

GC Smart 结合 HS-10 顶空进样器测定药品中溶剂残留

GC-101

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。

2015 年 12 月 1 日起，《中国药典》2015 版（第十版）正式实施。相比 2010 版药典，其整体构架上有较大调整。就“残留溶剂测定法”而言，2010 版的二部化学药附录 VIII P 和三部生物制品附录 VI V 在 2015 版药典里合并成通则 0861，内容上未做修订。根据通则 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。

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 $^{\circ}\text{C}$
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
GC 条件：

色谱柱：Rtx-624，60 m \times 0.32 mm \times 1.8 μm
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：氮气
FID 检测器温度：250 $^{\circ}\text{C}$

1.3 样品前处理

精密称取 1 g 左右样品，用 10 mL 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

11 种溶剂混标色谱图如图 1 所示。

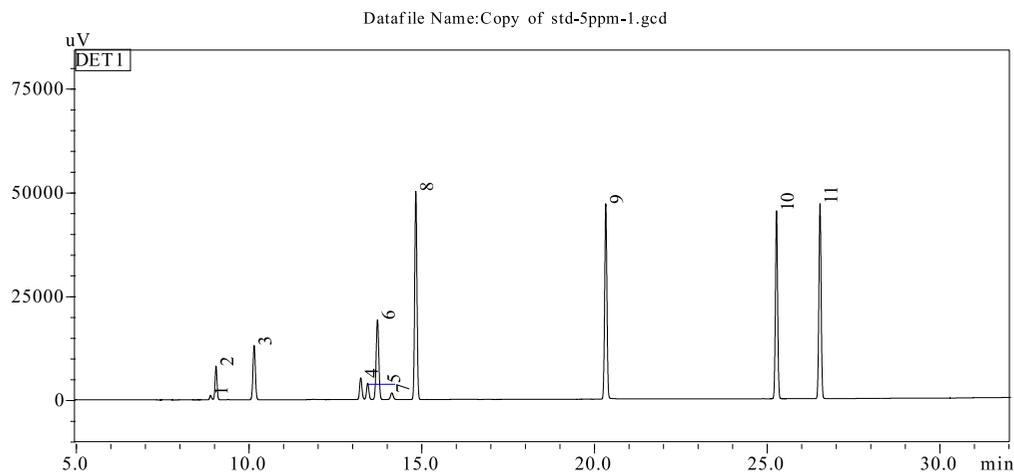


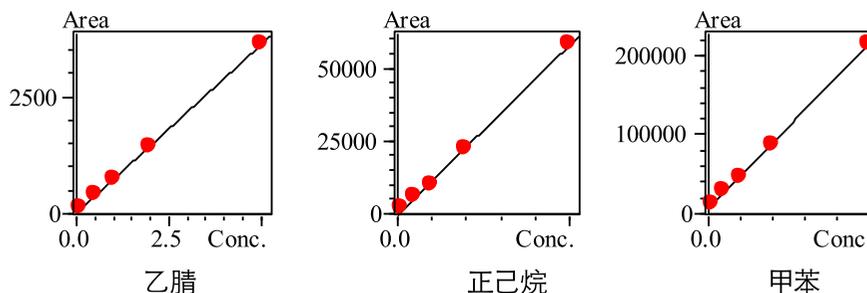
图1 标准溶液色谱图(5ppm)

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	Acetonitrile	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 $\mu\text{g/mL}$ 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，得到浓度绝对量分别为 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(市售板蓝根颗粒), 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

■ 结论

岛津公司 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。