

# 岛津化药残留溶剂解决方案



# 目录

1.	残留溶剂背景 .....	1
1.1	法规背景.....	1
1.2	残留溶剂定义 .....	1
1.3	控制残留溶剂的必要性.....	1
1.4	残留溶剂实验背景 .....	2
2.	顶空-气相色谱法分析第一类残留溶剂.....	3
2.1	气相色谱柱.....	3
2.2	样品信息.....	3
2.3	溶液配制.....	3
2.4	实验条件.....	4
2.5	实验结果.....	5
3.	顶空-气相色谱法测定第二类残留溶剂.....	6
3.1	气相色谱柱.....	6
3.2	样品信息.....	6
3.3	溶液配制.....	7
3.4	色谱柱考察.....	8
3.4.1	A 品牌 624 色谱柱考察 .....	8
3.4.2	SH-I-624SiI MS 色谱柱考察 .....	11

3.5	二类 A、二类 B 残留溶剂实验结果.....	14
3.6	二类 B 残留溶剂吡啶的分析.....	16
3.6.1	吡啶分析难点与解决方案.....	16
3.6.2	吡啶分析色谱条件.....	16
3.6.3	吡啶实验结果.....	17
3.7	直接进样气相色谱法测定 8 种不适合顶空分析二类残留溶剂.....	18
3.7.1	气相色谱柱.....	18
3.7.2	样品信息.....	18
3.7.3	实验方法.....	18
4.	第三类残留溶剂测定.....	20
4.1	气相&液相色谱柱.....	20
4.2	样品信息.....	21
4.3	溶液配制.....	22
4.4	方法开发.....	23
4.4.1	方法一.....	23
4.4.2	方法二.....	26
4.5	色谱柱考察.....	30
4.5.1	SH-I-624Sil MS 色谱柱.....	30
4.5.2	A 品牌 624 色谱柱.....	33
4.5.3	三类残留溶剂三乙胺的分析.....	36

4.5.4 三类残留溶剂甲酸和醋酸的分析 .....	38
4.6 实验总结.....	42
5. 结论 .....	43
6. 耗材推荐.....	44

# 1. 残留溶剂背景

## 1.1 法规背景

2017 年被称为中国 ICH 元年，2017 年 6 月，ICH(国际人用药品注册技术协调会)第一次会议在加拿大蒙特利尔召开，会议通过了原中国国家食品药品监督管理总局的申请，中国药监部门正式成为全球第八个 ICH 监管机构成员，中国药品监管与开发正式步入国际舞台。

而 ICH Q3C(R8)：杂质：残留溶剂的指导原则，旨在建议为保证患者安全而应规定的药物中残留溶剂的可接受量。该指导原则建议使用低毒的溶剂，并阐述了一些残留溶剂在毒理学上的可接受水平。《美国药典》《欧洲药典》和《日本药局方》均已全面引入 ICH Q3C，我国已在药品审评环节实施 ICH Q3C 并逐步实现与之协调一致。

## 1.2 残留溶剂定义

残留溶剂是指在原料药或辅料的生产中以及制剂制备过程中使用或产生的挥发性有机物。通过选择适当的有机溶剂合成原料药可提高收率或决定药物的性质，如晶型、纯度和溶解度。因此，溶剂有时可能是合成工艺的关键因素。然而这些溶剂在实际生产技术中并不能完全去除。

## 1.3 控制残留溶剂的必要性

残留溶剂没有实际治疗益处，而且当药品中所含残留溶剂水平高于安全值时，就会对人体或环境产生危害；溶剂残留在物料中可能也会影响物料的安全性和质量稳定性，残留溶剂也是药品关键质量属性。

所以残留溶剂检测的目的是确保溶剂不会对人体健康造成危害，也不会影响物料的性能和质量。对于药厂原料部门、辅料部门应当尽可能除去所有残留溶剂，以符合制剂质量标准、生产质量管理规范(GMP)或其它质量要求。

## 1.4 残留溶剂实验背景

从整体来看,《中国药典》与 ICH Q3C 以及欧美药典仍然存在差异,因此参考 USP<467>对一类和二类残留溶剂开展相关实验。

USP 规定的第二类残留溶剂为 5 个,分别是 1,1,1-三氯乙烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、1,1-二氯乙烯和苯。

USP 规定的第二类残留溶剂为 33 个,分别是乙腈、氯苯、异丙基苯、环己烷、二氯甲烷、顺式 1,2-二氯乙烯、反式 1,2-二氯乙烯、二氧六环、甲醇、甲基环己烷、甲基异丁基酮、四氢呋喃、甲苯、乙苯、间二甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、三氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、正己烷、甲基丁基酮、硝基甲烷、吡啶、四氢化萘、1,1,2-三氯乙烯、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、2-甲氧基乙醇、N-甲基吡咯烷酮和环丁砜。其中 N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、2-甲氧基乙醇、N-甲基吡咯烷酮和环丁砜,其中 8 个残留溶剂因沸点较高,USP 规定用直接进样法测定。

第三类残留溶剂在 USP 中包含 26 个,分别为二甲基亚砷、醋酸、甲酸、乙醚、三乙胺、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、丁酮、正戊醇、异丙醇、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、异丁醇、正戊烷、正丙醇和乙酸丙酯。

本研究参照美国药典 (USP<467>残留溶剂) 方法,对第一类和第二类残留溶剂进行测定;参照中国药典 2020 年版四部 (0861 通则第二法),对第三类残留溶剂进行测定。

## 2. 顶空-气相色谱法分析第一类残留溶剂

### 2.1 气相色谱柱

色谱柱	型号/规格	厂家
A 品牌 624	30 m × 0.32 mm × 1.8 μm	A 品牌
SH-I-624Sil MS	30 m × 0.32 mm × 1.8 μm	岛津

### 2.2 样品信息

标准品名称	标准品来源	组分名称	组分浓度 (mg/ml)	含量 (%)
RESIDUAL SOLVENTS CLASS 1	USP™	1,1,1-三氯乙烷	50	
		1,2-二氯乙烷	25	
		四氯化碳	20	-
		1,1-二氯乙烯	40	
		苯	10	
DMSO	-	-	-	-
超纯水	-	-	-	-

### 2.3 溶液配制

(1) 第一类残留溶剂标准储备溶液：精密量取 1 mL RESIDUAL SOLVENTS CLASS 1 置加有二甲基亚砷 9 mL 的 100 mL 容量瓶中，用水定容至刻度，混匀。精密量取 1 mL 置 10 mL 容量瓶中，用水定容至刻度，混匀。

(2) 第一类残留溶剂标准溶液：精密量取 1 mL 第一类残留溶剂混合储备溶液置 20 mL 顶空瓶中，加 5 mL 水，密塞，混匀。

(3) 第一类残留溶剂系统适用性测试液：精密量取 1 mL 第一类残留溶剂标准储备溶液置 20 mL 顶空瓶中，加 5 mL 水，密塞，混匀。

## 2.4 实验条件

程序升温：初始温度为 40 °C，维持 20 min，再以 10 °C/min 的速率升至 240 °C，并维持 20 min；进样口温度为 140 °C；FID 检测器温度为 250 °C；载气为氦气；控制模式：恒流模式，流速为 1.45 mL/min；分流比：5:1；进样方式为顶空进样，孵育温度为 80 °C，传输线温度 105 °C，平衡时间 45 min，进样体积 1 mL。孵育温度为 80 °C，传输线温度 110 °C，平衡时间 60 min，进样体积 1 mL。实验结果如图 1 和图 2 所示。

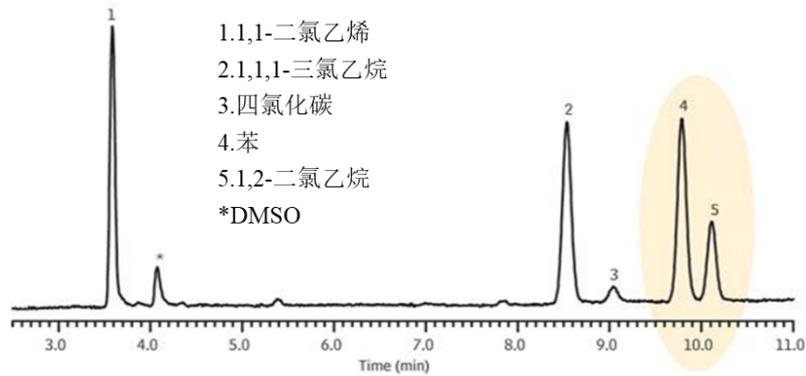


图 1 第一类残留溶剂混合标准溶液色谱图(SH-I-624Si1 MS 色谱柱检测结果)

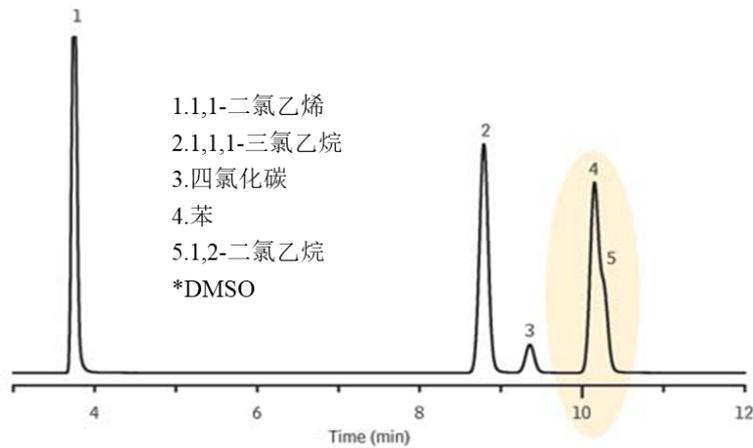


图 2 第一类残留溶剂混合标准溶液色谱图(A 品牌 624 色谱柱检测结果)

## 2.5 实验结果

按照系统适用性要求，一类残留溶剂标准溶液中，1,1,1-三氯乙烷的信噪比不低于 5，一级系统适用性测试液中各组分信噪比不低于 3。使用 SH-I-624Sil MS，1,1,1-三氯乙烷的信噪比远大于 10，响应最低的四氯化碳的信噪比为 6，符合系统适用性要求。

此外，相较 A 品牌 624，使用 SH-I-624Sil MS 分析一类残留溶剂，苯和 1,2-二氯乙烷的分离度大于 1.5，使用 A 品牌 624 分析时苯和 1,2-二氯乙烯出现共流出，分离度低于 1.0。就一类残留溶剂分离情况，SH-I-624Sil MS 整体分离效果更好。

### 3. 顶空-气相色谱法测定第二类残留溶剂

#### 3.1 气相色谱柱

色谱柱	型号/规格	厂家
A 品牌 624	30 m × 0.32 mm × 1.8 μm	A 品牌
SH-I-624Sil MS	30 m × 0.32 mm × 1.8 μm	岛津
SH-Volatil Amin	60 m × 0.32 mm × 5.0 μm	岛津

#### 3.2 样品信息

标准品名称	标准品来源	组分名称	组分浓度 (mg/ml)	含量 (%)
RESIDUAL SOLVENTS CLASS 2 - MIXTURE A	USP™	乙腈	1.80	
		氯苯	1.74	
		异丙基苯	0.34	
		环己烷	11.54	
		二氯甲烷	3.10	
		顺式 1,2-二氯乙烯	4.35	
		反式 1,2-二氯乙烯	4.15	
		二氧六环	1.90	
		甲醇	14.55	-
		甲基环己烷	4.16	
		甲基异丁基酮	22.09	
		四氢呋喃	3.56	
		甲苯	4.18	
		乙苯	1.84	
		间二甲苯	6.74	
		邻二甲苯	1.01	
对二甲苯	1.53			
RESIDUAL SOLVENTS CLASS 2 - MIXTURE B	USP™	三氯甲烷	0.058	
		1,2-二甲氧基乙烷	0.098	
		正己烷	0.260	
		甲基丁基酮	0.050	-
		硝基甲烷	0.050	
		吡啶	0.201	
		四氢化萘	0.103	
		1,1,2-三氯乙烯	0.080	
二甲基亚砷	北京百灵威科技有限公司	-	-	99.9

### 3.3 溶液配制

(1) 第二类残留溶剂混合储备溶液 A: 精密量取 RESIDUAL SOLVENTS CLASS 2 - MIXTURE A 1 mL 置加有二甲基亚砷 80 mL 的 100 mL 容量瓶中, 用二甲基亚砷定容至刻度, 混匀。

(2) 第二类残留溶剂混合储备溶液 B1: 精密量取 RESIDUAL SOLVENTS CLASS 2 - MIXTURE B 1 mL 置 10 mL 容量瓶中, 用二甲基亚砷定容至刻度, 混匀。

(3) 第二类残留溶剂混合储备溶液 B2: 精密量取 RESIDUAL SOLVENTS CLASS 2 - MIXTURE B 0.5 mL 置 10 mL 容量瓶中, 用二甲基亚砷定容至刻度, 混匀。

## 3.4 色谱柱考察

### 3.4.1 A 品牌 624 色谱柱考察

#### 3.4.1.1 方法来源

美国药典(USP<467>残留溶剂)第二类残留溶剂-非水溶性物质-方法 A。

#### 3.4.1.2 色谱条件

色谱柱：A 品牌 624(30 m × 0.32 mm × 1.8 μm)；程序升温：初始温度为 40 °C，维持 20 min，再以 10 °C/min 的速率升至 240 °C，并维持 20 min；进样口温度为 140 °C；FID 检测器温度为 250 °C；载气为氮气；流速为 2 mL/min；分流比：3:1；进样方式为顶空进样，孵育温度为 80 °C，传输线温度 105 °C，平衡时间 45 min，进样体积 1 mL。

#### 3.4.1.3 溶液制备

(1)空白溶液：精密量取二甲基亚砷 1 mL 置加有超纯水 5 mL 的顶空瓶中，密封，混匀。

(2)第二类残留溶剂混合 A 标准溶液：精密量取第二类残留溶剂混合储备溶液 A 1 mL 置加有超纯水 5 mL 的顶空瓶中，密封，混匀。

(3)第二类残留溶剂混合 B 标准溶液：精密量取第二类残留溶剂混合储备溶液 B 1 500 μL 和二甲基亚砷 500 μL 置加有超纯水 5 mL 的顶空瓶中，密封，混匀。

#### 3.4.1.4 进样序列

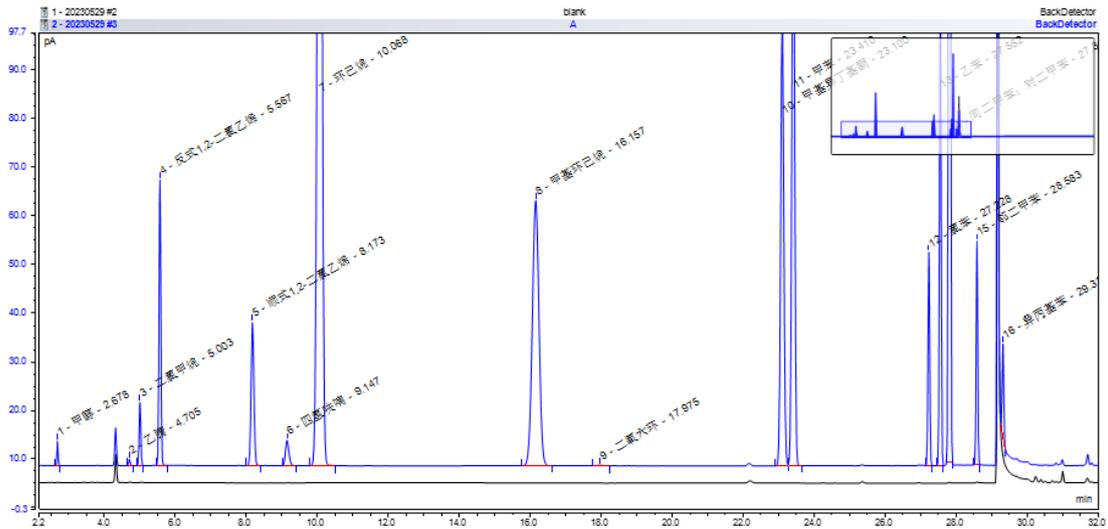
上述溶液各测定 1 次。

#### 3.4.1.5 系统适用性要求

第二类残留溶剂混合 A 标准溶液中乙腈与二氯甲烷的分离度不得小于 1.0。

#### 3.4.1.6 实验结果

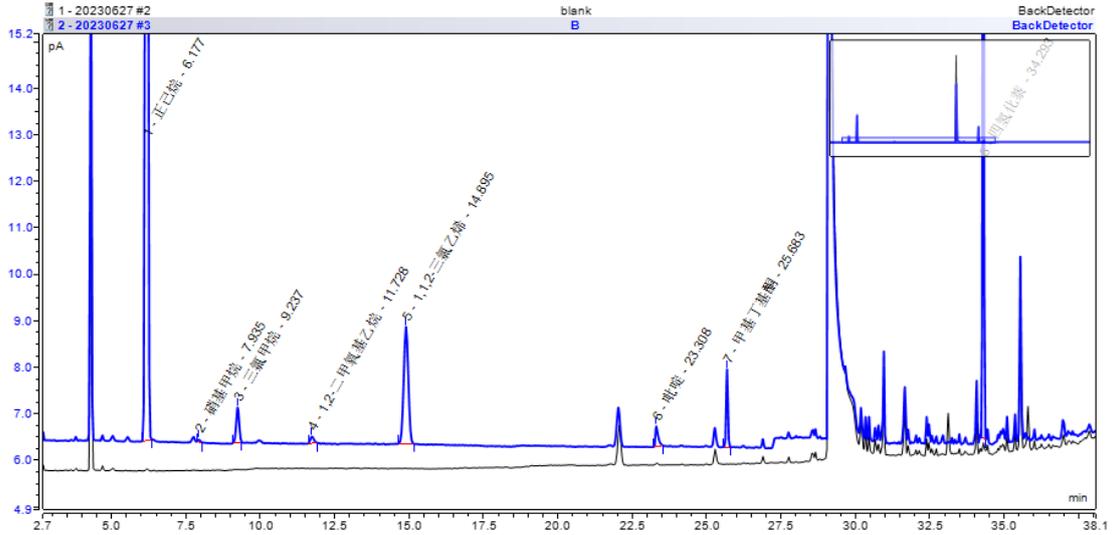
A 品牌第二类残留溶剂混合 A 标准溶液中乙腈与二氯甲烷的分离度为 3.55，满足系统适用性要求。结果如图 3 和图 4 所示。



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
n.a.	甲醇	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	乙腈	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	二氯甲烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	反式1,2-二氯乙烯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	顺式1,2-二氯乙烯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	四氢呋喃	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	环己烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲基环己烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	二氧六环	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲基异丁基酮	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	氯苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	乙苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	间二甲苯; 对二甲苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	邻二甲苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	异丙基苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<b>Total:</b>			<b>0.0000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	甲醇	2.678	0.1819	5.018	0.16	29.17	52.2
2	乙腈	4.705	0.0694	1.352	0.06	3.55	96.1
3	二氯甲烷	5.003	0.7206	13.042	0.62	6.11	590.4
4	反式1,2-二氯乙烯	5.567	3.5871	58.716	3.10	21.45	1468.6
5	顺式1,2-二氯乙烯	8.173	2.7254	29.456	2.36	6.05	1408.0
6	四氢呋喃	9.147	0.5808	5.211	0.50	4.68	374.3
7	环己烷	10.068	35.9856	261.800	31.10	21.69	10799.4
8	甲基环己烷	16.157	11.8442	54.598	10.24	5.12	1640.7
9	二氧六环	17.975	0.0275	0.125	0.02	19.31	7.7
10	甲基异丁基酮	23.100	9.4609	92.137	8.18	1.99	4519.3
11	甲苯	23.410	11.9840	128.335	10.36	32.18	6294.8
12	氯苯	27.228	2.4697	43.856	2.13	3.68	704.7
13	乙苯	27.552	5.6143	102.336	4.85	2.99	408.4
14	间二甲苯; 对二甲苯	27.812	27.1427	496.143	23.46	9.18	1492.5
15	邻二甲苯	28.583	2.3587	46.006	2.04	9.05	138.4
16	异丙基苯	29.317	0.9459	18.958	0.82	n.a.	57.0
<b>Total:</b>			<b>115.6986</b>	<b>1357.088</b>	<b>100.00</b>	<b>176.20</b>	

图3 第二类残留溶剂混合 A 标准溶液和空白溶液色谱图(A 品牌 624 色谱柱检测结果)



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
n.a.	正己烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	硝基甲烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	三氯甲烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	1,2-二甲氧基乙烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	1,1,2-三氯乙烯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	吡啶	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲基丁基酮	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	四氯化萘	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<b>Total:</b>			<b>0.0000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	正己烷	6.177	4.3513	51.459	68.04	13.79	5059.1
2	硝基甲烷	7.935	0.0054	0.070	0.08	8.48	6.9
3	三氯甲烷	9.237	0.0890	0.763	1.39	12.27	75.0
4	1,2-二甲氧基乙烷	11.728	0.0209	0.151	0.33	12.45	14.9
5	1,1,2-三氯乙烯	14.895	0.4544	2.517	7.10	37.66	247.4
6	吡啶	23.308	0.0464	0.437	0.73	17.99	42.9
7	甲基丁基酮	25.683	0.1123	1.675	1.76	97.36	164.6
8	四氯化萘	34.293	1.3159	29.317	20.58	n.a.	2882.3
<b>Total:</b>			<b>6.3957</b>	<b>86.389</b>	<b>100.00</b>	<b>200.00</b>	

图 4 第二类残留溶剂混合 B 标准溶液和空白溶液色谱图(A 品牌 624 色谱柱检测结果)

## 3.4.2 SH-I-624Sil MS 色谱柱考察

### 3.4.2.1 方法来源

美国药典(USP<467>残留溶剂)第二类残留溶剂-非水溶性物质-方法 A。

### 3.5.2.2 色谱条件

色谱柱：SH-I-624Sil MS(30 m × 0.32 mm × 1.8 μm); 其余色谱条件同上述“3.4.1.1 色谱条件”。

### 3.4.2.3 溶液制备

空白溶液、第二类残留溶剂混合 A 标准溶液和第二类残留溶剂混合 B 标准溶液的配制方法同上述“3.4.1.2 溶液制备”。

### 3.4.2.4 进样序列

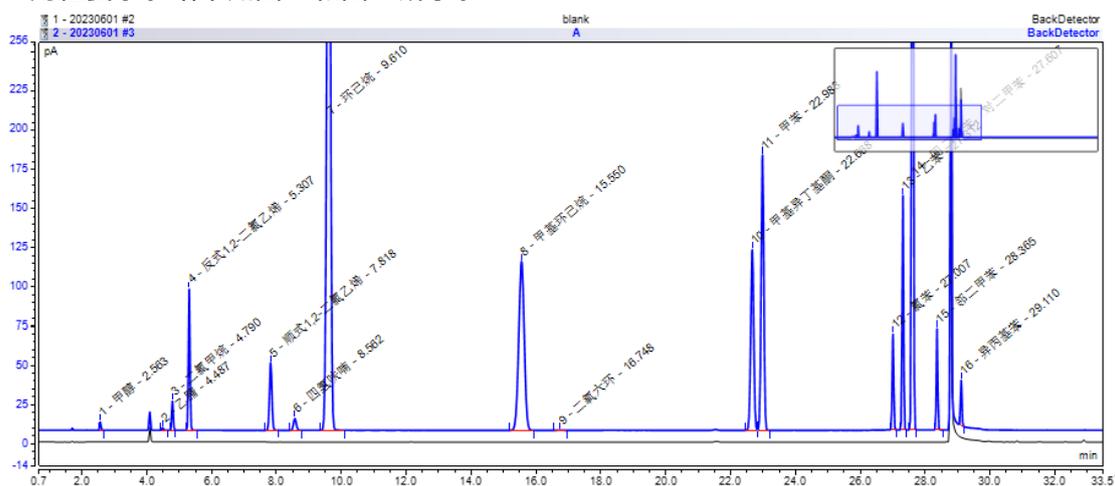
上述溶液各测定 1 次。

### 3.4.2.5 系统适用性要求

第二类残留溶剂混合 A 标准溶液中乙腈与二氯甲烷的分离度不得小于 1.0。

### 3.4.2.6 实验结果

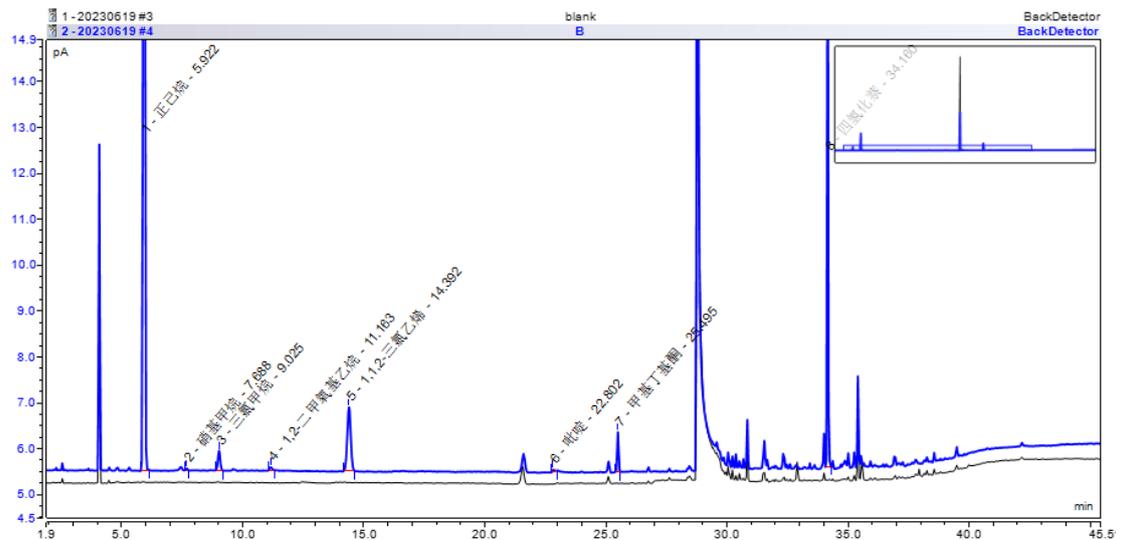
第二类残留溶剂混合 A 标准溶液中乙腈与二氯甲烷的分离度为 3.67，满足系统适用性要求。结果如图 5 和图 6 所示。



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
n.a.	甲醇	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	乙腈	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	二氯甲烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	反式1,2-二氯乙烯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	顺式1,2-二氯乙烯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	四氢呋喃	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	环己烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲基环己烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	二氧六环	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲基异丁基酮	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	氯苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	乙苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	间二甲苯; 对二甲苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	邻二甲苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	异丙基苯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<b>Total:</b>			<b>0.0000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	甲醇	2.563	0.2388	5.243	0.13	24.69	247.1
2	乙腈	4.487	0.0939	1.806	0.05	3.67	138.2
3	二氯甲烷	4.790	0.9856	18.539	0.55	5.84	1736.6
4	反式1,2-二氯乙烯	5.307	5.2476	89.953	2.93	21.93	2220.0
5	顺式1,2-二氯乙烯	7.818	3.7338	43.193	2.09	5.02	2567.6
6	四氢呋喃	8.562	0.7836	7.737	0.44	5.88	532.5
7	环己烷	9.610	63.0494	509.675	35.25	23.26	5300.4
8	甲基环己烷	15.550	21.3668	107.810	11.94	3.94	4277.7
9	二氧六环	16.748	0.0321	0.168	0.02	25.37	4.9
10	甲基异丁基酮	22.668	12.4594	115.231	6.97	1.94	4535.9
11	甲苯	22.983	16.8387	175.590	9.41	33.65	6911.9
12	氯苯	27.007	3.3595	61.118	1.88	3.58	4439.9
13	乙苯	27.312	7.9233	149.545	4.43	3.32	3186.3
14	间二甲苯; 对二甲苯	27.607	38.0889	642.363	21.29	8.76	13686.4
15	邻二甲苯	28.365	3.2521	64.624	1.82	9.44	2433.8
16	异丙基苯	29.110	1.4273	28.889	0.80	n.a.	235.9
<b>Total:</b>			<b>178.8809</b>	<b>2021.481</b>	<b>100.00</b>	<b>180.29</b>	

图 5 第二类残留溶剂混合 A 标准溶液和空白溶液色谱图  
(SH-I-624SiI MS 色谱柱检测结果)



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
n.a.	正己烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	硝基甲烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	三氯甲烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	1,2-二甲氧基乙烷	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	1,1,2-三氯乙烯	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	吡啶	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	甲基丁基酮	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
n.a.	四氯化萘	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<b>Total:</b>			<b>0.0000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	正己烷	5.922	2.6093	35.346	72.31	15.71	2946.3
2	硝基甲烷	7.688	0.0037	0.048	0.10	9.45	4.0
3	三氯甲烷	9.025	0.0487	0.440	1.35	11.17	36.7
4	1,2-二甲氧基乙烷	11.163	0.0096	0.078	0.27	13.60	6.5
5	1,1,2-三氯乙烯	14.392	0.2344	1.396	6.49	39.63	116.4
6	吡啶	22.802	0.0057	0.060	0.16	20.82	5.0
7	甲基丁基酮	25.495	0.0560	0.866	1.55	101.56	72.2
8	四氯化萘	34.160	0.6411	14.370	17.77	n.a.	1197.8
<b>Total:</b>			<b>3.6086</b>	<b>52.604</b>	<b>100.00</b>	<b>211.94</b>	

图 6 第二类残留溶剂混合 B 标准溶液和空白溶液色谱图(SH-I-624SiI MS 色谱柱  
检测结果)

### 3.5 二类 A、二类 B 残留溶剂实验结果

SH-I-624SiI MS 与 A 品牌 624 在二类 A 和二类 B 残留溶剂标准溶液分离效果对比结果如图 7 和图 8 所示：

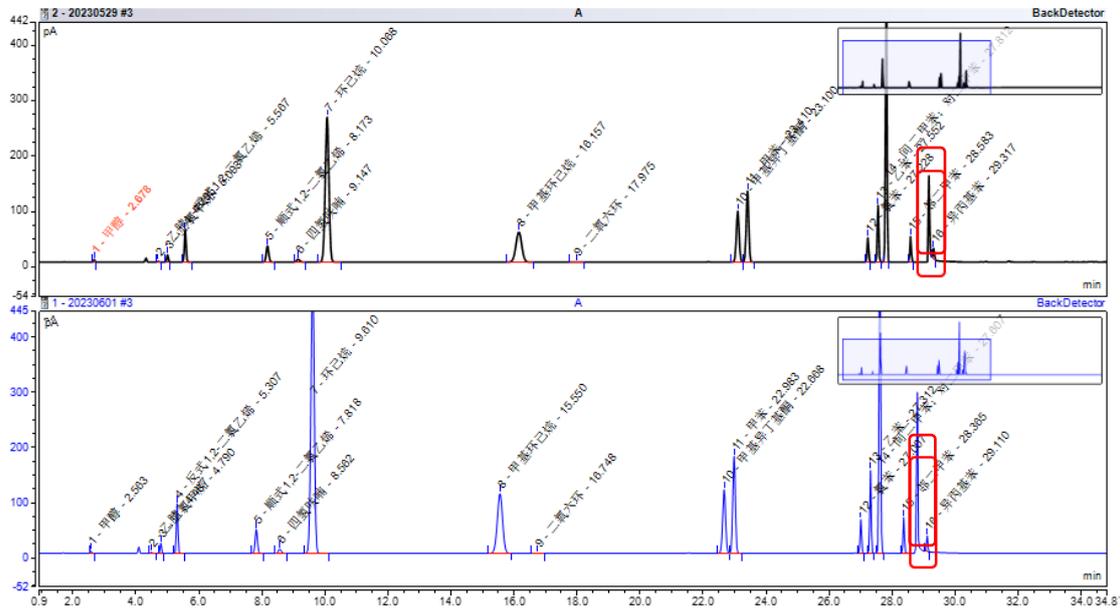


图 7 第二类残留溶剂混合 A 标准溶液分离效果对比(上：A 品牌 624 色谱柱，下：SH-I-624SiI MS 色谱柱)

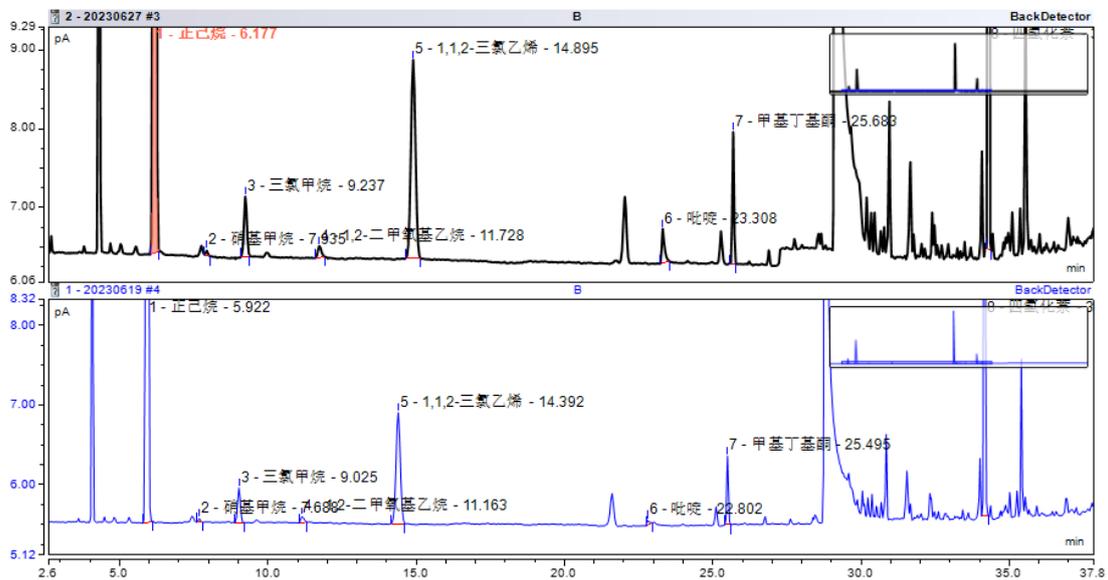


图 8 第二类残留溶剂混合 B 标准溶液分离效果对比(上：A 品牌 624 色谱柱，下：SH-I-624SiI MS 色谱柱)

A 品牌 624 色谱柱和 SH-I-624SiI MS 色谱柱采用 USP 方法测定第二类残留溶剂混合溶液，可实现第二类残留溶剂混合标准溶液中各成分的完全分离。

与 A 品牌 624 色谱柱相比, SH-I-624Sil MS 色谱柱和 A 品牌 624 色谱柱对第二类残留溶剂的分离效果相近。主要差别在于 SH-I-624Sil MS 对异丙基苯和溶剂峰二甲基亚砜的分离效果更好。

由图 5 和图 6 可以看出, 在第二类残留溶剂混合 A 标准溶液分离实验中, SH-I-624Sil MS 色谱柱对目标物的响应和灵敏度更高, 目标物整体分离效果相比 A 品牌 624 色谱柱更优; 在第二类残留溶剂混合 B 标准溶液分离实验中, SH-I-624Sil MS 色谱柱的整体分离效果与 A 品牌 624 色谱柱相当。

## 3.6 二类 B 残留溶剂吡啶的分析

### 3.6.1 吡啶分析难点与解决方案

由于吡啶氮原子上的未共用电子对可接受质子而显碱性，同时吡啶上的氮原子会和色谱柱表面-Si-OH 形成分子间氢键作用，这两方面的影响导致吡啶容易被色谱柱吸附以及色谱峰拖尾，以及在 FID 上响应弱、灵敏度不够的问题，使用 624 色谱柱分析吡啶也会存在类似问题。

《中国药典》0861 残留溶剂测定法规定了含氮碱性化合物的测定：通常采用弱极性的色谱柱或其填料预先经碱处理过的色谱柱分析含氮碱性化合物，如果采用胺分析专用柱进行分析，效果更好。

为此，我们使用非极性、碱处理的 100%二甲基聚硅氧烷的胺类专用柱 SH-Volatil Amin 对吡啶进行分析。

胺类专用柱 SH-Volatil Amin 特点：

1. 碱处理 100%二甲基聚硅氧烷，提升对胺类响应和灵敏度；
2. 5.0  $\mu\text{m}$  高膜厚，有效增加对挥发性胺的保留；
3. 高惰性可有效降低胺类吸附和改善峰形，提高分析重现性。

### 3.6.2 吡啶分析色谱条件

色谱条件：色谱柱：SH-Volatil Amin, 60 m x 0.32 mm x 5.0  $\mu\text{m}$

溶剂：甲醇:二氯甲烷 (50: 50)

浓度：900-1800 ppm

进样方式：分流进样

进样体积：1  $\mu\text{L}$

分流比：18: 1

进样口温度：250  $^{\circ}\text{C}$

总流量：60 mL/min

初始柱流量：3.4 mL/min

升温程序：160  $^{\circ}\text{C}$  保持 21 min，以 40  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的升温速率升温到 290  $^{\circ}\text{C}$ ，并保持 10 min

载气：He

控制模式：恒流模式

初始柱流量：3.40 mL/min

检测器：FID

检测器温度：300  $^{\circ}\text{C}$

尾吹气：N<sub>2</sub>

尾吹气流量: 30 mL/min

采集速率: 50 Hz

### 3.6.3 吡啶实验结果

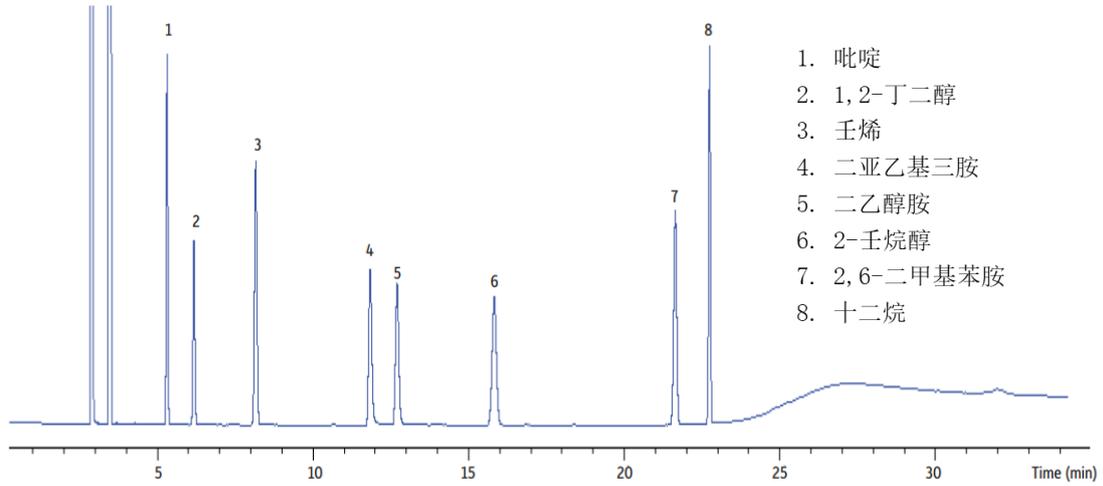


图 9 第二类残留溶剂混合 B 标准溶液中吡啶分析效果

实验结果可以看到，使用胺类专用柱对吡啶响应得到有效改善，灵敏度大大提高，同时降低吡啶柱上吸附，吡啶峰形也得到了较大的改善，从而有效保证了分析的准确性和重现性。

### 3.7 直接进样气相色谱法测定 8 种不适合顶空分析二类残留溶剂

N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、2-甲氧基乙醇、N-甲基吡咯烷酮和环丁砜，其中 8 个残留溶剂因沸点较高，USP 规定用直接进样法测定。

#### 3.7.1 气相色谱柱

色谱柱	型号/规格	厂家
SH-PolarWax	30 m × 0.53 mm × 1.0 μm	岛津

#### 3.7.2 样品信息

标准品名称	标准品来源	组分名称	组分浓度 (μg/ml)	含量 (%)
RESIDUAL SOLVENTS CLASS 2 - MIXTURE C	USP™	2-甲氧基乙醇	50	
		2-乙氧基乙醇	160	
		N,N-二甲基甲酰胺	880	
		N,N-二甲基乙酰胺	1090	
		乙二醇	620	-
		N-甲基吡咯烷酮	530	
		甲酰胺	220	
		环丁砜	160	
超纯水	-	-	-	-

#### 3.7.3 实验方法

##### 3.7.3.1 方法来源

参考美国药典(USP<467>残留溶剂)第二类残留溶剂-水溶性物质-方法 A。

##### 3.7.3.2 样品制备

制备水溶性样品时，用超纯水将每个样品稀释 50 倍，并在 3000 rpm 下离心 3 min，获得 2C 级标准溶液将上清液注入气相色谱仪。

##### 3.7.3.3 色谱条件

色谱柱：SH-PolarWax(30 m × 0.53 mm × 1.0 μm)；程序升温：初始温度为 50 °C，维持 7 min，再以 4 °C/min 的速率升至 110 °C，再以 10 °C/min 升温至 220 °C 并维持 20 min；进样口温度为 160 °C；FID 检测器温度为 240 °C；载气为 He，控制模式为恒压模式；流速为 5.1 mL/min；分流比：1:1；进样方式为直接进样，进样体积 1 μL。

### 3.7.3.4 实验结果

实验结果如图 10 所示：

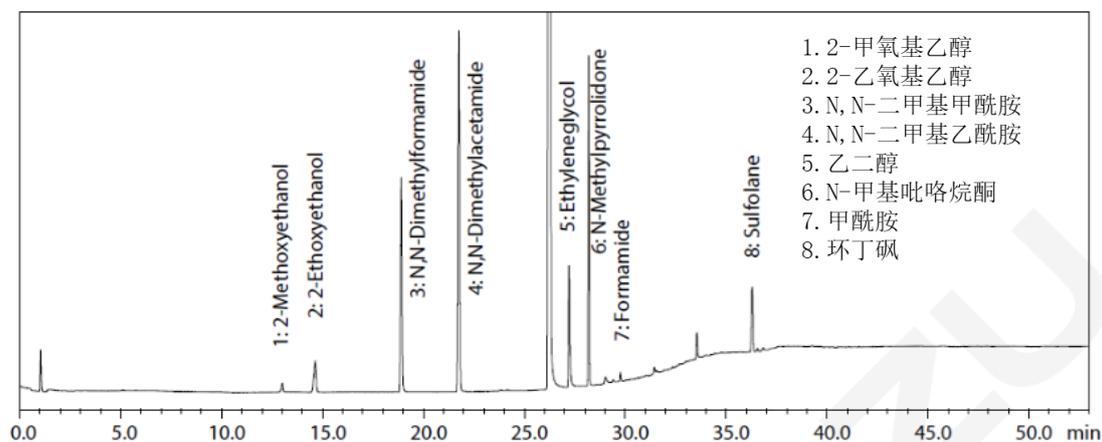


图 10 第二类残留溶剂混合 C 标准溶液分离谱图

### 3.7.3.5 2C 类标准溶液重复性

标准溶液重复性结果如图 11 所示：

#	2-甲氧基乙醇	2-乙氧基乙醇	N,N-二甲基甲酰胺	N,N-二甲基甲酰胺	乙二醇	N-甲基吡咯烷酮	甲酰胺	环丁砜
1	1,882	9,983	45,204	76,264	23,521	45,031	1,252	12,876
2	1,910	9,940	45,176	76,567	21,876	45,151	1,193	12,930
3	1,799	9,895	44,644	75,300	22,151	44,319	1,178	12,740
4	1,829	9,870	44,523	75,304	22,788	44,483	1,289	12,917
5	1,759	9,747	43,900	73,858	22,478	43,824	1,222	12,669
6	1,741	9,693	43,916	74,185	22,390	43,797	1,217	12,646
平均值	1,820	9,855	44,560	75,246	22,534	44,434	1,225	12,796
%RSD	3.68	1.14	1.29	1.44	2.54	1.30	3.29	0.99

图 11 第二类残留溶剂混合 C 标准溶液目标物峰面积值重复性(n=6)

## 4. 第三类残留溶剂测定

### 4.1 气相&液相色谱柱

色谱柱	型号/规格	厂家
A 品牌 624 色谱柱	30m×0.32mm×1.8μm	A 品牌
SH-I-624Sil MS 色谱柱	30m×0.32mm×1.8μm	岛津
SH-Volatil Amin 色谱柱	60m×0.32mm×5.0μm	岛津
SH-PolarD 色谱柱	30m×0.25mm×0.25μm	岛津
SH-PolarD 色谱柱	30m×0.53mm×1.0μm	岛津
Shim-pack Scepter C18	3 μm, 150 x 3.0 mm	岛津
Shim-pack GIST C18-AQ	5 μm, 150 x 4.6 mm	岛津

## 4.2 样品信息

名称	来源	含量 (%)
超纯水		
二甲基亚砜	北京百灵威科技有限公司	99.9
二甲基亚砜	Sigma	100
醋酸	Sigma	99.7
甲酸	北京百灵威科技有限公司	98.0
乙醚	北京市通广精细化工公司	≥99.5
三乙胺	北京益利精细化学品有限公司	≥99.0
乙醇	北京百灵威科技有限公司	99.9
乙酸乙酯	北京百灵威科技有限公司	99.9
丙酮	北京市通广精细化工公司	≥99.5
丁酮	北京市通广精细化工公司	≥99.0
正戊醇	北京百灵威科技有限公司	99.5
异丙醇	北京百灵威科技有限公司	99.9
甲氧基苯		99.0
正丁醇		99.5
仲丁醇		99.0
乙酸丁酯		≥99.7
叔丁基甲基醚		≥99.0
甲酸乙酯		99.0
正庚烷		>99.0
乙酸异丁酯	麦克林试剂	99.0
乙酸异丙酯		≥99.5
乙酸甲酯		≥99.0
3-甲基-1-丁醇		>99.0
异丁醇		>99.0
正戊烷		99.0
正丙醇		99.5
乙酸丙酯		99.0

### 4.3 溶液配制

- 1) 第三类残留溶剂单标储备溶液：分别精密称取醋酸 39.59mg、丙酮 36.19mg、甲氧基苯 38.24mg、正丁醇 37.85mg、仲丁醇 39.40mg、乙酸丁酯 39.95mg、叔丁基甲基醚 37.20mg、乙醇 35.75mg、乙酸乙酯 36.24mg、乙醚 40.29mg、甲酸乙酯 39.22mg、甲酸 40.50mg、正庚烷 35.69mg、乙酸异丁酯 41.21mg、乙酸异丙酯 38.75mg、乙酸甲酯 35.81mg、3-甲基-1-丁醇 43.41mg、丁酮 40.03mg、异丁醇 45.10mg、正戊烷 37.87mg、正戊醇 39.63mg、正丙醇 40.97mg、异丙醇 40.50mg 和乙酸丙酯 46.24mg 分别置含有二甲基亚砩 100 $\mu$ l 的不同 EP 管中，向各 EP 管中分别加入二甲基亚砩 900 $\mu$ l，混匀，即得 24 个第三类残留溶剂单标储备溶液。
- 2) 三乙胺单标储备溶液 1：精密称取三乙胺 38.58mg 置含有二甲基亚砩 100 $\mu$ l 的 EP 管中，加入二甲基亚砩 900 $\mu$ l，混匀。
- 3) 三乙胺单标储备溶液 2：精密称取三乙胺 35.01mg 置含有二甲基亚砩 100 $\mu$ l 的 EP 管中，加入二甲基亚砩 900 $\mu$ l，混匀。

## 4.4 方法开发

### 4.4.1 方法一

#### 4.4.1.1 方法来源

参照中国药典 2020 年版四部（0861 通则第二法）。

#### 4.4.1.2 色谱条件

色谱柱：A 品牌 624 (30 m × 0.32 mm × 1.8 μm)；程序升温：初始温度为 30 °C，维持 8 min，再以 6 °C/min 的速率升至 120 °C，并维持 10 min；进样口温度为 250 °C；FID 检测器温度为 250 °C；载气为 N<sub>2</sub>；流速为 1.5 mL/min；分流比：3 : 1；进样方式为顶空进样，孵育温度为 80 °C，传输线温度 105 °C，平衡时间 45 min，进样体积 1 mL。

#### 4.4.1.3 溶液制备

- 1) 空白溶液：精密量取二甲基亚砜 1.0ml 置加有 5ml 超纯水的顶空瓶中，密封，混匀。
- 2) 第三类残留溶剂混合溶液：分别精密量取醋酸、丙酮、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、异丙醇和乙酸丙酯单标储备溶液及三乙胺单标储备溶液 1（共 25 个单标储备溶液）各 200μl 置同一 10ml 量瓶中，用二甲基亚砜定容至刻度，摇匀，量取上述溶液 1ml 置加有超纯水 5ml 的顶空瓶中，密封，混匀，即得。
- 3) 丁酮单标溶液：精密量取丁酮单标储备溶液 20μl 和二甲基亚砜 980μl 置加有超纯水 5ml 的顶空瓶中，密封，混匀。

#### 4.4.1.4 进样序列

上述溶液各测定 1 次。

#### 4.4.1.5 实验结果

(1)参照中国药典 2020 年版四部（通则 0861）《附表 3 常见有机溶剂在程序升温法测定时相对于丁酮的保留值参考值》，丁酮的保留时间为 12.277min(如图 12 所示)，由此推断出第三类残留溶剂混合溶液中乙酸甲酯、甲基叔丁基醚、正丙醇、丁酮、正丁醇、乙酸丙酯、乙酸异丁酯和二甲基亚砜的出峰位置；

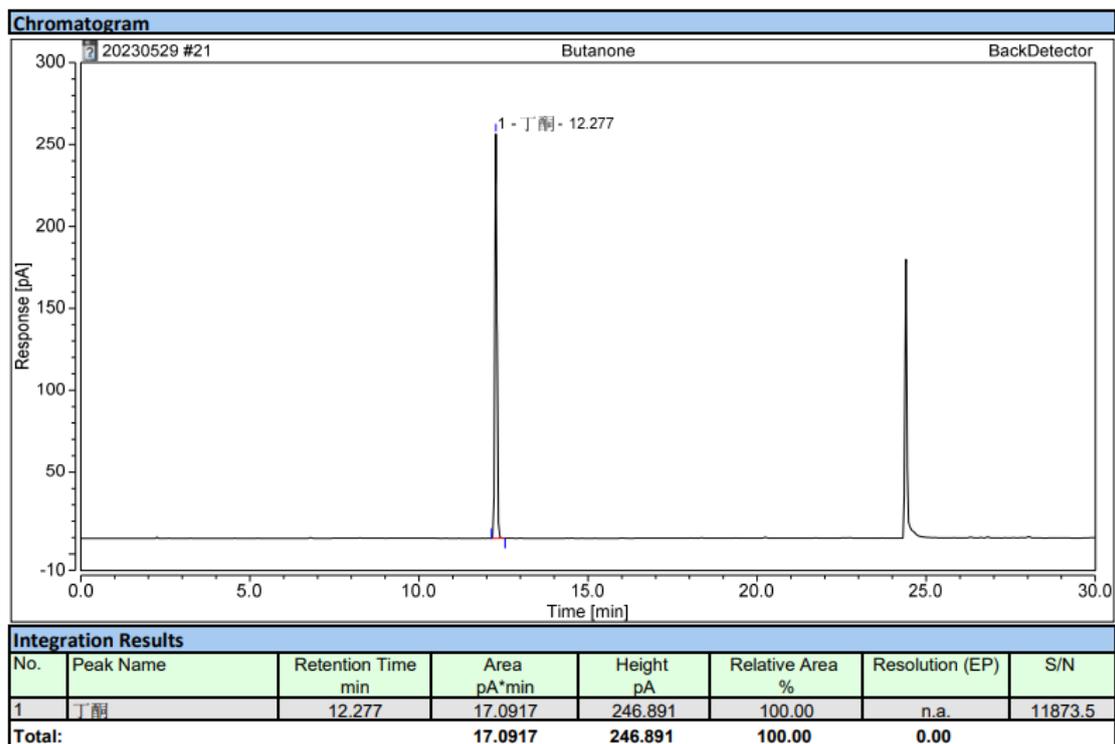
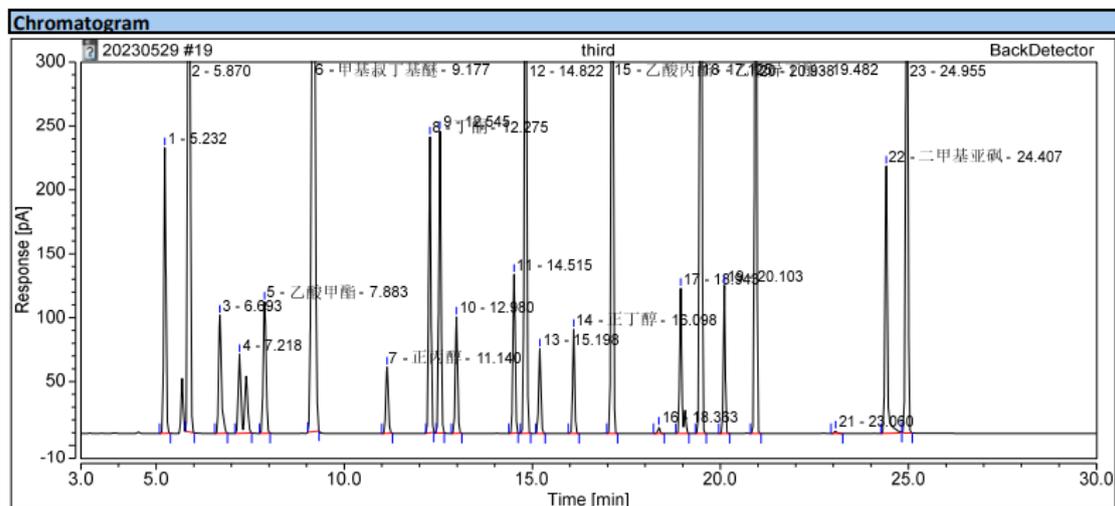


图 12 第三类残留溶剂丁酮单标溶液色谱图(A 品牌色谱柱: 方法一)

(2)空白溶剂在 6.693min 和 18.363min 处对第三类残留溶剂混合溶液的检测有干扰, 更换不同品牌的二甲基亚砆仍未改善。结果如图 13 所示。



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1		5.232	14.7895	223.539	3.67	5.98	1811.8
2		5.870	44.1723	648.141	10.97	7.25	5253.4
3		6.693	7.6351	92.474	1.90	4.28	749.5
4		7.218	8.8602	61.739	2.20	5.10	1374.5
5	乙酸甲酯	7.883	8.6738	102.742	2.15	8.51	211.3
6	甲基叔丁基醚	9.177	53.2341	501.809	13.22	13.75	584.1
7	正丙醇	11.140	3.8193	51.926	0.95	9.99	604.8
8	丁酮	12.275	16.1813	231.650	4.02	2.43	2222.0
9		12.545	16.4456	236.217	4.08	3.94	2265.8
10		12.980	6.3218	91.091	1.57	14.11	873.8
11		14.515	8.4567	124.322	2.10	2.82	3012.3
12		14.822	32.5405	473.265	8.08	3.43	11467.3
13		15.198	4.5752	66.247	1.14	8.82	1340.9
14	正丁醇	16.098	4.8518	81.499	1.20	10.68	1069.5
15	乙酸丙酯	17.125	32.5164	528.294	8.07	12.62	6932.5
16		18.363	0.3109	5.015	0.08	5.98	65.8
17		18.943	7.9713	113.573	1.98	5.50	6820.6
18	乙酸异丁酯	19.482	44.6997	712.768	11.10	6.59	42795.1
19		20.103	6.5023	116.017	1.61	9.22	459.8
20		20.938	35.6040	611.414	8.84	22.07	2423.3
21		23.060	0.1431	1.947	0.04	13.09	17.8
22	二甲基亚砜	24.407	15.2010	209.142	3.77	5.06	1914.8
23		24.955	29.2165	419.446	7.25	n.a.	3840.3
<b>Total:</b>			<b>402.7222</b>	<b>5704.277</b>	<b>100.00</b>	<b>181.22</b>	

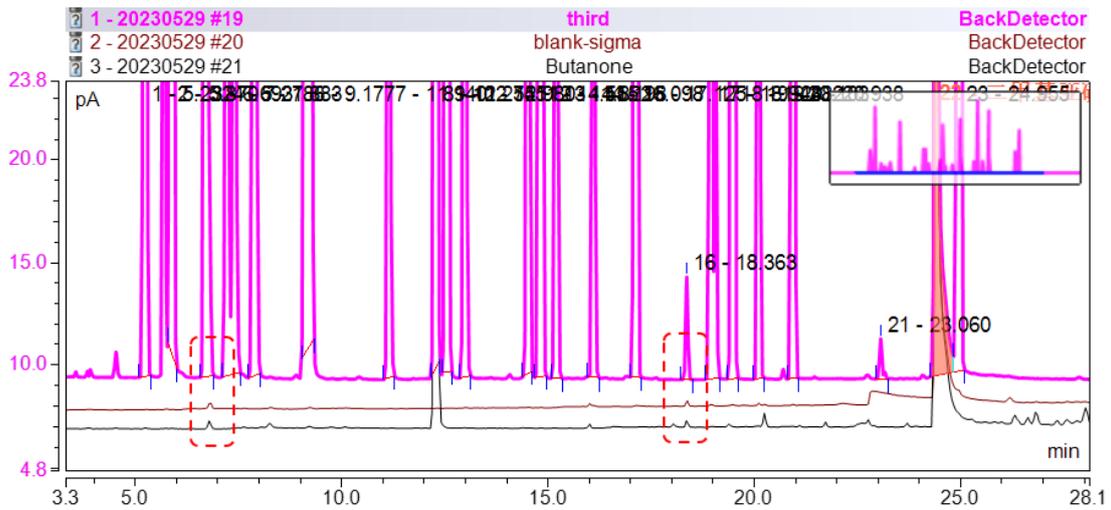


图 13 第三类残留溶剂混合溶液和丁酮单标溶液以及空白溶液色谱图

(A 品牌 624: 方法一)

#### 4.4.1.6 实验小结

- (1)空白溶液对第三类残留溶剂混合溶液测定有轻微干扰；
- (2)通过参考各残留溶剂与丁酮的相对保留时间无法实现所有成分的定位。

#### 4.4.2 方法二

##### 4.4.2.1 方法来源

参照中国药典 2020 年版四部（通则 0861 第二法）。

##### 4.4.2.2 色谱条件

色谱柱：SH-I-624Sil MS（30m×0.32mm×1.8μm）；初始温度为 40℃，维持 8min，再以 8℃/min 的速率升至 120℃，并维持 10min；其余色谱条件同“4.4.1 方法一”的“4.4.1.2 色谱条件”。

##### 4.4.2.3 溶液制备

- 1) 空白溶液：精密量取二甲基亚砜 1.0ml 置加有超纯水 5ml 的顶空瓶中，密封，混匀。
- 2) 单标溶液：分别精密量取甲酸、醋酸、乙醇、乙醚、甲酸乙酯、异丙醇、乙酸乙酯、仲丁醇、异丁醇、乙酸异丙酯、3-甲基-1-丁醇、乙酸丁酯、甲氧基苯、戊烷、庚烷、正戊醇和丙酮单标储备溶液及三乙胺单标储备溶液 2（共 18 个单标储备溶液）各 20μl 置加有二甲基亚砜 980μl 和超纯水 5ml 的不同顶空瓶中，密封，混匀，即得 18 个单标溶液。

##### 4.4.2.4 进样序列

上述溶液各测定 1 次。

##### 4.4.2.5 实验结果

甲酸和醋酸在该色谱柱上保留较弱，且因为自身原因，其检出灵敏度较低，无法在该条件下检出；甲酸乙酯和异丙醇保留时间接近，分别为 4.245min 和 4.273min；乙酸异丙酯和三乙胺的保留时间接近，分别为 10.495min 和 10.543min，均无法实现完全分离。结果如图 14~15 所示。

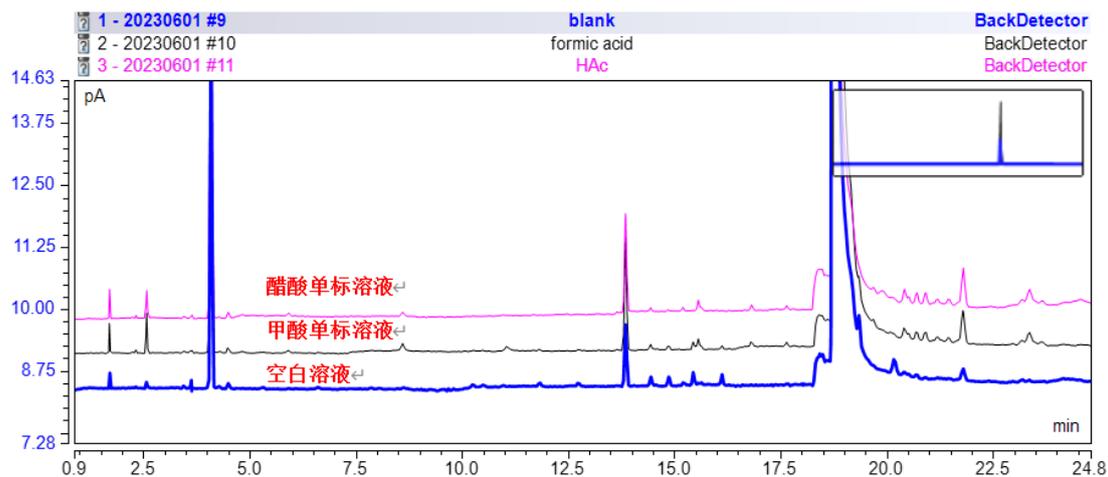
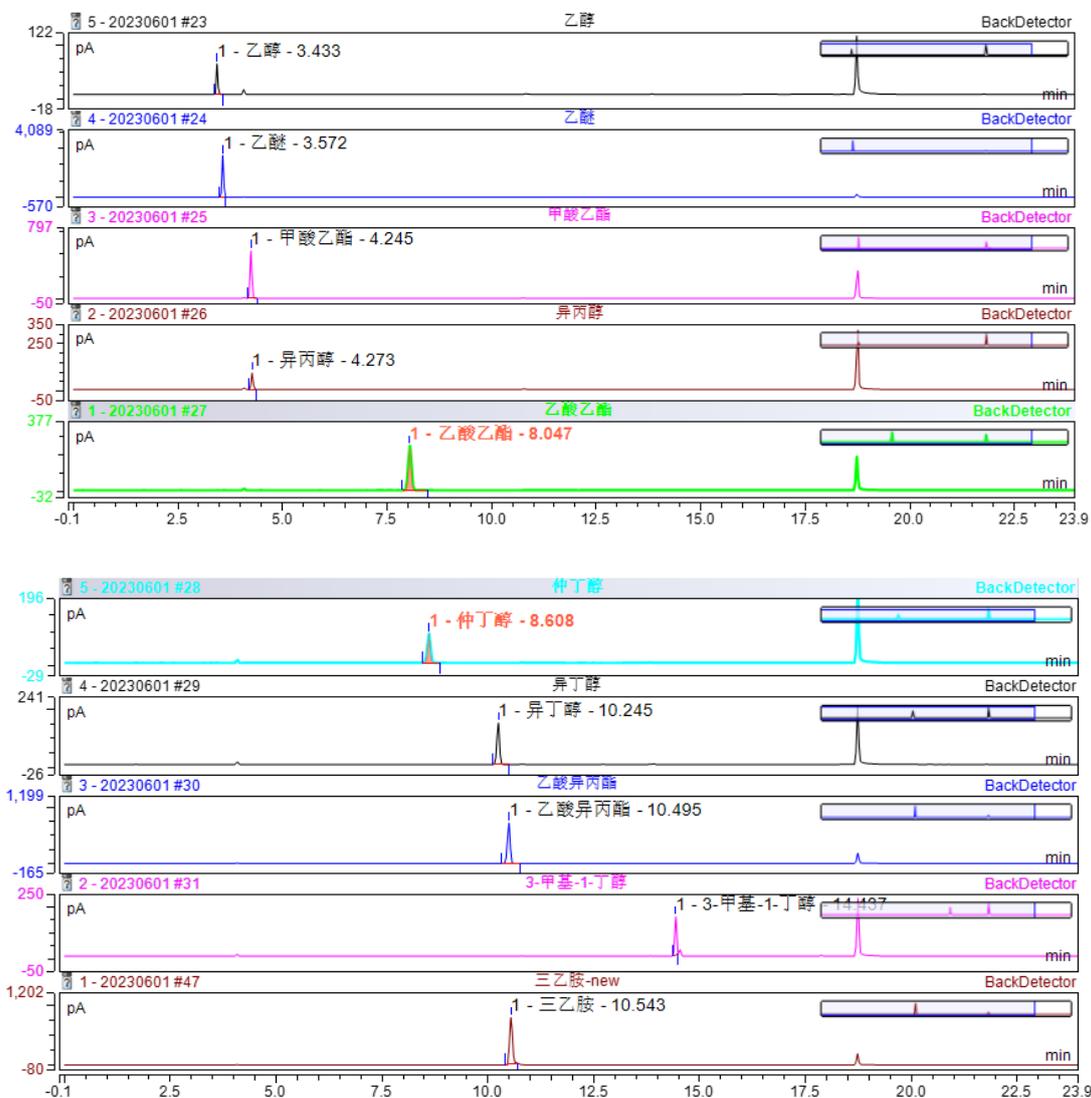
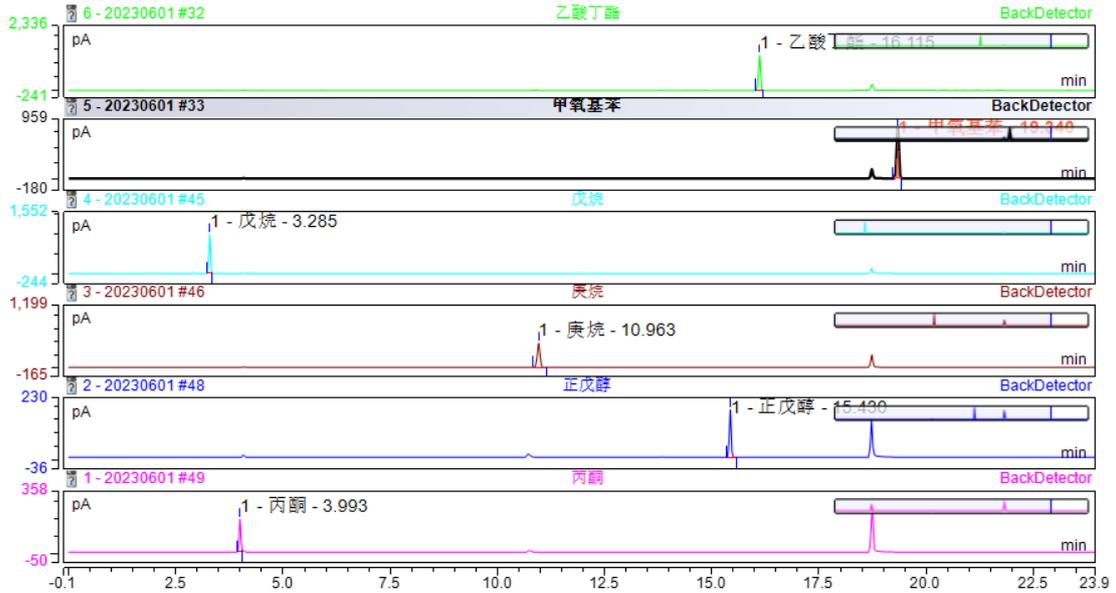


图 14 甲酸单标溶液、醋酸单标溶液及空白溶液色谱图





Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	乙醇	3.433	2.4244	56.420	100.00	n.a.	1633.1
<b>Total:</b>			<b>2.4244</b>	<b>56.420</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	乙醚	3.572	117.4340	2542.919	100.00	n.a.	3478.7
<b>Total:</b>			<b>117.4340</b>	<b>2542.919</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	甲酸乙酯	4.245	27.0269	528.716	100.00	n.a.	38734.3
<b>Total:</b>			<b>27.0269</b>	<b>528.716</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	异丙醇	4.273	4.7480	88.318	100.00	n.a.	300.3
<b>Total:</b>			<b>4.7480</b>	<b>88.318</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	乙酸乙酯	8.047	22.1610	238.456	100.00	n.a.	9262.1
<b>Total:</b>			<b>22.1610</b>	<b>238.456</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	仲丁醇	8.608	7.4788	85.409	100.00	n.a.	1161.9
<b>Total:</b>			<b>7.4788</b>	<b>85.409</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	异丁醇	10.245	10.5397	143.862	100.00	n.a.	8052.1
<b>Total:</b>			<b>10.5397</b>	<b>143.862</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	乙酸异丙酯	10.495	53.9440	712.514	100.00	n.a.	16554.0
<b>Total:</b>			<b>53.9440</b>	<b>712.514</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	3-甲基-1-丁醇	14.437	7.8107	149.119	100.00	n.a.	730.7
<b>Total:</b>			<b>7.8107</b>	<b>149.119</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	三乙胺	10.543	60.7105	771.720	100.00	n.a.	55.5
<b>Total:</b>			<b>60.7105</b>	<b>771.720</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	乙酸丁酯	16.115	67.1520	1265.549	100.00	n.a.	1924.0
<b>Total:</b>			<b>67.1520</b>	<b>1265.549</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	甲氧基苯	19.340	46.4378	793.817	100.00	n.a.	6183.1
<b>Total:</b>			<b>46.4378</b>	<b>793.817</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	戊烷	3.285	45.0608	976.079	100.00	n.a.	1888.0
<b>Total:</b>			<b>45.0608</b>	<b>976.079</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	庚烷	10.963	33.2573	462.688	100.00	n.a.	9340.1
<b>Total:</b>			<b>33.2573</b>	<b>462.688</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	正戊醇	15.430	8.7436	177.069	100.00	n.a.	3313.9
<b>Total:</b>			<b>8.7436</b>	<b>177.069</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	丙酮	3.993	8.4505	183.700	100.00	n.a.	33.0
<b>Total:</b>			<b>8.4505</b>	<b>183.700</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

图 15 除甲酸和醋酸外的十六个单标溶液色谱图(SH-I-624SiI MS, 方法二)

#### 4.4.2.6 实验小结

(1)通过单标溶液定位结果可知存在保留时间相近的残留溶剂使第三类残留溶剂混合溶液中各成分无法完全分离, 所以需要将其分成不同的混标溶液分别进样。

(2)甲酸和醋酸在该色谱柱上保留较弱, 故未在该方法下对甲酸和醋酸进行考察。

## 4.5 色谱柱考察

### 4.5.1 SH-I-624Sil MS 色谱柱

#### 4.5.1.1 方法来源

参照中国药典 2020 年版四部（通则 0861 第二法）。

#### 4.5.1.2 色谱条件

色谱柱：SH-I-624Sil MS (30m×0.32mm×1.8μm)；其余色谱条件同“4.4.2 方法二”的“4.4.2.2 色谱条件”。

#### 4.5.1.3 溶液制备

(1)空白溶液：精密量取二甲基亚砜 1.0ml 置加有超纯水 5ml 的顶空瓶中，密封，混匀。

(2)第三类残留溶剂混合溶液 1：分别精密量取丙酮、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、乙醚、正庚烷、乙酸异丁酯、丁酮、异丁醇、正戊烷、正丙醇、异丙醇和乙酸丙酯单标储备溶液（共 13 个单标储备溶液）各 20μl 置加有二甲基亚砜 740μl 和超纯水 5ml 的同一顶空瓶中，密封，混匀。

(3)第三类残留溶剂混合溶液 2：分别精密量取甲氧基苯、正丁醇、乙醇、乙酸乙酯、甲酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮和正戊醇单标储备溶液（共 10 个单标储备溶液）各 20μl 置加有二甲基亚砜 800μl 和超纯水 5ml 的同一顶空瓶中，密封，混匀。

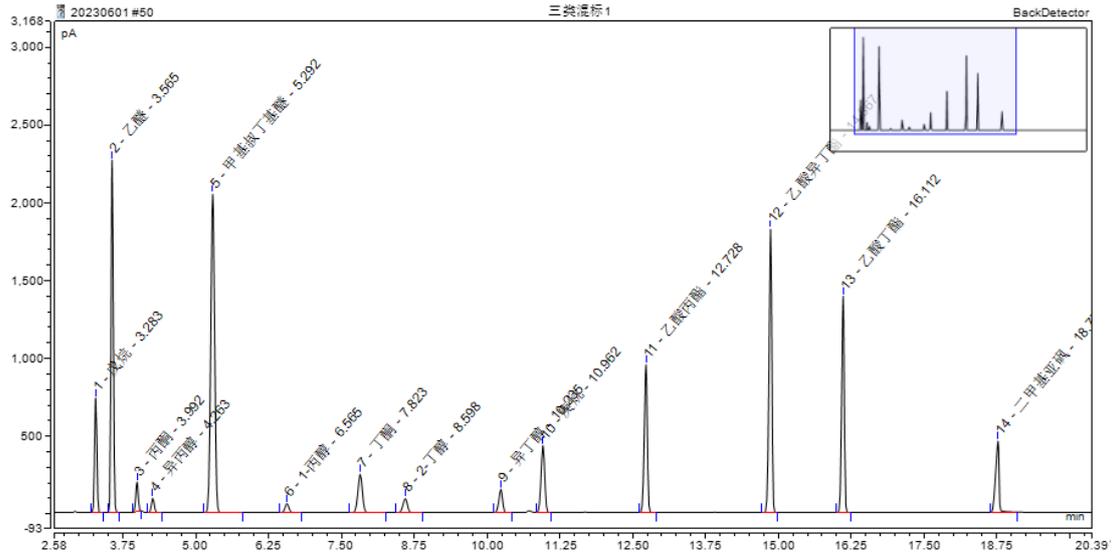
(4)三乙胺单标溶液：精密量取三乙胺单标储备溶液 2 20μl 置加有二甲基亚砜 980μl 和超纯水 5ml 的顶空瓶中，密封，混匀。

#### 4.5.1.4 进样序列

上述溶液各测定 1 次。

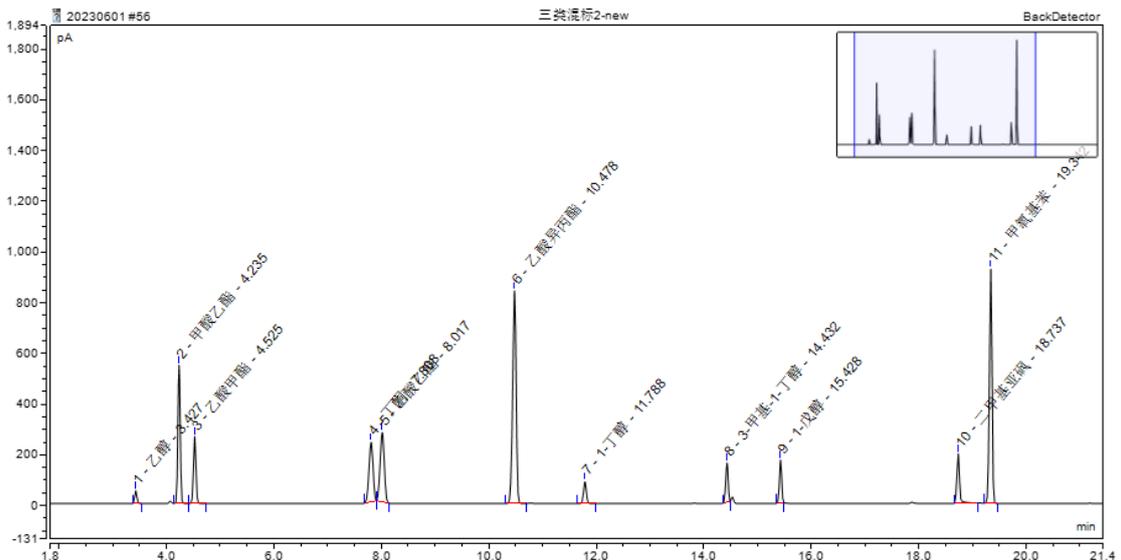
#### 4.5.1.5 实验结果

由于三乙胺单标溶液中明显看到三乙胺色谱峰，但混标溶液中无法找到三乙胺色谱峰，推测可能三乙胺与混标溶液中的其它成分无法同时检测，故将三乙胺作为单标来测定。第三类残留溶剂混合溶液 1 和第三类残留溶剂混合溶液 2 中各成分的分离度均大于 1.4。结果如图 16~18 所示。



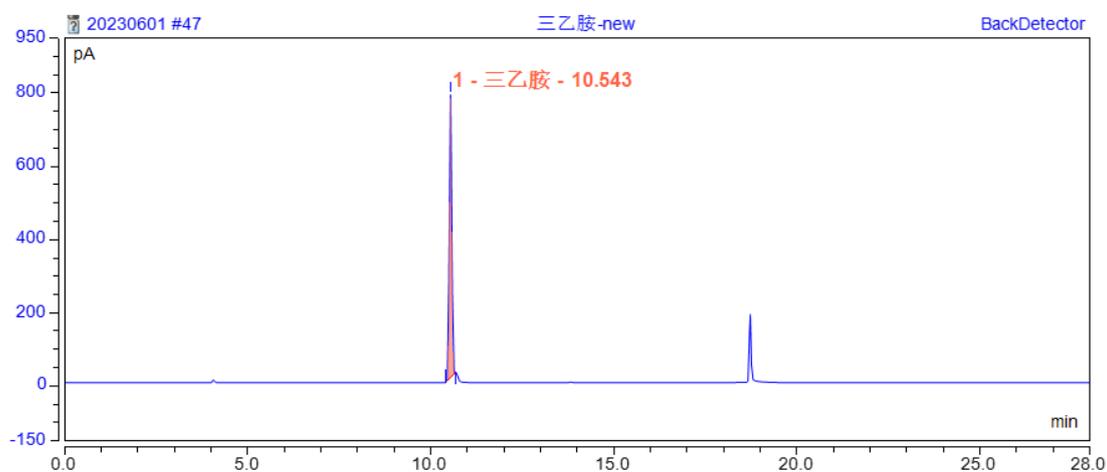
Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	戊烷	3.283	34.1531	737.028	5.22	3.78	4387.3
2	乙醚	3.565	104.9440	2266.384	16.05	5.61	13491.1
3	丙酮	3.992	9.1631	191.314	1.40	3.26	1138.8
4	异丙醇	4.263	5.2313	94.017	0.80	9.71	559.7
5	甲基叔丁基醚	5.292	158.3564	2046.762	24.22	10.39	12183.7
6	1-丙醇	6.565	4.4926	58.161	0.69	9.55	3717.7
7	丁酮	7.823	22.0536	248.019	3.37	5.52	20252.9
8	2-丁醇	8.598	7.9882	90.861	1.22	12.88	6889.6
9	异丁醇	10.235	11.0078	151.661	1.68	6.30	821.7
10	庚烷	10.962	31.2897	429.180	4.79	16.79	2325.2
11	乙酸丙酯	12.728	56.8083	951.139	8.69	23.05	2477.5
12	乙酸异丁酯	14.867	103.6652	1821.060	15.85	14.21	34824.1
13	乙酸丁酯	16.112	73.5070	1391.686	11.24	27.69	26613.2
14	二甲基亚砜	18.770	31.2082	458.218	4.77	n.a.	37417.5
<b>Total:</b>			<b>653.8687</b>	<b>10935.490</b>	<b>100.00</b>	<b>148.75</b>	

图 16 第三类残留溶剂混合溶液 1 色谱图 (SH-I-624SiI MS 色谱柱)



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	乙醇	3.427	2.3904	50.723	0.99	10.20	1249.8
2	甲酸乙酯	4.235	28.1441	545.548	11.70	3.46	12794.0
3	乙酸甲酯	4.525	14.1343	264.129	5.88	28.89	6115.1
4	丁酮	7.808	20.6150	235.448	8.57	1.45	595.4
5	乙酸乙酯	8.017	24.5951	274.245	10.22	18.51	693.5
6	乙酸异丙酯	10.478	63.3990	839.154	26.35	12.21	3616.4
7	1-丁醇	11.788	5.1619	86.467	2.15	29.49	379.0
8	3-甲基-1-丁醇	14.432	8.2256	156.208	3.42	12.19	971.1
9	1-戊醇	15.428	8.4846	171.182	3.53	39.93	4348.5
10	二甲基亚砜	18.737	11.6207	195.917	4.83	6.70	4976.9
11	甲氧基苯	19.342	53.7994	923.805	22.36	n.a.	5743.2
<b>Total:</b>			<b>240.5699</b>	<b>3742.827</b>	<b>100.00</b>	<b>163.02</b>	

图 17 第三类残留溶剂混合溶液 2 色谱图 (SH-I-624Sil MS 色谱柱)



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	三乙胺	10.543	60.7105	771.720	100.00	n.a.	55.5
<b>Total:</b>			<b>60.7105</b>	<b>771.720</b>	<b>100.00</b>	<b>0.00</b>	

图 18 三乙胺单标溶液色谱图 (SH-I-624Sil MS 色谱柱)

## 4.5.2 A 品牌 624 色谱柱

### 4.5.2.1 方法来源

参照中国药典 2020 年版四部（通则 0861 第二法）。

### 4.5.2.2 色谱条件

色谱柱：A 品牌 624 (30m×0.32mm×1.8μm)；其余色谱条件同“4.2 方法二”的“4.4.2.2 色谱条件”。

### 4.5.2.3 溶液制备

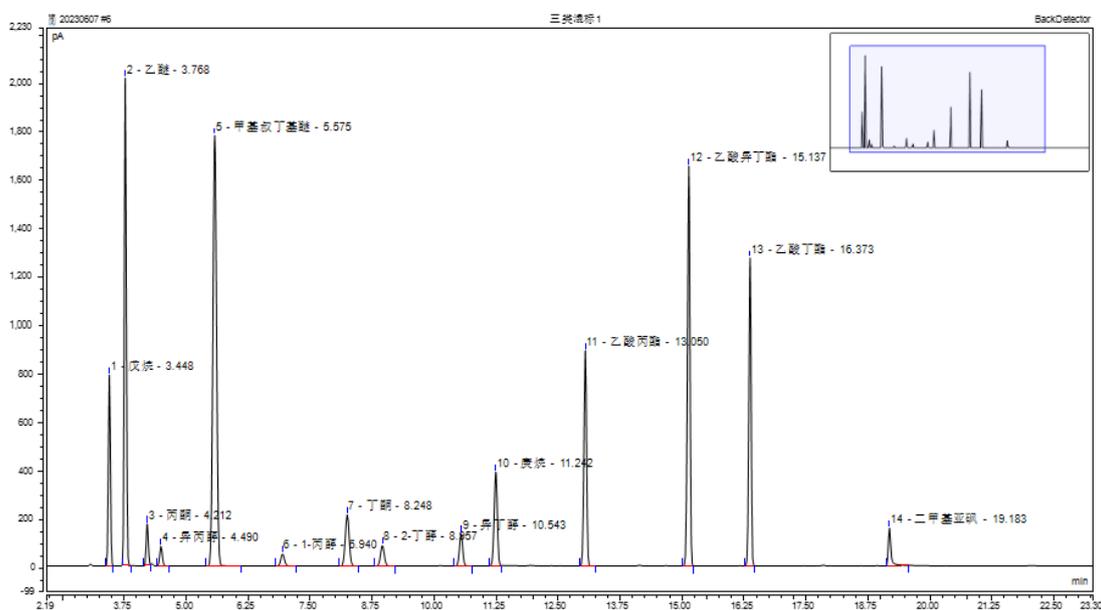
空白溶液、第三类残留溶剂混合溶液 1、第三类残留溶剂混合溶液 2 和三乙胺单标溶液的配制方法同“4.5.1.3 溶液制备”。

### 4.5.2.4 进样序列

上述溶液各测定 1 次。

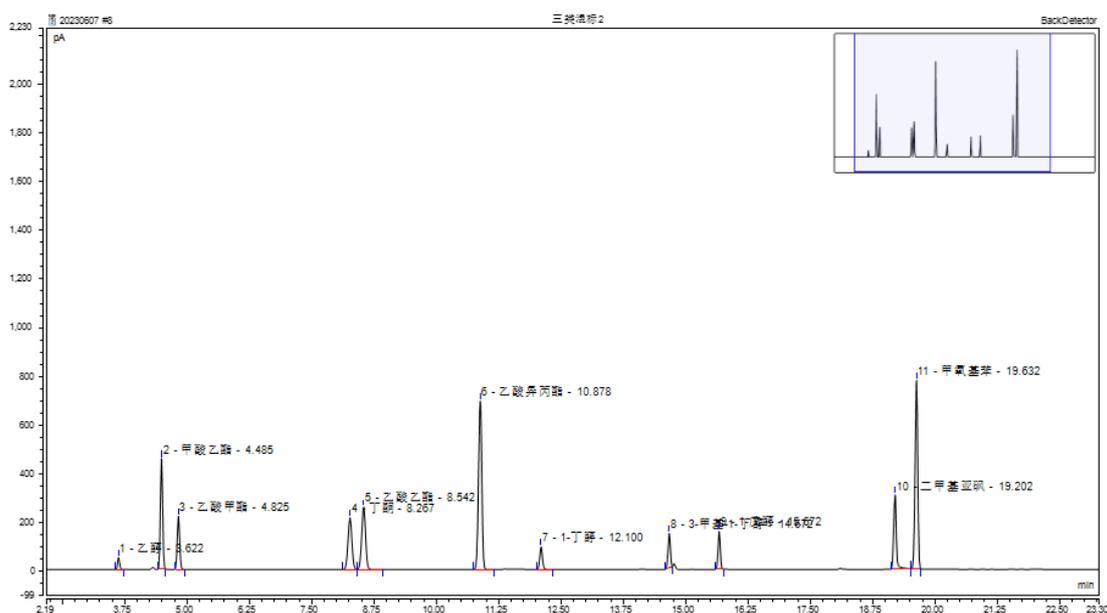
### 4.5.2.5 实验结果

第三类残留溶剂混合溶液 1 和第三类残留溶剂混合溶液 2 中各成分的分离度均大于 1.5。结果如图 19~21 所示。



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	戊烷	3.448	37.9985	787.547	6.31	4.13	618.8
2	乙醚	3.768	97.3083	2011.916	16.15	5.60	1580.9
3	丙酮	4.212	8.5600	170.478	1.42	3.18	59.9
4	异丙醇	4.490	4.8566	82.030	0.81	9.39	28.8
5	甲基叔丁基醚	5.575	153.1382	1777.526	25.41	10.11	8091.7
6	1-丙醇	6.940	4.1814	49.598	0.69	9.41	225.8
7	丁酮	8.248	19.4075	211.460	3.22	5.00	3479.3
8	2-丁醇	8.957	7.4428	85.072	1.24	12.30	549.4
9	异丁醇	10.543	10.1249	133.981	1.68	5.86	665.7
10	庚烷	11.242	28.7694	387.316	4.77	16.63	783.6
11	乙酸丙酯	13.050	54.9482	889.752	9.12	21.64	4016.8
12	乙酸异丁酯	15.137	97.4712	1650.335	16.18	13.74	5817.6
13	乙酸丁酯	16.373	68.5094	1270.788	11.37	32.19	3583.3
14	二甲基亚砜	19.183	9.8418	155.950	1.63	n.a.	3786.1
<b>Total:</b>			<b>602.5581</b>	<b>9663.749</b>	<b>100.00</b>	<b>149.20</b>	

图 19 第三类残留溶剂混合溶液 1 色谱图 (A 品牌 624 色谱柱)



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area pA*min	Height pA	Relative Area %	Resolution (EP)	S/N
1	乙醇	3.622	2.2725	49.316	1.02	10.82	1859.3
2	甲酸乙酯	4.485	24.5197	454.481	11.00	3.86	646.1
3	乙酸甲酯	4.825	12.3653	218.428	5.55	29.34	701.2
4	丁酮	8.267	19.3562	212.534	8.69	1.92	4460.4
5	乙酸乙酯	8.542	23.0027	256.755	10.32	17.64	5388.4
6	乙酸异丙酯	10.878	53.2673	691.894	23.90	11.20	12265.9
7	1-丁醇	12.100	5.6330	92.894	2.53	28.20	1671.1
8	3-甲基-1-丁醇	14.672	7.6130	142.092	3.42	11.84	15.4
9	1-戊醇	15.672	8.0472	155.879	3.61	40.25	395.5
10	二甲基亚砜	19.202	18.8760	304.994	8.47	4.48	566.3
11	甲氧基苯	19.632	47.9124	774.033	21.50	n.a.	1437.2
<b>Total:</b>			<b>222.8651</b>	<b>3353.299</b>	<b>100.00</b>	<b>159.55</b>	

图 20 第三类残留溶剂混合溶液 2 色谱图 (A 品牌 624 色谱柱)

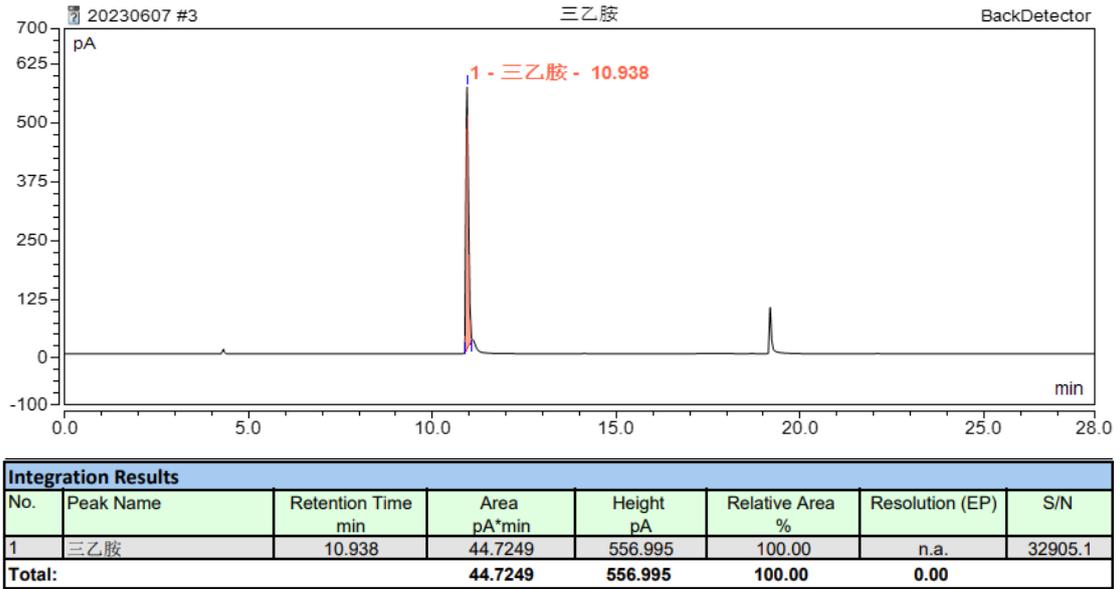


图 21 三乙胺单标溶液色谱图 (A 品牌 624 色谱柱)

## 4.5.3 三类残留溶剂三乙胺的分析

### 4.5.3.1 三乙胺分析难点与解决方案

三乙胺具有较强的碱性，同时容易和色谱柱表面的硅羟基(-Si-OH-)形成分子间氢键，导致吡啶容易被色谱柱吸附以及色谱峰拖尾，以及在 FID 上响应弱、灵敏度不够的问题，使用 624 色谱柱分析三乙胺也会存在类似问题。

《中国药典》0861 残留溶剂测定法规定了含氮碱性化合物的测定：通常采用弱极性的色谱柱或其填料预先经碱处理过的色谱柱分析含氮碱性化合物，如果采用胺分析专用柱进行分析，效果更好。

为此，我们使用非极性、碱处理的 100%二甲基聚硅氧烷的胺类专用柱 SH-Volatil Amin 对吡啶进行分析。

胺类专用柱 SH-Volatil Amin 特点：

1. 碱处理 100%二甲基聚硅氧烷，提升对胺类响应和灵敏度；
2. 5.0  $\mu\text{m}$  高膜厚，有效增加对挥发性胺的保留；
3. 高惰性可有效降低胺类吸附和改善峰形，提高分析重现性。

### 4.5.3.2 三乙胺分析色谱条件

色谱柱：SH-Volatil Amin, 60 m x 0.32 mm x 5.0  $\mu\text{m}$

样品：短链胺混合物

溶剂：水

浓度：200-1000 ppm

进样方式：分流进样

进样体积：1.0  $\mu\text{L}$

分流比：15:1

进样口温度：220  $^{\circ}\text{C}$

总流量：30 mL/min.

升温程序：40  $^{\circ}\text{C}$  保持 10 min, 20  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升温至 250  $^{\circ}\text{C}$ , 并保持 10 min

载气： $\text{H}_2$

控制模式：恒流模式

初始柱流量：2.0 mL/min

线速度：35 cm/sec

检测器：FID

检测器温度：250  $^{\circ}\text{C}$

### 4.5.3.3 三乙胺实验结果

实验结果如图 22 所示：

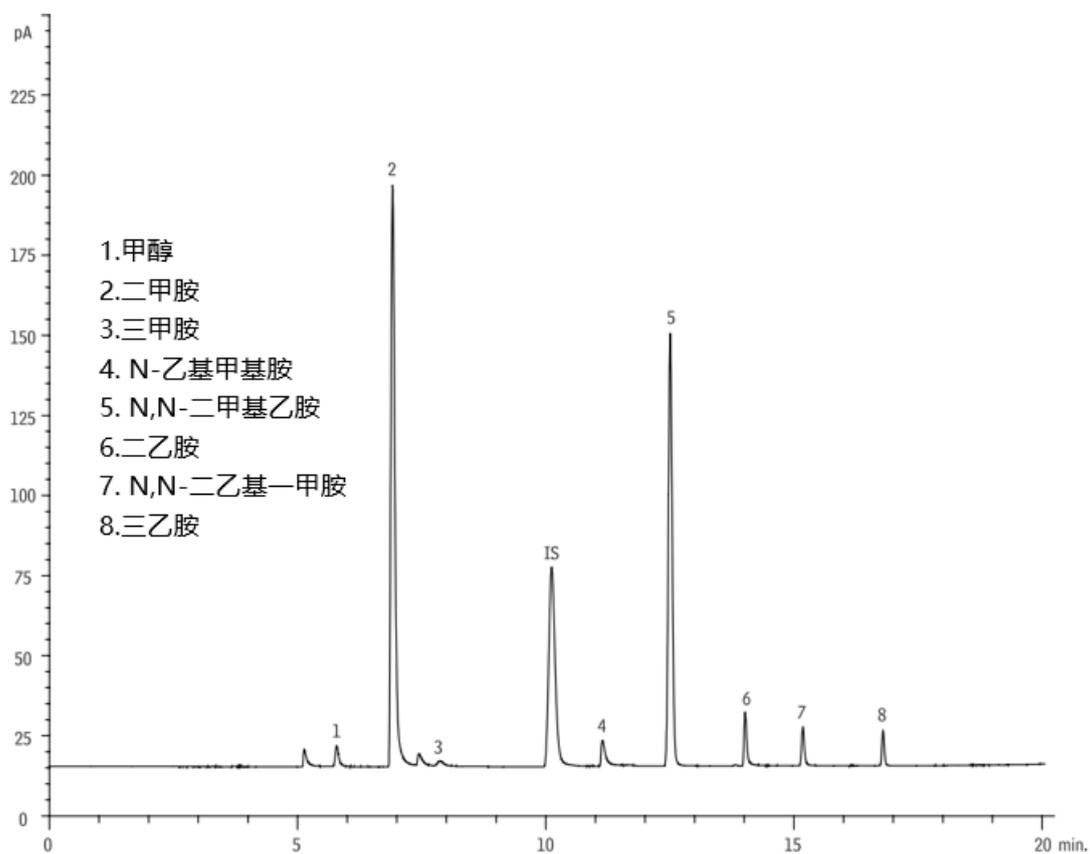


图 22 三乙胺单标溶液色谱图 (SH-Volatil Amin)

实验结果可以看到，使用胺类专用柱对三乙胺响应得到有效改善，灵敏度大大提高，同时降低了三乙胺的柱上吸附，三乙胺峰形也得到了较大的改善，从而有效保证了分析的准确性和重现性。

## 4.5.4 三类残留溶剂甲酸和醋酸的分析

### 4.5.4.1 甲酸和醋酸分析难点与解决方案

甲酸和醋酸带有羧基(-COOH)基团, 容易与色谱柱表面硅羟基(-Si-OH)形成分子间氢键, 同时甲酸、醋酸具有一定的酸性, 长期使用容易导致气相柱寿命下降; 此外, FID 检测器对碳氢化合物响应灵敏, 甲酸和醋酸中由于 O 原子的原子量较大, 甲酸和醋酸分子中碳氢占比相对较低, 导致 FID 响应弱, 这时可以考虑别的类型的检测器(如岛津独有的 BID 检测器)以提高灵敏度。这几方面的共同影响导致甲酸和醋酸的直接检测较为困难。

对于气相色谱检测甲酸和醋酸, 最好的方式是衍生化处理, 将难于检测的甲酸和醋酸转化为在 FID 上响应更好的甲酸乙酯和乙酸乙酯, 从而获得较好的分析效果; 如果想在气相上不衍生直接检测有机酸, 对于醋酸而言可以选择硝基对苯二甲酸改性的聚乙二醇色谱柱, 比如市面上许多的 FFAP 色谱柱, 岛津对应的产品是 SH-PolarD, 对酸类分析具有更高的惰性, 从而获得更好的分析结果。

此外, 如果不想对甲酸和醋酸进行衍生处理而是直接上机分析, 液相色谱是更理想的选择。

### 4.5.4.2 直接进样-气相色谱法分析乙酸

色谱条件:

色谱柱: SH-PolarD(30 m× 0.25 mm×0.25 μm)

柱温程序: 145 °C等度

载气: H<sub>2</sub>

载气控制模式: 恒线速度

线速度: 40 cm/sec

进样口温度: 250 °C

进样量: 1 μL

进样方式: 分流进样

分流比: 50:1

检测器: FID

检测器温度: 250 °C

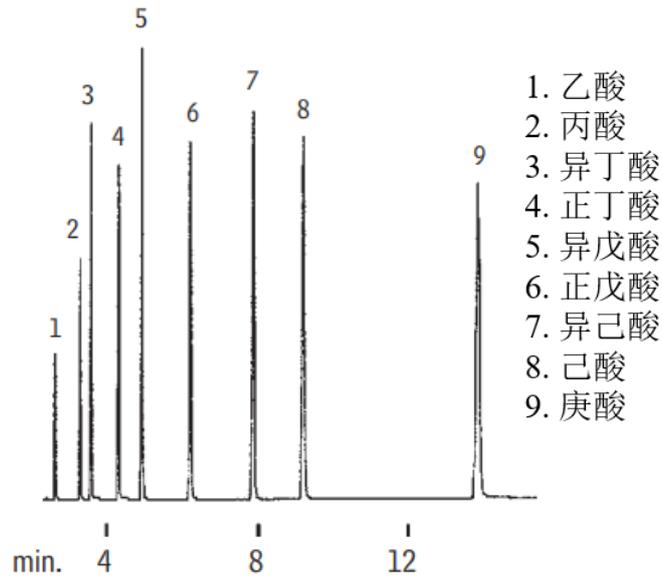


图 23 乙酸分析结果 (SH-PolarD)

结果表明, SH-PolarD 分析醋酸可以获得较好峰形, 从而保证分析的重现性和稳定性。对于非衍生酸分析, 可选择膜厚更大一些的规格如 0.5/1.0  $\mu\text{m}$ , 可进一步保证色谱柱惰性和分析重现性。

但此法直接进样乙酸对气相色谱柱损伤较大, 长期使用会导致色谱柱寿命下降, 导致柱效降低、响应变弱等情况, 因此建议通过衍生化处理后再使用 SH-PolarD 进行检测(见 4.5.4.3)。

#### 4.5.4.3 直接进样-气相色谱法测定甲酸和醋酸

在硫酸作为催化剂的情况下, 甲酸和醋酸和乙醇反应生成甲酸乙酯和乙酸乙酯, 从而获得 FID 上较好响应和色谱柱上较好出峰。

色谱条件:

色谱柱: SH-PolarD(30 m  $\times$  0.53 mm  $\times$  1.0  $\mu\text{m}$ )

柱温程序: 20  $^{\circ}\text{C}$ 保持 10 min, 以 5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升温至 100  $^{\circ}\text{C}$

载气: He

载气控制模式: 恒线速度

线速度: 40 cm/sec

进样口温度: 200  $^{\circ}\text{C}$

进样量: 0.1  $\mu\text{L}$

进样方式: 分流进样

分流比: 10:1

检测器: FID

检测器温度: 200  $^{\circ}\text{C}$

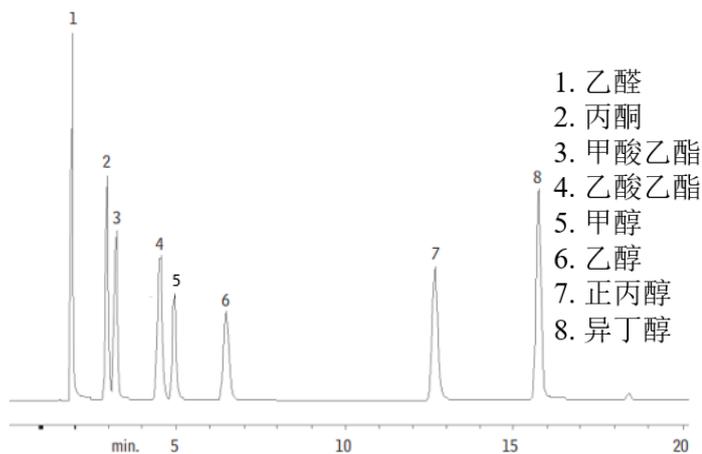


图 24 甲酸乙酯和乙酸乙酯分析结果 (SH-PolarD)

结果表明, 甲酸乙酯和乙酸乙酯在 FID 上有更好响应, 此时再使用聚乙二醇/酸改性聚乙二醇色谱柱可获得较好的分析效果。

#### 4.5.4.4 液相色谱法测定甲酸和乙酸

推荐方法 1 分析条件:

色谱柱: Shim-pack Scepter C18 (3  $\mu$ m, 150 x 3.0 mm)

P/N: 227-31015-04

流动相: 20 mM H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

流速: 0.425 mL/min

柱温: 37°C

检测波长: 220 nm

进样量: 2  $\mu$ L (0.005-1.5 mg/mL)

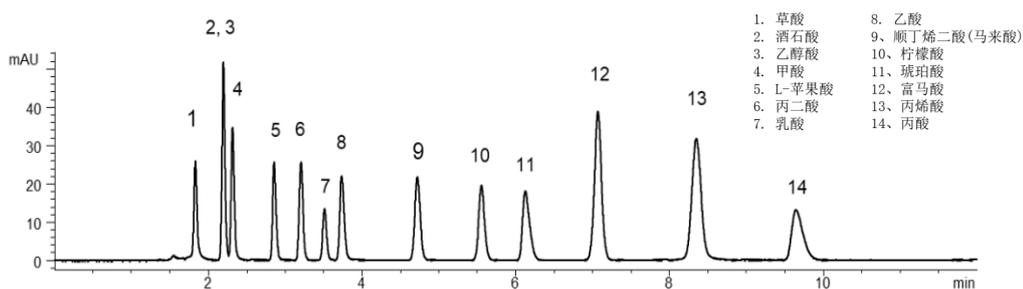


图 25 甲酸和乙酸分析结果 (Shim-pack Scepter C18)

推荐方法 2 分析条件:

色谱柱: Shim-pack GIST C18-AQ, 5  $\mu$ m, 150 x 4.6 mm,

P/N: 227-30742-07

流动相: 50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in H<sub>2</sub>O (pH 2.1, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)

流速: 1.0 mL/min

柱温: 40 °C

检测器: UV

检测波长: 210 nm

进样量: 10  $\mu$ L

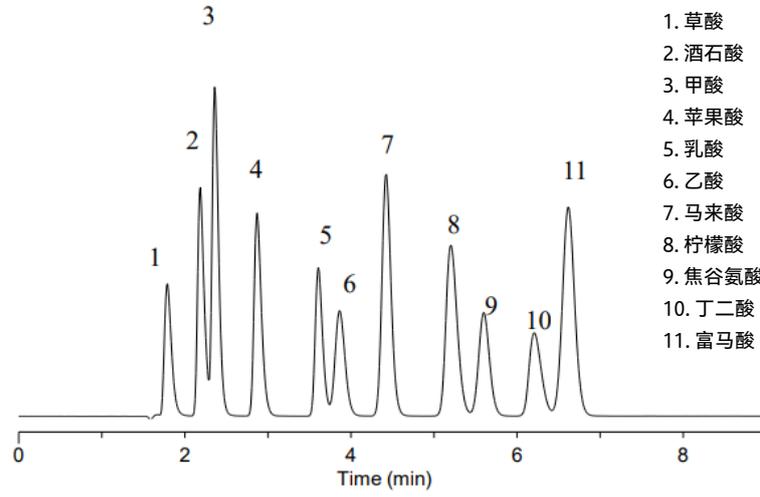


图 26 甲酸和乙酸分析结果 (Shim-pack GIST C18-AQ)

## 4.6 实验总结

参照中国药典 2020 年版四部（通则 0861 第二法），同时考察两根气相色谱柱（SH-I-624SilMS 和 A 品牌 624），除甲酸和醋酸外，将第三类残留溶剂根据保留时间分组后进行测定，结果显示各残留溶剂在这两根色谱柱上均分离良好。甲酸和乙酸通过衍生-气相色谱/液相色谱可获得良好分析结果。

## 5. 结论

1. 参照美国药典 (USP<467>残留溶剂) 方法, 可实现岛津 SH-I-624Sil MS 色谱柱和 A 品牌 624 色谱柱对第二类残留溶剂的测定。

2. 参照中国药典 2020 年版四部 (通则 0861 第二法), 将第三类残留溶剂分成两种混合溶液和三乙胺单标溶液, 经过方法优化, 实现了岛津 SH-I-624Sil MS 色谱柱和 A 品牌 624 色谱柱对第三类残留溶剂 (除甲酸和乙酸) 的有效分离。

3. 综合对比可以得出, 岛津 SH-I-624Sil MS 和 A 品牌 624 色谱柱对残留溶剂的分离效果较好且效果相当。就 1 类残留溶剂、2 类 A 残留溶剂分析而言, SH-I-624Sil MS 色谱柱比 A 品牌 624 色谱柱效果更好。

4. 对不适合顶空分析的 8 种二类残留溶剂, 采用直接液体进样-气相色谱法, 搭配岛津 SH-PolarWax 可获得良好分析结果。

5. 针对二类残留溶剂吡啶的检测和三类残留溶剂三乙胺的检测, 使用更适配胺类检测的岛津 SH-Volatil Amin 可得到更高的分析结果; 针对三类残留溶剂甲酸和醋酸的检测, 使用衍生-气相色谱搭配岛津 SH-PolarD 可获得良好分析结果, 采用液相色谱搭配岛津 Shim-pack Scepter C18 或 Shim-pack GIST C18-AQ 可获得良好分析效果。

6. USP<467>针对残留溶剂分析推荐了 G43(6%氰丙基苯基, SH-I-624Sil MS)和 G16(100%聚乙二醇, SH-PolarWax), 若使用 624 类型固定相分离效果不佳, 可考虑选择聚乙二醇固定相, 增强极性选择性。

## 6. 耗材推荐

气相色谱柱		
P/N	名称	用途
R227-36077-01	SH-I-624Sil MS,0.32mmx1.8μmx30m	适合顶空-气相色谱分析的 I/II/III 类残留溶剂检测
R221-75963-60	SH-I-624Sil MS,0.32mmx1.8μmx60m	适合顶空-气相色谱分析的 I/II/III 类残留溶剂检测
R221-75962-30	SH-I-624Sil MS,0.25mmx1.4μmx30m	适合顶空-气相色谱-质谱联用分析的 I/II/III 类残留溶剂检测
R227-36076-01	SH-I-624Sil MS,0.25mmx1.4μmx60m	适合顶空-气相色谱-质谱联用分析的 I/II/III 类残留溶剂检测
R221-75979-30	SH-PolarWax, 0.53mmx1μmx30m	不适合顶空分析的 8 种二类残留溶剂检测
R227-36326-01	SH-Volatil Amin, 0.32mmx5μmx30m	胺类物质检测：II 类残留溶剂吡啶、三类残留溶剂三乙胺检测
R227-36326-02	SH-Volatil Amin, 0.32mmx5μmx60m	胺类物质检测：II 类残留溶剂吡啶、三类残留溶剂三乙胺检测
R221-75981-30	SH-PolarD, 0.25mmx0.25μmx30m	非衍生醋酸检测；衍生化处理后的甲酸乙酯和醋酸酸乙酯检测
R227-36280-01	SH-PolarD, 0.53mmx1μmx30m	非衍生醋酸检测；衍生化处理后的甲酸乙酯和醋酸酸乙酯检测

液相色谱柱		
P/N	名称	用途
227-31015-04	Shim-pack Scepter C18-120, 3um, 3.0x150	非衍生化甲酸、醋酸直接检测
227-30742-07	Shim-pack GIST C18-AQ, 5um, 4.6x150	非衍生化甲酸、醋酸直接检测

通用型样品瓶		
P/N	名称	用途
380-00409-06	1.5ml Screw Neck Vial, ND9, 32 x 11.6mm, clear glass, label 100/box*10	GC/LC
380-00461-33	SHIMSEN ARC Screw Cap 9mm Red PTFE/White Silicone Septa 1mm Thick. 100pcs/pk.	GC/LC

低吸附样品瓶		
P/N	名称	用途
227-34103-01	1.5mL screw vial, clear, silane treated, 100pc	GC/LC/GCMS
227-34106-01	1.5mL screw cap, white cap, low bleed, blue silicone/PTFE septum, 100 pcs	GC/LC/GCMS

适用于岛津 HS-10 顶空进样器的顶空瓶		
P/N	名称	用途
227-34140-01	20 mL crimp Vial (100 pcs)	HS-10
227-34145-01	Silicone blue transparent /PTFE white with pressure release cap (8mm centre hole), 200C max. (100 pcs)	HS-10

适用于岛津 HS-20 顶空进样器的顶空瓶		
P/N	名称	用途
227-34140-01	20 mL crimp Vial (100 pcs)	HS-20
227-34144-01	Silicone blue transparent /PTFE white septum with plane cap (10mm centre hole), 200C max. (100 pcs)	HS-20

顶空瓶电动压盖器、启盖器		
P/N	名称	用途
227-35503-06	Electronic Crimping Tool HPS Type I (CN)	本体
227-35504-02	20 mm Crimper Jaw	压盖组件
227-35505-02	20 mm Decapper Jaw	启盖组件
227-35510-01	Base for Electronic Crimping Tools	底座

客户服务热线：  
800-820-7730 400-920-7730



Shimadzu Group Company

**岛津(上海)实验器材有限公司**  
Shimadzu (Shanghai) Global Laboratory Consumables Co.,Ltd.

[www.sglc.shimadzu.com.cn](http://www.sglc.shimadzu.com.cn)

[www.shimadzumall.com](http://www.shimadzumall.com)

E-mail:[contact@sglc.shimadzu.com.cn](mailto:contact@sglc.shimadzu.com.cn)

**上海**  
地址：上海市徐汇区宜州路180号华鑫慧享城B2栋2F  
电话：021-62800202 传真：021-52583319

**北京**  
地址：北京市朝阳区东三环北路2号南银大厦22层2211室  
电话：010-84471667 传真：010-84471669

**广州**  
地址：广州市流花路109号之9达宝广场1009  
电话：020-36315399 传真：020-26282980

**成都**  
地址：成都市锦江区三色路38号博瑞·创意成都B座19楼04单元  
电话：028-85953678 传真：028-85953029



▶ 扫码在线阅读电子书，  
让你我为环保出一份力！