

- [3] JIA F, LI J, TAO Q F, et al. Establishment of the near-infrared spectroscopy qualitative model for Diammonium Glycyrrhizinate injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(6): 664-666.
- [4] MACHO M, LARRECHI M S. Near-infrared spectroscopy and multivariate calibration for the quantitative determination of certain properties in the petrochemical industry [J]. Trends Anal Chem, 2002, 21(12): 799-806.
- [5] ZANG H C, ZANG L X, ZHANG H, et al. Research progress on application of near-infrared spectroscopy in pharmaceuticals [J]. J Pharm Res(药学研究), 2014, 33(3): 125-128.
- [6] HU H W, GENG S, LI S H, et al. Rapid analysis of Zhizi percolation liquid mixture physical and chemical indicators with NIR spectroscopy [J]. Appl Chem Ind(应用化工), 2011, 40(4): 725-727.
- [7] YU D H. Research of near infrared spectroscopy application in the quality control of post-market drug [D]. Hubei: Hubei University of Chinese Medicine.
- [8] ZHANG R P, HE Y, SHI S L, et al. Evaluation of *Trinpterygium wilfordii* Hook. f. from different habitats by HPLC fingerprint and principal component analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(11): 1338-1344.
- [9] 严衍禄. 近红外光谱分析基础与应用[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2005.
- [10] 梁逸曾, 俞汝勤. 分析化学手册[M]. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [11] ZHANG L S, WANG W D, GU Y H, et al. Identification of authentic and fake cigarettes using near infrared spectroscopy combined with principal component analysis-mahalanobis distance [J]. Spectrosc Spectral Anal(光谱学与光谱分析), 2011, 31(5): 1254-1257.
- [12] TANG H, ZHENG W B, LI X X. Application of principal component analysis to selection of characteristic wavelengths with total light scattering [J]. Opt Precis Eng(光学精密工程), 2010, 18(8): 1691-1698.
- [13] DU W F, JIA Y Q, JIANG D J, et al. Rapid identification of crude and sweated Dipsaci Radix based on near-infrared spectroscopy combined with principal component analysis-mahalanobis distance [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(23): 4603-4607.

收稿日期: 2015-03-06

HPLC 测定三层共挤输液用袋中抗氧剂 PEPQ 的含量

陈瑜, 金立, 俞辉, 洪利娅(浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 建立三层共挤输液用袋中抗氧剂四(2,4-二叔丁基酚)-4,4-联苯基二亚磷酸酯(PEPQ)的含量测定法。方法 采用 Dikma Diamonsil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-四氢呋喃(80:20), 柱温 30 °C, 检测波长 270 nm。结果 抗氧剂 PEPQ 在 0~200.0 μg·mL⁻¹ 内呈良好的线性关系($r=0.999$), 抗氧剂 PEPQ 回收率为 92.3%(RSD=1.97%)。结论 该方法准确、灵敏、简便, 适用于测定三层共挤输液用袋中抗氧剂 PEPQ 的含量。

关键词: 高效液相色谱法; 三层共挤输液用袋; 抗氧剂四(2,4-二叔丁基酚)-4,4-联苯基二亚磷酸酯

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-0963-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.016

Content Determination of Antioxidants PEPQ in Infusion of 3-layer Co-extrusion Bags by HPLC

CHEN Yu, JIN Li, YU Hui, HONG Liya(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a method for content determination of PEPQ infusion of 3-layer co-extrusion bags by HPLC. **METHODS** The analysis was performed on Dikma Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) column, using acetonitrile- tetrahydrofuran(80:20), Column temperature 30 °C and detection wavelength 270 nm. **RESULTS** The method has a linear range between 0~200.0 μg·mL⁻¹($r=0.999$), The average recovery of antioxidants PEPQ was 92.3%(RSD=1.97%). **CONCLUSION** This method is accurate, sensitive, simple, it can be used for content determination of antioxidants PEPQ in infusion of 3-layer co-extrusion bags.

KEY WORDS: HPLC; infusion of 3-layer co-extrusion bags; antioxidants PEPQ

基金项目: 浙江省省级重点实验室(2014E10006); 浙江省科技厅公益性技术应用研究计划项目(2015C37028)

作者简介: 陈瑜, 女, 副主任药师 Tel: 13588166969 E-mail: jean.cy@163.com

随着技术的进步和国家经济水平的提高,输液包装塑料化是国际公认的发展趋势。目前在欧美等发达国家,塑瓶包装的输液产品已经成为市场主流,越来越多地用于临床输液的包装。三层共挤输液用袋作为一种高风险的包装形式,检测标准在《国家食品药品监督管理局直接接触药品的包装材料和容器标准汇编》已有收载^[1]。

塑料材料在加工工艺中必须加入一定量的添加剂作为改进剂,抗氧化剂是其中的主要添加剂,欧洲药典第 8.0 版 3.1.6^[2](非肠道制剂及眼科制剂用容器用聚丙烯)有对部分抗氧化剂的检测方法、条件及限度的规定。我国的国家药包材标准(缩写 YBB)中未对其做任何规定。抗氧化剂四(2,4-二叔丁基酚)-4,4'-联苯基二亚磷酸酯(PEPQ)是含双磷的多组分体系的高效辅助抗氧化剂,具有优良的高温稳定性,在 300 °C 以上仍具有相当好的稳定性,是聚烯烃产品中的常用抗氧化剂之一,本研究采用高效液相色谱法测定三层共挤输液用袋中抗氧化剂 PEPQ 的含量。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

戴安 UltiMate 3000 高效液相色谱仪(美国戴安),配 DAD,配备变色龙软件;Mettler AE240 天平(瑞士梅特勒-托利多)。

1.2 试剂

抗氧化剂 PEPQ 对照品(Sigma 试剂公司,批号:031182701GS,含量:99.5%);三层共挤输液用袋 3 家企业共 5 批(A 制药企业,批号:1103011,1103112;B 制药企业,批号:040503;C 制药企业,批号:120508,120509);乙腈、四氢呋喃均为色谱纯(美国默克公司);其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 检测波长的确定

采用 DAD 检测器在 190~400 nm 扫描测定抗氧化剂 PEPQ,抗氧化剂 PEPQ 中的主要组分峰在 270 nm 附近有最大吸收峰。故选择 270 nm 为本品中抗氧化剂 PEPQ 的检测波长。

2.2 色谱条件

色谱柱: Dikma Diamonsil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-四氢呋喃(80:20),检测波长 270 nm,流速 1.5 mL·min⁻¹,柱温 30 °C,进样量 20 μL。在此条件下抗氧化剂 PEPQ 多个组分

色谱峰可以达到基线分离,分离度>1.5,理论塔板数均>10 000。色谱图见图 1。

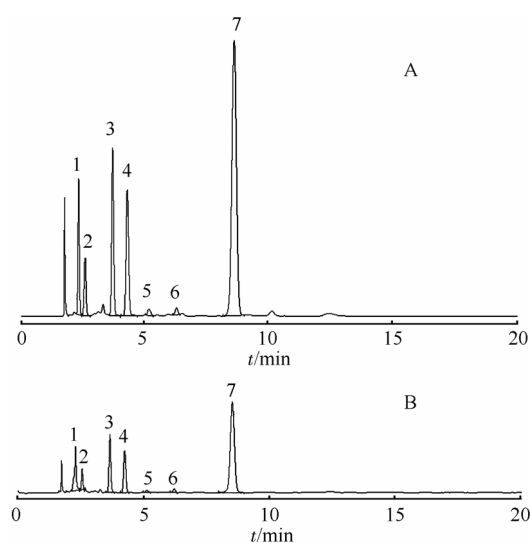


图 1 抗氧化剂 PEPQ 及样品的 HPLC 色谱图

A-抗氧化剂 PEPQ 对照品; B-样品; 1~7-各组分峰。

Fig. 1 HPLC chromatograms of antioxidants PEPQ and sample
A-antioxidants PEPQ reference; B-sample; 1-7-component peaks.

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品贮备液的制备 抗氧化剂 PEPQ 对照品适量,精密称定,加乙腈-四氢呋喃溶液(1:1)溶解定容,并逐步稀释制成每 1 mL 各约含 1 000 μg 的溶液,即得。

2.3.2 供试品溶液的制备 取样品约 2.0 g,精密称定,置于平底烧瓶中,加入 80 mL 甲苯回流约 2 h,冷却到 60 °C,边搅拌边加入 120 mL 甲醇,用 4 号砂芯漏斗过滤,用 25 mL 甲苯-甲醇(40:60)混合液冲洗烧瓶和漏斗,合并洗液和滤液,并稀释至 250 mL 量瓶中,定容,精密量取 50 mL,在 45 °C 真空蒸干后,用乙腈-四氢呋喃溶液(1:1)溶解,洗涤入 5 mL 量瓶中,定容,用 0.45 μm 滤膜过滤后测定。

2.4 线性范围

取浓度约 1 000 μg·mL⁻¹的对照品贮备液,用流动相制成约为 0, 10, 20, 30, 50, 100, 200 μg·mL⁻¹的系列对照品溶液。取 10 μL 注入液相色谱仪,以对照品进样量为横坐标,色谱峰面积的积分值为纵坐标,得线性方程。抗氧化剂 PEPQ: $y=118.65x+0.0054$ ($r=0.999$)。表明抗氧化剂 PEPQ 在 0~200.0 μg·mL⁻¹ 内呈良好的线性关系。

2.5 检测限(LOD)与定量限(LOQ)

称取抗氧化剂 PEPQ 对照品适量,用流动相溶解

并逐步稀释, 最低检测限以信噪比(S/N)=3 计算, 为 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 定量限以信噪比(S/N)=9 计算, 为 $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.6 精密度试验

将低、中、高浓度的对照品溶液(0.5, 50, $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 分别于 1 d 内每个浓度重复进样 5 针, 连续进样测定 3 d, 测得数据计算得到低、中、高浓度下的日内精密度 RSD 分别为 3.4%, 1.5%, 1.1%, 低、中、高浓度下的日间精密度 RSD 分别为 4.1%, 1.9%, 1.3%。

2.7 稳定性试验

取批号为 1103011 的供试品溶液, 分别在 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 h 测定, 计算, 结果在 24 h 内含量为 54.3, 54.5, 54.3, 54.9, 53.7, 54.1, $53.8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (RSD 为 0.8%), 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.8 重复性试验

按样品制备方法制备供试品 6 份, 分别测定每份的含量, 测得的含量 RSD 为 0.5%, 表明抗氧化剂 PEPQ 测定结果的重复性较好。

2.9 回收率试验

采用加样回收法。取样品(批号: 1103011)9 份, 精密称定适量, 分别精密加入抗氧化剂 PEPQ 对照品溶液(精密量取对照品贮备液 4.0, 5.0, 6.0 mL 各 3 份, 分别稀释到 100 mL 量瓶中, 定容)各 1 mL, 按样品制备方法制备后, 测定供试品中抗氧化剂的量, 计算加样回收率, 结果见表 1。

表 1 抗氧化剂 PEPQ 总量测定回收率试验结果($n=9$)

Tab. 1 Results of recovery of antioxidants PEPQ($n=9$)

称样量/ g	样品中 含量/mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
1.001 1	0.053 1	0.040 6	0.091 1	93.7	92.3	1.97
1.011 8	0.053 6	0.040 6	0.092 1	94.8		
1.030 5	0.054 6	0.040 6	0.091 2	90.1		
1.021 1	0.054 1	0.050 8	0.100 6	91.6		
1.016 2	0.053 9	0.050 8	0.101 9	94.7		
1.018 9	0.054 0	0.050 8	0.099 8	90.2		
1.042 3	0.055 2	0.060 9	0.110 5	90.7		
1.013 6	0.053 7	0.060 9	0.109 5	91.6		
1.022 8	0.054 2	0.060 9	0.110 8	92.9		

2.10 供试品测定

测定样品 5 批(批号: 1103011, 1103112, 040503, 120508, 120509), 样品中抗氧化剂 PEPQ

的含量分别为 53.7, 51.1, 36.9, 61.1, $64.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

抗氧化剂 PEPQ 是由多个组分组成的, 成分比较复杂。本实验通过对色谱条件的优化, 先采用 DAD 检测器在 190~400 nm 扫描后, 发现抗氧化剂 PEPQ 的多个组分在 265~280 nm 处有最大吸收峰, 大多数集中在 270 nm 附近, 综合考虑选用 270 nm 为检测波长。对于流动相的选择, 参考了欧洲药典对多种抗氧化剂的测定条件, 考察了乙腈-四氢呋喃和乙腈-甲醇等多个流动相体系, 最终选择乙腈-四氢呋喃流动相体系, 较好地分离了该抗氧化剂中的各种组分, 且待测成分出峰时间短, 效果好, 得到了较理想的实验结果。

3.2 对照品溶剂的选择

欧洲药典中抗氧化剂对照品的溶剂较多选择二氯甲烷, 实验中发现其对抗氧化剂 PEPQ 对照品的溶解效果不佳, 实验分别考察了乙腈、甲醇、四氢呋喃等溶剂溶解情况, 发现单一溶剂溶解效果并不理想, 而混合溶剂的溶解效果较好。考虑到选用的流动相为乙腈-四氢呋喃体系, 所以考察了不同比例的乙腈-四氢呋喃对对照品的溶解情况, 发现 1:1 的混合溶液的溶解情况较为理想, 所以最终选用了乙腈-四氢呋喃(1:1)作为溶剂, 相应的样品制备中也加入该溶剂, 替换二氯甲烷。

3.3 小结

欧洲药典第 8.0 版 3.1.6 中规定配方中的单个抗氧化剂含量不得过 0.3%, 总量不得过 0.3%。本研究测得 3 家不同制药企业的 5 批三层共挤输液用袋, 抗氧化剂 PEPQ 的含量均 $\leq 0.01\%$, 符合欧洲药典的要求。

本实验采用高效液相色谱法测定三层共挤输液用袋中抗氧化剂 PEPQ 的含量, 该方法具有快速、准确、灵敏度高及方法稳定的特点, 适用于批量样品中抗氧化剂 PEPQ 含量的测定, 为保证三层共挤输液用袋作为输液包装的安全性提供试验参考依据。

REFERENCES

- [1] 国家食品药品监督管理局直接接触药品的包装材料和容器标准汇编(第 6 辑)[S]. 2006: 19-22.
- [2] European Pharmacopoeia [S]. Vol. I, 2013: 388-391.

收稿日期: 2015-01-14