/kg 加标水平下, 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	检测结果 (mg/kg)	回收率
1	乙醛	8.96	100.7%

3 结论

AOC-5000 液体/顶空/SPME 三位一体自动进样装置可用于固体和液体样品中的挥发性成分的分析。GC-2010 Plus 气相色谱仪具有先进的电子流量控制系统 AFC, 并可以实现独有的载气恒线速度控制方式, 快速确定分析条件。本方法操作简单, 在 2 mg/kg 加标水平下样品加标回收率为 100.7%, 适用于口服液体药用 PET 瓶中乙醛残留量的快速检测。

HS-GC 测定固体药品泡罩包装中的氯乙烯单体残留量

摘要: 本文利用顶空-气相色谱仪,建立了固体药品泡罩包装中氯乙烯单体残留量的测定方法。在0.1~2.0 mg/kg标准曲线浓度范围内线性关系良好,相关系数 r 为0.9996;峰面积重现性良好,RSD为2.8%。该方法可用于固体药品泡罩包装中氯乙烯单体残留的快速定性定量测定。

关键词: 固体药品泡罩包装 氯乙烯单体 顶空进样 气相色谱仪

近年来,随着人们对药品安全的重视程度提高,药品包材尤其是与药品直接接触材料的安全性也越来越受关注,如固体药品泡罩包装、医疗血袋等常用的聚氯乙烯塑料中的氯乙烯单体残留。2017年10月27日,世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物中,氯乙烯列于一类致癌物清单中。其可诱发人类多种肿瘤,尤其是肝细胞癌和肝脏以外的消化系统肿瘤等。因此,对药品直接接触材料中的氯乙烯单体残留量进行监控对保证药品质量安全具有非常重要的意义。

国家药包材标准 YBB002122005-2015《聚氯乙烯固体药用硬片》中规定以聚氯乙烯树脂为主要原料制成的硬片,用于固体药品(片剂、胶囊剂等)泡罩包装中氯乙烯单体残留量不得超过百万分之一。

本文参考国家药包材标准 YBB00142003-2015《氯乙烯单体测定法》中提出的顶空/气相色谱法,建立了一种顶空进样测定固体药品泡罩包装中氯乙烯单体残留量的方法。顶空进样法采用气体进样,不需要有机溶剂提取,方法操作简单,灵敏度高,检出限低,且适用性强。

1 实验部分

1.1 仪器

HS-20 顶空自动进样器、GC-2010 Plus 气相色谱仪

1.2 分析条件

HS-20 条件:

平衡温度: 70°C

平衡时间: 30 min

定量环温度: 90°C

进样时间: 0.50 min

传输线温度: 120°C

样品瓶加压时间: 0.5 min

GC 条件:

色谱柱: Rtx-Wax, 30 m×0.32 mm×1.0 μm

载气: 氮气

载气控制方式: 恒线速度

柱温程序: 40°C (1 min)

柱流量: 1 mL/min

_2°C/min_60°C_20°C/min_200°C (1 min)

进样方式: 分流, 分流比 5:1

FID 检测器温度: 250°C

1.3 样品前处理

将样品剪成细小颗粒，准确称取 5.0 g 样品于 150 mL 磨口锥形瓶中，按照每克试样加入 10 mL N, N-二甲基乙酰胺的比例向锥形瓶中加入 50 mL N, N-二甲基乙酰胺，立即加盖密封，振荡溶解，待完全溶解后放入 -18°C 冰箱中降温保存备用，测定时从冰箱取出装有样品溶液的锥形瓶，量取 10 mL 样品溶液于顶空瓶中，立即加盖密封，待测。

2 结果讨论

2.1 标准谱图

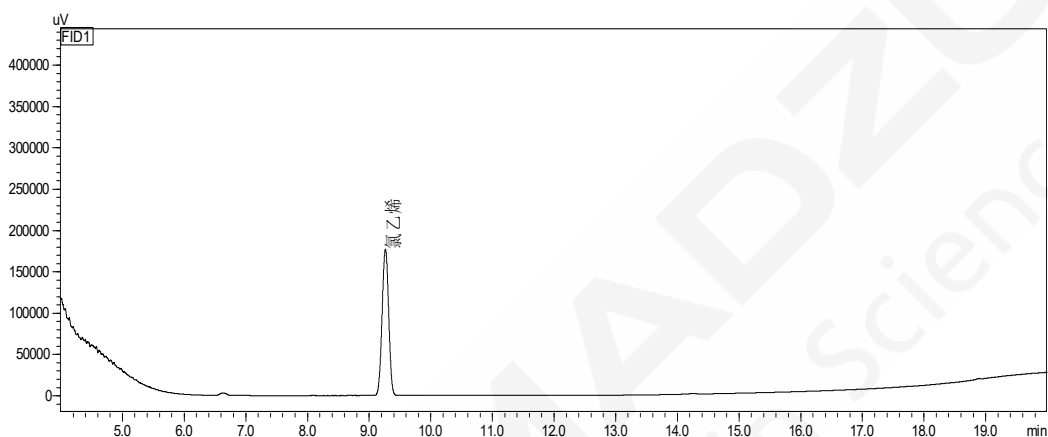


图1 氯乙烯标样色谱图 (1.0 mg/kg)

表1 组分中英文名称、保留时间和CAS号

No.	保留时间 (min)	化合物	英文名称	CAS 号
1	9.264	氯乙烯	Vinyl chloride	75-01-4

2.2 标准曲线

配制 10 mg/mL 的氯乙烯储备液，在 5 个顶空瓶中分别加入 10 mL N, N-二甲基乙酰胺，用微量注射器分别吸取 10、50、100、150 和 200 μL 氯乙烯储备液缓慢注射到顶空瓶中，立即加盖密封，混合均匀，得到 N, N-二甲基乙酰胺中氯乙烯浓度分别为 0.010、0.050、0.100、0.150 和 0.200 $\mu\text{g/mL}$ 。以每

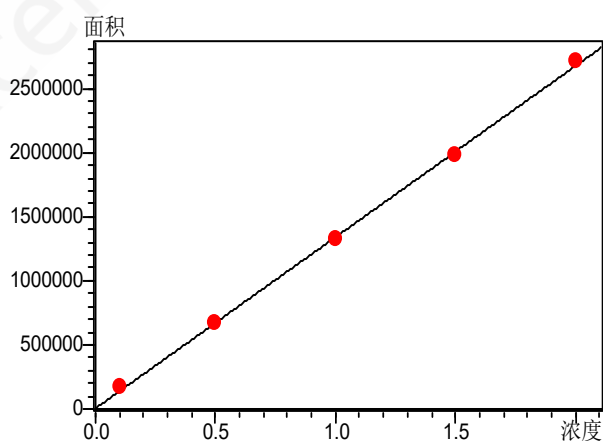


图2 氯乙烯标准曲线

克样品加入 10 mL N, N-二甲基乙酰胺的比例换算得到氯乙烯的浓度分别为 0.1、0.5、1.0、1.5 和 2.0 mg/kg。以折算浓度和横坐标，峰面积为纵坐标，制作标准曲线。结果表明氯乙烯单体在 0.1~2 mg/kg 范围内线性关系良好，线性相关系数均大于 0.999。

2.3 检出限及重现性

根据0.1 mg/kg标准溶液数据，计算方法检出限（3倍信噪比计算），氯乙烯最低检出限为 0.005 mg/kg。取0.1 mg/kg氯乙烯标准溶液连续平行测定5次，计算峰面积RSD% 以考察重现性，结果如表2所示。

表2 组分检出限及峰面积重现性 (n=5)

No.	化合物	相关系数	检出限 (mg/kg)	%RSD
1	氯乙烯	0.9996	0.005	2.8

2.4 回收率

将氯乙烯标液添加到固体药品泡罩包装样品中，按照样品前处理方法制备，样品中加标浓度为0.5 mg/kg，回收率结果见表3。

表3 加标回收率

No.	化合物	检测结果 (mg/kg)	回收率 (%)	%RSD (n=5)
1	氯乙烯	N.D.	87.32	4.9

注：N.D.表示未检出

3 结论

岛津公司HS-20顶空自动进样器配备高精度电子流量控制器AFC，样品瓶从加热炉底部进入，确保了峰面积良好的重复性。GC-2010 Plus气相色谱仪采用先进的流量控制技术，并可以实现独有的载气恒线速度控制方式，在程序升温过程中保持柱效始终在最佳状态。本方法操作简单，在0.5 mg/kg加标水平下样品加标回收率为87.32%，适用于对固体药品泡罩包装中氯乙烯单体残留的定性定量测定。

HS-GC 测定药用复合膜中挥发性有机物

摘要: 本文利用 HS-10 顶空自动进样器和 GC Smart 气相色谱仪,建立了药用复合膜中 14 种挥发性有机物的测定方法。在标准曲线浓度范围 1~50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 内,各组分线性关系良好,相关系数 R 大于 0.9998;峰面积重现性良好,RSD 小于 5.02%。该方法灵敏度高,操作简单,可用于药用复合膜中挥发性有机物的测定。

关键词: HS-10 GC Smart 挥发性有机物 药品复合膜

药包材中的残留溶剂是指药包材原辅材料和生产过程中使用的,但在药包材生产工艺过程中未能完全出去的有机挥发物。由于复合、印刷等工艺过程的存在,药包材中可能残留的挥发性有机物主要包括苯类溶剂(苯、甲苯、乙苯、二甲苯)和其他溶剂(异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯等)。如果采用含有较高溶剂残留的药包材,会对药品的使用带来不安全因素,因此药包材中残留溶剂的控制是影响到药品质量的一项重要指标。

目前,我国正在逐渐规范直接接触药品的药包材质量监督。国家药包材标准 YBB00132002-2015《药用复合膜、袋通则》中规定溶剂残留总量不得超过 5.0 mg/m^2 ,其中苯及苯类溶剂残留量不得检出(小于 0.01 mg/m^2 视为不得检出)。

中国药典 2020 年版通则 0861《残留溶剂测定法》中提出的顶空/气相色谱法,不需要使用有机溶剂提取,操作方便。本文参考此通则将顶空自动进样器与气相色谱仪联用,对测定条件进行优化,建立了药用复合膜中挥发性有机物的测定方法。

1 实验部分

1.1 仪器

HS-10 顶空进样器、GC Smart 气相色谱仪

1.2 分析条件

HS-10 条件:

平衡温度: 80°C

平衡时间: 20 min

定量环温度: 140°C

加压压力: 60 kPa

传输线温度: 150°C

GC Smart 分析条件:

色谱柱: Rtx-624, 60 m \times 0.32 mm \times 1.8 μm

进样方式: 分流,分流比: 10:1

进样口温度: 220°C

载气: N_2

升温程序: 40°C(3 min) $_15^\circ\text{C}/\text{min}_180^\circ\text{C}$ (2 min) $_10^\circ\text{C}/\text{min}_200^\circ\text{C}$ (3 min)

FID 检测器温度: 250°C

1.3 样品制备

取药用复合膜样品，将其用裁纸刀裁成 1 cm×3 cm 大小，放入顶空瓶中密封，待测。

2 结果讨论

2.1 标准谱图

14 种挥发性有机物混标色谱图如图 1 所示。

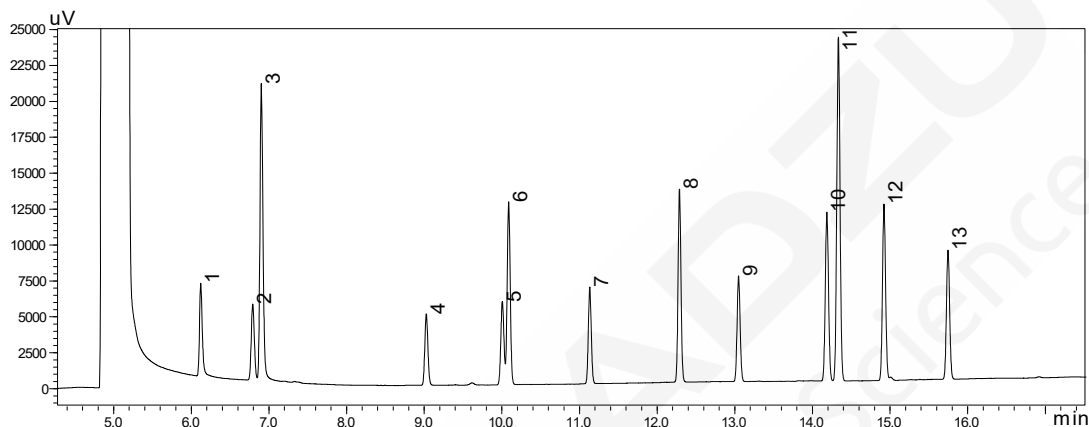


图 1 标准溶液色谱图 (500 ng)

表 1 组分保留时间、中英文名称和 CAS 号

No.	保留时间 (min)	化合物	英文名称	CAS 号
1	6.121	乙醇	Ethanol	64-17-5
2	6.791	丙酮	Acetone	67-64-1
3	6.902	异丙醇	Isopropanol	67-63-0
4	9.026	乙酸乙酯	Ethyl acetate	141-78-6
5	10.006	苯	Benzene	71-43-2
6	10.087	乙酸异丙酯	Isopropyl acetate	108-21-4
7	11.132	乙酸正丙酯	Propyl acetate	109-60-4
8	12.287	甲苯	Toluene	108-88-3
9	13.049	乙酸正丁酯	Butyl acetate	123-86-4
10	14.186	乙苯	Ethylbenzene	100-41-4
11	14.334	对、间二甲苯	p-xylene, m-xylene	106-42-3, 108-38-3
12	14.921	邻二甲苯	o-xylene	95-47-6
13	15.746	环己酮	Cyclohexanone	108-91-4

2.2 标准曲线

使用甲醇配制 1000 $\mu\text{g/ml}$ 标准储备液，稀释至 1、2、5、10、20、50 $\mu\text{g/mL}$ 标准溶液系列。分别准确取 10 μL 迅速转移到 20 mL 顶空瓶中，得到目标化合物绝对量分别为 10、20、50、100、200、500 ng 的混标系列，以质量为横坐标，峰面积为纵坐标，制作标准曲线。因篇幅所限，部分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。

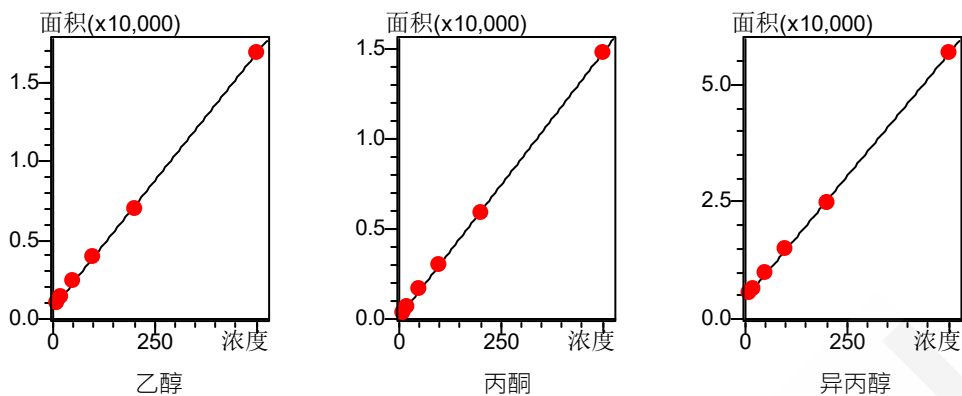


图2 部分化合物标准曲线

2.3 检出限及重现性

根据 1 $\mu\text{g/mL}$ 标准溶液数据, 计算方法检出限 (3 倍信噪比计算), 各组分检出限见表 2。2 $\mu\text{g/mL}$ 标准溶液取 10 μL 迅速转移到 20 mL 顶空瓶中, 重复进样 6 次, 计算峰面积 RSD%以考察重现性。

表 2 各组分检出限及峰面积重现性 (n=6)

No.	化合物	相关系数	检出限 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	RSD%
1	乙醇	0.9999	0.225	5.02
2	丙酮	0.9999	0.520	4.94
3	异丙醇	0.9998	0.044	3.63
4	乙酸乙酯	0.9999	0.799	4.69
5	苯	0.9999	0.690	2.39
6	乙酸异丙酯	0.9998	0.373	2.62
7	乙酸正丙酯	0.9999	0.577	2.39
8	甲苯	0.9999	0.311	3.72
9	乙酸正丁酯	0.9999	0.511	3.02
10	乙苯	0.9999	0.368	4.06
11	对、间二甲苯	0.9998	0.190	1.98
12	邻二甲苯	0.9998	0.369	2.46
13	环己酮	0.9999	0.426	1.56

2.4 实际样品测定

选取几种市售药品的复合膜, 按照样品前处理方法制备, 测试所得结果见表 3。

表 3 药用复合膜样品测试结果及加标回收率

No.	化合物	样品 1 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	样品 2 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	样品 3 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	样品 4 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	样品 5 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)
1	乙醇	4.19	2.12	2.69	3.74	3.4
2	丙酮	8.08	11.87	9.53	9.66	15.93
3	异丙醇	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4	乙酸乙酯	6.2	35.61	5.47	4.88	42.11
5	苯	N.D.	1.42	N.D.	N.D.	2.18
6	乙酸异丙酯	5.52	N.D.	4.96	5.48	N.D.
7	乙酸正丙酯	N.D.	12.84	N.D.	N.D.	17.33
8	甲苯	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9	乙酸正丁酯	13.34	9.4	12.97	13.48	18.33
10	乙苯	14.13	3.31	10.9	10.62	5.57
11	对、间二甲苯	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12	邻二甲苯	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
13	环己酮	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

注：N.D.为未检出。

3 结论

HS-10 顶空自动进样器采用高精度流量控制技术和均一稳定的恒温室控温技术，确保了峰面积良好的重复性。GC Smart 气相色谱仪搭载了 AFM (Advanced Flow Monitoring) 技术，自动计算气体流量和压力，轻松获得流量比和分流比。手动调节机型也可精准设定测量条件，获得精确的测量结果。两者通过 LabSolutions LE 实现全自动化分析。本方法操作简单，适用于药用复合膜中挥发性有机物的定性定量检测。



本公司三条工厂获得 ISO 认证

JQA-0376

⊕ 岛津企业管理 (中国) 有限公司/岛津 (香港) 有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

北京

北京市朝阳区朝外大街16号中国人寿大厦14层
邮政编码: 100020
电话: (010)8525-2310/2312 传真: (010)8525-2531

沈阳

沈阳市青年大街167号北方国际传媒中心11层
邮政编码: 110016
电话: 024-23255577 传真: (024)2325-5577

西安

西安市锦业一路56号研祥城市广场A座501
邮政编码: 710065
电话: 029-62737878 传真: (029) 6273-7879

乌鲁木齐

乌鲁木齐市中山路339号中泉广场14H座
邮政编码: 830002
电话: (0991)230-6271/6272 传真: (0991)230-6273

郑州

郑州市中原路220号裕达国际贸易中心A座20层2011室
邮政编码: 450007
电话: (0371)8663-2981/2983 传真: (0371)8663-2982

上海

上海市徐汇区宜州路180号华鑫慧享城B2栋
邮政编码: 200233
电话: (021)3419-3888 传真: (021)3419-3666

成都

成都市锦江区创意产业商务区三色路38号博瑞·创意成都写字楼
B座12层
邮政编码: 610063
电话: (028)8619-8421/8422 传真: (028)8619-8420

南京

南京市鼓楼区汉中中路2号亚太商务楼27层B座
邮政编码: 210005
电话: (025)8689-0258 传真: (025)8689-0237

重庆

重庆市渝中区青年路38号重庆国贸中心1702座
邮政编码: 400010
电话: (023)6380-6068/6058 传真: (023)6380-6551

武汉

武汉市武昌区临江大道96号武汉万达中心31层3112室
邮政编码: 430060
电话: (027) 5908-0488 传真: (027) 5908-0470

广州

广州市天河区高唐路230号广电智慧大厦
邮政编码: 510656
电话: (020) 3718-3888 传真: (020) 3718-3804

昆明

昆明市青年路432号天恒大酒店 908室
邮政编码: 650021
电话: (0871)6315-2986/2987 传真: (0871)6315-2991

深圳

深圳市福田区天安数码城天展大厦1楼 F2.6-1C
邮政编码: 518040
电话: (0755)8340-2852 传真: (0755)8389-3100

长沙

湖南省长沙市芙蓉区解放西路188号国金中心T1大楼3115室
邮政编码: 410005

香港

香港九龙尖沙咀海洋中心1028室
SUITE 1028, OCEAN CENTRE, HARBOUR CITY,
TSIM SHA TSUI, KOW LOON, HONG KONG
电话: (00852)2375-4979 传真: (00852)2199-7438

用户服务热线电话: 800-8100439
400-6500439

本产品样本所宣传的内容, 以本版本为准
样本中的试验数据除注明外为本公司的试验数据

日本总公司工厂已通过ISO质量·环境管理体系的认证

注: 此样本所有信息仅供参考, 如有变动恕不另行通知