



•综合医学•

气相色谱法测定羧甲基淀粉钠中乙酸乙酯的残留量

赵志辉 王建明 曹旺华

(石药集团欧意药业有限公司 河北石家庄 050051)

摘要:建立气相色谱法测定药用辅料羧甲基淀粉钠中乙酸乙酯残留量的方法。**方法:**采用顶空气相色谱法,以水为溶剂,色谱柱为 DB-1301 石英毛细管柱,柱温 80℃,检测器为氢火焰离子化检测器,检测器温度为 250℃,进样口温度为 150℃。**结果:**乙酸乙酯的检测浓度的线性范围为 0.025~2.0mg·mL⁻¹ (R=0.9999) 样品中乙酸乙酯残留量均符合 ICH Q3 的限度要求。**结论:**本方法简单、准确、灵敏度高、重复性好,可用于羧甲基淀粉钠中残留量的测定。

关键词:羧甲基淀粉钠;乙酸乙酯;残留量;气相色谱法

中图分类号: R256.12

文献标识码: A

文章编号: 1009-5187 (2018) 14-276-02

羧甲基淀粉钠 (Carbonyl methyl starch) 广泛用于医药中。可作为高效崩解剂和不溶性药物和可溶性药物片剂的赋形剂。根据 ICH 的指导原则和 USP<467>的相关规定,参考相关文献[3, 4],采用顶空气相色谱法测定乙酸乙酯溶剂,以水为溶剂。结果表明,该方法简便、准确、灵敏、重现性好,可用于羧甲基淀粉钠中残留有机溶剂乙酸乙酯的测定。

1. 仪器与试剂

列出本次验证所需试剂,对照品和样品名称,级别(纯度)和批号。所用试剂,对照品和样品都符合实验要求。

表 1 试剂名称、来源、批号及纯度详情

试剂	来源	批号	级别(纯度)
乙酸乙酯	天津永大化学试剂开发中心	20060508	含量: 99.5%
羧甲基淀粉钠	ROQUETTE	E110	N/A

2. 方法与结果

2.1 方法

2.1.1 溶液配制:

对照品溶液:精密称取乙酸乙酯 1.00mg,置 100ml 容量瓶中,用水定容,混匀。吸取 5.0ml 此溶液转移至 50ml 容量瓶中,用水稀释定容,摇匀,即得。浓度为 0.1mg/ml。

吸取 5.0ml 对照品溶液至 20ml 顶空进样瓶中,压盖密封。

供试品溶液:精密称定 0.1g 样品置 20ml 顶空进样瓶,加入 5.0ml 的水混和均匀,压盖密封。

空白溶液:吸取 5.0ml 的水置 20ml 顶空进样瓶中,压盖密封。

2.1.2 GC 条件:

色谱柱: DB-1301, 30m×0.53mm, 膜厚 1.0μm

顶空进样器: 炉温: 80℃; 定量环温度: 100℃; 传输线温度: 140℃; 加压时间: 1 分钟

加热时间: 60 分钟; 循环时间: 25 分钟; 进样量: 1ml

气相条件: 载气: 氮气,

载气流速: 2.0ml/min;

进样温度: 140℃ 分流比: 1: 10

柱温程序设定如下:

初始 60℃ 保持 10 分钟,以 40℃/分钟的升温速度升温至 200℃, 200℃ 保持 2 分钟。

检测器: 氢火焰离子检测器 (FID)

检测温度: FID 300℃ (氢气: 30ml/min; 空气: 300.0ml/min,

尾吹: 20ml/min)

2.1.3 操作程序:

按照上述条件建立色谱系统,取空白溶液,对照品溶液和供试品溶液进样,记录乙酸乙酯峰面积。

2.1.4 系统适用性:

对照品溶液六次进样,记录主峰的响应值,乙酸乙酯的峰面积的 RSD≤20%。

2.1.5 按照下列公式计算各残留溶剂的百分含量:

残留溶剂 (%) = $\frac{Asam \times Wstd \times P \times 1/100 \times 5/50 \times 5/50}{Astd \times Wsam \times 1/5} \times 100\%$

则计算公式为

$$\frac{Asam \times Wstd \times 5 \times P \times 5 \times 10^6}{Astd \times Wsam \times 100 \times 50 \times 50}$$

备注: 残留溶剂的含量,用 ppm 表示

Asam: 供试品溶液中相应溶剂的峰面积,

Astd: 对照品溶液中相应溶剂的峰面积平均值

Wstd: 相应溶剂对照品重量, g;

Wsam: 样品称样量, g;

P: 溶剂对照品含量;

2.2 系统精密度试验

试验过程: 对照品溶液连续进样 6 次,考察各溶媒的峰面积的相对标准偏差。

接受标准: RSD≤20% (乙酸乙酯);

试验数据: 系统精密度实验数据

表 3 系统精密度实验数据

进样针数	1 针	2 针	3 针	4 针	5 针	6 针	平均峰面积	RSD%
乙酸乙酯峰面积	507.195	516.687	518.615	518.949	522.864	510.026	515.723	1

试验结论: 由上表可得,对照品溶液连续进样 6 次测得溶媒峰面积的 RSD 均符合要求。

2.3 乙酸乙酯线性及线性范围试验

试验过程: 按乙酸乙酯规定限度的 2%-200%范围,乙酸乙酯的范围为 100ppm 到 10000ppm (2μg/ml 到 200μg/ml),配制系列浓度的对照品溶液,进行测定。每个浓度水平分别测定 1 次,得到乙酸乙酯的

峰面积与其浓度 (单位: μg/mL) 的函数曲线,并计算斜率和截距,以及相关系数。

接受标准: 给出乙酸乙酯与其浓度 (单位: μg/mL) 的函数曲线 (其中 X 为样品溶液中含有乙酸乙酯的浓度, Y 为测试溶液峰面积),斜率和截距; 相关系数为 R≥0.99。

(下转第 279 页)



•综合医学•

3.讨论

近几年来,临床已广泛应用经皮椎体成形术,且在治疗椎体血管瘤、骨质疏松性骨折等疾病上取得了显著疗效。此手术方式与切开复位椎弓根螺钉内固定、保守治疗等方式比较,具有风险性低、创伤性小、疼痛缓解速度快等优势[2]。但经皮椎体成形术也存在手术并发症,如骨水泥中毒、加大周围椎体骨折风险性、骨水泥渗漏等,较为常见的为骨水泥渗漏。针对发生骨水泥渗漏的原因,不仅与手术适应症、选择骨水泥材料、手术操作者经验等有关,且与手术方式存在关系。

经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折需满足手术适应症:①骨质疏松;②单纯性骨折,椎管无狭窄,椎体压缩程度 $<2/3$ [3],脊髓无压迫症状。此外,有学者认为椎体后缘存在骨折也可以进行手术,只要选择手术方式较为合理,推注骨水泥时机和注射量得当,术后或许存在骨水泥渗漏状况,但引发神经压迫性症状的几率较小[4]。目前该观点尚未得到广泛认可及专家共识,手术中仍应坚持以骨水泥无渗漏、无神经压迫及损伤为标准。单侧组手术时间低于对照组,分析其原因,多因操作过程中需考虑患者手术耐受程度和精神状态,而穿刺双侧椎弓根和灌注骨水泥,不宜同时操作,进而双侧组手术时

间有所延长。但为确保疗效,撑开患椎高度有限,或弥散欠佳、骨水泥填充,需从对侧穿刺、骨水泥填充、撑开复位,可按照实际状况确定。综上,双侧与单侧高黏度骨水泥经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折疗效相当,但单侧手术方式可缩短手术时间,降低术后并发症,临床可根据患者实际状况确定治疗方案。

参考文献:

- [1]宋仁谦,周英杰,赵刚,等.高黏度骨水泥经皮椎体成形术与经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的临床疗效观察[J].中国矫形外科杂志,2016,24(8):692-696.
- [2]吴四军,刘正,姚洪春,等.应用高黏度骨水泥 PVP 治疗骨质疏松性椎体压缩骨折与传统 PKP 的临床疗效比较[J].中华骨科杂志,2017,37(2):74-79.
- [3]唐冲,吴四军,刘正,等.高黏度骨水泥经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的疗效分析[J].中国脊柱脊髓杂志,2017,27(8):720-726.
- [4]薛威.单侧与双侧经皮穿刺椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折疗效比较[J].新乡医学院学报,2017,34(1):69-71.

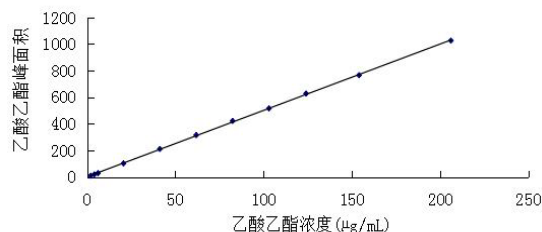
(上接第 276 页)

试验数据:线性方程 $Y=4.990X+2.347$, 相关系数 0.9999

表 4 乙酸乙酯线性及线性范围实验数据

溶液编号:	L1	L2	L3	L4	L5	L6
浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	206	154	124	103	82.4	61.8
乙酸乙酯峰面积	1025.344	765.479	627.518	515.914	421.551	314.884
溶液编号:	L7	L8	L9	L10	L11	
浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	41.2	20.6	6.18	4.12	2.06	
乙酸乙酯峰面积	210.904	102.437	29.041	19.825	9.954	
线性方程	$Y=4.990X+2.347$		相关系数	0.9999		
截距/斜率	0.5					
100%浓度水平对照溶液浓度的 5.0%	5.2					

图1 乙酸乙酯线性曲线图



试验结论:乙酸乙酯在 100ppm 到 10000ppm ($2\mu\text{g}/\text{ml}$ 到 $200\mu\text{g}/\text{ml}$)

限度范围内,峰面积与浓度(单位: $\mu\text{g}/\text{ml}$)有很好的线性关系,相关系数大于 0.999,符合验证要求。

2.4 检测限和定量限

信噪比为 5 时,溶液中乙酸乙酯的浓度为最小检测浓度 $1\mu\text{g}/\text{ml}$, $\text{LOD}=50\text{ppm}$

信噪比为 15 时,溶液中乙酸乙酯的浓度为最小定量浓度 $2\mu\text{g}/\text{ml}$, $\text{LOQ}=100\text{ppm}$

LOQ 远远小于规定限度 5000ppm,此方法检测灵敏度高。

3.讨论

目前,药用辅料的质量标准相对落后,药用辅料中残留溶剂的测定尚未引起足够的重视。笔者认为,药用辅料中的残留溶剂应严格按照 ICH Q3C 和 USP<467>的要求以及成品的残留溶剂评估进行辅料残留溶剂的控制,保证人类药品的安全性。

参考文献:

- [1]国家药典委员会编.中华人民共和国药典(二部)[S].2005 年版.北京:化学工业出版社,2005:54~57.
- [2]ICH Q3C(R6) 杂质:残留溶剂指南
- [3].中国现代应用药学,2009,26(10):849.
- [4]USP<467>美国药典残留溶剂指导