

## 顶空-气相色谱法检测药品中的溶剂残留

### 1. 前言

药品的溶剂残留，又称有机挥发性杂质，是指在活性药物成分、辅料和药品生产过程中使用和产生的有机挥发性化学物质。药品还可被来自包装、运输、仓储中的有机溶剂污染。近年来药品中残留有机溶剂的毒性和致癌作用日益引起各方面的重视，并与 1997 年被美国 FDA 列为药品监控项目。我国药品中残留溶剂的检测也越来越受到有关方面的重视，为适应我国医药工业随着 WTO 进入国际市场的需要，提高药品的使用安全性，开展和完善药品中残留溶剂的检测工作势在必行。顶空气相色谱法只将挥发和半挥发的组分引入色谱柱，可避免非挥发性的物质对系统的污染，样品前处理简便、分析效率高。

### 2. 实验仪器和试剂

GC7900 气相色谱仪（上海天美科学仪器有限公司），配置 FID 检测器；  
DK3001A 顶空进样器（北京中兴汇利）

对照品二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、三乙胺（分析纯）；

样品：上海某药业公司提供

### 3. 实验过程

色谱条件

色谱柱：TM-5 amine；30m×0.53mm×1um

柱温：50℃保留 15min，以 20℃/min.升到 200℃，保留 5min.

检测器温度：200℃

进样方式：分流进样

进样器温度：150℃

顶空条件：70℃恒温 30min，进样

### 4. 样品制备

称取约 0.1147g 样品，稀释到 1ml，置于 20 mL 顶空瓶中，加盖密封，按顶空条件测定。

### 5. 实验结果

#### 5.1 系统适应性实验

取二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、三乙胺对照品混合液在上述条件下进样分析，定性结果、理论塔板数、分离度见表 1。

表 1：系统适用性结果

| 组分名  | 保留时间 ( min ) | 分离度    | 理论塔板数 |
|------|--------------|--------|-------|
| 二氯甲烷 | 7.007        | 0.000  | 26760 |
| 正己烷  | 9.73         | 11.480 | 16486 |
| 三氯甲烷 | 10.945       | 3.986  | 20374 |
| 三乙胺  | 16.798       | 12.457 | 11269 |

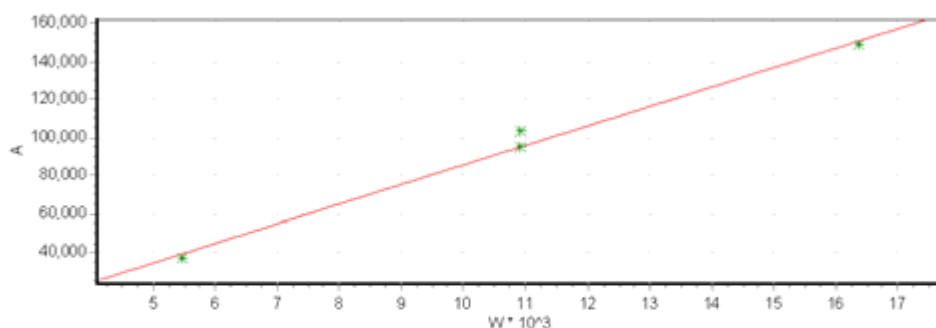
## 5.2 标准曲线和检出限

准确称量 0.0546g 二氯甲烷、0.1172g 三氯甲烷、0.0434g 正己烷、0.0215g 三乙胺，溶解于甲醇中，20ml 定容，做为（称重法）工作母液。分别取上述溶液 0.2、0.4、0.6mL 稀释到 1mL，置于 20mL 顶空瓶中，加盖密封。配置浓度分别为二氯甲烷：546、1092、1638 $\mu$ g/ml；三氯甲烷：1172、2344、3516 $\mu$ g/ml；正己烷 434、868、1302 $\mu$ g/ml；三乙胺：215、430、645 $\mu$ g/ml。按上述色谱条件分析，得如下标准曲线图：

### A：二氯甲烷

二氯甲烷 组分： 曲线方程：  $W = 0.00162765 + 9.77537E-8 \cdot A$

校正因子：  $f_0=0.00162765$ ,  $f_1=9.77537E-8$  相关系数：  $r=0.99799$

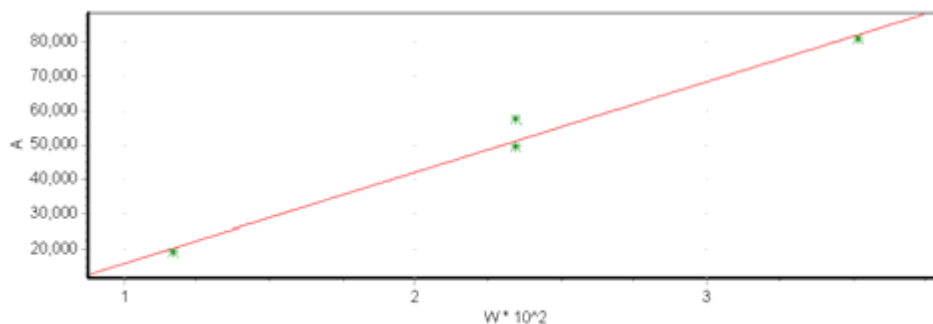


| 数据来源              | 面积A    | 浓度C   | 纯度W     | 偏差%   |
|-------------------|--------|-------|---------|-------|
| 1) 顶空溶剂残留 (进)     | 148652 | 1.638 | 0.01638 | 1.499 |
| 2) 顶空溶剂残留 (进)     | 103302 | 1.092 | 0.01092 | 7.980 |
| 3) 顶空溶剂残留 (进)     | 94966  | 1.092 | 0.01092 | 0.097 |
| 4) 三乙胺_000003.std | 37390  | 0.546 | 0.00546 | 4.626 |

### B：三氯甲烷

三氯甲烷 组分: 曲线方程:  $W = 0.00401764 + 3.79809E-7 * A$

校正因子:  $f_0=0.00401764$ ,  $f_1=3.79809E-7$  相关系数:  $r=0.99793$

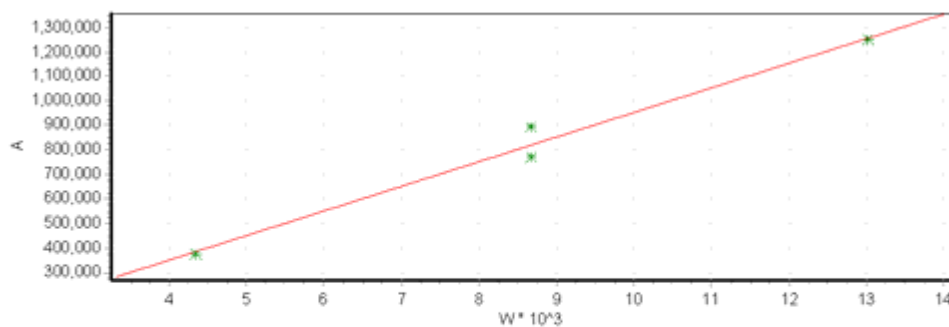


| 数据来源              | 面积A   | 浓度C   | 纯度W     | 偏差%    |
|-------------------|-------|-------|---------|--------|
| 1) 顶空溶剂残留(进)      | 80722 | 3.516 | 0.03516 | 1.552  |
| 2) 顶空溶剂残留(进)      | 57486 | 2.344 | 0.02344 | 11.044 |
| 3) 顶空溶剂残留(进)      | 49367 | 2.344 | 0.02344 | 3.461  |
| 4) 三乙胺_000003.std | 19263 | 1.172 | 0.01172 | 5.014  |

## C: 正己烷

正己烷 组分: 曲线方程:  $W = 0.000497326 + 9.97085E-9 * A$

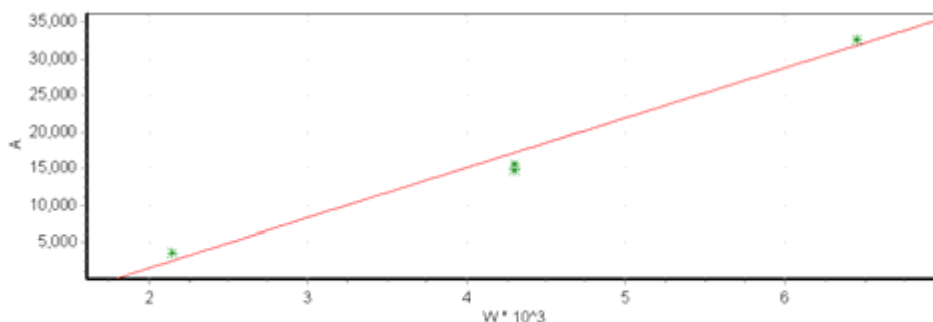
校正因子:  $f_0=0.000497326$ ,  $f_1=9.97085E-9$  相关系数:  $r=0.99956$



| 数据来源              | 面积A     | 浓度C   | 纯度W     | 偏差%   |
|-------------------|---------|-------|---------|-------|
| 1) 顶空溶剂残留(进)      | 1248140 | 1.302 | 0.01302 | 0.620 |
| 2) 顶空溶剂残留(进)      | 774405  | 0.868 | 0.00868 | 5.636 |
| 3) 顶空溶剂残留(进)      | 896552  | 0.868 | 0.00868 | 8.465 |
| 4) 三乙胺_000003.std | 378360  | 0.434 | 0.00434 | 1.824 |

## D: 三乙胺

三乙胺 组分: 曲线方程:  $W = 0.0017728 + 1.46903E-7 * A$   
校正因子:  $f_0=0.0017728, f_1=1.46903E-7$  相关系数:  $r=0.99330$



| 数据来源              | 面积A   | 浓度C   | 纯度W     | 偏差%    |
|-------------------|-------|-------|---------|--------|
| 1) 顶空溶剂残留(进)      | 32613 | 0.645 | 0.00645 | 2.375  |
| 2) 顶空溶剂残留(进)      | 14925 | 0.430 | 0.0043  | 13.246 |
| 3) 顶空溶剂残留(进)      | 15602 | 0.430 | 0.0043  | 9.305  |
| 4) 三乙胺_000003.std | 3733  | 0.215 | 0.00215 | 31.216 |

图 1 A、B、C、D 标准曲线

结果表明二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、三乙胺具有良好的线性关系，相关系数大于 0.99。

在上述条件下， $S/N=2$  时，各组分的最低检出限分别为：二氯甲烷：1.45 $\mu\text{g/ml}$ ；三氯甲烷：0.59 $\mu\text{g/ml}$  正己烷：4.08 $\mu\text{g/ml}$  三乙胺：13.35 $\mu\text{g/ml}$ 。

### 5.3 重复性

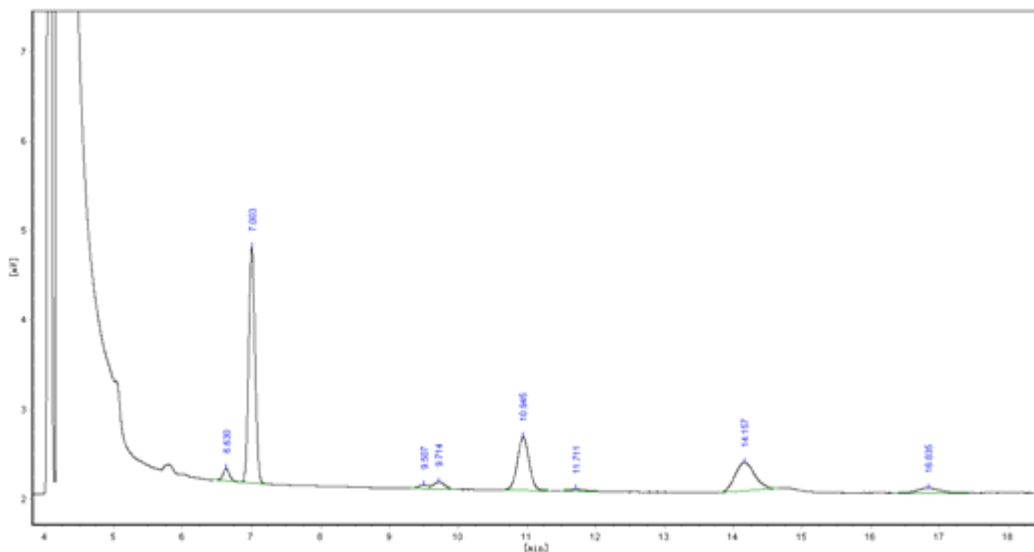
在上述色谱条件下，分析相同浓度的标准品溶液，重复 2 次，计算各组分面积的相对标准偏差。结果表明相对标准偏差小于 5%，重复性良好，具体见表 2。

表 2：重复性测定 (N=2)

| 峰号 | 组分名  | 平均面积   | 面积 Cv% |
|----|------|--------|--------|
| 1  | 二氯甲烷 | 101499 | 2.51%  |
| 2  | 正己烷  | 792802 | 3.28%  |
| 3  | 三氯甲烷 | 55799  | 4.27%  |
| 4  | 三乙胺  | 13840  | 2.04%  |

### 5.4 样品测试

按照上述样品处理方法和色谱条件，对上海欣鑫药业提供的样品进行测试，谱图见图 2。并根据上述外标法曲线对样品组分进行定量计算，结果见表 3。



1.二氯甲烷 2. 正己烷 3. 三氯甲烷 4.三乙胺

图 2 样品分析谱图

表 3 样品分析结果

| 峰号 | 组分名  | 保留时 min. | 面积 $\mu\text{V}\cdot\text{s}$ | 含量%     |
|----|------|----------|-------------------------------|---------|
| 1  | 二氯甲烷 | 7.003    | 16874                         | 0.28571 |
| 2  | 正己烷  | 9.714    | 920                           | 0.04416 |
| 3  | 三氯甲烷 | 10.945   | 7084                          | 0.58485 |
| 4  | 三乙胺  | 16.835   | 1355                          | 0.17191 |

结果表明二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷三个溶剂总含量为 0.91%，小于原药中溶剂残留总量 1%的限量要求,满足用户的原药测试要求。

## 6 . 结论

采用顶空进样气相色谱法测定原药中溶剂残留总量，该方法灵敏度高，重复性好。