

顶空 -GCMS 法测定环氧氯丙烷中遗传毒性杂质 3- 氯丙烯含量

GCMS-612

摘要： 本文利用岛津 HS-20 NX 顶空自动进样器和 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了药物制备原料环氧氯丙烷中遗传毒性杂质 3- 氯丙烯的检测方法。在 1.0~100 ng/mL 的浓度范围内，3- 氯丙烯标准曲线线性良好，相关系数 R 为 0.9998。取 5.0 ng/mL 标准溶液平行检测 6 次，峰面积重复性为 1.38%。加标实验中，三个加标浓度分别为 1.25、2.5 和 5.0 $\mu\text{g/g}$ ，平均回收率在 89.04%~97.55% 之间。该方法灵敏度高、重复性好，操作简便，可用于环氧氯丙烷中 3- 氯丙烯这种遗传毒性杂质残留量的测定。

关键词： 顶空自动进样器 气质联用仪 环氧氯丙烷 3- 氯丙烯

技术特点：

- ❖ 本方法建立了药物制备原料环氧氯丙烷中遗传毒性杂质 3- 氯丙烯的检测方法。
- ❖ 本方法采用顶空进样，操作简便，对仪器污染小。

环氧氯丙烷是一种无色液体，可以用于药物制备过程中的原料、中间体、反应溶剂等诸多环节，对药品制备有着重要作用。如左卡尼汀、盐酸普萘洛尔、阿替洛尔等药物均以环氧氯丙烷为起始原料；利伐沙班制备过程中，其中间体通过与 R- 环氧氯丙烷反应引入手性中心，经一系列反应得到目标产物。因此环氧氯丙烷的质量控制对化学药品的质量有直接影响。

目前国内外环氧氯丙烷的生产工艺有一种是丙烯高温氯化法，该工艺是将丙烯在高温下与氯气反应生成 3- 氯丙烯后再经过酸化与环化反应生成环氧氯丙

烷。3- 氯丙烯为 3 类致癌物，对皮肤黏膜、神经系统、肝、肾以及心脑血管系统都有较大影响。因此有必要对用于药物制备的环氧氯丙烷中 3- 氯丙烯的残留量进行监控。

本文使用岛津 HS-20 NX 顶空自动进样器和 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了环氧氯丙烷中 3- 氯丙烯检测方法。该方法灵敏度高、重复性好，操作简便，可用于环氧氯丙烷中遗传毒性杂质 3- 氯丙烯残留量的测定。

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 分析条件

顶空条件

平衡温度：	100°C	传输线温度：	120°C
平衡时间：	30 min	样品瓶加压气压：	160 kPa
样品流路温度：	120°C	进样量：	1 mL

GC-MS 条件

色谱柱：SH-Rxi-624Sil MS, 60 m \times 0.32 mm \times 1.8 μm
柱温程序：40°C (3 min)_10°C /min_100°C _20°C /min_230°C (1 min)

流速控制方式：恒线速度
线速度：40 cm/s
分流比：10:1
离子化方式：EI

离子源温度：230℃
色谱质谱接口温度：230℃
检测器电压：调谐电压 +0.3 kV
采集模式：SIM, 离子信息见表

1.3 样品前处理

精密称取 0.02 g 样品，置于 20 mL 顶空瓶中，加入 N,N- 二甲基甲酰胺 5 mL 使溶解，加盖密封，待测。

■ 结果与讨论

2.1 标准色谱图

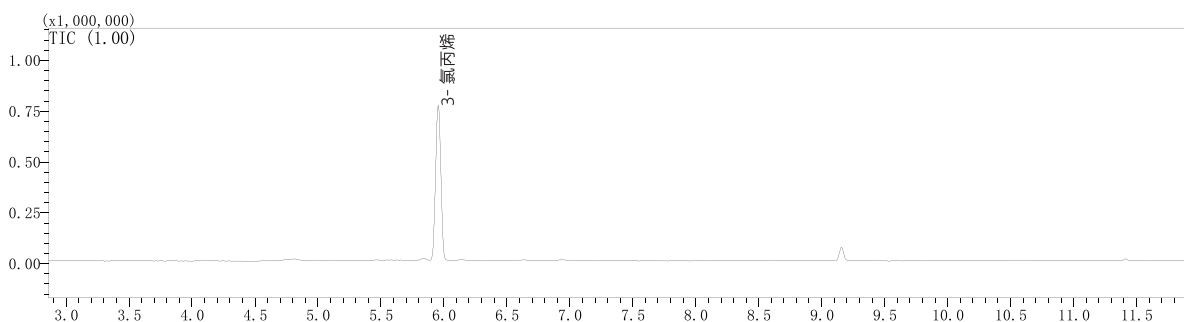


图 1 3- 氯丙烯标准溶液色谱图

表 1 化合物信息

化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	定性离子 (m/z)
3- 氯丙烯	Allyl chloride	107-05-1	5.945	76	78,49

2.2 标准曲线和检出限

使用 N,N- 二甲基甲酰胺为溶剂，将标准储备液稀释至 1.0、2.0、5.0、10、20、50、100 ng/mL，分别取 5 mL 加入至顶空瓶中，加盖密封后进行检测。以外标法拟合标准曲线，标准曲线线性良好，相关系数 R 为 0.9998，标准曲线及质量色谱图如下图所示。根据曲线最低浓度点，以 3 倍信噪比计算仪器检出限，检出限为 0.17 ng/mL。

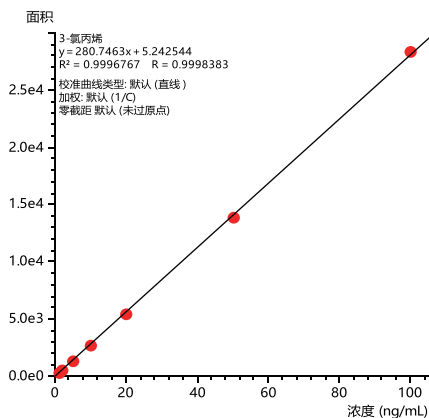


图 2 3- 氯丙烯标准曲线

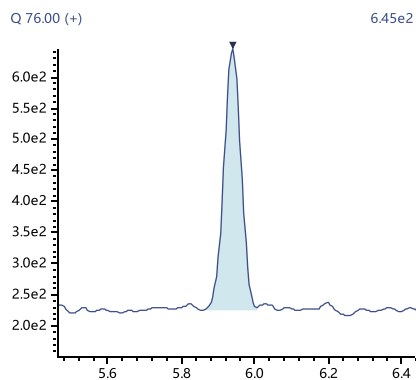


图3 3-氯丙烯质量色谱图（浓度 5.0 ng/mL）

2.3 重复性实验

取浓度为 5.0 ng/mL 标准溶液 5 mL 加入至顶空瓶中，密封后进行测试。平行测试这样的标样 6 次，考察仪器的重复性，结果见表 2。

表 2 重复性结果

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 (%)
1365	1406	1358	1397	1387	1395	1.38

2.4 实际样品测定及加标回收率

取环氧氯丙烷样品进行测试，样品中有 3-氯丙烯检出，两次测试平均浓度为 2.42 $\mu\text{g/g}$ ，该样品色谱图如图 4 所示。对此样品进行三个浓度水平的加标实验，回收率结果如表 4 所示。

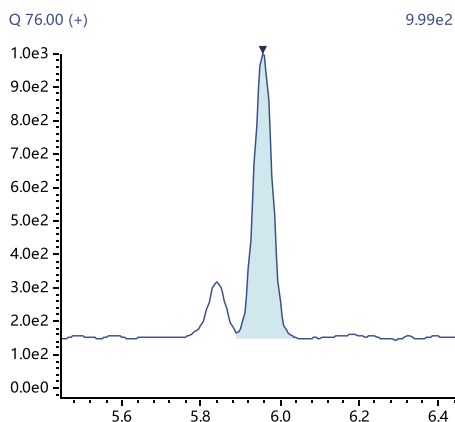


图 4 环氧氯丙烷样品色谱图

表 3 环氧氯丙烷样品加标实验结果 (n=3)

样品含量平均值 ($\mu\text{g/g}$)	加标浓度 ($\mu\text{g/g}$)	测试平均值 ($\mu\text{g/g}$)	回收率 (%)
2.42	1.25	3.53	89.04
	2.5	4.68	90.36
	5	7.29	97.55

■ 结论

本文利用岛津 HS-20 NX 顶空自动进样器和 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了环氧氯丙烷中遗传毒性杂质 3- 氯丙烯的检测方法。在 1~100 ng/mL 的浓度范围内，3- 氯丙烯相关系数为 0.9998。取 5.0 ng/mL 标准溶液平行检测 6 次，峰面积重复性为 1.38%。加标实验中，三个加标浓度分别为 1.25、2.5、5 $\mu\text{g/g}$ ，平均回收率在 89.04%~97.55% 之间。该方法灵敏度高、重复性好，操作简便，可用于环氧氯丙烷产品中 3- 氯丙烯这种遗传毒性杂质残留量的测定。

岛津应用云

