

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.032

药用胶塞中正己烷的含量测定及迁移研究*

吴红洋¹, 杨大成², 胡庆华³, 李莎¹, 彭兰^{4△}

(1. 重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆 401121; 2. 西南大学, 重庆 400715; 3. 中国药科大学, 江苏南京 211198; 4. 重庆医药高等专科学校, 重庆 401331)

摘要:目的 建立测定药用胶塞中正己烷含量的气相色谱法。方法 采用气相色谱法测定氯化丁基胶塞中正己烷的含量及在包装药品中的迁移情况。色谱柱为 DB-624 毛细管柱(30 m×0.320 mm, 1.80 μm); FID 检测器, 温度为 280 ℃; 载气为 N₂; 柱流量为 2.0 mL/min; 柱温采用程序升温, 45 ℃保持 7 min, 8 ℃/min 升至 110 ℃保持 7 min, 60 ℃/min 升至 250 ℃保持 3 min; 进样口温度为 280 ℃, 分流比为 20:1, 进样量为 1 μL。结果 正己烷质量浓度在 0.5~50 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($R^2=1$), 在 19 h 内稳定性良好, 检出限为 0.22 μg/mL, 平均加样回收率为 95.75% ($n=9$); 氯化丁基胶塞中正己烷含量为 1.51 μg/g, 迁移药品中均未检出正己烷。结论 该方法操作简单、结果准确、灵敏度高、重复性好, 可用于药用胶塞中正己烷的含量测定。

关键词: 气相色谱法; 药用胶塞; 正己烷; 迁移量

中图分类号: R955; R927.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)09-0106-03

Determination of *N*-Hexane and Its Migration of Medicinal Rubber Stopper

WU Hongyang¹, YANG Dacheng², HU Qinghua³, LI Sha¹, PENG Lan⁴

(1. Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China 401121; 2. Southwest University, Chongqing, China 400715;

3. China Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198; 4. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 401331)

Abstract: Objective To establish a gas chromatography method that can determine the contents of *n*-hexane in medicinal rubber stopper. **Methods** Gas chromatography was used to determine the content of *n*-hexane in the chlorobutyl rubber stopper and its migration in the packaged medicines. The chromatographic column was a DB-624 capillary column(30 mm×0.320 mm, 1.80 μm); FID detector, temperature 280 ℃; carrier gas N₂, column flow rate 2.0 mL/min; the column temperature adopted the program temperature rise, kept for 7 min at 45 ℃, rose to 110 ℃ at 8 ℃/min, kept for 7 min, rose to 250 ℃/min at 60 ℃/min, kept for 3 min; the injection temperature was 280 ℃, split ratio 20:1, and the injection volume was 1 μL. **Results** The mass concentration of *n*-hexane had a good linear relationship with the peak area in the range of 0.5~50 μg/mL($R^2=1$); the stability was good within 19 h and the detection limit was 0.22 μg/mL; the average recovery rate was 95.75% ($n=9$). The content of *n*-hexane in the chlorobutyl rubber plug was 1.51 μg/g, and *n*-hexane was not detected in the migrated drugs. **Conclusion** The method is simple in operation, accurate in result, high in sensitivity and good in repeatability, and can be used for the determination of the content of *n*-hexane in medicinal rubber stoppers.

Key words: gas chromatography; medicinal rubber stopper; *n*-hexane; migration

丁基胶塞因稳定性好、耐热性强、硫化速度快等优点, 广泛应用于药品包装材料(以下简称“药包材”), 常用于玻璃输液瓶和西林瓶的密封^[1-2]。由于胶塞组分复杂, 加工助剂多, 挥发性和极性不同, 在药品贮存过程中直接与药品接触, 会使胶塞的部分挥发性组分或其降解物向药品中迁移^[3]。《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》确定, 密封件可提取物的种类主要包括硬脂酸和软脂酸、正己烷、酚类抗氧化剂、硫、氯化物和溴化物、亚硝胺及亚硝胺类化合物、2-巯基苯并噻唑、多环芳香烃等。目前已有研究考察了胶塞中一些潜在的迁移成分, 如抗氧化剂^[4-5]、硫化剂^[6-7]、增

塑剂^[8]、亚硝胺^[9]、多环芳烃^[10-11]、2-巯基苯并噻唑^[12]等。但关于胶塞中正己烷的含量测定及迁移情况国内外鲜见报道。本研究中采用气相色谱法测定正己烷在氯化丁基胶塞中的含量及在药品中的迁移情况, 为药包材中正己烷的检测提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

GC-2010plus 型气相色谱仪(Shimadzu 公司); XPE205 型电子天平(Mettler Toledo 公司, 精度为 0.01 mg); KQ-500DE 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司, 频率 40 kHz, 功率 500 W); Multifuge X1R 型高速冷冻离心机(Thermo 公司)。

*基金项目: 重庆市科研机构绩效激励引导专项项目[estc2019xj1130040]。

第一作者: 吴红洋, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为药包材相容性, (电子信箱)why751224021@163.com。

△通信作者: 彭兰, 女, 硕士研究生, 副教授, 研究方向为临床医学, (电子信箱)pl2007pl@163.com。

1.2 试药

正己烷(CAS号110-54-3, CATO公司, 批号为CCCEM500640-1601, 纯度为99.6%); 乙酸乙酯(色谱纯, Tedia公司, 批号为16040302); 注射用无菌粉末用氯化丁基橡胶塞(湖北华强科技有限责任公司, 批号为L2017, 以下简称“胶塞”); 注射用克林霉素磷酸酯[国药集团国瑞药业有限公司, 批号分别为K001, K002, K003, 加速0, 3, 6个月, 加速条件包括温度(40±2)℃, 湿度(75±5)%, 以下简称“迁移样品”]。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: DB-624 毛细管柱(30 m×0.320 mm, 1.80 μm); FID检测器, 温度为280℃; 载气: N₂; 柱流量: 2.0 mL/min; 柱温采用程序升温, 45℃保持7 min, 8℃/min升至110℃保持7 min, 60℃/min升至250℃保持3 min; 进样口温度: 280℃; 分流比: 20:1; 进样量: 1 μL。外标法定量。

2.2 溶液制备

对照品溶液: 取正己烷对照品25 mg, 精密称定, 置50 mL容量瓶中, 加乙酸乙酯溶解并稀释至刻度, 作为对照品贮备溶液。精密移取10 mL, 置100 mL容量瓶中, 加乙酸乙酯溶解并稀释至刻度, 作为对照品中间贮备溶液。

胶塞提取液: 取胶塞约10.0223 g, 剪碎, 精密称定, 加入适量乙酸乙酯, 于超声波清洗器中超声[温度(25±2)℃]提取1 h, 冷却至室温, 以4000 r/min的速率离心10 min, 将上清液转移至容量瓶中, 用乙酸乙酯反复洗涤3次, 合并上清液并定容至25 mL, 即得。

迁移样品液: 取迁移样品1瓶, 加适量乙酸乙酯, 超声提取30 min, 以4000 r/min的速率离心10 min, 将上清液转移至容量瓶中, 用乙酸乙酯反复洗涤、沉淀3次, 合并上清液并定容至10 mL, 即得。

2.3 方法学考察

专属性试验: 取2.2项下3种溶液及溶剂乙酸乙酯, 按拟订色谱条件进样分析, 色谱图见图1。在此谱条件下, 空白溶剂和样品基质对正己烷的测定均无干扰, 正

己烷在5.039 min能得到较好分离, 表明专属性较好。

线性关系考察: 精密移取对照品中间贮备溶液适量, 加乙酸乙酯配制成每1 mL含对照品分别约为0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0 μg的系列对照品溶液。按拟订色谱条件进样分析, 以质量浓度(X)为横坐标, 峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y = 1053.94X + 13.2948$, $R^2 = 1$ ($n = 7$)。结果表明, 正己烷质量浓度在0.5~50 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验: 取质量浓度约10 μg/mL的对照品溶液, 分别连续进样6次。结果的RSD为0.4% ($n = 6$), 表明仪器精密度良好。

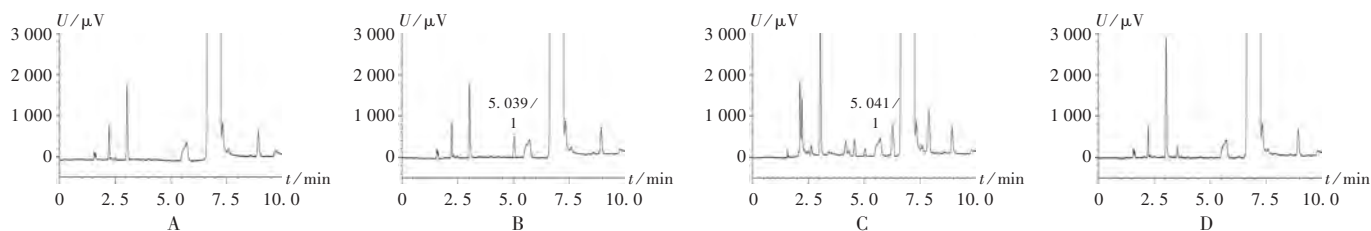
稳定性试验: 取质量浓度为10 μg/mL的对照品溶液, 分别于0, 19 h时进样。变化率的结果为1.9%, 表明正己烷在19 h内稳定性较好。

加样回收试验: 取迁移样品(批号为K001)共11份, 每份1瓶, 其中2份作为样品本底, 其余9份分别加入对照品中间贮备液1.0, 2.0, 5.0 mL, 平行3份, 按2.2项下迁移样品液制备方法处理, 得低、中、高3个水平的样品加标溶液, 按拟订色谱条件进样分析, 计算回收率。结果见表1。

表1 加样回收试验结果($n = 9$)

加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
52.12	51.30	98.43	95.75	2.76
52.12	49.47	94.92		
52.12	48.93	93.88		
104.24	98.94	94.92		
104.24	94.93	91.07		
104.24	97.98	93.99		
260.60	256.91	98.58		
260.60	256.97	98.61		
260.60	253.69	97.35		

检测限与定量限确定: 将正己烷的对照品溶液逐级稀释并进样测定, 当待测物信号与基线噪音之比(S/N)=3时为检测限, $S/N = 10$ 时为定量限。经试验, 该方法的检测限为0.22 μg/mL, 定量限为0.74 μg/mL。



1. 正己烷

A. 样品溶剂 B. 对照品溶液 C. 胶塞提取液 D. 迁移样品液

图1 气相色谱图

2.4 样品含量测定

取 2.2 项下胶塞提取液与迁移样品液,分别进样分析,计算正己烷含量,以外标法定量。含量测定结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果($n=3$)

样品	时间	批号	含量($\mu\text{g/g}$)
胶塞	—	L2017	1.51
		K001	ND
		K002	ND
迁移样品	加速 0 个月	K003	ND
		K001	ND
		K002	ND
	加速 3 个月	K003	ND
		K001	ND
		K002	ND
	加速 6 个月	K003	ND
		K001	ND
		K002	ND

注:“ND”为未检出。

3 讨论

3.1 溶剂选择

根据相似相容原理,选择二氯甲烷和乙酸乙酯为溶剂。研究表明,二氯甲烷中存在正己烷的干扰峰,而乙酸乙酯与正己烷能达到分离度要求,故最终选择乙酸乙酯作为提取溶剂。

3.2 样品前处理

样品前处理对检测结果的准确性至关重要。目前主要有索氏回流、超声提取、微波萃取等前处理方法。预试验发现,索氏回流提取回收率低,微波萃取提取率较低,而超声提取法具有操作简单、回收率较高等优点,故用于本研究中正己烷的提取。

3.3 色谱条件优化

色谱条件优化包括选择色谱柱型号、程序升温、流速和分流比。在条件优化过程中,主要通过调节程序升温梯度、流速和分流比来达到最佳分离效果,在优化后的色谱条件下,正己烷在 5.039 min 能满足系统适用性试验的要求,测定结果准确。

3.4 干扰物分析

卤化丁基胶塞在其生产和使用过程中,其橡胶本身或添加剂由于高温高压的作用会产生一些小分子物质。霍东风等^[13]用气相色谱-质谱法测定溴化丁基橡胶塞中存在的小分子物质有甲基环戊烷、环己烷等。在提取胶塞中正己烷的同时,可能会产生一些正己烷的同分异构体,如 2-甲基戊烷、3-甲基戊烷等。故在以后的研究中,可将结合气相色谱法与气相色谱-质谱联用法,准确定量胶塞中的正己烷含量。

3.5 安全性评价

根据 2015 年版《中国药典(四部)》药品中常见残留溶剂及限度可知,正己烷的限度为 0.029%^[14]。试验结果表明,该氯化丁基胶塞的正己烷含量为 0.000 15%,远低于限度。经过 6 个月的加速试验后,均未检出迁移进入药品中的正己烷。

综上所述,该方法灵敏度高,线性关系、稳定性和回收率均较好,操作方法简单,可用于药用胶塞中正己烷的含量测定及在药品中的迁移量分析。

参考文献:

- [1] 李立根,张毅兰.药用胶塞及其与药品的相容性简述[J].中国医药工业杂志,2015,46(12):1366-1371.
- [2] 赵霞,孙会敏.氧弹燃烧-离子色谱法测定药用卤化丁基橡胶塞中的卤素含量[J].药物分析杂志,2018,38(10):1794-1797.
- [3] 杜晶晶,王庭慰,张恩波,等.国产药用丁基胶塞中微量成分分析[J].橡胶工业,2013,60(11):693-696.
- [4] XIAO BM, GOZO SK, HERZ L. Development and validation of HPLC methods for the determination of potential extractables from elastomeric stoppers in the presence of a complex surfactant vehicle used in the preparation of parenteral drug products [J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 43(2):558-565.
- [5] 张艳惠,李海燕,岳洪水,等.注射用益气复脉(冻干)与氯化丁基胶塞相容性研究中抗氧化剂和硫化剂的含量测定[J].药物评价研究,2018,41(3):496-500.
- [6] 张力扬,李杨玲,彭晓龙,等.注射液用溴化丁基胶塞中肉桂醛的含量测定及迁移研究[J].中国医疗器械信息,2018,24(9):47-49.
- [7] 冯靖,蔡心怡,刘言.药用丁基胶塞中抗氧化剂和硫化剂可提取硫的测定[J].药物分析杂志,2017,37(4):702-703.
- [8] 何芃.气相色谱-质谱法同时测定橡塑材料中 18 种邻苯二甲酸酯类增塑剂[J].塑料工业,2010,38(9):60-64.
- [9] 蔡锦安,刘志健,袁嘉伟,等.固相微萃取/气相色谱-质谱联用法测定橡胶密封材料中 N-亚硝胺[J].分析测试学报,2016,35(2):245-248.
- [10] 付蒙,袁怡,夏汉桥,等.气质联用法分析卤化丁基胶塞中的挥发性成分[J].药物分析杂志,2018,38(5):818-826.
- [11] 李志艳,梅蕾,张毅兰.气质联用法测定药用橡胶中挥发性潜在迁移物[J].中国医药工业杂志,2017,48(3):413-421.
- [12] 陈海梅,王华,任祥祥.液质联用法测定塑胶中 2-巯基苯并噻唑[J].广州化工,2016,44(5):156-158.
- [13] 霍东风,刘妍.卤化丁基胶塞中小分子的研究[J].黑龙江医药,2018,31(5):960-963.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:107.

(收稿日期:2019-08-21;修回日期:2020-03-17)