

# 顶空 -GCMS 法测定药物中水合肼含量

## GCMS-231

**摘要：**本文采用岛津的 HS-20 顶空自动进样器与 GCMS-QP2020 气质联用仪，建立了药物中水合肼的分析方法。在 0.01~0.2  $\mu\text{g/mL}$  浓度范围内线性良好，相关系数为 0.9991。0.02  $\mu\text{g/mL}$  标准溶液连续测定 5 次，峰面积 RSD 为 1.97%。样品高低浓度加标回收率为 78.2~118.3%，能满足日常检测的要求。

**关键词：**GCMS 顶空水合肼

肼是一种无色发烟的、具有腐蚀性和强还原性的液体化合物。一般用作制药原料，如合成氨基脲、异烟肼、呋喃西林、百生肼等。肼的水合物称为水合肼 ( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )，是塑料、橡胶发泡剂的原料，是异烟肼等药物的原料。肼在药物中一般以水合肼形式存在。

肼极毒。对眼睛有刺激作用，能引起延迟性发炎，对皮肤和粘膜也有强烈的腐蚀作用。欧洲药典和美国药典中列出了部分以肼作为原料的药物中肼的允许限值，肼的允许限值从 1 ppm 到 1000 ppm，对检测方法的灵敏度要求有一定差异。在药物溶剂残留检测研究中，建

立一种快速、简便、高灵敏的检测方法来监测药物生产过程中肼的残留量显得愈加紧迫。

目前对水合肼的分析方法有高效液相色谱法、流动注射化学发光分析法、荧光法等。气相色谱对水合肼分析一般采用直接和衍生法。本文用乙酸丙酮作为萃取剂和衍生化试剂，利用岛津 HS-20 顶空进样器与 GCMS-QP2020 气质联用仪，采用超声萃取的方法，对药物中残留的水合肼进行了分析，在萃取的同时完成了衍生，灵敏度高，选择性好，样品前处理简单。

## 实验部分

### 1.1 仪器

HS-20 顶空自动进样器

岛津 GCMS-QP2020 气质联用仪

### 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：15 min

进样时间：0.5 min

进样量：1.0 mL

GCMS 条件：

色谱柱：SH-Rtx-wax, 30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25  $\mu\text{m}$

柱温程序：40 $^{\circ}\text{C}$  (5 min)\_15 $^{\circ}\text{C}$  /min\_220 $^{\circ}\text{C}$  (1 min)

载气线速度：36.1 cm/sec

进样方式：分流，分流比：10:1

离子源温度：230 $^{\circ}\text{C}$

色谱质谱接口温度：250 $^{\circ}\text{C}$

采集模式：SIM 模式，选择离子：56、97、112

### 1.3 样品前处理

样品磨细，准确称取 0.01 g 样品于 20 mL 顶空瓶中，加入 100  $\mu\text{L}$  乙酸丙酮 (V: V=1: 10)，静置，待样品充分溶解，再加入 4.90 mL 饱和氯化钠水溶液，超声 15 min。样品冷却后加入 25  $\mu\text{L}$  50% NaOH 水溶液，混匀，顶空进样，经 GCMS 分析。

## 结果讨论

### 2.1 标准色谱图

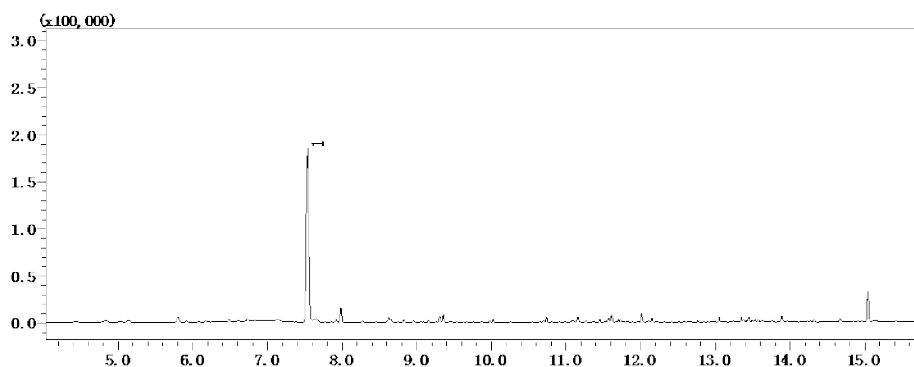


图1 标准溶液色谱图 (0.04  $\mu\text{g/mL}$ )

表1 水合肼保留时间及选择离子

No.	中文名称	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	定性离子 (m/z)
1	水合肼	7.540	112	56、97

### 2.2 标准曲线

使用 (V: V/1: 10) 乙酸丙酮配制 10.0  $\mu\text{g/mL}$  水合肼标准使用液, 超声 15 min。分别取适量超声后的 10.0  $\mu\text{g/mL}$  水合肼标准使用液, 采用饱和氯化钠溶液定容至 5.0 mL, 配制成浓度为 0.01、0.02、0.04、0.1 和 0.2  $\mu\text{g/mL}$  标准溶液系列, 加入 25  $\mu\text{L}$  50% NaOH 水溶液, 加盖密封, 混匀, 顶空进样, 经 GCMS 分析。以浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线如图 2 所示。以 0.01  $\mu\text{g/mL}$  标准溶液数据, 按照 3 倍的信噪比计算方法的检出限, 检出限和标准曲线相关系数如表 2 所示。

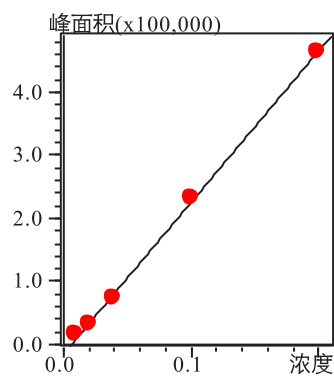


图2 水合肼标准曲线

表2 水合肼标准曲线相关系数及检出限

No.	化合物名称	相关系数	检出限( $\mu\text{g/g}$ )
1	水合肼	0.9991	0.2

### 2.3 重复性结果

浓度为 0.02  $\mu\text{g/mL}$  的标准溶液连续进样 5 次，考察仪器重复性，峰面积及 RSD% 见表 3。

表3 峰面积重复性结果(n=5)

No.	化合物名称	峰面积 1	峰面积 2	峰面积 3	峰面积 4	峰面积 5	RSD(%)
1	水合肼	30616	29822	30070	29126	29366	1.97

### 2.4 样品测试及回收率

按照 1.3 步骤进行样品处理，顶空进样，经 GCMS 分析 1 个脂溶性药品和 1 个水溶性药品。样品谱图见图 3、图 4，测定结果见表 4、表 5。

在脂溶性药品和水溶性药品中分别添加标准溶液进行回收率测试，添加浓度分别为 5  $\mu\text{g/g}$  和 50  $\mu\text{g/g}$ ，按照 1.3 步骤进行前处理，每个添加浓度平行测试 3 次，回收率见表 4、表 5。

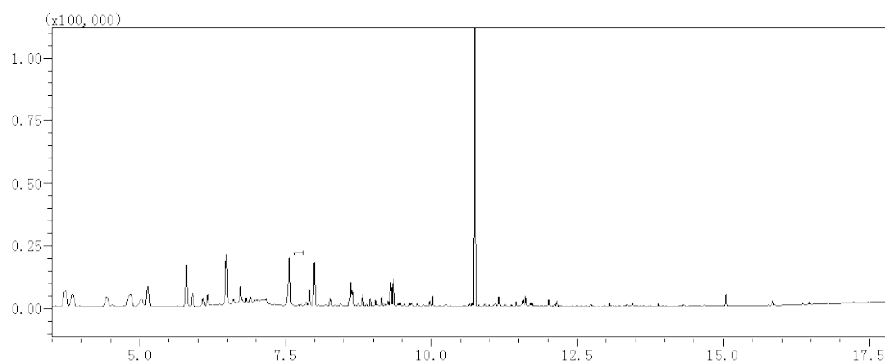


图3 脂溶性药品色谱图

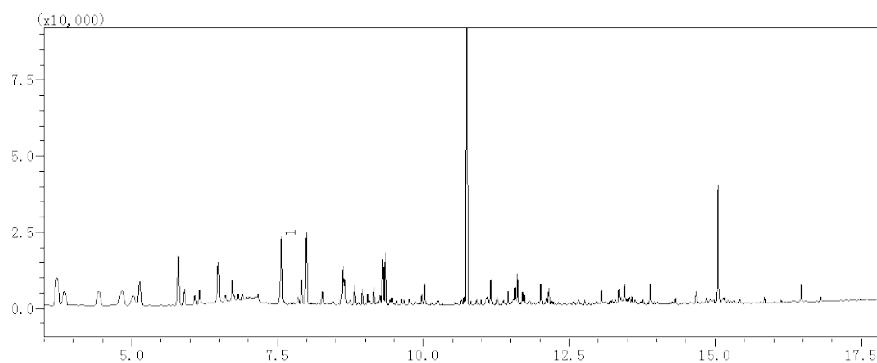


图4 水溶性药品色谱图

表4 脂溶性样品测定结果及回收率

化合物	检测结果	加标浓度 5.0 $\mu\text{g/g}$				加标浓度 50 $\mu\text{g/g}$			
	( $\mu\text{g/g}$ )	回收率 1	回收率 2	回收率 3	RSD% (n=3)	回收率 1	回收率 2	回收率 3	RSD% (n=3)
水合肼	3.22	79.6	78.2	87.4	6.07	96.6	99.3	99.6	1.68

表5 水溶性样品测定结果及回收率

化合物	检测结果	加标浓度 5.0 $\mu\text{g/g}$				加标浓度 50 $\mu\text{g/g}$			
	( $\mu\text{g/g}$ )	回收率 1	回收率 2	回收率 3	RSD% (n=3)	回收率 1	回收率 2	回收率 3	RSD% (n=3)
水合肼	3.15	88.6	90.1	88	1.22	117.6	118.3	117.8	0.29

## 结论

本文利用岛津的 HS-20 顶空自动进样器与 GCMS-QP2020 气质联用仪对药品中水合肼进行分析。在 0.01~0.2  $\mu\text{g/mL}$  浓度范围内标准曲线线性良好，方法检出限为 0.2  $\mu\text{g/g}$ (3 倍信噪比计算)，回收率为 78.2~118.3%。方法适用于药物中水合肼含量的测定。