

气相色谱质谱法测定药品中邻苯二甲酸酯类含量

GCMS-127

摘要: 本文利用正己烷超声提取碾碎的药片, 结合岛津 GCMS-QP2010Ultra 仪器, 建立了药品中 16 种邻苯二甲酸酯测定的气相色谱质谱联用方法。在 0.1~5 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内建立标准曲线, 线性关系良好, 相关系数 r 为 0.9943~0.9996, 且面积重现性良好, RSD 小于 5%。该方法操作简单, 检出限为 0.43~4.43 $\mu\text{g/mL}$, 样品加标回收率为 73.15~111.06%。该方法可用于药品中邻苯二甲酸酯的快速测定。

关键词: 气相色谱质谱联用仪 药品 增塑剂 邻苯二甲酸酯

塑化剂事件的影响正从食品领域扩散到药品行业。2012 年 3 月 28 日, FDA 发布 DBP (邻苯二甲酸二丁酯) 及 DEHP (邻苯二甲酸二辛酯) 新指导草案, 警告药片生产企业, 停止在药品和生物制品中使用这两种邻苯二甲酸酯化合物。

据 2010 版国家药典, DEP (邻苯二甲酸二乙酯) 属于合法使用的药用辅料, 主要用于增塑剂和包衣材料。药品的包装材料如果是含有邻苯二甲酸酯类的塑料制品, 有可能导致药品中含有邻苯二甲酸酯类。这是由于邻苯二甲酸酯与塑料的结合是物理结合, 随着时间推移, 其可以从塑料制品中逸出。

邻苯二甲酸酯 (PAEs) 是一种类似雌激素的环境激素, 研究表明, 其会影响人体的内分泌系统, 干扰正常的荷尔蒙分泌, 其损害严重时可导致细胞突变, 最终致畸或致癌。

本文建立了一种药品中邻苯二甲酸酯类的检测方法, 该方法操作简单, 灵敏度高, 检出限低, 且适用性强。

实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2010 Ultra 气相色谱 - 质谱联用仪

1.2 分析条件

GCMS 参数:

色谱柱: Rxi-5Sil MS, 30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm

柱温程序: 60 $^{\circ}\text{C}$ (1 min) \rightarrow 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \rightarrow 220 $^{\circ}\text{C}$
(0 min) \rightarrow 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \rightarrow 280 $^{\circ}\text{C}$ (4 min)

进样口温度: 280 $^{\circ}\text{C}$

进样方式: 不分流 (1 min)

载气: 氦气

载气控制方式: 恒线速度

载气线速度: 36.5 cm/sec

接口温度: 280 $^{\circ}\text{C}$

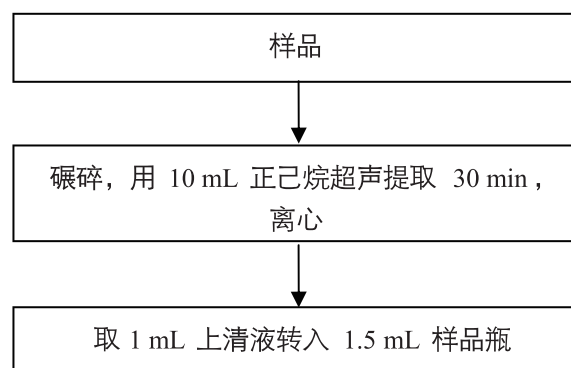
离子源温度: 230 $^{\circ}\text{C}$

离子化方式: EI

采集方式: SCAN

质量数范围: 35~500

1.3 样品前处理



结果与讨论

2.1 标准谱图

16 种 PAEs 混标溶液总离子流图如图 1 所示。

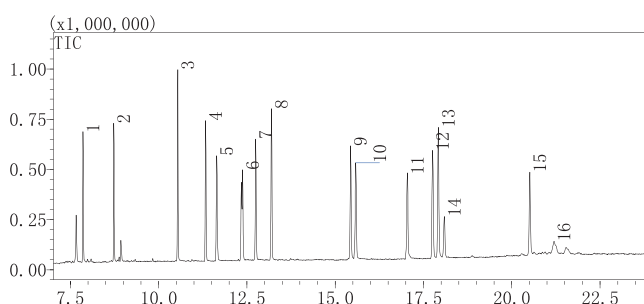


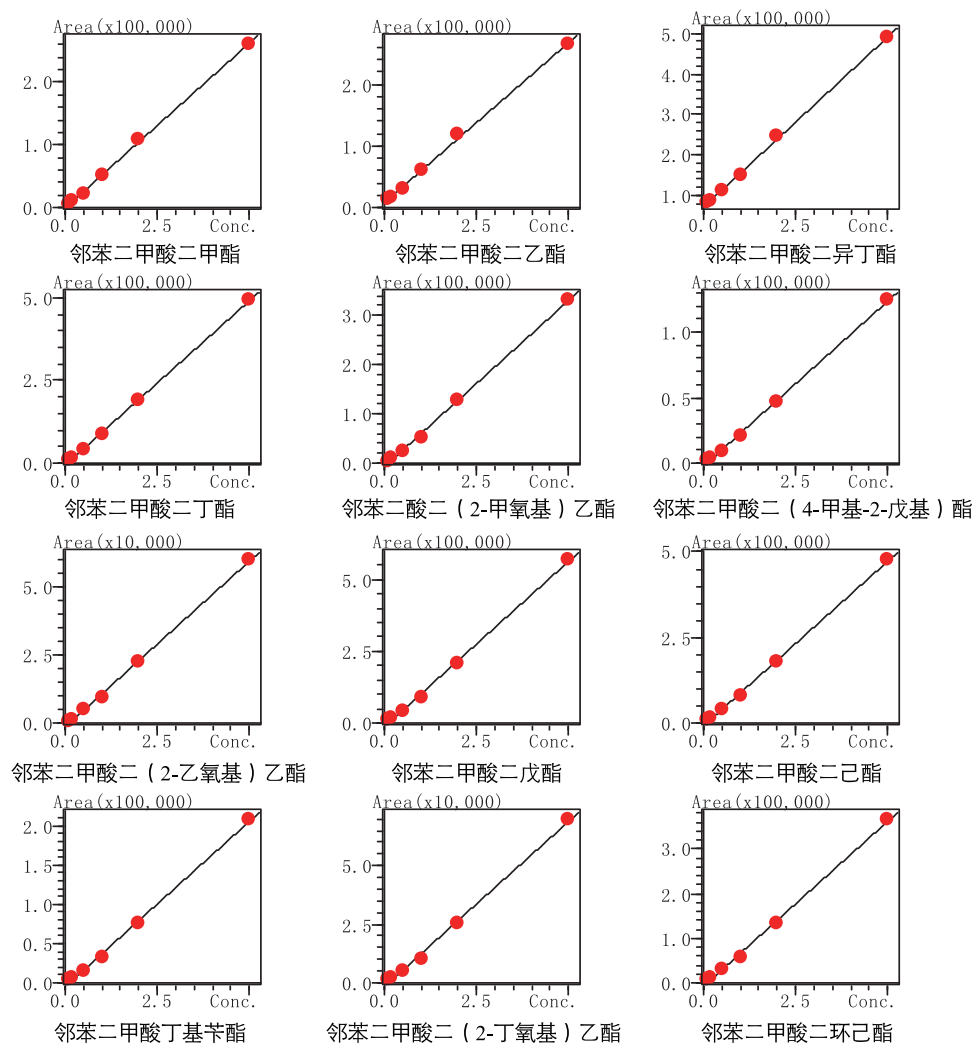
图 1 PAEs混标总离子流图 (5 $\mu\text{g/mL}$)

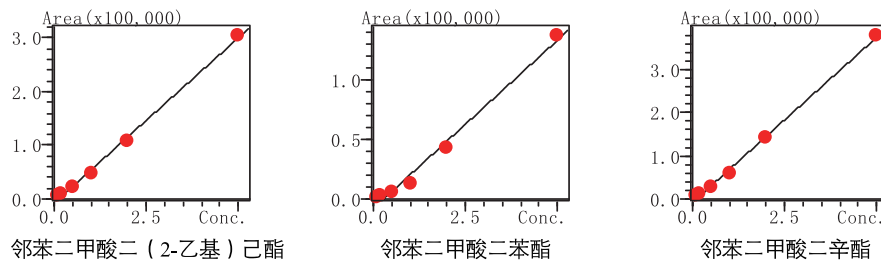
表 1 标准溶液保留时间和特征离子

No.	保留时间 (min)	化合物名称	No.	保留时间 (min)	化合物名称
1	7.855	邻苯二甲酸二甲酯 (DMP)	9	15.435	邻苯二甲酸二己酯 (DHXP)
2	8.730	邻苯二甲酸二乙酯 (DEP)	10	15.580	邻苯二甲酸丁基苄酯 (BBP)
3	10.540	邻苯二甲酸二异丁酯 (DIBP)	11	17.040	邻苯二甲酸二(2-丁氧基)乙酯 (DBEP)
4	11.330	邻苯二甲酸二丁酯 (DBP)	12	17.760	邻苯二甲酸二环己酯 (DCHP)
5	11.645	邻苯二甲酸二(2-甲氧基)乙酯 (DMEP)	13	17.920	邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 (DEHP)
6	12.380	邻苯二甲酸二(4-甲基-2-戊基)酯 (BMPP)	14	18.090	邻苯二甲酸二苯酯 (DPP)
7	12.750	邻苯二甲酸二(2-乙氧基)乙酯 (DEEP)	15	20.510	邻苯二甲酸二辛酯 (DNOP)
8	13.195	邻苯二甲酸二戊酯 (DPP)	16	21.200	邻苯二甲酸二壬酯 (DNP)

2.2 标准曲线

使用正己烷配制邻苯二甲酸酯混合标准系列, 浓度分别为 0.1、0.2、0.5、1、2、5 $\mu\text{g/mL}$ 。各组分标准曲线如下所示。





2.3 检出限及重现性

根据 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 标准溶液数据, 计算方法检出限 (3 倍噪声计算)。各组分检出限见表 2, 且面积重现性良好。

表 2 各组分检出限及面积重现性 (n=5)

No.	化合物名称	相关系数	检出限 ($\mu\text{g/L}$)	RSD%	No.	化合物名称	相关系数	检出限 ($\mu\text{g/L}$)	RSD%
1	DMP	0.9995	1.03	2.19	9	DHXP	0.9992	0.90	4.79
2	DEP	0.9993	0.82	2.44	10	BBP	0.9989	2.25	4.01
3	DIBP	0.9996	0.43	3.57	11	DBEP	0.9984	7.05	4.90
4	DBP	0.9997	0.64	2.32	12	DCHP	0.9991	1.36	3.62
5	DMEP	0.9991	1.18	4.21	13	DEHP	0.9988	1.61	3.11
6	BMPP	0.9993	2.69	4.80	14	DPP	0.9943	2.75	12.00
7	DEEP	0.9991	4.43	4.74	15	DNOP	0.9989	1.38	3.60
8	DPP	0.9990	0.67	3.73	16	DNP	0.9952	15.0	4.38

2.4 回收率

将 PAEs 混标溶液分别添加到两个样品中 (市售复方桔梗止咳片, 复方铝酸铋片), 按照样品前处理方法制备, 样品中加标浓度分别为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。每浓度加标样品分别平行制样 3 次。回收率结果见表 4~5。

表 3 样品加标回收率

No.	化合物名称	复方桔梗止咳片			复方铝酸铋片		
		检测结果 ($\mu\text{g/mL}$)	加标回收率	加标 RSD%	检测结果 ($\mu\text{g/mL}$)	加标回收率	加标 RSD%
1	DMP	ND	93.17%	1.70	ND	106.38%	0.83
2	DEP	ND	76.72%	2.39	ND	77.28%	1.34
3	DIBP	ND	97.31%	4.42	ND	99.39%	0.68
4	DBP	ND	97.37%	4.35	ND	111.06%	1.14
5	DMEP	ND	100.29%	2.58	0.17	87.63%	2.54
6	BMPP	ND	98.82%	9.67	ND	106.21%	1.98
7	DEEP	ND	103.93%	2.84	ND	107.86%	2.91
8	DPP	ND	90.77%	5.09	ND	101.53%	1.99
9	DHXP	ND	84.84%	4.72	ND	94.71%	1.85
10	BBP	0.12	86.36%	4.49	ND	94.72%	1.21
11	DBEP	0.49	89.37%	8.48	ND	92.35%	3.93
12	DCHP	ND	88.83%	4.32	ND	98.23%	1.10
13	DEHP	0.17	98.82%	2.42	0.13	89.37%	2.86
14	DPP	ND	95.30%	5.38	ND	92.53%	3.69
15	DNOP	ND	78.12%	4.31	ND	85.66%	2.70
16	DNP	ND	73.15%	8.06	ND	81.75%	5.00

结论

采用岛津公司气相色谱质谱联用仪 (GCMS-QP2010 Ultra) 分析药品中的邻苯二甲酸酯, 方法操作简单, 在 0.1~5 $\mu\text{g/mL}$ 标准曲线范围内线性良好, 且检出限为 0.43~4.43 $\mu\text{g/mL}$, 样品加标回收率为 73.15~111.06%。本方法可以用于药品中的邻苯二甲酸酯的检测。

 岛津全球应用技术开发支持中心