

## 残留溶剂测定课题组常见问题解答 (FAQs)

### 一、色谱柱

1、最终确立的检测方法是否一定采用知识库初筛时采用的 SPB-1 或 HP-FFAP 色谱柱？

答：不一定。SPB-1 为非极性色谱柱，HP-FFAP 为极性色谱柱，知识库中规定采用该两种色谱柱对样品中溶剂的种类进行初筛，如果最终确定的检查对象在该两色谱柱上均不能得到理想分离，可更换不同极性的色谱柱。譬如：如果预测时可以看出这个品种偏中等极性柱才能分离，则可选择一个中等极性柱。

2、换同极性柱子，方法学可以套用吗？

答：应该可以。保留时间不会变，可能峰宽会发生变化。

3、如采用 SPB-1 柱，是否指定品牌，是否要作柱间比较？

答：可不作比较。以后质量标准中不会指定品牌，但要指定柱的性质。

4、色谱柱的规格？

答：从质量标准的角度，不能太长。膜的厚度，没有特别要求

### 二、供试品制备

1、既然是顶空测定，是否不完全溶解也可？

答：理论上讲可以。但实际上药品的溶解性对残留溶剂的测定结果影响很大，当药品溶于所用的溶剂介质时，成为均一溶液，药品中的残留溶剂易于分配至气相而且容易达到平衡，使定量测定精密度较好。相反，则会使定量测定精密度差。所以还是完全溶解好。

2、对溶剂的选择需考虑什么？

答：主要考虑（1）溶解性，以真溶液为佳；（2）对测定是否有干扰；另外要兼顾考虑（3）灵敏度（即有利于残留溶剂的检出）

3、有时样品量和溶剂的溶解性难以作到 0.5mg/ml 浓度，是否一定要作那么高浓度？

答：0.5mg/ml 浓度主要用于进一步考察样品中可能存在的其它微量残留溶剂，但一般 0.1 mg/ml 基本可以筛选出来。所以考虑这个问题可不那么机械，可根据供试品中残留溶剂情况，根据样品溶解等具体情况而变化，目的是为了排除样品中可能存在的背景干扰，但如石油醚基本为噪声水平，一般到 0.5mg/ml 时才可以显现出来。

4、样品使用的溶解介质会使某些残留溶剂分解，可又没有其他更好的溶解介质替换，如何处理？对易分解的残留溶剂，是否可用其分解产物进行评价？

答：不建议采用分解产物评价。可考虑先以固体顶空或者先制备成混悬液顶空来筛查样品中是否存在可分解的残留溶剂，这样做重现性可能差一些，但比没办法溶解好。如果存在，且重现性不能满足方法学要求，可考虑更换高灵敏度检测器，或采用稀溶液富集等方法再进一步实验。

### 三、方法建立及方法学验证

1、进样次序对实验有影响吗？

答：可能有。推荐进样顺序：先进空白，再进样品，最后进对照。

2、线性范围的最高点和最低点如何确定。是以样品表现出来的实际残留量来确定，还是以 ICH 规定的限度为中心浓度？

答：宽一点儿没有问题，但关键是限度附近的线性，一般±20~50%足够，不需范围太宽。因为限度实验在远大于限度或远低于限度的时候，测定的量可不需要特别准确。但在限度附近，线性一定要好。回收也应围绕限度来做。

3、如何判断供试品是因工艺残留有甲醇还是因热降解产生甲醇？

答：可通过顶空温度判断，一般热降解产生甲醇需 60℃ 以上。所以如果供试品可热降解产生甲醇，而同时工艺中又有甲醇残留，则可能需考虑建立两个方法，低温顶空单测甲醇，除甲醇以外的残留溶剂如有必要 60℃ 以上顶空测定。

4、如何判断是否有基质效应？

答：由于采用顶空进样系统，供试品与对照品处于不完全相同的基质中，可能会产生气-液平衡过程中的基质效应。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。当标准加入法与内标法的结果一致，说明无明显的溶质和溶解介质效应。

5、如果精密度能达到要求，是否可以不采用内标法？是否内标法就一定准确？

答：仪器在新使用的时候不用内标法精密度也容易达到要求，但老仪器吸附会很严重，达不到要求。内标法可较好地消除进样误差，原则上还是建议作内标法。但内标法的准确性也有赖于选择一个合适的内标，应选择与待测物性质较接近的内标，否则温度系数变化很大的时候，内标反而会增大误差。

6、如何评价内标和溶解介质是否合适？

答：在选择溶剂介质时，并不是所有能使药品溶解的溶剂都适于用作顶空测定时的溶剂介质。当内标在对照品和供试品中的响应不一致时，也不能说明这种溶剂不适于用作溶剂介质，评价所用的溶剂介质或内标是否适用于测定该药品的残留溶剂，应该用回收率实验来考察方法的准确性。

#### 四、结果判定

1、如何根据未知组分色谱峰相对于丁酮色谱峰的相对保留时间(RRT)来判定未知峰的种类？

答：（1）将两个系统下得到的 RRT 与知识库中比较，选择出数值相近者（相对误差小于 5% 者）；（2）在两个色谱柱系统中均出现的有机溶剂，即可初步判定为药品中可能存在的残留溶剂。

最终判定以验证实验（以对照品或气质气红等）结果为准。

2、什么样的未知小组分峰需要确证和控制？

答：对于特别小的未知组分峰，可先根据两个系统结果初筛，如果不是两个系统中都有的就不一定作确证。但如果经初步判断，可能是苯、甲苯等一二类溶剂，则需要进一步确证。如果未知峰不是其中的一二三类溶剂可暂时不控制。

## 五、标准制订

1、样品的批次？

答：要求原料 1-3 批。尽可能 3 批。但实在提供不了，1 批也可。但需告知企业如果方法作不好的话，以后可能会直接影响到企业的产品检验。

2、在得不到企业工艺的情况下，仅根据对样品的检验结果制订质量标准，会有遗漏检测对象的风险吗？

答：可较少这方面担心。因为具体品种除符合各论项下要求外，还需符合药典附录的要求。

3、如果现在所得到的供试样品不能涵盖所有厂家，且又还有正在转正的，是否将来需重新复核方法是否合适？

答：因不断有厂家申报生产，转正时药典会把残留溶剂的单项复核给相应药检所。

4、如果同一品种不同企业所订限度不同，怎么办？

答：除特殊情况外，在起草方法时一般均统一按 ICH 限度即可。通用标准只要保证安全，不需越严越好。但以后可视对产品的考察情况来变化。

5、建立方法时，对样品中没有而工艺中使用过的溶剂，是否要先定进去？

答：先定进去。以后可以根据长期考察样品的情况，来确定是否需要。

### 资料提供：



**cence**<sup>®</sup>

**全称：**长沙湘仪离心机仪器有限公司

湖南湘仪实验室仪器开发有限公司

**生产地址：**湖南望城台商投资开发区湘仪工业园

**营销中心地址：**湖南省长沙市枫林二路裕园大厦三单元 16 楼

**联系人：**卢一红

**手机：**13874972826

**电话：**0736-2842826/0731-2842825

**传真：**0731-2842829

**邮编：**410205

**客服 QQ：**784757816

**网址：**<http://www.xiangyilxi.com>

**E-mail：**[lxjxy@lxjxy.com](mailto:lxjxy@lxjxy.com) / [xiangyi@xiangyilxj.com](mailto:xiangyi@xiangyilxj.com)

**注：**如没有特殊说明，本公司所提供资料均从互联网搜集所得，故不对资料内容负任何责任