表 1 有关物质测定结果

Tab 1 Results of sample determination

批号	单个最大杂质/%	总杂质/%
110301	0.048	0.22
110302	0.042	0.21
110303	0.051	0.27

3 讨论

苯磺酸氨氯地平与坎地沙坦酯的极性差别较大。在各国药典中，坎地沙坦酯的有关物质检查条件下苯磺酸氨氯地平无保留，苯磺酸氨氯地平的有关物质检查条件下坎地沙坦酯洗脱时间过长。为解决这一矛盾，采用磷酸盐-有机相系统的梯度洗脱法，使坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平能够在合适的保留时间出峰，并与特异性杂质、降解产物完全分离。

坎地沙坦酯氨氯地平片中坎地沙坦酯杂质 A、B、C、D、E、F 在 254 nm 和 238 nm 测定结果相当，本品最大单个杂质为坎地沙坦酯杂质 B。

REFERENCES

[1] LI Y. 2007 European hypertension guidelines-joint antihypertensive drug treatment should be generally applicable clinical strategies [J]. Adv Cardiovasc Dis(心血管病学进展), 28(6) : 847.

[2] MA C, SU M J, ZANG K X. Determination of related substances in Candesartan Cilexetil tablets [J]. Her Med(医药导报), 2013, 32(2): 208-212.

收稿日期：2013-09-29

保健品固体制剂中 10 种残留溶剂 GC 分析及 GC-MS 确证

吴鸳鸯，颜琳琦，罗金文(浙江省食品药品检验研究院，浙江 杭州 310004)

摘要：目的 建立可同时定性定量检测保健食品固体制剂中甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正己烷、乙酸乙酯、苯、1,2-二氯乙烷、正丁醇、二乙烯苯 10 种残留溶剂的方法。**方法** 气相色谱-FID 检测器，色谱柱为 DB-624 毛细管色谱柱；GC-MS-EI 离子源，色谱柱为 DB-624MS 毛细管色谱柱。**结果** 各有机溶剂线性关系良好(r>0.99)，平均回收率为 85.2%~108.6%，RSD 为 1.0%~3.1%。**结论** 本方法简便准确、灵敏度高，检出限都低于中国药典 2010 年版二部附录Ⅷ P 中有机溶剂允许残留量的要求，适用于保健食品固体制剂中有机溶剂残留量的同时测定。

关键词：保健品；残留溶剂；气相色谱法；气相色谱-质谱法

中图分类号：R917.101 **文献标识码：**B **文章编号：**1007-7693(2014)04-0465-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.021

Determination of 10 Kinds of Residual Organic Solvents in Health Food Solid Preparations by GC and Its Confirmation by GC-MS

WU Yuanyang, YAN Linqi, LUO Jinwen(*Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for analysis of methanol, ethanol, acetone, isopropanol, *n*-hexane, ethyl acetate, benzene, 1,2-dichloroethane, *n*-butanol, and divinylbenzene in health food. **METHODS** A GC method with FID detector and DB-624 capillary column, and a GC-MS method with DB-624MS capillary column and EI ion-source had been established. **RESULTS** The calibration curves for the residual organic solvents were linear with r>0.99. The assay recoveries ranged in 85.2%–108.6% and the RSD was 1.0%–3.1%. **CONCLUSION** The detection limits of the method were lower than the residual organic solvents limits of Ch.P 2010 Ⅱ Appendix Ⅷ P. The method established can be used to detect 10 kinds of residual organic solvents in health food solid preparations.

KEY WORDS: health food; residual organic solvent; GC; GC-MS

随着人民生活水平的提高，城乡居民对医疗保健重视程度与日俱增，对营养保健品的需求十分旺盛，使保健品产业飞速发展。在各种各样的保健品应运而生的同时，保健品安全问题也引起

作者简介：吴鸳鸯，女，硕士，技师 Tel: (0571)86458378 E-mail: wuyuanyang19860124@163.com

广泛的关注。在保健品原料、辅料提取制备过程及产品生产过程中会用到有机溶剂，而在后期工艺中很难完全去除，终产品中溶剂残留的可能性很大。有机溶剂的残留对人体有着严重的危害，大多数有机溶剂对中枢神经系统有严重的影响，日积月累，轻者引起病变，重者死亡。因此需要对保健品中有机溶剂残留量进行测定，以控制产品质量，保证产品安全。在 GB2760-2011 附录 C《食品工业用加工助剂使用名单》中允许使用的溶剂约 20 种[1]，常用的有甲醇、乙醇、丙酮、正己烷、醋酸乙酯、正丁醇、异丙醇等，目前对保健品残留溶剂检测的报道[2]，也仅局限于这些常见的残留溶剂；若保健品原料及产品采用大孔吸附树脂分离纯化生产，还可能从大孔吸附树脂带入苯、二乙烯苯、1,2-二氯乙烷等有机溶剂[3]。通过查阅文献，并没有对保健品中甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正己烷、乙酸乙酯、苯、1,2-二氯乙烷、正丁醇、二乙烯苯 10 种残留溶剂同时检测的方法。保健品中液体制剂基本都为水溶液，残留溶剂的危害可能性较小。为此，本实验重点针对固体制剂，研究建立了保健品固体制剂中甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正己烷、乙酸乙酯、苯、1,2-二氯乙烷、正丁醇、二乙烯苯 10 种残留溶剂的气相色谱分析(GC)方法，并采用气相色谱质谱联用(GC/MS)对检测结果进行确证。

1 材料和方法

1.1 仪器与试剂

Agilent 7000B GC-MS 联用仪(美国 Agilent 公司，配有 EI 源和 CTC 顶空自动进样器)；Agilent 7890 气相色谱仪(美国 Agilent 公司)，配有氢火焰离子化检测器(FID)，G1888 顶空进样器；电子天平 AE163(瑞士 Mettler 公司)；wH-861 蜗旋仪(江苏泰昌)。

甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正己烷、乙酸乙酯、苯、正丁醇、二乙烯苯、*N*,*N*-二甲基甲酰胺均为色谱纯；1,2-二氯乙烷为分析纯，纯度均>99%。20 批保健食品样品(主要为胶囊、颗粒剂)均购于超市。所用水为不含有机溶剂的纯净水。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件

1.2.1.1 GC 条件　DB-624 毛细管色谱柱(30 m×0.25 mm，膜厚度 1.4 μm)；程序升温：起始温度为 35 ℃，保持 13 min，以 15 ℃·min^{-1} 升温至 200 ℃，保持 2 min；用 FID 检测器检测，检测器温度 250 ℃；进样口温度 200 ℃；载气为氮气，流速 1.5 mL·min^{-1}；分流比 5∶1；顶空进样，顶空瓶平衡温度为 90 ℃，平衡时间为 30 min，定量环温度 95 ℃，传输管温度 95 ℃。

1.2.1.2 GC-MS 条件　DB-624MS 色谱柱(30 m×0.25 mm，膜厚 1.4 μm)；程序升温：起始温度 35 ℃，保持 13 min，以 15 ℃·min^{-1} 升温至 200 ℃，保持 2 min；载气为高纯 He，流速 1.0 mL·min^{-1}；进样口温度 200 ℃；分流比 10∶1；CTC 顶空进样，平衡温度 90 ℃，平衡时间 30 min，定量环温度 95 ℃，传输管温度 95 ℃；EI 离子源，离子源温度 230 ℃；MS 四级杆温度 150 ℃；辅助通道温度：280 ℃；扫描方式：一级全扫描；扫描范围(*m/z*)：26~200。

1.2.2 对照品溶液的配制　精密称取甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正己烷、乙酸乙酯、苯、1,2-二氯乙烷、正丁醇、二乙烯苯对照品适量，加 *N*, *N*-二甲基甲酰胺制成每 1 mL 中分别含甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正己烷、乙酸乙酯、苯、1,2-二氯乙烷、正丁醇和二乙烯苯 2 000，1 000，1 000，1 000，1 000，1 000，1 000，1 000，1 000 和 1 000 μg 的溶液，作为对照品储备溶液。分别取正己烷、苯、二乙烯苯对照品储备溶液各 1.0 mL，其余 7 种对照品储备溶液各 10.0 mL，置 100 mL 量瓶中，用 *N*,*N*-二甲基甲酰胺稀释至刻度，作为混合对照品储备溶液。

1.2.3 样品预处理方法　取样品约 1 g，精密称定，置 20 mL 顶空瓶中，精密加入 10% *N*, *N*-二甲基甲酰胺溶液至 10.0 mL，密封，超声处理 10 min，置入顶空进样器中测定。

2 结果

2.1 专属性试验

DB-624 毛细管色谱柱对所检测的 10 种溶剂有较好分离效果，分离度满足检测要求，且空白溶剂(10% *N*,*N*-二甲基甲酰胺)不干扰测定。结果见图 1。

2.2 标准曲线和检测限

精密吸取上述混合对照品储备溶液适量，置 50 mL 量瓶中，加 10%*N*, *N*-二甲基甲酰胺溶液稀释至刻度，摇匀，制成系列浓度对照品溶液。精密量取 10 mL，置 20 mL 顶空瓶中，密封，进样分析。以浓度为横坐标，以峰面积为纵坐标，绘制标准曲线，求得回归方程。二乙烯苯以其 4 种

同分异构体的峰面积之和计。同时精密吸取上述对照品储备溶液适量，加 10%*N*,*N*-二甲基甲酰胺溶液稀释逐级稀释，以信噪比(*S*/*N*=3)时计算 10 种溶剂的最低检测限，结果见表 1。

表 1 10 种残留溶剂的线性回归方程、线性范围、线性相关系数和检测限结果表

Tab 1 The linear range, linear equation, linear correlation coefficient and limit of detection of 10 kinds of residual organic solvents

组 分	线性范围/μg·mL^{-1}	回归方程	*r*	检测限/ng·mL^{-1}
甲醇	1~20	*Y*=2.696 8*X*+1.066 9	0.999 9	408
乙醇	0.5~10	*Y*=5.194 2*X*+1.772 5	0.999 8	131
丙酮	0.5~10	*Y*=16.554X+1.648 5	1.000 0	42
异丙醇	0.5~10	*Y*=8.948 3*X*+0.692 5	0.999 9	114
正己烷	0.05~1.0	*Y*=279.26*X*+0.288 7	0.999 0	3
乙酸乙酯	0.5~10	*Y*=30.573*X*+2.108 3	0.999 9	37
苯	0.05~1.0	*Y*=338.38*X*+4.843 0	0.999 6	4
1, 2-二氯乙烷	0.5~10	*Y*=44.178*X*+6.167 0	0.999 6	29
正丁醇	0.5~10	*Y*=9.937 9*X*+1.214 7	0.999 8	59
二乙烯苯	0.05~1.0	*Y*=193.22*X*+11.329	0.996 1	9

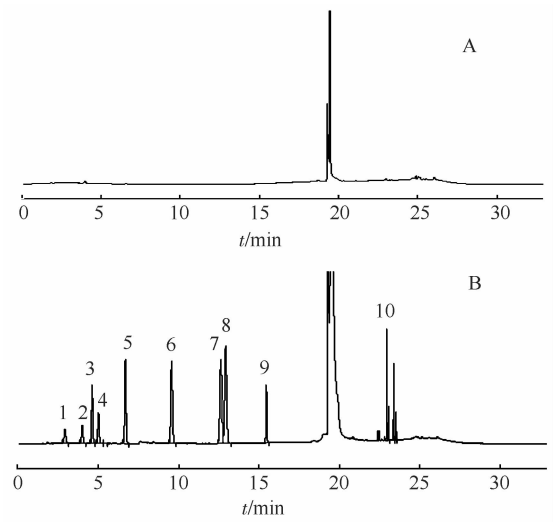

图 1 气相色谱图

A–空白溶剂；B–对照品；1–甲醇；2–乙醇；3–丙酮；4–异丙醇；5–正己烷；6–乙酸乙酯；7–苯；8–1,2-二氯乙烷；9–正丁醇；10–二乙烯苯

Fig 1 GC chromatograms

A–blank sample; B–control; 1–methanol; 2–ethanol; 3–acetone; 4–isopropanol; 5–*n*-hexane; 6–ethyl acetate; 7–benzene; 8–1,2-dichloroethane; 9–*n*-butanol; 10–divinylbenzene

2.3 方法回收率和仪器精密度

精密称取 5 号样品约 1 g，分别精密加混合对照品储备溶液各 0.1，0.5，1.0 mL 配制成低、中、高 3 个浓度的回收率样品，加 10%*N*, *N*-二甲基甲酰胺溶液至 10.0 mL，密封，超声处理 10 min，测定。测得峰面积代入标准曲线计算回收率(*n*=3)；同时再制备中浓度回收率样品 3 份，计算中浓度回收率的 RSD%(*n*=6)，作为仪器精密度。结果见表 2。

表 2 10 种残留溶剂的方法回收率和仪器精密度

Tab 2 The recovery and precision of 10 kinds of residual organic solvents

溶剂	加入浓度/μg·mL^{-1}	回收率/%	仪器精密度 RSD/%
甲醇	2.0	102.3±4.4	
	10.2	103.4±3.6	2.4
	20.4	100.7±1.5	
乙醇	1.1	99.4±2.8	
	5.6	105.0±2.4	2.4
	11.2	100.0±1.1	
丙酮	1.0	97.6±1.9	
	5.0	100.6±0.5	1.7
	10.1	99.5±0.2	
异丙醇	1.0	97.4±3.0	
	5.2	103.6±1.0	2.2
	10.4	99.9±0.6	
正己烷	0.1	85.2±0.7	
	0.5	88.1±4.8	3.1
	1.1	94.5±0.5	
乙酸乙酯	1.0	96.1±2.7	
	4.9	99.5±1.0	1.4
	9.7	99.1±0.2	
苯	0.1	92.4±1.0	
	0.5	102.3±2.1	1.5
	1.1	99.6±0.2	
1,2-二氯乙烷	1.0	87.0±1.0	
	5.0	95.9±1.5	1.2
	10.0	93.3±0.2	
正丁醇	1.1	98.2±3.3	
	5.3	104.3±1.1	2.5
	10.5	99.0±0.4	
二乙烯苯	0.1	89.7±4.4	
	0.5	108.6±1.6	1.0
	1.0	97.8±0.4	

2.4 样品的测定

在超市购买保健食品胶囊、颗粒等固体制剂 20 批，按“1.2.3”项下方法操作、测定，测得峰面积代入标准曲线计算含量，结果见表 3。样品色谱图(以 2 号样品为代表)见图 2，其余溶剂未检出。

表 3 样品测定结果

Tab 3 The determination results of samples

样品编号	测得乙醇量/%	测得丙酮量/%	测得正丁醇量/%
1	0.007	未检出	未检出
2	0.009	未检出	未检出
3	0.008	未检出	未检出
4	未检出	未检出	未检出
5	未检出	未检出	未检出
6	未检出	未检出	未检出
7	0.009	未检出	未检出
8	0.006	未检出	未检出
9	0.002	未检出	未检出
10	0.007	未检出	未检出
11	未检出	未检出	未检出
12	未检出	未检出	未检出
13	未检出	未检出	未检出
14	未检出	未检出	未检出
15	未检出	未检出	未检出
16	未检出	0.001	未检出
17	0.01	未检出	0.003
18	未检出	未检出	未检出
19	未检出	未检出	未检出
20	未检出	未检出	未检出
药典附录Ⅷ P 残留溶剂限度/%	0.5	0.5	0.5

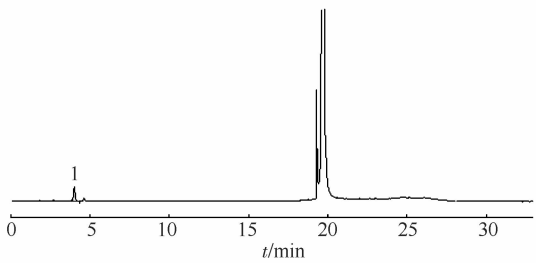

图 2 2 号样品色谱图

1–乙醇

Fig 2 GC chromatogram of the NO.2 sample

1–ethanol

2.5 质谱确认

对 GC 检出阳性样品进行质谱确证，结果见表 4，对照品全扫描谱图见图 3A，样品全扫描色谱图(以 16 号样品为代表)见图 3B。

表 4 GC/MS 验证结果

Tab 4 The verification results of GC/MS

气相结果	GC-MS 验证结果
1，2，3，7，8，9，10，17 号 8 批检出乙醇	8 批均检出乙醇
17 号检出正丁醇	检出正丁醇
16 号检出丙酮	检出丙酮

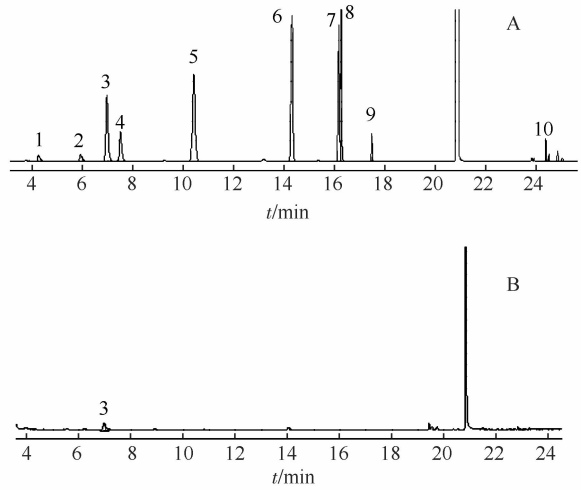

图 3 气相色谱-质谱图

A–对照品；B–16 号样品；1–甲醇；2–乙醇；3–丙酮；4–异丙醇；5–正己烷；6–乙酸乙酯；7–苯；8–1,2-二氯乙烷；9–正丁醇；10–二乙烯苯

Fig 3 GC-MS chromatograms

A–control; B–No.16; 1–acetone; 1–methanol; 2–ethanol; 3–acetone; 4–isopropanol; 5–*n*-hexane; 6–ethyl acetate; 7–benzene; 8–1,2-dichloroethane; 9–*n*-butanol; 10–divinylbenzene

3 讨论

在毛细管色谱柱的选择中，考察了 DB-624、DB-1、INNOWAX 三款毛细管色谱柱，并对程序升温条件进行优化，发现 DB-624 毛细管色谱柱对所检测的 10 种溶剂有较好分离效果，分离度满足检测要求，且空白样品不干扰测定。故选用 DB-624 毛细管色谱柱。

在 20 批保健品样品的检测中共检出乙醇 8 批次，正丁醇 1 批次，丙酮 1 批次。由于在原料提取工艺选择溶剂时，必须安全无毒，因此乙醇或白酒成为最常用的原料提取溶剂，在本次实验中乙醇的检出率也最高。然而保健品制剂工艺复杂，制剂过程中溶剂残留问题难以避免，在本次样品检测中，除了检出乙醇之外，还检出 1 批正丁醇和 1 批丙酮的残留。本次气相检测阳性样品，经过气质确认均为阳性，且气质检测过程中也未发现其他种类的残留溶剂，可见本方法检测结果可信。在本次样品中检出的溶剂残留量都符合中国药典 2010 年版二部附录Ⅷ P[4]中有机溶剂允许残留量的要求。

本研究方法可同时测定保健食品固体制剂中 10 种有机溶剂残留量，在本实验条件下，各组分分离良好，回收率都在 85.2%~108.6%之间，其检出限都低于中国药典 2010 年版二部附录Ⅷ P 中有

机溶剂允许残留量的要求。本方法简便快捷，结果经 GC-MS 确认可信，适用于保健品固体制剂中残留溶剂的检测。

REFERENCES

[1] GB2760-2011. National Food Safety Standards-Standards for Uses of Food Additives(食品安全国家标准-食品添加剂使用标准) [S]. 2011: 163-174.

[2] WANG X N, ZHANG Y, WANG Y. Simultaneous determination of 12 kinds of residual organic solvents in health food by capillary gas chromatography [J]. Chin J Health Lab Technol(中国卫生检验杂志), 2008, 18(4): 580-581.

[3] MA S C,WEI F. Health Food Safety Detection(保健食品安全性检测) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 122-140.

[4] Ch.P(2010)Vol Ⅱ(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 61-65.

收稿日期：2013-05-22

“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动通知

药品未注册用法(unlabeled uses，off-label uses，out-of label usage or outside of labeling)”，是指药品使用的适应症、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法，其具体含义包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同的用法。目前，我国尚未就“药品未注册用法”立法，关于“药品未注册用法”的文献报道极少，也很少有指南帮助区分有证据支持的超说明书用药和无证据支持的超说明书用药。但是，由于药物使用过程中不断有新的经验积累与发现，加之药物临床试验和药品说明书更新滞后，超说明书用药在医疗行为中不可避免。国外一项对普通成人用药情况进行的调查资料显示，20%的处方存在未注册用法用药情况。“药品未注册用法”具有其存在的合理性和不可替代性，全球有 6 个国家已经对其立法，包括美国、德国、意大利、日本、荷兰和新西兰。

为促进我国“药品未注册用法”的使用规范，推动合理的“药品未注册用法”的工作开展，进一步探索门诊和临床的合理用药，《中国现代应用药学》杂志将开设“药品未注册用法”专栏，并与浙江康恩贝医药销售有限公司联合举办“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动，对 2014 年 5 月 1 日—2015 年 4 月 30 日刊登于本刊“药品未注册用法”专栏的银杏叶相关优秀论文进行奖励。

一、征文内容

1．关于“药品未注册用法”的调查研究；

2．关于“药品未注册用法”具有深度的分析和思考；

3．“药品未注册用法”的具体案例分析和研究；

4．“药品未注册用法”的立法或规范研究；

5．“药品未注册用法”存在的问题剖析和应对方法；

6．中成药如何鉴定“药品未注册用法”的探讨；

7．中成药在“药品未注册用法”方面的特殊性和适用性研究；

8．中成药“药品未注册用法”的具体案例分析和研究；

9．其他有关“药品未注册用法”的研究。

二、征文要求

1．应征论文未在国内外公开发行的期刊或媒体上发表过，论文的设计和撰写符合《中国现代应用药学》杂志的征稿简则；

2．在《中国现代应用药学》投稿网站上进行投稿，并备注为“药品未注册用法”征文；

3．论文字数在 5000 字以内为宜，应附中英文摘要。

三、征文评奖办法

由《中国现代应用药学》杂志编辑部、国内著名专家组成的“药品未注册用法”专栏评审委员会，对所刊登的征文进行公开、公正的评审，奖项设置为：

一等奖论文 1 篇，每篇 5000 元奖金或同等价值物品；

二等奖论文 2 篇，每篇 3000 元奖金或同等价值物品；

三等奖论文 5 篇，每篇 1000 元奖金或同等价值物品。