

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.022

# 气相色谱法测定注射用艾司奥美拉唑钠包装用覆膜丁基胶塞中相关成分的迁移量\*

晏菊姣, 黄金秋, 陈 蓉<sup>△</sup>

(武汉药品医疗器械检验所, 湖北 武汉 430075)

**摘要:**目的 建立检测注射用艾司奥美拉唑钠包装用覆膜丁基胶塞中棕榈酸和硬脂酸迁移量的气相色谱法。方法 色谱柱为 HP-5 毛细管柱(30 m × 0.32 mm, 0.25 μm), 载气为氮气, 流速为 2.0 mL/min, 进样口温度为 300 °C, 采用氢火焰离子化检测器, 检测器温度为 300 °C, 程序升温, 不分流进样, 进样量为 1 μL。结果 棕榈酸、硬脂酸质量浓度分别在 0.38 ~ 18.81 μg/mL ( $r = 0.9998$ )、0.49 ~ 24.34 μg/mL ( $r = 1.0000$ ) 范围内与各待测成分峰面积/内标峰面积 × 内标质量浓度的平均值线性关系良好; 精密度、重复性、稳定性试验结果的 RSD 均不大于 2.10%; 平均加样回收率分别为 105.64% 和 102.40%, RSD 分别为 6.59% 和 3.21% ( $n = 9$ )。迁移试验中各样品均未检出棕榈酸和硬脂酸。结论 该方法灵敏度高, 可用于注射用艾司奥美拉唑钠包装用覆膜丁基胶塞中棕榈酸和硬脂酸迁移量的监测。

**关键词:** 气相色谱法; 注射用艾司奥美拉唑钠; 棕榈酸; 硬脂酸; 包材相容性; 迁移试验

中图分类号: R917; R927.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)12-0091-04

## Migration Determination of Related Components in Film-Coated Butyl Rubber Stopper for Packaging of Esomeprazole Sodium for Injection by GC

YAN Jujiao, HUANG Jinqiu, CHEN Rong

(Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control, Wuhan, Hubei, China 430075)

**Abstract: Objective** To establish a gas chromatography (GC) method for the migration determination of palmitic acid and stearic acid in the film-coated butyl rubber stopper for the packaging of Esomeprazole Sodium for Injection. **Methods** The chromatographic column was HP-5 capillary column (30 m × 0.32 mm, 0.25 μm), the carrier gas was nitrogen, and the flow rate was 2.0 mL/min, the temperature of inlet was 300 °C, the hydrogen flame-ionization detector (FID) was adopted with temperature of 300 °C, the temperature was programmed, the sample was injected without partial flow, and the injection volume was 1 μL. **Results** The linear ranges of palmitic acid and stearic acid were 0.38 - 18.81 μg/mL ( $r = 0.9998$ ) and 0.49 - 24.34 μg/mL ( $r = 1.0000$ ), respectively. The RSDs of precision, repeatability and stability tests were not more than 2.10%. The average recoveries of palmitic acid and stearic acid were 105.64% and 102.40% with RSDs of 6.59% and 3.21%, respectively. Palmitic acid and stearic acid were not detected in all samples in the migration test. **Conclusion** The method has high sensitivity and can be used to monitor the migration of palmitic acid and stearic acid in film-coated butyl rubber stopper for packaging of Esomeprazole Sodium for Injection.

**Key words:** gas chromatography; Esomeprazole Sodium for Injection; palmitic acid; stearic acid; compatibility of packaging materials; migration test

注射用艾司奥美拉唑钠临床多用于治疗消化性溃疡<sup>[1-2]</sup>, 并对幽门螺旋杆菌有较好疗效<sup>[3]</sup>。丁基胶塞是直接接触药品的橡胶密封件, 不仅应满足包装系统对密封性的要求, 还应与药品具有良好的相容性, 即不可引入存在安全性风险的浸出物, 或浸出物水平应符合安全性要求, 且不会因为吸附药品中的有效成分或功能性辅料, 影响药品的质量、疗效和安全性<sup>[4-5]</sup>。丁基胶塞在生产过程中常添加棕榈酸和硬脂酸作为增塑剂, 两者在药品贮存过程中可能发生迁移, 从而影响药物的物理和化学性能, 甚至危害身体健康<sup>[6]</sup>。故有必要根据药品的剂型、给药途径及其与密封件发生相互作用的可能性, 评

估可能的安全性风险并进行相应的相容性研究。本研究中参考《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》和《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》, 采用气相色谱(GC)法<sup>[7-10]</sup>并以正己烷提取, 经甲酯化测定覆膜丁基胶塞中棕榈酸和硬脂酸向注射用艾司奥美拉唑钠中的迁移量, 为药物与药包材的相容性试验中这两种物质迁移量的测定提供参考。现报道如下。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

GC7890A 型气相色谱仪(美国 Agilent 公司); XS105 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)。

\* 基金项目: 湖北省武汉市科技计划项目[2014060905090385]。

第一作者: 晏菊姣, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药品质量分析, (电子信箱)15507964@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 陈蓉, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药品质量分析, (电子信箱)925889208@qq.com。

## 1.2 试药

注射用艾司奥美拉唑钠(A企业,批号分别为20171001,20171002,20171003,规格为每支40 mg);棕榈酸对照品(批号为FG48H-IR,含量97.0%),硬脂酸对照品(批号为U5ADJ-AP,含量98.0%),十七烷酸对照品(批号为4ZQ7I-IE,含量98.0%),均购自东京化成工业株式会社;三氟化硼-甲醇溶液(美国Sigma-Aldrich公司,批号为H1330048);正己烷、二氯甲烷、丙酮均为色谱纯,氯化钠、磷酸均为分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:HP-5毛细管柱(30 m×0.32 mm,0.25 μm);载气:氮气;流速:2.0 mL/min;进样口温度:300℃;采用氢火焰离子化检测器,检测器温度为300℃,程序升温(初始温度40℃,以20℃/min的速率升至160℃,再以15℃/min的速率升至235℃,再以10℃/min的速率升至285℃,再以5℃/min的速率升至300℃,保持5 min);不分流进样,进样量:1 μL。

### 2.2 溶液制备

内标溶液:取十七烷酸对照品60 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加正己烷溶解并定容,精密量取适量,加正己烷稀释,制成十七烷酸质量浓度为3 μg/mL的内标溶液。

混合对照品溶液:分别取棕榈酸及硬脂酸对照品38,50 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加正己烷溶解并定容,制得混合对照品贮备液;精密吸取2 mL,置20 mL容量瓶中,加正己烷定容,即得混合对照品溶液。

供试品溶液<sup>[1]</sup>:取样品6支,分别加5 mL 0.9%氯化钠溶液,置具塞管中混合均匀,加4%磷酸溶液调pH<3.5,再精密加入内标溶液3 mL,剧烈振摇1 min,静置分层,取上层正己烷萃取液,即得。

空白对照溶液:取0.9%氯化钠溶液5 mL,置具塞管中,用4%磷酸溶液调pH<3.5,精密加入内标溶液3 mL,剧烈振摇1 min,静置分层,取上层正己烷萃取液,即得。

脂肪酸甲酯化处理:精密量取正己烷萃取液2 mL,置20 mL顶空瓶中,加入二氯甲烷1 mL,再加入三氟化硼-甲醇溶液(7:50, V/V)0.5 mL,密封,于65℃条件下放置40 min,取出,放冷,加入饱和氯化钠溶液5 mL,密封,剧烈振摇15 s,放置分层,取上清液,即得。

### 2.3 方法学考察

系统适用性试验:取2.2项下混合对照品溶液、供试品溶液、空白对照溶液各适量,经脂肪酸甲酯化处理,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应位置处有吸收峰,空白对照无干扰。详见图1。

线性关系考察:取混合对照品溶液20,40 μL,混合对照品贮备液10,20,40,80,100 μL,分别置已装有2 mL内标溶液和1 mL二氯甲烷的不同20 mL顶空瓶中,经脂肪酸甲酯化处理,制得系列混合对照品溶液。按2.1项下色谱条件进样测定,以各待测成分峰面积/内标峰面积×内标质量浓度的平均值( $X$ )为横坐标、各待测成分质量浓度( $Y$ , μg/mL)为纵坐标进行线性回归,得棕榈酸及硬脂酸回归方程分别为 $Y_1 = 0.9543X_1 - 0.6015$  ( $r = 0.9998$ ),  $Y_2 = 1.0433X_2 - 0.5678$  ( $r = 1.0000$ )。结果表明,棕榈酸及硬脂酸质量浓度分别在0.38~18.81 μg/mL和0.49~24.34 μg/mL ( $r = 1.0000$ )范围内与各待测成分峰面积/内标峰面积×内标质量浓度的平均值线性关系良好。

检测限和定量限确定:取2.2项下供试品溶液适量,共2份,分别加混合对照品溶液9 μL和30 μL,经脂肪酸甲酯化处理,按2.1项下色谱条件进样测定,以信噪比( $S/N$ )3:1和10:1时的质量浓度记作检测限和定量限。结果棕榈酸、硬脂酸的检测限分别为0.01 μg/mL和0.01 μg/mL,定量限分别为0.03 μg/mL和0.04 μg/mL。

精密度试验:取2.2项下混合对照品溶液(2.0 μg/mL)适量,经脂肪酸甲酯化处理,按2.1项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积,并计算各待测成分峰面积/内标峰面积×内标质量浓度值。结果棕榈酸和硬脂酸的RSD分

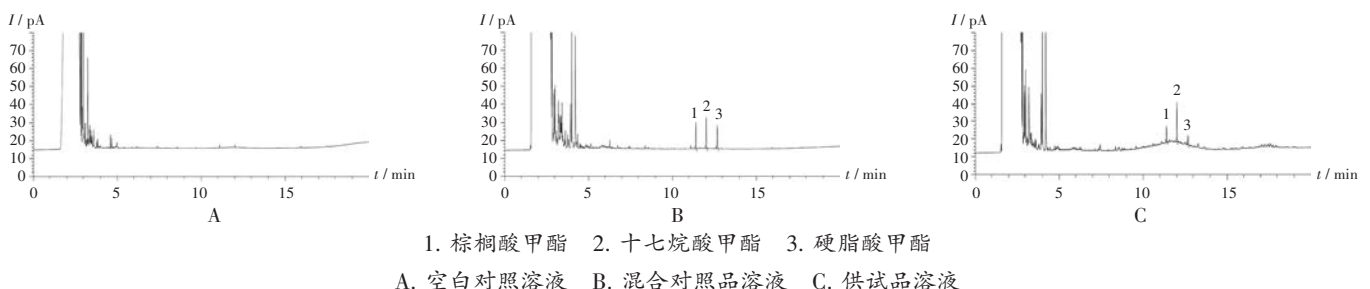


图1 气相色谱图

1. Methyl palmitate 2 Heptadecanoic acid methyl ester 3 Methyl stearate  
A. Blank reference solution B. Mixed reference solution C. Test solution

Fig. 1 GC chromatograms

别为0.99%和0.87%( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

**稳定性试验:**取供试品(批号20171001)适量,加入混合对照品贮备液30  $\mu\text{L}$ ,按2.2项下方法制备供试品溶液,经脂肪酸甲酯化处理,分别于室温下放置0,3,6,9,12,15,20,24,48 h时按2.1项下色谱条件进样测定,计算待测成分峰面积/内标峰面积 $\times$ 内标质量浓度值。结果棕榈酸和硬脂酸的RSD分别为1.72%和1.23%( $n=9$ ),表明供试品溶液在室温下放置48 h内稳定。

**重复性试验:**取样品(批号20171001)适量,加入混合对照品贮备液30  $\mu\text{L}$ ,共6份,经脂肪酸甲酯化处理,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录棕榈酸和硬脂酸的峰面积,并计算含量。结果棕榈酸和硬脂酸的平均含量分别为103.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和99.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,RSD分别为2.00%和1.10%( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

**回收试验:**取样品(批号20171001),共9份,分别加入低、中、高浓度混合对照品溶液,按2.2项下方法制备供试品溶液,经脂肪酸甲酯化处理,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。详见表1。

表1 回收试验结果( $n=9$ )

Tab. 1 Results of the recovery test ( $n=9$ )

加入量( $\mu\text{g}$ )		测得量( $\mu\text{g}$ )		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD(%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1.13	1.46	1.26	1.58	111.50	108.22				
1.13	1.46	1.25	1.56	110.62	106.85				
1.13	1.46	1.35	1.50	119.47	102.74				
11.29	14.60	11.82	14.27	104.69	97.74				
11.29	14.60	11.49	14.73	101.77	100.89	105.64	102.40	6.59	3.21
11.29	14.60	11.82	14.58	104.69	99.86				
45.15	58.41	45.32	58.95	100.38	100.92				
45.15	58.41	44.77	59.72	99.16	102.24				
45.15	58.41	44.48	59.66	98.52	102.14				

注:A为棕榈酸,B为硬脂酸。

Note:A is palmitic acid and B is stearic acid.

## 2.4 样品定量结果

**提取试验**<sup>[12]</sup>:取样品,每支加0.9%氯化钠溶液5 mL溶解后重新压盖密封,倒置于100  $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中烘烤2 h,放冷,按2.2项下方法制备供试品溶液,经脂肪酸甲酯化处理,按2.1项下色谱条件进样测定。结果样品中含棕榈酸和硬脂酸分别为0.04  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

**迁移试验:**按2020年版《中国药典(四部)》通则9001<sup>[13]</sup>项下条件,取温度40  $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度75%条件下放置0,3,6个月和阴凉处放置12个月的3批样品各适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,经脂肪酸甲酯化处理,按2.1项下色谱条件进样测定。结果均未检出棕

榈酸和硬脂酸迁移。

## 3 讨论

本研究中的注射用艾司奥美拉唑钠使用的胶塞是覆膜胶塞,棕榈酸和硬脂酸进入药液中的迁移量应很小,试验中考虑了极端条件(倒置于100  $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中烘烤2 h)下的药液提取模拟试验,结果证明,在非正常条件下贮存的注射用艾司奥美拉唑钠使用的覆膜胶棕榈酸和硬脂酸仍会发生迁移,故有必要对注射用艾司奥美拉唑钠中棕榈酸和硬脂酸的迁移进行监测。本研究进行了耐用性考察,不同人员在不同时间制备的对照品溶液,色谱峰分离良好,棕榈酸、硬脂酸均呈良好的线性关系,且均能满足方法检测限要求。

在加速试验的放置中,采取了正立、倒置、侧放方法<sup>[14]</sup>,结果显示,各批次注射用艾司奥美拉唑钠包装用胶塞中棕榈酸和硬脂酸均未迁移,说明覆膜胶塞能较好地防止棕榈酸和硬脂酸向药物中迁移,与注射用艾司奥美拉唑钠相容性较好,表明覆膜胶塞适用于注射用艾司奥美拉唑钠的密封包装<sup>[15]</sup>。

综上所述,本研究中建立的方法灵敏度高,可用于注射用艾司奥美拉唑钠包装所用覆膜丁基胶塞中棕榈酸和硬脂酸迁移量的监测。

## 参考文献

- [1] 孙旭锐,程卫杰,吴小珑. 注射用艾司奥美拉唑钠联合内镜下注射治疗急性消化性溃疡出血临床研究[J]. 北方药学, 2020,17(2):111-112.
- [2] 薄晓文,沈永,孟凯,等. 注射用艾司奥美拉唑钠丁基橡胶塞中抗氧化剂BHT及其氧化产物迁移量的测定[J]. 药物分析杂志,2020,40(10):1863-1869.
- [3] 马娟娟,董立华,程杰,等. 注射用艾司奥美拉唑钠含量测定方法及稳定性考察[J]. 海峡药学,2020,32(2):49-52.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[A/OL]. (2018-04-16) [2021-09-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypqgtg/ypqgtg/20180426165301393.html>.
- [5] 徐苏华,张广湘,雷秀峰,等. 药物与橡胶胶塞相容性研究进展[J]. 中国医疗器械信息,2012(8):36-40.
- [6] 刘莉,李婷婷,童伟,等. 药用丁基胶塞化学助剂检测及与药物相容性研究进展[J]. 江西化工,2017(1):11-14.
- [7] 谢兰桂,赵霞,王峰,等. 药用卤化丁基胶塞中脂肪酸类物质含量的测定[J]. 塑料科技,2014,42(9):102-104.
- [8] 尹翔,霍东风,仲昭庆. 气相色谱法测定卤化丁基胶塞中棕榈酸和硬脂酸的含量[J]. 黑龙江医药,2018,31(5):949-951.
- [9] 张艳慧,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棕榈酸和硬脂酸的含量测定[J]. 药物评价研究,2021,44(11):2424-2429.
- [10] 索玲喆,于祥勇,徐健峰,等. GC-MS法应用于胶塞与疫