

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.014

顶空气相色谱法测定药用复合膜中乙酸丙酯和环戊酮含量*

张帆, 曹汐, 范能全[△]

(重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆 401121)

摘要:目的 建立测定药用复合膜中残留溶剂乙酸丙酯和环戊酮含量的顶空气相色谱法。方法 色谱柱为安捷伦 DB-WAXETR 柱 (30 m × 0.32 mm, 1.00 μm), 顶空平衡温度为 100 ℃, 平衡时间为 60 min, 分流比为 20:1, 进样口温度为 200 ℃, 选择程序升温 (色谱柱初始温度为 55 ℃ 保持 5 min, 以 5 ℃/min 的速率升至 150 ℃ 保持 3 min, 再以 60 ℃/min 的速率升至 220 ℃ 保持 3 min), 检测器为火焰离子化检测器, 温度为 220 ℃。结果 乙酸丙酯和环戊酮的线性范围为 0.5 ~ 10.0 μg/mL, 相关系数均大于 0.999; 乙酸丙酯和环戊酮的检测限分别为 0.000 9, 0.003 0 mg/m² (n=6), 回收率分别为 110.30%, 99.52% (n=6)。结论 该方法简单、快速、准确, 可用于药用复合膜中乙酸丙酯和环戊酮的含量测定。

关键词:药用复合膜; 顶空气相色谱法; 乙酸丙酯; 环戊酮; 残留溶剂量

中图分类号: R927.2; R943

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)07-0052-03

Content Determination of Propyl Acetate and Cyclopentanone Solvents in the Laminated Film Materials for Pharmaceutical Packaging by Headspace Gas Chromatography

ZHANG Fan, CAO Xi, FAN Nengquan

(Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To establish a headspace gas chromatography method for the content determination of residual solvents propyl acetate and cyclopentanone in the laminated film materials for pharmaceutical packaging. **Methods** The chromatographic column was Agilent DB-WAXETR column (30 m × 0.32 mm, 1.00 μm), the headspace equilibrium temperature was 100 ℃, the equilibrium time was 60 min, the split ratio was 20:1, the injection temperature was 200 ℃, and the temperature was programmed (the initial temperature of the chromatographic column was set at 55 ℃, maintained for 5 min, then it was raised to 150 ℃ at the rate of 5 ℃/min, maintained for 3 min, and then it was raised to 220 ℃ at the rate of 60 ℃/min, maintained for 3 min), the detector was flame ionization detector, and its temperature was set at 220 ℃. **Results** The linear range of propyl acetate and cyclopentanone was 0.5 - 10.0 μg/mL ($r > 0.999$), the limit of detection of propyl acetate was 0.000 9 mg/m² (n=6) and that of cyclopentanone was 0.003 0 mg/m² (n=6), and the recoveries of propyl acetate and cyclopentanone were 110.30% and 99.52% (n=6), respectively. **Conclusion** The method is simple, rapid and accurate, which can be used for the content determination of propyl acetate and cyclopentanone in the laminated film materials for pharmaceutical packaging.

Key words: laminated film materials for pharmaceutical packaging; headspace gas chromatography; propyl acetate; cyclopentanone; content of residual solvents

药用复合膜作为药品的一部分,其质量好坏直接影响药品的疗效。复合膜中残留溶剂主要来源于在复合、印刷、涂布等生产过程中使用的各类溶剂^[1],而在药用复合膜生产过程中不能完全除去各类溶剂,在药品保存过程中可能会迁移至药品,最终影响药品的质量与安全。我国《包装材料溶剂残留量测定法》(YBB00312004-2015)明确指出,残留溶剂的检测种类不仅限于本标准中举例的 12 种溶剂,溶剂残留总量不得超过 5.0 mg/m²。可根据产品配方工艺的特性,采用适宜的色谱条件对除 12 种以外的残留溶剂进行测定。乙酸丙酯和环戊酮广泛用于工业生产。乙酸丙酯主要用于涂料、油墨、硝基喷漆、香精香料等行业^[2],低浓度时会刺激眼和上呼吸道黏膜;吸入浓度过高时,对眼睛有较强烈的灼热感,导致

全身无力,并伴有恶心、胸闷症状,严重时还会产生麻醉现象。环戊酮主要作为中间体,小鼠急性毒性半数致死量 (LD_{50}) 为 1 950 mg/kg^[3],可刺激眼睛及皮肤,通过呼吸道、食道等进入身体,对人体健康造成危害。本研究中采用顶空气相色谱法同时检测 11 批药用复合膜中乙酸丙酯和环戊酮的残留量,操作简单、快速。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

岛津 GC-2010PLUS 型色谱仪 (日本岛津公司); XPE205 型电子天平 (Mettler 公司,精度为万分之一); HSS 86.50PLUS 型顶空进样器 (意大利 Dani 公司)。

1.2 试剂

乙酸丙酯对照品 (批号为 20170602,纯度大于

*基金项目:重庆市科研机构绩效激励引导专项 [cstc2019jxj1130040]。

第一作者:张帆,女,大学本科,初级工程师,研究方向为药品包装材料检验,(电子信箱)zhangfan@cqifdc.org.cn。

[△]通信作者:范能全,男,硕士,正高级工程师,研究方向为药品包装材料,(电子信箱)fannqcq@163.com。

99.5%),环戊酮对照品(批号为20161207,纯度大于99.5%),均购于天津市光复精细化工研究所;正己烷(色谱级,Honeywell公司,批号为T2MM1H);药用复合膜(厂家A,批号分别为A₁,A₂,A₃;厂家B,批号分别为B₁,B₂;厂家C,批号为C₁;厂家D,批号分别为D₁,D₂,D₃;厂家E,批号为E₁;厂家F,批号为F₁)。

2 方法与结果

2.1 溶液制备与样品处理

对照品贮备液:取乙酸丙酯0.0910g、环戊酮0.1012g,精密称定,置装有少量正己烷的100mL容量瓶中,迅速稀释,并定容至100mL,摇匀,取1.00mL置装有少量正己烷的50mL容量瓶中,稀释并定容至50mL,即得。

待测样品:裁取表面积为0.02m²的供试品,剪成10mm×30mm大小,置20mL顶空瓶中,密封,即得。同法制备空白基质样品。

2.2 气相色谱条件

色谱柱:安捷伦DB-WAXETR柱(30m×0.32mm,1.00μm);柱温:程序升温,初始温度55℃保持5min,以5℃/min的速率升至150℃维持3min,再以60℃/min的速率升至220℃保持3min;进样口温度:200℃;分流比:20:1;载气:氮气;柱流量:2mL/min;检测器:火焰离子化检测器(FID),温度为220℃;顶空平衡时间:60min;平衡温度:100℃。

2.3 方法学考察

专属性试验:分别精密量取空白溶剂(正己烷)、对照品溶液及供试品溶液各0.10mL,置20mL顶空瓶(预先加入0.02m²复合膜空白基质)中,进样测定,记录色谱图。结果空白溶剂对乙酸丙酯和环戊酮的测定均无干扰。色谱图见图1。

线性关系考察及检测限(LOD)和定量限(LOQ)确定:取对照品贮备液适量,配制成每1mL分别含对照品0.5,1,2,4,8,10μg的对照品线性溶液,各取0.10mL,

置20mL顶空瓶(预先加入0.02m²复合膜空白基质)中,压盖密封,进样测定。以进样质量浓度为横坐标(X,μg/mL)、峰面积(Y)为纵坐标绘制标准曲线,并计算回归方程。结果表明,乙酸丙酯和环戊酮的线性范围为0.5~10μg/mL。以信噪比(S/N)的线性范围为3时为LOD,S/N=10时为LOQ。结果见表1。

表1 乙酸丙酯和环戊酮的线性关系考察结果及检测限和定量限(n=6)

Tab.1 Linear relationship, limit of detection and limit of quantitation of propyl acetate and cyclopentanone (n=6)

溶剂	线性方程	r	LOD(mg/m ²)	LOQ(mg/m ²)
乙酸丙酯	$Y = 646.68X + 974.08$	0.999	0.0009	0.0028
环戊酮	$Y = 395.0713X + 262.3730$	0.999	0.0030	0.0093

精密度试验:取质量浓度为4μg/mL的对照品溶液0.10mL,置20mL顶空瓶(预先加入0.02m²复合膜空白基质)中,连续进样6次。结果乙酸丙酯和环戊酮峰面积的RSD分别为2.98%,2.54%(n=6),表明仪器精密度良好。

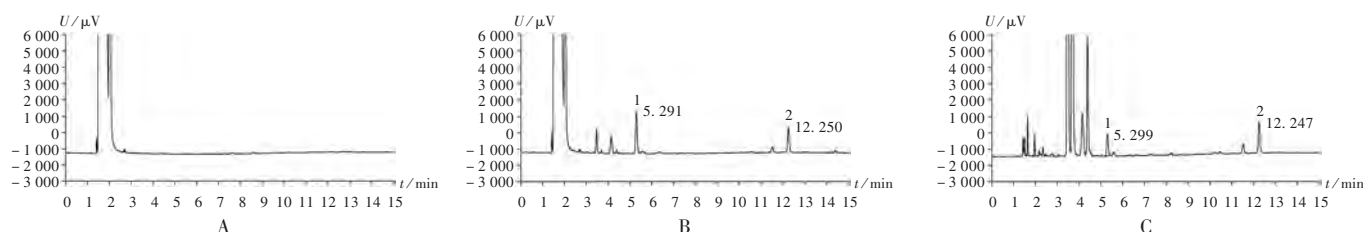
稳定性试验:取质量浓度为4μg/mL的对照品溶液0.10mL,置20mL顶空瓶(预先加入0.02m²复合膜空白基质)中,分别于0,3,5,7h时进样测定。结果乙酸丙酯峰面积值的变化率分别为1.32%,2.87%,2.47%,环戊酮峰面积值的变化率分别为1.84%,5.22%,3.40%,表明供试品溶在7h内稳定性良好。

加样回收试验:取同一批(批号为A₃)样品12份,其中6份作为样品本底,其余6份分别精密加入质量浓度为4μg/mL的对照品溶液0.10mL,进样测定。结果见表2和表3。

表2 样品重复性试验结果(μg/m², n=6)

Tab.2 Results of repeatability tests (μg/m², n=6)

溶剂	检出量						$\bar{X}$
	1	2	3	4	5	6	
乙酸丙酯	1.233	1.484	1.111	1.326	1.511	1.184	1.308
环戊酮	1.745	1.786	1.623	1.669	1.829	1.937	1.765



1. 乙酸丙酯 2. 环戊酮
A. 空白溶剂 B. 对照品溶液 C. 供试品溶液

图1 气相色谱图

1. propyl acetate 2. cyclopentanone
A. Blank solvent B. Reference solution C. Test solution

Fig.1 Gas chromatograms

表3 乙酸丙酯和环戊酮加样回收试验结果($n=6$)

Tab. 3 Results of the recovery tests of propyl acetate and cyclopentanone($n=6$)

溶剂	加入量 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	检出量($\mu\text{g}/\text{m}^2$)						回收率 (%)
		1	2	3	4	5	6	
乙酸丙酯	3.642	5.576	5.413	5.288	5.253	5.128	5.288	110.30
环戊酮	4.050	5.890	5.905	5.530	5.903	5.816	5.725	99.52

2.4 样品溶剂残留量测定

将11批样品各适量,进样测定,结果乙酸丙酯的残留量在 $0.01 \sim 0.21 \text{ mg}/\text{m}^2$ 范围内,环戊酮的残留量在 $0.01 \sim 0.12 \text{ mg}/\text{m}^2$ 范围内。乙酸丙酯最大浓度为 $0.2116 \text{ mg}/\text{m}^2$,环戊酮最大浓度为 $0.1236 \text{ mg}/\text{m}^2$,远低于急性毒性浓度,不会给药品带来安全风险。详见表4。

表4 样品溶剂残留量测定结果

Tab. 4 Determination results of residual solvents in the samples

批号	峰面积		溶剂残留量(mg/m^2)	
	乙酸丙酯	环戊酮	乙酸丙酯	环戊酮
A ₁	6 965	10 027	0.046 3	0.123 6
A ₂	5 708	7 218	0.036 6	0.088 0
A ₃	21 257	2 339	0.156 8	0.026 3
B ₁	4 303	—	0.025 7	—
B ₂	28 342	—	0.211 6	—
C ₁	13 160	2 339	0.094 2	0.026 3
D ₁	6 115	5 590	0.039 7	0.067 4
D ₂	8 455	4 460	0.057 8	0.053 1
D ₃	5 573	2 815	0.035 6	0.032 3
E ₁	9 395	—	0.065 1	—
F ₁	2 570	1 662	0.012 3	0.017 7

注:—为未检出。

Note: No detection is marked —.

3 讨论

3.1 空白基质确定

在顶空气相色谱条件选择过程中,未加入空白基质时,乙酸丙酯的线性相关系数 R 为0.999,精密度的 RSD 为4.73%,回收率仅69.88%;环戊酮的线性相关系数 R 为0.998,精密度的 RSD 为6.18%,回收率仅50.16%。通过一系列实验发现,在进行样品加样回收时,顶空瓶内样品本底复合膜都会发生一定变形,且每次加入溶剂时液体接触复合膜的面积因制样误差也不完全相同,宋晶丹等^[4]用顶空气相色谱法测定药品包装材料中12种有机溶剂的残留量时,发现复合膜对溶剂有一定吸附作用,导致在进行加样回收时,样品占据了一定气体进样体积,同时复合膜对加入的对照品溶液有一定吸附作用,导致有机溶剂挥发不完全,可能降低回收率。因此,在方法学考察中加入面积为 0.02 m^2 , (剪成 $10 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$)的复合膜作为空白基

质,可减少试验本身带来的误差,使样品中残留溶剂量的测定更准确。

3.2 平衡时间和温度优化

郑景峰等^[1]测定药品包装用复合膜中残留溶剂量时,平衡温度和时间分别为 80°C 和30 min;喻亮宇等^[5]测定药品包装材料中溶剂残留量时,平衡温度和时间分别为 100°C 和60 min;刘颖玲^[6]在测定药品包装用复合膜、袋中溶剂残留量时,平衡温度和时间分别为 100°C 和30 min。结合乙酸丙酯和环戊酮沸点考虑,在平衡温度分别为 80°C 和 100°C 时,进行方法学验证试验。当温度为 80°C 时,方法的检出限和定量限均不符合要求,故不能准确地对样品中残留溶剂进行定量。乙酸丙酯的沸点为 101.6°C ,环戊酮的沸点为 130.6°C ,由于平衡温度过低,顶空瓶中的残留溶剂不能完全挥发,导致检测值较低。当选择平衡温度为 100°C 时,方法学验证试验中线性相关系数均大于0.99,精密度、回收率均能符合试验要求。为了使顶空瓶内的有机溶剂挥发完全,达到稳定的气液平衡状态,平衡时间采用60 min。因此,本研究中采用平衡温度为 100°C 、平衡时间为60 min对药品包装用复合膜的残留溶剂进行定量分析。

3.3 方法评价

本研究中建立的测定药用复合膜中乙酸丙酯和环戊酮的方法操作简单,检测结果准确,可为检测除《包装材料溶剂残留量测定法》(YBB00312004-2015)中规定的12种以外的溶剂提供参考,为今后药用复合膜中溶剂残留量的检测研究提供数据。

参考文献

- [1] 郑景峰,林晨,陈燕华. 顶空气相色谱法同时测定药品包装用复合膜中7种有机溶剂残留量[J]. 海峡药学,2009,21(12):62-64.
- [2] 许宝明. 气相色谱测定环境空气中乙酸丙酯[J]. 能源与环境,2017(3):66-67.
- [3] 姚燕来,闵航,吕振华. 环戊酮和环己酮的微生物降解途径、相关酶和基因研究进展[J]. 应用与环境生物学报,2006,12(3):445-448.
- [4] 宋晶丹,贾燕,陈超颖,等. 顶空气相色谱法测定药品包装材料的溶剂残留量[J]. 塑料,2018,47(4):122-125.
- [5] 喻亮宇,黄海萍. 顶空气相色谱法同时测定药品包装用复合膜材料中14种残留溶剂量[J]. 中国药品标准,2018,19(3):191-195.
- [6] 刘颖玲. 顶空气相色谱法测定药品包装用复合膜、袋中溶剂残留量的不确定度评定[J]. 现代仪器与医疗,2013,19(1):76-78.

(收稿日期:2020-06-15;修回日期:2020-08-07)