

附录 VIII P 残留溶剂测定法

药物中的残留溶剂系指在原料药或辅料的生产中,以及在制剂制备过程中使用的,但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。药品中常见的残留溶剂及限度见附表 1,除另有规定外,第一、第二、第三类溶剂的残留限度应符合表中的规定;对其它溶剂,应根据生产工艺的特点,制定相应的限度,使其符合产品规范、药品生产质量管理规范(GMP)或其它基本的质量要求。

本法照气相色谱法(附录 V E)测定。

色谱柱

1. 毛细管柱

除另有规定外,极性相近的同类色谱柱之间可以互换使用。

(1) 非极性色谱柱 固定液为 100%的二甲基聚硅氧烷的毛细管柱。

(2) 极性色谱柱 固定液为聚乙二醇(PEG-20M)的毛细管柱。

(3) 中极性色谱柱 固定液为(35%)二苯基-(65%)甲基聚氧硅烷、(50%)二苯基-(50%)二甲基聚氧硅烷、(35%)二苯基-(65%)二甲基聚氧硅烷、(14%)氰丙基苯基-(86%)二甲基聚硅氧烷、(6%)氰丙基苯基-(86%)二甲基聚硅氧烷的毛细管柱等。

(4) 弱极性色谱柱 固定液为(5%)苯基-(95%)甲基聚氧硅烷、(5%)二苯基-(95%)二甲基硅氧烷共聚物的毛细管柱等。

2. 填充柱

以直径为 0.25-0.18mm 的二乙烯苯-乙基乙烯苯型高分子多孔小球或其它适宜的填料作为固定相。

系统适用性试验

(1) 用待测物的色谱峰计算,毛细管色谱柱的理论板数一般不低于 5000;填充柱法的理论板数一般不低于 1000。

(2) 色谱图中,待测物色谱峰与其相邻色谱峰的分离度应大于 1.5。

(3) 以内标法测定时,对照品溶液连续进样 5 次,所得待测物与内标物峰面积之比的相对标准偏差(RSD)应不大于 5%;若以外标法测定,所得待测物峰面积的 RSD 应不大于 10%。

供试品溶液的制备

1.顶空进样

除另有规定外，精密称取供试品 0.1~1g；通常以水为溶剂；对于非水溶性药物，可采用 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或其它适宜溶剂；根据供试品和待测溶剂的溶解度，选择适宜的溶剂且应不干扰待测溶剂的测定。根据品种项下残留溶剂的限度规定配制供试品溶液，其浓度应满足系统定量测定的需要。

2.溶液直接进样

精密称取供试品适量，用水或合适的有机溶剂使溶解；根据品种项下残留溶剂的限度规定配制供试品溶液，其浓度应满足系统定量测定的需要。

对照品溶液的制备

精密称取各品种项下规定检查的有机溶剂适量，采用与制备供试品溶液相同的溶剂制备对照品溶液；如用水作溶剂，应先将待测有机溶剂溶解在 50%二甲亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺溶液中，再用水逐步稀释。若为限度检查，根据残留溶剂的限度规定确定对照品溶液的浓度；若为定量测定，为保证定量结果的准确性，应根据供试品中残留溶剂的实际残留量确定对照品溶液的浓度；通常对照品溶液的色谱峰面积与供试品溶液中对应的残留溶剂的色谱峰面积以不超过 2 倍为宜。必要时，应重新调整供试品溶液或对照品溶液的浓度。

测定法

第一法 毛细管柱顶空进样等温法

当需要检查的有机溶剂的数量不多，并极性差异较小时，可采用此法。

色谱条件 柱温一般为 40~100℃；常以氮气为载气，流速为每分钟 1.0~2.0ml；以水为溶剂时顶空瓶平衡温度为 70~85℃,顶空瓶平衡时间为 30~60 分钟；进样口温度为 200℃；如采用火焰离子化检测器（FID），温度为 250℃。

测定法 取对照品溶液和供试品溶液，分别连续进样不少于 2 次，测定待测峰的峰面积。

对色谱图中未知有机溶剂的鉴别，可参考附表 2 进行初筛。

第二法 毛细管柱顶空进样系统程序升温法

当需要检查的有机溶剂有机溶剂数量较多，且极性差异较大时，可采用此法。

色谱条件 柱温一般先在 40℃维持 8 分钟，再以 8℃/min 的速度升至 120℃，

维持 10 分钟；以氮气为载气，流速为每分钟 2.0ml；以水为溶剂时顶空瓶温度平衡温度为 70~85℃,顶空瓶平衡时间 30~60 分钟；进样口温度为 200℃；如采用 FID 检测器，温度为 250℃。

具体到某个品种的残留溶剂检查时，可根据该品种项下残留溶剂的组成调整升温程序。

测定法 取对照品溶液和供试品溶液，分别连续进样不少于 2 次，测定待测峰的峰面积。

对色谱图中未知有机溶剂的鉴别，可参考附表 3 进行初筛。

第三法 溶液直接进样法

可采用填充柱，亦可采用适宜极性的毛细管柱

测定法 取对照品溶液和供试品溶液，分别连续进样 2~3 次，测定待测峰的峰面积。

计算法

(1) 限度检查：除另有规定外，按品种项下规定的供试品溶液浓度测定。以内标法测定时，供试品溶液所得被测溶剂峰面积与内标峰面积之比不得大于对照品溶液的相应比值。以外标法测定时，供试品溶液所得被测溶剂峰面积不得大于对照品溶液的相应峰面积。

(2) 定量测定：按内标法或外标法计算各残留溶剂的量。

【附注】

(1) 除另有规定外，顶空条件的选择：

A. 应根据供试品中残留溶剂的沸点选择顶空平衡温度。对沸点较高的残留溶剂，通常选择较高的平衡温度；但此时应兼顾供试品的热分解特性，尽量避免供试品产生的挥发性热分解产物对测定的干扰。

B. 顶空平衡时间一般为 30~45 分钟，以保证供试品溶液的气-液两相有足够的时间达到平衡。顶空时间通常不宜过长，如超过 60 分钟，可能引起顶空瓶的气密性变差,导致定量准确性的降低。

C. 对照品溶液与供试品溶液必须使用相同的顶空条件。

(2) 定量方法的验证 当采用顶空进样时，供试品与对照品处于不完全相同的基质中，故应考虑气液平衡过程中的基质效应（供试品溶液与对照品溶液组成

差异对顶空气-液平衡的影响)。由于标准加入法可以消除供试品溶液基质与对照品溶液基质不同所致的基质效应的影响,故通常采用标准加入法验证定量方法的准确性;当标准加入法与其它定量方法的结果不一致时,应以标准加入法的结果为准。

(3) 干扰峰的排除 供试品中的未知杂质或其挥发性热降解物易对残留溶剂的测定产生干扰。干扰作用包括在测定的色谱系统中未知杂质或其挥发性热降解物与待测物的保留值相同(共出峰);或热降解产物与待测物的结构相同(如甲氧基热裂解产生甲醇)。当测定的有机溶剂残留量超出限度,但未能确定供试品中是否有未知杂质或其挥发性热降解物对测定有干扰作用时,应通过试验排除干扰作用的存在。对第一类干扰作用,通常采用在另一种极性相反的色柱系统对相同供试品再进行测定,比较不同色谱系统中测定结果的方法。如两者结果一致,则可以排除测定中有共出峰的干扰;如两者结果不一致,则表明测定中有共出峰的干扰。对第二类干扰作用,通常要通过测定已知不含该溶剂的对照样品来加以判断。

(4) 含氮碱性化合物的测定 普通气相色谱的不锈钢管路、进样器的衬管等对有机胺等含氮碱性化合物具有较强的吸附作用,致使其检出灵敏度降低。应采用惰性的硅钢材料或镍钢材料管路;采用溶液直接进样法测定时,供试品溶液应不呈酸性,以免待测物与酸反应后不易汽化。

通常采用弱极性的色谱柱或其填料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。

对不宜采用气相色谱法测定的含氮碱性化合物,如 N-甲基吡咯烷酮等,可采用其它方法如离子色谱法等测定。

(5) 检测器的选择 对含卤素元素的残留溶剂如氯仿等,采用电子捕获检测器(ECD),易得到高的灵敏度。

(6) 由于不同的实验室在测定同一供试品时可能采用了不同的实验方法,当测定结果处于合格不合格边缘时,以采用内标法或标准加入法为准。

(7) 顶空平衡温度一般应低于溶解供试品所用溶剂的沸点 10℃以下,能满足检测灵敏度即可;对于沸点过高的溶剂,如甲酰胺、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、乙二醇、N-甲基吡咯烷酮等,用顶空进样测定的灵敏度不如直接进样,一

般不宜用顶空进样方式测定。

(8) 利用保留值定性是气相色谱中最常用的定性方法。色谱系统中载气的流速、载气的温度和柱温度等的变化都会使保留值改变,从而影响定性结果。调整相对保留时间(RART)只受柱温和固定相性质的影响,以此作为定性分析参数较可靠。应用中通常选用甲烷测定色谱系统的死体积(t_0):

$$RART = [t_R - t_0] / [t_{R(\text{参比物})} - t_0]$$

式中 t_R 为组分的保留时间。

附表 1 药品中常见的残留溶剂及限度

溶剂名称	限度 / %
第一类溶剂 (应该避免使用)	
苯	0.0002
四氯化碳	0.0004
1,2-二氯乙烷	0.0005
1,1-二氯乙烯	0.0008
1,1,1-三氯乙烷	0.15
第二类溶剂 (应该限制使用)	
乙腈	0.041
氯苯	0.036
三氯甲烷	0.006
环己烷	0.388
1,2-二氯乙烯	0.187
二氯甲烷	0.06
1,2-二甲氧基乙烷	0.01
N,N-二甲氧基乙酰胺	0.109
N,N-二甲氧基甲酰胺	0.088
1,4-二氧六环	0.038
2-乙氧基乙醇	0.016
乙二醇	0.0062
甲酰胺	0.022
正己烷	0.029
甲醇	0.3
2-甲氧基乙醇	0.005
甲基丁基酮	0.005
甲基环己烷	0.118
N-甲基吡咯烷酮	0.484
硝基甲烷	0.005
吡啶	0.02
四氢噻吩	0.016
四氢化萘	0.01
四氢呋喃	0.072
甲苯	0.089
1,1,2-三氯乙烯	0.008
二甲苯 ^①	0.217
第三类溶剂 (药品 GMP 或其它质量要求限制使用)	
醋酸	0.5
丙酮	0.5

甲氧基苯	0.5
正丁醇	0.5
仲丁醇	0.5
乙酸丁酯	0.5
叔丁基甲基醚	0.5
异丙基苯	0.5
二甲亚砜	0.5
乙醇	0.5
乙酸乙酯	0.5
乙醚	0.5
甲酸乙酯	0.5
甲酸	0.5
正庚烷	0.5
乙酸异丁酯	0.5
乙酸异丙酯	0.5
乙酸甲酯	0.5
3-甲基-1-丁醇	0.5
第三类溶剂（药品 GMP 或其它质量要求限制使用）	
丁酮	0.5
甲基异丁基酮	0.5
异丁醇	0.5
正戊烷	0.5
正戊醇	0.5
正丙醇	0.5
异丙醇	0.5
乙酸丙酯	0.5
第四类溶剂（尚无足够毒理学资料） ^②	
1,1-二乙氧基丙烷	
1,1-二甲氧基甲烷	
2,2-二甲氧基丙烷	
异辛烷	
异丙醚	
甲基异丙基酮	
甲基四氢呋喃	
石油醚	
三氯乙酸	
三氟乙酸	

①通常含有 60%间二甲苯、14%对二甲苯、9%邻二甲苯和 17%乙苯。

②药品生产企业在使用时应提供该类溶剂在制剂中残留水平的合理性论证报告。

附表 2 常见有机溶剂在等温法测定时相对于丁酮的保留值参考值

非极性色谱柱			极性色谱柱		
溶剂名称	t _R (min)	RART	溶剂名称	t _R (min)	RART
柱温 40℃			柱温 40℃		
甲醇	1.828	0.126	正戊烷	1.682	0.032
乙醇	2.090	0.268	正己烷	1.787	0.075
乙腈	2.179	0.315	乙醚	1.842	0.097
丙酮	2.276	0.368	异辛烷	1.926	0.131
异丙醇	2.356	0.411	异丙醚	1.943	0.138
正戊烷	2.487	0.481	叔丁基甲基醚	2.005	0.163
乙醚	2.489	0.482	正庚烷	2.021	0.169
甲酸乙酯	2.522	0.501	环己烷	2.159	0.225
二甲氧基甲烷	2.584	0.534	1,1-二氯乙烯	2.209	0.245
1,1 二氯乙烯	2.609	0.547	二甲氧基甲烷	2.243	0.259
乙酸甲酯	2.635	0.561	甲基环己烷	2.405	0.324
二氯甲烷	2.655	0.572	丙酮	2.876	0.515
硝基甲烷	2.807	0.654	甲酸乙酯	2.967	0.551
正丙醇	2.982	0.748	乙酸甲酯	3.000	0.564
1, 2-二氯乙烯	3.109	0.817	1, 2-二氯乙烯	3.347	0.705
叔丁基甲基醚	3.252	0.894	四氢呋喃	3.403	0.727
丁酮	3.449	1.000	甲基四氢呋喃	3.481	0.758
仲丁醇	3.666	1.117	四氯化碳	3.635	0.821
正己烷	3.898	1.242	1,1,1-三氯乙烷	3.653	0.828
异丙醚	3.908	1.247	乙酸乙酯	3.810	0.891
乙酸乙酯	3.913	1.250	乙酸异丙酯	3.980	0.960
氯仿	3.954	1.272	甲醇	4.062	0.993
四氢呋喃	4.264	1.439	丁酮	4.079	1.000
异丁醇	4.264	1.440	1, 2-二甲氧基乙烷	4.604	1.212
1,2-二氯乙烷	4.517	1.576	甲基异丙基酮	4.716	1.257
1,1,1-三氯乙烷	4.808	1.733	二氯甲烷	4.758	1.274
甲基异丙基酮	4.976	1.823	异丙醇	4.822	1.300
1, 2-二甲氧基乙烷	4.985	1.828	乙醇	4.975	1.362
苯	5.281	1.988	苯	4.977	1.362
乙酸异丙酯	5.311	2.004	乙酸丙酯	6.020	1.784
正丁醇	5.340	2.019	三氯乙烯	6.643	2.035
四氯化碳	5.470	2.089	甲基异丁基酮	7.202	2.261
环己烷	5.583	2.150	乙腈	7.368	2.328
甲基四氢呋喃	5.676	2.201	乙酸异丁酯	7.497	2.380
三氯乙烯	6.760	2.785	氯仿	7.985	2.577
二氧六环	6.823	2.819	仲丁醇	8.390	2.740
异辛烷	6.957	2.891	甲苯	8.746	2.884
正庚烷	7.434	3.148	正丙醇	9.238	3.083
乙酸丙酯	7.478	3.172	二氧六环	10.335	3.526
甲基环己烷	8.628	3.792	1,2-二氯乙烷	10.827	3.724
甲基异丁基酮	8.738	3.851	乙酸丁酯	11.012	3.799
3-甲基-1-丁醇	8.870	3.922	甲基丁基酮	11.486	3.990
吡啶	9.283	4.145	甲烷	1.602	
甲苯	11.180	5.168	柱温 80℃		

正戊醇	11.382	5.276	异丁醇	3.577	3.045
甲烷	1.594		正丁醇	4.460	4.334
柱温 80℃			硝基甲烷	4.885	4.948
乙酸异丁酯	3.611	2.099	异丙基苯	5.288	5.543
甲基丁基酮	3.859	2.345	吡啶	5.625	6.035
乙酸丁酯	4.299	2.778	3-甲基-1-丁醇	5.934	6.486
氯苯	5.253	3.726	氯苯	6.439	7.223
甲氧基苯	7.436	5.890	正戊醇	7.332	8.527
异丙基苯	8.148	6.589	丁酮	2.176	1.000
丁酮	2.502	1.000	甲烷	1.491	
甲烷	1.493		柱温 120℃		
柱温 120℃			甲氧基苯	3.837	9.890
四氢化萘	8.067	29.609	四氢化萘	7.427	24.484
丁酮	1.630	1.000	丁酮	1.650	1.000
甲烷	1.405		甲烷	1.404	

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

非极性色谱柱				极性色谱柱			
顺序	溶剂名称	t _R (min)	RART	顺序	溶剂名称	t _R (min)	RART
1	甲醇	1.846	0.127	1	正戊烷	1.691	0.033
2	乙醇	2.121	0.272	2	正己烷	1.807	0.076
3	乙腈	2.201	0.314	3	乙醚	1.856	0.094
4	丙酮	2.303	0.367	4	异辛烷	1.957	0.131
5	异丙醇	2.401	0.419	5	异丙醚	1.966	0.135
6	正戊烷	2.512	0.477	6	叔丁基甲基醚	2.053	0.167
7	乙醚	2.519	0.481	7	正庚烷	2.063	0.171
8	甲酸乙酯	2.544	0.494	8	环己烷	2.217	0.228
9	二甲氧基甲烷	2.611	0.529	9	1, 1-二氯乙烯	2.267	0.246
10	1, 1-二氯乙烯	2.623	0.535	10	二甲氧基甲烷	2.303	0.260
11	乙酸甲酯	2.665	0.558	11	甲基环己烷	2.488	0.328
12	二氯甲烷	2.674	0.562	12	丙酮	2.988	0.513
13	硝基甲烷	2.839	0.649	13	甲酸乙酯	3.094	0.552
14	正丙醇	3.051	0.760	14	乙酸甲酯	3.126	0.564
15	1, 2-二氯乙烯	3.128	0.801	15	1, 2-二氯乙烯	3.511	0.707
16	叔丁基甲基醚	3.302	0.892	16	四氢呋喃	3.561	0.725
17	丁酮	3.507	1.000	17	甲基四氢呋喃	3.653	0.759
18	仲丁醇	3.756	1.131	18	四氯化碳	3.821	0.822
19	正己烷	3.966	1.241	19	1, 1, 1-三氯乙烷	3.833	0.826
20	异丙醚	3.971	1.244	20	乙酸乙酯	4.017	0.894
21	乙酸乙酯	3.981	1.249	21	乙酸异丙酯	4.207	0.964
22	氯仿	4.005	1.262	22	甲醇	4.295	0.997
23	四氢呋喃	4.387	1.462	23	丁酮	4.303	1.000
24	异丁醇	4.397	1.468	24	1, 2-二甲氧基乙烷	4.875	1.212
25	1,2-二氯乙烷	4.6124	1.581	25	甲基异丙基酮	5.005	1.260
26	1, 1, 1-三氯乙烷	4.843	1.702	26	二氯甲烷	5.041	1.273
27	甲基异丙基酮	5.087	1.830	27	异丙醇	5.069	1.284

28	1,2-二甲氧基乙烷	5.099	1.837	28	乙醇	5.275	1.360
29	苯	5.380	1.984	29	苯	5.275	1.360
30	乙酸异丙酯	5.398	1.994	30	乙酸丙酯	6.437	1.790
31	正丁醇	5.402	1.996	31	三氯乙烯	7.108	2.039
32	四氯化碳	5.501	2.048	32	甲基异丁基酮	7.735	2.271
33	环己烷	5.649	2.126	33	乙腈	7.892	2.329
34	甲基四氢呋喃	5.739	2.173	34	乙酸异丁酯	8.068	2.394
35	三氯乙烯	6.815	2.738	35	氯仿	8.533	2.566
36	异辛烷	6.928	2.798	36	仲丁醇	8.848	2.683
37	二氧六环	6.928	2.798	37	甲苯	9.156	2.797
38	正庚烷	7.563	3.131	38	正丙醇	9.461	2.910
39	乙酸丙酯	7.583	3.142	39	二氧六环	10.183	3.177
40	甲基环己烷	8.581	3.666	40	1,2-二氯乙烷	10.446	3.274
41	甲基异丁基酮	8.830	3.797	41	乙酸丁酯	10.543	3.310
42	3-甲基-1-丁醇	8.968	3.870	42	甲基丁基酮	10.801	3.406
43	吡啶	9.178	3.980	43	异丁醇	11.606	3.704
44	甲苯	10.259	4.548	44	正丁醇	13.046	4.237
45	正戊醇	10.448	4.647	45	异丙基苯	13.258	4.315
46	乙酸异丁酯	10.638	4.747	46	硝基甲烷	13.396	4.367
47	甲基丁基酮	11.025	4.951	47	吡啶	13.949	4.571
48	乙酸丁酯	12.175	5.555	48	3-甲基-1-丁醇	14.519	4.782
49	氯苯	13.166	6.076	49	氯苯	14.562	4.798
50	甲氧基苯	15.270	7.181	50	正戊醇	15.516	5.151
51	异丙基苯	15.724	7.420	51	甲氧基苯	17.447	5.866
52	四氢化萘	22.409	10.933	52	四氢化萘	21.708	7.444
甲烷 1.604				甲烷 1.602			

注：附表 2、3 中数据为非极性的 SPB-1 柱（30m×0.32mm×1.0μm）和极性的 HP-INNOWAX 柱（30m×0.32mm×0.5μm）测定的结果。