

# 使用 GC/MSD 系统分析透皮贴剂中的可提取化合物/可浸出化合物

## 应用简报

制药行业

### 作者

Diana M. Wong 和 Roger L. Firor,  
安捷伦科技有限公司  
2850 Centerville Rd,  
Wilmington, DE 19808  
美国

### 摘要

运用两台 Agilent 5977A 系列气质联用系统，通过对利卡多因和离子膜的分析研究透皮给药系统中的可提取化合物和可浸出化合物。使用大体积液体进样技术确定了丙酮、二氯甲烷和己烷提取液中含有塑料和粘合添加剂。使用高温顶空和液体采样技术也鉴定出了药物成分。

### 前言

人们对容器密封系统 (CCS) 中的提取技术在制药工业的应用表现出特别的兴趣。监管机构已逐渐意识到有必要了解化学物种是否可以从内包装材料（与药品直接接触的包装）中提取出来，以及提取的化合物种类（来自包装）是否会以可浸出化合物的形式出现在药品中。提取物分析涉及在高温下使用与包装成分相关的溶剂从包装材料中提取化合物。浸出物分析包括鉴定药物配方中可能从内包装材料中浸出的化合物。

可提取物和可浸出物的主要来源是添加剂，它给包装材料提供了物理保护性能，如灵活性、刚性、稳定性和屏障。可提取物包括塑料和弹性体组分，来自涂层的油墨和粘合剂以及在加工、储存和消毒过程中产生的降解产物。可浸出物通常是可提取物的一种，但是新的化合物也可能来自药物和包装材料之间的相互作用。



**Agilent Technologies**

可提取物和可浸出物的测试指南变得越来越全面。产品质量研究所 (PQRI)、国际标准化组织 (ISO)、美国药典 (USP)、欧洲药典 (EP)、日本药典 (JP) 以及国际协调会议 (ICH) 都提供了通用指南和推荐的测试。以下的章节描述了药物包装系统中可提取物和可浸出物的评估: USP <87>、USP <88>、USP <661>、EP 3.1、EP 3.2、ISO 10993 和 ICH Q6A。这些指导方针不包含强制性要求, 只包含用于评估医疗设备的可选测试。

美国食品和药物管理局 (FDA) 工业指南将透皮贴剂归类为与给药途径高度相关的包装类型, 以及包装组成与剂型发生高度可能的相互作用的包装类型 [1]。透皮给药系统 (贴剂) 是一种将药物的有效成分通过皮肤进入循环系统的技术 [2,3]。透皮贴剂能满足需求, 因为我们可以控制通过皮肤的药量。还可通过去除贴剂终止给药。

在本应用简报中, 我们以典型的利多卡因贴剂作为模型对透皮贴剂的可提取物和可浸出物进行研究。此贴剂是由含有 5% 利多卡因的胶粘剂材料组成, 其被涂到无纺聚酯毡背衬上并覆盖了聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 的离型膜 (图 1) [4,5]。将贴剂贴到皮肤之前先移去离型膜。使用顶空进样和大体积液体进样技术分析贴剂和薄膜中的可提取物和可浸出物。使用气相色谱-质谱 (GC/MS) 技术识别挥发性有机化合物和半挥发性有机化合物。

## 实验部分

### 材料和仪器

5% 利多卡因贴剂由一家业界领先的制药公司生产。使用 7697A 顶空进样器与 7890A 气相色谱仪和 5977A 质谱仪 (顶空气质联用系统) 在高温下分析利多卡因贴剂中的可提取物/可浸出物。使用 7693A 自动液体进样器与 7890A 气相色谱仪和 5977A 质谱仪 (ALS GC/MS) 分析溶剂提取液。ALS GC/MS 系统配备了多模式进样口 (MMI), 在溶剂放空模式下进行大体积液体进样。本研究中使用的贴剂已过期一年。丙酮 (650501)、二氯甲烷 (DCM) (650463) 和己烷 (34859) 购买自 Sigma-Aldrich 公司。

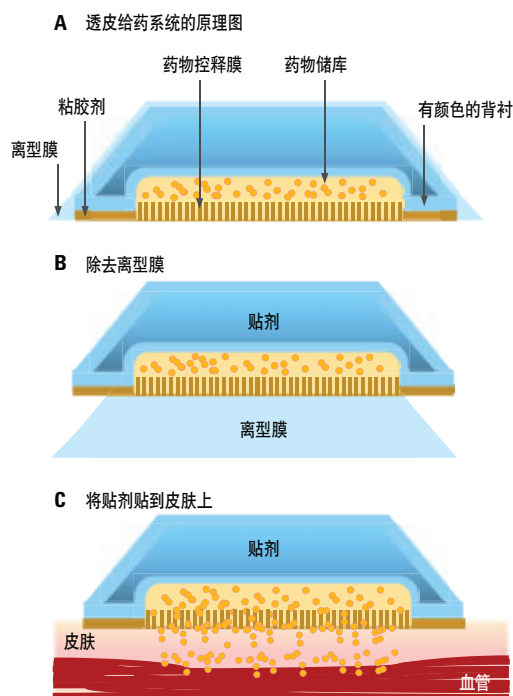


图 1. 透皮给药系统的原理图 (A) 由贴剂和离型膜组成 (B) 贴到皮肤上的方式 (C)

## 使用 ALS GC/MS 分析可提取物和可浸出物

### 样品前处理

将一张 5 cm × 7 cm 的薄膜 (1 cm<sup>2</sup> 切片) 和 400 mg 的贴剂 (1 cm<sup>2</sup> 切片) 分别放置在样品瓶中进行提取。使用乙醇和水快速冲洗薄膜, 尽可能减少贴剂的残留。然后将贴剂和薄膜各自浸没在 12 mL 琥珀色样品瓶内的 5.0 mL 溶剂 (丙酮、DCM 或己烷) 中。样品瓶超声处理 5-16 小时, 室温下静置 24 小时。将有机层转移至琥珀色自动进样器样品瓶的玻璃内插管中, 用于 GC/MS 分析。使用 MMI 进样口在溶剂放空模式下进样 10 微升提取液。溶剂排除向导用于开发丙酮、DCM 和己烷提取物的具体分析参数。研究丙酮、DCM 和己烷提取物时所使用的溶剂放空时间范围为 0.65 到 2.0 分钟、0.6 到 2.0 分钟以及 0.15 到 0.30 分钟。

改变 MMI 初始的维持时间以匹配分析中使用的溶剂放空时间。相似的 GC 和 MSD 参数用于所有的溶剂分析 (表 1)。

表 1. 使用 ALS GC/MS 分析 DCM 提取液的 GC 和 MSD 仪器参数

GC	Agilent 7890A
进样口	多模式进样口 (MMI)
模式	溶剂放空
进样口程序*	在 -5 °C 下保持 0.7 分钟, 然后以 600 °C/min 升至 325 °C, 保持 5 分钟
衬管	内径为 4 mm 超高惰性衬管 (部件号 5190-3162)
进样口放空	100 mL/min (5 psi), 0.7 分钟
载气	氦气
分流出口吹扫流速	60 mL/min (3.15 分钟时)
柱箱温控程序	在 50 °C 下保持 3 分钟, 然后以 6 °C/min 升至 340 °C, 保持 5 分钟
色谱柱	HP-5msUI, 30 m × 250 µm, 0.25 µm (部件号 19091S-433UI)
MSD	Agilent 5977A
传输线	280 °C
MS 离子源	300 °C
MS 四极杆	175 °C
调谐	atune.u
扫描	29 - 700 amu, 2.2 scans/sec
阈值	150
增益因子	1.0
软件	Agilent MassHunter B.07.00

\*初始温度和初始维持时间因提取溶剂不同而不同

## 使用顶空 GC/MS 分析可提取物和可浸出物

贴剂和薄膜内衬分别放置在顶空样品瓶内进行分析。使用乙醇和水快速冲洗薄膜内衬, 以去除贴剂的残留。三张 1 cm<sup>2</sup> (300 mg) 的贴剂和一张 5 cm × 7 cm 的薄膜 (1 cm<sup>2</sup> 切片) 用于顶空 GC/MS 分析。薄膜和贴剂分别转移至 10 mL 顶空瓶内, 使用氦气吹扫顶空瓶, 并用高性能 PTFE 钳口盖密封。贴剂和薄膜在 250 °C 的顶空温度下平衡并采用表 2 列出的系统参数进行研究分析。

表 2. 使用顶空 GC/MS 分析的仪器参数

顶空	Agilent 7697A
样品瓶加压机	氦气
样品环体积	1.0 mL
样品瓶待机流量	50 mL/min
传输线	0.53 mm 内径的脱活熔融石英管
HS 炉箱温度	250 °C
HS 样品环温度	250 °C
HS 传输线温度	270 °C
样品瓶平衡时间	25 分钟, 振摇 2 级
GC 运行时间	80 分钟
顶空样品瓶	10 mL, PTFE/硅橡胶隔垫
样品瓶充气模式	流量至压力
样品瓶充气压力	15 psi
样品环填充模式	自定义
样品环填充速率	20 psi/min
样品环最终压力	1.5 psi
样品环平衡时间	0.05 分钟
载气控制模式	GC 载气控制
提取模式	单次
提取后放空	ON
提取后放空	100 mL/min 吹扫 1 分钟
GC	Agilent 7890A
进样口	分流/不分流进样口
衬管	0.75 mm 超高惰性、直型、单锥 (部件号 5190-4048)
进样口温度	280 °C
进样口流量	恒流, 1.3 mL/min
分流比	30:1
分流比	氦气
柱箱温控程序	在 35 °C 下保持 2 分钟, 然后以 8 °C/min 升至 320 °C, 保持 3 分钟
色谱柱	HP-5ms UI, 30 m × 0.25 mm, 0.5 µm (部件号 19091S-133UI)
MSD	Agilent 5977A
传输线	280 °C
MS 离子源	280 °C
MS 四极杆	180 °C
调谐	atune.u
扫描	15 - 700 amu, 2.5 scans/sec
阈值	0
增益因子	1.0
软件	Agilent MassHunter B.07.01

## 化合物鉴定

化合物使用 MSD Chemstation 数据分析 F.01.01、MassHunter 未知物分析 B.07.00 和 AMDIS 2.72 等软件进行表征。所有化合物的质谱图使用 NIST 谱库 2.2 进行匹配分析。质谱匹配度大于或等于 80 的化合物则在考虑范围，研究过程还使用了最佳匹配功能。

## 结果与讨论

使用顶空 GC/MS 和 ALS GC/MS 鉴定了贴剂中的有效成分和无效成分。贴剂含有 700 mg 活性成分——利多卡因 (50 mg 利多卡因/每克贴剂)。无效成分已确定为对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、尿素、丙二醇、甘油和山梨醇 [6]。

使用不同的溶剂提取鉴定出各种增塑剂。使用丙酮提取方法鉴定出几种对苯二酸酯增塑剂——离型膜的一种组分 (表 3, 图 2)。使用 DCM 提取方法检测到 DEHP 和苯甲酮 (表 4, 图 3) [7,8], 而使用己烷提取方法则表征出 DEHA 和其它邻苯二甲酸酯增塑剂 (表 5, 图 4)。使用高温顶空分析技术鉴定出脂肪酸增塑剂, 如棕榈酸丁酯和硬脂酸异丁酯 (表 6, 图 5)。使用顶空 GC/MS 技术没有识别出邻苯二甲酸酯增塑剂, 这可能是利多卡因的浓度过高或甘油和丙二醇保留性强且色谱性能差。

表 3. 使用丙酮提取和 ALS GC/MS 鉴定出的利多卡因贴剂和薄膜中的可提取物

保留时间 (min)	贴剂	保留时间 (min)	薄膜
3.11	丙二醇	4.12	4-羟基-4-甲基-2-戊酮
8.33	1,1-乙二醇二醋酸酯	7.12	甘油
12.29	2,6-二甲苯胺	10.48	尿素
12.40	2,6-二甲苯基异氰酸酯	13.48	2-甲氧基-苯酚
13.50	对甲氧基苯酚	16.87	2-乙酰基-2-甲基四氢呋喃
14.88	甘油	17.97	1,2-乙二醇单苯甲酸酯
15.45	4-甲基苯酰胺	18.84	尼泊金甲酯
16.53	尿素	19.32	4-乙酰氧基-苯甲酸-甲酯
18.61	N-(2,4-二甲苯基)-甲酰胺	20.23	4-乙酰氧基-苯甲酸乙酯
18.81	尼泊金甲酯	20.86	对羟基苯甲酸乙酯
19.18	1-十二醇	22.13	尼泊金丙酯
19.49	尼泊金甲酯	27.08	利多卡因
19.72	对苯二酸二甲酯	28.09	邻苯二甲酸-2-氯丙基丁基酯
20.25	4-乙酰氧基-苯甲酸乙酯	31.55	对苯二酸双羟乙酯
20.52	1,4-脱水甘露糖醇		
22.68	尼泊金丙酯		
22.75	尼泊金异丁酯		
26.32	对苯二酸-2-丙烯酸甲酯		
27.49	利多卡因		
28.06	正棕榈酸		
28.14	邻苯二甲酸丁基环丁基酯		
29.81	山梨醇		
31.15	硬脂酸		
31.38	对苯二酸双羟乙酯		
34.53	二(2-乙基己基)己二酸		

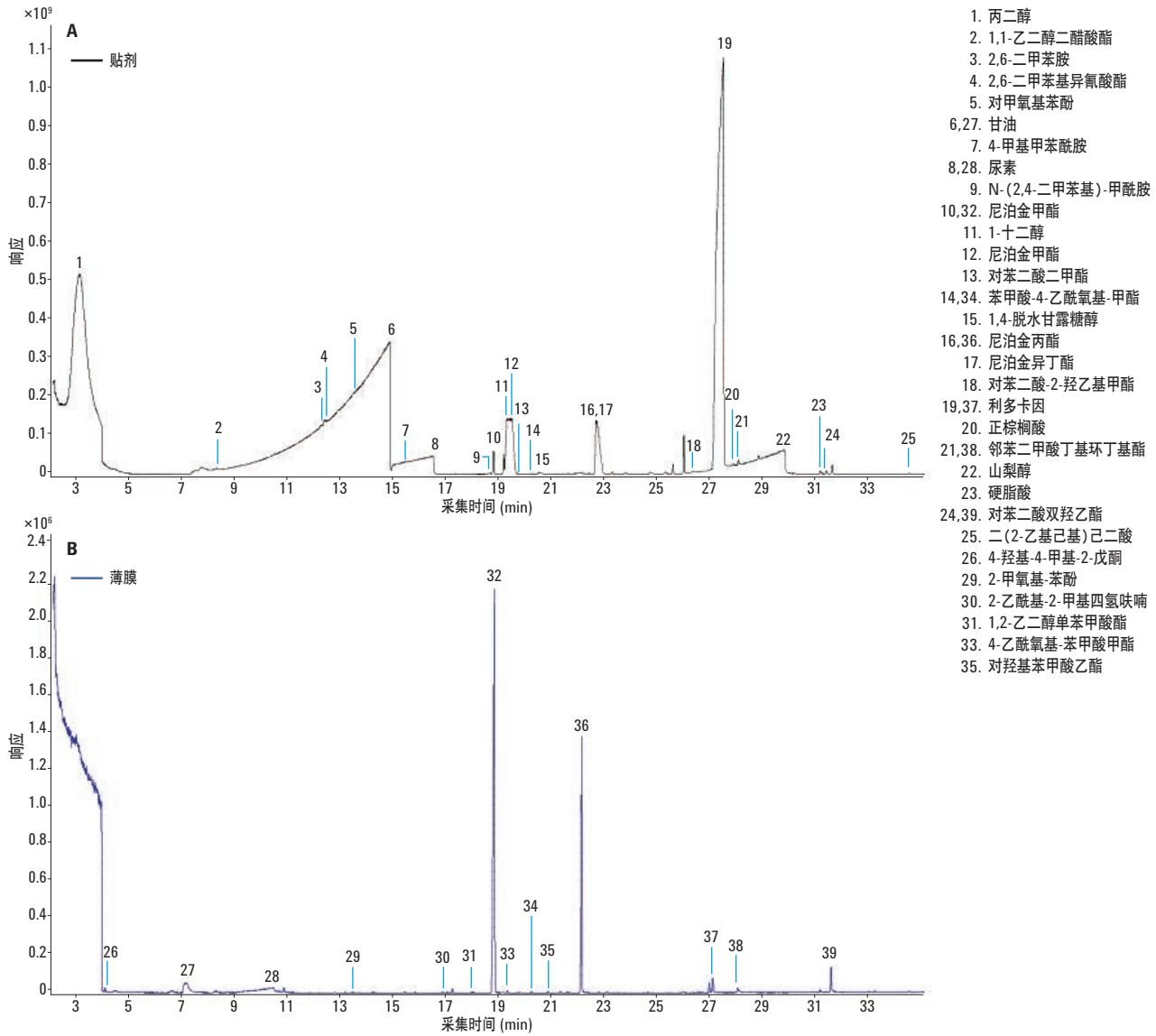


图2. 使用丙酮提取和 ALS GC/MS 进行利多卡因贴剂 (A) 和薄膜 (B) 的可提取物分析

表 4. 使用 DCM 提取和 ALS GC/MS 鉴定出的利多卡因贴剂和薄膜中的可提取物

保留时间 (min)	贴剂	保留时间 (min)	薄膜
10.91	甘油	7.19	甘油
12.12	2-乙基-1,3-二甲基苯	9.72	苯乙酮
12.22	2,4-二甲基苯胺	10.28	尿素
12.48	2,6-二甲苯基异氰酸酯	11.04	2-乙基己酸
15.43	4-甲基苯酰胺	12.21	2,4-二甲基苯胺
16.42	N-(2-苯乙烯)乙酰胺	13.14	四氢噻吩-1,1-二氧化物
23.21	尼泊金甲酯	13.46	对甲氧基苯酚
25.91	对甲氧基苯酚	15.41	4-甲基苯酰胺
28.68	利多卡因	18.84	尼泊金甲酯
32.04	1,4-二氟-1,3-丁二炔	22.14	尼泊金丙酯
32.72	乙酰柠檬酸三丁酯	22.23	二苯甲酮
36.48	双(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯	23.01	1,3,5-三-2-丙烯基-1,3,5-三嗪-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮
39.87	角鲨烯	26.53	邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯
		27.08	利多卡因
		28.01	十三烷酸
		28.08	邻苯二甲酸环丁基十三烷基酯
		30.36	苡

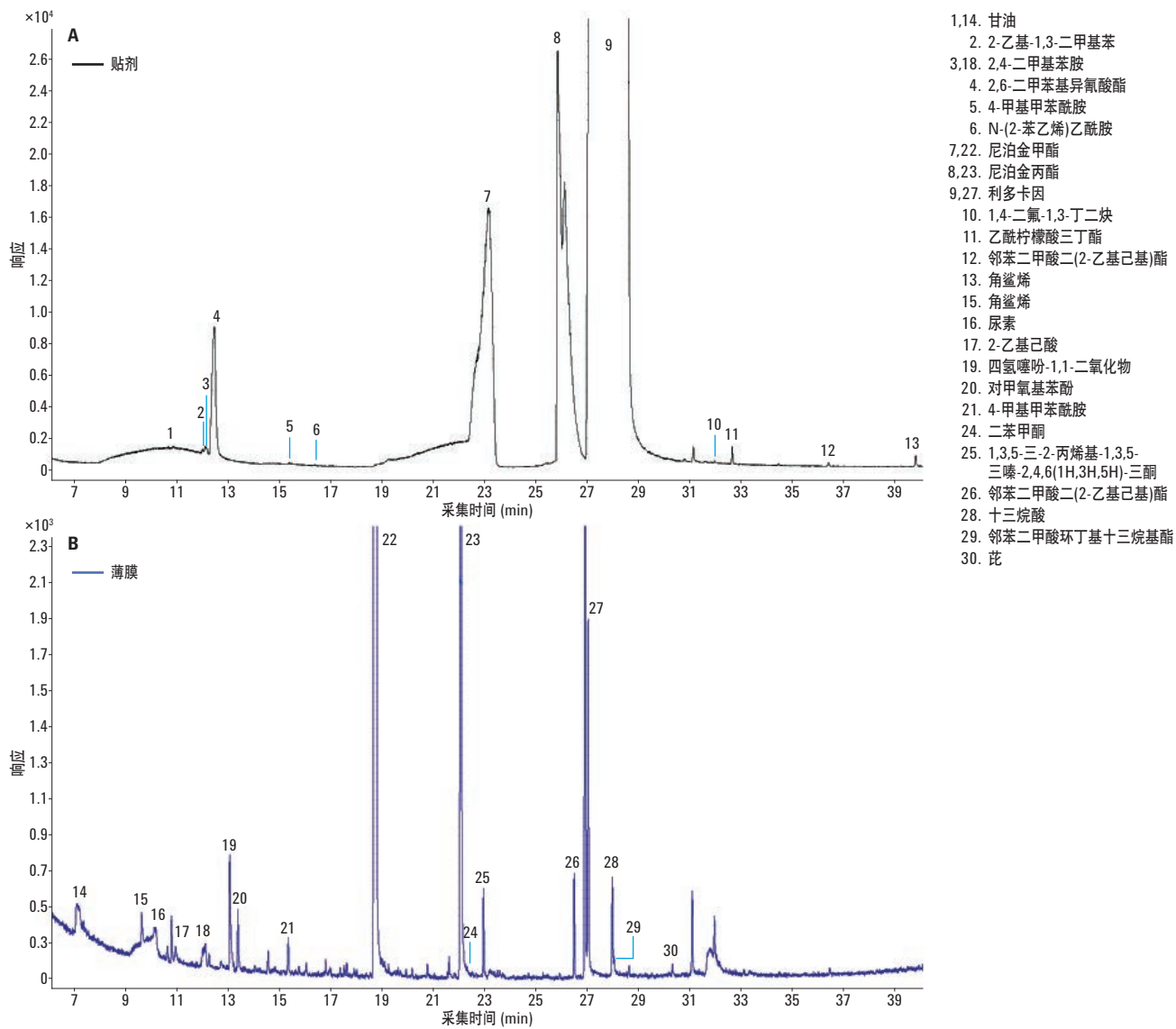


图 3. 使用 DCM 提取和 ALS GC/MS 进行利多卡因贴剂 (A) 和薄膜 (B) 的可提取物分析

表 5. 使用己烷提取方法和 ALS GC/MS 鉴定出的利多卡因贴剂和薄膜中的可提取物

保留时间 (min)	贴剂	保留时间 (min)	薄膜
6.58	N,N-二乙基甲酰胺	18.75	尼泊金甲酯
7.28	2-溴-1,1,3-三甲基-环丙烷	20.23	4-乙酰氧基-苯甲酸乙酯
8.20	2-乙基-1,3-二甲基苯	21.61	邻苯二甲酸二乙酯
12.20	2,6-二甲苯胺	22.10	尼泊金丙酯
12.33	2,6-二甲苯基异氰酸酯	26.54	邻苯二甲酸环丁基庚基酯
12.77	1-(2-丁氧基乙氧基)-乙醇	27.09	利多卡因
14.40	四甲基琥珀酰亚胺	28.09	邻苯二甲酸二丁酯
18.63	N-(2,6-二甲基-苯基)-甲酰胺	34.52	二(2-乙基己基)己二酸
21.54	尼泊金甲酯		
24.58	尼泊金丙酯		
26.60	邻苯二甲酸环丁基异丁基酯		
27.01	利多卡因		
28.40	6-乙基-3-辛基邻苯二甲酸丁酯		
31.16	硬脂酸		
36.48	邻苯二甲酸二(2-戊基)酯		



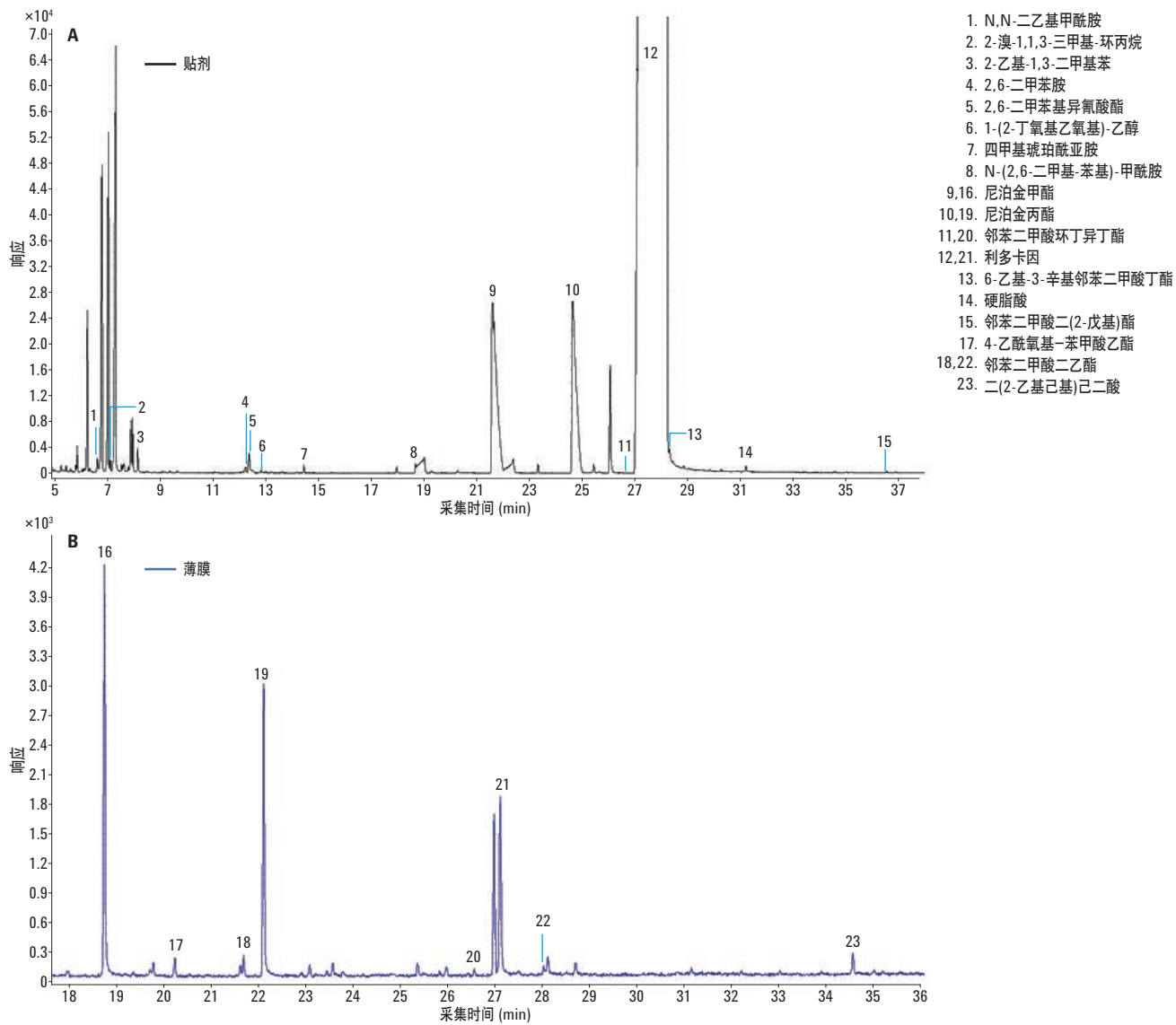


图 4. 使用己烷提取方法和 ALS GC/MS 进行利多卡因贴剂 (A) 和薄膜 (B) 的可提取物分析

表 6. 使用顶空 GC/MS 鉴定出的利多卡因贴剂和薄膜中的可提取化合物

保留时间 (min)	贴剂	保留时间 (min)	薄膜
1.29	(2-丙烷基乙基)胺	2.03	乙酸甲酯
2.03	乙酸甲酯	2.52	乙酸
2.16	2-丙烯-1-醇	4.22	1,2-乙二醇
5.18	缩水甘油	5.13	丙二醇
5.55	吡咯	5.79	2-亚丙烯基环丁烯
7.03	丙二醇	14.53	2,5-二甲基苯胺
7.08	甲基吡嗪	14.62	2,6-二甲苯基异氰酸酯
7.29	糠醛	16.57	异山梨醇
7.45	2-甲基-1H-吡咯	19.39	尼泊金甲酯
7.41	1,2-乙二醇	21.99	尼泊金丙酯
8.60	1,2-丙二醇-1-乙酸酯	26.01	利多卡因
10.62	苯酚	29.15	棕榈酸丁酯
11.09	2-乙基-5-甲基吡嗪	31.30	硬脂酸(2-甲基丙)酯
13.29	1,2,3-丙三醇-1-醋酸酯	32.42	十九烷
14.04	5H-5-甲基-6,7-二羟基环戊醇吡嗪		
14.53	甘油		
14.64	2,6-二甲苯胺		
16.38	N,N-二乙基-1,2-乙二胺		
17.58	异山梨醇		
19.72	1-十二醇		
19.88	尼泊金甲酯		
22.42	尼泊金丙酯		
25.16	N-(2,6-二甲苯基)-2-(乙胺基)-乙酰胺		
26.08	利多卡因		
29.15	棕榈酸丁酯		
31.30	硬脂酸(2-甲基丙)酯		
32.42	十九烷		

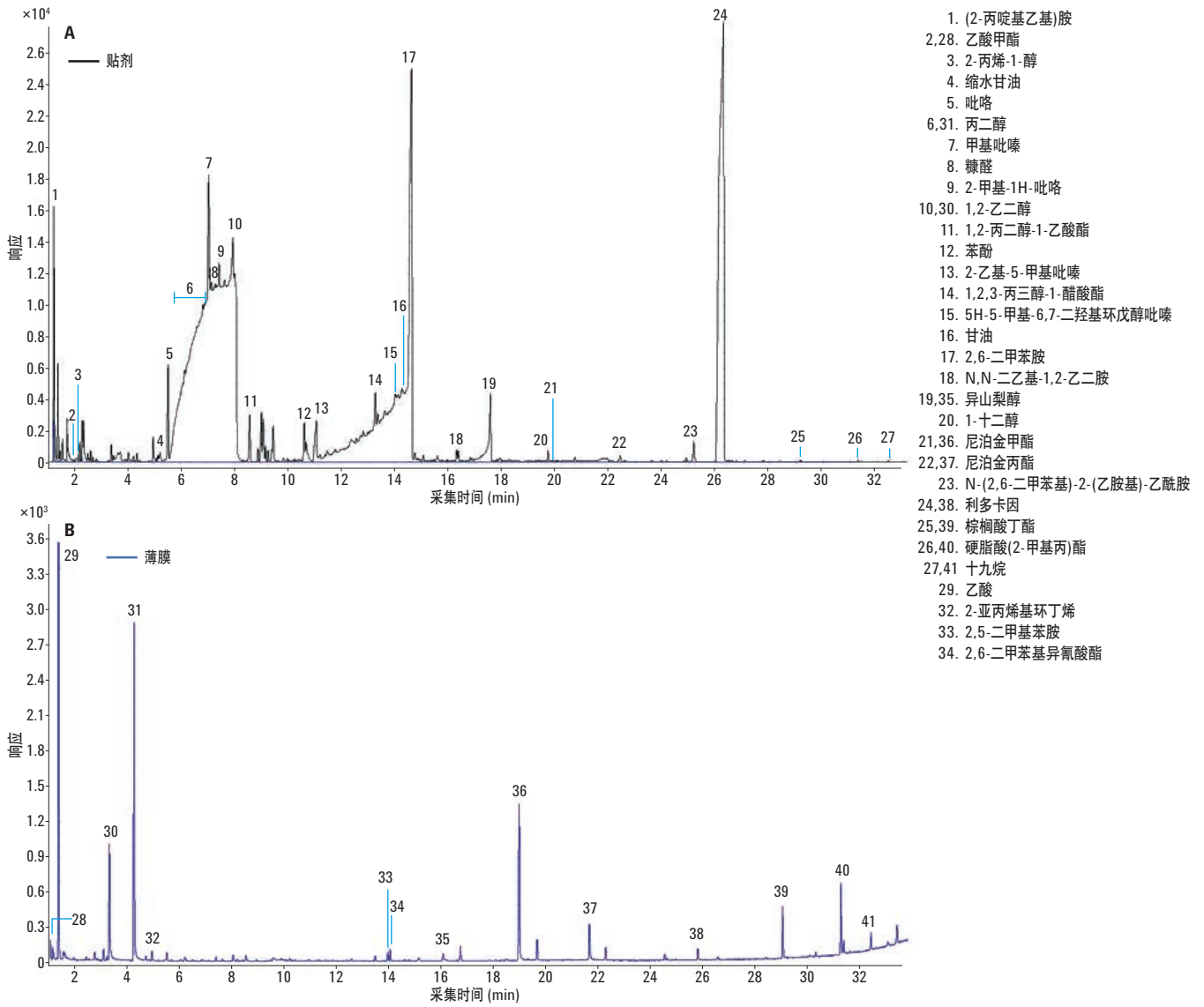


图5. 使用顶空 GC/MS 进行利多卡因贴剂 (A) 和薄膜 (B) 的可提取物分析

增塑剂可能源自贴剂的组成或离型膜的迁移。贴剂本身是由聚酯毡背衬上的粘合剂材料组成，而离型膜是由 PET 制成。贴剂中的可提取物有可能作为可浸出物迁移到药物容器中。表 7 综合列出

了使用顶空 GC/MS 和 ALS GC/MS 技术鉴定出的贴剂和薄膜中的可提取物和潜在可浸出物。这些化合物包括塑料、橡胶、胶粘剂的组分以及药物成分和前体。

表 7. 利多卡因贴剂和离型膜中已鉴定出的可提取物汇总

化合物	GC/MSD	来源	用途
(2-丙啶基乙基)胺	HS	贴剂	
1,1-乙二醇二醋酸酯	ALS (A)	贴剂	
N,N-二乙基-1,2-乙二胺	HS	贴剂	
1,2-乙二醇	HS	贴剂	
1,2-乙二醇单苯甲酸酯	HS, ALS (A)	薄膜	增塑剂
1,2-丙二醇-1-乙酸酯	HS	贴剂	
1,2,3-丙三醇-1-醋酸酯	HS	贴剂	
1,3,5-三-2-丙烯基-1,3,5-三嗪-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮	ALS (D)	薄膜	
1,4-二氟-1,3-丁二炔	ALS (D)	贴剂	
1-十二醇	HS 和 ALS (A)	贴剂	润滑
2-甲基-1H-吡咯	HS	贴剂	
2,6-二甲苯基异氰酸酯	HS	薄膜	
2,6-二甲苯基异氰酸酯	ALS (A, D, H)	贴剂	
N-(2,6-二甲苯基)-甲酰胺	ALS (H)	贴剂	
2,6-二甲苯胺	HS 和 ALS (A, H)	贴剂	利多卡因前体
2-乙酰基-2-甲基四氢呋喃	ALS (A)	薄膜	
2-乙基己酸	ALS (D)	薄膜	
4-羟基-4-甲基-2-戊酮	ALS (A)	薄膜	
2-丙烯-1-醇	HS	贴剂	
4-甲基苯酰胺	ALS (A, D)	贴剂	
4-甲基苯酰胺	ALS (D)	薄膜	
5H-5-甲基-6,7-二羟基环戊醇吡嗪	HS	贴剂	香料
N-(2,6-二甲苯基)-2-(乙胺基)-乙酰胺	HS	贴剂	
乙酸	HS	薄膜	
乙酸甲酯	HS	贴剂, 薄膜	粘合剂
苯乙酮	ALS (D)	薄膜	粘合剂
2,4-二甲苯胺	ALS (D)	贴剂, 薄膜	
2,5-二甲苯胺	HS	薄膜	
2-乙基-1,3-二甲苯	ALS (D, H)	贴剂	
4-乙酰氧基-苯甲酸-甲酯	ALS (A)	薄膜	
4-乙酰氧基-苯甲酸乙酯	ALS (A)	贴剂	
4-乙酰氧基-苯甲酸乙酯	ALS (A, H)	薄膜	
二苯甲酮	ALS (D)	薄膜	增塑剂
2-亚丙烯基环丁烯	HS	薄膜	
2-溴-1,1,3-三甲基-环丙烷	ALS (H)	贴剂	
1,4-脱水甘露糖醇	ALS (A)	贴剂	

HS: 顶空 GC/MS, ALS: 自动液体进样器 GC/MS, A: 丙酮, D: 二氯甲烷, H: 己烷

表 7. 利多卡因贴剂和离子膜中已鉴定出的可提取物汇总 (续)

化合物	GC/MSD	来源	用途
1-(2-丁氧基乙氧基)-乙醇	ALS (H)	贴剂	
对羟基苯甲酸乙酯	ALS (A)	薄膜	防腐剂
N-(2,4-二甲苯基)-甲酰胺	ALS (A)	贴剂	
N,N-二乙基甲酰胺	ALS (H)	贴剂	
糠醛	HS	贴剂	香料
甘油	HS 和 ALS (A, D)	贴剂	药物
甘油	ALS (A, D)	薄膜	药物
缩水甘油	HS	贴剂	增塑剂
十六酸	ALS (A);	贴剂	增塑剂
棕榈酸丁酯	HS	贴剂, 薄膜	增塑剂
己二酸二(2-乙基己基)酯 (DEHA)	ALS (H)	薄膜	增塑剂
己二酸二(2-乙基己基)酯 (DEHA)	ALS (A)	贴剂	增塑剂
尼泊金异丁酯	ALS (A)	贴剂	
异山梨醇	HS	贴剂, 薄膜	药物
利多卡因	HS	贴剂, 薄膜	麻醉剂
利多卡因	ALS (A, D, H)	贴剂, 薄膜	麻醉剂
对甲氧基苯酚	ALS (A)	贴剂	
对甲氧基苯酚	ALS (D)	薄膜	
尼泊金甲酯	HS, ALS (A, D, H)	贴剂, 薄膜	防腐剂
N-(2-苯乙烯)乙酰胺	ALS (D)	贴剂	
十九烷	HS	贴剂, 薄膜	增塑剂
十八酸	ALS (A, H)	贴剂	增塑剂
十八酸-2-甲基丙基酯	HS	贴剂, 薄膜	增塑剂
苯酚	HS	贴剂	塑料前体
2-甲氧基-苯酚	ALS (A)	薄膜	
邻苯二甲酸(6-乙基-3-辛基)丁酯	ALS (H)	贴剂	增塑剂
邻苯二甲酸二(2-甲基丙基)酯	ALS (D)	薄膜	增塑剂
邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯	ALS (D)	贴剂	增塑剂
邻苯二甲酸二(2-戊基)酯	ALS (H)	贴剂	增塑剂
邻苯二甲酸-2-氯丙基丁酯	ALS (A)	薄膜	增塑剂
邻苯二甲酸丁基环丁酯	ALS (A)	贴剂	增塑剂
邻苯二甲酸环丁基庚基酯	ALS (H)	薄膜	增塑剂
邻苯二甲酸环丁基异丁基酯	ALS (H)	贴剂	增塑剂
邻苯二甲酸环丁基十三烷基酯	ALS (D)	薄膜	增塑剂
邻苯二甲酸二丁酯	ALS (H)	薄膜	增塑剂
邻苯二甲酸二乙酯	ALS (H)	薄膜	增塑剂
丙二醇	HS 和 ALS (A)	贴剂	药物
丙二醇	HS	薄膜	药物
尼泊金丙酯	HS 和 ALS (A, D, H)	贴剂, 薄膜	防腐剂
2-乙基-5-甲基吡嗪	HS	贴剂	香料
甲基吡嗪	HS	贴剂	香料
苊	ALS (D)	薄膜	

HS: 顶空 GC/MS, ALS: 自动液体进样器 GC/MS, A: 丙酮, D: 二氯甲烷, H: 己烷

表 7. 利多卡因贴剂和离子膜中已鉴定出的可提取物汇总 (续)

化合物	GC/MSD	来源	用途
吡咯	HS	贴剂	
山梨醇	ALS (A)	贴剂	药物
角鲨烯	ALS (D)	贴剂	药物
对苯二酸-2-羟乙基甲酯	ALS (A)	贴剂	增塑剂
对苯二酸二(2-羟乙基)酯	ALS (A)	贴剂, 薄膜	增塑剂
对苯二酸二甲酯	ALS (A)	贴剂	增塑剂
四甲基琥珀酰亚胺	ALS (H)	贴剂	单体
四氢噻吩-1,1-二氧化物	ALS (D)	薄膜	
乙酰柠檬酸三丁酯	ALS (D)	贴剂	增塑剂
十三烷酸	ALS (D)	薄膜	
尿素	ALS (A)	贴剂	药物
尿素	ALS (A, D)	薄膜	药物

HS: 顶空 GC/MS, ALS: 自动液体进样器 GC/MS, A: 丙酮, D: 二氯甲烷, H: 己烷

## 结论

顶空 GC/MS 通过最小化样品前处理过程来简化透皮贴剂中可提取物分析，而 ALS GC/MS 能够有效分析不同有机溶剂的提取物。大体积液体进样技术改善了低浓度化合物的检测限。只有使用大体积进样技术时才观察到邻苯二甲酸酯增塑剂，这表明这些添加剂的浓度非常低。检测含有高浓度药物成分的透皮贴片中的邻苯二甲酸酯时，溶剂提取可能是一个更有利的方法。使用顶空进样技术鉴别出了脂肪酸增塑剂。

## 参考文献

1. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics; US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Rockville, MD, 1999.
2. T. Tanner, R. Marks. "Delivering Drugs by the Transdermal Route: Review and Comment" *Skin Res. Technol.* **14**, 249-260 (2008).
3. K. Saroha, B. Yadav, B. Sharma. "Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form" *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **3**, 98-108 (2011).
4. D. Rolf, E. K. S. Urmann. "Non-Occulsive Adhesive Patch for Applying Medication to the Skin" US5536263 A, July 16 (1996).
5. A. M. Comer, H. M. Lamb. "Lidocaine Patch 5%" *Drugs* **59**, 245-249 (2000).
6. B. S. Galer, *et al.* "Topical Lidocaine Patch Relieves Postherpetic Neuralgia More Effectively than a Vehicle Topical Patch: Results of an Enriched Enrollment Study" *Pain* **80**, 533-538 (1999).
7. B. E. Butterworth, *et al.* "Lack of Genotoxic Activity of di(2-Ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Rat and Human Hepatocytes" *Carcinogenesis* **5**, 1329-1335 (1984).
8. M. C. Rhodes, *et al.* "Carcinogenesis Studies of Benzophenone in Rats and Mice" *Food Chem. Toxicol.* **45**, 843-851 (2007).

## 更多信息

这些数据代表典型结果。有关我们的产品与服务的详细信息，请访问我们的网站 [www.agilent.com](http://www.agilent.com)。

查找当地的安捷伦客户中心:

[www.agilent.com/chem/contactus-cn](http://www.agilent.com/chem/contactus-cn)

免费专线: 800-820-3278

400-820-3278 (手机用户)

联系我们:

[LSCA-China\\_800@agilent.com](mailto:LSCA-China_800@agilent.com)

在线询价:

[www.agilent.com/chem/erfq-cn](http://www.agilent.com/chem/erfq-cn)

[www.agilent.com](http://www.agilent.com)

安捷伦对本资料可能存在的错误或由于提供、展示或使用本资料所造成的间接损失不承担任何责任。

本文中的信息、说明和技术指标如有变更,恕不另行通知。

© 安捷伦科技(中国)有限公司, 2015

2015年3月27日, 中国出版

5991-5605CHCN



**Agilent Technologies**