

# GCMS 结合 HS-20 顶空进样器测定药品中溶剂残留

## GCMS-150

**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。根据 2010 版国家药典，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。

2010 版中国药典中提供的测定方法为顶空进样和溶液直接进样。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。

## 实验部分

### 1.1 仪器

HS-20 顶空自动进样器（岛津公司）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 $^{\circ}\text{C}$

定量环温度：110 $^{\circ}\text{C}$ ，传输线温度：120 $^{\circ}\text{C}$

平衡时间：30 min，进样时间：1 min

GCMS 条件：

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

柱温程序：40 $^{\circ}\text{C}$  ( 6 min ) \_ 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  \_ 200 $^{\circ}\text{C}$  ( 2 min )

进样方式：分流，分流比：10:1

载气：氦气

载气控制方式：恒线速度，35.0 cm/sec

接口温度：230 $^{\circ}\text{C}$

离子源温度：200 $^{\circ}\text{C}$

离子化方式：EI

采集方式：SCAN

质量数范围：29~300

### 1.3 样品前处理

精密称取 1 g 左右样品，用 10mL 水充分溶解，加入 1 g 氯化钠后密封，待测。

## 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。

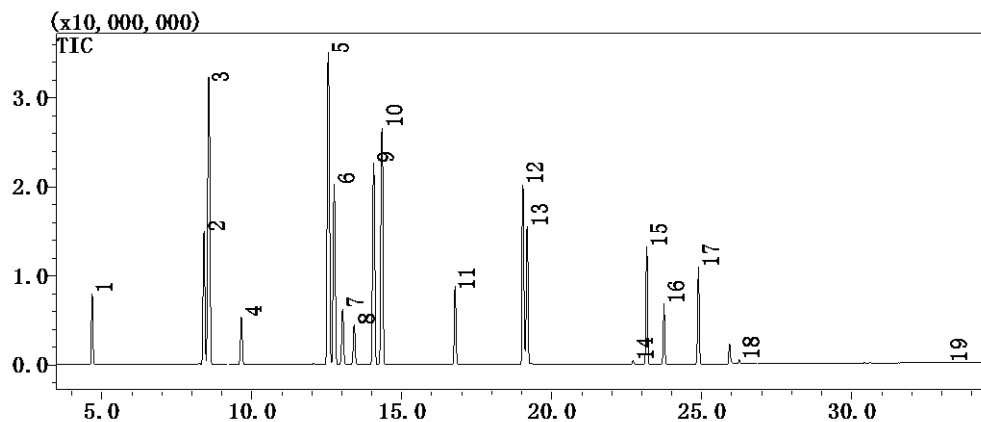


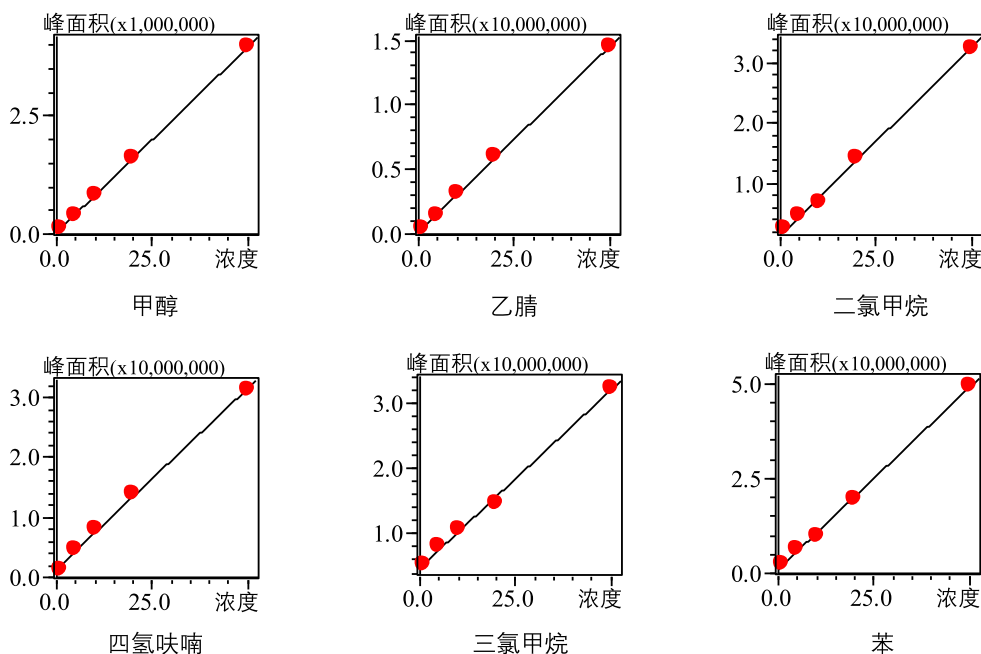
图1 溶剂混标总离子流图

表1 组分保留时间、中英文名称和 CAS 号

No.	保留时间 (min)	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-Dimethylacetamide	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  $\mu\text{g/mL}$  溶液中分别吸取 0.1、0.5、1、2 和 5 mL，用纯水定容到 10 mL，转移到 20 mL 顶空瓶中，加入 1 g 氯化钠，得到浓度分别为 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0  $\mu\text{g}$  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。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  $\mu\text{g}$  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.	化合物名称	相关系数	检出限 (ng/g)	%RSD	No.	化合物名称	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（市售小儿氨酚烷胺颗粒，感冒灵颗粒，急支糖浆），按照样品前处理方法制备，样品中加标浓度分别为 0.5  $\mu\text{g}$ 。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	小儿氨酚烷胺颗粒		感冒灵颗粒		急支糖浆	
		检测结果 ( $\mu\text{g/g}$ )	回收率%	检测结果 ( $\mu\text{g/g}$ )	回收率%	检测结果 ( $\mu\text{g/g}$ )	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

## 结论

采用岛津公司 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 0.1~5  $\mu\text{g}$  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。