

# GCMSMS 法测定维格列汀中氨基甲酸酯和对甲苯磺酸酯类基因毒性杂质

## GCMSMS-163

**摘要：**本文利用岛津公司的 GCMS-TQ8050NX 三重四极杆气相色谱质谱联用仪，建立了一种维格列汀中氨基甲酸酯、氨基甲酸乙酯、对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸乙酯的测定方法。在 0.01~0.2 mg/L 浓度范围内各组分线性关系良好，各组分相关系数均达到 0.999 以上，检出限在 1.9~4.2  $\mu\text{g/L}$ 。0.02 mg/L 标准品溶液连续进样 6 针，峰面积 RSD 均小于 2.3%。0.8 mg/kg 加标样品回收率为 60.0~98.3%。该方法操作简单，能够有效监测维格列汀中 4 种基因毒性杂质的含量。

**关键词：**GC-MS/MS 基因毒性杂质 氨基甲酸酯 对甲苯磺酸酯

近年来，随着人们生活水平增加，我国糖尿病患者逐年增加，糖尿病严重危害人类健康。维格列汀抑制剂因能有效控制血糖，引起低血糖的风险低，且不增加体重，广泛应用于糖尿病的治疗。而维格列汀在生产过程中易产生氨基甲酸酯类和对甲苯磺酸酯类等基因毒性杂质，影响药品的质量。据研究证实氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯均能诱发良性或恶性肿瘤，如肺癌和肝癌等。

给服药的糖尿病人的健康造成潜在的危險。

虽然氨基甲酸酯类广泛认可对人类有害，但相关报道较少，现行标准仅有食品标准 GB5009.223 中规定了液态食品中氨基甲酸乙酯的检测方法。为监控药品质量，拟建立维格列汀中氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸乙酯的 GC-MS/MS 检测方法。

## 实验部分

### 1.1 仪器

GCMS-TQ8050 NX 气相色谱质谱联用仪

### 1.2 分析条件

色谱柱 :SH-Rtx-624,60 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 1.8  $\mu\text{m}$

柱温程序：60 $^{\circ}\text{C}$ \_15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \_240 $^{\circ}\text{C}$  (10 min)

进样口温度：250 $^{\circ}\text{C}$

流速控制方式：恒线速度方式

线速度：40.8 cm/s

进样方式：不分流进样

离子化方式：EI

离子源温度：230 $^{\circ}\text{C}$

色谱质谱接口温度：250 $^{\circ}\text{C}$

检测器电压：调谐电压 +0.6 kV

采集模式：MRM，离子信息见表 1

### 1.3 样品前处理

准确称量 0.05 g 样品于 4.0 mL 样品瓶中，加入 1.0 mL 丙酮，超声萃取 15 min，静止澄清后，萃取液全部转移至另一 4.0 mL 样品瓶中。按照前述步骤，样品经丙酮重复萃取 3 次，合并萃取液。萃取液过 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜，氮吹定容为 2.0 mL，取 1.0  $\mu\text{L}$  上机测试。

## 结果与讨论

### 2.1 标准溶液谱图

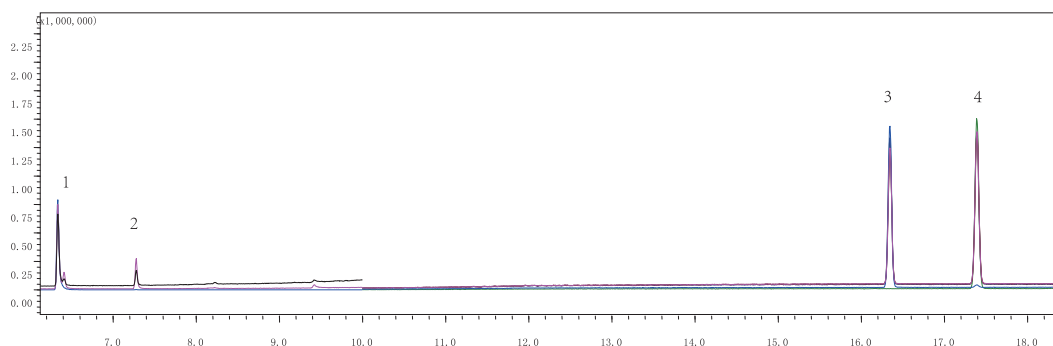


图1 标准溶液TIC图 (0.1 mg/L)

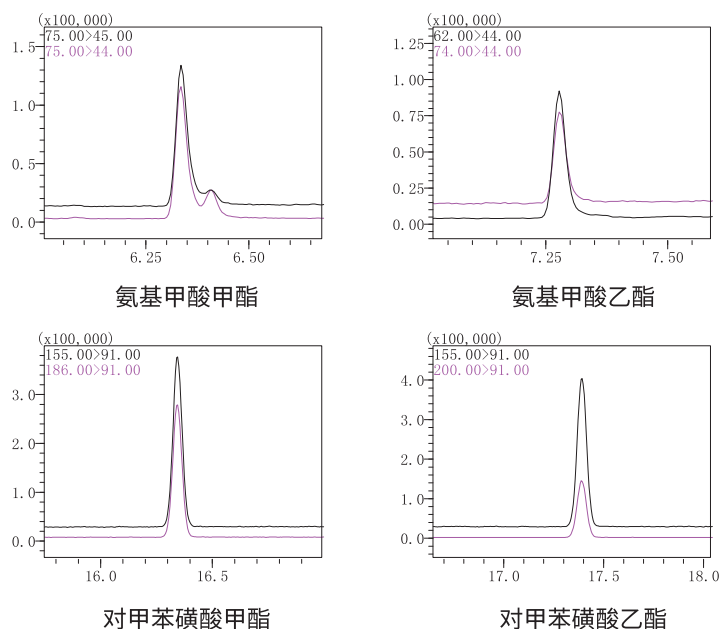


图2 4种基因毒性杂质MRM色谱图 (0.1 mg/L)

表1 4种基因毒性杂质信息

No.	中文名称	英文名称	CAS号	保留时间(min)	定量离子对	碰撞电压 (v)	定性离子对	碰撞电压 (v)
1	氨基甲酸甲酯	Methyl carbamate	598-55-0	6.337	75.00>45.00	9	75.00>44.00	5
2	氨基甲酸乙酯	Ethyl carbamate	51-79-6	7.279	62.00>44.00	15	74.00>44.00	3
3	对甲苯磺酸甲酯	p-Toluenesulfonic acid, methyl ester	80-48-8	16.346	155.00>91.00	9	186.00>91.00	21
4	对甲苯磺酸乙酯	p-Toluenesulfonic acid, ethyl ester	80-40-0	17.393	155.00>91.00	9	200.00>91.00	25

### 2.2 标准曲线和检出限

分别配制 0.01、0.02、0.05、0.1、0.2 mg/L 的基因毒性杂质混合标准溶液，取 1.0  $\mu$ L 进样，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标做标准曲线，化合物标准曲线如图 3 所示。根据 0.01 mg/L 标样数据，以 3 倍信噪比 (ASTM) 计算 4 种化合物的检出限，各化合物检出限以及线性相关系数如表 2 所示。

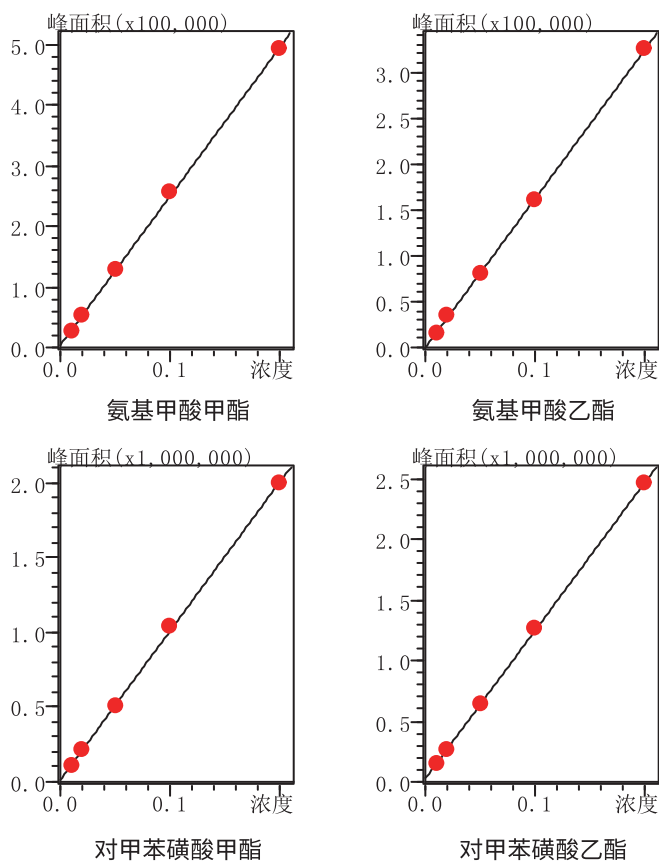


图3 标准曲线

表2 各组分相关系数及检出限

No.	组分名称	相关系数 (R)	检出限 ( $\mu\text{g/L}$ )
1	氨基甲酸甲酯	0.9998	4.2
2	氨基甲酸乙酯	0.9999	3.9
3	对甲苯磺酸甲酯	0.9998	1.9
4	对甲苯磺酸乙酯	0.9999	3.1

### 2.3 重复性实验

取 0.02 mg/L 标准品溶液，连续进样 6 次，考察仪器的重复性，测定结果见表 3。

表3 重复性结果

No.	组分名称	RSD(%)
1	氨基甲酸甲酯	2.3
2	氨基甲酸乙酯	2.1
3	对甲苯磺酸甲酯	1.7
4	对甲苯磺酸乙酯	2.3

### 2.4 加标回收率

将空白样品进行 0.8 mg/kg 浓度加标后，按照上述前处理方法处理后上机，平行测定 3 份样品考察回收率和 RSD，具体结果见表 4。

表4 样品添加回收率结果

No.	组分名称	添加浓度 (0.8 mg/kg)	
		平均回收率 (%)	峰面积RSD (%)
1	氨基甲酸甲酯	95.0	4.3
2	氨基甲酸乙酯	98.3	6.1
3	对甲苯磺酸甲酯	60.0	2.5
4	对甲苯磺酸乙酯	95.0	3.1

## ■ 结论

本方法采用岛津 GCMS-TQ8050NX 检测维格列汀药品中的 4 种基因毒性杂质，在 0.01~0.2 mg/L 浓度范围内标准曲线线性良好，相关系数均在 0.999 以上，检出限在 1.9~4.2  $\mu\text{g}/\text{L}$ 。0.02 mg/L 标准品溶液连续进样 6 针，峰面积 RSD 均小于 3.0%，精密度良好。0.8 mg/kg 加标样品的回收率为 60.0~98.3%。该方法操作较简单，能够有效的监测药品中氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸乙酯的含量。