

GCMSMS 结合香味数据库分析药用香精中的醛类物质

GCMSMS-281

摘要： 本文采用岛津三重四极杆气相色谱质谱联用仪 GCMS-TQ8050 NX 结合 SPME 进样模式，利用 Smart Aroma Database 香味数据库建立了药用香精中 57 种醛类物质分析方法。使用此方法筛查五种药用香精样品中醛类物质，共检出 13 种醛类，其中乙醛、2-己烯醛和苯甲醛三种醛类检出率最高。基于数据分析结果选定四种醛类物质方法验证，并通过加载 “AI” 算法 Peakintelligence™ 数据解析模式分析测定结果，增加了自动积分结果准确性，提高香味数据库分析效率。本文建立了一种药用香精中的致突变杂质 - 小分子醛类快速筛查方法，对儿童口服溶液药用香精种类、用量的选择提供了安全性参考信息。

关键词： 三重四极杆气相色谱质谱联用仪 香味数据库 药用香精 醛类物质 Peakintelligence

技术特点：

- ❖ 利用 SPME Arrow-GCMS 技术，结合香味数据库，建立了药用香精中 57 种醛类物质筛查方法。
- ❖ 使用 Peakintelligence™ 模块解决异常色谱图积分问题，提高数据分析结果准确性。

口服溶液剂具有给药剂量灵活、患者顺应性好等优点，是儿童常用剂型，其辅料安全性问题尤需重视。近年来，国家药品监督管理局 (NMPA)、美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 发布了多个关于化学药品儿童用药相关指导原则，指出口服溶液剂常用的矫味剂 - 药用香精中小分子醛类为致突变杂质，针对其在儿童人群中的使用需严格检查和控制。

对于此类药学关注问题，国家药品监督管理局药品审评中心建议在儿童用口服溶液剂研发及审评申报资料中明确提供小分子醛类的种类，建立灵敏度符合要求的分析方法对致突变杂质进行检查。

为应对药用香精中小分子醛类的监查要求，本文

使用岛津 GCMS-TQ8050 NX 三重四极杆气质联用仪结合 Smart Aroma Database 香味数据库，实现药用香精辅料中醛类物质快速筛查，并对药用香精样品中检出率较高的醛类物质建立外标曲线定量分析。

醛类物质分子量小、极性高、低浓度点易受基质干扰影响，这类物质的检测对仪器灵敏度颇具挑战。Peakintelligence™ 是岛津公司最新推出的全球首款 “AI” 积分处理算法数据解析模块，搭载了人工智能 (AI) 和机器学习模型，相比传统的数据处理机，可以避免色谱积分异常问题，积分参数设置简洁易操作，对异常峰型的色谱积分处理更加合理，提高了醛类物质分析数据质量。

■ 实验部分

1.1 仪器

GCMS-TQ8050 NX 三重四极杆气质联用仪
AOC-6000 自动进样器

1.2 分析条件

SPME 参数：

SPME 纤维：	DVB/CWR/PDMS 120 μm/20 mm	平衡时间：	5 min
老化温度：	240°C	萃取温度：	50°C
老化时间：	3 min	萃取时间：	15 min
(萃取前/后)		解吸时间：	15 min
平衡温度：	50°C		

GC-MS/MS 参数:

色 谱 柱 : SH-Polar Wax, 60 m × 0.25 mm × 0.25 μm

进样口温度 : 250°C

进样方式 : 分流进样

柱温程序 : 40°C (5 min)_3°C/min_
250°C (15 min)

分流比 : 5:1

离子源温度 : 200°C

载气控制 : 恒线速度模式, 25.5 cm/s

接口温度 : 250°C

检测器电压 : 调谐电压 +0.2 kV

采集方式 : FASST

■ 样品前处理

称取待测样品 0.5 g 分别放入 20 mL 顶空瓶中, 密封后按 1.2 条件上机分析。

■ 结果与讨论

3.1 气味系统方法建立流程

岛津香味数据库 (Smart Aroma Database) 包括模板方法、质谱库等文件。首先使用 Aroma_TQ_SH-PolarWax_AART 方法文件测定正构烷烃标品, 使用 AART 功能自动调整目标化合物的保留时间, 正构烷烃样品色谱图见图 1。

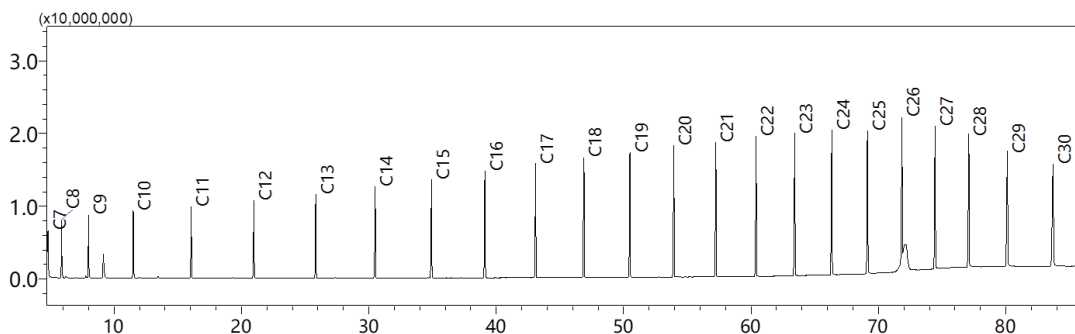
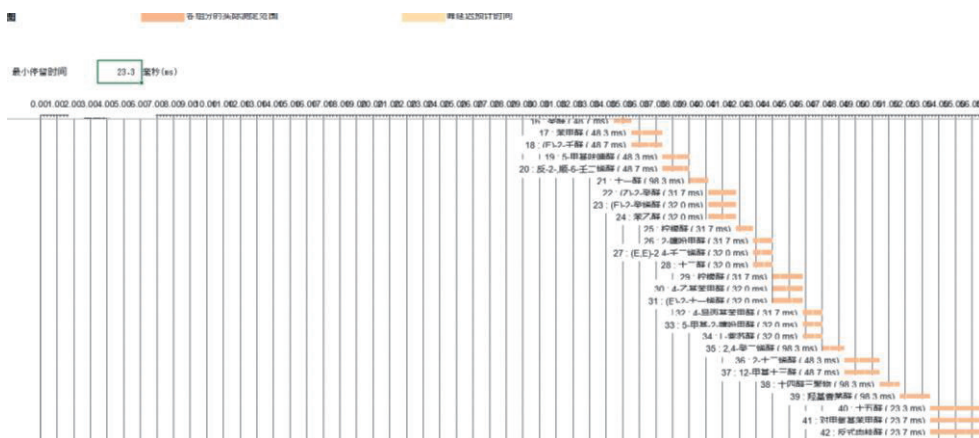


图 1 正构烷烃样品色谱图 (50 μg/mL)

利用采集得到的正构烷烃数据、Aroma_TQ_SH-PolarWax_Template 模板方法以及香味数据库建立 57 种醛类物质的筛查方法文件, GCMS-TQ8050 NX 可利用该方法对样品成分进行筛查。



3.2 药用香精样品检测结果

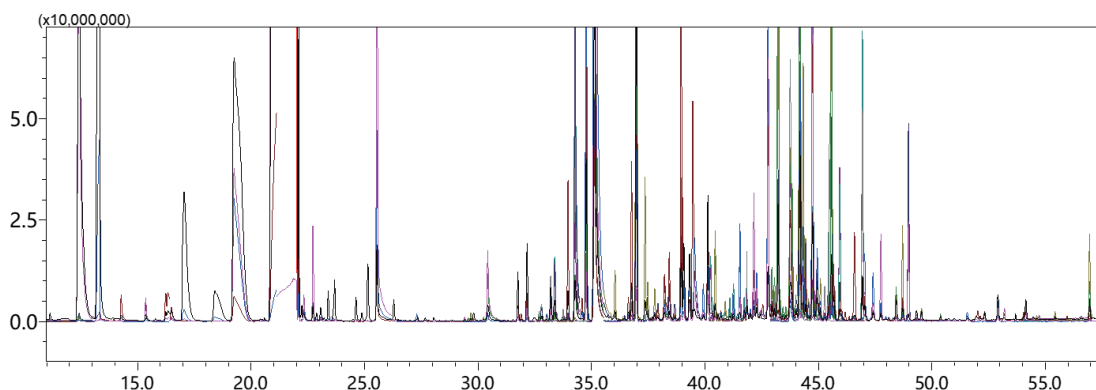


图 2 4# 药用香精谱图

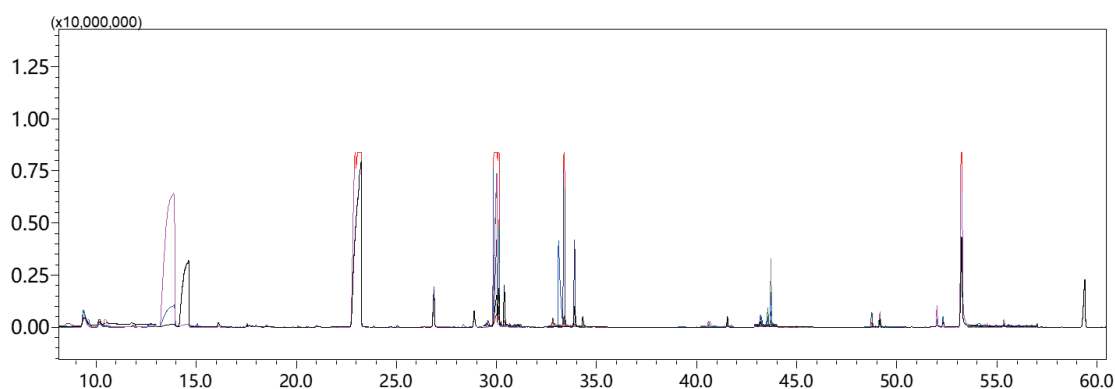


图 3 5# 药用香精谱图

利用 57 种醛类物质筛查方法检测药用香精样品，部分样品 TIC 图见上图 2 和图 3。表 1 列出了筛查结果，样品中合计检出 13 种醛类，其中乙醛、2- 己烯醛和苯甲醛三种醛类检出率最高。选取了乙醛、2- 己烯醛、苯甲醛及异丁醛四种醛类物质建立外标曲线进一步测定。

表 1 药用香精样品筛查结果

序号	化合物	保留时间 /min	峰面积					相似度	m/z	气味描述
			1# 样品	2# 样品	3# 样品	4# 样品	5# 样品			
1	乙醛	4.90	530915	509313	763722	47115388	298136	91	44.0、42.0	辛辣，醚
2	异丁醛	6.24	-	-	-	53189	-	85	43.0、58.0	辛辣，麦芽，清新
3	正己醛	15.35	-	-	-	211797	-	98	82.1、72.1	草，牛脂，脂肪
4	2-己烯醛	22.10	420542	2724441	203823	133619	-	97	83.1、55.1	苹果，清新
5	2,6-二甲基-5-庚烯醛	28.58	-	-	-	82237	-	87	82.1、67.1	水果，清新，甜瓜
6	壬醛	30.42	-	-	-	875692	-	96	98.1、70.1	脂肪，柑橘，清新
7	(E)-2-辛烯醛	31.90	-	-	-	119519	-	85	83.1、55.1	清新，坚果，脂肪
8	香茅醛	34.27	-	-	-	2568745	-	98	121.1、95.1	脂肪
9	癸醛	35.14	-	-	-	55493300	-	97	57.0、112.0	肥皂，橙皮，牛脂
10	苯甲醛	36.44	1028954	524818	1098688	-	299202	92	106.0、77.0	杏仁，烧糖
11	十二醛	43.76	-	-	-	3703291	-	99	82.0、57.0	百合，脂肪，柑橘
12	柠檬醛	44.73	-	-	-	3049152	-	99	137.1、94.1	柠檬，薄荷
13	十六醛	58.66	-	-	-	31508	-	85	96.1、82.1	纸

注：“-”代表未检出

3.3 标准曲线和质量色谱图

准确配制对照品基质溶液系列，称取 0.5 g 加入顶空瓶中，压盖密封，上机分析。顶空瓶中乙醛 / 苯甲醛浓度为 0.5、1.0、2.5、5.0、10.0 和 25.0 $\mu\text{g/g}$ ，异丁醛 / 2-己烯醛浓度为 2.5、5、10、16、50 和 100 ng/g 。以对照品浓度为横坐标，峰面积为纵坐标绘制标准曲线，目标物标准曲线见图 3。根据最低浓度点数据，以 3 倍信噪比 (peak to peak) 计算检出限，对照品质量色谱图见图 4，标准曲线线性相关系数以及检出限见表 2。

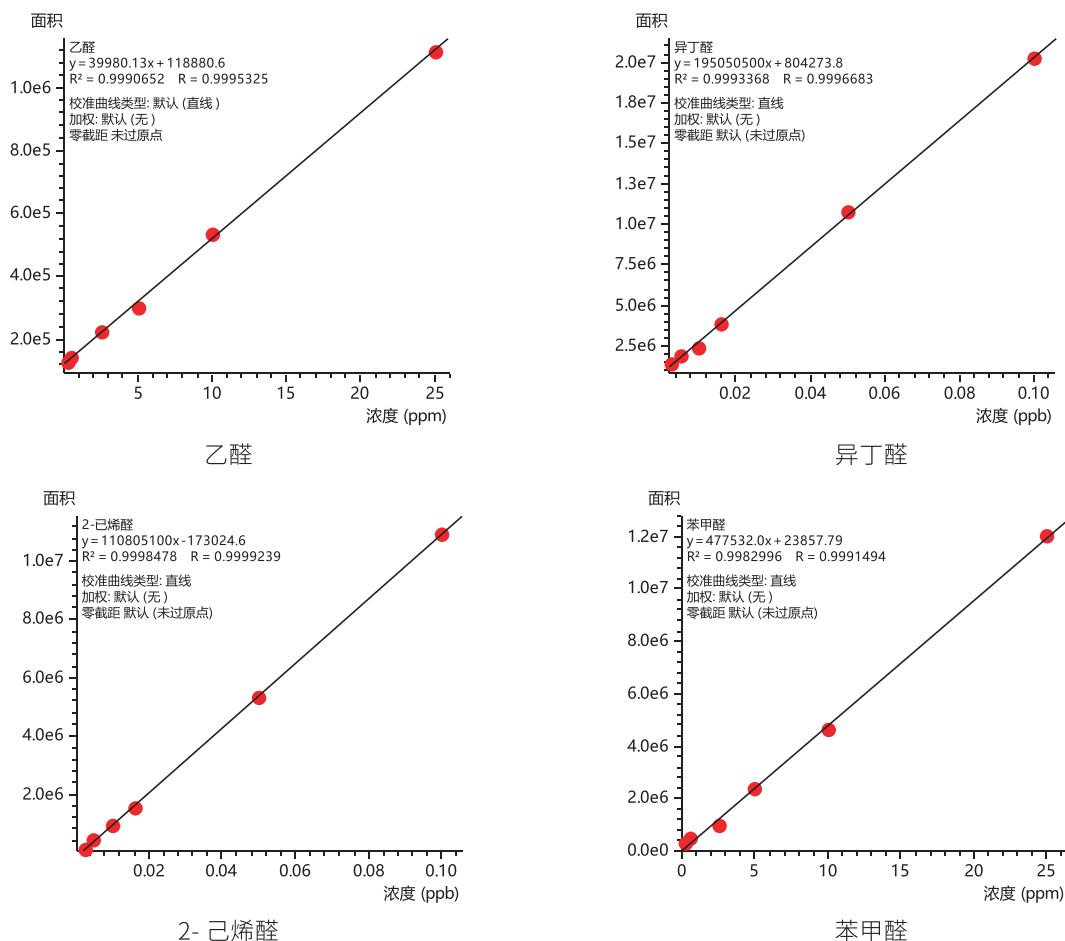
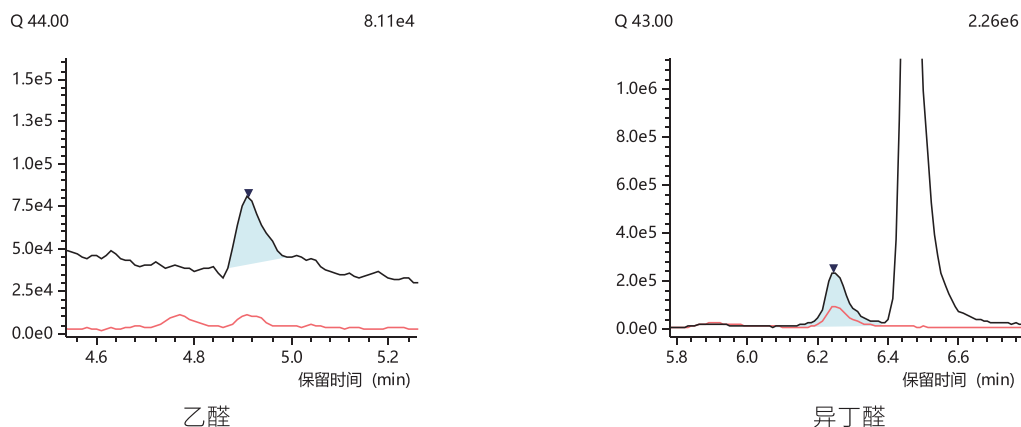


图 3 四种醛类标准曲线信息



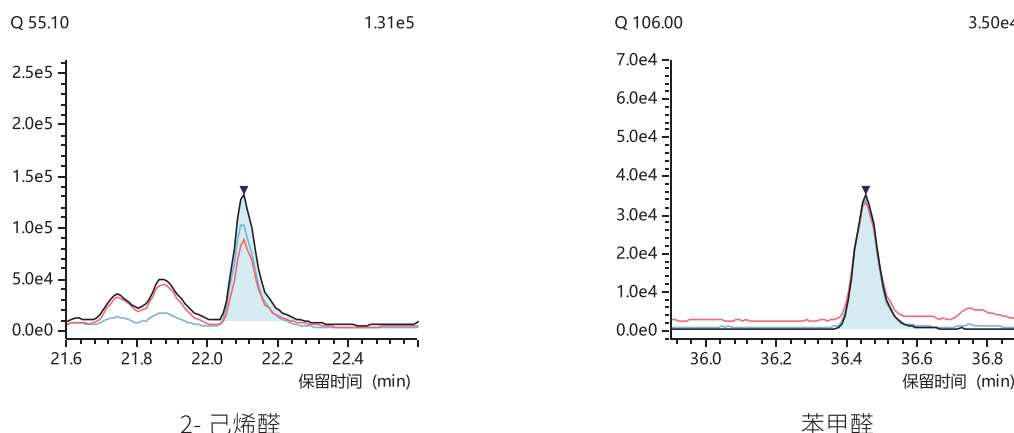


图 4 最低浓度点标样醛类质量色谱图

表 2 四种醛类线性相关系数及响应系数

序号	名称	浓度 (µg/g)					相关系数 R	检出限
		样品 -1	样品 -2	样品 -3	样品 -4	样品 -5		
1	乙醛	9.6	9.0	15.6	1224.9	3.6	0.9995	0.089 µg/g
2	异丁醛	-	-	-	7701.0	-	0.9996	0.061 ng/g
3	2-己烯醛	4829.0	27793.0	1164.0	55472.0	-	0.9999	0.044 ng/g
4	苯甲醛	2.6	1.5	2.8	-	1.1	0.9991	0.0088 µg/g

注：“-”代表未检出

3.4 积分异常试试 Peakintelligence™自动积分

制备 6 份浓度点分别为 0.5 和 0.0025 µg/g 的对照品溶液并连续进样，考察峰面积重复性结果见表 3。小分子醛类物质如乙醛等，分子量小、极性高、低浓度点数据易受基质干扰影响，传统的积分方式难以应对复杂多变的色谱图变化，易导致积分偏移、多积分或少积分的错误积分结果出现。

如图 5 所示，传统积分方式处理重复性测定结果时，乙醛物质峰面积重复性异常，峰面积 RSD 大于 11%，核对色谱图后发现数据间的基线积分位置有偏移。切换至 Peakintelligence™模块处理后基线位置保持一致（图 6），峰面积重复性得以改善。Peakintelligence™基于“AI”积分处理算法数据解析模块，搭载了人工智能（AI）和机器学习模型，利用大量数据开展学习训练，数据处理时可达到与经验丰富用户同等技术水平，无需调整参数，对于受基线噪音干扰较大的峰有良好校正作用。

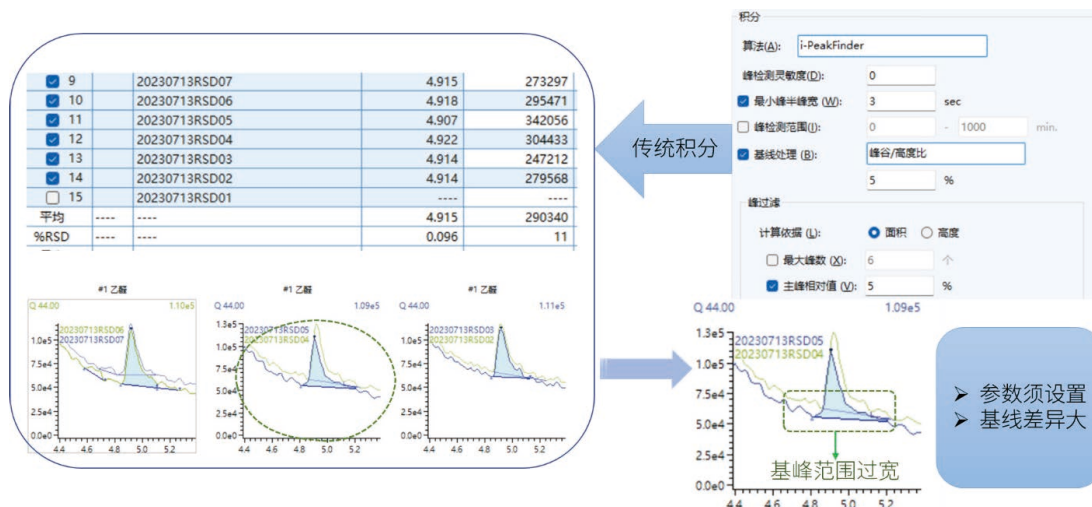


图 5 传统积分方式质量色谱图及峰面积值

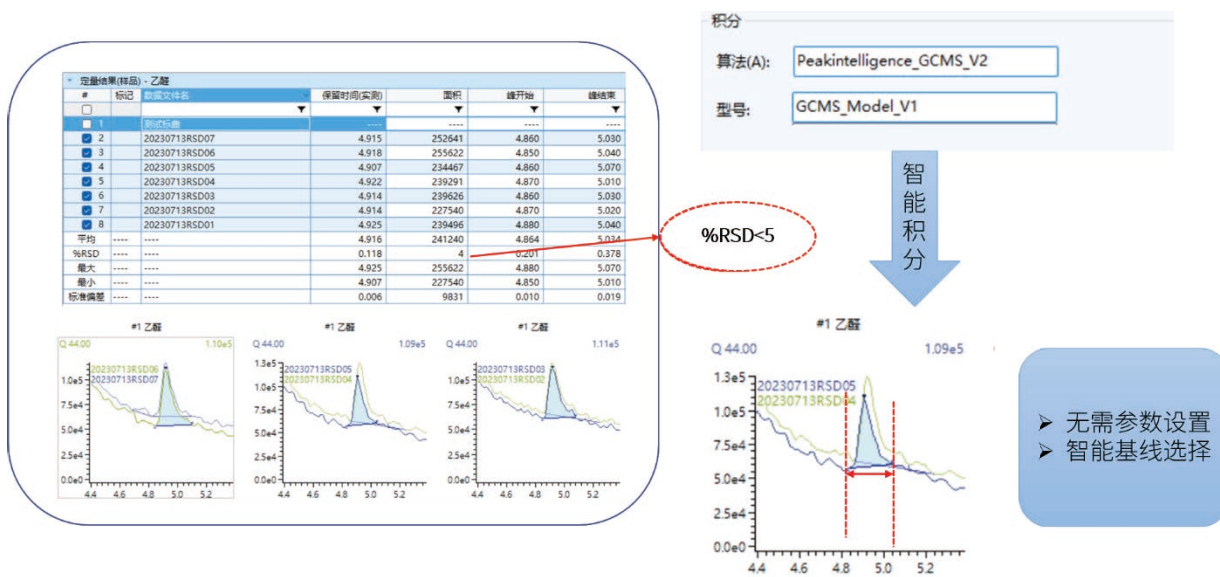


图 6 Peakintelligence™对色谱峰积分优化

表 3 两种积分方式峰面积重复性结果对比

平行样	传统积分方式				Peakintelligence™			
	乙醛	异丁醛	2-己烯醛	苯甲醛	乙醛	异丁醛	2-己烯醛	苯甲醛
峰面积1	273297	965478	491783	164109	255622	965478	573127	163357
峰面积2	295471	960316	509774	165870	234467	960316	557578	164666
峰面积3	342056	987154	569048	164861	239291	987154	586766	162688
峰面积4	304433	1042027	553611	168197	239626	1042027	611030	166889
峰面积5	247212	1060791	600225	163048	227540	1060791	608913	166940
峰面积6	279568	1101757	521855	167836	239496	1101757	587038	162440
%RSD	11.07	5.62	7.49	1.24	3.87	5.62	3.50	1.23

■ 结论

本文采用岛津 GCMS-TQ8050 NX 结合 AOC-6000 多功能自动进样器 SPME 进样模式，利用 Smart Aroma Database 香味数据库建立了药用香精中 57 种醛类物质的分析方法。采用空白样品基质配制系列标准溶液，建立了四种醛类乙醛、苯甲醛、异丁醛、2-己烯醛不同浓度范围校准曲线，各化合物线性关系良好，相关系数 R 大于 0.999。最低浓度点的标准溶液连续进样 6 次，峰面积相对标准偏差 RSD 均小于 5.62%，重复性良好；结果表明，该方法使用香味数据库无需标品即可定性醛类物质，操作简便，结合 Peakintelligence™的人工智能算法轻松应对基质干扰，适用于药用香精中醛类物质的快速筛查分析。

岛津应用云

