

# 高效液相色谱/电喷雾-离子阱/飞行时间质谱 分析异丙托溴铵喷雾剂中含有的包装材料成分

## No.LCMS-IT-TOF-009

**摘要：**采用离子阱-飞行时间串级质谱（LCMS-IT-TOF）对喷雾剂中由包装材料引入的2个杂质进行定性分析，获得负离子检测模式杂质的多级质谱数据。参照多级质谱检测结果并与对照品比较，确定杂质1为二丁基羟基甲苯（BHT）。根据文献检索结果，推测杂质2可能为两种抗氧化剂之一。在未获得相关对照品的情况下，根据两种抗氧化剂的化学结构，对其进行可能的裂解规律分析，并对照杂质2的多级碎片，判断杂质2的可能结构。

**关键词：**医药杂质 离子阱 飞行时间质谱

药品包装是指直接接触药品的包装材料和容器，属于专用包装范畴，具有包装的所有属性及其特殊性，如需保护药品在贮藏、使用过程中不受环境的影响、保持药品原有属性，药品包装材料自身在贮藏、使用过程中性质需具有一定的稳定性，药品包装材料不得带有在使用过程中无法消除的以及对所包装药物有影响的物质，药品包装材料与所包装的药品不能发生化学、生物意义上的反应。

塑料容器具有柔软轻便，不易破碎，便于运输，成本低的特点，并且无二次污染，已广泛用于医院制剂的盛装。但由于塑料药品包装材料在生产过程中添加了多种辅料，如增塑剂、稳定剂、抗氧剂、抗静电剂、着色剂等等，存在多种质量不稳定因素。

异丙托溴铵(Ipratropium bromide)，别名异丙阿托品，溴化异丙托品，异丙托品，

是对支气管平滑肌有较高选择性的强效抗胆碱药，具有较强的松弛支气管平滑肌作用。目前，该种药物的喷雾剂广泛应用于支气管哮喘和哮喘型慢性支气管炎的防治，尤其适用于不能耐受 $\beta$ 受体激动剂类药物的病人。

本文对某异丙托溴铵喷雾剂的包装材料进行分析，使用LCMS-IT-TOF系统对其中的溶出物进行分析。

## 实验部分

### 1、仪器

Shimadzu LCMS-IT-TOF系统，包括LC-20AD $\times$ 2（输液泵），SIL-20AC（自动进样器），CTO-20AC（柱温箱），SPD-M20A（二极管阵列检测器），CBM-20A（控制器），DGU-20A<sub>3</sub>（在线脱气机），LCMS-IT-TOF（离子阱-飞行时间串级质谱仪），Wako主动分流阀。

### 2、样品制备

取一定量异丙托溴铵包装材料，使用95%乙醇20mL进行超声提取，提取30min后，将提取液旋转蒸发至1mL左右，过滤后进行分析。

### 3、实验条件

#### 色谱条件

色谱柱：Agela Venusil MP C18柱，4.6 $\times$ 150 mm，  
5 $\mu$ m

流动相：A-水；B-甲醇

洗脱方式：等度洗脱 A:B=10:90（V:V）

流速：1.0 mL/min

分流比：4:1（进入质谱部分：0.2 mL/min）

进样量：5 $\mu$ L

柱温：30 $^{\circ}$ C

#### 质谱条件

离子化模式：ESI源

分析模式：正、负离子模式

雾化气流速：1.50 L/min

CDL温度：200 $^{\circ}$ C

加热模块温度：200 $^{\circ}$ C

检测器电压：1.70 kV

碰撞能量：50%

离子累积时间：30 msec

采集范围：m/z 100-1000

自动调谐优化质谱条件，外标法校正质量数

## 结果与讨论

使用正、负离子模式切换对某异丙托溴铵喷雾剂包装材料的溶出物进行分析，杂质成分在负离子模式下具有较好的信号，且干扰较少，因此，选择负离子模式进行分析。图1与图2分别显示了该提取物的PDA谱图和相应的质谱总离子流图。

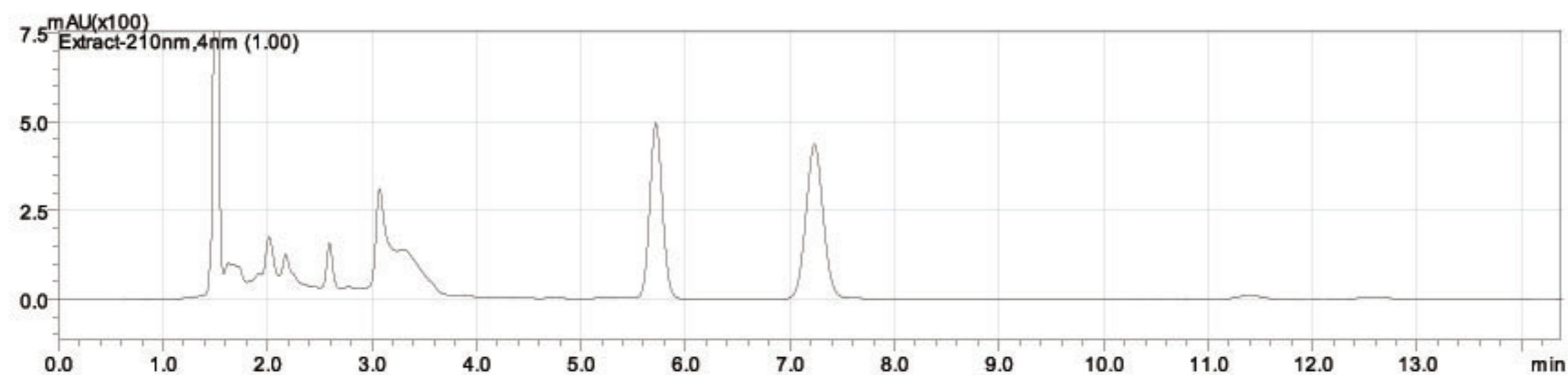


图1 异丙托溴铵药品包装材料提取物210 nm下的PDA谱图

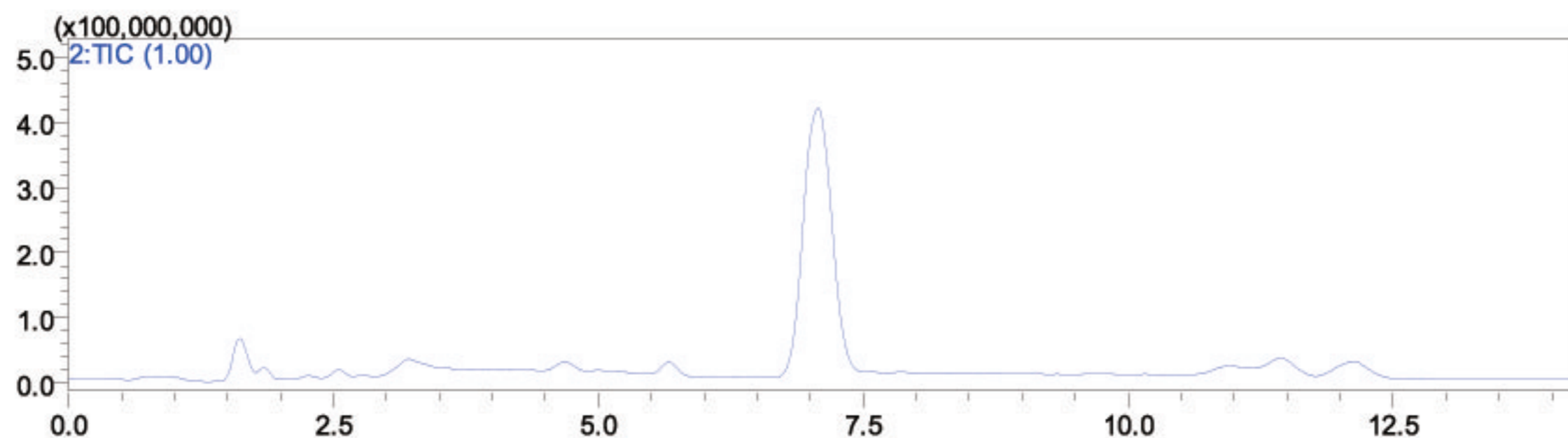
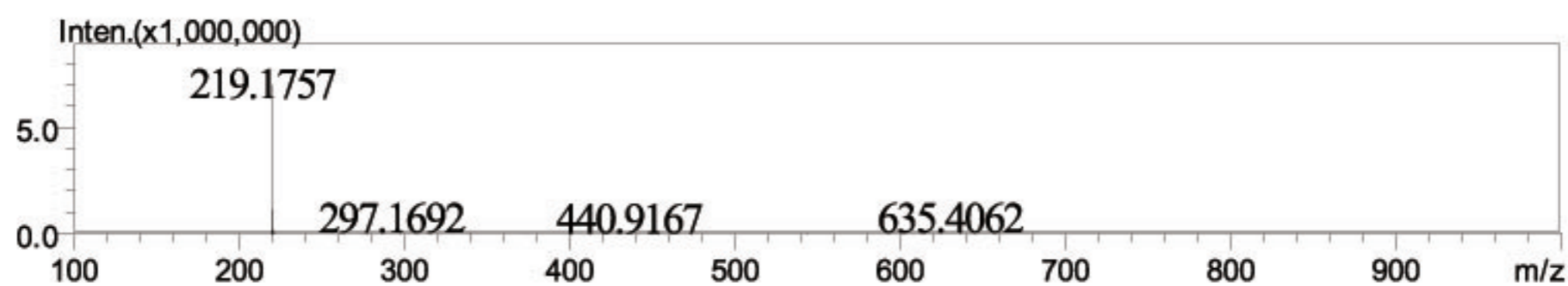


图2 负离子模式异丙托溴铵药品包装材料提取物的总离子流图

使用LCMS-IT-TOF对喷雾剂中的药包材杂质进行分析，获得峰1和峰2两个较大的杂质峰。在负离子模式下峰1与峰2的分子离子峰分别为 $m/z$  219.1757与 $m/z$  339.2320。分别对 $m/z$  219.1757离子以及 $m/z$  339.2320离子进行多级质谱分析,得到图3、4所示结果。

MS<sup>1</sup>



MS<sup>2</sup> Precursor: 219.1756

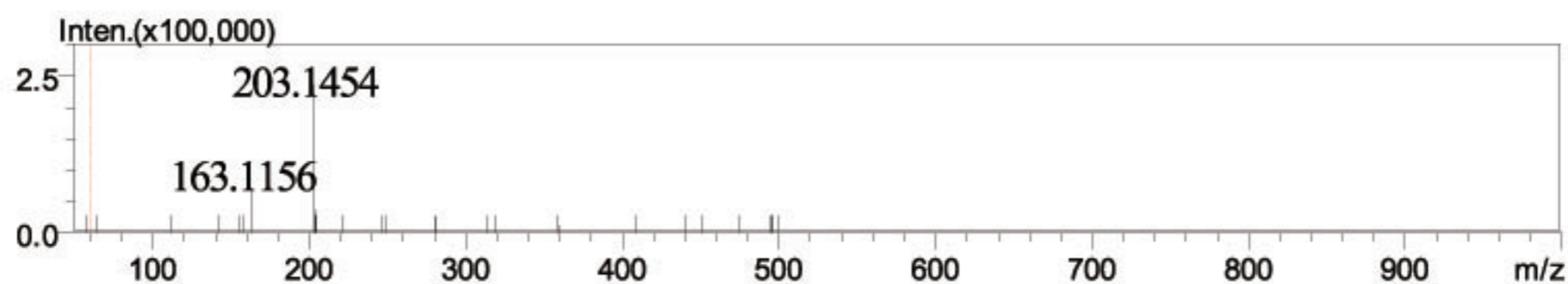
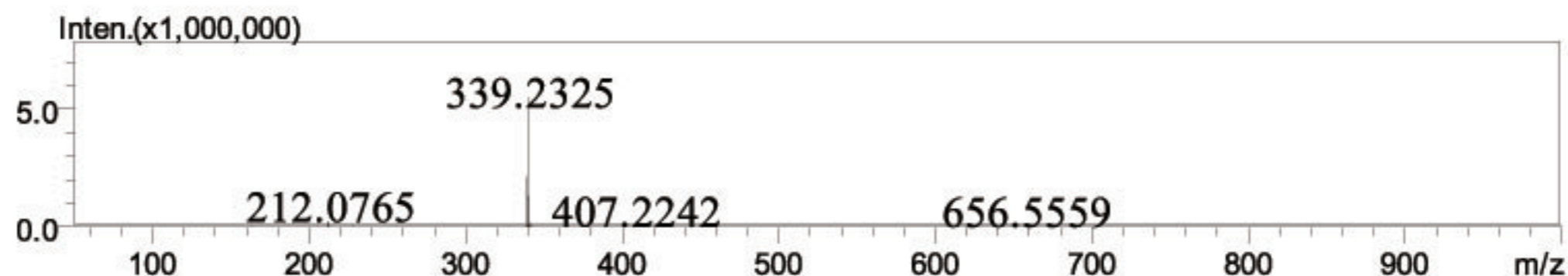
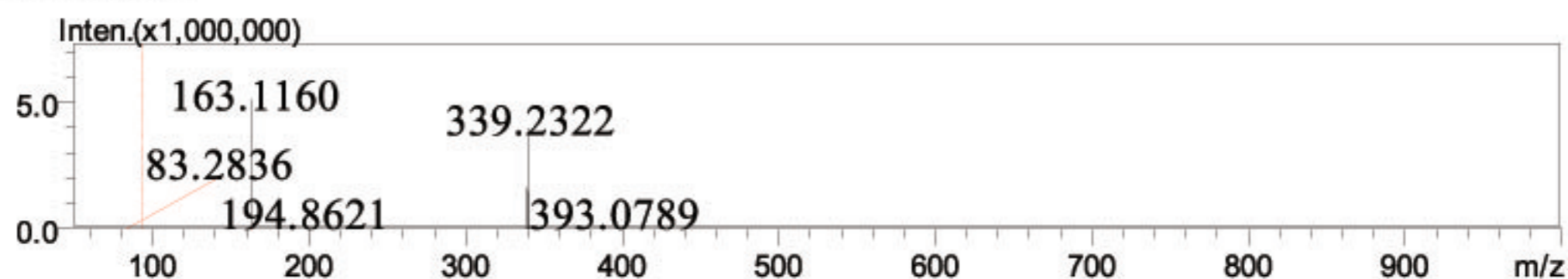


图3 负离子模式 $m/z$  219.1757离子的多级质谱图

MS<sup>1</sup>



MS<sup>2</sup> Precursor: 339.2320



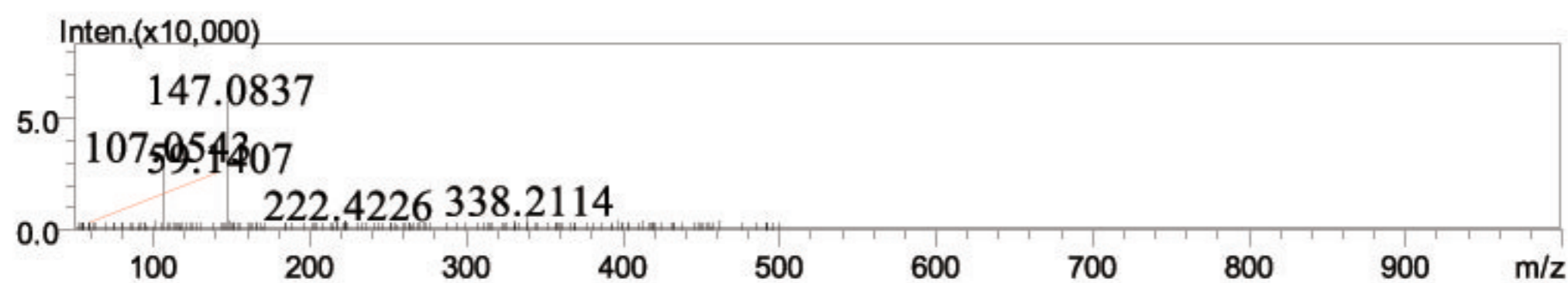
MS<sup>3</sup> Precursor: 163.1152

图4 负离子模式m/z 339.2325离子的多级质谱图

图5以及图6显示了m/z219.1757和m/z339.2325离子的分子式预测结果，根据此结果结合参考文献，推测峰1和峰2的可能分子式分别为C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O和C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>。

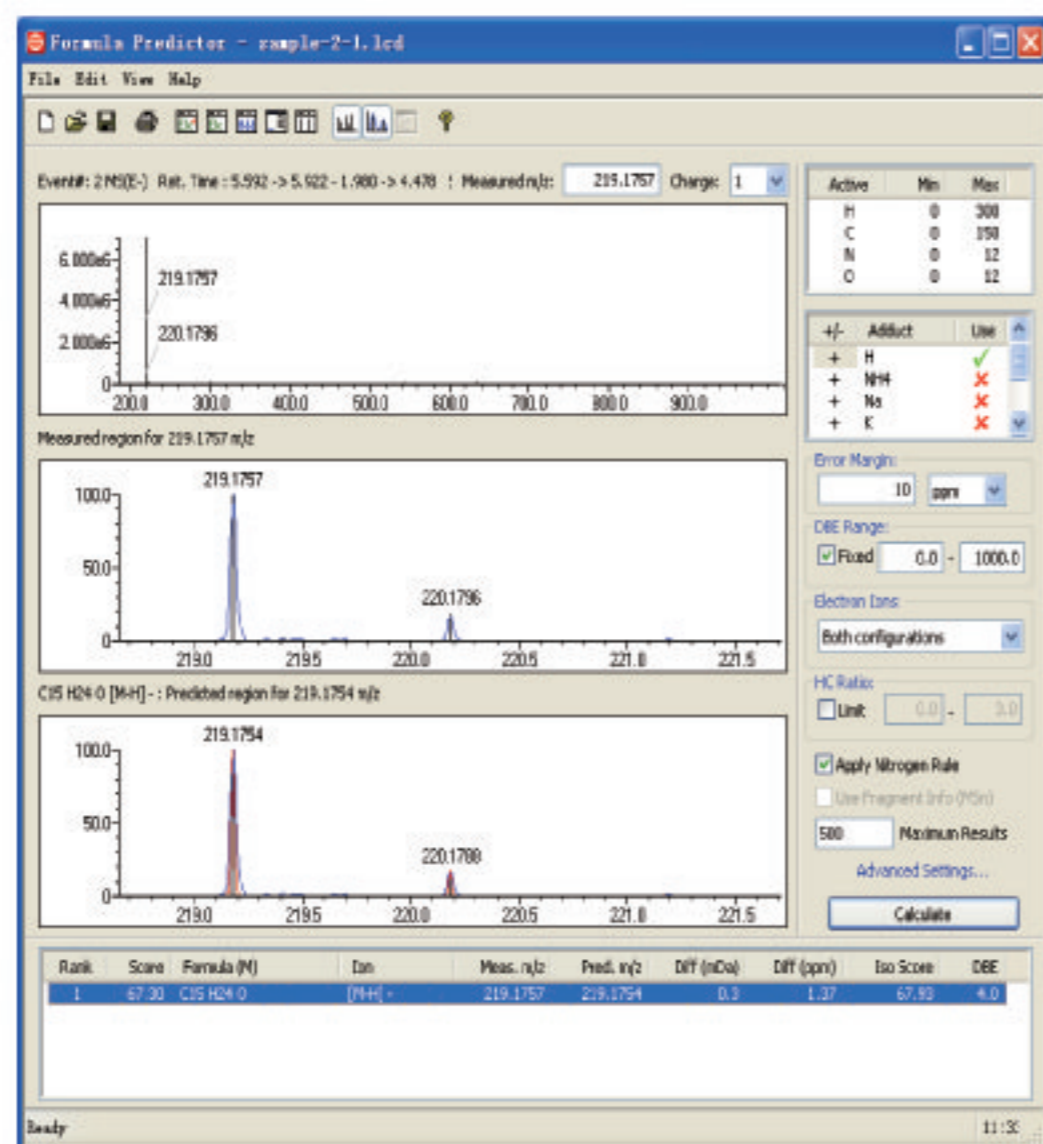


图5 m/z 219.1757离子的分子式预测结果

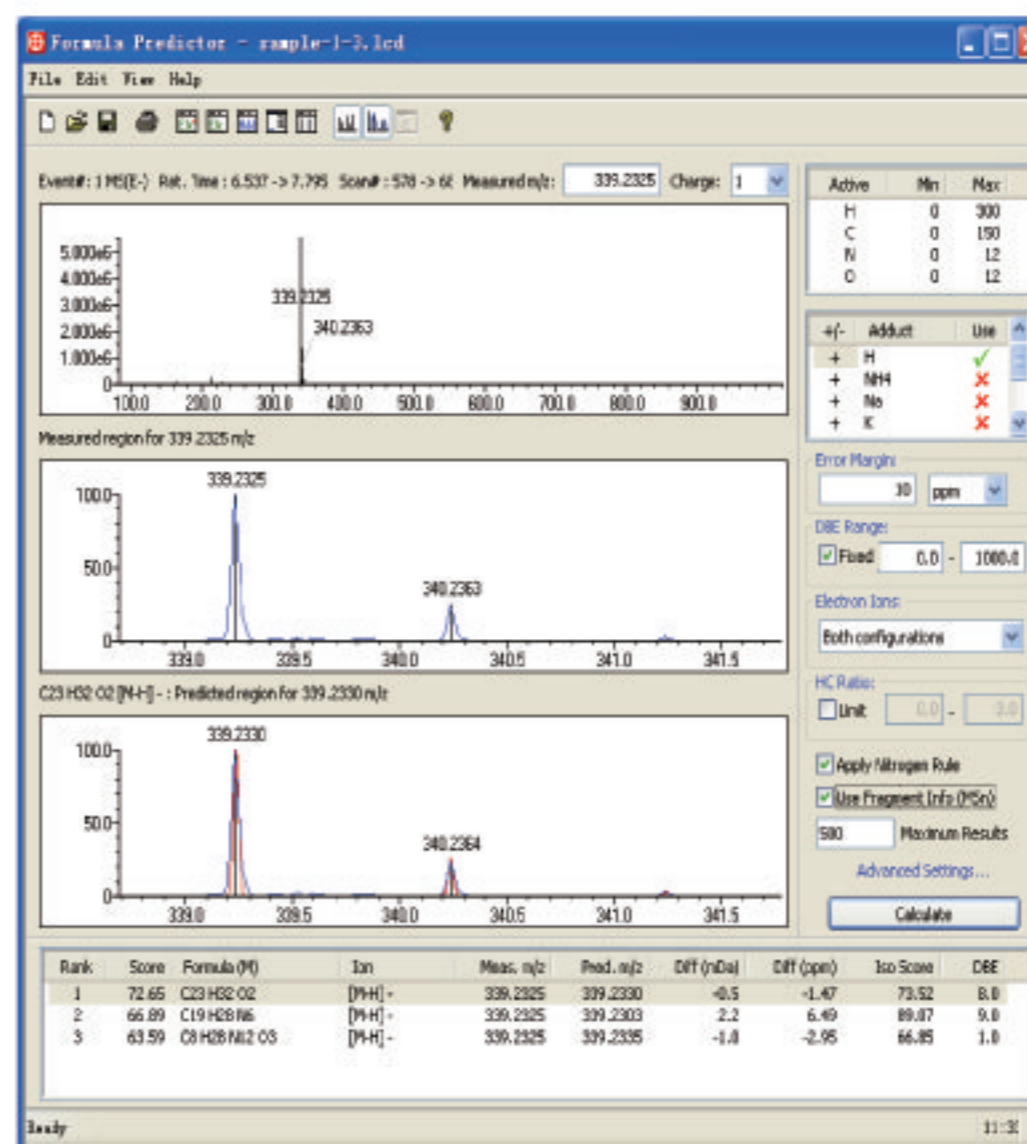
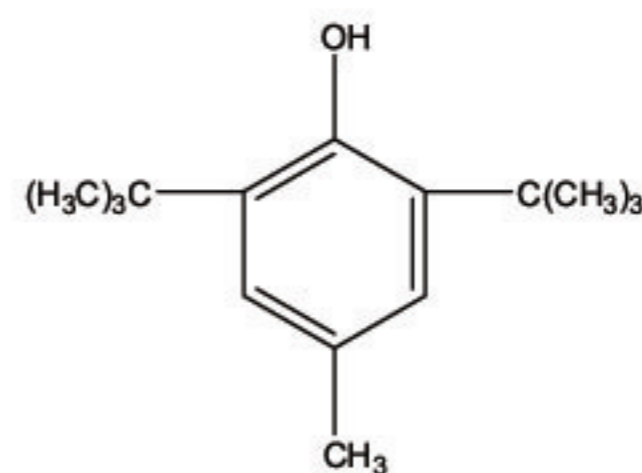


图6 m/z339.2325离子的分子式预测结果

## 1、杂质1的定性分析

根据参考文献，推测峰1为二丁基羟基甲苯（BHT），为药品包装材料中添加的抗氧化剂，对二丁基羟基甲苯的标准溶液进行分析，峰1与对照品保留时间一致，其精确质量数、分子式预测结果以及多级质谱碎片均一致。因此，判断峰1为二丁基羟基甲苯。其结构如图7所示：



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O  
Exact Mass: 220.1827

图7 二丁基羟基甲苯的结构式、分子式以及准确质量数

根据多级质谱碎片对二丁基羟基甲苯可能的裂解规律进行解释，m/z219离子碎裂至m/z203离子的过程中产生16Da的中性丢失，初步推测可能发生如图8所示的裂解过程：

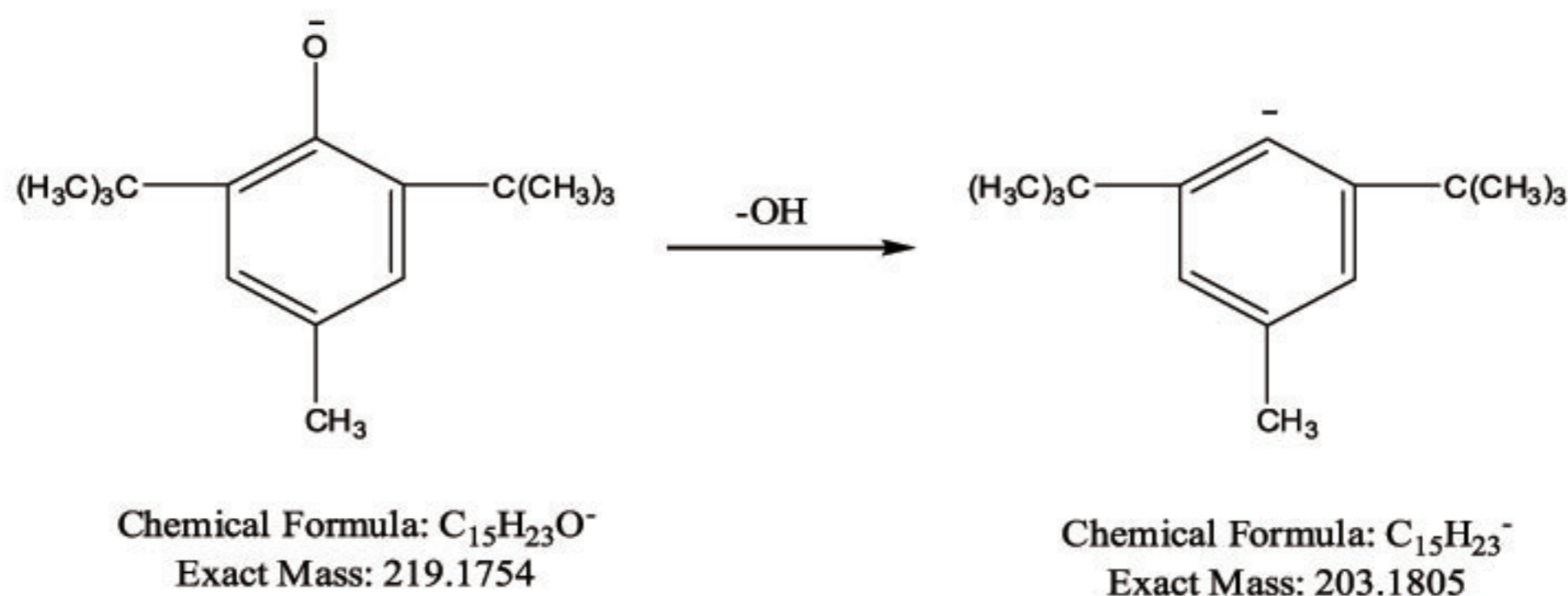


图8 二丁基羟基甲苯可能的裂解过程示意图

进一步分析可知，如 $m/z$ 203离子具有 $C_{15}H_{23}$ 的分子式，则其准确质量数为203.1805与实际检测到的 $m/z$  203.1454相差较远，因此，推测16Da的中性丢失位点在取代的异丁基，发生如图9显示的碎裂。

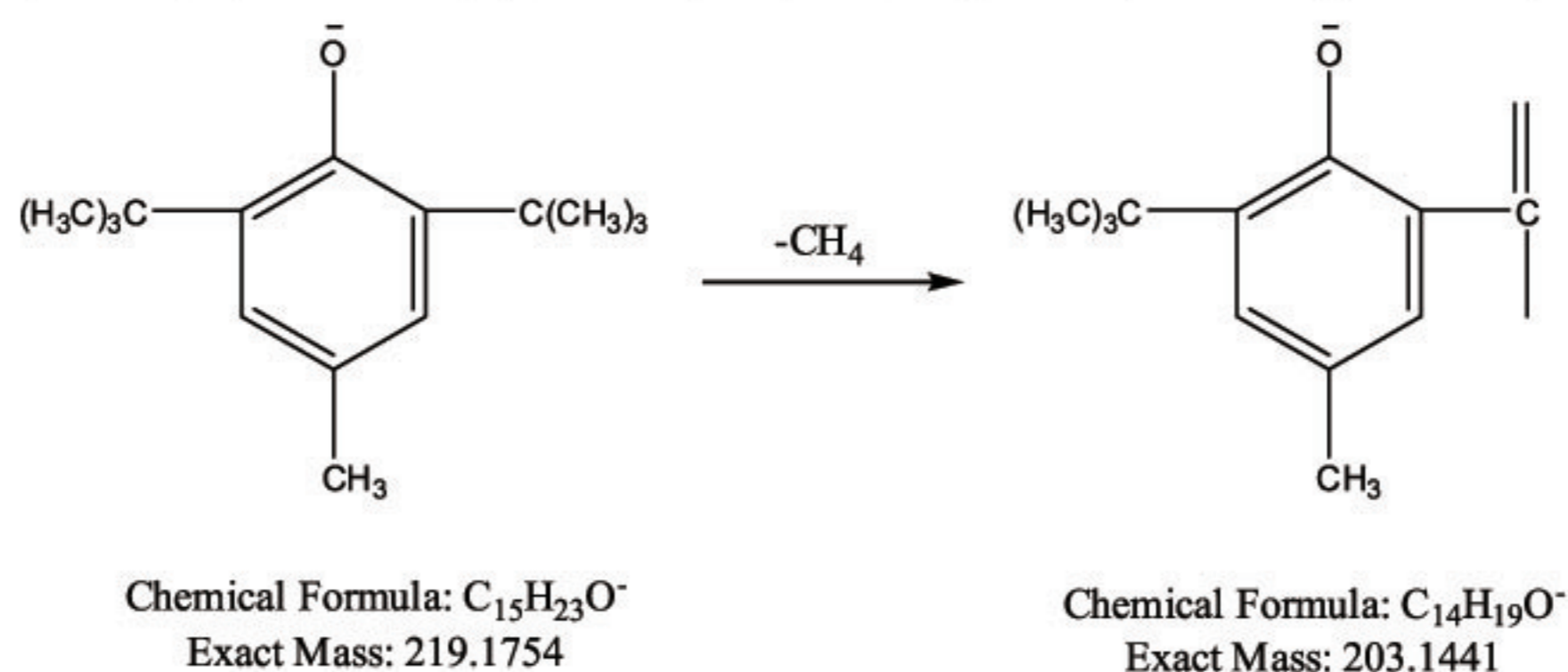


图9 二丁基羟基甲苯可能的裂解过程示意图

## 2、杂质2的定性分析

峰2的分子式预测结果为 $C_{23}H_{32}O_2$ ，对此分子式进行检索，发现相关物质中具有2个抗氧化剂类成分，结构式分别如图10所示：

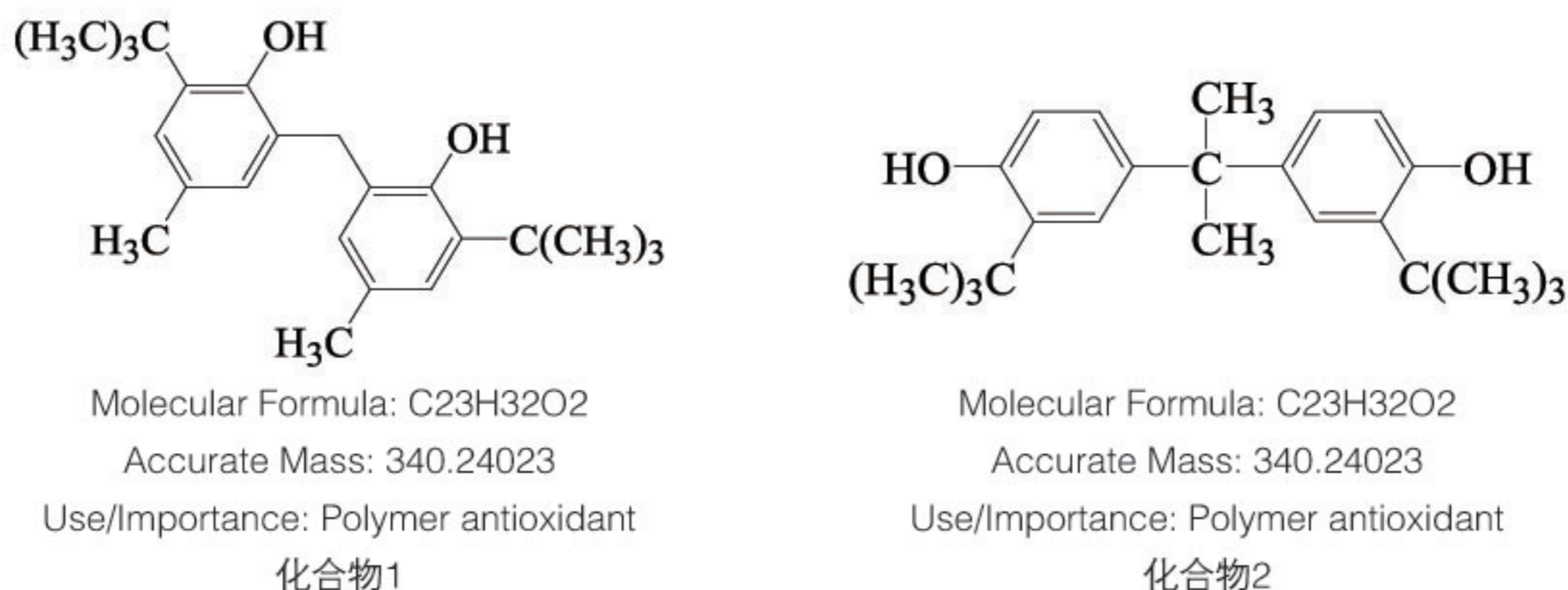


图10 2个抗氧化剂成分的结构式

峰2具有如图11所示的碎裂过程：

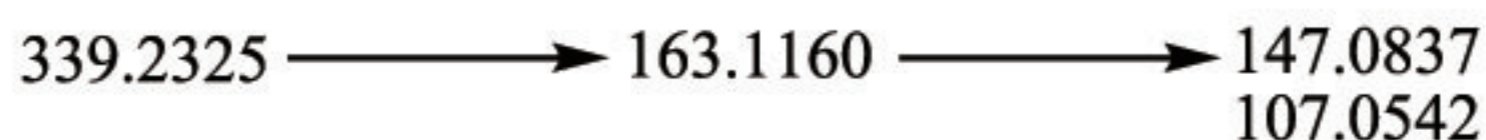


图11 峰2的多级碎片示意图

2个抗氧化剂在负离子模式下均可生成 $[M-H]^-$ 离子，即 $m/z$ 339.2330的离子。根据二者不同的结构式并结合相应的多级质谱数据（图11），进行推测。化合物1可能具有以下（图12）的裂解过程：

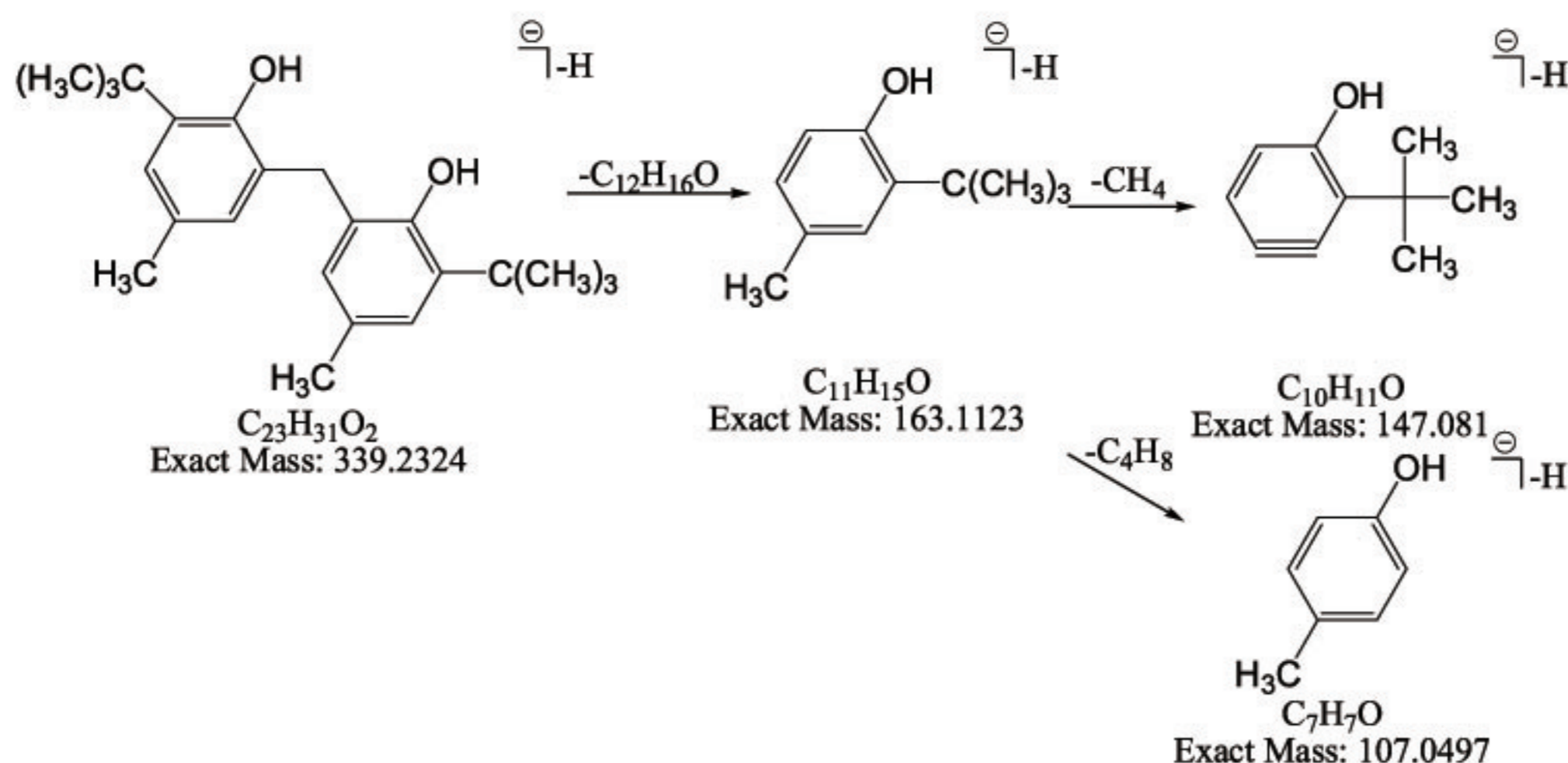


图12 化合物1可能的多级质谱裂解规律

化合物1的可能裂解过程与所得到的多级质谱碎片一致，因此，推测峰2的成分可能为化合物1。而根据化合物2的结构则无法以合理的方式得到峰2多级质谱图中显示的碎片。图13显示了化合物2可能的裂解方式，（1）到（3）的裂解过程中均为未生成相应的 $m/z$ 163.1160的二级碎片。而途径（4）中虽然可产生 $m/z$ 163.1492的碎片但其质量数与检测得到 $m/z$ 163.1160相差较远，且由 $m/z$ 163.1492生成的MS3碎片的质量数也和检测值具有较大的差别。因此，排除峰2为化合物2的可能。

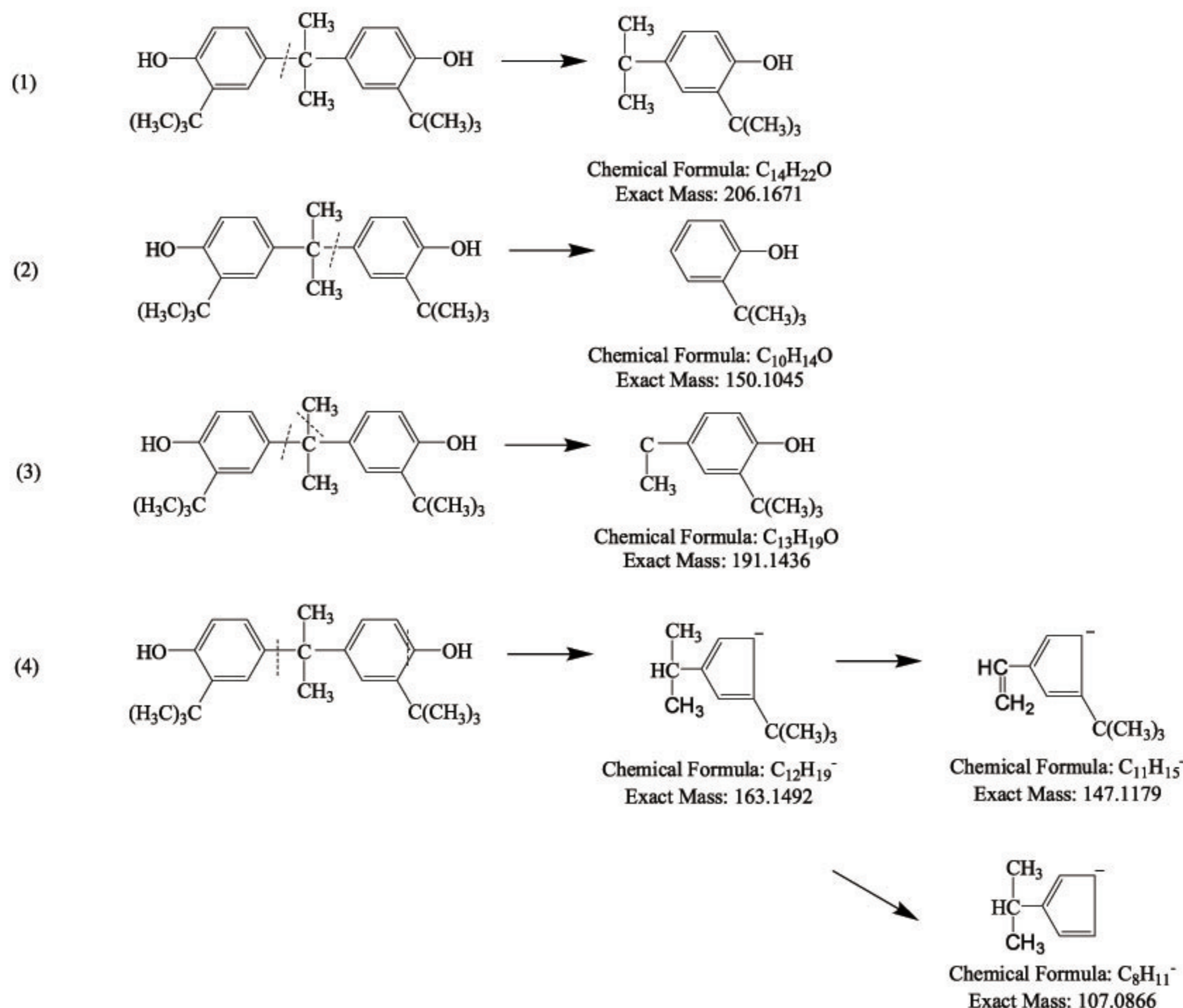


图13 化合物2的可能裂解方式

## 结论

使用LCMS-IT-TOF系统对某异丙托溴铵喷雾剂包装材料的溶出物进行系统分析，共得到2个主要的溶出杂质并获得两个溶出杂质在负离子模式下的多级质谱数据。根据分子式预测软件的预测结果，2个杂质可能的分子式分别为 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ 和 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$ 。峰1的保留时间、准确分子量以及多级质谱数据与对照品一致，因此，确定峰1为二丁基羟基甲苯（BHT）抗氧化剂。峰2经文献检索搜索得到两个可能的抗氧化剂成分。经分析，化合物1的裂解方式较为符合已获得的多级质谱碎片，而化合物2无法获得合理碎片。因此，判断峰2的成分为化合物1。通过高准确度的多级质谱数据，可准确判断化合物的分子式，并总结得到可靠的化合物裂解规律（如峰1的解析）。同时，对于多个备选物质也可通过多级质谱碎片对其进行筛选、排除，从而得到正确的结果（如峰2的解析）。LCMS-IT-TOF系统为未知化合物的鉴定提供了可靠的分析依据。