

# 注射用艾司奥美拉唑钠包装用覆膜丁基胶塞中硬脂酸、棕榈酸迁移量分析

王 杰, 吴婷婷\*

(建湖县人民医院药学部, 盐城 224700)

**摘要:** **目的** 分析采用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硬脂酸、棕榈酸的迁移量。**方法** 选择直径为 0.25  $\mu\text{m}$ 、规格为 30 m $\times$ 0.32 mm 的 HP-5 毛细管柱作为色谱柱; 流速设置为 2.0 mL/min, 将氮气作为载气; 选择氢火焰离子化检测器, 进样口、检测器的温度均设置为 300 $^{\circ}\text{C}$ , 选择程序升温的模式, 进样量设置为 1  $\mu\text{L}$ 。**结果** 实验组的总有效率为 95.0%, 明显低于对照组的 81.7% ( $P < 0.05$ )。与治疗前相比, 两组治疗后的踝肱指标、血管内经、血流量、SF-36 评分均明显改善 ( $P < 0.05$ ); 而且实验组的各项指标改善程度明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。硬脂酸的质量浓度为 0.488~24.337  $\mu\text{g/mL}$ , 棕榈酸的质量浓度为 0.375~18.806  $\mu\text{g/mL}$ , 两者与各个待测成分峰面积/内标峰面积 $\times$ 内标质量浓度的平均值具有比较理想的线性关系。样品中均没有检出硬脂酸、棕榈酸迁移。**结论** 应用气相色谱法能准确监测注射液艾司奥美拉唑钠包装用的覆膜丁基胶塞中的硬脂酸、棕榈酸的迁移情况, 以保证药品质量。

**关键词:** 气相色谱法; 注射用艾司奥美拉唑钠; 覆膜丁基胶塞; 硬脂酸; 棕榈酸; 迁移量

## 0 引言

现阶段临床中在对消化性溃疡患者进行治疗时, 注射用艾司奥美拉唑钠是应用比较广泛的药物之一, 另外应用该药物治疗幽门螺旋杆菌也能取得比较理想的效果<sup>[1]</sup>。作为一种橡胶密封件, 丁基胶塞会与药品直接接触, 其不仅应具备良好的密封性, 符合包装系统的相关要求, 同时其还应具备比较理想的药品相容性, 即浸出物水平满足相关的安全要求, 或者作为不会引入安全性风险的相关浸出物<sup>[2]</sup>; 除此之外, 丁基胶塞并不会对药品中的功能性辅料或者有效成分进行吸附, 进而对药品质量造成一定影响, 导致其安全性及治疗效果降低<sup>[3]</sup>。在生产丁基胶塞时, 需要添加一定的增塑剂, 也就是硬脂酸以及棕榈酸, 但是在贮存时硬脂酸以及棕榈酸会出现迁移。其不但会对药品物理性能造成一定影响, 而且也会导致化学性能发生改变, 甚至会对身体健康造成一定危害<sup>[4]</sup>。因此需要结合药物的给药途径、剂型以及密封件与药品出现相互作用的几率, 对药物的安全性风险进行全面评估, 同时深入分析研究其相容性<sup>[5]</sup>。本次研究根据相关的指导原则, 通过气相色谱法对注射用艾司奥美拉唑钠包装用覆膜丁基胶塞中硬脂酸、棕榈酸迁移量进行测定, 希望能为测定棕榈酸、硬脂酸迁移量提供一定指导。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

(1) 试剂。超纯水; 分析纯选择磷酸、氯化钠, 均为济南辰煊化工有限公司; 色谱纯选择丙酮、二氯甲烷、正己烷, 均为山东千祥化工有限公司; 选择美国 Sigma-Aldrich 公司的三氟化硼; 选择东京化成工业株式会社的十七烷酸对照品、硬脂酸对照品以及棕榈酸对照品; 选择注射用艾司奥美拉唑钠。

(2) 仪器。选择瑞士 Mettler Toledo 公司的 XS105 型电子天平、选择美国 Agilent 公司的 GC7890A 型气相色谱仪。

### 1.2 方法

(1) 色谱条件。选择直径为 0.25  $\mu\text{m}$ 、规格为 30 m $\times$ 0.32 mm 的 HP-5 毛细管柱作为色谱柱; 流速设置为 2.0 mL/min, 将氮气作为载气; 选择氢火焰离子化检测器, 进样口、检测器的温度均设置为 300 $^{\circ}\text{C}$ , 选择程序升温的模式, 即将初始温度设置为 40 $^{\circ}\text{C}$ , 然后将温度上升到 160 $^{\circ}\text{C}$ , 速率设置为 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; 再将温度升高到 235 $^{\circ}\text{C}$ , 速率设置为 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; 然后再次将温度升高到 285 $^{\circ}\text{C}$ , 速率设置为 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; 最后将温度升高到 300 $^{\circ}\text{C}$ , 速率为 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , 时间维持 5 min。进样量设置为 1  $\mu\text{L}$ , 采用不分流的模式。

第一作者: 王杰, 主管药师, 研究方向为药学。

\* 通信作者: 吴婷婷, 主管中药师, 研究方向为中药学。E-mail: 243500798@qq.com

(2)制备溶液: ①供试品溶液的制备: 将浓度为 0.9% 的氯化钠溶液分别加入到 6 支样品内, 添加量均为 5 mL, 放置在具塞管内, 将其混合摇匀; 加入适量的浓度为 4% 的磷酸溶液, 保证其 pH 值小于 3.5; 精密称取 3 mL 内标溶液, 加入其中, 剧烈震荡 1 min, 通过静置分层处理, 选取上层正己烷萃取液作为供试品溶液<sup>[6]</sup>。②混合对照品溶液的制备: 精密称定 50 mg 硬脂酸对照品以及 38 mg 棕榈酸对照品, 保存在 100 mL 容量瓶内, 将正己烷加入其中进行溶解, 同时定容处理, 得到混合对照品储备液; 选择 20 mL 容量瓶, 将 2 mL 混合对照品储备液加入其中, 然后将正己烷加入进行定容处理, 得到混合对照品溶液。③内标溶液的制备: 精密称定 60 mg 十七烷酸对照品, 保存在 100 mL 容量瓶内, 然后将正己烷加入其中进行溶解, 进行定容处理; 再选取适量, 将正己烷加入其中进行稀释处理, 得到内标溶液, 3 μg/mL 十七烷酸质量浓度<sup>[7]</sup>。④空白对照溶液的制备: 在具塞管内加入 5 mL 浓度为 0.9% 的氯化钠溶液, 再次加入浓度为 4% 的磷酸溶液, 将其 pH 小于 3.5, 精密称取 3 mL 内标溶液, 剧烈震荡 1 min, 静置分层, 上层正己烷萃取液即空白对照

溶液<sup>[8]</sup>。⑤脂肪酸甲酯化处理: 选择 20 mL 顶空瓶, 精密称取 3 mL 正己烷萃取液加入其中, 然后再加入 1 mL 二氯甲烷和 0.5 mL 三氟化硼-甲醇溶液, 将其进行密封处理; 放置在 65°C 环境下, 时间为 401 min, 然后将其取出并防冷, 将 5 mL 饱和氯化钠溶液加入其中, 密塞, 剧烈震荡 15 s, 静置分层后选取上清液<sup>[9]</sup>。

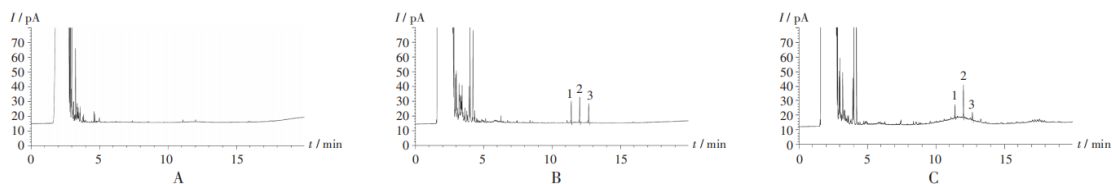
### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.00 软件分析, 符合正态分布计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间以  $t$  检验; 计数以  $(n, \%)$  表示, 组间以  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 系统适用性

分别选取一定量的空白对照溶液、供试品溶液以及混合对照品溶液, 进行脂肪酸价值化处理, 在上述色谱条件下完成相关的测定, 并对色谱图进行记录。对供试品溶液色谱进行分析发现, 在与对照品溶液色谱相应处出现了吸收峰, 并没有干扰到空白对照。具体情况如图 1 所示。



注: 1. 棕榈酸甲酯; 2. 十七烷酸甲酯; 3. 硬脂酸甲酯。A. 空白对照溶液; B. 混合对照溶液; C. 供试品溶液

图 1 气相色谱图

### 2.2 线性关系

分别选取 20 μL 以及 40 μL 的混合对照品溶液, 再分别选取 10、20、40、80 μL 以及 100 μL 的混合对照品储备液, 将上述溶液分别保存在含有 1 mL 二氯甲烷、2 mL 内标溶液的 20 mL 顶空瓶内, 进行脂肪酸甲酯化处理, 即系列混合对照品溶液。在上述色谱条件下完成相关的检测, 将各个待测成分的质量浓度当成纵坐标, 将各个待测成分峰面积 / 内标峰面积 × 内标质量浓度当成横坐标, 通过线性回归得到硬脂酸、棕榈酸的相关回归方程; 根据回归方程计算发现, 硬脂酸的质量浓度为 0.488~24.337 μg/mL, 棕榈酸的质量浓度为 0.375~18.806 μg/mL, 两者与各个待测成分峰面积 / 内标峰面积 × 内标质量浓度的平均值具有比较理想的线性关系。

### 2.3 确定定量限及检测限

共选取 2 份适量的供试品溶液, 分别加入 9、30 μL 混合对照品溶液, 进行脂肪酸甲酯化处理, 根据以上色谱条件完成相关测定, 检测限的质量浓度为信噪比 3 : 1, 定量限的质量浓度为信噪比 10 : 1。对检测限进行分析发现, 硬脂酸、棕榈酸均为 0.01 μg/mL, 而对定量限进行分析发现, 棕榈酸为 0.03 μg/mL, 硬脂酸为 0.04 μg/mL。

### 2.4 精密度试验

选取一定量的浓度为 2.0 μg/mL 的混合对照品溶液, 进行脂肪酸甲酯化处理, 按照上述色谱条件完成 6 次持续进样, 再对峰面积进行记录, 对各个待测成分的峰面积 / 内标峰面积 × 内标质量浓度值进行计算。对 RSD 结果进行分析发现, 棕榈酸为 0.99%, 硬脂酸为 0.87%, 结果显示仪器具有比较理想的精密度。

### 2.5 稳定性试验

选择一定量的供试品, 加入 30 μL 混合对照品储备液, 根据以上方法进行供试品溶液的制备, 再进行脂肪酸甲酯化处理, 放置在室温下, 根据上述色谱条件分别在 0、3、6、9、12、15、20、24 h 以及 48 h 完成各项测定, 对待测成分峰面积 / 内标峰面积 × 内标质量浓度值进行计算。对 RSD 结果进行分析发现, 硬脂酸为 1.23%, 棕榈酸则为 1.72%, 研究结果显示在室温环境下, 供试品溶液放置 48 h 内的稳定性比较理想。

### 2.6 重复性实验

选择 6 份适量的样品, 各加入 30 μL 混合对照品储备液, 再进行脂肪酸甲酯化处理, 根据以上方法完成供试品溶液的制备, 并根据色谱条件完成相关测定, 对硬脂酸、棕榈酸峰面积进行记录, 同时计算含量。对平均含量进行分析发现, 硬脂酸为 99.8 μg/mL, 棕榈酸为 103.1 μg/mL; 而从 RSD 方面分析发

现, 硬脂酸为 1.10%, 棕榈酸为 2.00%。结果显示该方法具有比较理想的重复性。

### 2.7 回收试验

选取 9 份样品, 将低浓度、中浓度以及高浓度的混合对照

品溶液分别加入其中, 根据以上方法完成供试品溶液的制备, 再进行脂肪酸甲酯化处理, 根据以上色谱条件完成相关的测定, 对峰面积进行计算, 同时对回收率进行计算。具体情况如表 1。

表 1 回收试验结果观察

加入量(μg)		测得量(μg)		回收率(%)		平均回收率(%)		RSD(%)	
棕榈酸	硬脂酸	棕榈酸	硬脂酸	棕榈酸	硬脂酸	棕榈酸	硬脂酸	棕榈酸	硬脂酸
44.23	57.37	43.52	60.48	98.47	102.08				
44.23	57.37	43.81	60.67	99.08	102.19				
44.23	57.37	46.07	57.62	100.42	100.87				
10.35	13.59	10.75	15.14	104.72	99.75				
10.35	13.59	10.53	14.66	101.65	100.94	105.58	102.38	6.63	3.15
10.35	13.59	10.75	14.08	104.73	97.65				
1.24	1.53	1.42	1.47	120.53	102.63				
1.24	1.53	1.31	1.54	109.53	106.77				
1.24	1.53	1.30	1.62	111.44	108.15				

### 2.8 样品定量测定

(1)提取试验: 选择一定量的样品, 每支分别加入 5 mL 浓度为 0.9% 的氯化钠溶液, 溶解后压盖密封, 在温度为 100°C 的烘箱中将其倒置, 进行 2 小时的烘烤处理, 然后将其放冷, 根据上述方法完成供试品溶液的制备, 再进行脂肪酸甲酯化处理, 根据上述色谱条件完成各项测定; 样品中分别含 0.05 μg/mL 的硬脂酸以及 0.04 μg/mL 的棕榈酸。

(2)迁移实验: 分别选取一定量的 3 批次样品, 分别放置 0 个月、3 个月、6 个月(放置条件为相对湿度 75%、温度 40°C)以及阴凉环境下放置 1 年; 根据上述方法完成供试品溶液的制备, 再进行脂肪酸甲酯化处理, 在上述色谱条件下完成各项测定。均没有检出硬脂酸、棕榈酸迁移。

## 3 讨论与结论

本文选择的测定对象是包装用覆膜丁基胶塞, 对于注射液艾司奥美拉唑钠来讲, 进入到药液中的硬脂酸、棕榈酸的迁移量应非常微量。本次试验中将烤箱温度设置为 100°C, 将样品倒置, 烘烤 2 h, 在这一极端条件下进行模拟试验, 结果表明硬脂酸与棕榈酸均发生迁移, 由此可见严密监测硬脂酸、棕榈酸的迁移情况就显得非常关键<sup>[10]</sup>。本文通过考察耐用性, 在时间存在差异的条件下, 由不同人员负责进行对照品溶液的制备, 结果发现色谱峰具有比较理想的分离情况, 无论是硬脂酸, 亦或者是棕榈酸均表现出比较理想的线性关系, 符合检测限的相关标准和要求<sup>[11]</sup>。

在开展加速试验时, 不仅选择了侧放、倒置的方法, 而且也进行了正立的方法, 结果发现硬脂酸、棕榈酸均没有发生迁移, 由此可见选择覆膜丁基胶塞, 能有效预防硬脂酸、棕榈酸的迁移, 其与药物具有比较理想的相容性, 在密封包装该药物时, 覆膜丁基胶塞具有比较理想的适用性<sup>[12]</sup>。

总之, 气相色谱法具有比较高的灵敏度。通过该方法能对注射液艾司奥美拉唑钠包装用的覆膜丁基胶塞中的硬脂酸、棕榈酸的迁移情况进行准确监测, 从而保证药品质量, 让其安全

性及治疗效果显著提高。

### 参考文献

- [1] 吴慧, 仪忠勋, 田霖, 等. 卤化丁基橡胶塞助剂润滑剂在羧酸类药物中迁移量的测定[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(10): 1419-1425.
- [2] 赵磊, 丁雪, 孙艳杰, 等. 柱前衍生-气相色谱法测定沙棘中脂肪酸的含量[J]. 特产研究, 2024, 46(04): 116-127.
- [3] 何亚芬, 余红, 张继红, 等. 基于气相色谱法的奇亚籽油脂肪酸指纹图谱构建及其掺伪鉴别[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(10): 251-260.
- [4] 王悦雯, 刘言. 多西他赛注射液在注射液用局部覆聚四氟乙烯膜溴化丁基橡胶塞中棕榈酸及硬脂酸迁移量的测定[J]. 天津药学, 2024, 36(01): 14-17.
- [5] 陆慧媛, 王利娟, 张炯恺, 等. 固相萃取-气相色谱法测定橄榄油中 4 种脂肪酸乙酯[J]. 色谱, 2023, 41(04): 359-365.
- [6] 赵苑余, 胡东平, 陈江. 模拟浸提-气相色谱法测定卤化丁基胶塞中 7 种硅氧烷[J]. 化学分析计量, 2024, 33(04): 37-43.
- [7] 周呈, 顾春思, 诸鸿未. 气相色谱法测定学生用品胶黏剂中水分含量的样品处理[J]. 化学分析计量, 2023, 32(10): 44-48.
- [8] 张晓芸, 孙星宇, 丁逸梅. 气相色谱法测定注射用雷替曲塞中甲基环硅氧烷[J]. 海峡药学, 2024, 36(01): 48-52.
- [9] 班璐, 于兰, 马玉玲, 等. 顶空-气相色谱法检测卤化丁基胶塞中的挥发性化合物[J]. 化学与生物工程, 2023, 40(10): 64-68.
- [10] 吴红洋. 药用胶塞中二甲基环体硅氧烷残留量及在药品中迁移量的测定[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(11): 1972-1979.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020 年版): 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 457-460.
- [12] 吴红洋, 李莎, 张璞, 等. 药用胶塞中抗氧剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚含量测定及迁移量研究[J]. 中国药业, 2022, 31(01): 63-66.