

# 顶空衍生 +GCMS 测定药品中 3 种甲磺酸酯类基因毒性物质

## GCMS-230

**摘要：** 本文利用岛津 GCMS-QP2020 气质联用仪结合 HS-20 顶空自动进样器，通过衍生化反应，建立了药品中 3 种甲磺酸酯类基因毒性物质的分析方法。结果表明，在 1~100  $\mu\text{g/L}$  浓度范围内各组分线性良好，相关系数均在 0.999 以上。加标浓度为 0.15  $\mu\text{g/g}$  时，平行试验 6 次，各组分的回收率在 90.84~109.23% 之间，且重现性好，能满足日常检测的要求。

**关键词：** HS-GCMS 衍生反应甲基磺酸酯

近年来基因毒性杂质成为研究的焦点，甲基磺酸酯类物质与微量的低级醇在合成反应中生成烷基磺酸如甲基磺酸甲酯 (MMS)、甲基磺酸乙酯 (EMS)、甲基磺酸异丙酯 (IMS)，这些物质可与 DNA 发生烷基化反应，从而可能成为引发癌症的诱因，因此控制药物中该类杂质的毒理学关注阈值 (TIC) 水平非常重要，欧洲医药评价

署 (EMA) 发布了关于基因毒性杂质的最大摄取量为 1.5  $\mu\text{g/d}$ 。《欧洲药典》增补版 7.3 明确指出采用衍生化法检测药物中 MMS、EMS、IMS。本文利用岛津的 HS-20 顶空自动进样器，结合 GCMS-QP2020 气质联用仪，建立了药品中 3 种甲磺酸酯类基因毒性物质的分析方法。

### 实验部分

#### 1.1 仪器

岛津 GCMS-QP2020

HS-20 自动进样器

#### 1.2 分析条件

HS-20 条件：

进样模式：Trap mode

平衡温度：80 $^{\circ}\text{C}$

定量环温度：120 $^{\circ}\text{C}$

传输线温度：130 $^{\circ}\text{C}$

捕集阱冷却温度：-20 $^{\circ}\text{C}$

捕集阱加热温度：300 $^{\circ}\text{C}$

捕集阱待机温度：80 $^{\circ}\text{C}$

平衡时间：20 min

进样时间：0.5 min

进样体积：1 mL

GCMS 条件：

色谱柱：SH-Rtx-wax(60 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.50  $\mu\text{m}$ )

柱温程序：40 $^{\circ}\text{C}$  (5 min) \_ 20 $^{\circ}\text{C}$  /min \_ 200 $^{\circ}\text{C}$  (3 min)

载气控制方式：恒线速度

线速度：40.2 cm/sec

进样方式：分流，分流比：15:1

离子源温度：230 $^{\circ}\text{C}$  (EI)

接口温度：250 $^{\circ}\text{C}$

采集模式：SIM 模式

#### 1.3 标准溶液配制

分别取 MMS、EMS 及 IMS 各 30 mg 溶于 10 mL 甲苯溶液中，取 50  $\mu\text{L}$  该溶液置于 25 mL 容量瓶中，加入 80% 乙腈水溶液至刻度，作为标准储备液 A。

精确称取 60 g 碘化钠和 30 mg 硫代硫酸钠溶于 50 mL 水中，作为衍生化试剂 B。

将储备液 A 用 80% 乙腈水溶液逐级稀释至 200、100、50、20、10、5、2  $\mu\text{g/L}$  的甲基磺酸酯溶液，定容至 1 mL 待用。各取以上 0.5 mL 甲基磺酸酯待用液和 0.5 mL 衍生化试剂 B 于 20 mL 顶空瓶中，待分析。

表1 3种甲基磺酸酯衍生化产物的选择离子

No.	化合物	衍生产物	定量离子	定性离子
1	甲基磺酸甲酯(MMS)	碘甲烷	142	127,141
2	甲基磺酸乙酯(EMS)	碘乙烷	156	127,128
3	甲基磺酸异丙酯(IMS)	碘异丙烷	170	43,127

#### 1.4 样品前处理

精确称取某药品 50 mg，溶于 0.5 mL 80% 乙腈水溶液，加入 0.5 mL 衍生化试剂 B 于 20 mL 顶空瓶中，待分析。

## 结果讨论

### 2.1 标准溶液色谱图

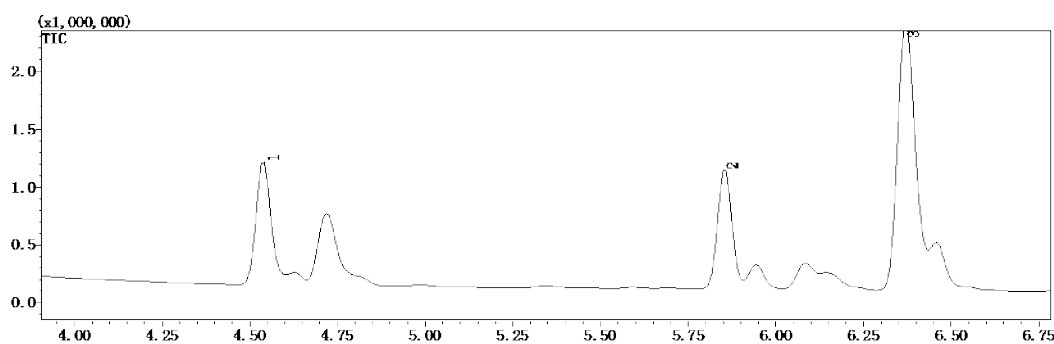


图1 3种甲磺酸酯标准品衍生化产物的TIC图(5 mg/L)

表2 3种衍生化产物的定性信息

No.	组分名称	CAS	保留时间(min)	峰面积	信噪比
1	碘甲烷	74-88-4	4.538	1932814	52255
2	碘乙烷	75-03-6	5.854	2090049	46470
3	碘异丙烷	75-30-9	6.372	3616325	33607

### 2.2 标准曲线

配制系列浓度为 1、2.5、5、10、25、50、100  $\mu\text{g/L}$  的混合标准溶液，顶空进样，经 GCMS 分析，采用 SIM 方式采集数据。以浓度作为横坐标，峰面积作为纵坐标，绘制各组分的外标曲线如图 2 所示。

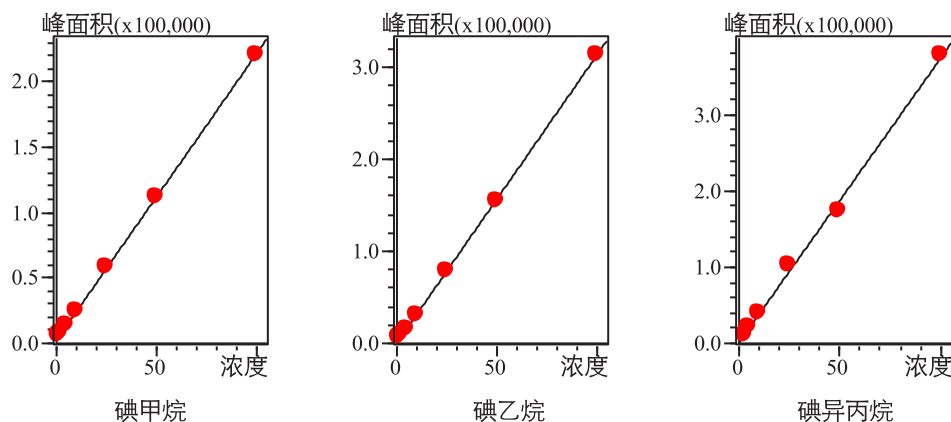


图2 目标组分标准曲线

根据 1 µg/L 标准溶液数据, 计算方法检出限 (3 倍信噪比计算), 检出限和标准曲线相关系数如下表 3 所示。

表3 3种衍生产物相关系数及检出限

No.	组分名称	相关系数	S/N(1 µg/L)	检出限(ng/g)
1	碘甲烷	0.9999	357.71	0.16
2	碘乙烷	0.9998	315.00	0.20
3	碘异丙烷	0.9995	163.08	0.36

### 2.3 样品测试

选取某药品为测定对象, 按照 1.4 步骤进行样品前处理, 顶空进样, 经 GCMS 分析, 测定结果见表 4。

表4 样品测定结果

No.	组分名称	含量(µg/g)
1	碘甲烷	N.D.
2	碘乙烷	N.D.
3	碘异丙烷	N.D.

备注: N.D.为未检出。

### 2.4 回收率 RSD

以上述药品为空白基质, 向其中添加 3 种甲基磺酸酯标准溶液进行回收率测试, 添加浓度为 0.15 µg/g, 按照 1.3 步骤进行处理, 平行试验 6 次, 加标回收率及 RSD 见表 5。

表5 样品加标回收率结果及RSD

No.	组分名称	回收率(%)						平均值 (%)	RSD% (n=6)
		1	2	3	4	5	6		
1	碘甲烷	98.67	93.56	89.33	89.71	97.25	84.512	92.17	5.79
2	碘乙烷	103.94	110.37	106.99	109.79	114.42	109.88	109.23	3.22
3	碘异丙烷	93.00	89.55	86.58	91.70	92.22	91.97	90.84	2.63

## 结论

本文利用岛津 GCMS-QP2020 气质联用仪结合 HS-20 顶空自动进样器对药品中的 3 种甲基磺酸酯类基因毒性物质进行分析。在 1~100 µg/L 浓度范围内标准曲线线性良好, 方法检出限在 0.16~0.36 ng/g 范围 (3 倍信噪比计算), 回收率在 90.84~109.23% 之间。该方法准确、灵敏度高, 满足检测需求。