

GCMS 法用于缬沙坦原料药中 N-亚硝基二甲胺杂质成分测定

GCMS-273

摘要：利用岛津 GCMS-QP2020 气质联用仪，建立了缬沙坦原料药中 N-亚硝基二甲胺的分析方法。结果表明，5 $\mu\text{g/L}$ 的 N-亚硝基二甲胺信噪比为 26。该方法条件下 N-亚硝基二甲胺与二甲基甲酰胺的分离度为 2.7，达到基线分离。对 30 $\mu\text{g/L}$ 的 N-亚硝基二甲胺标准溶液进行重复实验，6 次平行进样，峰面积的 RSD% 为 3.99%。该方法简单、分析速度快、灵敏度高，满足药品中痕量基因毒物检测方面的需求。

关键词：GCMS 缬沙坦 N-亚硝基二甲胺

缬沙坦是一款血管紧张素 II 受体抗结剂抗高血压类药物，具有降血压效果持久稳定，毒副作用小的特点。近期，缬沙坦原料药查出“毒性”杂质 N-亚硝基二甲胺 (NDMA) 事件，成为了舆论的焦点。NDMA 为缬沙坦原料药特定生产工艺中可能产生的潜在基因毒性杂质。经过动物实验，NDMA 已确定为动物致癌物，靶器官主要为肝和肾。美国政府工业卫生学家协会 (ACGIH) 将 NDMA 列为人类可疑化学致癌物。根据毒理学数据推算 NDMA 的每日最大摄入限量为 0.1 μg 。

8 月 17 日，国家药典委员会发布拟修订缬沙坦药

典标准（《中国药典》2015 年版二部第 1547 页）公示，就缬沙坦标准公示稿向社会公开征求意见。较现行缬沙坦药典标准，公示稿明确：生产企业应评估生产工艺形成 N-亚硝基二甲胺的可能性；必要时，需对生产工艺进行验证以说明在成品中 N-亚硝基二甲胺的含量符合规定。

应对 NDMA 安全事件，建立测定缬沙坦 NDMA 有效分析方法至关重要。本文建立了 NDMA 的气相色谱质谱法，该方法快速、有效，灵敏度能满足对痕量基因毒物分析的需求。

实验部分

1.1 仪器

气相色谱质谱联用仪：GCMS-QP2020

1.2 分析条件

色谱柱：Rtx-WAX(30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm)

柱温程序：45 $^{\circ}\text{C}$ (1 min)_8 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _125 $^{\circ}\text{C}$ _
25 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _200 $^{\circ}\text{C}$ (2 min)

载气控制方式：恒线速度

线速度：36.2 cm/sec

进样方式：不分流

进样时间：1 min

离子源温度：230 $^{\circ}\text{C}$ (EI)

接口温度：220 $^{\circ}\text{C}$

采集模式：SIM 法 (采集参数见表 1)

表1 化合物信息

No.	中文名称	英文名	CAS 号	T(m/z)	Ref.1
1	N-亚硝基二甲胺	N-Nitrosodimethylamine l	62-75-9	74	42
2	二甲基甲酰胺	N,N-Dimethylformamide	68-12-2	73	42

1.3 标液配置

1.3.1 系统适用性溶液：将 NDMA 和二甲基甲酰胺配制成 6 mg/L 的混合溶液待用。

1.3.2 灵敏度溶液：将 NDMA 标准溶液稀释至 5 μg/L 待用。

1.3.3 对照品溶液：将 NDMA 标准溶液稀释至 30 μg/L 待用。

1.4 样品前处理：

精密称取供试品，使称取的供试品中缬沙坦含量约为 0.1 g，溶解于 1 mL 甲醇中，充分混合后静置，取上清液上机测试。

■ 结果与讨论

2.1 系统适用性实验

系统适用性溶液 TIC 图谱见图 1(SCAN 模式)，SIM 模式 MC 图 (30 μg/L) 如图 2 所示。

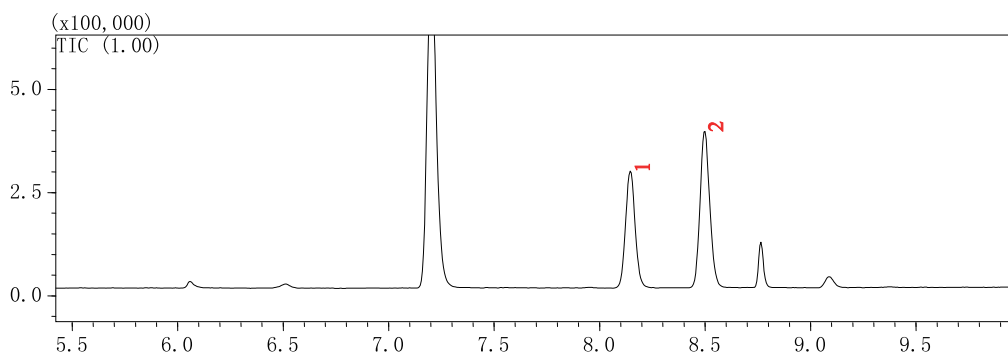


图1 系统适应性溶液TIC图 (6 mg/L)

表2 物质出峰信息表

No.	组分名称	保留时间 (min)	峰底宽 (min)
1	N-亚硝基二甲胺	8.145	0.12
2	二甲基甲酰胺	8.497	0.14

根据分离度计算公式 $R = \frac{2(t_{r2} - t_{r1})}{W_1 + W_2}$ 计算得出 N-亚硝基二甲胺和二甲基甲酰胺的分离度为 2.7，达到基线分离。

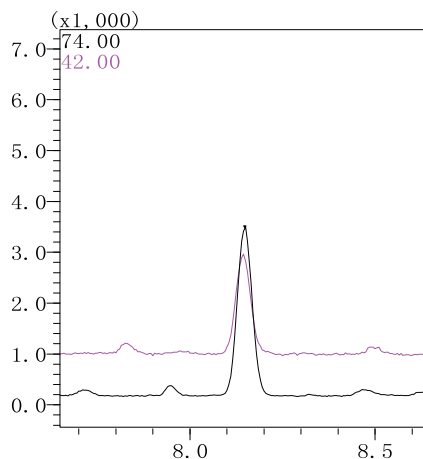


图2 N-亚硝基二甲胺的MC图(30 μg/L)

2.2 灵敏度实验

使用选择离子监测模式 (SIM) 对 5 $\mu\text{g/L}$ 的 N-亚硝基二甲胺标准溶液进行测试, 计算质量色谱 m/z 74 主峰的信噪比为 26.56。

2.3 重复性结果

对 30 $\mu\text{g/L}$ 的标准样品, 重复进样 6 次, N-亚硝基甲酰胺峰面积的 RSD% 见表 3。

表3 重复性结果

No.	组分名称	RSD%
1	N-亚甲基二甲胺	3.99

2.4 实际样品测试结果

对市售的缬沙坦胶囊和缬沙坦氨氯地平片两种缬沙坦药物进行检测, 检测结果见下表。

表4 实际样品测试结果

No.	名称	含量 (ng/g)
1	缬沙坦胶囊	N.D.
2	缬沙坦氨氯地平片	N.D.

注: N.D. 表示未检出

结论

本文利用岛津 GCMS-QP2020 气质联用仪对缬沙坦原料药中可能产生的 N-亚硝基二甲胺进行分析。方法灵敏度高, 测定下限小于 5 $\mu\text{g/L}$; 重复性好, 使用 30 $\mu\text{g/L}$ 的标准溶液重复测试 6 次, 峰面积的 RSD% 为 3.99%; 分离效果好, N-亚硝基二甲胺与二甲基甲酰胺基线分离, 二甲基甲酰胺不会干扰 NDMA 的测定。该方法能够满足分析检测的要求。