

以 H₂ 为载气分析非水溶性药物中的残留溶剂 (USP467)

01-00177-CN

见小田 裕一、小林 永佑、宫本 彩加

方法优势

- ◆ 使用价格低廉且易于获得的 H₂ 作为载气，有益于削减实验室的成本。
- ◆ 使用 H₂ 载气，可获得 USP 要求的精度。
- ◆ 利用氢传感器，可安全使用 H₂ 载气。
- ◆ 通过使用最新的顶空进样器 HS-20 NX，可稳定测定药物残留溶剂。

前言

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。

本文中介绍依据 USP (美国药典) 通则 <467> 残留溶剂，使用 H₂ 载气，利用 HS-20 NX 对非水溶性样品中一类与二类残留溶剂进行分析的结果。

* 因确认装置性能，分析样品可能采取与 USP 不同的制备法。

仪器配置和分析条件

气相色谱仪 Nexis GC-2030 和岛津顶空进样器 HS-20 NX 联用，使用方法 A 检测了在 USP (美国药典) 通则 <467> 残留溶剂中记载的一类及二类标准溶液。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

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。

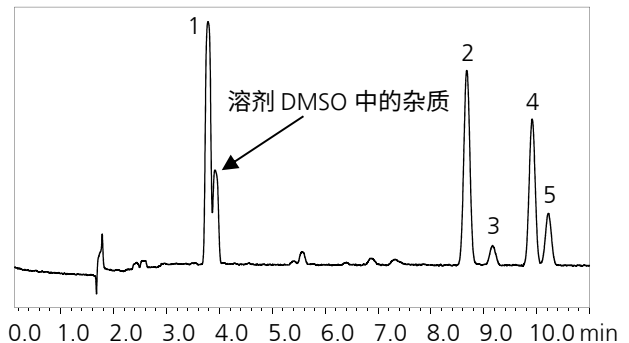


图 1 使用方法 A 检测的一类溶剂标准溶液的色谱图 (非水溶性样品)

 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 比* ¹ (n=4)	相对标准偏差 %* ¹ (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

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* ¹ (n=4)	相对标准偏差 %* ¹ (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

*¹ S/N 比和相对标准偏差为参考值，并非保证值。

■ 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。

* 图中所示的分离度的值为参考值，并非保证值。

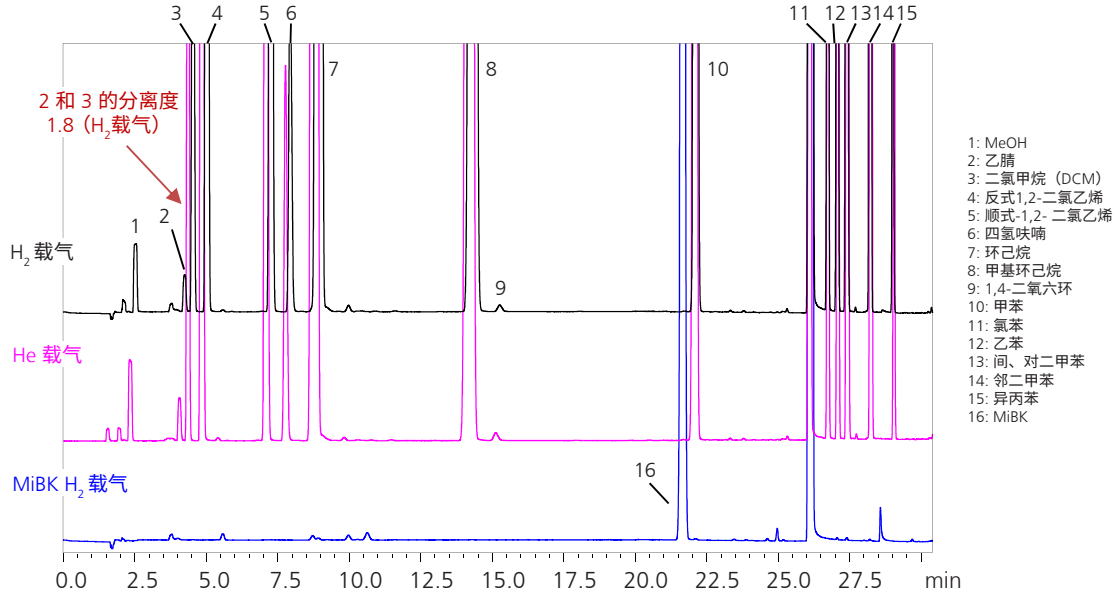


图 2 使用方法 A 检测的 2A 类溶剂标准溶液的色谱图（非水溶性样品）

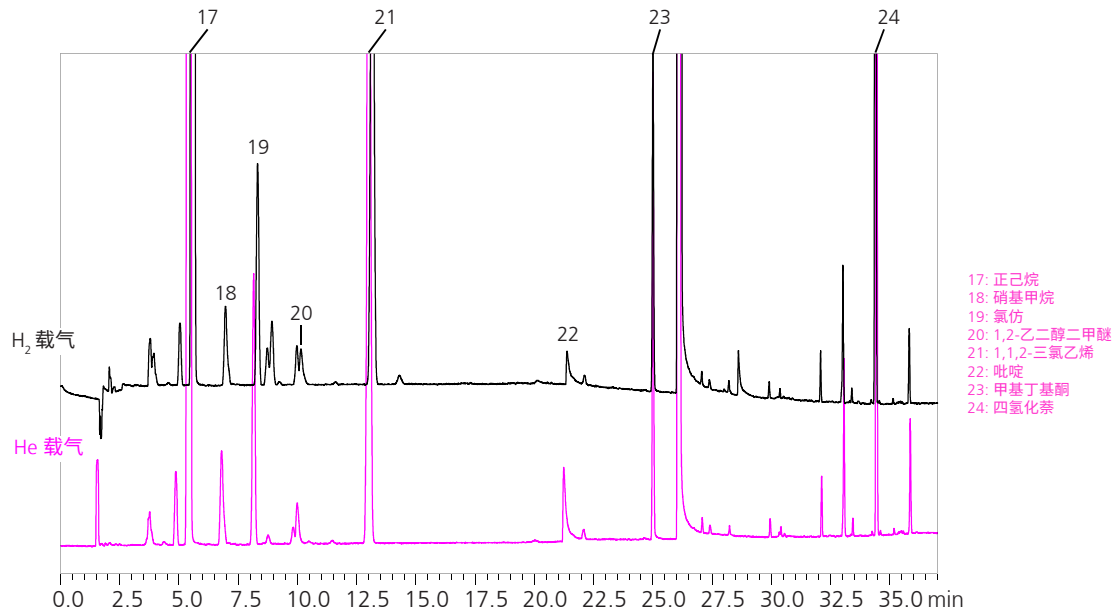


图 3 使用方法 A 检测的 2B 类溶剂标准溶液的色谱图（非水溶性样品）

■ 总结

使用 H₂ 载气获得了满足 USP（美国药典）通则 <467> 及 USP Chapter<1467> 中要求的精度。Nexis GC-2030 中搭载了氢传感器，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。

使用 N₂ 作为载气分析非水溶性药物中的残留溶剂请参照应用报告 No.G326。

岛津应用云



Nexis 是岛津制作所株式会社或其相关公司在日本及其他国家的商标。

Rxi 是 Restek Corporation 在美国及其他国家的商标或注册商标。



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>

用户服务热线电话：800-810-0439
400-650-0439

免责声明：

* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售；
* 本资料中的所有信息仅供参考，不予任何保证。
如有变动，恕不另行通知。

第一版发行日：2021 年 6 月