

LCMS-8045 测定医用胶塞提取液中 13 种亚硝胺类化合物

LCMSMS-534

摘要： 本文利用岛津 LCMS-8045 三重四极杆液质联用系统分别建立了医用胶塞提取液中 13 种亚硝胺类化合物的测定方法。在该系统下，得到了相应检测限和定量限，且线性良好；定量限重复性实验结果显示，其保留时间和峰面积的相对标准偏差（RSD%）分别小于 1% 和 5%，表明重复性良好，适合医用胶塞提取液中 13 种亚硝胺类化合物的快速准确检测。

关键词： LCMS-8045 医用胶塞 亚硝胺类化合物

药用包材在药品货期过程中为制剂质量提供一定保护作用，要求药用包材不能与制剂相互作用而引起制剂质量的变化，比如包材浸出物引起活性成分的降解等。因此，需对药用包材的相容性和安全性进行考察。

应用于药品包装材料的合成橡胶主要是卤化丁基橡胶。卤化丁基橡胶呈立体网状多孔结构，具有良好的弹性、阻隔性，对热、臭氧和化学品具有良好的抗耐性。但是卤化丁基橡胶在合成过程中需使用硫化剂，

如秋兰姆类。秋兰姆类硫化促进剂具有很强的化学反应活性，不仅相互之间存在发生反应的可能性，还可以与胶塞中的硝化剂发生反应生成有致癌性的亚硝胺类化合物，故需对其进行特别关注、进行相容性研究。

本文针对医用胶塞的提取液中亚硝胺类化合物，采用岛津 LCMS-8045 三重四极杆液质联用系统，建立了相关分析检测方法，供相关检测人员参考。

■ 实验部分

1.1 仪器

本实验采用岛津 LCMS-8045 三重四极杆液质联用系统。具体配置为：

系统控制器：SCL-40

自动进样器：SIL-40C X3

输液泵：LC-40B X3

质谱仪：LCMS-8045

柱温箱：CTO-40S

色谱工作站：LabSolutions LCMS Ver. 5.99

1.2 分析条件

液相色谱条件：

色谱柱：ACE Excel 3 C18-AR, 50 mm x 4.6 mm I.D., 3 μm

流动相：A 相 -0.1% 甲酸水溶液； B 相 -0.1% 甲酸甲醇溶液

流速：0.8 mL/min

柱温：40°C

进样量：10 μL

洗脱方式：梯度洗脱，B 相初始浓度为 30%，时间程序见表 1。

表 1 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
1.00	Pump	B.Conc	1.0
2.00	Pump	B.Conc	20.0
7.00	Pump	B.Conc	70.0
9.00	Pump	B.Conc	75.0
9.10	Pump	B.Conc	100.0
11.00	Pump	B.Conc	100.0
11.10	Pump	B.Conc	1.0
13.50	Controller	Stop	

LCMS-8045 质谱条件:

离子源: APCI (+)

雾化气流速: 4 L/min

DL 温度: 180°C

接口温度: 300°C

加热模块温度: 200°C

扫描模式: 多反应监测 (MRM)

干燥气流速: 10.0 L/min

MRM 参数: 见表 2

表 2 MRM 参数

No.	名称	缩写	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
1	N-亚硝基二甲胺	NDMA	75.10	58.10	-14	-16	-12
				43.05	-26	-15	-18
2	N-亚硝基二乙胺	NDEA	103.30	75.10	-10.0	-13.0	-11.0
				47.10	-25.0	-17.0	-20.0
3	N-亚硝基二丁胺 /N-亚硝基二异丁胺	NDBA/ NDiBA	159.20	57.15	-12.0	-15.0	-24.0
				103.00	-12.0	-14.0	-11.0
4	N-亚硝基二丙胺 /N-亚硝基二异丙胺	NDPA/ NDiPA	131.20	43.10	-28.0	-15.0	-29.0
				89.15	-23.0	-11.0	-29.0
5	N-亚硝基吗啉	NMOR	117.00	87.15	-10.0	-14.0	-10.0
				86.20	-21.0	-14.0	-20.0
6	N-亚硝基哌啶	NPIP	115.15	41.10	-26.0	-14.0	-30.0
				69.10	-23.0	-15.0	-27.0
7	N-亚硝基-N-甲基苯胺	NMPHA	137.20	107.30	-12.0	-14.0	-20.0
				66.30	-12.0	-22.0	-28.0
8	N-亚硝基-N-乙基苯胺	NEPHA	150.90	77.20	-12.0	-21.0	-15.0
				51.20	-12.0	-36.0	-20.0
9	N-亚硝基二苄胺	NDBzA	227.20	91.20	-10.0	-12.0	-17.0
				65.20	-12.0	-50.0	-25.0
10	N-亚硝基-二乙醇胺	NDELA	135.00	74.00	-10.0	-14.0	-13.0
				56.20	-28.0	-26.0	-25.0
11	N-亚硝基吡咯烷	NPYR	101.15	55.20	-23.0	-15.0	-22.0
				41.10	-25.0	-31.0	-30.0

1.3 标准溶液的配制

取相应标准贮备液 (1000 mg/L)，用超纯水做溶剂逐级稀释为 2、5、8、10、20、50、100、200 ng/mL 的标准系列工作溶液，待上机分析。

1.4 样品前处理方法

提取液为某橡塑有限公司提供。吸取上清液，直接上机分析。

■ 结果与讨论

2.1 线性范围

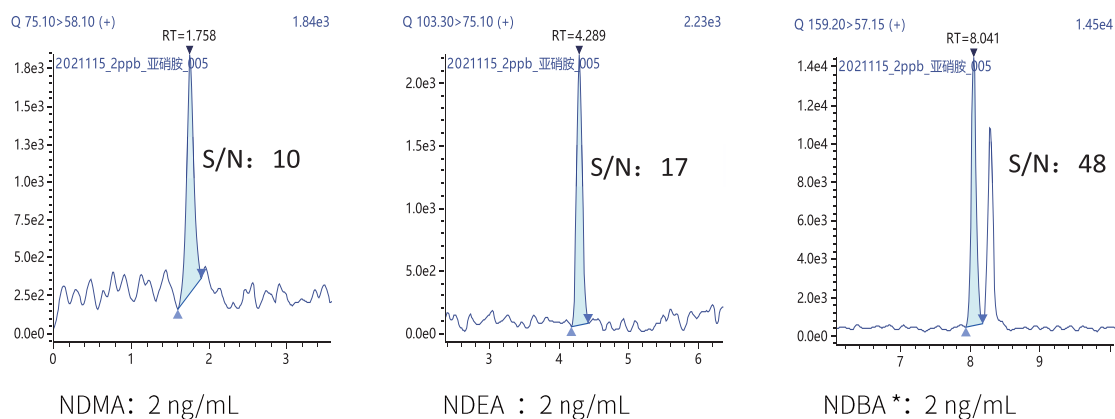
按照 1.3 配制相应浓度标准溶液，以各目标物浓度为横坐标，目标物峰面积为纵坐标，以外标法绘制标准曲线，所得校准曲线线性关系良好，线性相关系数大于 0.99，准确度在 90.0%-110.0% 之间。曲线结果如下表 3 所示。

表 3 标准曲线

名称	标准曲线		
	线性方程	范围 (ng/mL)	相关系数 r
NDMA	$Y=4521.71X+2437.15$	2-200	0.9991
NDEA	$Y=4781.15X+3205.24$	2-200	0.9998
NDBA	$Y=33829.5X+9666.42$	2-200	0.9997
NDiBA	$Y=24276.5X+12552.2$	2-200	0.9998
NDPA	$Y=12724.0X+6467.07$	2-200	0.9996
NDiPA	$Y=15512.6X+5898.37$	2-200	0.9990
NMOR	$Y=4693.48X+1573.84$	2-200	0.9994
NPIP	$Y=15658.0X+5082.76$	2-200	0.9996
NMPhA	$Y=15976.6X-3377.40$	2-200	0.9997
NEPhA	$Y=18460.1X-6357.61$	2-200	0.9996
NDBzA	$Y=85774.3X+23855.2$	2-200	0.9998
NDELA	$Y=14674.3X+6517.38$	2-200	0.9991
NPYR	$Y=21017.2X+8864.73$	4-200	0.9996

2.2 灵敏度实验

配制 2 ng/mL 或 4 ng/mL 标准溶液进行灵敏度测试，其结果如图 1 所示。



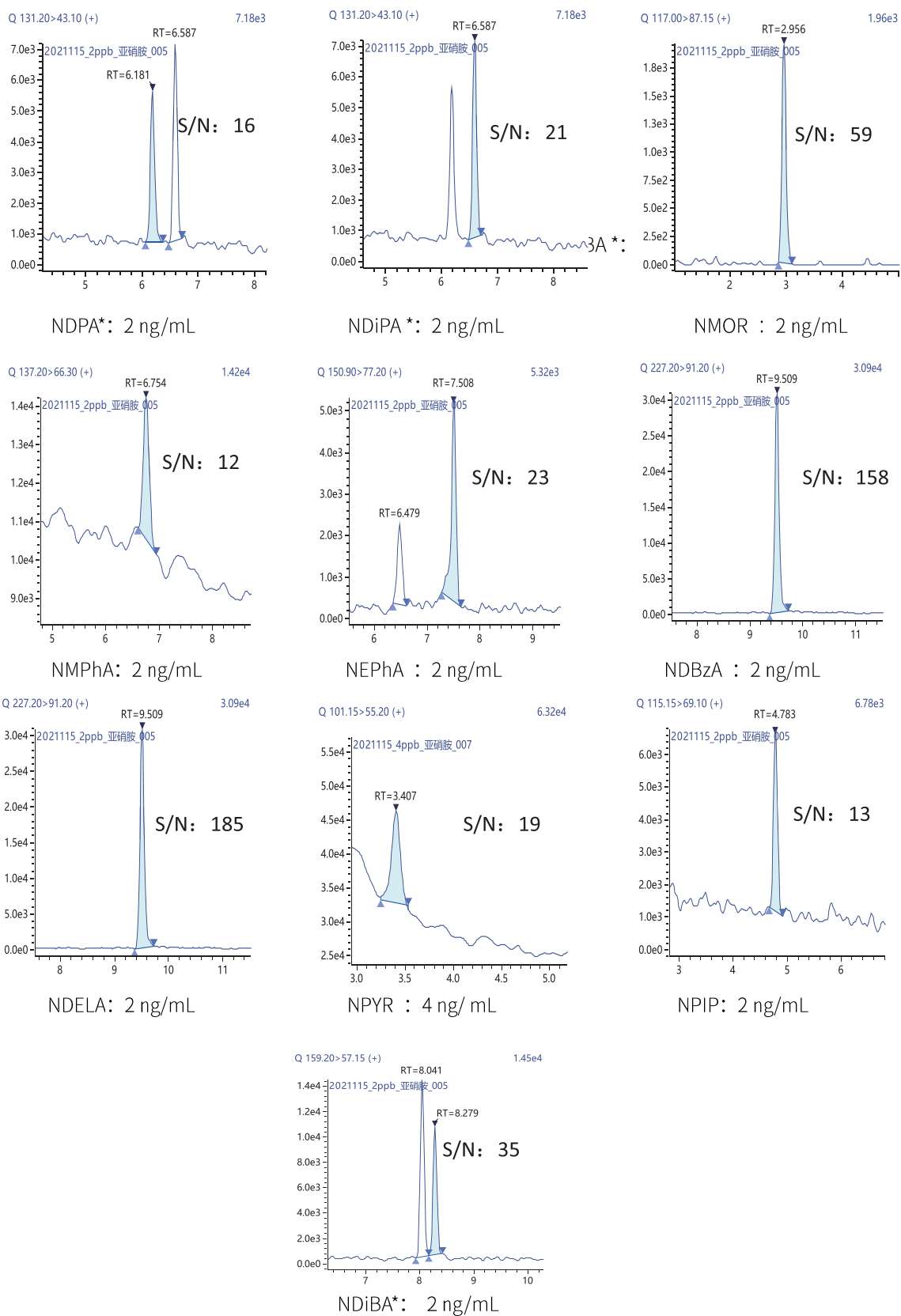


图 1 2 亚硝胺类化合物标准样品色谱图

2.3 重复性实验

按照 1.3 步骤配制灵敏度相关浓度标准溶液, 连续进样 6 次, 考察保留时间和峰面积的重复性, 结果如下表 4 所示。标准溶液的保留时间和峰面积的相对标准偏差 (RSD%) 分别小于 1% 和小于 5%, 满足方法要求, 表明仪器精密度良好。

表 4 重复性测试 (n=6)

名称		平行 1	平行 2	平行 3	平行 4	平行 5	平行 6	AVG	RSD/%
NDMA	R.T.	1.766	1.754	1.754	1.76	1.756	1.755	1.758	0.27
	Area	8755	9066	8587	8102	8521	8358	8565	3.86
NDEA	R.T.	4.278	4.282	4.292	4.286	4.285	4.288	4.285	0.11
	Area	9773	9862	9562	10138	9639	9030	9667	3.84
NDBA	R.T.	8.036	8.039	8.044	8.039	8.044	8.04	8.04	0.04
	Area	52842	49568	52891	50901	52628	55421	52375	3.81
NDiBA	R.T.	8.274	8.271	8.284	8.278	8.278	8.282	8.278	0.06
	Area	40968	42390	46338	42376	43293	42906	43045	4.17
NDPA	R.T.	6.178	6.178	6.186	6.18	6.18	6.186	6.181	0.06
	Area	25220	25220	23793	27115	24699	25569	25269	4.34
NDiPA	R.T.	6.587	6.591	6.583	6.586	6.593	6.589	6.588	0.05
	Area	27238	28940	30678	30459	30294	28352	29327	4.70
NMOR	R.T.	2.954	2.956	2.956	2.959	2.96	2.961	2.958	0.09
	Area	9258	9609	10653	10098	9708	9747	9845	4.86
NPIP	R.T.	4.775	4.779	4.783	4.786	4.784	4.782	4.782	0.08
	Area	29175	30152	30332	29964	32769	30408	30467	3.98
NMPHA	R.T.	6.753	6.746	6.755	6.753	6.752	6.756	6.752	0.05
	Area	28995	31041	31765	28951	31698	29880	30388	4.24
NEPHA	R.T.	7.505	7.516	7.51	7.515	7.517	7.517	7.513	0.06
	Area	25372	25560	24956	24427	25596	24971	25147	1.79
NDBzA	R.T.	9.511	9.516	9.509	9.515	9.516	9.513	9.513	0.03
	Area	172082	185327	180514	170639	172200	175840	176100	3.27
NDELA	R.T.	1.208	1.206	1.217	1.207	1.206	1.207	1.208	0.33
	Area	28855	28594	31345	30114	31717	31031	30276	4.35
NPYR	R.T.	3.407	3.403	3.407	3.406	3.403	3.406	3.405	0.05
	Area	85690	84096	94276	86544	90298	83308	87369	4.77

2.4 实际样品测试

将样品按 1.4 步骤进行处理, 上机分析, 平行测定两次, 检测结果见表 5。

表 5 样品检测结果

样品名称	提取液 1	提取液 2
	浓度 (ng/mL)	
NDMA	N.D.	N.D.
NDEA	N.D.	N.D.
NDBA	N.D.	N.D.
NDiBA	N.D.	N.D.
NDPA	N.D.	N.D.
NDiPA	N.D.	N.D.
NMOR	N.D.	N.D.
NPIP	N.D.	N.D.
NMPHA	N.D.	N.D.
NEPHA	N.D.	N.D.
NDBzA	N.D.	N.D.
NDELA	N.D.	N.D.
NPYR	N.D.	N.D.

■ 结论

本实验建立了一种使用岛津三重四极杆质谱仪 LCMS-8045 测定医用胶塞提取液中 13 种 N-亚硝胺类的方法，用外标法定量，NPYR 的定量限为 4 ng/mL，其余亚硝胺类化合物定量限为 2 ng/mL；定量限浓度溶液重复进样 6 针，其保留时间和峰面积的 RSD% 分别为小于 1% 和小于 5%，满足方法要求。建立的方法可应用于医用胶塞提取液中亚硝胺类化合物的测试。

岛津应用云

