

气相色谱

作者

Padmaja Prabhu
PerkinElmer, Inc.

Shelton, CT 06484 USA



根据USP第<467>章 的方法采用压力平衡 顶空系统测定I、II、III 类残留溶剂

简介

药物中的残留溶剂系指在药物活性成分（APIs）、辅料以及药品加工过程中使用的，但在净化工艺过程中未能完全去除的那部分溶剂。药品中的杂质主要分为三类，分别为：有机杂质、无机杂质和残留溶剂。在药品生产过程中常常会使用大量的溶剂，有时溶剂的使用是合成的关键，因为它能够决定药品的特征，如晶形态、纯度和溶解性能等。但是残留溶剂没有任何的疗效，应尽可能的去除，而且残留量要符合ICH（人用药品注册技术要求国际协调会）指南的要求。ICH是控制药品质量、活性物质、辅料以及药品纯度的标准之一。

ICH和美国药典（USP）都制定相应的指南来限制药品中溶剂的使用量，其中ICH列出了三类对人体和环境有毒的溶剂。直至2008年，USP限制和测定的溶剂仅为三氯甲烷、二氧六环、二氯甲烷、三氯乙烯。为了和ICH保持一致，USP修改了第<467>章的内容，且于2008年7月1日开始实施。现在该章包含了I、II、III类溶剂的全部清单、控制限量、以及各溶剂鉴定、确证和定量的相关程序（见程序A、B、C部分）。本章既可应用于所有使用并产生溶剂残留的制品，又可适用于法定生产辅料、APIs、药品的生产商。

USP第<467>章建议残留溶剂的分析方法采用配有火焰离子化检测器（FID）和自动顶空进样器（HS）的气相色谱仪（GC）。新章节中测试样品的溶剂残留分为三个步骤，样品筛查和鉴定（程序A），确证（程序B），定量测定（程序C）。如果生产厂家已经掌握相关产品在生产过程中所使用的特定溶剂信息，仅需要执行C程序；如果使用的溶剂信息未知，那么所有的三个程序都必须运行，从而定性、定量分析。如果在生产过程中仅使用了第III类溶剂，可采用干燥失重的方法来代替，但是如果II、III类溶剂同时存在，建议使用色谱技术进行分析。

本应用文献采用压力平衡的顶空进样系统将样品引入GC-FID来分析所有三类溶剂的残留。另外，本文讨论了仪器的技术，同时也研究了稀释剂的选择，自始至终我们均采用两种稀释剂。

试验

本应用文献使用的仪器设备是：配有FID检测器和顶空进样系统（PerkinElmer TurboMatrix™ HS-40）的PerkinElmer® Clarus® 600 GC。TurboMatrix™ HS-40是一款基于压力平衡的进样系统，该系统的样品采集量是根据已知流速的气体在一定时间内进入分析柱的体积来计算的。

和其它顶空技术相比，压力平衡的TurboMatrix™ HS具有精密度高、操作简单及管路惰化处理等优点。该技术不需要气体进样阀和其它活动部件，从而减少了样品与热的金属样品环接触，且不必维护活动部件。TurboMatrix™ HS-40包括多位的样品炉，该样品炉具有重叠样品瓶加热的功能。重叠样品瓶加热功能使得GC柱温箱一旦准备好，第二个样品就可以运行进样操作，从而提供无与伦比的样品通量。HS的操作条件见表1所示。

表1 顶空的分析条件

顶空	PerkinElmer TurboMatrix HS trap
顶空模式	连续
针温度	105℃
传输线温度	110℃
炉温	80℃
加热时间	20min
加压时间	2.0 min
拔针时间	0.1 min
进样时间	0.12min
柱压力	48psi
进样压力	48psi
样品瓶压力	48psi
样品瓶放开	开
传输线	熔融硅 (0.53mm)

表2 气相色谱的分析条件

气相色谱	配有FID的PerkinElmer Clarus 600GC					
色谱柱 (G43)	PerkinElmer Elite-624 (30 m x 0.53 mm i.d. x 3.0 μm df)					
色谱柱 (G16)	PerkinElmer Elite-Wax (30 m x 0.32 mm i.d. x 0.5 μm df)					
进样口	程序升温分流/不分流					
进样口温度 (或者程序)	200°C					
进样类型	顶空控制					
载气类型	He					
流速 (G43)	3.0mL/min					
流速 (G16)	1.0mL/min					
分流比	1:5					
FID的温度	250°C					
色谱柱升温程序 (G43)	I和III类			II类		
	温度	保持时间	速率	温度	保持时间	速率
	40°C	20min	10°C/min	40°C	17min	40°C/min
	240°C	10min	结束	240°C	2min	结束
色谱柱升温程序 (G16)	I和III类			II类		
	温度	保持时间	速率	温度	保持时间	速率
	40°C	20min	6°C/min	50°C	19min	40°C/min
	165°C	1min	25°C/min	220°C	1min	结束
	220°C	2min	结束			

建立在高通量的TurboMatrix™ HS-40基础上，Clarus 600 GC具有同类产品最佳的降温速度，从而减少了样品运行结束与下一个样品进样之间的时间，这对于柱温初始温度接近室温的方法非常有用。GC的具体操作条件见表2所示。

讨论

本应用文献分析了列表中的所有溶剂，并优化了方法的分辨率和运行时间。第<467>章中包含的所有溶剂在G16和G43色谱柱都获得完全分离。另外，在多维

分离时，每一类溶剂都使用了两种稀释剂，而稀释剂的选择是方法建立中非常重要的可变因素，同时材料和分析物的溶解性、沸点以及制药公司所使用的溶剂种类等因素都应该被考虑到。每一个分析物的响应会随着所选稀释剂的改变而改变，因此选择稀释剂必须十分小心。一些典型的非极性溶剂使用水作为稀释剂时，可以获得非常好的响应；但是一些极性溶剂则需要使用有机溶剂作为稀释剂。

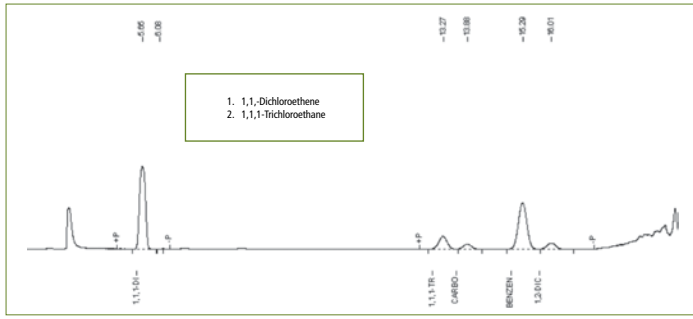


图1 利用水作稀释剂, G43分析I类溶剂

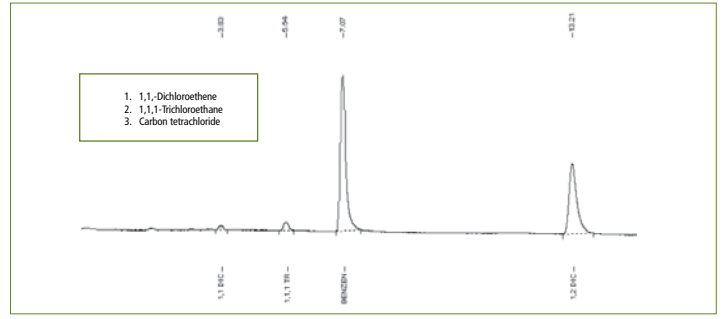


图2 利用N,N-二甲基乙酰胺作稀释剂, G16分析I类溶剂

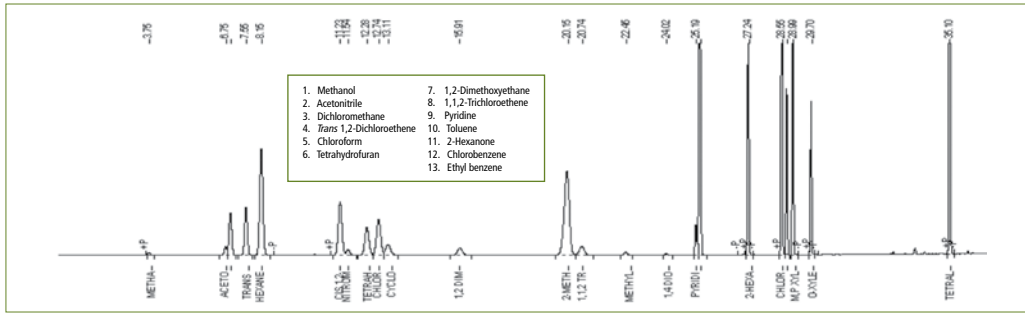


图3 利用1,3-二甲基-2-咪唑啉酮作稀释剂, G43分析II类溶剂

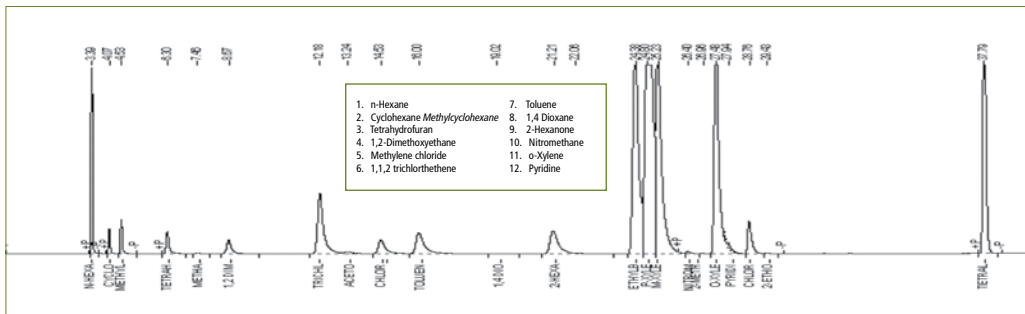


图4 利用水作稀释剂, G16分析II类溶剂

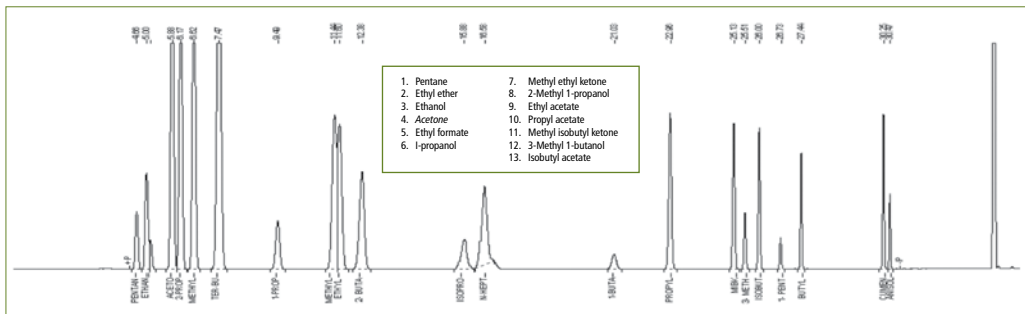


图5 利用N-甲基-2-吡咯烷作稀释剂, G43分析III类溶剂

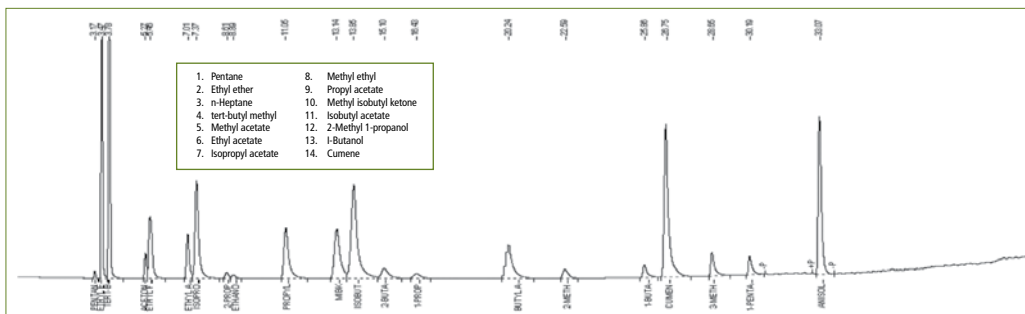


图6 利用水作稀释剂, G16分析III类溶剂

程序A, B-鉴定和确证残留溶剂

程序A用于鉴定相关药品中的残留溶剂。在该部分, 使用色谱柱G43的相关GC条件来进行初步分析, 所得各种不同稀释剂的谱图见图1, 3, 5。

程序B是使用色谱柱G16对残留溶剂进行确证。G43和G16的出峰顺序不同, 允许分析物在两根正交柱上通过保留时间进行定性。另外, 在该程序中, 程序A中共流出的化合物被确证, 虽然此时也有其它的化合物共流出。图2,4,6是分析物在G16中分离的色谱图。

程序C-定量

通过程序A, B鉴定和确证了相关药品中的残留溶剂后, 各分析物在程序C中被定量分析, 程序C对样品中残留溶剂的分离条件进行了优化, 准确的定量方法是根据感兴趣的目标分析物的分离条件来选择的。

结论

新修订<467>章是使USP残留溶剂的分析方法与ICH制订的方法一致。本文献中，我们提供了I、II、III类溶剂鉴定、确证、定量的全面分析方法，所有目标化合物都被分离，同时保持有效的分离度。

TurboMatrix™ HS重叠样品瓶加热的功能使得一旦GC达到开始条件，体系即刻就运行下一个进样程序。再者，本文献使用Clarus 600 GC 的柱温箱具有快速降温的功能，从而减少了样品与样品之间的进样时间，从而实现了分析的高通量。

清单中列举了所有典型的残留溶剂在G43和G16的两维分离，它们分离时都使用了不同的稀释剂，稀释剂是基于测试物质的溶解性和最不易挥发溶剂的沸点两方面的因素来选择的，同时结合了色谱柱的选择性，可以使所有的I、II、III类溶剂得以分离。

PerkinElmer, Inc.

珀金埃尔默仪器（上海）有限公司

地址：上海张江高科园区李冰路67弄4号

邮编：201203

电话：800 820 5046 或 021-38769510

传真：021-50791316

www.perkinelmer.com.cn



要获取全球办事处的完整列表，请访问<http://www.perkinelmer.com.cn/AboutUs/ContactUs/ContactUs>

版权所有 ©2012, PerkinElmer, Inc. 保留所有权利。PerkinElmer® 是PerkinElmer, Inc. 的注册商标。其它所有商标均为其各自持有者或所有者的财产。