

兽药原料药中溶剂残留丙酮检测方法的研究

杨文亮 (宁夏泰益欣生物科技有限公司, 宁夏 银川 750205)

摘要: 本文基于气相色谱测定硫氰酸红霉素兽药原料药残留溶剂方法建立, 通多对所建立方法的条件优化及筛选, 确定了最优实验条件。通过实验验证, 该方法在检测硫氰酸红霉素残留溶剂丙酮的检测限为 0.63ppm, 定量限为 2.0ppm。分析加过表明, 本文构建的硫氰酸红霉素残留溶剂检测方法, 不仅可以有效控制产品质量, 还能够有效检测丙酮溶剂残留, 达到检测准确的目的。

关键词: 兽药原料药; 残留; 气相色谱; 丙酮

药品中的残留溶剂是指在原料药、辅料以及制剂生产过程中使用的, 但在工艺过程中未能完全去除的有机挥发性化合物。在原料药合成工艺中, 选择适当的溶剂可提高产量或决定药物的性质, 如晶型、纯度、溶解速率等。因此有机溶剂在药物合成反应中是必不可少和非常关键的物质。当药品所含的残留溶剂水平高于安全值时, 就会对人体或环境产生危害, 因此对残留溶剂的控制已越来越受到人们的关注。早期用来测定药品中残留溶剂的方法是干燥失重测定法。也就是通过加热过程中, 样品的质量减失来测定残留溶剂的含量。该方法最大缺点就是非专属性。只能对其总量分析而无法对定性鉴别, 而且水分也会干扰残留溶剂的测定。分光光度法通常利用特定溶剂和特定化学试剂的反应测定药品中残留溶剂, 虽然专属性尚可, 但灵敏度较低。残留溶剂方法被气相色谱法所取代。气相色谱法不但具有良好分离能力和高灵敏度, 特别是和药品中残留溶剂的复杂样品的分析。因此, 对硫氰酸红霉素粉丙酮溶剂残留进行检测具有重要意义。加强对兽药产品的溶剂残留监测尤为重要, 进一步保证我区兽药质量安全, 保障人民群众的身体健

1 材料与方法

1.1 材料

岛津 GC-2014 气相、MS205DU 分析天平、顶空进样器、OM-624 毛细管柱、丙酮。

1.2 气相条件

色谱柱: 固定液为 6% 氰丙基苯 -94% 二甲基硅氧烷的毛细管柱 (规格: 30m × 0.53mm × 3.0 μm)。

载气: 氮气, 载气流速: 5mL/min, 分流比: 20:1; 柱温: 初始温度: 40℃, 初始温度下保留 5min, 以 30℃/min 的升温速率升温至 200℃, 并在 200℃保持 2.67min; 检测器温度: 250℃, 进样口温度: 200℃。

1.3 顶空条件

加热炉温度: 80℃; 定量环温度: 100℃; 传输线温度: 110℃; 平衡时间: 30min, 进样量: 1mL, 用外标法计算结果。

2 实验步骤

2.1 对照溶液的制备

精密称取丙酮 250mg, 置 25mL 容量瓶中, 加水溶解稀释至刻度, 摇匀, 再量取 1mL, 置 50mL 容量瓶中,

加水稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5mL, 置顶空瓶中, 密封, 作为对照品溶液。

2.2 供试品溶液的制备

精密称取供试品 (盐酸林可霉素、硫氰酸红霉素) 1.0g, 置于 25mL 容量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5mL, 置顶空瓶中, 密封, 作为供试品溶液。

2.3 系统适用性试验

将对照品溶液置于顶空进样器中平衡 30min 后注入气相色谱仪, 记录色谱图, 进样 5 次, 丙酮峰的理论塔板数 > 5000, 分离度 > 1.5, 丙酮峰面积的 RSD 值为 3.8%。

2.4 重复性

2.4.1 对照品溶液配制 (一)

精密称取丙酮 251.53mg, 置 25mL 容量瓶中, 加水溶解稀释至刻度, 摇匀, 再量取 1mL, 置 50mL 容量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5mL, 置顶空瓶中, 密封, 作为对照品溶液。

2.4.2 对照品溶液配制 (二)

精密称取丙酮 260.8mg, 置 25mL 容量瓶中, 加水溶解稀释至刻度, 摇匀, 再量取 1mL, 置 50mL 容量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5mL, 置顶空瓶中, 密封, 作为对照品溶液。

2.4.3 硫氰酸红霉素供试品溶液的配制

分别称取硫氰酸红霉素: ① 1.00600g; ② 0.95631g; ③ 1.00435g; ④ 1.03591g; ⑤ 0.90365g; ⑥ 1.57921g, 分别置于 25mL 容量瓶中, 用水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5mL, 分别置于顶空瓶中, 密封, 作为供试品溶液。

2.4.4 盐酸林可霉素供试品溶液的配制

分别称取盐酸林可霉素: ① 1.09511g; ② 1.08669g; ③ 1.08389g; ④ 1.08611g; ⑤ 0.70814g; ⑥ 1.05796g, 分别置于 25mL 容量瓶中, 用水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5mL, 分别置于顶空瓶中, 密封, 作为供试品溶液。

取上述供试品溶液于顶空平衡 30min 后注入气相色谱仪中并记录色谱图。然后计算 6 次测试的丙酮含量的相对标准偏差。测得硫氰酸红霉素和盐酸林可霉素中丙

酮峰面积的 RSD 值分别为 7.6%、6.2%。

2.5 精密度

分别称取盐酸林可霉素、硫氰酸红霉素供试品，分别制备 12 份供试品溶液，按规定条件检测所得盐酸林可霉素和硫氰酸红霉素各 12 针丙酮峰面积的 RSD 值分别为 0.1%、6.6%。

2.6 专属性

依次精密量取空白溶液、对照品溶液、供试品溶液按规定的条件检测。检测结果见表 1（标准要求：空白溶液应对对照品和供试品溶液无干扰，主成分与相邻物质应能完全分离，分离度不得小于 1.5）：通过表 1 数据说明本文叙述的分析方法具有良好的专属性。

2.7 线性与范围和检测限、定量限

配制丙酮浓度相当于对照溶液浓度的 10%、30%、50%、80%、100%、120% 的系列对照溶液，顶空进样检测，记录峰面积。以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标进行回归分析，得丙酮的回归方程为： $y=2786.9x-9916.6$ （ $r=0.999$ ）。线性范围分别为 20~240 $\mu\text{g/mL}$ ，丙酮的检测限和定量限分别为 0.63ppm、2.0ppm。

2.8 回收率

制备低、中、高浓度的溶液各三份，分别取各浓度下的溶液于顶空平衡 30min 后注入气相色谱仪中并记录丙酮的峰面积，并计算丙酮含量，以及丙酮含量的回收率（应在 92~105%），回收率的相对标准偏差应 < 10.0%。测试数据记录于表 2。

$$\text{回收率}(\%) = \frac{\text{实测浓度}}{\text{理论浓度}} \times 100\%$$

表 1

标准	结果
空白溶液对对照品和供试品溶液有无干扰	无
对照品中丙酮与相邻物质的分离度（要求 ≥ 1.5 ）	-
硫氰酸红霉素中丙酮与相邻物质的分离度（要求 ≥ 1.5 ）	3.1
盐酸林可霉素中丙酮与相邻物质的分离度（要求 ≥ 1.5 ）	3.2

表 2

项目	对照品	低浓度			中浓度			高浓度		
		①	②	③	①	②	③	①	②	③
供试品溶液序号	—									
理论浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	—	1158.4	1160.0	1186.8	1498.4	1559.2	1408.8	2256.8	2317.6	1930.8
丙酮峰面积	652775	3807086	3731186	3850297	4863369	5301631	4548388	4887174	5083407	4164553
丙酮浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	201.224	1173.6	1150.2	1186.9	1499.2	1634.3	1402.1	2290.9	2382.9	1953.6
丙酮回收率 (%)	—	101.3	99.2	100.0	100.1	104.8	99.5	101.5	102.8	101.2
平均回收率 (%)	—	100.2			101.5			101.8		
回收率 RSD (%)	—	1.8								

表 3

名称	盐酸林可霉素	硫氰酸红霉素
项目	丙酮	丙酮
不同色谱柱	5.0%	8.6%

2.9 耐用性

分别将对照溶液及供试品溶液按规定的条件下检测在不同色谱柱所得丙酮含量的 RSD 值结果见表 3（标准要求： $\text{RSD} \leq 10.0\%$ ）。

3 小结与讨论

本文通过使用水作为溶剂，将兽药原料药硫氰酸红霉素、盐酸林可霉素溶解，使用顶空进样方式，气相色谱法对兽药原料药中的丙酮溶剂残留进行检测。通过对该方法的系统性、重复性、精密度、专属性、线性、检测限、定量限、回收率、耐用性的验证，其各项结果均符合兽药典标准，并能有效的对兽药原料药中的丙酮残留进行检测有效分离，达到检测准确的目的，从而证明该分析方法可用于实际检测，且有效，也能够为日常检测效率的提高起到积极推进作用，便于一线操作人员操作。目前已在宁夏泰益欣生物科技有限公司投入使用检测上述两产品的残留溶剂。

参考文献：

- [1] 张赞华,董媛,刘莹莹,等.顶空-GC法检测灯盏花素片中的丙酮残留量[J].药学研究,2016.
- [2] 魏锡庚,王成刚,周立春,等.顶空气相色谱法限量检测紫杉醇中残留的甲醇,丙酮和正己烷[J].首都医药,2006,13(22):52-52.
- [3] 李萍,张黎明.硫氰酸红霉素溶剂残留分析方法的探索[J].石油化工应用,2014,33(3).

作者简介：

杨文亮(1988-),男,汉族,宁夏银川人,宁夏泰益欣生物科技有限公司,大专,助理实验师。