

GC-MS 测定碳酸司维拉姆中环氧氯丙烷的残留量

薛维丽, 由鹏飞, 李春焕(山东省食品药品检验研究院, 济南 250101)

摘要: 目的 建立气相色谱-质谱联用法测定碳酸司维拉姆中环氧氯丙烷残留量的方法, 以满足原料药质量标准中的限度要求。方法 采用 DB-17MS 毛细管柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm); 进样口温度为 200 °C; 离子源温度为 230 °C; MS 四极杆温度为 150 °C; 载气为氦气; 柱流量为 1.0 mL·min⁻¹; 程序升温; 分流比为 10:1; 定量离子 *m/z* 57。结果 在 0.087~0.260 μg·mL⁻¹ 内环氧氯丙烷浓度与峰面积呈现良好的线性关系, 定量限为 0.045 μg·mL⁻¹, 检测限为 0.017 μg·mL⁻¹; 平均加样回收率为 98.4%。结论 该方法简单快速, 专属性强, 准确度好, 灵敏度高, 可以满足碳酸司维拉姆原料药标准中的限度要求。

关键词: 气相色谱-质谱联用法; 碳酸司维拉姆; 环氧氯丙烷

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)09-1089-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.012

引用本文: 薛维丽, 由鹏飞, 李春焕. GC-MS 测定碳酸司维拉姆中环氧氯丙烷的残留量[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1089-1091.

Detection of Epichlorohydrin Residue in Sevelamer Carbonate by GC-MS

XUE Weili, YOU Pengfei, LI Chunhuan(*Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a gas chromatography-mass spectrometry method for the detection of epichlorohydrin in sevelamer carbonate, so as to meet the limit requirements in the quality standard of raw materials. **METHODS** This method utilized a DB-17MS column(30 m×0.25 mm, 0.25 μm), helium as carrier gas. The inlet temperature was 200 °C. Ion source temperature was 230 °C. MS quadrupole temperature was 150 °C. Temperature program was used. The carrier flow was 1.0 mL·min⁻¹ and split ratio was 10:1. The quantitative ion was *m/z* 57. **RESULTS** Epichlorohydrin presented a good linear relationship within the range of 0.087–0.260 μg·mL⁻¹. The limit of quantitation was 0.045 μg·mL⁻¹ and the limit of detection was 0.017 μg·mL⁻¹. The average recovery was 98.4%. **CONCLUSION** This method is simple and fast, with strong specificity, good accuracy and high sensitivity. It can meet the requirement of limits value of the standard of sevelamer carbonate drug substance.

KEYWORDS: GC-MS; sevelamer carbonate; epichlorohydrin

碳酸司维拉姆主要适用于慢性肾衰患者血清无机磷和钙含量的控制, 其化学名为聚(丙烯胺-共-N,N'-二烯丙基-1,3-二氨基-2-羟基丙烷)碳酸盐。环氧氯丙烷为碳酸司维拉姆合成工艺中的起始原料, 因此, 碳酸司维拉姆中有可能存在环氧氯丙烷的残留。环氧氯丙烷具有中等毒性^[1], 有潜在的致癌作用, 因此严格控制其残留量, 对保证碳酸司维拉姆的质量和用药安全具有重要意义。根据欧洲药物管理局发布的《遗传毒性杂质限度指导原则》相关规定, 环氧氯丙烷的可接受限度可以毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)每天 1.5 μg 进行计算。本品的最大日剂量为 4.8 g, 环氧氯丙烷的每日允许摄入量按 1.5 μg 计算, 本品中环氧氯丙烷的控制限度为 0.3 μg·g⁻¹^[2]。

目前国内外测定环氧氯丙烷的方法主要有气相色谱法^[3-4]与气相色谱-质谱联用法^[5-7]。气相色谱法的灵敏度无法满足本品中 0.3 μg·g⁻¹ 的限度要求, 因此, 本实验采用灵敏度更高的气相色谱-质谱联用法。近年来报道的气相色谱-质谱联用法检测环氧氯丙烷, 基本都是测定生活用水及饮用水中的环氧氯丙烷, 且前处理富集方法繁琐, 不适用于碳酸司维拉姆原料药中环氧氯丙烷的测定。碳酸司维拉姆是一种聚合物碳酸盐, 不溶于水, 因此, 本实验采用有机溶剂直接提取法, 考察其中的环氧氯丙烷残留量。

1 仪器与试剂

7890A-5975C 型气质联用仪(美国 Agilent 公司), DB-17MS 色谱柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm); XSE205 型电子分析天平(瑞士梅特勒公司)。

作者简介: 薛维丽, 女, 硕士生, 工程师

Tel: (0531)81216561

E-mail: xueweili2008@sina.com

乙腈(色谱纯, Honeywell); 环氧氯丙烷对照品(山东新华制药股份有限公司, 批号: 20171012; 纯度: 99%); 碳酸司维拉姆原料药(山东新华制药股份有限公司, 批号: 171107, 171108, 171109)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent DB-17MS 色谱柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm); 进样口温度: 200 °C; 离子源温度: 230 °C; MS 四极杆温度: 150 °C; 载气为氦气; 柱流量: 1.0 mL·min⁻¹; 分流比: 10:1; 进样量: 2.0 μL; 程序升温: 初始温度为 40 °C, 维持 2 min, 以 8 °C·min⁻¹ 的速率升温至 70 °C, 再以 40 °C·min⁻¹ 的速率升温至 220 °C, 维持 2 min; 采用选择离子监测模式(SIM), 以保留时间与特征离子定性, 峰面积定量, 定性离子为 m/z 57, 49, 定量离子为 m/z 57; 溶剂延迟时间为 3.5 min。质谱与色谱图见图 1~2。

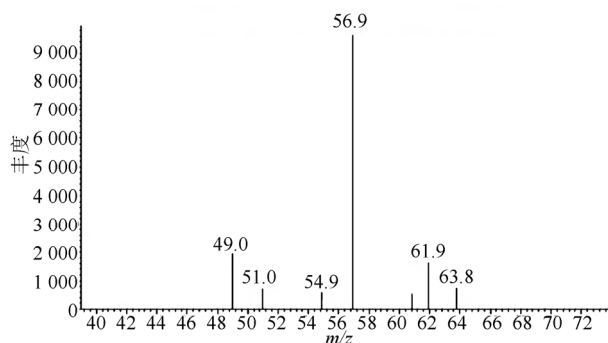


图 1 环氧氯丙烷质谱图

Fig. 1 MS spectrum of epichlorohydrin

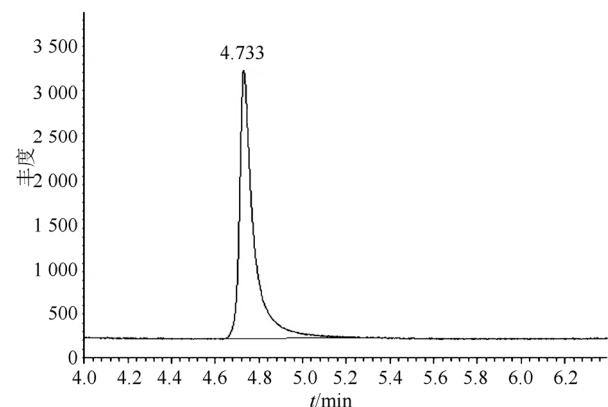


图 2 环氧氯丙烷色谱图

Fig. 2 GC-MS chromatogram of epichlorohydrin

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取环氧氯丙烷对照品 15 mg, 置 10 mL 量瓶中, 用乙腈稀释至刻

度, 摇匀; 精密量取上述溶液 0.1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加乙腈稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品储备液。

精密量取对照品储备液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加乙腈稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取碳酸司维拉姆原料药约 1.0 g, 精密称定, 置离心管中, 加入 2 mL 乙腈, 密封震荡后离心, 取上清液滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

2.3 专属性试验

取乙腈、对照品溶液和供试品溶液, 各进样 2 μL, 由图 2 可知, 乙腈与供试品溶液在对照品溶液色谱图中, 在环氧氯丙烷色谱峰前后位置无干扰。结果表明该方法专属性良好。

2.4 仪器精密度试验

精密量取同一对照品溶液 2 μL 注入气质联用仪, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 计算环氧氯丙烷色谱峰保留时间与峰面积的 RSD 值, 结果分别为 0.03% 和 1.2%, 表明该方法仪器精密度良好。

2.5 线性关系试验

精密称取对照品储备液 0.5, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5 mL, 分别置 5 个 10 mL 量瓶中, 加乙腈稀释至刻度, 摇匀, 作为系列对照品溶液。取系列对照品溶液, 分别进样 2 μL, 记录色谱图, 以环氧氯丙烷浓度(μg·mL⁻¹)为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归, 计算线性回归方程为 $Y=134\,882X+5\,355.4$, $r=0.999\,3$ 。结果表明, 环氧氯丙烷在 0.087~0.260 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.6 定量限与检测限

取对照品储备液, 以逐级稀释法测定定量限($S/N\approx 10$)和检测限($S/N\approx 3$), 结果表明, 环氧氯丙烷的定量限为 0.045 μg·mL⁻¹, 检测限为 0.017 μg·mL⁻¹。另取定量限溶液连续进样 6 次, 峰面积的 RSD 为 3.5%($n=6$)。

2.7 回收率试验

精密称取对照品储备液 0.8, 1.0, 1.2 mL, 分别置 3 个 10 mL 量瓶中, 加乙腈稀释至刻度, 摇匀, 作为 80%, 100%, 120% 对照品溶液。取碳酸司维拉姆原料药约 1.0 g 共 9 份, 精密称定, 置离心管中, 加入 80%, 100%, 120% 对照品溶液 2 mL 各 3 份, 密封震荡后离心, 取上清液滤过, 取续滤液作为 80%, 100%, 120% 供试品溶液。取对照品溶液与供试品溶液按“2.1”项下色谱条件进行

分析,按外标法计算回收率,环氧氯丙烷的平均回收率为98.4%,RSD值为3.2%($n=9$),表明该方法回收率良好。

2.8 重复性试验

取碳酸司维拉姆原料药约1.0 g共6份,精密称定,置离心管中,加入对照品溶液2 mL,密封震荡后离心,取上清液滤过,续滤液作为重复性样品溶液。取对照品溶液与重复性样品溶液按“2.1”项下色谱条件进行分析,按外标法计算环氧氯丙烷含量,测定结果($n=6$)的平均值为 $0.30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,RSD值为4.5%,表明该方法重复性良好。

2.9 耐用性试验

取碳酸司维拉姆原料药约1.0 g,精密称定,置离心管中,加入对照品溶液2 mL,密封震荡后离心,取上清液滤过,取续滤液作为耐用性样品溶液。取对照品溶液与耐用性样品溶液,进样量为2 μL ,分别考察不同载气流速(0.8, 1.0, 1.2 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$);进样口温度(190, 200, 210 $^{\circ}\text{C}$)条件下的耐用性。各条件下环氧氯丙烷测定结果($n=5$)的平均值为 $0.30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,RSD值为1.9%,表明该方法耐用性良好。

2.10 样品测定

取各个批号的供试品,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,分别进样2 μL ,记录色谱图,按外标法计算供试品中环氧氯丙烷的含量。结果表明,3批供试品中均未检出环氧氯丙烷(检出限为 $0.03\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$),符合环氧氯丙烷不得过 $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 的限度要求。

3 讨论

3.1 检测器的选择

碳酸司维拉姆原料中环氧氯丙烷的质控限度为 $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,因其限度较低,采用氢火焰离子化检测器时灵敏度达不到要求,故本实验采用灵敏

度更高的质谱检测器。

3.2 色谱柱的选择

试验过程中分别考察了非极性色谱柱HP-5MS和中等极性色谱柱DB-17MS,其中非极性色谱柱HP-5MS对环氧氯丙烷的保留较弱,峰形较宽,灵敏度较低;相比较而言,中等极性色谱柱DB-17MS使环氧氯丙烷的保留时间适宜,灵敏度较高,故选择DB-17MS色谱柱。

采用本实验确定的分析方法测定碳酸司维拉姆中的环氧氯丙烷,定量限可达到 $0.045\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($0.09\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$),可以满足该原料药质控限度的要求。本方法经过各项试验验证,方法学验证结果均符合要求,具有专属性强、灵敏度高、重复性好、准确度高、分析时间短等优点,适用于碳酸司维拉姆中环氧氯丙烷的测定。

REFERENCES

- [1] SUN Y. Production and development of epichlorohydrin [J]. Chem Intermed(化学中间体网刊), 2002(12): 10-13.
- [2] WANG P, XU C H, SHEN X. Development of genotoxic impurities control in active pharmaceutical ingredient [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(1): 119-126.
- [3] ZHAO L, ZHANG R Y, SHI Z. Determination of epichlorohydrin in drinking water by gas chromatography [J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2016, 44(28): 48-49.
- [4] ZHUANG C L, ZHUO J H. Determination of residual epichlorohydrin in drug by HS-GC [J]. Chin J Health Lab Tec(中国卫生检验杂志), 2014, 24(11): 1568-1572.
- [5] LIU Y X, ZHANG T. Study on the method of detecting epichlorohydrin in drinking water with solid phase extraction - gas chromatography-mass spectrometry [J]. Chin J Health Lab Technol Appl Pharm(中国卫生检验杂志), 2008, 25(7): 641-644.
- [6] 甘平胜, 黄聪, 朱惠扬, 等. 吹扫捕集/三重四级串联四级杆气质联用法测定饮用水中环氧氯丙烷[J]. 华南预防医学, 2015, 41(5): 477-478.
- [7] GAO J, LI J P. Solid phase extraction and GC-MS detection in the determination of epichlorohydrin in drinking water [J]. J Environ Hygiene(环境卫生学杂志), 2012, 2(3): 131-133.

收稿日期: 2018-08-05

(本文责编: 曹粤锋)