

用顶空气相色谱内标法测定子仁霜中溶剂残留量

胡连生 朱 丹 郭 煜

(中国科学院沈阳应用生态研究所 沈阳 110015)

摘 要 本文报道了用丙酮作为内标物的顶空气相色谱法测定子仁霜中溶剂残留量。此法对样品处理条件要求不严,对生产上批量测定具有操作方便,结果准确等特点。其相关系数 $r=0.9998$, 相对标准偏差 $RSD=2.3\%$ 。可作为新药生产的质量标准测定。

关键词 顶空气相色谱法 内标法 子仁霜 溶剂残留量

在申报国家一类新药遗尿停胶囊制剂时,需对其中新药一类原料药子仁霜制定出种仁脱脂粉中正己烷残留量的生产用质量标准。残溶的测定方法很多,但应用较多的是顶空气相色谱法(HS-GC)。一类新药胶囊的原料药生产是采用预压榨—正己烷冷浸工艺,为控制药品质量,对其正己烷残留量的测定参照中华人民共和国药典1995年版和中华人民共和国食品卫生检验方法理化部分——食用植物油卫生标准分析方法(GC5009.37-85)残留溶剂测定和我们现有条件加以改进,确定建立顶空内标气相色谱法测定子仁霜正己烷残留量,并设计出简单快速的封盖夹具。

实 验 部 分

1 原理

我们以顶空气相色谱法定量分析的理论为基础,在样品中加入一定量的丙酮为内标物使其在一定温度下和正己烷同时挥发逸出,达到动态平衡后,抽取顶空气进行气相色谱分析,按内标法计算出正己烷残留量,控制其生产。

2 仪器和试剂

气相色谱仪:日本岛津产GC-8A,并配有日本岛津C-RIB微处理机。

汽化装置:标度100ml的输液瓶(实际容积为135ml)并配有相应的反口橡胶塞及封口铝盖和聚四氟乙烯隔膜。

封盖夹具为自己设计。

微量进样器:1、10、100 μ l各一支。

试剂:分析纯正己烷、丙酮;固定液为聚乙二醇丁二酸酯(DEGS)和80-100目的酸洗硅烷化络姆沙伯白色担体。

3 色谱条件

色谱柱为 $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 的不锈钢柱,内装涂有7%DEGS的80-100目的酸洗硅烷化络姆沙伯白色担体。

柱温64 $^{\circ}\text{C}$,进样口温度130 $^{\circ}\text{C}$,检测器温度130 $^{\circ}\text{C}$ 。载气为氮气,柱前压为1个大气压;氢气为0.6个大气压,空气为0.5个大气压。

检测器为FID。

4 实验方法

4.1 样品气化

在100ml输液瓶中,准确称取10克子仁霜,立即塞好垫着聚四氟乙烯隔膜的橡胶反口塞,并用封盖夹具封好铝盖。用10 μ l微量进样器准确加入8 μ l内标物丙酮于子仁霜中,然后在60 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中加热1h。

4.2 色谱测定

用微量进样器抽取100 μ l汽化好的顶空气,在上述色谱条件下进行色谱分析。记取正己烷和丙酮的出峰面积数,求出正己烷与丙酮的面积比,利用内标法定出子仁霜中正己烷的残留量。

4.3 内标法标准曲线的绘制

精确吸取0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 μ l正己烷分别加到装有10克不含有正己烷的子仁霜汽化瓶中,每瓶均加有8 μ l丙酮为内标物,制备成35、

70、105、140、175ppm 的标准系列对照品。按样品处理方法加热 1h, 于各瓶抽取 100 μ l 顶空气进行色谱分析, 依据标准品与内标物峰面积比 (Y) 对样品浓度 (X) 绘制标准曲线。

正己烷浓度 ppm (x)	35	70	105	140	175
正己烷峰面积 /丙酮峰面积 (y)	0.25	0.49	0.74	1.00	1.23

回归方程为 $y=7.057 \times 10^{-3}X-0.001$
相关系数 $r=0.9998$

5 方法精密度

取同一样品按上述方法进行十次测定, 进行精密度实验, 标准偏差 $s=2.29$, 相对标准偏差 $RSD=2.3\%$, 符合药典的规定。

结果与讨论

1. 本方法是为申报国家一类新药所制定的质量标准, 参照药典和食用植物油中溶剂残留量的测定方法, 结合我们现有条件而建立的内标法。经多次试验, 方法比较稳定可靠。

按国家粮油卫生质量标准规定了植物油溶剂残留 50ppm, 而豆粕中的溶剂残留量高达 100~

1500ppm, 国家尚未制定豆粕的残留量标准。所使用的溶剂正己烷具有麻醉呼吸中枢的作用, 但毒性不大。WHO/FAO 综述的资料表明: 受试动物与对照组比较并无明显变化, 根据用药量每天 15 粒即 3 克左右, 我们暂定子仁霜生产用质量标准为 150ppm 以下, 但我们所生产的几批子仁霜残留量均小于 100ppm, 而制成胶囊后, 几乎检测不出残留量。下列六批测定结果:

批号: 910315 910507 910810 920317 920606 920701
正己烷残留量: 63.4 72.5 57.8 75.2 69.2 77.9
(ppm)

2. 本法采用内标法, 故对样品处理时间、处理温度、进样多少要求不严。对大批样品和生产上测定有省时省力、方法简单、准确等特点。

3. 内标法与外标法比较: 外标法相对标准偏差 $RSD=5.3\%$, 而内标法为 2.3% 。

综上所述, 所建立的方法很适合我们对要生产的一类新药原料药子仁霜中溶剂残留量的质量标准测定。

参考文献

- 1 H. 哈享伯格, A.P 施密特. 液上气相色谱分析. 上海, 上海科学技术出版社 1981.
- 2 卫生部食品卫生监督检验所. 食品卫生检验方法 (理化部分) 注解. 1987.
- 3 中国药典二部 1995 年版.

Determination of Residual Solvents in Zirensuang by Internal Standard Method of Headspace Gas Chromatography

Hu Liansheng Zhu Dan and Guo Yu

(Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110015)

Abstract In this paper, determination of residual solvents in zirensuang by internal standard method of headspace gas chromatography. The conditions for the determination were: liquid phase, 7%DEGS on Chromosorb W (AW-DMCS, 80~100 mech); column 2m \times 3mm i. d.; acetone as internal standard. The calibration curve was $Y=7.057 \times 10^{-3}X-0.001$, $r=0.9998$. The relative standard deviation was 2.3%. The method is simple, rapid, accurate and reproducible and can be used for the quality control of the Zirensuang.

Key Words headspace gas chromatography internal standard method zirensuang residual solvents