离心辅助液液萃取 - 气相色谱法测定丙戊酸钠缓释片中 17 种有关物质的含量

高丽琼，沈国芳*，林丽琴，王秀秀
（杭州市食品药品检验科学研究院，浙江杭州 310022）

摘要：建立了离心辅助液液萃取 - 气相色谱法测定丙戊酸钠（**1**）缓释片中 17 种有关物质含量。色谱柱采用 HP-FFAP 柱（0.32 mm×30 m×0.25 μm），采用氢火焰离子化检测器，程序升温，流速为 3.0 mL/min，进样口温度为 220 ℃，检测器温度为 300 ℃。结果显示，该方法能有效分离 17 种工艺杂质和降解杂质，检出限约为 0.25 μg/mL（0.005%）；并能检出 **1** 缓释片中的 2- 甲基戊酸和 2- 甲基 -2- 乙基戊酸。该方法解决了 **1** 缓释片因材料溶胀、无法分层导致难以检测的问题，可准确测定其中的有关物质含量，为 **1** 缓释片的质量控制及标准提高提供了参考。

关键词：离心辅助液液萃取；气相色谱法；丙戊酸钠缓释片；抗癫痫药；有关物质
中图分类号：R917；R971+.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)09-1203-08
引用：高丽琼，沈国芳，林丽琴，等．离心辅助液液萃取 - 气相色谱法测定丙戊酸钠缓释片中 17 种有关物质的含量［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(9)：1203-1210．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.012

Determination of 17 Related Substances in Sodium Valproate Sustained-release Tablets by Centrifugal Assisted Liquid-liquid Extraction Combined with Gas Chromatography

GAO Liqiong, SHEN Guofang*, LIN Linqin, WANG Xiuxiu
(*Hangzhou Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310022*)

ABSTRACT: A centrifugal assisted liquid-liquid extraction combine with gas chromatography method was established for the determination of 17 related substances in sodium valproate (**1**) sustained-release tablets. The HP-FFAP column (0.32 mm×30 m×0.25 μm) and the hydrogen flame ionization detector were used with programmed temperature. The flow rate was 3.0 mL/min, the inlet temperature was 220 ℃, and the detector temperature was 300 ℃. The results showed that the established method could effectively separate 17 process impurities and degradation impurities, with a detection limit of about 0.25 μg/mL (0.005 %). The impurities 2-methylvaleric acid and 2-methyl-2-ethylvaleric acid were detected in **1** sustained-release tablets by this method. This method solves the problem of difficult detection caused by material swelling and inability to dissociate in **1** sustained-release tablets and enables accurate determination of the related substances, providing a reference for the quality control and standard improvement.

Key Words: centrifugal assisted liquid-liquid extraction; gas chromatography; sodium valproate sustained-release tablet; antiepileptic drug; related substance

丙戊酸钠（sodium valproate，**1**）是广谱抗癫痫药，通过竞争性抑制 γ- 氨基丁酸转移酶，提高脑内 γ- 氨基丁酸的含量，从而抑制神经元异常放电[1]。**1** 缓释片主要用于治疗各种癫痫、双相情感障碍，以及其他神经系统疾病[2—7]。癫痫患者需要长期服药，

收稿日期：2025-01-23
基金项目：国家药典委员会药品标准制修订研究课题（2022H004/2022H029）、2021 年国家药品抽检（监督函〔2022〕71 号）、浙江省药品监管系统科技计划资助项目（2024001/2024025）
作者简介：高丽琼，硕士，主管中药师，从事药品质量控制研究。
通信作者：沈国芳，硕士，副主任药师，从事药品分析研究与开发。

不能擅自停药或减量。因此，为保证药品质量，应对 **1** 缓释片中的杂质进行研究[8—13]。

目前，该品种收载于 ChP 2020 年版（以下简称“ChP 2020”）二部。前期研究中按照药典收载的色谱条件和样品配制方法，探索潜在的 17 种杂质（表 1）的紫外吸收信号响应情况和分离情况。结果显示，在该液相色谱系统中，杂质 K（**14**）和 **1** 的保留时间完全重叠，达不到分离要求；**1** 的部分潜在杂质，如 3- 庚酮（**4**）等 7 种有关物质在该色谱条件下的紫外吸收不明显或无吸收，色谱图中未见对应色谱峰。并且，配制的 17 种杂质限度溶液（0.1%），仅有 4 种物质有信噪比 3 以上的响应。因此，采用 HPLC 法测定 **1** 缓释片中有关物质的含量存在局限性。经查阅，有文献[14]采用 GC 法测定 **1** 缓释片中的 10 种有关物质，提取方法为乙腈超声提取，未检出特殊杂质，总杂小于 0.03%，**1** 及相关杂质均以钠盐形式存在。但由于溶解度问题，采用乙腈超声提取也存在一定局限性。

由于 **1** 缓释片所用的材料没有挥发性且会发生溶胀，常规萃取并不能实现杂质的提取。本试验首次采取离心管作为萃取容器，将 **1** 样品用水溶解并加稀硫酸酸化，使 **1** 转变为具有挥发性的丙戊酸（**2**），再结合药典收载的 **1** 原料药中有关物质的检测方法，通过优化气相色谱参数以排除辅料硬脂酸镁的干扰，建立了离心辅助液液萃取 - 气相色谱法测定 **1** 缓释片中的 17 种有关物质（**3** ～ **19**），以期为 **1** 缓释片中有关物质的控制研究提供参考。

1　仪器与试药

7890B 型气相色谱仪（美国 Agilent 公司）；LC-20AD 型液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；XP205 型电子天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司）。

1 缓释片（2021 年全国评价性抽验样品，共 49 批次，其中企业 A 8 批次，企业 B 39 批次，企业 C 2 批次），空白辅料及硬脂酸镁均由抽验样品生产企业提供；**2** 对照品（含量 99%，批号 C11656815）、**9** 对照品（含量 99.5%，批号 C11398603）、**14** 对照品（含量 95%，批号 C12821129）均购于上海麦克林生化科技股份有限公司；**3** 对照品（含量 99.2%，批号 163896）、**4** 对照品（含量 99.4%，批号 136830）、**11** 对照品（含量 99.2%，批号 G1031566）、**12** 对照品（含量 97.0%，批号 159402）均购于德国 Dr. Ehrenstorfer 公司；**5** 对照品（含量 99.1%，批号 110-59-8）、**6** 对照品（含量 98.98%，批号 13-RCD-20-2）、**10** 对照品（含量 99.0%，批号 3-MJS-166-1）、**13** 对照品（含量 98.98%，批号 159402）、**15** 对照品（含量 98.77%，批号 3-ALN-177-2）、**16** 对照品（含量 98.93%，批号 1-LIJ-87-2）均购于加拿大 TRC 公司；**7** 对照品（USP，含量 99.5%，批号 21AN1085-WA-01）；**8** 对照品（含量 99.7%，批号 1009843）、**17** 对照品（含量 99.8%，批号 116849）、**19** 对照品（含量 100.0%，批号 132019）均为英国 LGC 标准品；**18** 对照品（加拿大 TLC 公司，含量 99.8%，批号 2477-066A5）；正庚烷（德国默克公司，色谱级，批号 11224090227）。

2　方法与结果

2.1　色谱条件

2.1.1　本研究建立的 GC 法

色谱柱 HP-FFAP 柱（0.32 mm×30 m×0.25 μm）；检测器　氢火焰离子化检测器；检测器温度 300 ℃；柱温 程序升温，起始温度为 80 ℃，维持 5 min，以 5 ℃ /min 的速率升温至 150 ℃，以 3 ℃ /min 的速率升温至 190 ℃，再以 15 ℃ /min 的速率升温至 230 ℃，维持 10 min；载气 氮气；载气流速 3.0 mL/min；分流比 10 ∶ 1；进样量 1 μL；进样口温度 220 ℃。

2.1.2　ChP 2020 收载的 1 缓释片有关物质测定法（HPLC 法）

色谱柱 SB C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.01 mol/L 磷酸二氢钠溶液和乙腈（体积比 70 ∶ 30，用磷酸调至 pH 2.2），等度洗脱；流速 1.5 mL/min；柱温 45 ℃；检测波长 210 nm；进样量 50 μL。

2.2　溶液配制

2.2.1　GC 法溶液配制

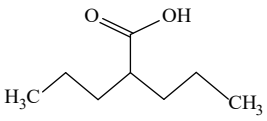
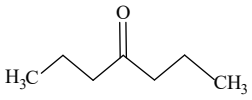
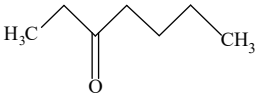
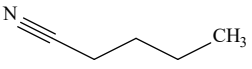
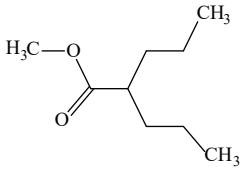
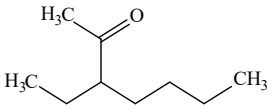
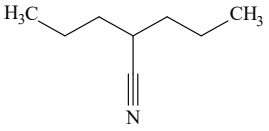
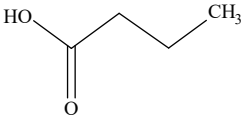
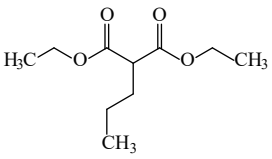
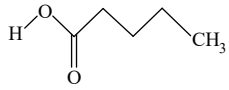
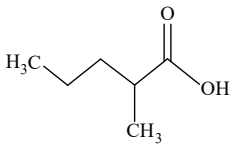
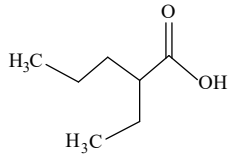
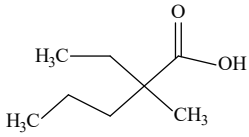
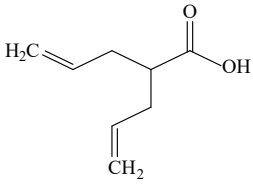
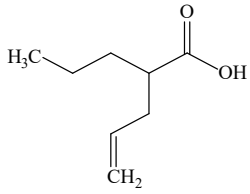
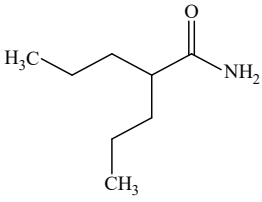
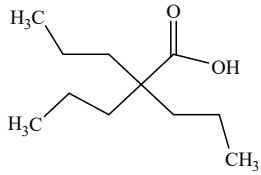
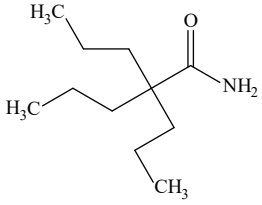
空白溶液：正庚烷。

混合对照品溶液：取 **2** ～ **19** 对照品各约 20 mg，置同一量瓶中，用正庚烷溶解并稀释制成 **2** ～ **19** 质量浓度均约为 1、2、4、8、12、16、20 μg/mL 的混合对照品溶液（7 个浓度梯度）。

供试品溶液：称取 **1** 缓释片细粉适量（约相当于含 **1** 0.5 g），精密称定，置 50 mL 聚乙烯离心管中，加入水 10 mL，立即剧烈振摇使 **1** 溶解，然后加入

表 1 2 及有关物质的化学信息 [1)]

Tab.1 Chemical Information on **2** and the Related Substances

编号	化合物名称	化学结构式	CAS 号	EP	USP
2	丙戊酸		99-66-1	—	—
3	4- 庚酮		123-19-3	未收录	未收录
4	3- 庚酮		106-35-4	未收录	未收录
5	正戊腈		110-59-8	杂质 H	未收录
6	丙戊酸甲酯		22632-59-3	未收录	未收录
7	3- 乙基 -2- 庚酮		6137-09-3	未收录	未收录
8	2- 丙基戊腈		13310-75-3	杂质 I	未收录
9	丁酸		107-92-6	未收录	未收录
10	丙基丙二酸二乙酯		2163-48-6	未收录	未收录
11	正戊酸		109-52-4	杂质 A	未收录
12	2- 甲基戊酸		97-61-0	杂质 L	未收录
13	2- 乙基戊酸		20225-24-5	杂质 B	未收录
14	2- 甲基 -2- 乙基戊酸		5343-52-2	杂质 K	杂质 K
15	2- 烯丙基 -4- 戊烯酸		99-67-2	未收录	杂质 A（曾收录）
16	2- 丙基 -4- 戊烯酸		1575-72-0	未收录	未收录
17	2- 丙戊酰胺		2430-27-5	杂质 F	未收录
18	2,2- 双正丙基戊酸		52061-75-3	杂质 D	未收录
19	2,2- 双丙基戊酰胺		52061-73-1	杂质 G	未收录

注：[1)] 上述有关物质（**3** ～ **19**）均未被 ChP 2020 收录。

1 mol/L 稀硫酸溶液 5 mL，剧烈振摇，摇匀，加入正庚烷 25 mL，剧烈振摇 2 min，离心（6 000×*g*）10 min，取上清液；下层继续加入正庚烷 25 mL 重复提取 2 次；合并 3 次提取所得的正庚烷提取液，置 100 mL 量瓶中，加正庚烷定容，摇匀。

辅料溶液：按处方比例称取缓释片辅料，取细粉约 0.5 g，精密称定，置 50 mL 聚乙烯离心管中，自“加入水 10 mL，立即剧烈振摇”步骤开始，同上操作，即得。

2.2.2 HPLC 法的溶液配制

供试品溶液：精密称取 **1** 缓释片细粉适量（约相当于 **1** 0.8 g），置 100 mL 量瓶中，加入乙腈 20 mL，振摇 5 min，加 PBS（pH 6.8）约 50 mL，振摇 1 h 使 **1** 溶解，用 PBS（pH 6.8）定容，摇匀，过滤，取续滤液即得。

对照溶液：精密量取供试品溶液 1 mL，置 200 mL 量瓶中，用 PBS（pH 6.8）定容，摇匀。

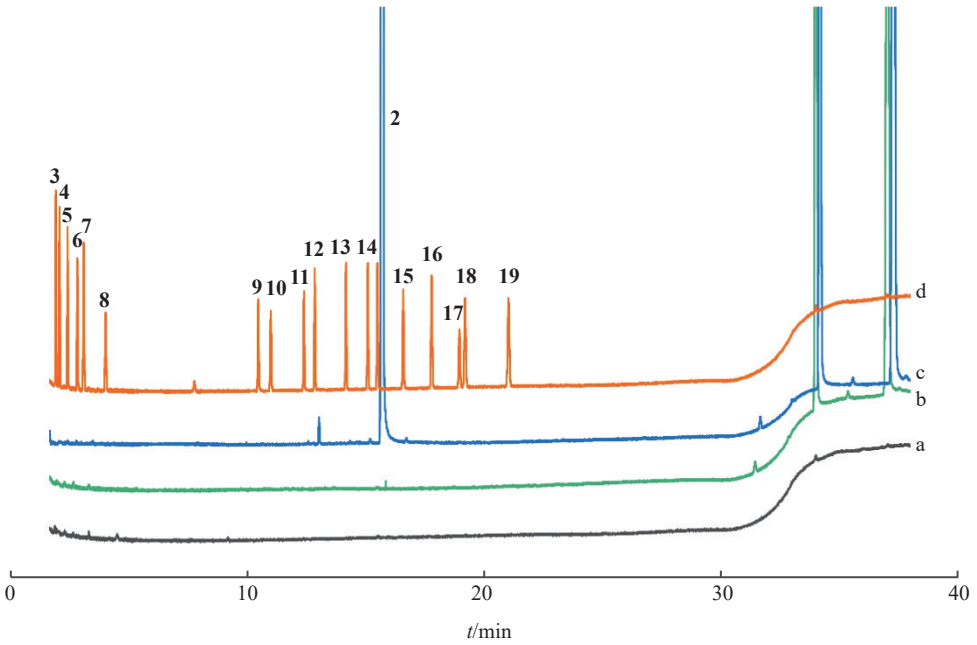
2.3 方法学验证

2.3.1 专属性试验

取“**2.2.1**”项下 4 μg/mL 的混合对照品溶液、空白溶液、辅料溶液、供试品溶液，按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果显示，混合对照品溶液各峰间分离度均大于 1.5，理论塔板数均大于 5 000，各杂质峰面积的 RSD（*n*=6）均小于 2%，表明系统适用性良好。空白及辅料均不干扰 **1** 及其有关物质的测定，表明本法的专属性良好。色谱图如图 1 所示。

2.3.2 强制降解试验

取 **1** 缓释片细粉适量（约相当于 **1** 0.5 g），共 6 份，精密称定，分别置 20 mL 顶空瓶中，进行如下操作。①酸（热）破坏性试验：加入 1 mol/L 盐酸 2 mL，于 105 ℃放置 3 d，取出放冷，加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液 2 mL；②碱（热）破坏性试验：加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液 2 mL，于 105 ℃放置 3 d，取出放冷，加入 1 mol/L 盐酸 2 mL；③氧化（热）破坏性试验：加入过氧化氢溶液（30%）1 mL，于 105 ℃放置 3 d，取出放冷；④高温破坏性试验：加入水 2 mL，于 105 ℃放置 3 d，取出放冷；⑤光破坏性试验：加入水 2 mL，用紫外光照射 3 d，取出放冷；⑥氧化破坏性试验：加入过氧化氢溶液（30%）1 mL，室



a—空白溶液；b—辅料溶液；c—供试品溶液；d—混合对照品溶液。

图 1　专属性试验 GC 图谱

Fig.1　GC Chromatograms of the Specific Test

温放置 3 d。所得破坏性试验样品照“**2.2.1**”项下供试品溶液配制方法处理，各取适量，照“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定。

结果如图 2 所示，**1** 缓释片在酸（热）、氧化、高温及光破坏性试验条件下均较稳定；仅在非常剧烈的氧化（热）、碱（热）破坏性试验条件下产生 **3**、**4**、**9** 等杂质；各有关物质峰之间，以及与新产生的杂质峰之间均能完全分离。

2.3.3 线性关系和响应因子考察

取“**2.2.1**”项下混合对照品溶液，照“**2.1.1**”项下色谱条件进行测定，记录峰面积。以峰面积（*A*）为纵坐标、质量浓度（*c*）为横坐标，绘制标准曲线。结果如表 2 所示，**2** ～ **19** 在相应质量浓度范围内线性关系良好。

2.3.4 定量限与检测限考察

取“**2.2.1**”项下 1 μg/mL 的混合对照品溶液，用正庚烷逐步稀释，按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，以信噪比 10 ∶ 1、3 ∶ 1 分别计算定量限与检测限。结果显示，17 种有关物质的定量限分别约为 0.5 μg/mL（相当于主成分的 0.01%），检测限分别约为 0.25 μg/mL（相当于主成分的 0.005%）。

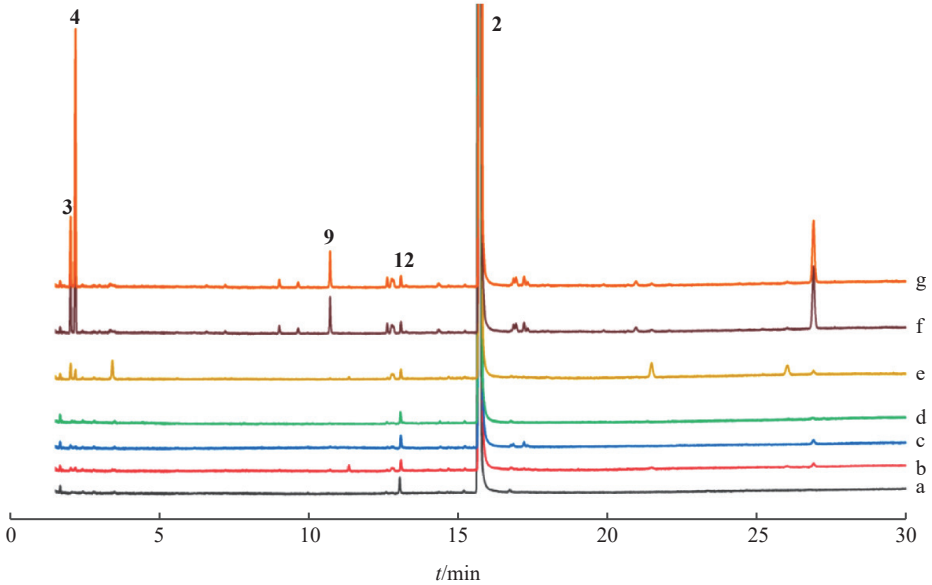
2.3.5 准确度试验

精密称取 **3** ～ **19** 对照品各约 20 mg，置同一 100 mL 量瓶中，加正庚烷溶解并定容，摇匀，作

表 2 2 及 17 种有关物质的线性试验结果

Tab.2 Linearity Test Results of **2** and 17 Related Substances

化合物编号	标准曲线	相关系数	响应因子	线性范围 /(μg·mL^{-1})
2	A=1.404 0c+0.802 4	0.999 4	—	1.04 ～ 20.7
3	A=1.503 0c+0.263 4	0.999 9	1.07	1.15 ～ 22.9
4	A=1.490 7c+0.170 8	1.000 0	1.06	1.08 ～ 21.5
5	A=1.532 3c − 0.013 9	1.000 0	1.09	0.94 ～ 18.8
6	A=1.295 5c+0.149 0	0.999 8	0.92	1.06 ～ 21.1
7	A=1.655 4c+0.170 1	1.000 0	1.18	0.98 ～ 19.6
8	A=1.728 5c+0.288 2	0.999 4	1.22	0.60 ～ 12.0
9	A=0.965 5c − 0.143 2	1.000 0	0.69	1.07 ～ 21.3
10	A=1.046 0c+0.210 1	0.999 9	0.74	1.00 ～ 20.0
11	A=1.057 1c+0.025 2	1.000 0	0.75	0.99 ～ 19.7
12	A=1.230 8c+0.040 9	0.999 9	0.88	1.07 ～ 21.4
13	A=1.319 0c+0.039 4	1.000 0	0.94	1.05 ～ 21.0
14	A=1.330 2c+0.100 3	1.000 0	0.95	1.06 ～ 21.2
15	A=1.212 6c+0.012 1	0.999 7	0.86	0.97 ～ 19.3
16	A=1.270 2c+0.148 9	0.999 4	0.90	1.04 ～ 20.7
17	A=0.874 7c+0.235 5	0.999 0	0.62	1.03 ～ 20.5
18	A=1.534 1c+0.209 7	0.999 9	1.09	1.00 ～ 20.0
19	A=1.612 1c+0.257 8	0.999 5	1.15	1.04 ～ 20.8



a—未破坏样品；b—高温破坏性试验样品；c—氧化破坏性试验样品；d—光破坏性试验样品；e—酸（热）破坏性试验样品；f—碱（热）破坏性试验样品；g—氧化（热）破坏性试验样品。

图 2 强制降解试验 GC 图谱

Fig.2 GC Chromatograms of the Stressing Test

为对照品加标贮备溶液。取 **1** 缓释片细粉适量（约相当于 **1** 0.5 g），共 6 份，精密称定，分别加入上述对照品加标贮备液 2.5 mL，摇匀，按“**2.2.1**”项下供试品溶液配制方法制备，按“**2.1.1**”项下方法进行测定，以外标法计算回收率，结果如表 3 所示。

表 3　17 种有关物质的加样回收率试验结果（*n*=6）

Tab.3　Recovery Test Results of 17 Related Substances（*n*=6）

化合物编号	企业 A 样品（批号 201103JB）		企业 B 样品（批号 AHG0387）	
	回收率 /%	RSD/%	回收率 /%	RSD/%
3	111.1	3.33	104.2	3.87
4	111.8	1.99	105.6	4.50
5	109.5	6.28	104.5	7.70
6	109.2	4.60	104.1	3.70
7	110.3	2.88	105.5	4.89
8	116.4	4.66	107.1	6.30
9	77.8	8.11	72.0	4.93
10	114.6	3.75	108.0	6.70
11	105.3	6.53	102.4	5.26
12	117.8	2.93	107.8	6.93
13	119.3	3.50	109.41	3.08
14	119.1	2.99	107.4	4.90
15	117.4	3.61	111.9	4.37
16	113.9	1.21	102.3	0.78
17	85.6	1.17	83.2	1.22
18	109.3	4.57	100.3	5.85
19	116.2	1.42	114.2	1.33

2.3.6　稳定性试验

取企业 A 样品（批号 191222JA），按“**2.2.1**”项下方法制备供试品溶液，分别于室温及冰箱冷藏（放置 0、12、24、48 h）保存，按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，记录峰面积并按外标法计算含量。结果显示，各杂质含量基本稳定，无新杂质出现。供试品溶液中含量较高的杂质 **12** 和总杂含量的 RSD（*n*=4）均小于 3%，表明供试品溶液在 48 h 内稳定。

2.3.7　重复性试验

取企业 A 样品（批号 191222JA），按“**2.2.1**”项下方法制备供试品溶液，共 6 份，按“**2.1.1**”项下方法进行测定，记录各色谱峰峰面积。结果显示，**12** 及总杂含量的 RSD（*n*=6）均小于 3%，表明方法重复性良好。

2.3.8　耐用性试验

取企业 A 样品（批号 191222JA），按“**2.2.1**”项下方法制备供试品溶液，并取“**2.2.1**”项下混合对照品溶液及供试品溶液，按“**2.1.1**”项下色谱条件，以不同色谱柱［DB FFAP 柱（0.32 mm×30 m×0.25 μm）、HP FFAP 柱（0.32 mm×30 m×0.25 μm）、InertCap FFAP 柱（0.32 mm×30 m×0.25 μm）］、不同柱起始温度（78、80、82 ℃）、不同流速（2.8、3.0、3.2 mL/min）进行分析。结果显示，当以上条件发生变化时，各色谱峰均符合耐用性试验的要求，测得各成分含量的 RSD（*n*=3）均小于 3%。

2.4　样品测定结果

将收集的 49 批次 **1** 缓释片，按“**2.2**”项下方法制成供试品溶液，再按“**2.1.1**”项下 GC 色谱条件和“**2.1.2**”项下 HPLC 色谱条件进样测定，分别采用外标法及自身对照法计算各杂质的量。2 种方法的测定结果如表 4 所示。ChP 2020 收录的 HPLC 方法未检出任何杂质；新方法检出 **12** 及 **14**，总杂最大为 0.14%，检出能力优于 HPLC 方法。各来源样品中有关物质含量均符合 ChP 2020 规定的限度。

2.5　同企业来源的 **1** 原料药与 **1** 缓释片的杂质比较

对收集到的 2 个生产企业的原料药，照“**2.1.1**”项下方法进行有关物质测定，结果如表 5 所示。对比表 4 和 5 可见，制剂中的杂质主要来源于原料药，原料药中检出的主要杂质含量比缓释片低，推测是制剂生产过程导致有关物质增加，因此改进工艺有助于企业提升产品质量。

3　讨论

3.1　前处理的优化

3.1.1　提取溶剂的考察

缓释片中的骨架材料加水后会膨胀，采用分液漏斗进行液液萃取时无法分层，因此本研究采用离心管作为萃取装置，辅助液液萃取来提取 **2** 及其有关物质。**2** 及大部分有关物质均难溶于水，易溶于正庚烷、二氯甲烷等有机溶剂。离心后取用上层有机溶剂较为方便，因此分别采用密度比水小的正庚烷、乙醚、正己烷 3 种溶剂进行提取试验研究。结果显示，

表 4 49 批 1 缓释片的有关物质测定结果 /%

Tab.4 Determination Results of the Related Substances in 49 Batches of **1** Sustained-release Tablets/%

生产企业	批号	**12**		**14**		总杂		生产企业	批号	**12**		**14**		总杂	
		新方法(GC)	ChP 2020(HPLC)	新方法(GC)	ChP 2020(HPLC)	新方法(GC)	ChP 2020(HPLC)			新方法(GC)	ChP 2020(HPLC)	新方法(GC)	ChP 2020(HPLC)	新方法(GC)	ChP 2020(HPLC)
A	191222JA	0.08	未检出	未检出	未检出	0.10	未检出	B	AHG0667	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
A	200414JB	0.04	未检出	未检出	未检出	0.14	未检出	B	AHG0699	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
A	200414JB	0.04	未检出	未检出	未检出	0.08	未检出	B	AHG0711	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
A	201024JA	0.02	未检出	未检出	未检出	0.09	未检出	B	AHG0726	未检出	未检出	0.01	未检出	0.03	未检出
A	201026JB	0.01	未检出	未检出	未检出	0.09	未检出	B	AHG0727	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
A	201026JB	0.01	未检出	未检出	未检出	0.08	未检出	B	AHG0728	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
A	201103JB	0.01	未检出	未检出	未检出	0.04	未检出	B	AHG0729	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
A	201103JB	0.01	未检出	未检出	未检出	0.04	未检出	B	AHG0750	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
B	AHG0247	未检出	未检出	0.02	未检出	0.02	未检出	B	AHG0752	未检出	未检出	0.02	未检出	0.03	未检出
B	AHG0387	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	AHG0754	未检出	未检出	0.02	未检出	0.02	未检出
B	AHG0406	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	AHG0758	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
B	AHG0419	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	AHG0784	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
B	AHG0489	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	AHG0790	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
B	AHG0490	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	AHG0794	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
B	AHG0490	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	BHG0013	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
B	AHG0541	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出	B	BHG0015	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
B	AHG0584	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出	B	BHG0017	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
B	AHG0609	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	BHG0044	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
B	AHG0614	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	BHG0150	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出
B	AHG0615	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	BHG0158	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
B	AHG0621	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	BHG0159	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出
B	AHG0646	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	B	BHG0160	未检出	未检出	0.01%	未检出	0.01	未检出
B	AHG0650	未检出	未检出	0.01	未检出	0.02	未检出	C	6MS2223	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
B	AHG0659	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出	C	6MT1214	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
B	AHG0661	未检出	未检出	0.01	未检出	0.01	未检出								

表 5 1 原料药中有关物质的测定结果 /%

Tab.5 Determination Results of Related Substances in **1** Bulk Drug/%

企业	**12**	**14**	总杂
A	0.01	未检出	0.01
B	未检出	0.01	0.01

17 种杂质中有 16 种杂质提取回收率均在 80%以上，提取较完全，仅杂质 **9** 的回收率较低。乙醚的提取回收率较高，但乙醚中存在较多干扰杂质，且缓释片中未检出杂质 **9**，因此选择正庚烷为提取溶剂。

3.1.2 称样量的考察

分别称取约相当于 **1** 0.3、0.5、0.7 g 的缓释片细粉进行测定，结果显示，取样量大于 0.5 g 时易结块、不易分散，气相色谱法测得的数据也显示不均匀，部分样品提取不完全，因此确定缓释片称样量为 0.5 g。

3.1.3 稀硫酸体积的考察

称取约相当于 **1** 0.5 g 的缓释片细粉，共 5 份，分别加入 1 mol/L 稀硫酸溶液 0、1、3、5、7 mL，考察 **2** 和有关物质的提取情况。结果显示：不加酸时仅提取游离 **2**，提取不完全；当稀硫酸的加入体积大于 1 mL，**2** 提取基本完全，因此参照 ChP 2020 方法加入 1 mol/L 稀硫酸溶液 5 mL。

3.2 色谱条件的优化

照 ChP 2020 方法检查 **1** 片时，发现辅料硬脂酸镁会残留到下一针，干扰有关物质的测定。因此，本研究建立 GC 法时优化了升温程序，通过升高最高温度和维持时间，可排除硬脂酸镁的干扰。

3.3 系统适用性溶液的确定

建立了离心辅助液液萃取 - 气相色谱法测定 **1** 缓释片中 17 种有关物质含量，该法能有效提取有关物质，检测限低，能批量处理样品，可用于 **1** 缓释

片的质量控制。从系统适用性试验结果可见，主峰 **2** 与有关物质 **14** 和 **15** 的分离情况能够反映色谱系统性能。因此，在实际样品检测时，配制系统适用性溶液时可只加入 **14** 和 **15**。

参考文献：

[1] 杨　炯, 张明华, 耿　淼, 等. 丙戊酸钠抗癫痫疗效相关枢纽基因鉴定 [J]. 中国药理学通报, 2022, **38**(9): 1408-1415.

[2] 韦亮亮. 丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双相情感障碍躁狂发作患者的临床疗效及对认知功能的影响 [J]. 当代医学, 2022, **28**(6): 171-173.

[3] 杨　念. 丙戊酸钠缓释片联合通窍定痫汤治疗癫痫患者的临床疗效及其对睡眠质量的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, **15**(6): 81-83.

[4] 邱玲玲, 宋　扬, 王　亮. 丙戊酸钠缓释片联合盐酸齐拉西酮治疗双相情感障碍躁狂发作的临床疗效 [J]. 中国现代药物应用, 2021, **15**(19): 175-177.

[5] 王　亮. 丙戊酸钠缓释片联合碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作患者的效果 [J]. 中国医药指南, 2021, **19**(12): 77-78.

[6] 林　岚, 王晓燕, 杨　淑, 等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, **27**(33): 4634-4637.

[7] 李学超, 王建忠, 张冬艳, 等. 左乙拉西坦联合丙戊酸钠或地西泮预防小儿热性惊厥反复发作的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, **27**(29): 4106-4109.

[8] 韦林洪, 陈丽萍, 郭　静, 等. 高效液相色谱法测定地塞米松及有关物质 [J]. 分析试验室, 2019, **38**(12): 1454-1458.

[9] 肖　江, 王　辉, 帅海涛, 等. 高效液相色谱法检测对乙酰氨基酚片中有关物质 [J]. 中国药业, 2022, **31**(21): 55-59.

[10] 胡泽锴, 罗　嫄. HPLC 加校正因子的主成分自身对照法测定呋塞米片中有关物质的含量 [J]. 药物分析杂志, 2022, **42**(8): 1433-1439.

[11] 于彩霞, 杨丽娜, 夏林涛, 等. HPLC 法测定盐酸妥洛特罗中的有关物质 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(8): 1186-1191.

[12] 刘　茜, 宋冬梅, 江文明, 等. 雷贝拉唑钠肠溶片有关物质的检测方法研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 1018-1026.

[13] 陈冬华, 李智颖, 黄　丹, 等. 瑞格列奈片有关物质检查的研究 [J]. 药物分析杂志, 2022, **42**(4): 676-683.

[14] 陈　爽, 楼永军. GC 测定丙戊酸钠缓释片的有关物质 [J]. 中国现代应用药学, 2018, **35**(7): 998-1000.