

中图分类号: R917; R927.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)05-0086-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.05.017



顶空-气相色谱法测定药品包装材料中30种挥发性溶剂残留量*

刘颖玲¹, 聂蕾¹, 张志梅², 陈水廷¹

(1. 云南省医疗器械检验研究院, 云南 昆明 650106; 2. 昆明医科大学药学院, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 建立同时测定药品包装材料(简称药包材)中30种挥发性溶剂残留量的顶空-气相色谱法。方法 色谱柱为Agilent HP-Innowax毛细管柱(60 m × 0.25 mm, 0.5 μm), 程序升温(初始温度50 °C, 保持10 min, 以10 °C/min的速率升至90 °C, 再以6 °C/min的速率升至150 °C, 保持8 min, 再以20 °C/min的速率升至250 °C, 保持4 min), 检测器为氢火焰离子化检测器, 检测器温度为270 °C, 载气为氮气, 流速为0.5 mL/min, 分流比为10:1, 进样口温度为220 °C, 氢气流量为40 mL/min, 空气流量为400 mL/min。结果 30种溶剂在各自单位面积质量范围内与其对应峰面积的线性关系良好($r \geq 0.9992$, $n = 10$); 检测限为0.0008~0.0033 mg/m², 定量限为0.0025~0.0100 mg/m²; 精密度、稳定性试验结果的RSD均小于6.0%; 药用复合膜、药用铝箔的平均加样回收率分别为85.98%~108.43%和92.13%~105.23%, RSD分别为0.45%~7.30%($n = 9$)和1.11%~6.30%($n = 9$)。药用复合膜和药用铝箔的溶剂残留总量分别为0.573~4.800 mg/m²和0.027~7.703 mg/m²。结论 该方法操作简便、分析快速、灵敏度高、结果准确, 可用于同时测定药包材中30种挥发性溶剂残留量。

关键词: 顶空-气相色谱法; 药用复合膜; 药用铝箔; 挥发性溶剂; 残留量

Determination of 30 Kinds of Volatile Solvent Residues in Pharmaceutical Packaging Materials by Headspace Gas Chromatography

LIU Yingling¹, NIE Lei¹, ZHANG Zhimei², CHEN Shuiting¹

(1. Yunnan Institute of Medical Device Testing, Kunming, Yunnan 650106, China; 2. School of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China)

Abstract: Objective To establish a headspace gas chromatography method for the simultaneous determination of 30 kinds of volatile solvent residues in pharmaceutical packaging materials. **Methods** The chromatographic column was Agilent HP-Innowax capillary column (60 m × 0.25 mm, 0.5 μm), with programmed heating (initial temperature of 50 °C, and holding for 10 min; rising to 90 °C at a rate of 10 °C/min, then rising to 150 °C at a rate of 6 °C/min, and holding for 8 min; rising to 250 °C at a rate of 20 °C/min, and holding for 4 min), the detector was a hydrogen flame ionization detector, the detector temperature was 270 °C, the carrier gas was nitrogen, the flow rate was 0.5 mL/min, the split ratio was 10:1, the temperature of injection port was 220 °C, the flow rate of hydrogen was 40 mL/min, and the flow rate of air was 400 mL/min. **Results** The linear relationship between 30 solvents and their respective corresponding peak area was good within their respective mass ranges per unit area ($r \geq 0.9992$, $n = 10$). The limit of detection was 0.0008 - 0.0033 mg/m², and the limit of quantification was 0.0025 - 0.0100 mg/m². The RSDs of precision and stability test results were all lower than 6.0%. The average recoveries of 30 solvents in pharmaceutical composite film ranged from 85.98% to 108.43%, with RSDs of 0.45% - 7.30% ($n = 9$). The average recoveries of 30 solvents in pharmaceutical aluminum foil ranged from 92.13% to 105.23%, with RSDs of 1.11% - 6.30% ($n = 9$), respectively. The total residual solvents in the pharmaceutical composite film and pharmaceutical aluminum foil were 0.573 - 4.800 mg/m² and 0.027 - 7.703 mg/m², respectively. **Conclusion** This method is simple, rapid, highly sensitive, and accurate, which can be used for the simultaneous determination of volatile solvent residues in pharmaceutical packaging materials.

Key words: headspace - gas chromatography; pharmaceutical composite film; pharmaceutical aluminum foil; volatile solvents; residues

药用复合膜和药用铝箔是2种常见药品包装材料(简称药包材), 被广泛用于片剂、胶囊剂、颗粒剂等药品的包装。药用复合膜和药用铝箔生产中所用印刷油墨、胶黏剂和稀释剂均含大量挥发性有机溶剂, 而有机溶剂(如甲醇、乙酸乙酯、苯、甲苯等)在生产过程中无

法完全除去, 会残留在包装材料中, 且部分溶剂的毒性较强, 如苯是致癌物质, 可损害人体造血系统, 导致贫血、白血病等血液疾病^[1-3]。吸入高浓度的乙酸乙酯可引发头晕、恶心等中枢神经系统症状; 具有致敏作用, 可引发皮肤瘙痒、红肿等症状^[4-5]。若使用了含有较高

* 基金项目: 云南省市场监督管理局科技计划项目[2023YSJK16]。

第一作者: 刘颖玲, 女, 硕士研究生, 高级工程师, 研究方向为医疗器械与药品包装材料的检验检测、质量标准及质量控制, (电子信箱)401530009@qq.com。

溶剂残留量的药包材包装药品,可能导致残留溶剂迁移至药品中,进而导致药品污染,危害使用者的身体健康。气相色谱法^[6-7]和气相色谱-质谱法^[8-9]是测定药包材中溶剂残留量的常用方法。现行国家标准^[10]和国家药包材标准^[11]对产品溶剂残留量的要求均为总量不得超过 $5.0 \text{ mg} / \text{m}^2$,且不得检出苯类溶剂。《国家药包材标准:药用铝箔》(YBB00152002—2015)中未对药包材溶剂残留量作出检查规定和限度控制^[12]。由于不同药包材在生产中使用的溶剂种类不同,使残留溶剂的测定具有不确定性。现行国家药包材标准在检测溶剂种类和覆盖范围方面存在一定局限性,推荐采用外标法(单点法)检测^[13],需根据测定结果配制不同浓度的对照品,操作烦琐。故本研究中建立了测定药包材(药用复合膜和药用铝箔)中30种挥发性溶剂残留量的顶空-气相色谱法,以满足药包材中残留溶剂的检测需求,为现行标准的完善和产品质量控制提供参考。现报道如下。

1 仪器、试剂与材料

1.1 仪器

Nexis GC 2030型气相色谱仪(日本Shimadzu公司);Auto HS 40A型自动顶空进样器(中国成都科林分析技术有限公司);AL204-IC型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为万分之一)。

1.2 试剂

甲基环己烷(批号为RH431713),乙酸甲酯(批号为RH436549),正丙醇(批号为RH41555),异丁醇(批号为RH266965),2-己酮(批号为RH470146),2-环戊酮(批号为RH469933),丙二醇甲醚醋酸酯(批号为RH470313),正戊醇(批号为RH435654),环己酮(批号为RH444508),2-乙基己醇(批号为RH436424),均购自上海易恩化学技术有限公司,纯度均大于99.5%;丙酮、丁酮、甲苯(天津市元立化工有限公司,纯度大于99.5%);正己烷、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇、乙醇、苯、乙酸丁酯、乙苯、对二甲苯、间二甲苯、邻二甲苯(天津市化学试剂研究所,纯度大于99.5%);乙酸正丙酯(批号为20220122),正丁醇(批号为20220223),二丙酮醇(批号为20220319),均购自成都西亚化工股份有限公司,纯度均大于99.5%;乙酸异丁酯(批号为E2008166),乙二醇单乙醚(批号为K2224867),苯乙烯(批号为H2217052),均购自阿拉丁试剂(上海)有限公司,纯度均大于99.5%;*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF,霍尼韦尔贸易<上海>有限公司,纯度大于99.5%)。

1.3 材料

药用复合膜按材质结构组成可分为5类,分别为I类(纸-塑料)、II类(塑料-塑料)、III类(塑料-镀

铝膜)、IV类(纸-铝箔-塑料)、V类(多层塑料-铝箔)。本研究中共收集7个厂家的药用复合膜15批(每种类型各3批)及13个厂家的药用铝箔20批。样品信息见表1和表2。

表1 药用复合膜信息

Tab. 1 Information of pharmaceutical composite film

序号	药用复合膜类型	样品名称	样品编号	生产厂家	批号
1	I类	纸/PE药用复合膜	I-1	A	2023001
2	I类	纸/PE药用复合膜	I-2	A	2023002
3	I类	纸/PE药用复合膜	I-3	A	2023003
4	II类	BOPET/LDPE药用复合膜	II-1	B	2021-09-543
5	II类	BOPP/PP药用复合膜	II-2	C	230328R
6	II类	BOPET/PP药用复合膜	II-3	D	20221218
7	III类	BOPP/VMPET/PP药用复合膜	III-1	E	20221216
8	III类	BOPP/VMPET/PP药用复合膜	III-2	F	20230301
9	III类	BOPP/VMPET/PP药用复合膜	III-3	F	20230701
10	IV类	纸/Al/PE药用复合膜	IV-1	A	2023004
11	IV类	纸/Al/PE药用复合膜	IV-2	A	2023005
12	IV类	纸/Al/PE药用复合膜	IV-3	A	2023006
13	V类	PET/Al/PP药用复合膜	V-1	C	221620R
14	V类	PET/Al/PE药用复合膜	V-2	G	SP202211159
15	V类	PET/Al/PE药用复合膜	V-3	C	231467R

注:PE为聚乙烯,BOPET为双向拉伸聚酯,LDPE为低密度聚乙烯,BOPP为双向拉伸聚丙烯,PP为流延聚丙烯,Al为铝,VMPET为真空镀铝聚酯,PET为聚对苯二甲酸乙二酯。

Note:PE refers to polyethylene,BOPET refers to biaxially oriented polyester,LDPE refers to low-density polyethylene,BOPP refers to biaxially oriented polypropylene,PP refers to cast polypropylene,Al refers to aluminum,VMPET refers to vacuum coated aluminum polyester,and PET refers to polyethylene terephthalate.

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Agilent HP-Innowax毛细管柱(60 m × 0.25 mm,0.5 μm);程序升温:初始温度50℃,保持10 min,以10℃/min的速率升至90℃,再以6℃/min的速率升至150℃,保持8 min,再以20℃/min的速率升至250℃,保持4 min;检测器:氢火焰离子化检测器(FID);检测器温度:270℃;载气:氮气,流速:0.5 mL/min;分流比:10:1;进样口温度:220℃;氢气流量:40 mL/min;空气流量:400 mL/min。

2.1.2 顶空条件

炉温:120℃;针温:150℃;传输线温度:150℃;加压-置换时间:120 s;进样时间:3 s;恒温时间:60 min。

2.2 溶液制备

分别取非苯系溶剂0.50 g、苯系溶剂0.25 g,置同

表2 药用铝箔信息

Tab.2 Information of pharmaceutical aluminum foil

序号	样品名称	样品编号	生产厂家	批号
1	药用铝箔	Foil-1	H	2110059
2	药用铝箔	Foil-2	I	220228-07
3	药用铝箔	Foil-3	E	P. 4582208056
4	药用铝箔	Foil-4	B	2022-09-177
5	药用铝箔	Foil-5	J	20221226401
6	药用铝箔	Foil-6	G	202211292
7	药用铝箔	Foil-7	K	202212281
8	药用铝箔	Foil-8	I	221107-05
9	药用铝箔	Foil-9	B	2022-12-227
10	药用铝箔	Foil-10	E	20230213
11	药用铝箔	Foil-11	C	230230R
12	药用铝箔	Foil-12	B	20221229
13	药用铝箔	Foil-13	I	221201-03
14	药用铝箔	Foil-14	L	B2301003
15	药用铝箔	Foil-15	I	221215-10
16	药用铝箔	Foil-16	M	2023010022
17	药用铝箔	Foil-17	A	PTP2023050074
18	药用铝箔	Foil-18	B	2023-03-07
19	药用铝箔	Foil-19	N	2023-03-55
20	药用铝箔	Foil-20	O	P. 25682310010

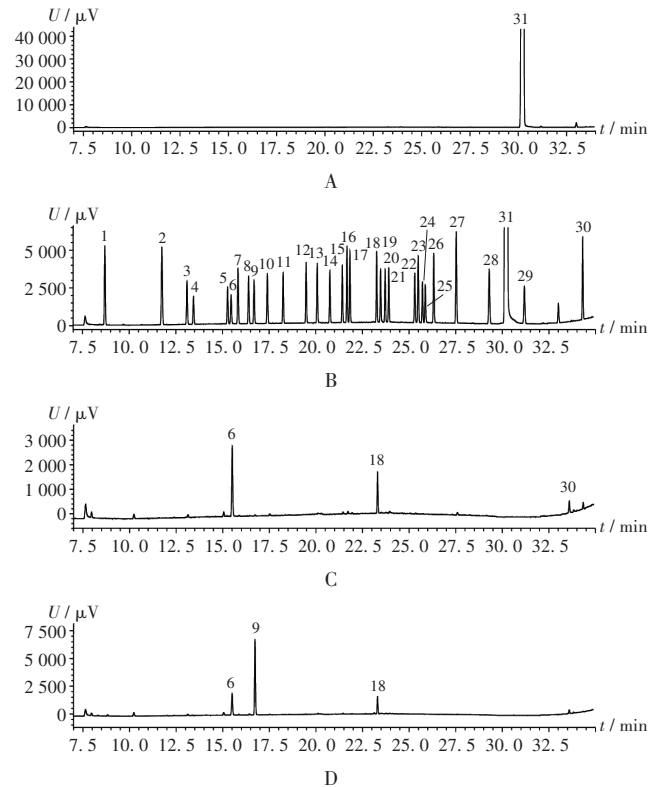
一 25 mL容量瓶中,加DMF定容,摇匀,备用,即得贮备液。取贮备液1 mL,置10 mL容量瓶中,加DMF稀释并定容,即得工作溶液I。取工作溶液I 1 mL,置10 mL容量瓶中,加DMF稀释并定容,即得工作溶液II。分别取工作溶液II 1.0, 2.5, 5.0 μL,工作溶液I 1.0, 2.5, 5.0 μL,贮备液1.0, 2.5, 5.0, 10.0 μL,分别注入顶空瓶中,迅速压盖密封。即得每种非苯类溶剂的单位面积质量分别为0.010, 0.025, 0.050, 0.100, 0.250, 0.500, 1.000, 2.500, 5.000, 10.000 mg/m²,苯类溶剂的单位面积质量分别为0.005, 0.013, 0.025, 0.050, 0.125, 0.250, 0.500, 1.250, 2.500, 5.000 mg/m²的系列混合对照品溶液。

2.3 供试品制备

将15批药用复合膜和20批药用铝箔分别截取内表面积为200 cm²的试样,剪成1 cm × 3 cm的碎片,置顶空瓶中,压盖密封,平行制备2份(截取相同印刷图案的部分),即得。

2.4 方法学考察

专属性试验:分别取混合对照品溶液、空白试剂(DMF)和供试品(药用复合膜和药用铝箔各1批)各适量,按2.1项下试验条件进样测定,记录色谱图。结果药用复合膜色谱中可见甲醇、正丁醇、2-乙基己醇的色谱峰,药用铝箔色谱中可见甲醇、乙醇、正丁醇的色



1. 正己烷 2. 甲基环己烷 3. 丙酮 4. 乙酸甲酯 5. 乙酸乙酯 6. 甲醇 7. 丁酮 8. 异丙醇 9. 乙醇 10. 苯 11. 乙酸正丙酯 12. 乙酸异丁酯 13. 正丙醇 14. 甲苯 15. 乙酸丁酯 16. 异丁醇 17. 2-己酮 18. 正丁醇 19. 乙苯 20. 对二甲苯 21. 间二甲苯 22. 邻二甲苯 23. 2-环戊酮 24. 丙二醇甲醚醋酸酯 25. 乙二醇单乙醚 26. 正戊醇 27. 苯乙烯 28. 环己酮 29. 二丙酮醇 30. 2-乙基己醇 31. N,N-二甲基甲酰胺(DMF)

A. 空白试剂(DMF) B. 混合对照品溶液 C - D. 供试品(分别为药用复合膜、药用铝箔)

图1 气相色谱图

1. n - Hexane 2. Methyl cyclohexane 3. Acetone 4. Methyl acetate 5. Ethyl acetate 6. Methanol 7. Butanone 8. Isopropanol 9. Ethanol 10. Benzene 11. Propyl acetate 12. Isobutyl acetate 13. n - Propanol 14. Toluene 15. Butyl acetate 16. Isobutanol 17. 2 - Hexanone 18. n - Butanol 19. Ethylbenzene 20. p - Xylene 21. m - Xylene 22. o - Xylene 23. 2 - Cyclopentanone 24. Propylene glycol methyl ether acetate 25. Ethylene glycol monoethyl ether 26. n - Pentanol 27. Styrene 28. Cyclohexanone 29. Diacetone alcohol 30. 2 - Ethylhexanol 31. N,N - dimethylformamide (DMF)
- A. Blank reagent (DMF) B. Mixed reference solution C - D. Test samples (pharmaceutical composite film and pharmaceutical aluminum foil, respectively)

Fig.1 Gas chromatograms

峰,且空白试剂不干扰待测组分的测定。详见图1。

线性关系考察:取2.2项下系列混合对照品溶液各适量,按2.1项下试验条件进样测定,以各待测组分的单位面积质量(X, mg/m²)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表3,表明30种挥发性溶剂在

表3 方法学考察结果
Tab. 3 Results of the methodological investigation

序号	化合物名称	线性方程	<i>r</i>	线性范围 (mg/m ²)	检测限 (mg/m ²)	定量限 (mg/m ²)	RSD(%)		加样回收试验(A/B, %, n=9)	
							精密密度试验	稳定性试验	平均回收率	RSD
1	正己烷	$Y = 203\ 533 X + 917.55$	0.999 5	0.100 0~9.998 0	0.001 3	0.003 8	1.32	2.30	92.82/94.73	5.44/5.16
2	甲基环己烷	$Y = 211\ 366 X + 2\ 304.01$	0.999 6	0.010 1~10.090 0	0.001 2	0.003 6	1.31	2.37	96.45/95.96	3.51/4.03
3	丙酮	$Y = 106\ 224 X + 1\ 672.76$	0.999 6	0.010 1~10.136 0	0.002 0	0.006 0	1.47	2.70	91.51/96.97	3.13/3.14
4	乙酸甲酯	$Y = 66\ 521.5 X + 860.57$	0.999 7	0.010 0~9.998 0	0.003 3	0.010 0	1.36	3.36	98.03/96.21	3.25/4.02
5	乙酸乙酯	$Y = 82\ 965.7 X + 1\ 053.11$	0.999 7	0.010 1~10.110 0	0.002 5	0.007 5	1.42	3.13	88.93/92.25	0.45/2.37
6	甲醇	$Y = 74\ 051.2 X + 254.12$	0.999 9	0.010 0~10.014 0	0.002 9	0.008 9	1.45	3.29	98.90/93.57	4.41/1.48
7	丁酮	$Y = 129\ 513 X + 1\ 268.62$	0.999 8	0.010 1~10.110 0	0.001 6	0.004 9	1.23	2.95	96.01/92.13	3.49/1.90
8	异丙醇	$Y = 98\ 301.1 X + 967.22$	0.999 8	0.011 3~11.256 0	0.002 1	0.006 3	1.54	2.83	96.55/92.67	3.45/1.44
9	乙醇	$Y = 103\ 859 X + 621.60$	0.999 8	0.010 0~10.040 0	0.001 9	0.005 7	1.60	2.93	93.85/93.05	0.98/1.44
10	苯	$Y = 230\ 066 X + 1\ 483.35$	0.999 7	0.005 1~5.114 0	0.001 0	0.002 9	1.44	2.70	98.74/96.92	4.46/3.63
11	乙酸正丙酯	$Y = 108\ 944 X + 1\ 101.79$	0.999 8	0.010 0~10.034 0	0.001 8	0.005 5	1.39	3.31	97.69/96.57	2.88/3.22
12	乙酸异丁酯	$Y = 126\ 498 X + 1\ 117.00$	0.999 8	0.010 3~10.264 0	0.001 5	0.004 5	1.37	3.15	108.43/96.63	5.48/3.50
13	正丙醇	$Y = 132\ 530 X + 915.99$	0.999 8	0.009 9~9.924 0	0.001 5	0.004 5	1.52	3.20	99.37/99.20	4.10/3.80
14	甲苯	$Y = 220\ 801 X + 1\ 277.91$	0.999 8	0.005 0~5.020 0	0.000 9	0.002 7	1.22	3.43	96.08/98.40	2.75/3.28
15	乙酸丁酯	$Y = 118\ 813 X + 776.90$	0.999 8	0.010 0~9.956 0	0.001 5	0.004 5	1.31	4.01	90.72/97.42	1.67/3.04
16	异丁醇	$Y = 154\ 445 X + 884.59$	0.999 8	0.010 2~10.214 0	0.001 2	0.003 7	1.36	3.44	91.86/98.33	2.51/3.54
17	2-己酮	$Y = 149\ 999 X + 619.34$	0.999 8	0.010 0~10.016 0	0.001 3	0.003 9	1.26	3.75	99.26/96.61	3.86/2.59
18	正丁醇	$Y = 145\ 660 X + 821.395$	0.999 7	0.010 0~10.042 0	0.001 2	0.003 7	1.66	3.74	90.15/93.74	2.38/1.11
19	乙苯	$Y = 217\ 356 X + 1\ 421.49$	0.999 8	0.005 0~5.022 0	0.000 9	0.002 8	1.57	3.67	99.14/95.25	4.45/2.51
20	对二甲苯	$Y = 211\ 691 X + 1\ 040.06$	0.999 9	0.005 1~5.116 0	0.000 9	0.002 8	1.70	4.46	94.24/96.43	2.96/2.71
21	间二甲苯	$Y = 216\ 009 X + 1\ 219.79$	0.999 8	0.005 1~5.084 0	0.000 8	0.002 5	1.70	3.95	95.78/95.27	3.09/2.25
22	邻二甲苯	$Y = 210\ 719 X + 1\ 039.19$	0.999 8	0.005 1~5.126 0	0.000 9	0.002 9	1.46	3.81	95.65/96.17	2.65/2.28
23	2-环戊酮	$Y = 153\ 244 X + 639.82$	0.999 8	0.010 1~10.120 0	0.001 3	0.004 1	1.52	3.52	91.78/97.68	2.35/4.03
24	丙二醇甲醚醋酸酯	$Y = 82\ 916 X + 606.57$	0.999 7	0.010 5~10.458 0	0.002 3	0.007 1	1.54	3.92	99.82/98.51	4.48/3.26
25	乙二醇单乙醚	$Y = 82\ 663.5 X + 205.88$	0.999 7	0.010 5~10.464 0	0.002 5	0.007 7	1.55	3.93	96.69/105.23	4.07/3.44
26	正戊醇	$Y = 149\ 265 X + 1\ 364.41$	0.999 4	0.010 2~10.234 0	0.001 3	0.004 0	1.55	4.22	86.91/98.33	3.31/3.98
27	苯乙烯	$Y = 217\ 629 X + 981.26$	0.999 8	0.010 0~10.046 0	0.000 9	0.002 8	1.75	5.14	91.04/93.44	2.38/2.56
28	环己酮	$Y = 151\ 335 X + 624.39$	0.999 6	0.010 1~10.120 0	0.001 8	0.004 8	1.62	3.89	95.87/94.87	4.30/2.25
29	二丙酮醇	$Y = 98\ 072.8 X + 1\ 028.05$	0.999 2	0.010 2~10.172 0	0.002 7	0.008 2	1.86	4.27	103.47/101.04	7.30/4.80
30	2-乙基乙醇	$Y = 152\ 079 X + 2\ 290.59$	0.999 4	0.010 0~9.966 0	0.001 7	0.005 1	1.74	4.60	85.98/101.61	4.89/6.30

注:A为药用复合膜,B为药用铝箔。

Note:A refers to pharmaceutical composite film, and B refers to pharmaceutical aluminum foil.

各自单位面积质量范围内与峰面积线性关系均良好 ($r \geq 0.999\ 2, n = 10$)。

检测限与定量限确定:取2.2项下混合对照品溶液适量,加DMF逐级稀释,按2.1项下试验条件进样测定,以信噪比(S/N)为3:1时的单位面积质量作为检测限, S/N 为10:1时的单位面积质量作为定量限。结果见表3,表明方法灵敏度高。

精密密度试验:精密量取2.2项下工作溶液 I 3.0 μL ,置顶空瓶中,压盖密封,平行6份,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果的RSD为1.22%~1.86%

($n = 6$),表明仪器精密密度良好。详见表3。

稳定性试验:精密量取2.2项下贮备液1.0 μL ,置顶空瓶中,压盖密封,分别于室温放置0,6,12,18,24 h时按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果的RSD为2.30%~5.14% ($n = 5$),表明混合对照品溶液室温放置24 h内稳定性良好。详见表3。

加样回收试验:分别裁取空白药用复合膜/空白药用铝箔内表面积为200 cm^2 的试样,将其截成1 $\text{cm} \times 3 \text{ cm}$ 的碎片,置顶空瓶中,分别精密加入2.2项下工作溶液 I 2.0,3.0,4.0 μL ,置顶空瓶中,压盖密封,各单位面积

浓度平行3份,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果见表3,表明方法准确度良好。

2.5 样品溶剂残留量测定

取药用复合膜(15批)和药用铝箔(20批)各适量,按2.3项下方法制备供试品,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,并计算残留量。结果15批药用复合膜的溶剂残留总量为0.573~4.800 mg/m²,主要检出丙酮、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇、乙醇、乙酸正丙酯、乙酸丁酯、2-己酮、正丁醇、2-环戊酮、丙二醇甲醚醋酸酯、苯乙烯、2-乙基己醇等残留溶剂;20批药用铝箔的溶剂残留总量为0.027~7.703 mg/m²,主要检出正己烷、丙酮、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇、乙醇、正丙醇、异丁醇、正丁醇、2-乙基己醇等残留溶剂,其中6批药用铝箔的溶剂残留总量超过5.0 mg/m²。从产品质量控制和安全性考虑,建议现行标准增加药用铝箔的溶剂残留量检测。详见表4和表5。

3 讨论

3.1 炉温与恒温时间优化

选取1批药用复合膜和药用铝箔为研究对象,考察在不同炉温(80,100,120℃)和不同恒温时间(30,45,

60 min)下溶剂残留量的变化,按2.1项下试验条件进样测定。结果供试品中的残留溶剂在低温时难以挥发,检出的种类少,且含量较低,随着炉温的升高,供试品中能检出的残留溶剂种类增多,含量增大。当炉温为80℃时,药用复合膜中仅检出微量乙酸乙酯、乙醇和乙酸正丙酯,无法检出异丙醇;药用铝箔中仅检出少量乙醇,无法检出正丙醇和正丁醇。当炉温为100℃和120℃时,供试品中的残留溶剂检出量升高,种类也增多,供试品中的溶剂残留量在炉温为120℃时最大。检测灵敏度可随炉温的升高而增强,但过高的炉温会造成某些组分分解、氧化,还可能使顶空系统压力过高而引起漏气,故炉温选择120℃。炉温相同时,供试品中各挥发性组分的响应强度随恒温时间的延长而逐渐增大,但恒温时间过长,会降低顶空瓶的气密性,造成定量不准,故恒温时间选择60 min。

3.2 载气流速优化

本研究中待测组分为多种溶剂、宽沸程的混合物,采用程序升温分析,调整流速达到最佳分离效果。载气流速对分离效果和分析速度均有重要影响,低流速有利于传质平衡,提高分离度,但会延长分析时间;高流速可减少分子扩散,缩短分析时间,但会导致分离度下

表4 药用复合膜中溶剂残留量测定结果(mg/m²)

Tab. 4 Results of the content determination of solvent residues in pharmaceutical composite membrane (mg/m²)

序号	化合物名称	样品编号														
		I-1	I-2	I-3	II-1	II-2	II-3	III-1	III-2	III-3	IV-1	IV-2	IV-3	V-1	V-2	V-3
3	丙酮	0.030	0.028	0.027	0.007	ND	ND	ND	ND	ND	0.024	0.241	0.286	ND	0.023	ND
5	乙酸乙酯	0.059	0.055	0.053	0.025	0.011	0.300	2.903	2.939	4.173	0.099	0.104	0.100	0.557	0.484	1.641
6	甲醇	0.090	0.088	0.087	0.009	0.012	ND	ND	0.011	ND	0.207	0.207	0.216	0.264	0.481	0.623
8	异丙醇	0.023	0.012	0.012	ND	ND	ND	0.045	0.135	0.160	0.243	0.234	0.291	0.067	0.064	0.050
9	乙醇	0.027	0.025	0.024	ND	0.031	ND	ND	ND	0.009	0.565	0.555	0.666	0.045	ND	0.077
11	乙酸正丙酯	0.027	0.021	0.026	0.673	0.050	0.081	0.095	0.464	0.129	0.028	0.034	0.041	0.283	0.049	0.164
12	乙酸异丁酯	0.005	0.008	0.011	ND	0.078	0.008	ND	ND	0.018	0.016	0.009	0.008	0.046	ND	ND
13	正丙醇	0.021	0.036	0.024	ND	0.006	ND	ND	ND	0.008	0.067	0.028	0.045	ND	ND	ND
14	甲苯	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.008	ND	ND	ND	ND	ND
15	乙酸丁酯	ND	ND	ND	ND	0.438	0.031	0.017	0.061	0.142	ND	ND	ND	0.315	ND	0.038
16	异丁醇	0.020	ND	ND	ND	0.020	ND	0.016	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.009	ND
17	2-己酮	0.018	0.028	0.040	ND	0.028	0.075	ND	ND	ND	0.021	0.025	0.026	0.014	ND	ND
18	正丁醇	0.828	0.807	0.796	ND	0.005	0.023	0.018	ND	ND	0.101	0.101	0.098	0.015	0.009	ND
23	2-环戊酮	ND	ND	ND	ND	0.013	0.021	0.014	0.033	0.042	ND	ND	ND	ND	ND	ND
24	丙二醇甲醚醋酸酯	ND	ND	ND	0.019	ND	0.018	ND	0.038	0.091	ND	ND	ND	ND	0.014	ND
27	苯乙烯	ND	ND	ND	ND	0.007	0.016	0.011	ND	0.028	ND	ND	ND	0.015	ND	ND
29	二丙酮醇	ND	ND	ND	0.056	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.010	ND
30	2-乙基己醇	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.007	ND	0.059	0.059	0.054	ND	ND	ND
残留总量		1.148	1.108	1.100	0.789	0.699	0.573	3.119	3.688	4.800	1.438	1.597	1.831	1.621	1.143	2.593

注:ND为未检出。表5同。

Note:ND refers to not detected (for Tab. 4 - 5).

表5 药用铝箔中溶剂残留量测定结果(mg/m²)

Tab. 5 Results of the content determination of solvent residues in pharmaceutical aluminum foil (mg/m²)

序号	化合物 名称	样品编号																			
		Foil-1	Foil-2	Foil-3	Foil-4	Foil-5	Foil-6	Foil-7	Foil-8	Foil-9	Foil-10	Foil-11	Foil-12	Foil-13	Foil-14	Foil-15	Foil-16	Foil-17	Foil-18	Foil-19	Foil-20
1	正己烷	ND	ND	ND	0.026	0.005	0.012	0.026	ND	ND	ND	0.019	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.045	
2	甲基环己烷	ND	ND	0.014	0.027	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.031	ND	ND	ND	
3	丙酮	0.012	ND	0.091	0.052	0.009	ND	0.008	ND	0.008	ND	0.012	ND	ND	ND	ND	0.010	ND	ND	ND	
4	乙酸甲酯	0.008	ND	ND	0.114	ND	ND	ND	ND	0.076	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.081	ND	
5	乙酸乙酯	ND	ND	0.038	0.022	0.023	0.016	0.034	ND	0.012	ND	0.020	ND	ND	ND	0.014	0.063	0.013	0.009	0.027	
6	甲醇	ND	ND	0.118	0.045	0.557	0.886	0.461	ND	0.229	0.008	1.502	0.012	0.012	1.776	0.009	0.989	0.019	0.698	0.481	
8	异丙醇	0.820	ND	1.375	ND	ND	ND	0.010	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.131	ND	ND	ND	
9	乙醇	2.737	ND	0.207	1.715	2.781	2.013	2.297	ND	0.842	ND	4.876	ND	ND	ND	ND	0.022	3.513	1.818	6.353	
11	乙酸正丙酯	ND	ND	0.012	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.045	
13	正丙醇	ND	ND	ND	0.104	ND	ND	0.208	ND	ND	ND	0.008	ND	ND	ND	ND	ND	0.006	ND	0.025	
15	乙酸丁酯	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.091	ND	0.017	
16	异丁醇	2.774	ND	2.846	1.961	ND	ND	ND	ND	ND	0.225	ND	ND	ND	ND	0.009	0.414	ND	ND	ND	
18	正丁醇	1.352	0.020	0.988	2.332	0.120	0.100	0.152	0.017	0.181	0.067	0.180	0.057	ND	0.004	0.018	0.111	4.351	0.161	0.217	
25	乙二醇单乙醚	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.026	ND	ND	ND	
28	环己酮	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.007	ND	0.016	ND	0.010	0.006	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
30	2-乙基乙醇	ND	0.011	ND	0.175	ND	ND	ND	0.008	0.007	0.006	ND	ND	0.020	0.014	ND	ND	0.014	0.046	ND	
	残留总量	7.703	0.031	5.689	6.573	3.495	3.027	3.196	0.032	1.355	0.097	6.842	0.079	0.038	1.794	0.027	1.123	5.081	4.528	2.606	

降。通过改变载气流速进行试验发现,当载气流速为0.6~1.0 mL/min时,待测组分中甲醇和丁酮、正丁醇和乙苯这2组物质的色谱峰不能完全分开;当载气流速为0.5 mL/min时,分离效果最优,各溶剂的分离度均大于1.5,理论板数均大于130 000。故载气流速选择0.5 mL/min。

3.3 基质匹配法的加样回收试验

研究表明,药包材对有机溶剂有吸附作用^[14-16],基质效应明显^[17-19]。预试验发现,采用无基质校准曲线测定供试品的加样回收率,药用复合膜中多数溶剂的回收率低于30%,药用铝箔则低于50%。故采用基质匹配法,即在空白药用复合膜和空白药用铝箔中加入混合对照品溶液进行加样回收试验。结果表明,基质匹配的加样回收率显著提高,基质干扰有效消除,测定结果更准确。

3.4 残留量定量方法

现行国家药包材标准中药包材的溶剂残留量定量方法为外标法(单点法),但因不同药包材中残留溶剂的种类和残留量不同,在实际工作中多需根据测定结果配制不同浓度的对照品溶液,操作烦琐,工作量大,效率低。故本研究中建立的标准曲线法适用于供试品中可能存在的30种残留溶剂和不同残留量的测定,可满足日常快速检测的需求,极大地提高了工作效率,为现行标准的完善提供了试验依据,为产品的质量、风险评估和监督管理提供了有力的技术支持。

3.5 方法评价

本研究中建立的方法操作简便、分析快速、灵敏度高、结果准确,可用于同时测定药用复合膜和药用铝箔

中30种挥发性溶剂的残留量。

参考文献

- [1] YARDLEY - JONES A, ANDERSON D, PARKE DV. The Toxicity of Benzene and Its Metabolism and Molecular Pathology in Human Risk Assessment[J]. Br J Ind Med, 1991, 48(7): 437-444.
- [2] MCHALE CM, ZHANG LP, SMITH MT. Current Understanding of The Mechanism of Benzene - induced Leukemia in Humans: Implications for Risk Assessment [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(2): 240-252.
- [3] 张乃兴, 王佃鹏, 冯广权, 等. 低浓度苯的职业危害及生物标志物研究进展[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(1): 117-121.
- [4] 岳红, 万红, 柴渭莉, 等. 乙酸乙酯对作业人员职业健康的影响[J]. 中国卫生工程学, 2011, 10(5): 359-360.
- [5] 杨勇, 余青, 李有军, 等. 定量分级法在乙酸乙酯工作岗位职业健康风险评估中的应用[J]. 职业与健康, 2018, 34(7): 869-871.
- [6] 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.
- [7] 张帆, 曹汐, 范能全. 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[J]. 中国药业, 2021, 30(7): 52-54.
- [8] 陈超, 刘珊, 梁健谋, 等. 药用复合膜残留溶剂谱的建立与残留溶剂来源分析[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(12): 2159-2170.
- [9] 刘生彩, 刘柏龙, 夏巧红, 等. 顶空气相色谱-质谱联用法测定高密度聚乙烯瓶垫及瓶身中的溶剂残留[J]. 中国药品标准, 2021, 22(4): 302-308.
- [10] GB/T 10004—2008, 中华人民共和国国家标准: 包装用塑