

气相色谱法测定三种药品包材残留溶剂含量

李丹丹 鲍先杰 林宏英 汪文琪 张志千 孙毅坤

(北京中医药大学, 北京, 100102)

摘要 目的:建立药品包材中残留溶剂的含量测定方法。方法:色谱柱为 DM-WA(30 mm×0.25 mm×0.25 μm);程序升温,30℃保持10 min,以10℃/min上升至90℃,保持2 min,以90℃/min上升至160℃,保持5 min;进样口温度160℃;氢焰离子化检测器,温度220℃;以正己烷为内标定量。结果:丙酮、乙酸乙酯、丁酮、异丙醇、苯、甲苯的回归方程分别为 $Y=3.5638X+0.0120$, $Y=3.6619X+0.0099$, $Y=4.9390X+0.0104$, $Y=3.7315X+0.0042$, $Y=10.112X+0.0291$, $Y=10.258X+0.0370$ 。蒙脱石散包材残留溶剂为甲苯,平均回收为97.2%,RSD=1.41%。结论:该方法准确、重现性好、灵敏度高,可用于药品包材残留溶剂的含量测定。

关键词 药品包装;残留溶剂;气相色谱法

Determination of Residual Solvents in Three Kinds of Pharmaceutical Packaging Materials with Gas Chromatography

Li Dandan, Bo Xianjie, Lin Hongying, Wang Wenqi, Zhang Zhiqian, Sun Yikun

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract Objective: To establish a standard method for the determination of residual solvents in pharmaceutical packaging materials. **Methods:** Gas chromatography was performed with chromatographic column of DM-WAX (30 mm×0.25 mm×0.25 μm) and the temperatures of injection port and hydrogen flame ionization detector were set at 160℃ and 220℃ respectively. Temperature programme: the column temperature rose to 30℃ and hold for 10 mins; rose by 10℃ per minute from 30℃ to 90℃, and hold for 2 minutes, then by 90℃ per minute to 160℃ and hold for 5 minutes. n-hexane was the internal standard when determinating the content of residual solvents in different pharmaceutical packaging materials. **Results:** Acetone, ethyl acetate, butanone, isopropyl alcohol, benzene, toluene regression equations were $Y=3.5638X+0.0120$, $Y=3.6619X+0.0099$, $Y=4.9390X+0.0104$, $Y=3.7315X+0.0042$, $Y=10.112X+0.0291$, $Y=10.258X+0.0370$ respectively. The residual solvents in Montmorillonite powder packaging material is toluene, the average recovery is 97.2%, RSD=1.41%. **Conclusion:** The method is accurate, reproducible, high sensitivity, and can be used for the determination of residual solvents in pharmaceutical packaging materials.

Key Words Pharmaceutical packaging materials; Solvent residual; Gas chromatography

中图分类号:R284.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.04.030

药品的质量安全直接影响国民健康,包装作为药品的重要组成部分,在产品出厂后的质量保护方面扮演重要角色。药品包装在生产过程中的印刷、复合、涂布工序中使用了大量的有机溶剂,如甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、丁酮、乙酸丁酯、乙醇、异丙醇等。这些溶剂或多或少地残留在包装材料中,若含有较高溶剂残留的包装材料用来包装药品,将会危害人们的身体健康,如乙酸乙酯有麻醉作用,刺激眼睛和黏膜^[1]。苯危及血液及造血器官,易引起白血病及败血症等疾病。尤其是对孕妇的危害极为严重,对人体有致癌作用。丙酮对中枢神经系统的抑制、麻醉作用,高浓度接触出现肝、肾和胰腺的损害^[2]。因此必须对溶剂残留量进行检测。自国家食品药品监督管理局成立以来,我国在逐渐规范直接接触药品

的包装材料和容器的监督管理。2000年至今,已出台多部相关法律法规文件^[3-5],其中在2004年颁布的《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》中^[5],强化了药包材注册管理中标准、检验、申报等方面的工作,促进了包材质量的提高。药包材残留溶剂的控制是其中一项重要检测方面。目前,对药包材残留溶剂的测定主要采用气相色谱法。气相色谱法包括3类:直接进样气相色谱法、顶空进样气相色谱法和固相萃取气相色谱法^[6]。其中,《药品包装用复合膜通则》中使用的是顶空进样气相色谱法。查阅文献,对于药品包材残留溶剂的报道较少,对于食品包材品残留溶剂的研究^[7-9]和药品残留溶剂的研究^[10-15]相对较多,采用的方法大都是顶空进样的方式。人们在重视药品安全的同时,却忽视了药品包

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:53703407)

作者简介:李丹丹(1987—),女,北京中医药大学在读研究生,研究方向:中药质量控制,E-mail:lidd5130@163.com

通信作者:孙毅坤(1965—),男,博士,教授,研究生导师,研究方向:中药质量控制,E-mail:sunyik@163.com,Tel:010-84738619

材的安全性。所以为了加强人们药品包材安全性意识,同时为了拓宽残留溶剂测定方法。我们以袋包材为例,研究直接进样气相色谱法测定药品残留溶剂的适用性。本实验针对药品袋包装中可能残留的 6 种溶剂丙酮、丁酮、乙酸乙酯、苯、甲苯、异丙醇进行气相色谱分析。同时对三种药品袋包材进行溶剂残留含量测定,建立了一种快速、简便的药品包材残留溶剂的检测手段,以用于测定其含量。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 GC7980A 色谱仪(美国安捷伦公司);DM-WAX 30 m×0.25 mm×0.25 μm 毛细管色谱柱(迪马公司);万分之一天平(北京赛多利斯科学有限公司)

1.2 试剂 蒙脱石散(国药准字 H20000690,博福-益普生(天津)制药有限公司,批号 F19690),板蓝根颗粒(国药准字 Z44023485,广州白云山和记黄埔中药有限公司,批号 C3F102),复方氨酚烷胺颗粒(国药准字 H20067258,葵花药业集团(衡水)得菲尔有限公司,批号 111217),以上三种药品均购于北京同仁堂润丰药店。苯、甲苯、丙酮、丁酮、乙酸乙酯、异丙醇、正己烷、DMF(N,N-二甲基甲酰胺),分析纯(北京化工厂)。

2 方法与结果

2.1 气相色谱条件 色谱柱:DM-WAX 30 mm×0.25 mm×0.25 μm;进样口参数:温度 160℃,进样量 1 μL,分流比 5:1;检测器参数:检测器 FID,温度 220℃;载气:氮气流速:0.4 mL/min;氢气流速:30 mL/min;空气流速:400 mL/min;柱温箱参数:程序升温法,30℃保持 10 min,以 10℃/min 上升至 90℃,保持 2 min,以 90℃/min 上升至 160℃,保持 5 min。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合标准溶液的制备 准确量取丙酮、丁酮、异丙醇、乙酸乙酯、苯、甲苯 5 μL,置于 25 mL 容量瓶中,用 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)定容至刻度,摇匀,制成混合标准溶液(丙酮 0.031 38 mg/mL、丁酮 0.032 2 mg/mL、异丙醇 0.031 5 mg/mL、乙酸乙酯 0.035 9 mg/mL、苯 0.035 1 mg/mL、甲苯 0.034 6 mg/mL)。

2.2.2 供试品溶液的制备 取蒙脱石散、板蓝根颗粒、复方氨酚烷胺颗粒包材各 2 g,精密称定,置圆底烧瓶中,精密加入 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)30 mL,称重,180℃回流 30 min,放冷,补重,过滤。制成供试品溶液。

2.2.3 内标溶液的制备 精密吸取正己烷 16 μL 置 10 mL 容量瓶中,用 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)定容至刻度,摇匀,准确吸取 1 mL 置 10 mL 容量瓶中,用 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)定容至刻度,摇匀,制成内标溶液。

2.3 线性关系考察 分别精密量取 2.2.1 项下配制的混合标准溶液 0.5、1、2、4、8 mL,置于 10 mL 容量瓶中,加入内标物正己烷溶液 1 mL(0.16 μL/mL),用 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)定容至刻度,摇匀,滤过,按 2.1 色谱条件分析,测定峰面积。以对照品的进样浓度为横坐标,对照品与内标物峰面积之比为纵坐标,绘制标准曲线,进行线性分析,结果见表 1。

表 1 线性关系考察

	线性方程	线性范围(μg/mL)	相关系数
丙酮	$Y = 3.5638X + 0.0120$	1.569 ~ 25.104	R = 0.9999
乙酸乙酯	$Y = 3.6619X + 0.0099$	1.794 ~ 28.704	R = 0.9998
丁酮	$Y = 4.9390X + 0.0104$	1.610 ~ 25.760	R = 0.9997
异丙醇	$Y = 3.7315X + 0.0042$	1.573 ~ 25.162	R = 0.9997
苯	$Y = 10.112X + 0.0291$	1.757 ~ 28.115	R = 0.9997
甲苯	$Y = 10.258X + 0.0370$	1.732 ~ 27.712	R = 0.9996

2.4 检测限与定量限 将混合标准溶液用 DMF 逐级稀释,按 2.1 项下色谱条件测定。信噪比为 3 时的进样浓度为检测限,信噪比为 10 时的进样浓度为定量限,结果见表 2。

表 2 检测限与定量限

	检出限(mg/mL)	定量限(mg/mL)
丙酮	9.14×10^{-5}	2.72×10^{-4}
乙酸乙酯	1.65×10^{-5}	5.50×10^{-5}
丁酮	5.68×10^{-8}	1.89×10^{-7}
异丙醇	5.81×10^{-8}	1.94×10^{-7}
苯	2.25×10^{-8}	7.48×10^{-8}
甲苯	1.45×10^{-8}	4.83×10^{-8}

2.5 精密度试验 精密量取混合标样 4 mL 置 10 mL 容量瓶中,精密加入内标物正己烷 1 mL(0.16 μL/mL),DMF 定容,摇匀,滤过。按 2.1 项下色谱条件重复进样 6 次。求得丙酮、乙酸乙酯、丁酮、异丙醇、苯、甲苯与内标物峰面积之比的 RSD 分别为 1.59%、1.68%、1.75%、1.41%、1.87%、0.93%(n=6),结果表明,精密度良好。

2.6 重复性试验 精密称取同一批号蒙脱石散包材 6 份,每份 2 g,按 2.2.2 提取条件制备。取 1 mL 置 10 mL 容量瓶中,分别加内标物正己烷溶液 1 mL(0.16 μL/mL),定容,摇匀,滤过。按 2.1 项下色谱条件测定。求得 RSD 为 2.53%。结果表明,该测定

方法重复性良好。

2.7 稳定性试验 精密称取蒙脱石散(国药准字 H20000690,批号 F19690)包材 2 g,按 2.2.2 提取条件制备。取 1 mL 置 10 mL 容量瓶中,精密加入内标物正己烷 1 mL(0.16 μL/mL),定容,摇匀,滤过。按 2.1 项下色谱条件分别于 0、2、4、6、8、12、24 h 进样 1 μL。甲苯峰与内标峰面积比的 RSD 为 2.14%。结果表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

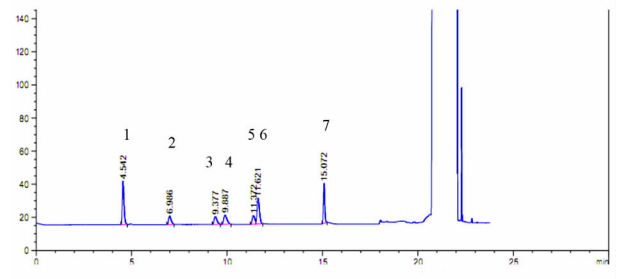


图 1 混合标准溶液色谱图

注:1. 正己烷;2. 丙酮;3. 乙酸乙酯;4. 丁酮;5. 异丙醇;6. 苯;7. 甲苯

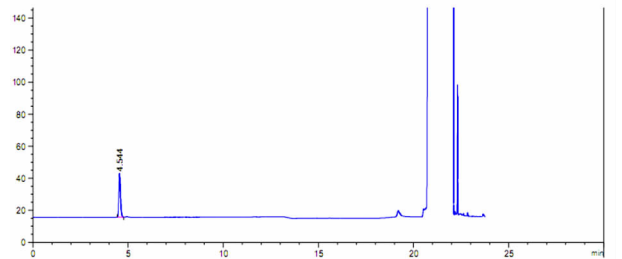


图 2 复方氨酚烷胺颗粒外包材色谱图

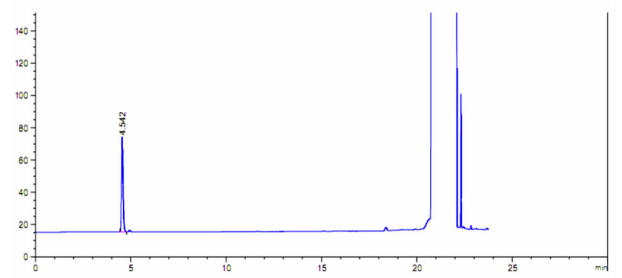


图 3 样品板蓝根颗粒外包材色谱图

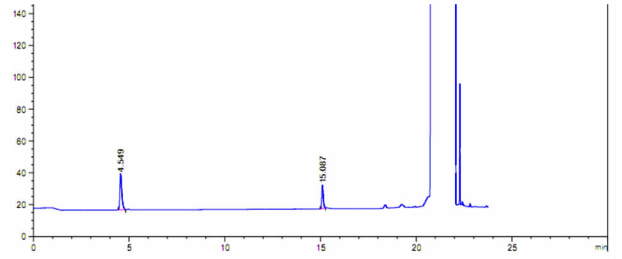


图 4 样品蒙脱石散外包材色谱图

2.8 回收率试验 采用加样回收法。精密称取已测定残留溶剂含量的蒙脱石散包材样品 6 份,每份 1 g,分别精密加入 1 mL 甲苯对照品溶液(0.08 μL/

mL),按 2.2.2 供试品溶液的制备方法制备,取 1 mL 置 10 mL 容量瓶中,精密加入正己烷溶液 1 mL(0.16 μL/mL),定容,摇匀,滤过。按 2.1 项下色谱条件测定,按下式计算回收率,结果甲苯平均回收率为 97.2%,RSD(%) = 1.41。

2.9 含量测定 取 2.2.2 项下供试品溶液各 1 mL,置 10 mL 容量瓶中,精密加入内标正己烷溶液 1 mL(0.16 μL/mL),DMF 定容,摇匀,滤过,按 2.1 项下色谱条件进样。结果见图 1 - 图 4 及表 3。

表 3 样品中残留溶剂测定结果(%, n = 2)

样品	含量(mg/g)
蒙脱石散外包材	0.0003375
复方氨酚烷胺颗粒外包材	未测出
板蓝根颗粒外包材	未测出

除蒙脱石散外包材(国药准字 H20000690,批号 F19690)外,板蓝根颗粒外包材(国药准字 Z44023485,批号 C3F102),复方氨酚烷胺颗粒外包材(国药准字 H20067258,批号 111217)均未检测到残留溶剂。

3 讨论

本实验通过设计三因素三水平正交实验,考察了在不同提取温度、提取时间、提取溶剂用量时的提取效率,通过分析,最终确立了最优提取方法,即于 180 ℃,DMF30 mL 加热回流 40 min,并在此基础进一步展开了对药品包材残留溶剂的含量测定。在实验过程中,曾摸索了柱温 220 ℃、180 ℃、150 ℃、80 ℃及不同的程序升温方式,氮气也尝试了 1 mL/min,0.8 mL/min,0.4 mL/min 不同的流速,最终在程序升温的方式为:30 ℃保持 10 min,以 10 ℃/min 上升至 90 ℃,保持 2 min,以 90 ℃/min 上升至 160 ℃,保持 5 min;流速为 0.4 mL/min 的条件下,各个物质的取得良好分离。本文为食品药品袋包材的残留溶剂检测提供了一种简便有效的方法,具有一定实用价值。

目前对于残留溶剂的含量测定大都采用顶空进样的方法,该方法仪器较复杂,对样品的前处理有特殊的要求。而直接进样法克服了该缺点,对于样品前处理只要找到合适的溶剂提取即可。直接进样采用内标计算法,提高了结果的准确性和重现性。6 个待测物质与内标在 20 min 内即完成了检测,快速方便。

参考文献

[1]赵文良,巩余禾.顶空气相色谱法测定复合食品包装袋的溶剂残留[J].中国卫生检验杂志,2008,18(12):2540-2542.

[2]陈自力,王瑾,陈小珍,等. 顶空—气相色谱法同时测定食品包装复合膜中 13 种有机溶剂残留[J]. 理化检验:化学分册,2010,46(8):911-913,916.

[3]药品包装用材料、容器管理办法(暂行)[S]. 国家药品监督管理局令第 21 号,2000.

[4]药品管理法[S]. 中华人民共和国主席令第 45 号,2001.

[5]直接接触药品的包装材料和容器管理办法[Z]. 国家食品药品监督管理局令第 13 号,2004.

[6]胡昌勤,刘颖. 药物残留溶剂的监控及其分析方法[J]. 药学报,2007,42(12):1237-1242.

[7]王美华,屠瑶,沈之丞,等. 食品用纸包装容器中 17 种残留溶剂的测定研究[J]. 包装工程,2014,1:003.

[8]刘宝圣,段永生,马育松,等. 顶空进样气相色谱质谱法同时检测食品包装材料中的 10 种残留溶剂[J]. 食品安全质量检测学报,2013,4(6):1853-1858.

[9]徐春祥,杨洋,高俊伟,等. 食品包装复合膜中 15 种溶剂残留的同时测定方法[J]. 食品科学,2008,29(9):496-498.

[10]张立庆,王东武. 顶空进样—毛细管气相色谱法测定格列美脲原料药中 5 种溶剂残留的含量[J]. 数理医药学杂志,2014,4:001.

[11]胡凯,宋珊珊,王向军. GC 测定拉科酰胺原料药中的 5 种残留溶剂[J]. 中国现代应用药学,2014,31(3):343-345.

[12]王相,张伟,董知旭,等. 顶空气相色谱法同时测定灯盏花乙素中 5 种有机溶剂残留量[J]. 云南中医学院学报,2014,37(1):15-18.

[13]冯光玲,丁文娟,伊星璐,等. 毛细管气相色谱法测定坎地沙坦酯原料药中 8 种有机溶剂残留量[J]. 中国药房,2014,25(9):845-847.

[14]江月华,李俊,王英瑛. 顶空气相色谱法测定盐酸溴己新原料药中 4 种有机溶剂的残留量[J]. 中国药房,2014,25(25):2366-2368.

[15]黄姗,杨本霞. 顶空毛细管气相色谱法测定阿托伐他汀钙原料药中残留溶剂的含量[J]. Exp Biol Med,2007,232(3):420.

(2014-07-25 收稿 责任编辑:张文婷)

“医道传承”系列公益项目启动

——首期国医大师学术经验传承研修班招生通知

中医是我国三大国粹之一,历史悠久,疗效显著。继承名老中医的学术经验,融会贯通、发扬创新是对新时代中医人才的要求。此次公益项目首期培训班由北京仁医堂国医馆全程资助,旨在通过开展研修班以更好的继承名老中医的学术思想、总结和推广其临床经验,突出中医药特色、发挥中医药优势,进而培养一批具有中医药思维、掌握中医药技能、传播中医药文化的优秀人才。此次研修班由中华中医药学会主办,中华中医药学会编辑出版分会、北京仁医堂国医馆承办,北京市华夏中医药发展基金会、《世界中西医结合》杂志社协办。现相关会议事宜,现通知如下:

一、时间与地点

时间:2015 年 7 月

地点:中国·北京

二、费用及学时

免培训费,本期培训班限定报名 100 人。

即日起开始报名,报名截止日期为 7 月 1 日。

住宿、交通费自理,学时:1 天。

三、授课专家

拟邀请国医大师及国家级名老中医莅临授课。

拟邀请的国医大师:路志正、颜正华、孙光荣等。

四、研修内容

1、国医大师学术经验(疑难病诊疗经验、经验方等)讲座;2、国医大师现场答疑与学员交流;3、学员交流心得并成果展示。

五、其他

1、本次研修班学员,凡培训合格者,可获得国家级 I 级继续教育学分 10 分;2、本次研修班学员,凡培训合格者,需提交培训心得,具体格式请参考《世界中西医结合》杂志国医传承栏目,心得论文请发至 hcmdf2015@163.com;3、本次研修班学员,凡培训合格者,均聘为北京市华夏中医药发展基金会“华夏之星”志愿者,定期参与由基金会组织的公益医疗救助项目。

六、联系方式

办公电话:010-64822253(周一至周五)

邮箱:hcmdf2015@163.com

张恺:15010198125

徐睿瑶:13240374033

中华中医药学会
北京市华夏中医药发展基金会
《世界中西医结合》杂志社

国医大师学术经验传承研修班回执表

姓名		性别		职务职称	
工作单位				电子邮箱	
通讯地址				邮政编码	
联系方式	固定电话:		手机:		
住宿预订	☐ 单人间 ☐ 双人合住				
有限日期	即日起至 2015 年 7 月 1 日				

注:此表下载打印有效,可于 <http://www.zhongxi.org/> 资源下载栏目内下载;参加研修班学员请将电子版回执发至 hcmdf2015@163.com;纸质版回执请寄至:地址:北京市朝阳区北四环东路 115 号院 6 号楼 109 室,邮编:100101,电话:010-64822253