

顶空 -GCMS 法测定容器类药包材中环氧化乙烷残留量

GCMS-506

摘要：本文采用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了容器类药包材中环氧化乙烷定量分析方法。预灌封注射器样品中吸入标示装量的纯水，在一定条件下提取环氧乙烷后，上机分析，实验结果表明：在 0.2~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内，环氧乙烷线性相关系数 R 为 0.9999，线性关系良好。取浓度为 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的环氧乙烷对照品溶液连续进样 6 次，目标物峰面积 RSD 为 3.5%，精密度良好。加标回收实验中，3 个加标水平回收率分布在 76.1%~92.9% 之间，对应 RSD (n=3) 均小于 4.5%。本方法操作简单，结果准确，可用于容器类药包材中环氧化乙烷残留量的测定。

关键词：气相色谱质谱联用仪 顶空进样 容器类药包材 环氧乙烷

技术特点：

- ❖ 该方法灵敏度高，满足并优于 4209《药包材环氧乙烷测定法》的要求。
- ❖ 与 4209《药包材环氧乙烷测定法》中 GC 法相比较，该方法抗干扰能力强，结果准确。

环氧乙烷 (Ethylene Oxide) 作为一种良好的灭菌剂，常用于预灌封注射器组合件、滴眼剂瓶等药包材的灭菌，同时环氧乙烷是一种中枢神经抑制剂、刺激剂和致癌物质，可通过皮肤、口服和胃肠外接触进入全身循环。1994 年，国际癌症研究机构 (IARC) 已在公布的致癌物清单中，将环氧乙烷划分为 1 类致癌物。基于此，经环氧乙烷灭菌的药包材及医疗器械均需要控制其残留量，《国家药包材标准》2015 年版 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件 (带注射针)》规定环氧乙烷残留量不得过 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2023 年 1 月，国家药典委员会发布了 4209《药包材环氧乙烷测定法》公示稿，与现行国家药包材标准中收录的环氧乙烷测定方法 YBB00242005-2015《环氧乙烷残留量测定法》比较，在原有外标法 (第一法) 和标准曲线法 (第二法) 基础上，增加了气质联用色谱法 (第三法) 用于环氧乙烷定性验证。

本文参考 4209《药包材环氧乙烷测定法》第三法，利用岛津 HS-20 NX 和 GCMS-QP2020 NX 建立了容器类药包材中环氧化乙烷残留量的定量分析方法。

■ 实验部分

1.1 仪器

HS-20 NX 顶空自动进样器

GCMS-QP2020 NX 气质联用仪

1.2 顶空分析条件

恒温炉温度：60 $^{\circ}\text{C}$

样品瓶恒温时间：40 min

样品流路温度：80 $^{\circ}\text{C}$

样品瓶加压压力：50 kPa

传输线温度：100 $^{\circ}\text{C}$

进样量：1 mL

1.3 GCMS 分析条件

色谱柱：SH-I-624Sil MS, 30 m \times 0.25 mm \times 1.4 μm

柱温程序：35 $^{\circ}\text{C}$ (10 min)_30 $^{\circ}\text{C}$ /min_220 $^{\circ}\text{C}$ (2 min)

进样方式：分流进样

离子化方式：EI

分流比：20:1

离子源温度：230 $^{\circ}\text{C}$

载气：氦气

色谱质谱接口温度：240 $^{\circ}\text{C}$

载气控制方式：恒线速度

检测器电压：调谐电压 +0.1 kV

色谱柱流量：1 mL/min

采集模式：SCAN, 扫描范围：29-300 m/z

■ 样品前处理

预灌封注射器组合件样品中吸入标示装量的纯水，在 37°C ±1°C 条件下恒温 1 小时得到供试品溶液，取 5 mL 供试品溶液于 20 mL 顶空瓶中，立刻压盖密封后上机分析。

■ 结果与讨论

3.1 标准品谱图

环氧乙烷对照品谱图和化合物信息分别见图 1 和表 1。

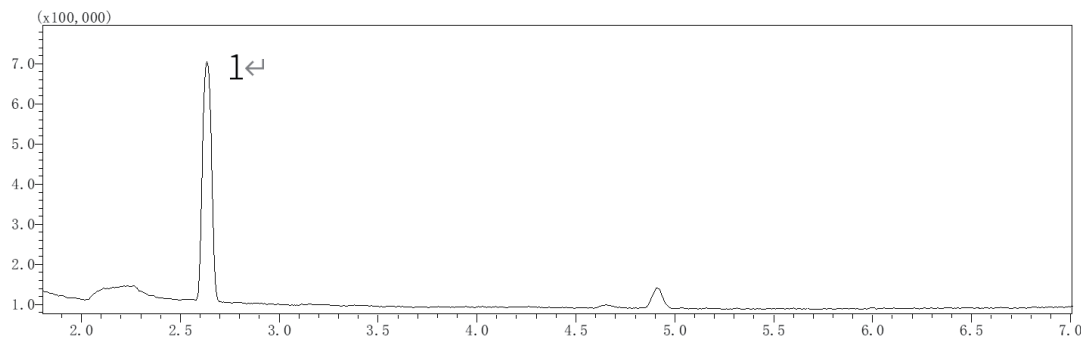


图 1 环氧乙烷 GCMS 谱图 (10 µg/mL)

表 1 环氧乙烷信息表

No.	化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	参考离子 (m/z)
1	环氧乙烷	Ethylene Oxide	75-21-8	2.635	29	44、43

3.2 分离度考察

药包材中聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 材料的分解有可能产生乙醛，因此环氧乙烷和乙醛有可能同时存在于同一产品中，并且两化合物有相似的性质及质谱图，公示稿规定两化合物需完全分离。在公示稿方法三条件下，环氧乙烷和乙醛分离情况见图 2，分离度为 1.847，可实现完全分离。

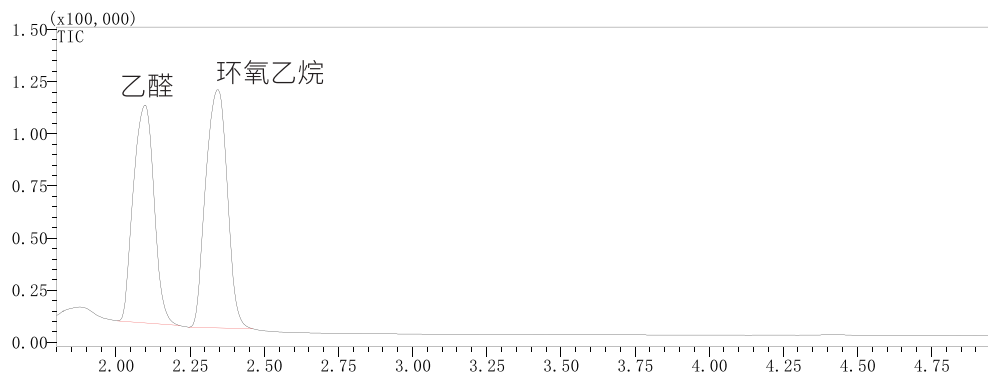


图 2 环氧乙烷和乙醛分离图 (10 µg/mL)

3.3 标准曲线与检出限

取 20 mL 顶空瓶 6 个，预先各加 5 mL 纯水，吸取一定体积的环氧乙烷标准溶液分别注入各顶空瓶中，压盖密封，配置浓度为 0.2、0.4、1.0、2.0、4.0、10 和 20 µg/mL 的对照品溶液，顶空进样 GCMS 分析。以目标组浓度为横坐标，峰面积为纵坐标绘制标准曲线，环氧乙烷标准曲线见图 3。根据 0.2 µg/mL 对照品溶液数据，以 3 倍信噪比计算环氧乙烷的仪器检出限，环氧乙烷 (0.2 µg/mL) 质量色谱图见图 4，标准曲线相关系数以及检出限见表 2。

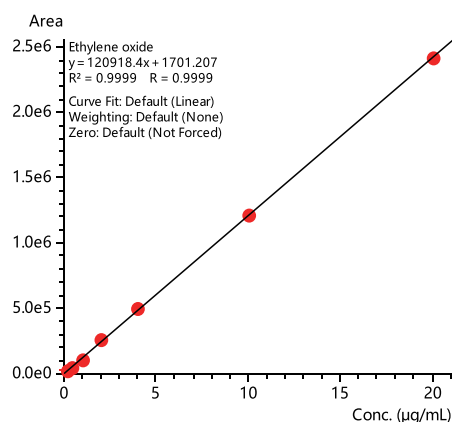


图3 环氧乙烷标准曲线

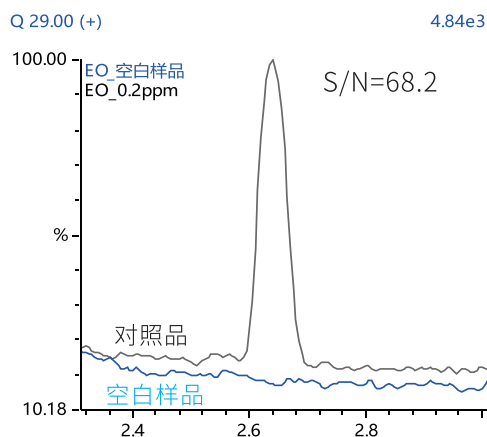


图4 环氧乙烷对照品 (0.2 µg/mL) 与空白样品 (预灌封注射器组合件) 对照图

表2 环氧乙烷相关系数及检出限

No.	化合物名称	相关系数 R	检出限 (µg/mL)
1	环氧乙烷	0.9999	0.01

3.4 重复性测试

制备浓度为 0.2 µg/mL 环氧乙烷对照品溶液 6 份，连续进样 6 次，考察峰面积重复性，结果如表 3。

表3 峰面积重复性结果

No.	化合物名称	峰面积 1	峰面积 2	峰面积 3	峰面积 4	峰面积 5	峰面积 6	RSD (%)
1	环氧乙烷	21155	21209	21156	21040	22860	22246	3.50

3.5 回收率测试

取目标物空白的预灌封注射器组合件样品，吸入标示装量的环氧乙烷对照品溶液进行加标实验，加标浓度分别为 0.2、2.0 和 10 µg/mL，相同浓度加标样品平行制样 3 次，依次分析。加标样品谱图见图 5，回收率结果及对应 RSD (n=3) 见表 4。

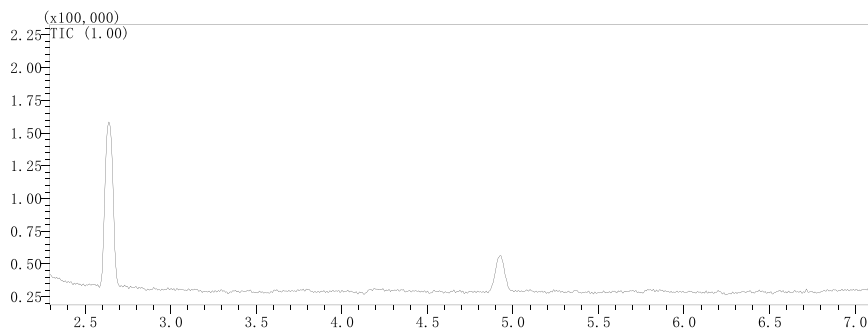


图5 加标环氧乙烷的样品谱图 (2.0 µg/mL)

表4 环氧乙烷加标回收率结果

No.	化合物名称	加标浓度 (µg/mL)	回收率 (%)			平均回收率 (%)	RSD (%) (n=3)
			1	2	3		
1	环氧乙烷	0.2	92.9	90.7	85.4	89.7	4.30
		2.0	81.1	79.5	76.1	78.9	3.22
		10	81.3	78.1	76.3	78.6	3.23

3.6 样品测试结果

取某批次预灌封注射器组合件样品，按照上述处理过程进行样品制备后上机分析。样品中未检出环氧乙烷，样品谱图见图 6。

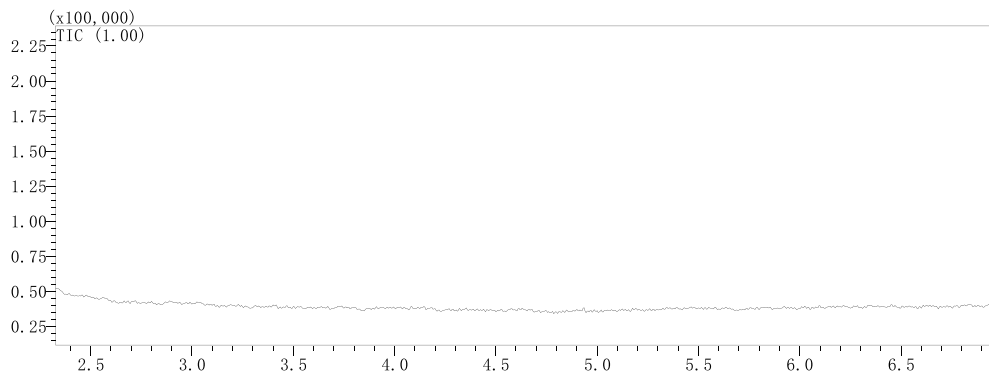


图 6 预灌封注射器组合件样品谱图

■ 结论

本文使用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了容器类药包材中环氧乙烷残留量的定量分析方法。实验结果表明，在 0.2~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内，环氧乙烷线性相关系数 R 为 0.9999，线性关系良好。取浓度为 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的环氧乙烷对照品溶液连续进样 6 次，目标物峰面积 RSD 为 3.5%，精密度良好。加标回收实验中，3 个加标水平回收率分布在 76.1%~92.9% 之间，对应 RSD (n=3) 均小于 4.5%。该方法操作简单、结果准确，满足并优于 4209 《药包材环氧乙烷测定法》公示稿要求，本方法可用于测定容器类药包材样品中环氧乙烷残留量。

岛津应用云

