

GCMS 法测定左卡尼汀药品中遗传毒性杂质 S- 环氧氯丙烷含量

GCMS-459

摘要： 本文利用岛津 GCMS-QP2020 NX 气相色谱质谱联用仪，建立了左卡尼汀中遗传毒性杂质 S- 环氧氯丙烷的检测方法。该方法以二氯甲烷为提取液，采用液液萃取法进行前处理，在 10~1000 ng/mL 浓度范围内，S- 环氧氯丙烷线性关系良好，相关系数 R 为 0.9998，方法检出限为 0.97 ng/mL。取浓度为 10 ng/mL 标准溶液连续进样 7 针，峰面积 RSD 为 2.6%。加标实验中，以 100 ng/g 与 200 ng/g 加标浓度，加标回收率分别为 95.8 % 与 103.9 %。该方法简便快捷、灵敏度高，能够有效检测左卡尼汀中遗传毒性杂质 S- 环氧氯丙烷的含量。

关键词： 气相色谱质谱联用仪 左卡尼汀 S- 环氧氯丙烷

左卡尼汀，别名左旋肉毒碱，被俄国科学家于 1905 年在牛肉渍汁中发现。左卡尼汀在临床上用于治疗慢性肾衰竭、慢性心力衰竭、冠心病，疗效好，安全性高。另外由于该药物能够促进人体内脂肪转化为能量，从而加快脂肪的消耗，该药物也被用于减肥。

S- 环氧氯丙烷为左卡尼汀合成的起始原料，经氯化、环氧化、氰基化水解制备。但是 S- 环氧氯丙烷是一种遗传毒性杂质。2017 年 10 月 27 日，世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单初步整理参考，环氧氯丙烷在 2A 类致癌物清单中。

左卡尼汀每日最大日剂量为 3 g，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，以毒理学关注阈值 (TTC) 限度 (1.5 $\mu\text{g}/\text{d}$) 作为基因毒性杂质的可接受限度，按此计算，S- 环氧氯丙烷的控制限度为 0.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

本文以二氯甲烷为提取液，采用液液萃取法进行前处理，采用 GCMS-QP2020 NX 气相色谱质谱联用仪，建立了左卡尼汀中遗传毒性杂质 S- 环氧氯丙烷的检测方法。该方法简便快捷、灵敏度高，可用于左卡尼汀中遗传毒性杂质 S- 环氧氯丙烷，满足该物质的限量要求。

■ 实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2020 NX 气相色谱质谱联用仪

1.2 分析条件

色谱柱：SH-Stabilwax-MS (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm)

柱温程序：40 $^{\circ}\text{C}$ (2 min)_15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _130 $^{\circ}\text{C}$ _30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _240 $^{\circ}\text{C}$ (3 min)

进样口温度：220 $^{\circ}\text{C}$

流速控制方式：恒线速度方式

线速度：36.5 cm/s

进样方式：不分流进样

进样量：1 μL

离子化方式：EI

离子源温度：230 $^{\circ}\text{C}$

接口温度：260 $^{\circ}\text{C}$

检测器电压：调谐电压 +0.3 kV

采集模式：SIM，离子信息见表 1

1.3 样品前处理

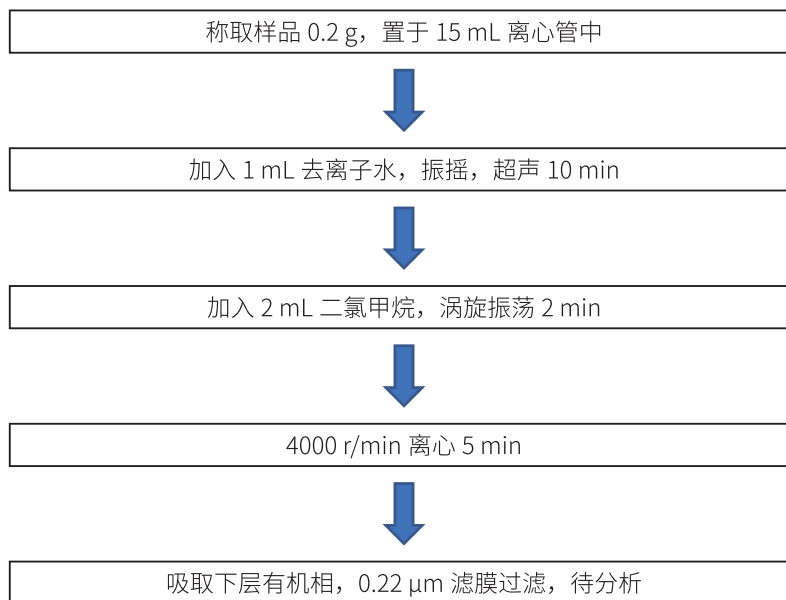


图 1 前处理流程图

■ 结果与讨论

2.1 S- 环氧氯丙烷质量色谱图

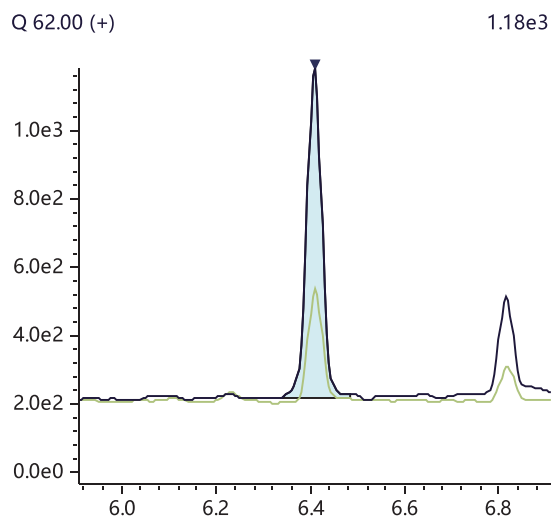


图 2 S- 环氧氯丙烷标准溶液质量色谱图 (10 ng/mL)

表 1 S- 环氧氯丙烷组分信息

中文名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	定性离子 (m/z)
S- 环氧氯丙烷	(S)-(+)-Epichlorohydrin	67843-74-7	6.410	62	64

2.2 标准曲线和检出限

分别配制 10、20、50、100、200、500、1000 ng/mL 的标准溶液，进样 1 μ L，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标做标准曲线，标准曲线如图 3 所示。根据 10 ng/mL 标样数据，以 3 倍信噪比计算仪器检出限，S- 环氧氯丙烷标准曲线及检出限如表 2 所示。

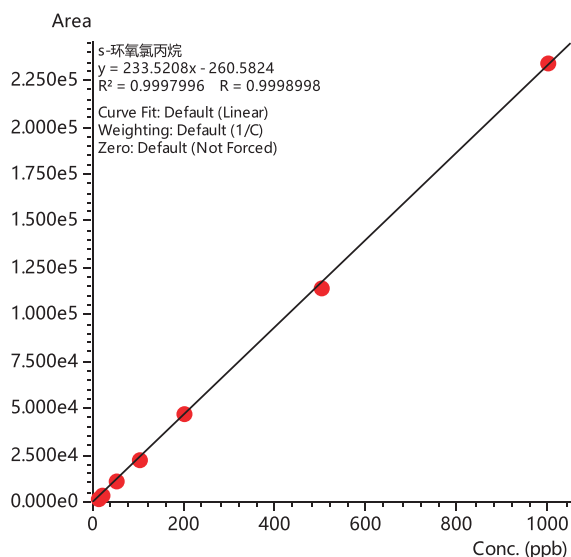


图 3 S-环氧氯丙烷标准曲线

表 2 S-环氧氯丙烷曲线信息及仪器检出限

No.	化合物名称	线性方程	相关系数 (R)	检出限 (ng/mL)
1	S-环氧氯丙烷	$Y=233.5208x-260.5824$	0.9998	0.97

2.3 重复性实验

取浓度为 10 ng/mL 标准溶液，连续进样 7 次，考察仪器的重复性，测定结果见表 3。

表 3 S-环氧氯丙烷重复性结果

化合物名称	面积 1	面积 2	面积 3	面积 4	面积 5	面积 6	面积 7	RSD (%)
S-环氧氯丙烷	2150	2053	1985	2019	2048	2093	2048	2.6

2.4 加标回收率

取某左卡尼汀原料药按上述方法进行测定，原料药中未检出 S-环氧氯丙烷。对此样品进行两个浓度水平的加标实验，回收率结果如表 4 所示。

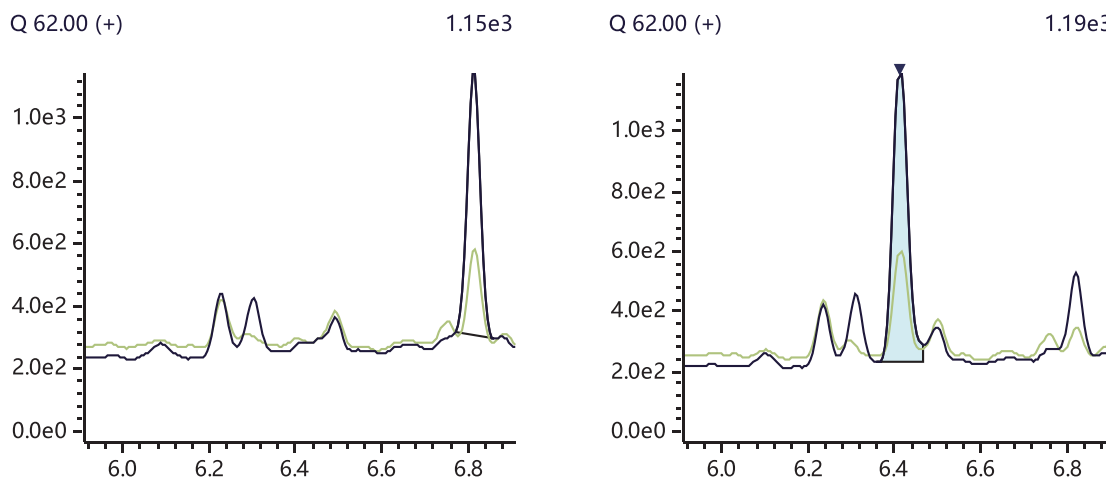


图 4 原料药样品和加标样品质量色谱图 (左: 空白样品; 右: 100 ng/g 加标样品)

表 4 左卡尼汀样品加标实验结果

加标浓度 (ng/g)	测定值 (ng/g)			平均值 (ng/g)	回收率 (%)
	1	2	3		
100	95.86	95.09	96.42	95.79	95.8
200	207.97	206.22	209.47	207.89	103.9

■ 结论

本文利用岛津 GCMS-QP2020 NX 气相色谱质谱联用仪，建立了左卡尼汀药品中遗传毒性杂质 S- 环氧氯丙烷的检测方法。该方法以二氯甲烷为提取液，采用液液萃取法进行前处理，在 10~1000 ng/mL 浓度范围内，S- 环氧氯丙烷线性关系良好，相关系数 R 为 0.9998，方法检出限为 0.97 ng/mL。取浓度为 10 ng/mL 标准溶液连续进样 7 针，峰面积 RSD 为 2.6 %。加标实验中，以 100 ng/g 和 200 ng/g 加标浓度，加标回收率分别为 95.8 % 与 103.9 %。该方法简便快捷、灵敏度高，能够有效检测左卡尼汀中遗传毒性杂质 S- 环氧氯丙烷的含量。

岛津应用云

