

顶空气相色谱法测定 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯 中环氧乙烷和二氧六环含量

陈名清, 刘灿, 唐宝强, 姜雷^{**}, 涂家生^{**}

(中国药科大学药学院, 药用辅料及仿创药物研发评价中心, 南京 210009)

摘要 目的:建立顶空气相色谱法测定药用辅料 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中的残留杂质环氧乙烷和二氧六环的含量。为 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的质量控制提供参考和依据。**方法:**参考国内外药典方法, 选用色谱柱 DB-5 (15 m × 0.32 mm, 1 μm), 以 5% 苯基-95% 甲基聚硅氧烷为固定液, 采用程序升温模式: 起始温度为 35 ℃, 维持 5 min, 以每分钟 5 ℃ 的速率升温至 180 ℃, 然后以每分钟 30 ℃ 的速率升温至 250 ℃, 维持 5 min。进样口温度为 150 ℃, 检测器温度为 250 ℃, 顶空平衡温度 70 ℃, 平衡时间 45 min, 分流比为 10:1。按标准加入法计算供试品中环氧乙烷和二氧六环的含量。**结果:**在该色谱条件下, 环氧乙烷和二氧六环分别在 0.5 ~ 4 μg · mL⁻¹ 和 5 ~ 40 μg · mL⁻¹ 范围内线性关系良好 ($r \geq 0.99$); 平均回收率均为 75% (RSD = 5%, $n = 9$)。来自三个厂家的五批次样品均未检测出环氧乙烷, 其中一批样品未检出二氧六环, 另外四批样品中二氧六环含量均小于 0.005%, 符合限度要求。**结论:**该方法适用于 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中环氧乙烷和二氧六环含量测定, 为 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的质量控制提供了参考与指导。

关键词: 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯; 药用辅料; 顶空气相色谱法; 环氧乙烷; 二氧六环; 含量测定

中图分类号: R 921.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-3656(2023)02-0000-00

doi: 10.19778/j. chp. 2023. 02. 00?

Determination of ethylene oxide and dioxane in 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester by headspace gas chromatography

CHEN Mingqing, LIU Can, TANG Baoqiang, JIANG Lei^{**}, TU Jiasheng^{**}

(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Center for Research Development and Evaluation of Pharmaceutical Excipients and Generic Drugs, Nanjing 210009, China)

Abstract Objective: A headspace Gas chromatography was established for the determination of residual impurities oxirane and dioxane in 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester. It provides reference and basis for the quality control of 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester. **Methods:** Reference to domestic and foreign pharmacopoeia methods. The chromatographic column DB-5 (15 m × 0.32 mm, 1 μm) was selected with 5% phenyl-95% methylpolysiloxane as stationary liquid, and the programmed temperature model was adopted: the initial temperature was 35 ℃, and maintained for 5 min, at a rate of 5 ℃ per minute to 180 ℃, and then at a rate of 30 ℃ per minute to 250 ℃ for 5 minutes. The inlet temperature was 150 ℃, the detector temperature was 250 ℃,

第一作者简介: 陈名清, 硕士; 研究方向: 药物制剂。Tel: 15651652867, E-mail: chenmingqingcpu@163.com

* 通讯作者简介: 姜雷, 副教授; 研究方向: 纳米缓控释材料、皮肤组织工程材料。Tel: 15996264255, E-mail: lei.jiang@cpu.edu.cn

涂家生, 教授; 研究方向: 药物传递理论和实践。Tel: 025-83271305, E-mail: jiashengtu@aliyun.com

the headspace equilibrium temperature was 70 °C, the equilibrium time was 45 min, and the shunt ratio was 10:1. The contents of oxirane and dioxane in the samples were calculated by standard addition method. **Results:** Under this chromatographic condition, oxirane and dioxane showed a good linear relationship in the range of 0.5–4 and 5–40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ respectively ($r \geq 0.99$), and the average recovery was 75% ($\text{RSD} = 5\%$, $n = 9$). No oxirane was detected in four batches of samples from three manufacturers. In one batch of samples, no dioxane was detected. In the other four batches of samples, the dioxane content was less than 0.005%, which met the requirement of the limit. **Conclusion:** The method is suitable for the determination of ethylene oxide and dioxane in 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester, and provides reference and guidance for the quality control of 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester.

Key words: 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester; pharmaceutical excipients; headspace Gas chromatography; Oxirane; dioxane; content determination

15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯是由环氧乙烷和 12-羟基硬脂酸反应得到的混合物^[1], 反应物摩尔比为 15:1, 主要成分为游离聚乙二醇、聚乙二醇与 12-羟基硬脂酸单酯、聚乙二醇与 12-羟基硬脂酸双酯以及 12-羟基硬脂酸聚乙二醇醚, 其化学结构见图 1。近年来, 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯作为一种新型药用辅料, 应用广泛。其可以作为非离子型增溶剂用于胶囊、滴鼻液、喷雾剂、注射剂等制剂中^[2,4], 增溶

效果佳且安全性高, 能显著提高药物的生物利用度; 还可作为乳化剂用于注射乳剂^[5], 生理耐受性好并且可以进行蒸汽灭菌; 除此之外, 还能单独或与 Tween-80 共同作为载体制备胶束来负载药物, 制成的胶束载药量高并且稳定性良好^[6,7]。FDA 药物非活性成分数据库中也收录了 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯, 上市药品中, 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯已经被用于注射剂和乳剂。

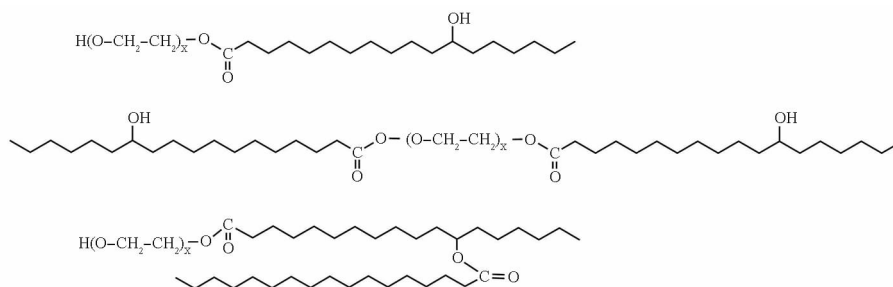


图 1 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of 15-hydroxystearic acid polyethylene glycol ester

Fig.1 Chemical structure of polyoxyl 15 hydroxystearate (美国药典中它的名称是这个)

目前生产 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的有德国的巴斯夫公司、英国的禾大公司和南京威尔药业有限公司。15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯合成原料含有环氧乙烷, 并且合成过程中有副产物二氧六环生成。残留的反应前体物环氧乙烷以及副产物二氧六环均具有一定的毒性^[8], 过量不仅会引起急性中毒, 还具有一定的刺激性、遗传毒性、致癌性和中枢神经抑制作用^[9,10]。15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯已被《美国药典》(USP)、《英国药典》(BP)、《欧洲药典》(PE) 和《德国药典》(DAB) 收录。由于《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》) 2020 年版四部未收录 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯, 参考 USP43-NF38^[11]、BP 2020^[12] 和 2020 版

《中国药典》^[13] 建立 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中环氧乙烷和二氧六环杂质的含量测定方法, 为 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的质量控制提供参考和依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Trace GC 1300 气相色谱仪、Triplus 300HS 顶空自动进样器 (Thermo Fisher Scientific); SECURA125-CN 型、BSA124A 型、JA5003 型电子分析天平 (Sartorius); Omni-A 超纯水系统 (厦门锐思捷科学仪器有限公司); KQ-500E 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 试药

15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(德国巴斯夫股份公司,禾大化学品(上海)有限公司,南京威尔药业股份有限公司);环氧乙烷对照品(中国食品药品检定研究院,北京曼哈格生物科技有限公司);二氧六环对照品(阿拉丁试剂(上海)有限公司);乙醛对照品(阿拉丁试剂(上海)有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件及测定方法

色谱柱: Agilent, DB-5 (15 m × 0.32 mm, 1.00 μm), 固定相为 5% 苯基-95% 甲基聚硅氧烷非极性苯基芳基聚合物。起始温度为 35 ℃, 维持 5 min, 以 5 ℃ · min⁻¹ 的速率升温至 180 ℃, 再以 30 ℃ · min⁻¹ 的速率升温至 230 ℃, 维持 5 min。进样口温度为 150 ℃, FID 检测器温度为 250 ℃; 顶空条件为平衡温度 70 ℃, 平衡时间 45 min; 进样方式为顶空进样, 进样体积 1 000 (L, 分流比 10:1; 载气为高纯氮气(纯度 ≥ 99.999%)。

精密量取供试品溶液和对照溶液 1 mL, 密封于 20 mL 顶空瓶中, 经顶空平衡后, 取其顶端的气体注入气相色谱仪, 记录色谱图。按标准加入法计算环氧乙烷和二氧六环的含量。

2.2 溶液的制备

2.2.1 空白溶液 将水作为空白溶剂。

2.2.2 环氧乙烷对照品储备液 精密量取环氧乙烷标准品水溶液(1.85 mg · mL⁻¹) 0.1 mL 于 25 mL 量瓶中, 用水稀释, 定容, 摇匀, 作为环氧乙烷对照品储备液(7.4 μg · mL⁻¹)。

2.2.3 环氧乙烷对照品溶液 精密量取环氧乙烷对照品储备液 2.7 mL 至 10 mL 量瓶中, 用水定容, 摇匀, 作为 2 μg · mL⁻¹ 环氧乙烷对照品溶液。

2.2.4 二氧六环对照品储备液 精密称定二氧六环标准品 20 mg 至 50 mL 量瓶中, 用水定容, 摇匀, 作为 400 μg · mL⁻¹ 二氧六环对照品储备液。

2.2.5 二氧六环对照品溶液 精密量取二氧六环对照品储备液 1.0 mL 至 20 mL 量瓶中, 用水定容, 摇匀, 作为 20 μg · mL⁻¹ 二氧六环对照品溶液。

2.2.6 对照溶液 取本品 1.0 g, 精密称定, 置于顶空瓶中, 精密加入环氧乙烷对照品溶液和二氧六环对照品溶液各 0.5 mL, 密封, 摇匀, 作为对照溶液。

2.2.7 供试品溶液 取本品 1.0 g, 精密称定, 置于顶空瓶中, 精密加入水 1 mL, 密封, 摇匀, 作为供试品溶液。

2.2.8 0.001% 乙醛溶液 使用前预先将乙醛对照品, 注射器放入 4 ℃ 冰箱预冷待用。将适量超纯水加入一个离心管, 将乙醛对照品和注射器从冰箱取出, 迅速吸取约 10 mg 的乙醛注入离心管的水中, 然后转移至 100 mL 量瓶, 用水稀释, 定容, 摇匀, 制成每 1 mL 中约含 100 (g 的溶液, 作为乙醛对照品储备液。精密移取乙醛对照品储备液 1.0 mL 至 10 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.3 系统适用性试验

精密量取环氧乙烷对照品溶液及二氧六环对照品溶液各 0.5 mL 置顶空瓶中, 加新配制的 0.001% 乙醛溶液 0.1 mL, 密封, 摇匀。取系统适用性溶液、环氧乙烷和二氧六环对照品溶液、0.001% 乙醛溶液和对照溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 结果表明环氧乙烷和二氧六环峰高的信噪比均大于 5, 乙醛峰和环氧乙烷峰的分离度不小于 2.0, 理论塔板数均大于 8 000, 保留时间: 环氧乙烷约为 1.098 min, 二氧六环约为 4.840 min, 乙醛约为 1.013 min。

2.4 专属性试验

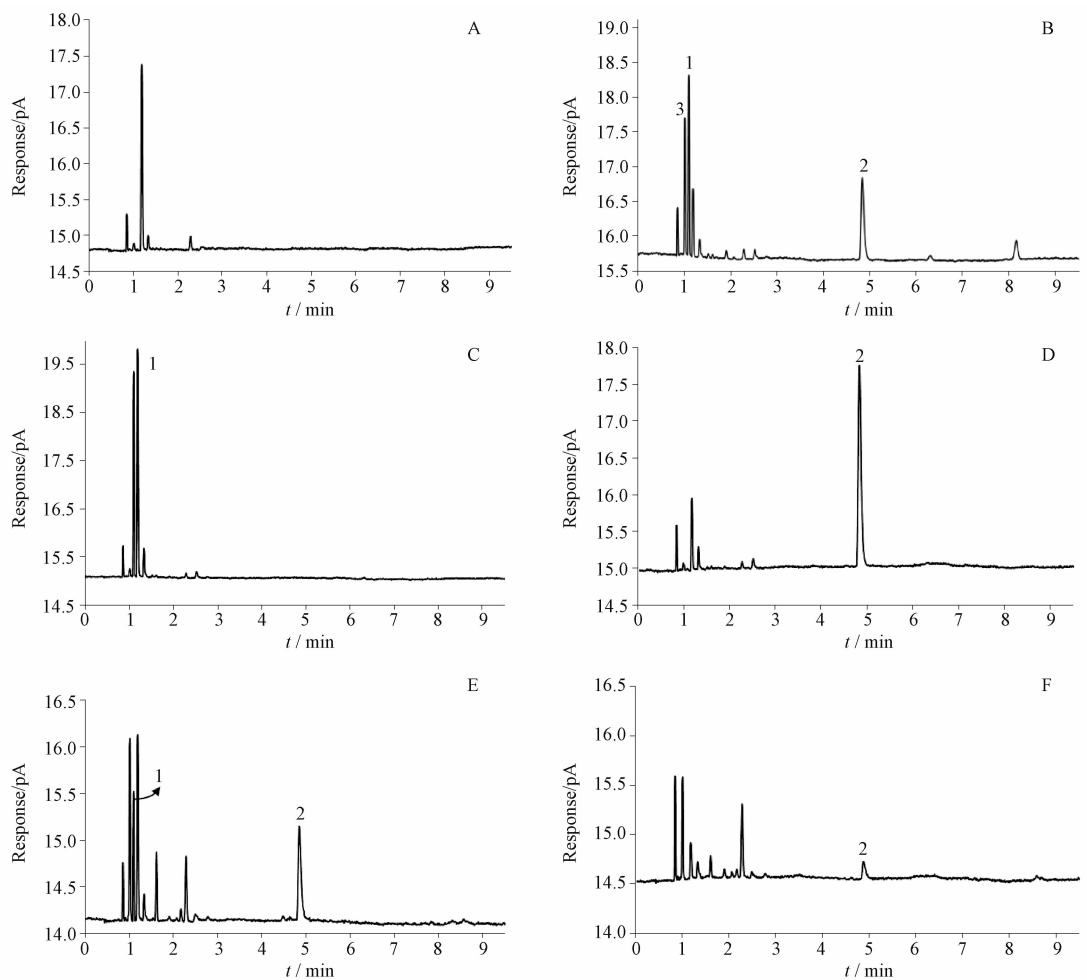
专属性要求空白溶剂对环氧乙烷和二氧六环的检测均无干扰。取空白溶剂水、对照溶液、供试品溶液按“2.1”项下色谱条件顶空进样, 结果表明空白溶剂对环氧乙烷和二氧六环含量检测均无干扰, 色谱图见图 2。

2.5 检测限与定量限

取环氧乙烷对照品溶液和二氧六环对照品溶液逐级稀释, 精密移取上述溶液 1.0 mL 置顶空瓶中, 密封, 按“2.1”项下色谱条件顶空进样, 当环氧乙烷和二氧六环对照品溶液浓度分别为 0.499 5 μg · mL⁻¹ 和 1.954 μg · mL⁻¹ 时, 信噪比均达 3, 达到检测限; 浓度分别 0.199 8 μg · mL⁻¹ 和 0.977 0 μg · mL⁻¹ 时, 信噪比均达 10, 达到定量限。

2.6 线性关系考察

精密移取环氧乙烷对照品储备液 27.0 mL 以及二氧六环对照品储备液 5.0 mL 至 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为线性溶液储备液。分别精密量取线性溶液储备液 7.5、5.0、2.5、1.6 mL 置于 10 mL 量瓶中, 同时精密移取线性溶液储备液 7.5 mL 置于 20 mL 量瓶中, 分别用水定容至刻度, 摇匀, 作为系列线性标准溶液(配制方法见表 1)。取本品 1.0 g, 精密称定, 置顶空瓶中, 精密加入系列线性标准溶液 1.0 mL, 超声溶解, 按“2.1”项下色谱条件顶空进样分析, 以峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标, 进行线性回归, 实验结果见表 2。



1. 环氧乙烷(ethylene oxide) 2. 二氧六环(dioxane) 3. 乙醛(acetaldehyde)

图2 空白溶剂(A)、系统适用性溶液(B)、环氧乙烷对照品溶液(C)、二氧六环对照品溶液(D)、对照溶液(E)、供试品溶液(F)色谱图

Fig. 2 GC Chromatograms of blank solvent (A), system applicable solution (B), Oxirane control solution (C), dioxane control solution (D), control solution (E), test sample solution (F)

表1 线性溶液的制备方法

Tab. 1 Method for preparing linear solution

线性溶液编号 (linear solution number)	环氧乙烷 (ethylene oxide)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	二氧六环 (dioxane)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
1	0.639 4	6.253
2	0.999 0	9.770
3	1.499	14.66
4	1.998	19.54
5	2.997	29.31
6	3.996	39.08

2.7 精密度试验

2.7.1 重复性试验 分别配制 6 份对照溶液,按“2.1”项下色谱条件顶空进样分析,环氧乙烷和二

氧六环的峰面积 RSD($n = 6$) 为 14% 和 2.1%,表明该方法重复性良好。

表2 杂质的线性试验结果

Tab. 2 Linear test results for impurities

杂质名称 (residual impurity)	线性方程 (linear equation)	r	线性范围 (linear range)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Ethylene oxide	$y = 0.020\ 5x + 0.000\ 4$	0.998 6	0.639 4 – 3.996
Dioxane	$y = 0.005\ 7x + 0.020\ 6$	0.999 2	6.253 – 39.08

2.7.2 中间精密度试验 由另一人配制 6 份对照溶液,按“2.1”项下色谱条件顶空进样分析,环氧乙烷和二氧六环的峰面积 RSD($n = 12$) 为 3% 和 8%,表明该方法中间精密度良好。

2.8 稳定性试验

在0、1、2、3、4、5、6 d 分别配制一份对照溶液,于第6天按“2.1”项下色谱条件顶空进样检测,考察环氧乙烷和二氧化六环水溶液的稳定性。结果表明,环氧乙烷和二氧化六环峰面积 RSD($n=7$) 为9% 和2.6%,表明环氧乙烷和二氧化六环水溶液稳定性良好。

2.9 回收率试验

分别精密量取环氧乙烷、二氧化六环对照品储备液适量,用水配制低、中、高三浓度水平的对照混合溶液,其中,环氧乙烷的浓度分别为0.799、0.999、1.199 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,二氧化六环的浓度分别为7.816、

9.770、11.72 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。精密量取中水平的对照混合溶液(环氧乙烷0.999 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、二氧化六环9.770 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1.0 mL 于顶空瓶中,平行配制6份,密封,作为外标溶液,按“2.1”项下色谱条件顶空进样分析,通过计算求得浓度与峰面积的比值,即F值。称取供试品1.0 g,精密称定,置顶空瓶中,分别精密加入低、中、高三水平回收率对照混合溶液1.0 mL,每个水平平行配制三份,密封,按“2.1”项下色谱条件顶空进样分析。根据峰面积与F值求得各水平回收率溶液的实际浓度。回收率试验结果见表3和表4。

表3 环氧乙烷回收率试验结果

Tab.3 Results of the Oxirane Recovery Test

组别 (group)	理论浓度 (theoretical concentration)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	F 值	实测浓度 (measured concentration)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (recovery)/ %	平均回收率 (average recovery)/ %	RSD/ %
80%	0.799	29	0.591	77.00	75.51	5
			0.628			
			0.628			
100%	0.999		0.777	73.79		
			0.691			
			0.714			
120%	1.199		0.837	74.73		
			0.923			
			0.892			

这个需要居中吗

表4 二氧化六环回收率试验结果

Tab.4 Results of dioxane recovery test

组别 (group)	理论浓度 (theoretical concentration)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	F 值	实测浓度 (measured concentration)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (recovery)/ %	平均回收率 (average recovery)/ %	RSD/ %
80%	7.816	84	6.363	78.66	75.60	5
			6.118			
			5.730			
100%	9.770		6.860	71.08		
			6.979			
			6.995			
120%	11.72		8.903	75.05		
			8.818			
			8.675			

2.10 样品测定

取3个厂家各批次样品按“2.2.6”、“2.2.7”项下方法配制对照溶液和供试品溶液进样,按“2.1”

项下色谱条件顶空进样分析,按标准加入法计算,结果见表5。环氧乙烷和二氧化六环杂质含量均符合要求,即环氧乙烷不得过0.0001%,二氧化六环不

得过 0.005%。

表 5 样品测定结果

Tab. 5 Result of sample determination

批号 (lot No.)	环氧乙烷 (ethylene oxide)/%	二氧六环 (dioxane)/%
BASF,42617888Q0	ND	0.000 12
BASF,52634781P0	ND	0.000 17
CRODA,0001743066	ND	0.000 07
南京威尔,R825-025-01	ND	ND
南京威尔,386-35-1	ND	0.000 06

注:ND - 未检出(not detected)

ND

3 讨论

3.1 溶液配制方法

由于二氧六环具有一定的毒性且极易挥发,对照品溶液的配制存在一定的难度。因此在配制二氧六环对照品储备液时,预先将注射器和装有适量超纯水的离心管放入 4℃ 冰箱,从冰箱取出后,迅速吸取约 20 mg 的二氧六环注入离心管中,然后转移至 50 mL 量瓶并多次润洗。

3.2 色谱柱的选择

试验中曾采用 DB-1、DB-5 和 DB-624 等不同类型和规格的色谱柱对环氧乙烷、二氧六环的分离效果进行考察。结果表明,两者在 DB-5 (15 m × 0.32 mm, 1 μm) 色谱柱上分离效果最佳,分析可能是三者同为极性分子且极性又十分相近的缘故。

3.3 进样方法

分流进样可以得到更好的峰形和分离效果,从而进行定量检测。当分流比为 5:1 时环氧乙烷、二氧六环和乙醛间分离度不足,而且环氧乙烷峰形较差;而当分流比为 10:1 时,分离度符合要求,并且峰形和分离效果较好,此时分流流速为 20 mL · min⁻¹。

3.4 顶空条件的选择

试验对平衡时间(30、45、60 min)和平衡温度(70、80、90℃)进行了考察。结果显示在相同平衡温度 70℃ 条件下,平衡时间为 30 min 时,环氧乙烷峰形较差,平衡时间为 45 min 和 60 min 时,峰形相近;在相同平衡时间 45 min 条件下,不同平衡温度下各物质的峰形和分离效果相近,同时考虑到温度越高顶空瓶密封垫受热变形的风险越大,最终确定平衡时间为 45 min,平衡温度为 70℃。

3.5 限度的确定

环氧乙烷是 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的合成原料,二氧六环是合成过程中副产物。家兔静脉注射实验中,环氧乙烷和二氧六环造成急性毒性的剂量分别为 0.175 g · kg⁻¹ 和 1.5 g · kg⁻¹,15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯 LD₅₀ 为 1.0 ~ 1.4 g · kg⁻¹。

USP、BP 和 EP 该品种项下环氧乙烷和二氧六环的限度要求分别为 0.000 1% 和 0.005%。某企业标准中规定环氧乙烷和二氧六环的限度要求分别为 0.000 1% 和 0.000 5%。五批样品均未检测出环氧乙烷,二氧六环的含量均小于 0.000 2%,符合 USP、BP、EP 和某公司的企业标准。以一个体重 50 kg 的成年人为例,上述限度远低于造成毒性的剂量。

因此参考 USP、BP 和 EP,拟定 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中环氧乙烷的限度为 0.000 1%,二氧六环的限度为 0.005%。

3.6 小结

本文建立了 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯中环氧乙烷和二氧六环的含量检测方法,并拟定了环氧乙烷和二氧六环的限度,为 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯质量标准的拟定和完善提供了参考和依据。

参考文献

[1] 张蕾, 訾鹏, 高洁, 等. 非离子型表面活性剂 HS 15 在药剂中的研究进展 [J]. 药学进展, 2015, 39(5): 370
ZHANG L, ZI P, GAO J, et al. Research progress of nonionic surfactant HS 15 in pharmaceutical preparations [J]. Prog Pharm Sci, 2015, 39(5): 370

[2] 聂飞, 唐芳, 赵彬, 等. 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯在参麦注射液中的应用研究 [J]. 中药与临床, 2014, 5(2): 42
NIE F, TANG F, ZHAO B, et al. Research on the application of polyoxyl 15 hydroxystearate in Shenmai injection [J]. Chin Med Clin, 2014, 5(2): 42

[3] 苏晨灿, 郭添, 韩广, 等. 治疗 II 型糖尿病的艾塞那肽滴鼻剂: 中国, CN201711485509. X [P]. 2021-06-04
SU CC, GUO T, HAN G, et al. Exenatide nasal drops for the treatment of type II diabetes: China, CN201711485509. X [P]. 2021-06-04

[4] 郑爱萍, 高静, 王丹, 等. 一种甲状旁腺激素 1-34 鼻喷剂、其制备方法及应用: 中国, CN201911064679. X [P]. 2021-09-24
ZHENG AP, GAO J, WANG D, et al. A parathyroid hormone 1-34 nasal spray, and its preparation method and use: CN201911064679. X [P]. 2021-09-24

[5] 钱一村, 曹青日. 右布洛芬脂肪乳注射液的分析方法及处方

- 筛选 [J]. 生物加工过程, 2020, 18(3): 363
- QIAN YC, CAO QR. The screening of analysis method and prescription for dextribuprofen fat emulsion injection [J]. Chin J Biopr Eng, 2020, 18(3): 363
- [6] ZHOU T, ZHU L, XIA H, *et al.* Micelle carriers based on macrogol 15 hydroxystearate for ocular delivery of terbinafine hydrochloride: In vitro characterization and in vivo permeation [J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 15(109): 288
- [7] 王婷, 刘伟, 吴筱霓, 等. 姜黄素 HS15/Tween-80 混合胶束口服给药生物利用度的研究 [J]. 中国医药生物技术, 2018, 13(5): 432
- WANG T, LIU W, WU XN, *et al.* Research on the bioavailability of curcumin HS15/Tween-80 mixed micelles for oral administration [J]. Chin Med Biotechnol, 2018, 13(5): 432
- [8] 江丰, 吴婉琴, 黎星, 等. 顶空气相色谱-质谱法测定食品中环氧乙烷及其代谢物 2-氯乙醇残留量 [J]. 食品科技, 2021, 46(7): 295
- JIANG F, WU WQ, LI X, *et al.* Determination of ethylene oxide and its metabolite 2-chloroethanol residues in foods by headspace gas chromatography-mass spectrometry [J]. Sci Technol Food, 2021, 46(7): 295
- [9] 曹雪莹, 冯卫, 黄寿辉. 顶空气相色谱法测定鲸蜡醇聚醚-4 中环氧乙烷和二氧六环含量 [J]. 广州化工, 2021, 49(10): 78
- CAO XY, FENG W, HUANG SH, *et al.* Determination of ethylene oxide and dioxane in cetyl polyether-4 by headspace gas chromatography [J]. Guangzhou Chem Ind, 2021, 49(10): 78
- [10] 朱珠, 杨德虎, 黄婷婷, 等. 医用口罩及医用防护服中环氧乙烷的测定方法研究 [J]. 化工设计通讯, 2021, 47(9): 100
- ZHU Z, YANG DH, HUANG TT, *et al.* Research on the determination of ethylene oxide in medical masks and medical protective clothing [J]. Chem Des Comm, 2021, 47(9): 100
- [11] USP43-NF38. 2020; 7824
- [12] EP 10.0 [S]. 2020; 313
- [13] 中华人民共和国药典 2020 版. 四部 [S]. 2020; 795
- ChP 2020. Vol IV [S]. 2020; 795

(收稿日期: 2022-07-11)