

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.11.016

气相色谱法测定铝箔中异辛醇含量*

李莎¹, 胡庆华², 杨大成³, 吴红洋¹, 詹宇杰¹, 范能全^{1△}

(1. 重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆 401121; 2. 中国药科大学, 江苏 南京 211198; 3. 西南大学, 重庆 400715)
摘要:目的 建立测定铝箔中异辛醇含量的气相色谱法。方法 色谱柱采用 DB-WAX UI 毛细管柱(30 m×0.32 mm, 0.25 μm), 柱温为程序升温(初始温度为 80℃, 维持 5 min, 以 10℃/min 的速率升至 180℃, 再以 50℃/min 的速率升至 250℃, 保持 3 min), 进样口温度为 250℃, 分流比为 50:1, 载气为氮气, 柱流量为 2.0 mL/min, 检测器为 FID, 温度为 275℃, 进样量为 1 μL。结果 异辛醇的质量浓度在 1~40 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r^2=0.9991$, $n=6$); 检出限和定量限分别为 0.88 ng 和 2.95 ng; 平均加样回收率为 102.94%, RSD 为 4.50% ($n=9$)。结论 该方法简单准确、灵敏度高、重复性好, 可用于铝箔包材中异辛醇的含量测定。

关键词: 气相色谱法; 铝箔; 吸入粉雾剂; 异辛醇; 含量

中图分类号: R917; R927.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)11-0059-03

Content Determination of Isooctyl Alcohol in Aluminum Foil by GC

LI Sha¹, HU Qinghua², YANG Dacheng³, WU Hongyang¹, ZHAN Yujie¹, FAN Nengquan¹

(1. Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China 401121; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198; 3. Southwest University, Chongqing, China 400715)

Abstract: Objective To establish the gas chromatography method for determining the contents of isooctyl alcohol in aluminum foil. **Methods** The chromatographic condition was as follows: DB-WAX UI capillary column(30 m×0.32 mm, 0.25 μm) was adopted; column temperature was first kept at 80℃ for 5 min, then raised to 180℃ with rate of 10℃/min, and then raised to 250℃ with rate of 50℃/min and maintained for 3 min; the injection port temperature was 250℃, split ratio was 50:1; nitrogen was used as carrier gas, and pillars flow was 2.0 mL/min; flame ionization detector(FID) was used as detector and the temperature was 275℃, and the volume of injection was 1 μL. **Results** Isooctyl alcohol had a good linear relationship in the range of 1~40 μg/mL ($r^2=0.9991$, $n=6$). The detection limit and quantitative limits were 0.88 ng and 2.95 ng. The average recovery was 102.94%, $RSD=4.50\%$ ($n=9$). **Conclusion** The method is simple and accurate with high sensitivity and good repeatability, which can be used as an analytical method for determining the isooctyl alcohol content in aluminum foil packaging materials.

Key words: gas chromatography; aluminum foil; inhaled powder; isooctyl alcohol; contents

*基金项目: 重庆市科研机构绩效激励引导专项项目[cstc2019jxjl130040]。

第一作者: 李莎, 女, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为药包材相容性, (电子信箱) Lisha@cqifdc.org.cn。

△通信作者: 范能全, 男, 硕士研究生, 正高级工程师, 研究方向为药包材相容性, (电子信箱) fannqccq@163.com。

控制, 可为提高和改进制剂的质量标准提供科学依据。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 673.
- [2] 殷勇. 化痰祛斑胶囊联合氢醌乳膏治疗黄褐斑疗效及安全性分析[J]. 中国保健营养, 2016, 26(12): 260.
- [3] 李凤阁, 温艳娜. 化痰祛斑胶囊临床概述[J]. 北京中医药, 2002, 21(6): 379-380.
- [4] 黄伟, 孙蓉. 柴胡皂苷类成分化学与药理和毒理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(3): 71-74.
- [5] 谢东浩, 蔡宝昌, 安益强, 等. 柴胡皂苷类化学成分及药理作用研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(1): 63-65.
- [6] 孙晓卉, 张量. 柴胡药理作用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(10): 52-55.
- [7] 李仁国. 柴胡有效成分及药理作用分析[J]. 陕西中医, 2013, 34(6): 750-751.
- [8] 刘玉梅, 周安, 俞年军. HPLC-DAD 双波长法同时测定柴胡中 5 种皂苷的含量[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 363-368.
- [9] 李军, 姜华, 张延萍, 等. HPLC 测定柴黄片中柴胡皂苷 b₁、b₂ 的含量[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(1): 61-63.
- [10] 李军, 姜华, 张延萍, 等. 柴胡水煎液中柴胡皂苷 a 和 d 的溶出与转化差异[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(19): 1692-1696.
- [11] 李俞晓, 韩婷梅, 郭晓光, 等. 大光斑低能量 Q 开关 Nd: YAG 激光联合化痰祛斑胶囊治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国美容医学杂志, 2015, 24(16): 36-39.
- [12] 徐劲, 乔丽, 罗卫, 等. 米诺环素联合化痰祛斑胶囊治疗玫瑰痤疮的疗效观察[J]. 武警医学, 2015, 26(11): 1108-1110.
- [13] 潘柔和, 徐晓卫. RP-HPLC 法测定化痰祛斑胶囊中黄芩苷的含量[J]. 海峡药学, 2004, 16(1): 45-47.
- [14] 赵赫, 营慧. HPLC 法测定化痰祛斑胶囊中黄芩苷的含量[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(1): 146-147.
- [15] 黎春彤, 段斯庭, 李翔, 等. HPLC 法同时测定化痰祛斑胶囊中芍药苷、黄芩苷和黄芩素的含量[J]. 中国药师, 2018, 24(7): 1287-1289.
- [16] 董虹玲, 李钦青, 柴金苗, 等. HPLC 法同时测定化痰祛斑胶囊中 4 种成分[J]. 中成药, 2018, 40(7): 1519-1522.
- [17] 温爽, 索志荣, 秦海燕, 等. HPLC 法测定柴黄颗粒中柴胡皂苷 a、b₁、c、d 及黄芩苷含量[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(1): 148-152.

(收稿日期: 2019-11-09)

药品的质量关系到人们的健康与安全,而药品质量与其包装密切相关^[1]。铝箔为常见药包材,生产过程中常加入增塑剂,但增塑剂的原料异辛醇会残留于材料中,可能污染药品^[2-3]。异辛醇是一种无色澄清、有特殊气味的可燃性液体^[4],一旦摄入、吸入或经皮肤吸收后对身体有害,对眼睛有强烈刺激作用^[5],同时可引起皮肤过敏反应^[6]。目前,异辛醇检测在其他行业的应用已有报道^[7-15],但对于包装材料中的异辛醇检测研究却鲜有报道,且现行国家药包材标准也并未收录,存在安全风险。因此,建立药包材中异辛醇的检测方法,对于提高药包材产品质量十分重要。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

岛津 GC2010-Plus 型气相色谱仪(Shimadzu 公司);KQ-500DE 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率为 500 W,频率为 40 kHz);TD6-WS 型医用离心机(长沙平凡仪器仪表公司);Milli-Q Advantage A10 型超纯水机(法国默克密理博公司)。

1.2 试剂

吸入粉雾剂(Amcro Flexibles Singen GmbH 公司,批号分别为 YXC18100, YXC18300, YXC18600);铝制基箔、盖箔(Amcro Flexibles Singen GmbH 公司,批号分别为 P1708006, P1708009);异辛醇(阿拉丁有限公司,批号为 11714061,规格为 5 mL);甲醇(色谱纯,安徽时联特种溶剂股份有限公司);试验用水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

对照品溶液:取异辛醇 0.100 76 g,精密称定,置 100 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度,得质量浓度约为 1 000 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品贮备液。临用前用甲醇稀释成所需质量浓度的对照品溶液。

供试品溶液:取 2.001 5 g 铝箔材料,剪碎,加甲醇溶液,得质量浓度为 0.2 g/mL 的溶液,超声提取 30 min(频率为 40 kHz,功率为 500 W),4 000 r/min 离心 5 min,取上清液,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,即得。

迁移样品提取液:取迁移样品 10 泡(每泡主药含量为 300 μg),加甲醇 10 mL,超声提取 30 min,4 000 r/min 离心 5 min,取上清液,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,上样。

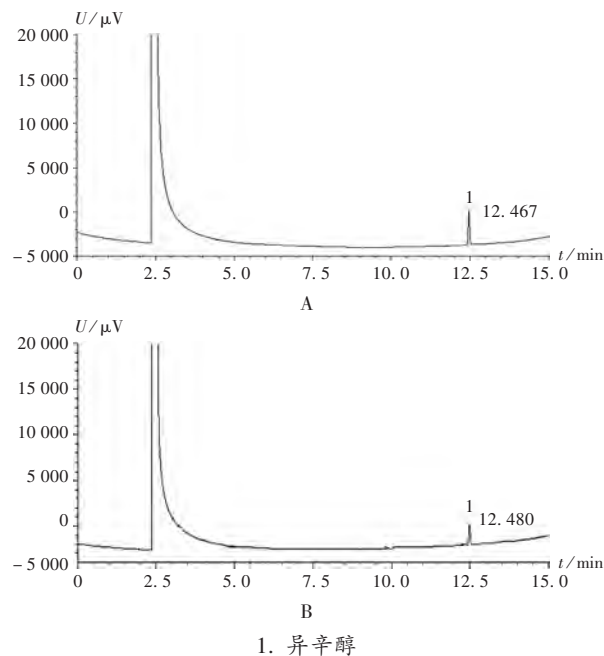
2.2 色谱条件

色谱柱:DB-WAX UI 毛细管柱(30 m $\times$ 0.32 mm, 0.25 μm);柱温:程序升温,初始温度为 80 $^{\circ}\text{C}$,维持 5 min,以 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率升至 180 $^{\circ}\text{C}$,再以 50 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率升至 250 $^{\circ}\text{C}$,保持 3 min;进样口温度:250 $^{\circ}\text{C}$;分流比:50:1;载气:氮气;柱流量:2.0 mL/min;检测器:

FID;温度:275 $^{\circ}\text{C}$;进样量:1 μL 。

2.3 方法学考察

系统适用性试验:精密量取对照品溶液及迁移样品加标溶液适量,按拟订色谱条件进样分析,色谱图见图 1。在该色谱条件下,空白溶剂和样品基质对异辛醇的测定均无干扰,异辛醇在 12.480 min 时分离较好。



1. 异辛醇
A. 对照品溶液 B. 样品加标溶液
图 1 对照品溶液及样品加标溶液气相色谱图

线性关系考察与检测限和定量限确定:分别吸取 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 4 mL 对照品贮备液,置 100 mL 容量瓶中,加甲醇配制成质量浓度分别为 1, 2, 5, 10, 20, 40 $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准溶液,各进样 1 μL ,以峰面积($Y, \mu\text{V}$)为纵坐标、质量浓度($X, \mu\text{g/mL}$)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 304.856X - 9.9$, $r^2 = 0.9991$ ($n = 6$)。结果表明,异辛醇质量浓度在 1 ~ 40 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好;检测限为 0.88 ng,定量限为 2.95 ng。

精密度试验:取质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,按拟订色谱条件连续进样 6 次。结果异辛醇峰面积的 RSD 为 1.19% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取质量浓度为 20 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液 1 μL ,分别于 0, 2, 6, 9, 13 h 时进样。结果的 RSD 为 3.72% ($n = 5$),表明对照品溶液在 13 h 内稳定性良好。

加样回收试验:取迁移样品适量,平行制备 6 份,作为样品本底,依法试验,结果样品中均未检出异辛醇。取迁移样品 9 份,每份 10 泡,分别精密加入质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的异辛醇对照品溶液 0.5, 1, 2 mL,平行 3 份,加甲醇溶解并稀释定容至 10 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜

滤过,得加样回收试验溶液,依法测定,计算回收率。结果见表1。

表1 吸入粉雾剂中异辛醇迁移回收试验结果($n=9$)

加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
50.38	52.88	104.96		
50.38	53.62	106.43		
50.38	56.72	112.58		
100.76	98.07	97.33		
100.76	100.34	99.58	102.94	4.50
100.76	102.36	101.59		
201.52	199.84	99.17		
201.52	203.73	101.10		
201.52	209.06	103.74		

2.4 迁移样品检测

采用上述试验方法对该铝箔材料与加速0,3,6个月样品中的异辛醇进行了检测,结果见表2、图2和图3。结果铝箔材料中异辛醇含量为 $15.59 \mu\text{g/g}$,加速0,3,6个月的迁移药品中均未检出。异辛醇的大鼠经口半数致死量(LD_{50})为 3200 mg/kg ,由此可计算出其每日允许暴露值(PDE)为 $160 \mu\text{g/d}$ 。该药品每天摄入量为 $0.0026 \mu\text{g/d}$,远4低于异辛醇的PDE值,不会带来安全风险。

表2 样品检测结果

样品	时间(月)	含量($\mu\text{g/g}$)
铝箔材料		15.59
吸入粉雾剂(批号为YXC18100)	0	ND
吸入粉雾剂(批号为YXC18300)	3	ND
吸入粉雾剂(批号为YXC18600)	6	ND

注:ND表示未检出。

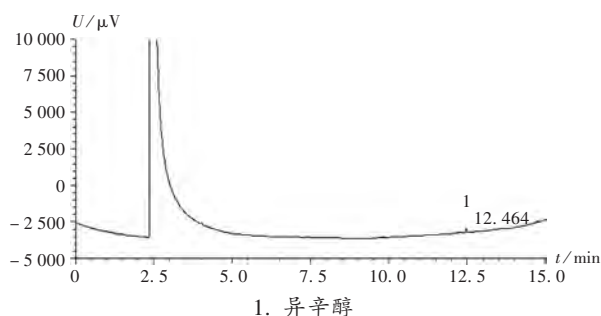


图2 材料提取结果气相色谱图

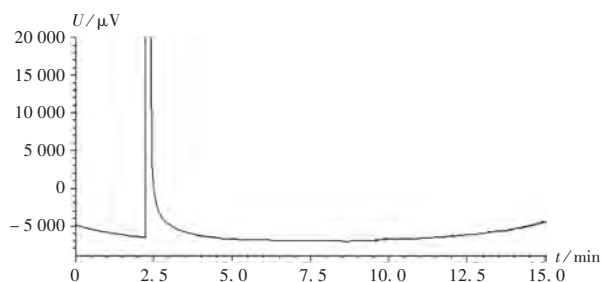


图3 迁移样品(加速6月)检测结果气相色谱图

3 讨论

通过优化测定条件,以标准曲线计算异辛醇的含量,通过方法学验证试验,建立了测定异辛醇在铝箔包材及包装药品中含量的气相色谱法。为更好地控制药品质量,建议增加药包材中异辛醇含量的检测。

本研究结果显示,该铝箔材料提取液中检测出异辛醇含量为 $15.59 \mu\text{g/g}$,6个月的加速试验样品均未检出异辛醇,表明铝箔包材中的异辛醇并未迁移进入药品,不会给药品带来安全风险。

本研究中建立的检测方法符合铝箔包材及迁移样品中异辛醇含量分析的要求,可为药品与药包材相容性研究中异辛醇的检测提供参考。

参考文献:

- [1] 方 旻,梁伊琳,谢新艺,等. 药品包装与药品的相容性研究进展[J]. 中国包装,2018,7(7):78-81.
- [2] 于志彬,孙兰芳. 塑料包装对药品质量和安全性能的影响及解决措施[J]. 包装学报,2013,5(3):74-77.
- [3] 李广宇,谭嘉星,诸世豪,等. 塑化剂迁移量测定和迁移模型研究进展[J]. 数学建模及其应用,2014,3(1):28-34.
- [4] 刘丽莹,雷忠海. 气相色谱法测定癸烯中微量异辛醇[J]. 石油化工,2017,46(4):490-493.
- [5] 朴玉玲,罗爱芹. 烃中痕量异辛醇的分析[J]. 石化技术,2008(1):14-16.
- [6] 宋晶丹. 药品及食品接触材料溶出物的筛查及安全性的评估[D]. 北京:北京化工大学,2018.
- [7] 韩旗英. 环烷酸-异辛醇-煤油混合物中异辛醇含量的测定方法[J]. 广东化工,2013,40(4):28-29.
- [8] 戎伟丰,何嘉恒,凌伟洁,等. 溶剂解吸-气相色谱法测定工作场所空气中9种醇醚酯类化合物[J]. 中国职业医学,2013,40(6):573-576.
- [9] 杨 莉,宋为丽. 工作场所空气中丙醇、辛醇的气相色谱测定方法探讨[J]. 中国工业医学杂志,2018,31(6):461-463.
- [10] 孙 晶,谭 力,曹 玲,等. 气相色谱-串联质谱法检测化妆品中25种防腐剂[J]. 中国职业医学,2013,40(6):573-576.
- [11] 吕建华,李春利,耿 辉. 异辛醇-甲苯萃取盐湖卤水中硼酸的动力学[J]. 化工学报,2010,61(12):3124-3129.
- [12] 苏义华. 醋酸酐室温酰化法测定聚酯多元醇中羟值的含量[J]. 化学工程师,2011,(3):19-20.
- [13] 罗 东,张爱丽,林 农,等. 聚酯多元醇的羟值测定[J]. 合成纤维工业,2009,32(6):63-65.
- [14] 穆冬迪,赵兴宇,宋 芳,等. 低密度异辛醇与1,3-丁二醇混合液体介电谱的测量与分析[J]. 伊犁师范学院学报(自然科学版)2017,11(3):44-47.
- [15] 王改香,张 磊,唐晓军,等. 气相色谱-质谱法测定化妆品中10种防腐剂[J]. 理化检验:化学分册,2015,51(1):35-38.

(收稿日期:2019-10-08;修回日期:2020-01-19)