

药包材中 可提取物与浸出物 应用文集



前言

作为医疗器械和药品生产不可缺少的环节之一，药包材对药品的质量起着十分重要的作用，随着法规监管审查力度的不断增加，可提取物和浸出物的研究日益受到全球医药行业的重视。这些研究涉及药物与相关材料（如包装系统和药物工艺设备）间的相互反应。目前包装和工艺设备杂质（如浸出物）可能对病人产生危害的风险已得到广泛认识，这些危害会由于浸出物自身的安全性或药物配方与某些浸出物的不相容对病人产生影响。

可提取物（Extractables）是指在较苛刻实验条件下（如：溶剂、温度、时间），用不同物理化学性质的溶剂（不同极性的溶剂或与产品药液相似的溶剂）从包装或生产部件材料（塑料、弹性体、玻璃、金属及其涂膜）中可提取的化合物。浸出物（Leachables）指在正常的生产工艺、存储和使用条件下，由生产部件、包装部件或给药器具中迁移进入药品的化合物。在理想情况下，浸出物也可视作一种可提取物。药包材的可提取物研究，通常针对包材组件进行（玻璃类包材一般采用完整包装进行模拟实验），对提取出的化合物进行鉴定及半定量研究即可，一般无需进行完整的方法学验证。药包材的浸出物研究，采用完整包装的制剂成品（稳定性样品）进行，在使用通用方法进行半定量分析评估（如：比较正常包装货期架样品与惰性容器中保存的货架期样品的杂质谱）的基础上，对目标浸出物进行定量测定，通常应进行完整的方法学验证研究。

如果企业无法对所有潜在污染物进行全面准确的鉴定，或是至少清楚了解化合物类别，那么很有可能会导致产品召回、经济损失、形象受损等严重后果。这就要求企业对可提取物和浸出物进行评估。由于药包材的种类、组成不同，因此在进行可提取物和浸出物评估时分析的对象也不尽相同，对仪器平台和分析方法提出了巨大的挑战。

岛津公司作为全球领先的科学仪器公司，始终密切关注药品质量安全。为满足客户需求和行业发展形势，针对药包材中可提取物和浸出物分析，岛津企业管理（中国）有限公司分析中心精心编写了本册《岛津药包材中可提取物与浸出物分析应用文集》。本册文集介绍了药包材中可提取物与浸出物分析方法，涉及气相、液相、光谱、质谱等仪器，为相关领域客户提供参考。

岛津企业管理（中国）有限公司
分析中心

目 录

一、药包材中的可提取物和可浸出物	1
二、相关规定及标准	3
三、可提取物与浸出物检测应用文集	6
1、挥发性和半挥发性有机物分析	8
HS-GCMS 分析聚苯乙烯材料中可浸出苯乙烯	11
HS-GCMS 测定多层共挤膜中苯乙烯单体残留	15
HS-GCMS 检测药品包材中溶剂残留	19
LCMSMS 测定药品包材中己内酰胺	24
GCMSMS 法测定医用材料中邻苯二甲酸酯含量	27
LCMSMS 测定药用包材中 9 种 N-亚硝胺化合物	32
GCMSMS 法测定医用包装弹性体密封件提取液中 12 种 N-亚硝胺含量	36
LCMSMS 测定医用胶塞提取液中 13 种亚硝胺类化合物	42
TD-GCMS 法筛查药品包材中可提取物	48
GCMSMS 法检测药用胶塞中 16 种可提取多环芳烃	52
2、不挥发性有机物分析	60
HPLC 用于滤膜浸出液中双酚 A 的分析	62
LCMSMS 测定过滤膜浸出液中双酚 A 的含量	66
LCMSMS 测定药包材中 2-巯基苯并噻唑和全氟辛酸	70
LCMSMS 定量分析单抗生产用一次性细胞培养袋浸出物	74
LCMS- Q-TOF 定性分析医用橡胶中未知物质	78
3、元素分析	87
ICP-AES 测定生理盐水注射液包材浸出液中 6 种金属元素	88
ICP-AES 法测定灭菌水药包材中金属元素的含量	92
ICPMS 测定药用塑料包装材料中的可浸出金属元素含量	95
ICPMS 测定一次性使用重力输液式输液器中重金属元素的残留量	99

一、药包材中的可提取物和可浸出物

药包材即直接与药品接触的包装材料和容器，系指药品生产企业生产的药品和医疗机构配制的制剂所使用的直接与药品接触的包装材料和容器。作为药品的一部分，药包材本身的质量、安全性、使用性能以及药包材与药物直接的相容性对药品质量有着重要的影响。

GMP 要求与药品接触的表面不会导致药品安全性、强度、纯度或质量发生不符合官方要求或其它法规规定的改变。药品生产企业应当从药品包装材料中迁移进药品中的化合物，不会对患者构成任何安全危害，这就需要对可提取物和浸出物进行评估。

可提取物是指在苛刻条件下（例如溶剂、温度、时间），不同物理化学性质的溶剂可从塑性或弹性材料中提取出的化合物；浸出物是指在正常使用条件下，从塑性或弹性材料中迁移而进入实际药品的化合物。一般情况下浸出物是可提取物的子集，但也有一些浸出物是新产生的成分，如可提取物的降解产物。



根据药品的剂型、临床给药途径，制剂处方的物理形态及理化性质，以及与所用包装密封件发生相互作用的可能性，可将药品的使用风险分为最高风险（直接接触人体组织或进入血液系统）、高风险和低风险几个等级；可将药品与包装密封件发生相互作用的可能性分为高风险（液体制剂）、中等风险和低风险几个等级。实际应用和相关研究表明：吸入气雾剂、喷雾剂及溶液剂，注射液与包装密封件发生相互作用的可能性更高，风险更大；因此，对吸入制剂、注射液，特别要注意进行药品与包装密封件的相容性研究。对其他液体制剂，可在进行相关风险分析评估的基础上，酌情进行与包装密封件的相容性研究。

药包材风险程度分类^[1]

不同用途药包材 的风险程度	制剂与药包材发生相互作用的可能性		
	高	中	低
最高	1、吸入气雾剂及喷雾剂 2、注射液、冲洗剂	1、注射用无菌粉末 2、吸入粉雾剂 3、植入剂	

高	1、眼用液体制剂		
	2、鼻吸入气雾剂及喷雾剂		
低	3、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂及贴膏剂、膜剂		
	1、外用液体制剂		
	2、外用及舌下给药用气雾剂	散剂、颗粒剂、丸剂	口服片剂、
	3、栓剂	剂	胶囊剂
	4、口服液体制剂		

药包材与药物的相容性试验应考虑剂型的风险水平和药物与药包材相互作用的可能性一般应包括以下几部分内容：

①药包材对药物质量影响的研究，包括药包材（如印刷物、黏合物、添加剂、残留单体、小分子化合物以及加工和使用过程中产生的分解物等）的提取、迁移研究及提取、迁移研究结果的毒理学评估，药物与药包材之间发生反应的可能性，药物活性成分或功能性辅料被药包材吸附或吸收的情况和内容物的逸出以及外来物的渗透等；

②药物对药包材影响的研究，考察经包装药物后药包材完整性、功能性及质量的变化情况，如玻璃容器的脱片、胶塞变形等；

③包装制剂后药物的质量变化（药物稳定性），包括加速试验和长期试验药品质量的变化情况。

不同的包装组件材料引入不同药物污染物^[2]

包装组件	可能的污染物
塑料	聚合物添加剂、邻苯二甲酸酯类、润滑剂、脂肪酸、亚硝酸
弹性体/橡胶	硫化剂、多环芳烃、促进剂、抗氧化剂、炭黑
油墨/标签	偶氮染料、芳香胺
粘合剂	抗氧化剂（AO）、催化剂残留、重金属、硅酮、表面活性剂
颜料	无机颜料（TiO ₂ 、FeO 等）、有机颜料
装运和物流过程	聚对苯二甲酸丁二醇酯（PBT）、聚碳酸酯、有机硅环状低聚物、有机锡

参考文献

- [1]佚名. 国家药包材标准[M]. 中国医药科技出版社, 2015.
 [2]刘言. 药品包装材料与药物相容性研究的现状及展望[J]. 天津药学, 2013, 25(006):56-59.

二、相关规定及标准

国内法规

我国现行的药包材标准比较多元化，既包括《中国药典》和国外药典，也包括 2015 版《国家药包材标准》、执行注册审批时产生得国家标准和企业内控标准等。

国家食品药品监督管理局在 2015 年版《中国药典》（第十版）中首次收录了 9621《药包材通用要求指导原则》和 9622《药用玻璃材料和容器指导原则》两个指导原则，开启了药包材标准纳入《中国药典》的序幕，也强化了对药包材及其重要门类玻璃材料的总体要求。2018 年《化学药品于弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》发布，重点阐述药品与密封件的相容性，旨在指导药品生产企业系统、规范地进行密封件与药品的相容性研究。

基于对药包材标准体系的进一步研究，按照“总体规划，分步推进”的原则，在 2020 版药典中加强了药包材通用检测方法的收载，新增通用检测方法 16 个，进一步扩充了药典药包材标准体系，为后续药包材标准体系的整体完善奠定了基础。

4000 药包材检测方法	374
4001 121℃玻璃颗粒耐水性测定法	374
4002 包装材料红外光谱测定法.....	375
4003 玻璃内应力测定法.....	375
4004 剥离强度测定法.....	376
4005 拉伸性能测定法.....	376
4006 内表面耐水性测定法.....	378
4007 气体透过量测定法.....	379
4008 热合强度测定法.....	380
4009 三氧化二硼测定法.....	380
4010 水蒸气透过量测定法.....	381
4011 药包材急性全身毒性检查法.....	383
4012 药包材密度测定法.....	384
4013 药包材溶血检查法.....	385
4014 药包材细胞毒性检查法.....	385
4015 注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定法	387
4016 注射剂用胶塞、垫片穿刺落屑测定法	388

2020 年版《中国药典》新增药包材通用检测方法

国家药包材相关标准

机构	法规	颁布时间
NMPA	药品包装用材料、容器管理办法	2000
	药品包装材料与药物相容性实验指导原则	2002
	直接接触药品的包装材料和容器管理办法	2004
	化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）	2015
	化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）	2015
	化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）	2018
	化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）	2020
	化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）	2020
国家药典委	药包材国家标准 YBB	2015



《国家药包材标准》

2015年12月1日实施

分为七部分

- I. 玻璃类
- II. 金属类
- III. 塑料类
- IV. 橡胶类
- V. 预封装灌类
- VI. 其它类

合计 130 项
产品标准 83 项
方法标准 46 项
指导原则 1 项

检测方法参照
中国药典通则

国外相关重点法规

目前，影响较大的国外药典标准体系，如美国药典（USP）、欧洲药典（EP）、日本药方局（JP）等，均已收载相关药包材标准。从其药典标准框架体系来看，其药包材系列标准更加侧重于以材料及其容器为主线的通用性标准，如玻璃、塑料、橡胶材料和/或其成品的通用标准。同时涵盖了满足通用要求评价的性能测试方法。除此之外，USP 还设立了更为广泛的评价和研究指南性章节。在此基础上的标准框架体系更加有利于具体药包材产品的标准制定。

US/EU 药包材相关标准

机构	法规
FDA	Guidance for industry: Closure system for packaging human drugs and biologics-CMC document 行业指南：用于包装人用药品和生物制品的容器封闭系统-CMC 文件
	Guidance for industry: Metered dose inhaler (MDI) and drug powder inhaler (DPI) drug products – CMC documents 行业指南：计量吸入器具（MDI）和药粉吸入器具（DPI）药品-CMC 文件
EMA	Guideline on plastic immediate packaging materials 塑料直接包装材料指南
PQRI	Safety thresholds and best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drugs products 口服吸入和鼻用药物产品中可提取物和浸出物的安全阈值和最佳服用方法
USP	<1663> Assessment of extractables associated with pharmaceutical packaging / delivery system <1663>与药品包装/递送系统相关的萃取物评估
	<1664> Assessment of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging / delivery system <1664>与药品包装/递送系统相关的浸出物评估
	<381> Elastomeric closures for injections <381>注射器弹性塞
	<661> Containers – Plastics <661>容器-塑料

三、可提取物与浸出物检测应用文集

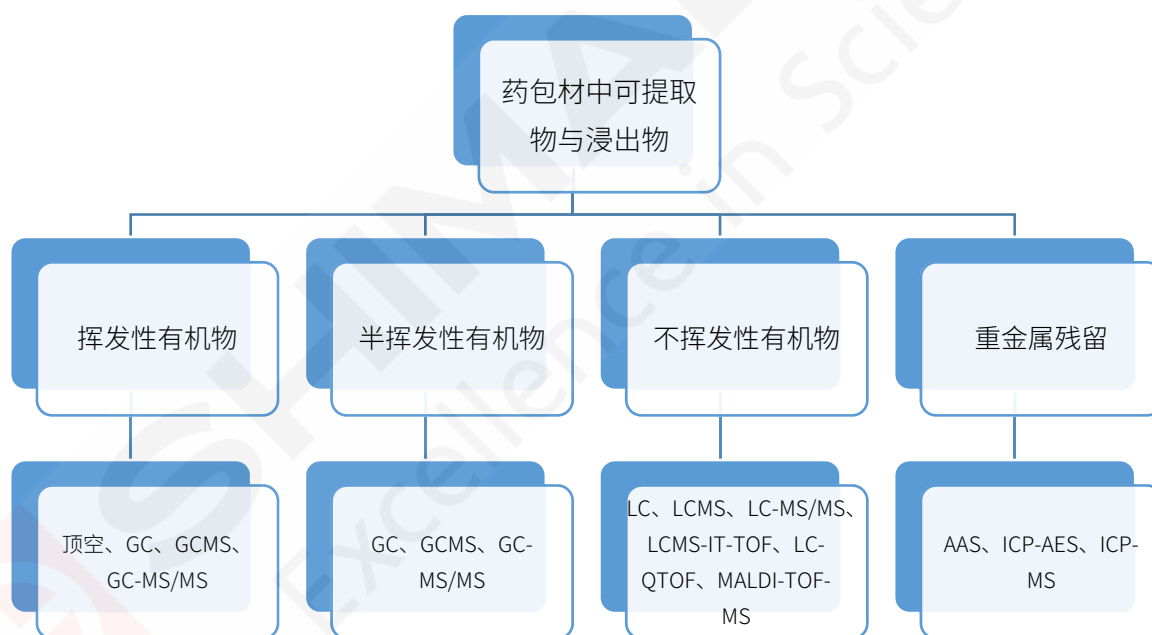
针对药包材中可提取物与浸出物的性质，常用的分析手段可大致分为以下三类：

1、挥发性和半挥发性有机物检测：GC、GCMS、GC-MS/MS 及顶空。

2、不挥发性有机物检测：LC、LCMS、LC-MS/MS、LCMS-IT-TOF、LC-QTOF 和 MALDI-TOF-MS 等。

3、重金属残留检测：AAS、ICP-AES 和 ICP-MS。

对于旨在确定已知化合物的目标物检测方面，可以结合电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）、气相色谱质谱（GCMS）、液相色谱质谱（LCMS）以及相应的三重四极杆质谱技术；对于未知化合物的非目标物鉴定方法，岛津的液相色谱质谱-离子阱-飞行时间质谱（LCMS-IT-TOF）和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF-MS）则是一把利器，可得到多级的高分辨精确质量信息。



岛津公司质谱、色谱、光谱及痕量元素分析产品，以其完整、优质的产品线和多样化的检测手段，为药包材的分析检测提供全方位的解决方案，创造全新的可能性。本文集共收录应用文章 19 篇，涵盖的挥发性和半挥发性有机物、不挥发性有机物、金属元素等药包材中可提取物和浸出物，涉及顶空、HPLC、GCMS、GC-MS/MS、LC-MS/MS、LC-QTOF、ICP-AES 和 ICP-MS 等诸多检测技术，供相关人员参考。

挥发性和半挥发性
有机物

- 苯系物、苯乙烯、丙酮等残留溶剂
- 己内酰胺
- 邻苯二甲酸酯
- N-亚硝胺
- 抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、树脂改性剂、阻燃剂等分解物
- 多环芳烃

不挥发性有机物

- 双酚A
- 2-巯基并噻唑
- 全氟辛酸
- 抗氧化剂bDtBPP

金属元素残留

- Al、Mg、Ca、Si、Pb、Cd、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu、Cr、Sn、Ba

本文集涉及检测项目一览表

1、挥发性和半挥发性有机物分析

挥发性有机物分析

药品包装材料中的低分子量、非极性有机化合物通常易挥发，有很大可能直接向药物迁移，对人体健康造成损害。因此，对药品包材中的挥发性有机物进行检测，对于药品质量的控制来说非常必要。

药品的包装材料通常采用的是高分子材料和金属薄膜等，这些材料在生产的过程中容易残留一些溶剂，另外药品包材在印刷的过程中也会由油墨引入一些溶剂的残留。

ICH Q3C 将残留溶剂分为 3 类。

第一类：应避免的残留溶剂。因其不可接受的毒性或对环境造成公害，第一类溶剂在原料药、赋形剂级制剂生产中不应该使用。但是，为了生产一些有特殊疗效的药品而不得不使用时，除非经过其它论证，否则应按表 1 进行控制。

药物制剂中含第一类溶剂的限度（应避免使用）

溶剂	限值 (ppm)	备注
苯	2	致癌物
四氯化碳	4	毒性级环境公害
1,2-二氯乙烷	5	毒性
1,3-二氯乙烯	8	毒性
1,1,1-三氯乙烷	1500	环境公害

第二类：应限制的残留溶剂。第二类溶剂具毒性，在制剂中应予限制。

药物制剂中第二类溶剂

溶剂	PDE (mg/天)	浓度限值 (ppm)
乙腈	4.1	410
氯苯	3.6	360
氯仿	0.6	60
环氧乙烷	38.8	3880
1,2-二氯乙烯	18.7	1870
二氯甲烷	6.0	600
1,2-二甲亚砜	1.0	100
N,N-二甲乙酰胺	10.9	1090
N,N-二甲基甲酰胺	8.8	880
1,4-二恶烷	3.8	380
2-乙氧基乙醇	1.6	160
乙二醇	6.2	620

甲酰胺	2.2	220
正己烷	2.9	290
甲醇	30.0	3000
2-甲氧基遗传	0.5	50
甲基丁酮	0.5	50
甲基环己烷	11.8	1180
N-甲基吡咯烷酮	48.4	4840
硝基甲烷	0.5	50
吡啶	2.0	200
二氧噻吩烷	1.6	160
四氢萘	1.0	100
甲苯	8.9	890
1,1,2-三氯乙烯	0.8	80
二甲苯*	21.7	2170

*通常为 60% m-二甲苯, 14% p-二甲苯, 9% o-二甲苯和 17%乙苯。

第三类：低毒溶剂。第三类溶剂对人体危害很小，包括在药物中以一般量存在时对人体无害的溶剂，但该类溶剂中许多尚未进行长期毒性或致癌研究。急性毒性或短期毒性试验表明这类溶剂几乎无毒、无遗传毒性。

GMP 或其他质量要求中应限制的第三类溶剂

醋酸	乙醇	甲乙酮	丙酮
乙酸乙酯	甲基异丁基酮	苯甲醚	乙醚
2-甲基-1-丙醇	1-丁醇	甲酸乙酯	戊烷
2-丁醇	甲酸	正丙醇	乙酸丁酯
正庚烷	正戊醇	甲基叔丁基醚	乙酸异丙酯
乙酸异丁酯	乙酸甲酯	2-丙醇	异丙基苯
3-甲基-1-丁醇	乙酸丙酯	二甲亚砷	四氢呋喃

目前药典中对药包材中挥发性有机物检测多采用顶空进样方法。岛津公司具有多款顶空进样器，如 HS-10、HS-20、AOC-6000 等，可以满足研究型至质量控



HS-20+GCMS-QP2020 NX

制型所有实验室的分析需求。这些仪器具有卓越的重现性和极低的交叉污染，操作人性化，维护简单。期待岛津顶空自动进样器结合岛津 GC/GCMS 卓越性能可以为药包材中挥发性有机物的分析提供准确的判断依据。

半挥发性有机物分析

半挥发性有机物（SVOCs）指沸点在 170~350°C 之间，蒸汽压在 13.3~10⁻⁵ Pa 之间的有机化合物。药品包装组件中引入的 SVOCs 主要有邻苯二甲酸酯类（PAEs）、亚硝胺类、多环芳烃（PAHs）、偶氮染料、有机硅环状低聚物等，大多具有“三致”、低水溶性、亲脂性、生物难降解等特性。



GCMS-TQ8050 NX

针对 SVOCs 的分析，GC-MS 及 GC-MS/MS 仍是首选仪器。岛津 GCMS 系列都配备了精准电子流量控制器 AFC，保证了更高的精度。GCMS-TQ8050 NX 系列，搭载全新大容量超高效真空系统，集成专利高辉度离子源和屏蔽版 (Shield) 技术，具有超强抗污染性能和超高灵敏度，仪器最低检出限达到阿克级，成为复杂样品痕量物质分析的有力利器。

本章介绍岛津产品用于药包材中 VOCs 和 SVOCs 的检测，期望为相关技术人员提供有利的技术支持。

HS-GCMS 分析聚苯乙烯材料中可浸出苯乙烯

摘要: 本文使用岛津 HS-20 顶空自动进样器结合 GCMS-QP2010 Ultra 对聚苯乙烯材料中可浸出苯乙烯进行分析, 验证了方法重现性、线性、检出限和回收率等指标。结果显示: 对 50 ppb 标准溶液进行重复性测试, 峰面积%RSD 为 1.74; 在 1-50 ppb 浓度范围内, 线性相关系数 R^2 为 0.9996; 检出限为 0.2 ppb; 对样品进行低、中、高浓度加标测试, 加标回收率为 88.0%~92.2%。方法重现性好、灵敏度高、准确可靠, 满足聚苯乙烯杯中可浸出苯乙烯分析的要求。

关键词: 聚苯乙烯杯 苯乙烯 GCMS 顶空 可浸出物

聚苯乙烯是一种硬性材料, 具有价格低廉、透明、加工性能好、容易着色等特点, 被广泛应用于包装材料中, 在医药领域主要用于医疗用瓶、注射器托盘和包装材料等。苯乙烯是合成聚苯乙烯的主要材料, 属于八种苯系物的一种, 是国际卫生组织确认的致癌物, 可经呼吸道、皮肤和胃肠吸入人体, 造成危害。研究表明, 聚苯乙烯包装材料中

的苯乙烯会迁移进入其盛装物中, 进而经食用等方式进入人体。因此, 对聚苯乙烯材料中可浸出苯乙烯进行测定具有重要的意义。

本文使用岛津 GCMS 结合顶空进样器建立了一种对聚苯乙烯材料中可浸出聚苯乙烯进行分析的方法, 方法灵敏度高、重复性好、准确可靠。

1. 实验部分

1.1 仪器

HS-20 顶空自动进样器

GCMS-QP2010 Ultra 气相色谱-质谱联用仪

1.2 分析条件

HS 条件:

平衡温度: 80°C

平衡时间: 20 min

定量环温度: 130°C

传输线温度: 140°C

加压时间: 0.5 min

加压平衡时间: 0.1 min

进样时间: 1 min

导入时间: 0.5 min

导入平衡时间: 0.1 min

进样针冲洗时间: 10 min

GCMS 条件:

色谱柱: Rxi-5Sil MS (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)

柱温程序：50°C_40°C/min_200°C(1 min) 分流比：10：1
_30°C/min_280°C(5 min) 离子化方式：EI
流速控制方式：线速 离子源温度：200°C
柱流速：36.3 cm/sec 接口温度：230°C
进样方式：分流进样 采集模式：SIM，监测离子 104、103、78

2. 样品前处理

标准曲线溶液配制：使用水做溶剂配制浓度为1、2.5、5、10、20、50 ppb浓度的标准溶液，取5 mL至20 mL顶空瓶中密封待测。

样品制备：在聚苯乙烯杯中加入150 mL开水（100°C左右），使用铝箔覆盖，室温下放置1 小时，取5 mL制备好的水样于顶空瓶中密封待测。

3. 结果与讨论

3.1 标样色谱图

50 ppb 苯乙烯标准溶液质量色谱图见图 2。

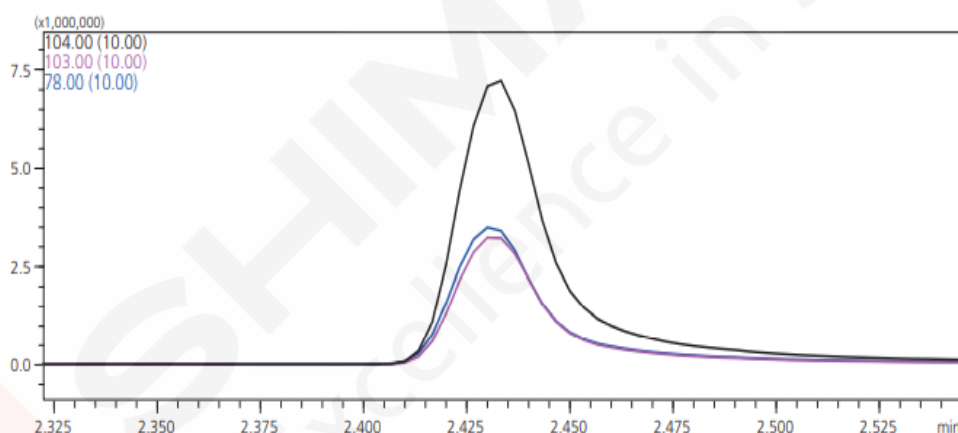


图 1. 苯乙烯质量色谱图（50 ppb）

3.2 标准曲线和检出限

使用水作为溶剂配制浓度为1、2.5、5、10、20、50 ppb标准溶液序列，取5 mL于顶空瓶中密封，于上述1.2分析条件下分析。以浓度为横坐标，以物质的响应值为纵坐标，建立标准曲线，标准序列质量色谱图（m/z, 104）重叠图如图3所示，标准曲线线性见图4。以三倍基线噪音作为物质的检出限，十倍基线噪音作为物质的定量限，方法验证数据见表1。

3.3 重复性实验

对6个50 ppb标准样品进样分析，测量峰面积，计算重复性，结果见表1。

3.4 样品测试

对聚苯乙烯样品按前述前处理方法进行样品制备，并测试其加标回收率，加标浓度为 2.5、10、50 ppb。样品及加标色谱重叠图见图 5，样品测试结果及加标结果见表 2。

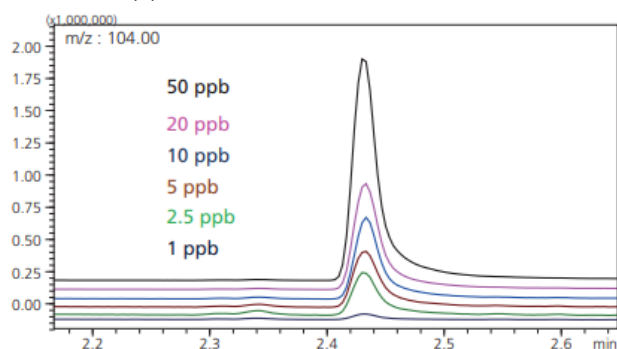


图 2. 苯乙烯校准序列重叠图

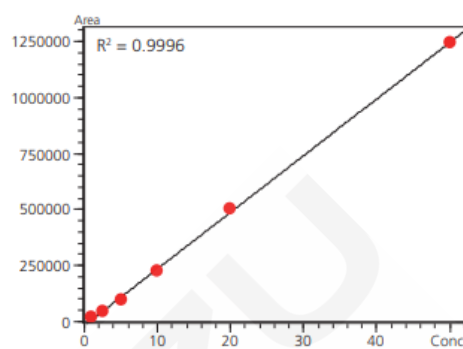


图 3. 苯乙烯校准曲线

表 1. 方法验证数据

组分名称	保留时间 (min)	线性 (R ²)	重复性 (%RSD)	检出限 (ppb)	信噪比 (1 ppb)
苯乙烯	2.426	0.9996	1.74 (n=6)	0.2	38

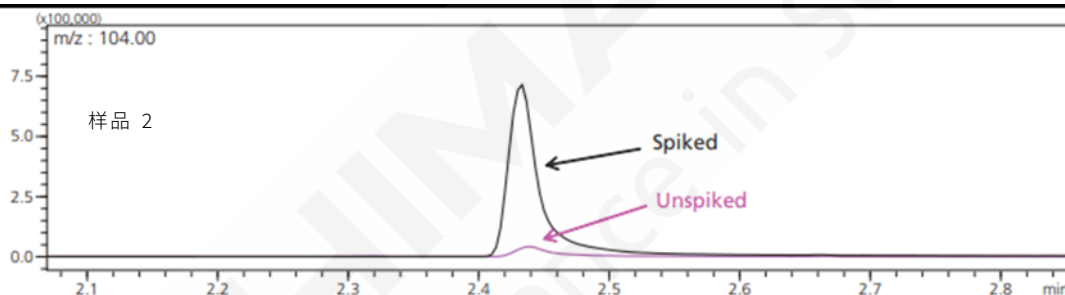


图 4 样品测试色谱图及样品加标测试色谱图

表 4 样品测试结果

No.	样品名称	参数	测试浓度 (ppb)	加标浓度 (ppb)	回收率 (%)
1	样品	准确度	9.8	-	-
			12.0	2.5	88.0
2	样品加标	回收率	18.5	10	87.0
			55.9	50	92.2

4. 结论

本文建立了使用 HS-GCMS 对聚苯乙烯材料中可浸出苯乙烯进行分析的方法,对方法的重现性、线性、LOQ 和回收率进行了验证。对 50 ppb 标准溶液进行重复性测试,峰面积%RSD 为 1.74; 在 1-50 ppb 浓度范围内,线性相关系数 R^2 为 0.9996; 方法灵敏度好,检出限为 0.2 ppb; 对样品进行低、中、高浓度加标测试,加标回收率为 88.0%~92.2%,准确性好。满足聚苯乙烯材料中可浸出苯乙烯分析的要求。

参考文献

- [1] Maqbool Ahmad, Ahmad S. Bajahlan, Journal of Environmental Sciences, Volume 19, (2007), 422, 424.
- [2] M. S. Tawka; A. Huyghebaerta, Journal of Food Additives and Contaminants, Volume 15, (1998), 595.

HS-GCMS 测定多层共挤膜中苯乙烯单体残留

摘要: 本文利用岛津公司 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪结合顶空自动进样器 HS-20 建立了一种医用多层共挤膜中残留苯乙烯单体的测定方法。该方法使用内标法定量, 以苯乙烯-D8 为内标, 在 0.8~40 ng 浓度范围内先线性关系良好, 相关系数 R^2 为 0.9992, 检出限为 0.13 ng。平行检测七份 4.0 ng 标液, 峰面积比 RSD% 为 5.66 %。测试了两份样品, 均检出苯乙烯, 在其中一份样品中加标 20 ng/g, 平均回收率为 99.3 %。该方法操作简单、灵敏度高、准确性好, 可以很好的应用于医用材料多层共挤膜中苯乙烯单体残留的测定。

关键词: 气相色谱质谱联用仪 顶空进样 多层共挤膜 苯乙烯单体

多层共挤膜是指直接采用3种以上塑料粒子(或塑料粉末)作为原料, 通过几台挤出机分别使每种塑料熔融塑化后, 进入同一个口模中(或通过分配器, 将各挤出机所供给的塑料汇合以后供入口模), 然后经过进一步加工处理, 制成的多层复合薄膜。多层共挤膜充分利用各种不同性能的塑料原料, 可得到优良的性能, 如: 阻隔性好、强度和耐穿刺性高、热封性好等。目前该类材料很重要的一个用途就是用于医药产品的包装, 如血液制品、生物制品以及输液剂的包装袋。

常用于制造医用包装材料的多层共挤膜有三层共挤膜与五层共挤膜, 其主要成分为聚丙烯与苯乙烯、乙烯、丁烯按不同比例混合的共聚物。多层共挤膜在生产过程中苯

乙烯单体往往会有所残留, 当这些材料用于医药产品的包装时则苯乙烯单体就可能迁移至医药产品中。苯乙烯单体是国际卫生组织确认的2B类致癌物, 毒性较大, 对人体肝细胞有致癌作用, 因此非常有必要控制医用多层共挤膜中的苯乙烯含量。

苯乙烯的检测可采用气相色谱法(GC), 也可采用气相色谱质谱法(GCMS), 但采用气GCMS方法可以获得更高的检测灵敏度。本文采用岛津GCMS-QP2020 NX气质联用仪结合顶空HS-20建立了医用多层共挤膜中苯乙烯单体的检测方法。该方法操作简单、灵敏度高、准确性好, 可以很好的应用于医用多层共挤膜中苯乙烯单体残留的测定。

1. 实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2020 NX 气相色谱-质谱联用仪

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

顶空条件

平衡温度：150°C

平衡时间：30 min

样品流路温度：160°C

GC-MS 条件

色谱柱：SH-Rxi-624Sil MS, 30 m×0.25

mmID×1.4 μm

柱温程序：45°C(1 min)_8°C/min_ 130°C

20°C/min 220°C(5 min)

流速控制方式：恒线速度方式

线速度：47.2 mL/min

传输线温度：160°C

样品瓶加压气压：160 kPa

GC 循环时间：30 min

分流比：10: 1

离子化方式：EI

离子源温度：230°C

色谱质谱接口温度：250°C

检测器电压：调谐电压+0.1 kV

采集模式：SIM，离子信息见表

2. 样品前处理

将样品剪成约0.2 cm x 0.2 cm的小片，精确称取0.2 g置于20 mL顶空瓶中，再加入苯乙烯-D8内标溶液（500 ng/mL）20 μL，迅速密封顶空瓶，上机待测。

3. 结果与讨论

3.1 苯乙烯及内标标准谱图

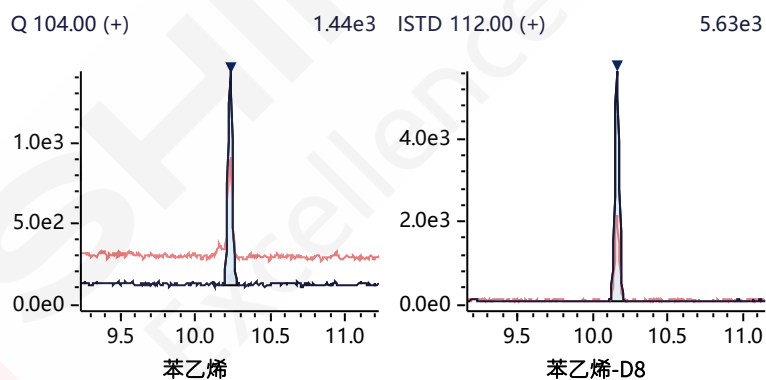


图 1. 苯乙烯及苯乙烯-D8 质量图（苯乙烯：2 ng，苯乙烯-D8：10 ng）

表 1. 苯乙烯及内标组分信息

No.	中文名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	定性离子 (m/z)
1	苯乙烯	Styrene	100-42-5	10.234	104	78, 103
2	苯乙烯-D8	Styrene-D8	19361-62-7	10.161	112	110

3.2 标准曲线和检出限

分别配制40、100、200、300、500、800、1000、2000 ng/mL苯乙烯标准溶液和500 ng/mL苯乙烯-D8标准溶液，溶剂均为甲醇。取8个顶空瓶，分别加入对应浓度的苯乙烯标液20 μL以及苯乙烯-D8标液20 μL，立即密封，顶空进样。以苯乙烯与内标的含量比为横坐标，峰面积比为纵坐标做标准曲线，相关系数R²为0.9992，标准曲线如图2所示。根据40 ng/mL标液数据（顶空瓶中苯乙烯含量为0.8 ng），以3倍信噪比（ASTM）计算苯乙烯检出限为0.13 ng。

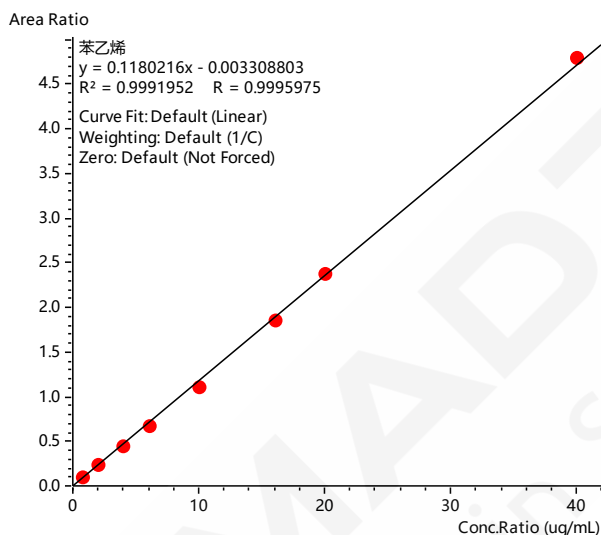


图 2. 苯乙烯标准曲线

3.3 重复性实验

取7个顶空瓶，每个顶空瓶中加入200 ng/mL苯乙烯标液 20 μL和苯乙烯-D8标液 20 μL，立即密封，上机测试，考察重复性，测定结果见表2

表2. 苯乙烯重复性结果

峰面积比1	峰面积比2	峰面积比3	峰面积比4	峰面积比5	峰面积比6	峰面积比7	平均	RSD(%)
0.4502	0.4326	0.4234	0.4857	0.4717	0.4449	0.4163	0.4464	5.66

3.4 样品测试及加标回收率

测试两种多层共挤膜，一份为三层共挤膜，另一份为五层共挤膜。两种样品均检出了一定量的苯乙烯，检测结果如表3所示。将三层共挤膜作为加标对象，加标20 ng/g进行加标实验，平行测试三次，平均回收率为99.3%，测试结果如表4所示。

表 3. 三层共挤膜及五层共挤膜检测结果

样品名	测试结果 (ng/g)		
	测试 1	测试 2	平均值
三层共挤膜	8.8	9.2	9.0
五层共挤膜	102.9	103.2	103.0

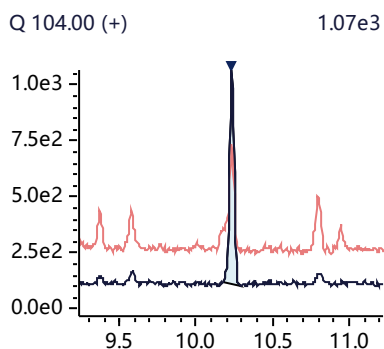


图3. 三层共挤膜色谱图

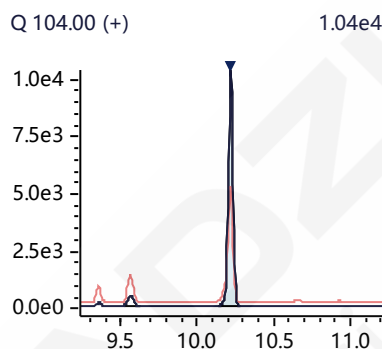


图4. 五层共挤膜色谱图

表 4. 三层共挤膜添加回收率检测结果

本底值 (ng/g)	加标量 (ng/g)	加标后测试值 (ng/g)	回收率%	平均回收率%
9.0	20	29.9	104.5	
9.0	20	27.9	94.5	99.3
9.0	20	28.8	99.0	

4. 结论

本文利用岛津公司 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪结合顶空 HS-20 建立了一种医用多层共挤膜中残留苯乙烯单体的测定方法。该方法使用内标法定量，以苯乙烯-D8 为内标，在 0.8~40 ng 浓度范围内先线性关系良好，相关系数 R^2 为 0.9992，检出限为 0.13 ng。平行检测六份 4.0 ng 标液，峰面积比 RSD% 为 5.66 %。测试了两份样品，均检出苯乙烯，在其中一份样品中加标 20 ng/g，平均回收率为 99.3 %。该方法操作简单、灵敏度高、准确性好，可以很好的应用于医用材料多层共挤膜中苯乙烯单体残留的测定。

HS-GCMS 检测药品包材中溶剂残留

摘要：本文利用岛津公司的 HS-20 顶空自动进样器和 GCMS-QP2010 Ultra 气质联用仪，建立了药品包材中溶剂残留的测定方法。该方法灵敏度高，操作简单，可用于药品包材中溶剂残留的快速定性定量测定。

关键词：HS-20 顶空自动进样器 气相色谱质谱联用仪 药品包材 溶剂残留

药品的包装材料通常采用的是高分子材料和金属薄膜等，这些材料在生产的过程中容易残留一些溶剂，另外药品包材在印刷的过程中也会由油墨引入一些溶剂的残留，而这些包装材料又是直接与药品接触的，如果药品受到污染会对人们生命安全构成威胁。因此，对药品包材中的溶剂残留进行检测，对于药品质量的控制来说是非常必要的。国家食品药品监督管理局发布的《药品包装

用复合膜、袋通则》(文号为 YBB00132002) 就规定了药品包材的溶剂残留总量应当 $\leq 10.0\text{mg}/\text{m}^2$ ，其中苯类含量 $\leq 3.0\text{mg}/\text{m}^2$ ，并提供了气相色谱的方法。本文应用岛津公司的 HS-20 顶空进样器和 GCMS-QP2010 Ultra 气质联用仪建立了分析药品包材中十六种溶剂残留的方法，该方法灵敏度高，操作简单，可用于药品包材中溶剂残留的快速定性定量测定。

1. 实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2010 Ultra 气相色谱-质谱联用仪

HS-20 顶空自动进样器

1.2 分析条件

HS-20 条件：

恒温炉温度：80°C，恒温时间：30min

样品流路温度：160°C，

传输线温度：170°C

加压平衡时间：0.1min，平衡压力：70kPa

进样时间：0.5min，

GC 循环时间：25min

GCMS 条件：

色谱柱：Rtx-624，60m×0.32mm×1.8 μm

柱温程序：

35°C(2min)_20°C/min_220°C(.5min)

进样方式：分流，分流比：10:1

载气控制方式：恒线速度 36.0 cm/sec

接口温度：230°C

离子源温度：230°C

离子化方式：EI

采集方式：SIM

2 样品前处理

裁取一定面积样品，剪碎置于20ml顶空瓶中，密封后待测。

3 结果与讨论

3.1 标准谱图

配制 10000 $\mu\text{g/ml}$ 标准储备溶液，稀释至 500 $\mu\text{g/mL}$ ，加入 10 μL 500 $\mu\text{g/mL}$ 标准溶液（绝对量 5 μg ）至顶空瓶中，立即密封，进行顶空进样质谱全扫描分析，所得标准 TIC 图如图 1。各种组分的保留时间、CAS 号、目标离子等见表 1。

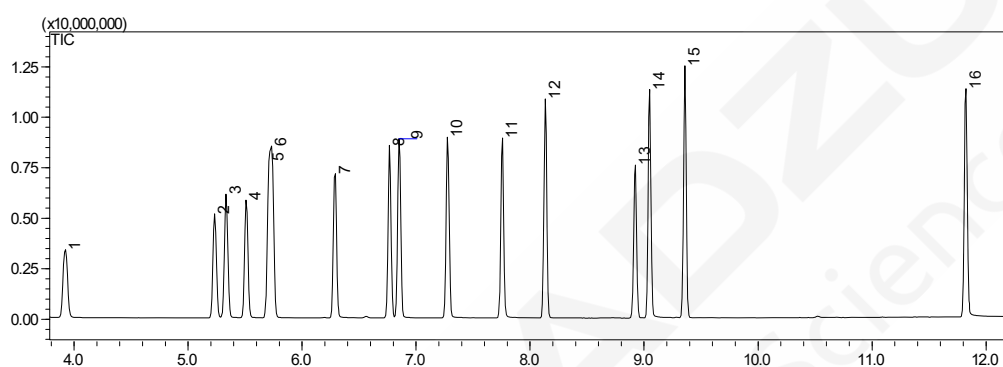


图 1. 5 μg 标准品 TIC 图

表 1 组分相关信息

No.	组分	保留时间	CAS	目标离子	参考离子 1	参考离子 2
1	甲醇	3.915	67-56-1	31	32	29
2	丙酮	5.228	67-64-1	43	58	42
3	异丙醇	5.329	67-63-0	45	43	29
4	乙腈	5.504	75-05-8	41	40	39
5	二氯甲烷	5.702	75-09-2	49	84	86
6	2-甲基-2-丙醇	5.732	75-65-0	59	31	41
7	1-丙醇	6.281	71-23-8	31	29	42
8	乙酸乙酯	6.761	79-20-9	43	29	45
9	2-丁醇	6.846	78-92-2	45	59	31
10	2-甲基-1-丙醇	7.27	78-83-1	43	41	42
11	1-丁醇	7.751	71-36-3	56	31	41
12	正丙酸乙酯	8.128	109-60-4	43	61	73
13	甲苯	8.917	108-88-3	91	92	65
14	1-戊醇	9.04	71-41-0	42	55	41
15	乙酸丁酯	9.351	123-86-4	43	56	41
16	2-乙基-1-己醇	11.815	104-76-7	57	41	43

3.2 标准曲线和重复性

将标准储备液稀释至 1、2、5、10、20、50、100、200、500 $\mu\text{g/mL}$ ，分别加入 10 μL 至

顶空瓶中，对应的各溶剂的加标量为0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5 μ g，所得标准曲线如图2。由于篇幅所限，仅列出部分组分标准曲线。线性相关系数、0.2 μ g加标样品3次测定的RSD值以及根据0.02 μ g加标样品计算所得检出限(3S/N)见表2。

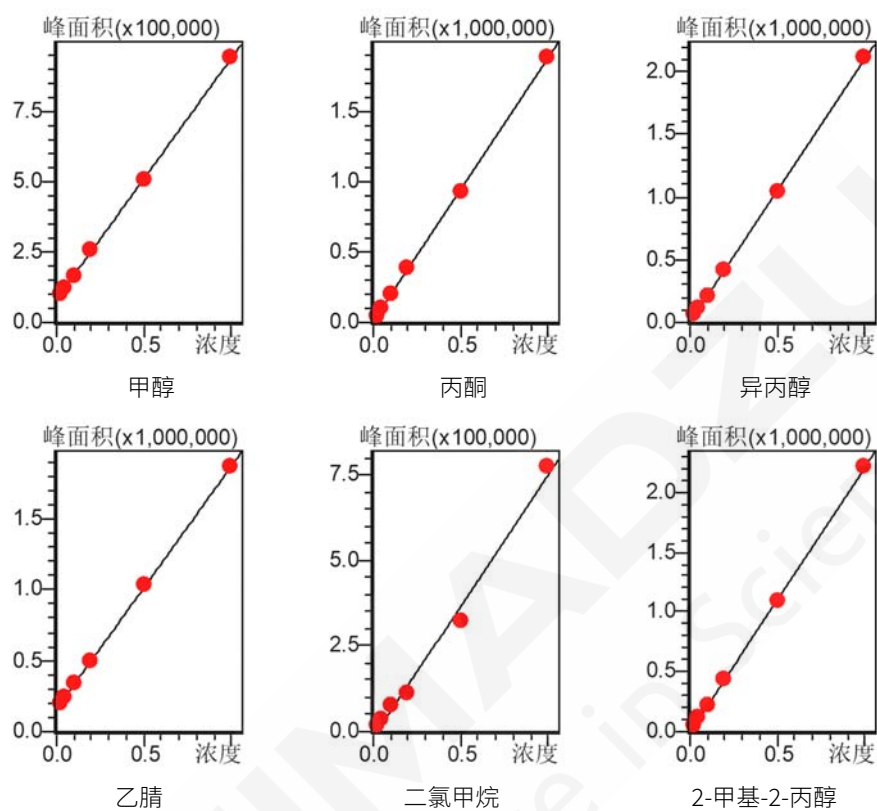


图2. 部分组分标准曲线

表2 相关系数、RSD 及检出限

No.	组分	相关系数	峰面积 RSD%	保留时间 RSD%	检出限(μ g)
1	甲醇	0.9999	1.04	0.01	0.0002
2	丙酮	0.9999	3.72	0.01	0.0007
3	异丙醇	0.9999	1.81	0.00	0.0001
4	乙腈	0.9999	3.30	0.01	0.0001
5	二氯甲烷	0.9953	8.20	0.00	0.0002
6	2-甲基-2-丙醇	0.9999	3.22	0.01	0.0002
7	1-丙醇	0.9998	3.04	0.00	0.0004
8	乙酸乙酯	0.9999	4.52	0.01	0.0028
9	2-丁醇	0.9998	3.39	0.00	0.0191
10	2-甲基-1-丙醇	0.9998	3.22	0.01	0.0211
11	1-丁醇	0.9999	6.77	0.00	0.0005
12	正丙酸乙酯	0.9998	4.92	0.01	0.0002
13	甲苯	0.9876	11.69	0.01	0.0002
14	1-戊醇	0.9994	5.77	0.01	0.0005
15	乙酸丁酯	0.9996	5.20	0.01	0.0004
16	2-乙基-1-己醇	0.9995	8.89	0.01	0.0001

3.3 样品测试

对胶囊包装材料进行3次平行测试，每个样品取1.6 cm×2.7 cm，以标准曲线最低点为0.02 μg 计算，样品测定的定量限为46.30 μg/m²。测试所得结果见表3。

表3 胶囊包装材料测试结果 (单位 μg)

No.	组分	样品 1-1	样品 1-2	样品 1-3	平均值	RSD
1	甲醇	0.12	0.11	0.10	0.11	5.89
2	丙酮	0.03	0.03	0.03	0.03	11.73
3	异丙醇	0.03	0.03	0.03	0.03	4.07
4	乙腈	N.D	N.D	N.D	-	-
5	二氯甲烷	0.02	0.02	0.02	0.02	0.77
6	2-甲基-2-丙醇	N.D	N.D	N.D	-	-
7	1-丙醇	N.D	N.D	N.D	-	-
8	乙酸乙酯	0.13	0.14	0.11	0.12	10.25
9	2-丁醇	N.D	N.D	N.D	-	-
10	2-甲基-1-丙醇	0.21	0.20	0.23	0.21	7.53
11	1-丁醇	0.07	0.06	0.07	0.07	5.27
12	正丙酸乙酯	N.D	N.D	N.D	-	-
13	甲苯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.60
14	1-戊醇	0.02	0.02	0.02	0.02	1.21
15	乙酸丁酯	N.D	N.D	N.D	-	-
16	2-乙基-1 己醇	0.22	0.25	0.23	0.23	5.43

对一种冲剂包装袋进行2次平行测试，每个样品面积为4.5 cm×5 cm，计算定量限为8.89 μg/m²。所得结果见表4。

表4. 冲剂包装袋测试结果 (单位 μg)

No.	组分	样品 2-1	样品 2-2	平均值
1	甲醇	0.06	0.07	0.07
2	丙酮	N.D	N.D	N.D
3	异丙醇	N.D	N.D	N.D
4	乙腈	N.D	N.D	N.D
5	二氯甲烷	0.03	0.03	0.03
6	2-甲基-2-丙醇	N.D	N.D	N.D
7	1-丙醇	N.D	N.D	N.D
8	乙酸乙酯	N.D	N.D	N.D
9	2-丁醇	N.D	N.D	N.D
10	2-甲基-1-丙醇	N.D	N.D	N.D
11	1-丁醇	0.02	0.02	0.02
12	正丙酸乙酯	N.D	N.D	N.D
13	甲苯	0.05	0.06	0.05
14	1-戊醇	0.02	0.02	0.02
15	乙酸丁酯	N.D	N.D	N.D
16	2-乙基-1 己醇	0.02	0.02	0.02

4 结论

采用岛津公司 HS-20 顶空进样器结合气相色谱质谱联用仪 (GCMS-QP2010 Ultra) 分析医药包材中的溶剂残留, 方法操作简单, 取样量少, 灵敏度高。本方法可以用于医药包材中溶剂残留的检测。



LCMSMS 测定药品包材中己内酰胺

摘要： 本文利用岛津 LCMS-8050 三重四极杆液质联用系统分别建立了某单抗用包材浸出物己内酰胺的测定方法。得到相应检测限和定量限，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 6%，表明重复性良好。

关键词： LCMS-8050 三重四极杆液质联用系统 己内酰胺 包材浸出物

己内酰胺是重要的有机化工原料之一，可通过聚合生成聚酰胺切片（通常叫尼龙-6切片，或锦纶-6切片），可进一步加工成锦纶纤维、工程塑料、塑料薄膜，可被用于医疗器械及医用包装材料中。己内酰胺在世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单中为4类致癌物。

药用包材在药品货期过程中起到保护作用，为制剂质量提供一定保护作用，此外

药用包材与制剂相容性尤为重要，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，针对包材浸出物的研究为证明药用包材相容性和安全性提供理论依据。

本文采用岛津LCMS-8050三重四极杆液质联用系统，建立了针对某单抗用包材的相关浸出物己内酰胺相关分析检测方法，供相关检测人员参考。

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验采用岛津 LCMS-8050 三重四极杆液质谱联用系统。具体配置为：

系统控制器	: CBM-20A	脱气机	: DGU-20A 5R
输液泵	: LC-30AD	自动进样器	: SIL-30AC
柱温箱	: CTO-20A	质谱仪	: LCMS-8050
色谱工作站	: LabSolutions LCMS Ver. 5.93		

1.2 分析条件

液相色谱条件：

色谱柱	: Shim-pack GIST, 100 mm x 2.1 mm I.D., 2 μ m P/N 227-30001-04 岛津（上海）实验器材有限公司		
流动相	: A相-0.1%甲酸水溶液 B相-甲醇		
流速	: 0.4 mL/min	柱温	: 40°C
进样量	: 5 μ L		

洗脱方式：梯度洗脱，B相初始浓度为 20%，时间程序见表 1。

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
3.00	Pump	B.Conc	20
5.50	Pump	B.Conc	98
7.50	Pump	B.Conc	98
7.51	Pump	B.Conc	20
10.00	Controller	Stop	

LCMS-8050 质谱条件:

离子源 : ESI(+/-)	接口电压 : 4.0 kV
雾化气流速 : 3 L/min	加热模块温度 : 350°C
D L 温度 : 200°C	扫描模式 : 多反应监测(MRM)
接口温度 : 300°C	干燥气流速 : 5.0 L/min
MRM 参数 : 见表 2	

表 2. MRM 参数

No.	名称	电离模式	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
1	己内酰胺	+	114	44*	-13	-26	-14
				79	-13	-19	-12

注: *表示定量离子

1.3 标准溶液的配制

取相应标准贮备液 (100 mg/L), 用纯水做溶剂逐级稀释为 0.5、1、5、10、50、100 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

样品和甲醇按照 1: 4 (V/V) 的比例混合, 漩涡 5 min, 10000 rpm 离心 10 min, 吸取上清液, 上机分析。

2. 结果与讨论

2.1 线性范围

按照 1.3 配制成相应浓度标准溶液, 以浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 所得校准曲线线性关系良好, 线性相关系数大于 0.99, 准确度好。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
己内酰胺	Y=12069.2X-963.675	0.5-100	0.9987

2.2 灵敏度实验

配制 0.5 ng/mL 或 1.0 ng/mL 标准溶液进行灵敏度测试，其结果如图 1 所示。
Q 114.10>44.10 (+) 6.16e3

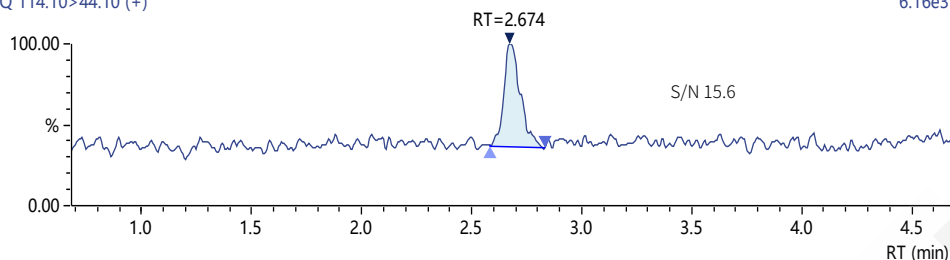


图 1. 0.5 ng/mL 标准溶液色谱图

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 6%，满足方法要求，表明仪器精密度高。

表 4. 重复性测试 (n=6)

名称	己内酰胺	
	R.T.	Area
1	2.685	23265
2	2.687	23628
3	2.679	21350
4	2.674	23221
5	2.692	20773
6	2.679	21193
AVG	2.683	22238
RSD/%	0.24	5.6

3. 结论

本实验建立了一种使用岛津三重四极杆质谱仪 LCMS-8050 测定单抗包材中相关浸出物己内酰胺的方法，用外标法定量，定量限为 0.5 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 6%，满足方法要求。建立的方法可应用于单抗包材相关浸出物己内酰胺的测试。

GCMSMS 法测定医用材料中邻苯二甲酸酯含量

摘要: 建立了气相色谱-串联质谱 (GC-MS/MS) 同时测定医用材料中16种邻苯二甲酸酯化合物含量的分析方法。结果表明: 在10~500 $\mu\text{g/L}$ 的范围内, 各组分线性相关系数 r 均在0.9990以上。对50 $\mu\text{g/L}$ 的邻苯二甲酸酯标准溶液进行重复性实验, 各组分峰面积的相对标准偏差 (RSD%) 均在5.94%在以下, 16种邻苯二甲酸酯的最低检出限 (LOD) 均在6.71 $\mu\text{g/L}$ 以下。在1.20 $\mu\text{g/g}$ 的加标浓度下, 各组分的加标回收率在89.67~110.80%之间, 此方法可为医用材料中邻苯二甲酸酯测定提供参考。

关键词: GC-MS/MS 邻苯二甲酸酯 医用材料

塑料作为一种高分子材料, 具有成本低廉、加工简单、韧性好、化学惰性高和生物安全性高等优点, 现如今被广泛应用于医药工业、食品工业等各个领域。医用塑料如输血袋、输液袋等医疗器械, 由于要与人体、血液或药液接触, 要求塑料材料中的组分不能析出进入药液或人体, 不会引起组织器官的毒性和损伤, 因此, 监测医用塑料的安全性和稳定性, 具有重要的意义。

目前, 聚氯乙烯 (Polyvinylchloride, PVC) 类材料在医疗器械中的应用最为广泛, 最主要的原因是具有柔软性和和易弯曲性

等良好的物理性质。常见的PVC类材料都含有增塑剂, 增塑剂是一种被添加到塑料专用料中, 用以改进其柔软性、延伸性和加工性的物质。这种增塑剂与PVC的结合是一种物理过程, 会随着时间的增长而缓慢逸出, 进入到与之接触的介质中。由于患者暴露于增塑剂的情况可能性很高, 材料中的塑化剂有可能转移进入人体内造成伤害。

本文采用岛津GCMS-TQ8040三重四级杆气质联用仪, 建立了一种测定医用材料中16种邻苯二甲酸酯的方法, 该方法处理简单, 化学干扰小, 灵敏度高。

1 实验部分

1.1 仪器

三重四极杆气质联用仪: GCMS-TQ8040

1.2 分析条件

色谱柱: Rtx-5il MS,

(2min)

(30m \times 0.25mm \times 0.25 μm)

载气控制方式: 恒线速度 (40.0 cm/sec)

进样口温度: 280 $^{\circ}\text{C}$

进样方式: 不分流进样 (1min)

柱温程序: 100 $^{\circ}\text{C}$ (1min)_20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _180 $^{\circ}\text{C}$

离子源温度:250 $^{\circ}\text{C}$

_(10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$)_280 $^{\circ}\text{C}$ (2min) _10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _300 $^{\circ}\text{C}$

接口温度:300 $^{\circ}\text{C}$

检测器电压：调谐电压+0.2kV

采集方式:MRM (见表1)

表 1 邻苯二甲酸酯保留时间及 MRM 参数

No	中文名称	CAS 号	英文缩写	保留时间 (min)	定量离子对	CE	定性离子对	CE
1	邻苯二甲酸二甲酯	131-11-	DMP	5.325	163>77	21	163>133	9
2	邻苯二甲酸二乙酯	84-66-2	DEP	6.492	149>65	21	177>149	9
3	邻苯二甲酸二异丁酯	84-69-5	DIBP	9.567	149>65	24	149>93	18
4	邻苯二甲酸二丁酯	84-74--2	DBP	10.608	149>65	24	149>93	15
5	邻苯二甲酸二(2-甲氧基)乙酯	117-82-	DMEP	10.983	149>65	24	149>93	15
6	邻苯二甲酸二(4-甲基-2-戊基)酯	146-50-	BMPP	11.775	167>149	6	149>65	24
7	邻苯二甲酸二(2-乙氧基)乙酯	605-54-	DEEP	12.142	149>65	24	149>93	15
8	邻苯二甲酸二戊酯	131-18-	DPP	12.533	149>65	24	149>93	15
9	邻苯二甲酸二己酯	84-75-3	DHXP	14.292	149>65	24	149>93	18
10	邻苯二甲酸二丁基苄基酯	85-68-7	BBP	14.383	149>65	24	149>93	15
11	邻苯二甲酸二(2-丁氧基)乙酯	117-83-	DBEP	15.358	149>65	24	149>93	15
12	邻苯二甲酸二环己基酯	84-61-7	DCHP	15.808	167>149	9	167>93	24
13	邻苯二甲酸二(2-己基)己酯	117-81-	DEHP	15.900	167>149	24	167>93	27
14	邻苯二甲酸二苯酯	84-62-8	DPhP	16.017	225>77	24	225>115	18
15	邻苯二甲酸二正辛酯	117-84-	DNOP	17.408	149>65	24	149>93	18
16	邻苯二甲酸二壬酯	84-76-4	DNP	17.858	149>65	21	149>93	9

1.3 样品前处理

取0.25g剪碎样品置于烧杯中，加入丙酮20ml后，40°C超声波萃取30min，收集提取液体，再次在烧杯中加入10ml丙酮，40°C超声波萃取20min；混合两次提取液体，氮吹仪吹干，加入正己烷定容至一定体积，过0.22μm有机滤膜，上机分析。

2. 结果讨论

2.1 标准样品的 MRM 图

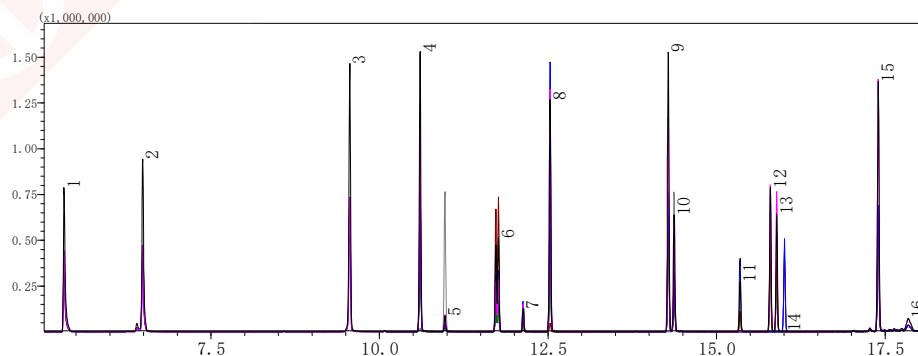


图1 混合标准溶液MRM图 (200 μg/L)

2.2 标准曲线与检出限

配制混合邻苯二甲酸酯标准溶液，16种目标组分浓度为10、50、100、200、500 $\mu\text{g}/\text{L}$ ，以目标组分浓度为横坐标，目标组分峰面积纵坐标，绘制标准曲线，由于篇幅限制，列出部分目标物标准曲线如图2所示，线性相关系数和检出限见表2。

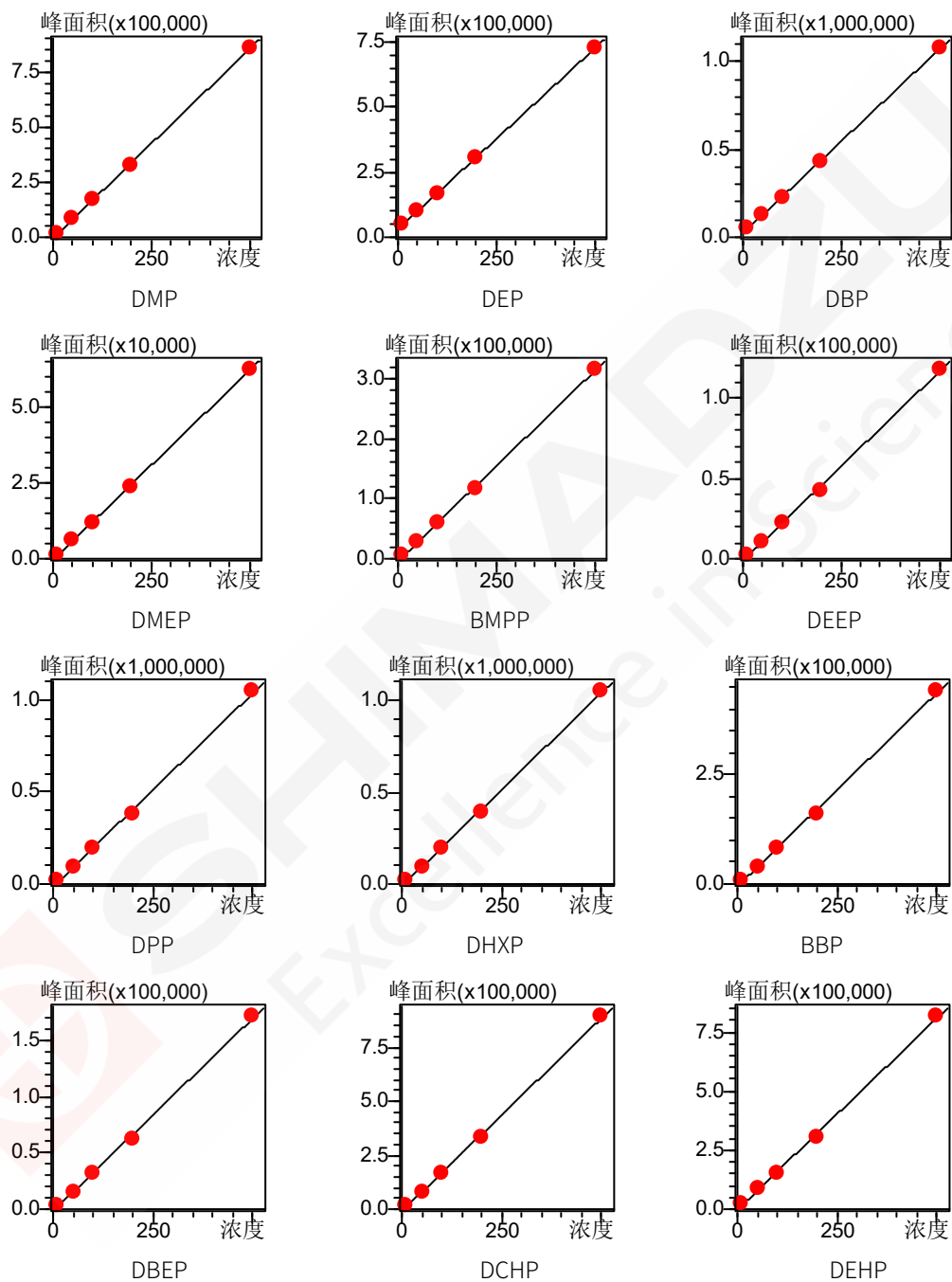


图2 部分邻苯二甲酸酯标准曲线

表 2 邻苯二甲酸酯化合物线性相关系数和检出限

No.	化合物名称	相关系数 r	检出限 (µg/L)
1	DMP	0.9998	0.10
2	DEP	0.9992	0.16
3	DIBP	0.9998	0.03
4	DBP	0.9998	0.16
5	DMEP	0.9997	4.48
6	BMPP	0.9994	0.31
7	DEEP	0.9991	4.01
8	DPP	0.9994	0.39
9	DHXP	0.9997	0.30
10	BBP	0.9995	0.99
11	DBEP	0.9995	2.11
12	DCHP	0.9995	0.15
13	DEHP	0.9995	0.10
14	DPHP	0.9994	0.10
15	DNOP	0.9997	0.45
16	DNP	0.9991	6.71

2.3 重复性结果

对0.05 µg/ml的标准样品，重复进样6次，各组分峰面积的RSD%在1.3~5.9%之间。

表 3 重复性实验结果 (n=6)

No.	化合物	峰面积						峰面积 RSD%
		1	2	3	4	5	6	
1	DMP	85700	87461	85063	85137	84860	83388	1.55
2	DEP	100305	102191	97059	101134	100964	100295	1.73
3	DIBP	269082	274328	266001	268640	256377	257584	2.64
4	DBP	128598	126665	128432	125380	127815	127815	1.35
5	DMEP	6157	6825	6143	5844	6021	5950	2.19
6	BMPP	30161	30595	28436	29901	29348	29739	2.50
7	DEEP	10976	10851	10614	11274	10704	11154	2.34
8	DPP	100787	98982	97225	97674	95513	94906	2.23
9	DHXP	99322	99388	98765	99214	99388	95550	1.57
10	BBP	41279	41272	41091	41063	40228	40092	1.30
11	DBEP	16532	16166	15909	15869	15540	15475	2.48
12	DCHP	85127	84834	83735	83955	80904	81458	2.10
13	DEHP	87908	85898	84456	85961	83097	82389	2.40
14	DPHP	54020	53496	53871	54152	52037	51724	1.99
15	DNOP	94863	93351	92529	91449	88358	87651	3.11
16	DNP	10651	12344	11755	11003	10596	12075	5.94

2.3 样品测试结果及回收率

选取市售某品牌输液器，进行实际样品测定，在样品空白基质中添加邻苯二甲酸酯混标，添加水平为 1.20 $\mu\text{g/g}$ ，平行处理 4 份，样品测定结果以及加标回收率结果见表 4。

表 4 样品测试结果及加标回收率 (n=4)

编号	化合物名称	样品浓度 ($\mu\text{g/g}$)	加标浓度 1.20 $\mu\text{g/g}$	
			平均回收率 (%)	RSD (%)
1	DMP	123.84	89.67	0.97
2	DEP	N.D	89.91	2.57
3	DIBP	582.21	110.30	2.00
4	DBP	1541.28	96.47	1.37
5	DMEP	N.D	101.96	3.55
6	BMPP	N.D	110.80	1.50
7	DEEP	1697.28	100.19	4.89
8	DPP	N.D	104.66	1.35
9	DHXP	N.D	110.40	2.00
10	BBP	N.D	109.77	1.99
11	DBEP	N.D	91.35	2.85
12	DCHP	N.D	101.66	1.36
13	DEHP	43.1%	—	—
14	DPHP	N.D	92.17	2.52
15	DNOP	3280.32	104.63	1.25
16	DNP	N.D	104.64	5.68

注：N.D 为未检出；实际测定中，DEHP 浓度非常大 (43.1%)，故没有计算回收率。

3 结论

采用 GCMS-TQ8040 分析医用材料中的邻苯二甲酸酯类增塑剂，方法操作简单，在 10~500 $\mu\text{g/L}$ 标准曲线范围内，相关系数 r 均在 0.9990 以上，16 种邻苯二甲酸酯的最低检出限 (LOD) 均在 6.71 $\mu\text{g/L}$ 以下。在 1.20 $\mu\text{g/g}$ 的加标浓度下，各组分的加标回收率在 89.67~110.80% 之间。本方法适合医用材料中邻苯二甲酸酯类增塑剂的风险监测。

LCMSMS 测定药用包材中 9 种 N-亚硝胺化合物

摘要： 本文利用岛津 LCMS-8050 三重四极杆液质联用系统建立了单抗包材浸出物 N-亚硝胺类化合物的测定方法。得到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 10%，表明重复性良好。

关键词： LCMS-8050 三重四极杆液质联用系统 N-亚硝胺 包材浸出物

药用包材在药品货期过程中起到保护作用，为制剂质量提供一定保护作用，此外药用包材与制剂相容性尤为重要，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，针对包材浸出物的研究为证明药用包材相容性和安全性提供理论依据。

包材浸出物是指在正常的存储和使用条件下从包装部件迁移进入实际药品的化合物，在生物药行业，尤其是单克隆抗体药物，其包

材浸出物的相关测定也尤为重要，其中橡胶制品硫化过程中，以伯胺为基础的硫化剂和氮氧化物反应过程中，会生成N-亚硝胺类化合物，N-亚硝胺类化合物有致癌性故需对此类浸出物进行测定，为单抗包材相容性研究提供依据。

本文针对单抗包材的相关浸出物N-亚硝胺类化合物，采用岛津LCMS-8050三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。

1. 实验部分

1.2 仪器

本实验采用岛津 LCMS-8050 三重四极杆液质谱联用系统。具体配置为：

系统控制器	: CBM-20A	脱气机	: DGU-20A 5R
输液泵	: LC-30AD	自动进样器	: SIL-30AC
柱温箱	: CTO-20A	质谱仪	: LCMS-8050
色谱工作站	: LabSolutions LCMS Ver. 5.93		

1.2 分析条件

液相色谱条件：

色谱柱	: ACE Excel 3 C18-AR, 150 mm x 4.6 mm I.D., 3 μ m		
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	: 20 μ L		

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
1.50	Pump	B.Conc	30
8.50	Pump	B.Conc	70
13.00	Pump	B.Conc	75
14.00	Pump	B.Conc	98
16.00	Pump	B.Conc	98
16.10	Pump	B.Conc	30
20.00	Controller	Stop	

LCMS-8050 质谱条件:

离子源 : APCI (+)

接口电压 : 4.0 kV

雾化气流速 : 3 L/min

加热模块温度 : 200°C

D L 温度 : 180°C

扫描模式 : 多反应监测(MRM)

接口温度 : 300°C

干燥气流速 : 5.0 L/min

MRM 参数 : 见表 4

表 2. MRM 参数

No.	名称	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	58	-14	-14	-17
			43	-14	-16	-24
2	N-亚硝基吗啉 (NMOR)	117	87	-25	-15	-28
			86	-24	-14	-28
3	N-亚硝基甲乙胺 (NEMA)	89	61	-17	-15	-28
			43	-10	-15	-14
4	N-亚硝吡咯烷 (NPYR)	101	55	-20	-19	-26
			59	-12	-17	-28
5	N-亚硝基二乙胺 (NDEA)	103	75	-20	-15	-27
			42	-20	-19	-19
6	N-亚硝基哌啶 (NPIP)	115	69	-26	-14	-30
			42	-23	-15	-27
7	N-亚硝基二丙胺 (NDPA)	131	89	-28	-15	-29
			43	-23	-11	-29
8	N-亚硝基二丁胺 (NDBA)	159	57	-12	-15	-24
			103	-12	-14	-11
9	N-亚硝基二苯胺 (NNPA)	199	169	-19	-14	-29
			74	-13	-19	-28

1.3 标准溶液的配置

取相应标准贮备液（100 mg/L），用纯水做溶剂逐级稀释为 0.5、1、5、10、50、100 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

样品和甲醇按照 1: 4 (V/V) 的比例混合，漩涡 5 min，10000 rpm 离心 10 min，吸取上清液，上机分析。

2 结果与讨论

2.1 线性范围

按照 1.3 配制成相应浓度标准溶液，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	$Y=5180.70X+733.83$	1.0-100	0.9984
NMOR	$Y=5338.47X-687.383$	1.0-100	0.9992
NEMA	$Y=16807.6X-1874.47$	1.0-100	0.9979
NPYR	$Y=21059.9X+2271.26$	1.0-100	0.9983
NDEA	$Y=9771.63X+410.119$	1.0-100	0.9993
NPIP	$Y=23027.1X-5353.84$	1.0-100	0.9986
NDPA	$Y=14878.4X+817.259$	1.0-100	0.9988
NDBA	$Y=24052.7X+1089.32$	1.0-100	0.9997
NNPA	$Y=20532.1X+65.9848$	1.0-100	0.9987

2.2 灵敏度实验

配制 1.0 ng/mL 标准溶液进行灵敏度测试，其结果如图 1 所示。

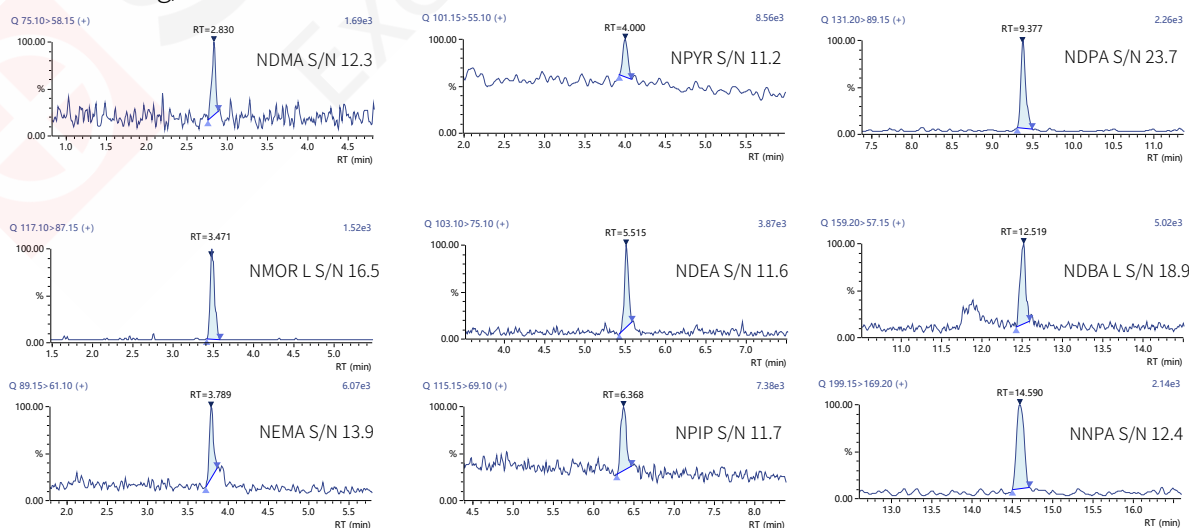


图 1. 1.0 ng/mL 标准样品色谱图

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 6 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 10%，满足方法要求，表明仪器精密度良好。

表 6. 重复性测试 (n=6)

名称	NDMA		NMOR		NEMA		NPYR	
	R.T.	Area	R.T.	Area	R.T.	Area	R.T.	Area
1	2.826	5498	3.470	5446	3.787	19764	3.997	24629
2	2.826	4738	3.485	5388	3.780	18456	3.986	23183
3	2.830	5247	3.471	5475	3.796	18423	3.988	22632
4	2.830	5452	3.477	5542	3.782	20730	3.988	23060
5	2.818	5054	3.481	4978	3.786	19419	3.998	23966
6	2.824	5800	3.473	4366	3.794	20149	3.992	21022
AVG	2.826	5298	3.476	5199	3.787	19490	3.992	23082
RSD/%	0.15	7.0	0.17	8.7	0.16	4.7	0.12	5.3

名称	NDEA		NPIP		NDPA		NDBA		NNPA	
	R.T.	Area	R.T.	Area	R.T.	Area	R.T.	Area	R.T.	Area
1	5.512	13856	6.365	24810	9.383	11096	12.514	22620	14.608	17864
2	5.515	13680	6.360	23960	9.381	11376	12.511	22000	14.601	16159
3	5.518	14353	6.364	25500	9.386	11238	12.512	22021	14.595	17024
4	5.513	16063	6.372	22813	9.374	9976	12.496	23387	14.603	17421
5	5.520	14651	6.363	28102	9.385	10956	12.520	25803	14.598	16286
6	5.528	15264	6.363	23111	9.372	10173	12.507	27079	14.603	14002
AVG	5.518	14645	6.365	24716	9.380	10803	12.510	23818	14.601	16459
RSD/%	0.11	6.1	0.06	7.8	0.06	5.4	0.06	8.9	0.03	8.3

3. 结论

本实验建立了一种使用岛津三重四极杆质谱仪 LCMS-8050 测定单抗包材中相关浸出物 N-亚硝胺类的方法，用外标法定量，定量限为 1 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 10%，满足方法要求。建立的方法可应用于单抗包材相关浸出物 N-亚硝胺的测试。

GCMSMS 法测定医用包装弹性体密封件提取液中 12 种 N-亚硝胺含量

摘要：本文采用岛津 GCMS-TQ8050 NX 对医用包装弹性体密封件中 12 种 N-亚硝胺进行检测。结果显示：在 0.1~100 ng/mL 浓度范围内，12 种 N-亚硝胺化合物线性相关系数均大于 0.999，取浓度为 1.0 ng/mL 标准溶液重复进样 6 次，各组分峰面积 RSD 均小于 5%，三个浓度水平加标实验的平均回收率在 89.8%~120.3% 范围内。检测方法预处理简单、灵敏度高、专属性好，适用于医用包装弹性体密封件中 12 种亚硝胺的筛查。

关键词：弹性体密封件 N-亚硝胺 可提取物 GC-MS/MS

90%以上的亚硝胺类化合物对动物均有潜在的致癌性。近年来，弹性体制品中存在的亚硝胺引起了国内外的广泛关注，研究人员陆续在奶嘴、乳胶手套、香烟嘴等弹性体制品中检测出亚硝胺。

《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》中指出了弹性体密封件需要重点关注的物质，其中亚硝胺主要有3种：N-亚硝胺二乙胺（N-nitrosodiethylamine, NDEA）、N-亚硝胺二甲胺（N-nitrosodimethylamine, NDMA）、N-亚硝基吡咯烷（N-nitrosopyrrolidine, NPYR）；美国药典（USP42）提出弹性体中可能存在的亚硝胺

有 6 种：NDEA、NDMA、N-亚硝基二丁胺（N-nitrosodibutylamine, NDBA）、N-亚硝基吗啉（N-nitrosomorpholine, NMOR）、N-亚硝基哌啶（N-nitrosopiperidine, NPIP）、NPYR；国际癌症研究协会确定了对人体有致癌活性的 7 种亚硝胺：NDMA、NDEA、N-亚硝基二丙胺（N-nitrosodi-npropylamine, NDPA）、NDBA、NMOR、NPYR 和 NPIP。

本文涵盖了上述N-亚硝胺化合物，同时结合文献报道可能存在的其他亚硝胺，采用三重四极杆气质联用仪（GC-MS/MS）建立了12种亚硝胺化合物同时测定的方法，以期为弹性体密封件中亚硝胺的质量控制提供参考。

1. 实验部分

1.1 仪器

三重四极杆气质联用仪 GCMS-TQ8050 NX

1.2 分析条件

色谱柱：SH-Stabilwax, 30 m×0.25 mm×0.25 μm

柱温程序：40°C (1 min)_30°C/min_130°C (2 min)_2°C/min_140°C_40°C/min_250°C (10 min)

载气控制方式：线速度 (36.7 cm/sec)

进样方式：不分流

进样口温度：220°C

进样量：1 μL

离子源温度：230℃
接口温度：250℃

检测器电压：相对于调谐结果+0.7 kV
采集方式：MRM，化合物信息见表 1。

表 1. 12 种 N-亚硝胺化合物信息表

No.	中文名称	英文简写	CAS 号	保留时间 (min)	目标离子对 (m/z)	CE	定性离子对 (m/z)	CE
1	N-亚硝基二甲胺	NDMA	62-75-9	5.002	74.00>42.10	18	74.00>44.10	6
2	N-亚硝基甲乙胺	NMEA	10595-95-6	5.336	88.00>71.10	3	88.00>73.10	6
3	N-亚硝基二乙胺	NDEA	55-18-5	5.575	102.00>85.10	3	102.00>56.10	15
4	N-亚硝基二丙胺	NDPA	621-64-7	7.001	130.00>113.20	3	130.00>43.10	12
5	N-亚硝基二丁胺	NDBA	924-16-3	10.097	116.00>99.10	6	158.00>99.20	9
6	N-亚硝基-N-甲基苯胺	NMPHA	614-00-6	10.290	107.00>77.10	24	107.00>51.10	33
7	N-亚硝基-N-乙基苯胺	NEPHA	612-64-6	10.363	121.00>106.10	12	121.00>77.10	30
8	N-亚硝基哌啶	NPIP	100-75-4	10.720	114.00>84.10	9	114.00>97.20	6
9	N-亚硝基吡咯烷	NPYR	930-55-2	11.396	100.00>68.10	12	100.00>70.10	6
10	N-亚硝基吗啉	NMOR	59-89-2	12.080	116.00>56.10	12	116.00>86.10	6
11	N-亚硝基二苯胺	NDPHA	86-30-6	16.313	169.00>167.10	27	168.00>166.10	27
12	N-亚硝基二苄胺	NDBZA	5336-53-8	19.759	181.00>103.10	18	181.00>166.10	12

2. 样品前处理

样品前处理如图 1 所示：

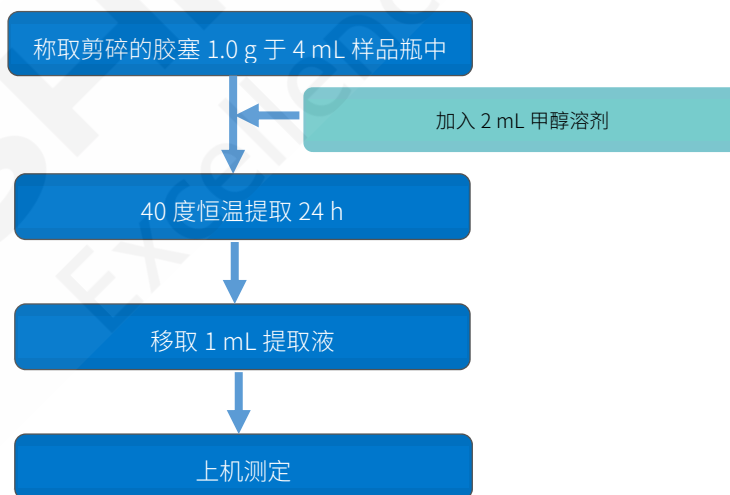


图 1. 样品前处理流程图

3. 结果与讨论

3.1. 标准品色谱图

12种亚硝胺化合物标准溶液色谱图见图2。质量色谱图见图4，各物质出峰时间见表1。

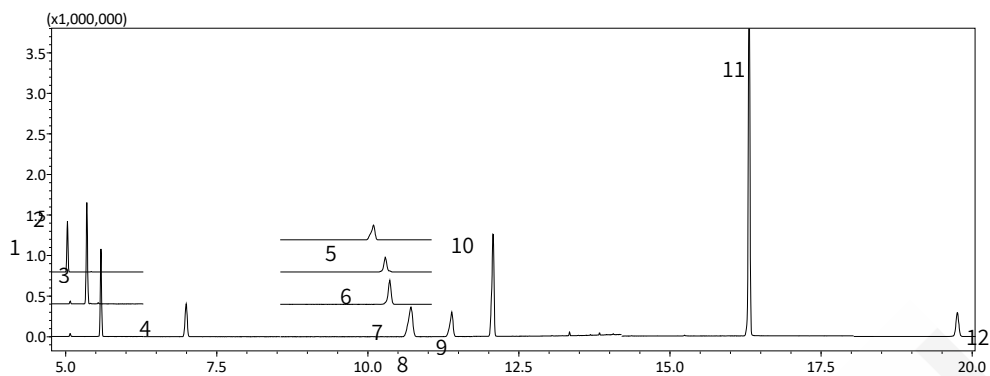


图2. 12种亚硝胺化合物标准溶液色谱图 (100 ng/mL)

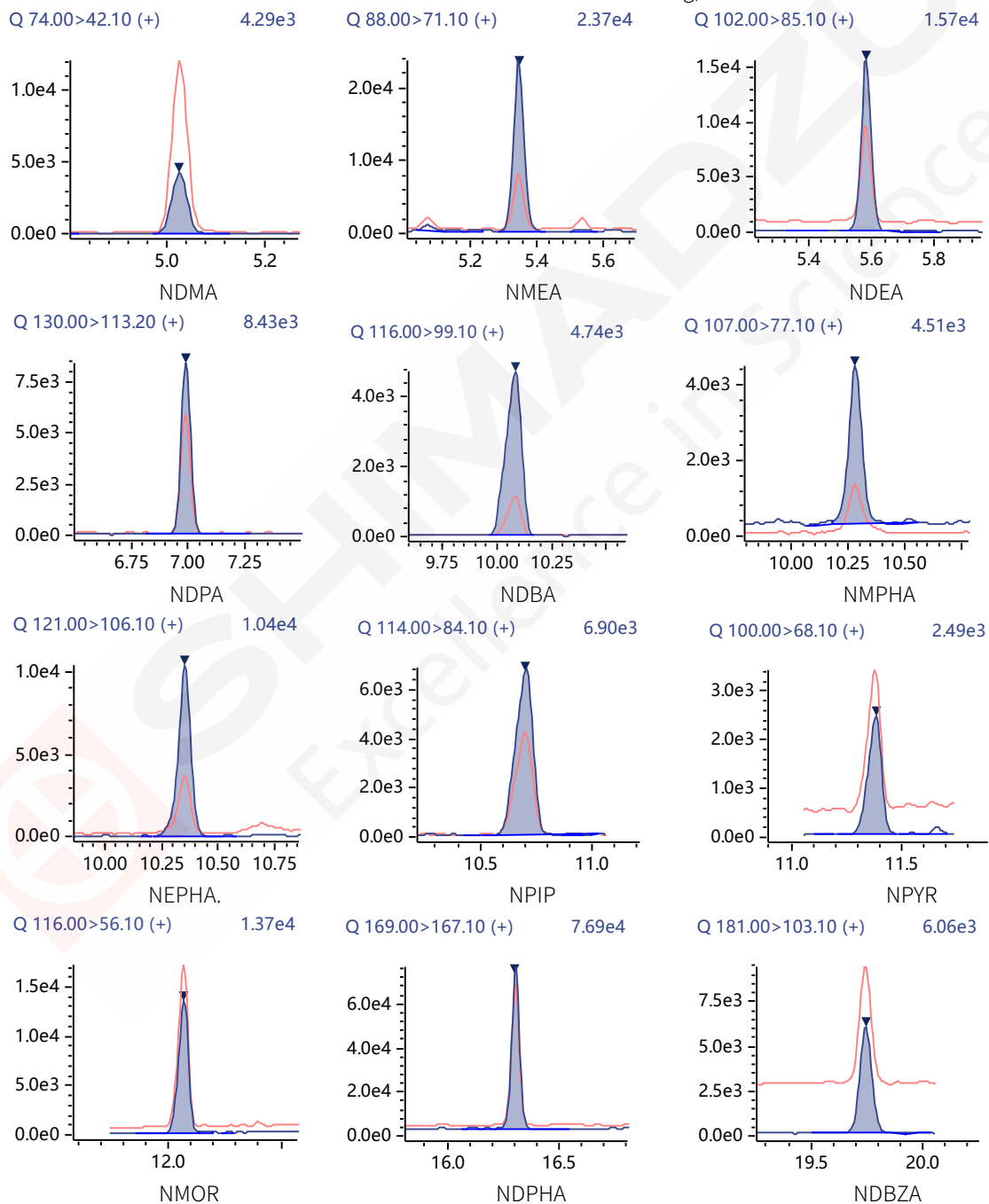


图3. 亚硝胺质量色谱图 (1.0 ng/mL)

3.2 标准曲线及仪器检出限

以甲醇为溶剂，配制N-亚硝胺标准溶液，浓度梯度为0.1、0.5、1.0、2.0、5.0、8.0、10、20、50、80、100 ng/mL，以浓度为横坐标，化合物峰面积为纵坐标绘制标准曲线，部分亚硝胺化合物标准曲线如图2所示。表2罗列了亚硝胺各组分的标准曲线回归方程的相关系数(R)和平均相对响应因子的相对标准偏差(RRFRSD %)，以3倍信噪比计算仪器检出限(MDL)，结果如表2所示。

表 2.标准曲线及仪器检出限

No.	化合物名称	相关系数 R	RRFRSD (%)	MDL (ng/mL)
1	NDMA	0.9999	3.78	0.01
2	NMEA	0.9998	5.11	0.01
3	NDEA	0.9998	5.14	0.02
4	NDPA	0.9999	6.63	0.01
5	NDBA	0.9999	9.30	0.02
6	NMPHA	0.9996	11.21	1.32
7	NEPHA	0.9996	11.60	0.03
8	NPIP	0.9999	3.21	0.02
9	NPYR	0.9999	3.20	0.04
10	NMOR	0.9999	3.56	0.01
11	NDPHA	0.9997	3.19	0.01
12	NDBZA	0.9997	3.78	0.02

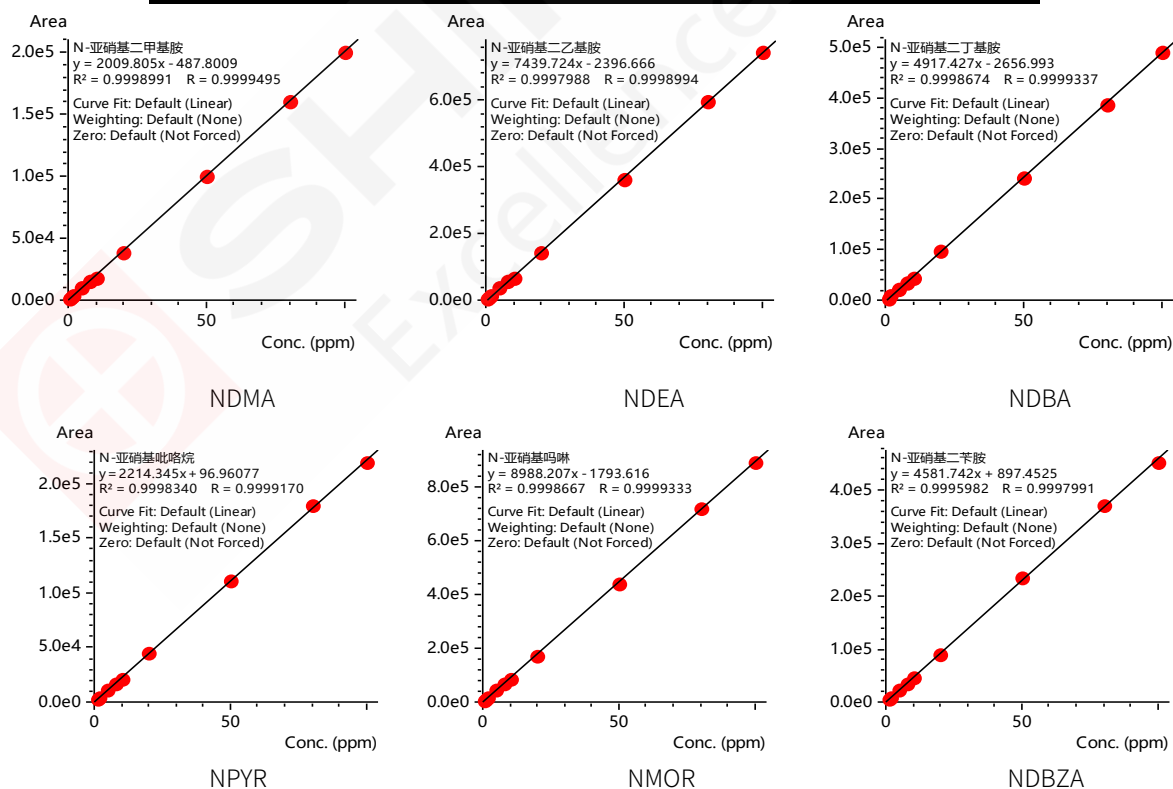


图 4. 部分亚硝胺化合物标准曲线

3.3 重复性

取1.0 ng/mL的标准溶液，连续进样6针，考察重复性。结果见表3。

表3. 峰面积重复性结果

No.	化合物名称	#1	#2	#3	#4	#5	#6	RSD (%)
1	NDMA	8628	8384	8608	8253	8414	8706	2.1
2	NMEA	55642	53110	53963	52412	52727	53739	2.2
3	NDEA	35937	35697	35988	34106	34877	35119	2.1
4	NDPA	25386	25840	25238	23953	24338	24599	2.8
5	NDBA	20875	20354	21415	19925	20140	20829	2.7
6	NMPHA	17162	16193	16495	16877	17638	17069	3.0
7	NEPHA	40525	37511	40183	37556	37181	37003	4.1
8	NPIP	36079	37175	36770	34374	34753	36031	3.1
9	NPYR	10331	10518	10596	9733	10330	10128	3.0
10	NMOR	42778	42828	42682	40003	41355	41081	2.8
11	NDPHA	188886	193047	189969	177066	181985	183121	3.2
12	NDBZA	22732	22512	22749	20984	21085	21171	4.0

3.4 实际样品分析

按照前文所述方法对医用胶塞样品进行了前处理后上机测定，样品测试谱图如下图 5 所示。对实际样品进行加标测试，加标浓度为 5.0、10 和 20 ng/g。样品中各组分含量、样品加标量及加标回收率结果见表 4。结果显示样品加标回收率在 89.8%~120.3%之间。

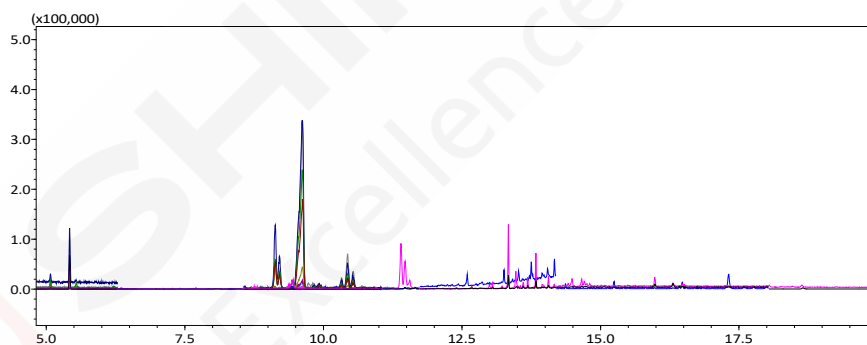


图 5. 样品测试谱图

表 4. 样品及回收率测试结果

No.	化合物名称	样品测试浓度 (ng/g)	加标测试浓度 (ng/g)	平均回收率 (%) (n=3)
1	NDMA	N.D.	5.91	118.2
			10.02	100.2
			18.38	91.9
2	NMEA	N.D.	5.94	118.7
			10.40	104.0
			18.54	92.7
3	NDEA	N.D.	5.98	119.6

			10.72	107.2
			18.90	94.5
			5.82	116.3
4	NDPA	N.D.	10.52	105.2
			19.13	95.6
			5.19	103.9
5	NDBA	N.D.	10.74	107.4
			19.80	99.0
			7.34	103.4
6	NMPHA	2.17	12.54	103.7
			22.80	103.1
			4.49	89.8
7	NEPHA	N.D.	9.52	95.2
			18.42	92.1
			6.02	120.3
8	NPIP	N.D.	10.42	104.2
			19.03	95.2
			5.08	101.7
9	NPYR	N.D.	10.25	102.5
			19.01	95.0
			6.72	118.8
10	NMOR	0.78	10.65	98.7
			19.01	91.2
			6.40	110.9
11	NDPHA	0.86	10.09	100.9
			18.71	93.5
			5.52	110.5
12	NDBZA	N.D.	9.81	98.1
			19.00	95.0

4. 结论

使用岛津 GCMS-TQ8050 NX 建立了医用包装弹性体密封件提取液中 12 种 N-亚硝胺的测定方法。在 0.1~100 ng/mL 浓度范围内,12 种 N-亚硝胺化合物线性相关系数均大于 0.999,取浓度为 1.0 ng/mL 标准溶液重复进样 6 次,各组分峰面积 RSD 均小于 5%。对实际样品进行分析,样品加标回收率在 89.8%~120.3%范围内。方法重复性好、灵敏度高,可用于药用胶塞中 12 种 N-亚硝胺的筛查。

LCMSMS 测定医用胶塞提取液中 13 种亚硝胺类化合物

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。

2. 实验部分

2.1 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 μ m		
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 μ L		

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

D L 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

M R M 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	NMPPhA	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

提取液来源为某橡塑生产企业。吸取上清液，直接上机分析。

2.结果与讨论

2.1 线性范围

按照 1.3 配制成相应浓度标准溶液，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

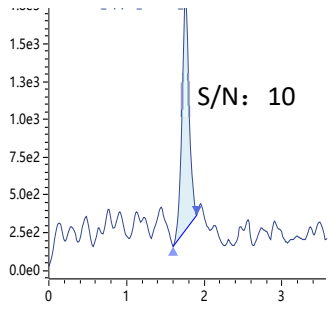
#	名称	标准曲线		
		线性方程	范围 (ng/mL)	相关系数 r
1	NDMA	$Y=4521.71X+2437.15$	2-200	0.9991
2	NDEA	$Y=4781.15X+3205.24$	2-200	0.9998
3	NDBA	$Y=33829.5X+9666.42$	2-200	0.9997
4	NDiBA	$Y=24276.5X+12552.2$	2-200	0.9998
5	NDPA	$Y=12724.0X+6467.07$	2-200	0.9996
6	NDiPA	$Y=15512.6X+5898.37$	2-200	0.9990
7	NMOR	$Y=4693.48X+1573.84$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

2.2 灵敏度实验

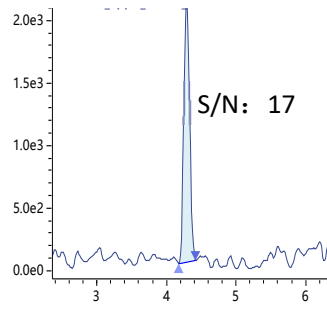
配制 2 ng/mL 或 4 ng/mL 标准溶液进行灵敏度测试，其结果如图 1 所示。

2.3 重复性实验

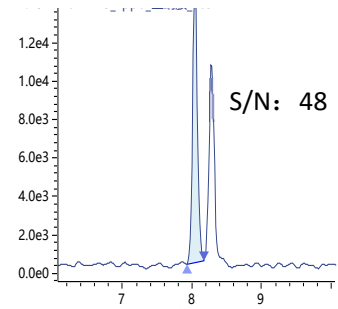
按照 1.3 步骤配制灵敏度相关浓度标准溶液，连续进样 6 次，考察保留时间和峰面积的重复性，结果如下表 4 所示。标准溶液的保留时间和峰面积的相对标准偏差(RSD%)分别小于 1%和小于 5%，满足方法要求，表明仪器精密度良好。



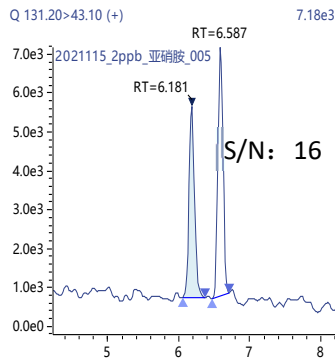
NDMA: 2 ng/mL



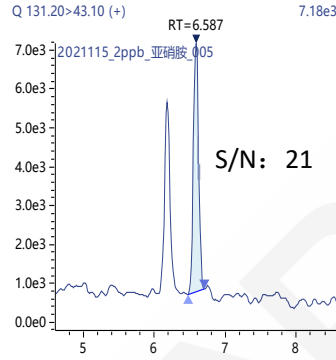
NDEA: 2 ng/mL



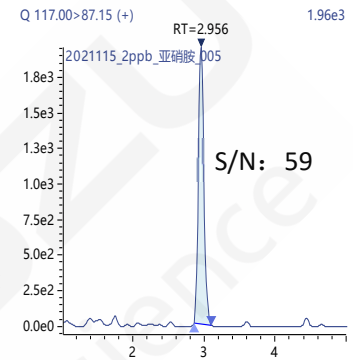
NDBA*: 2 ng/mL



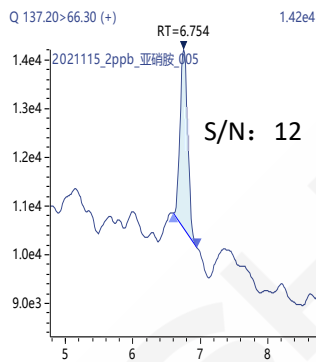
NDPA*: 2 ng/mL



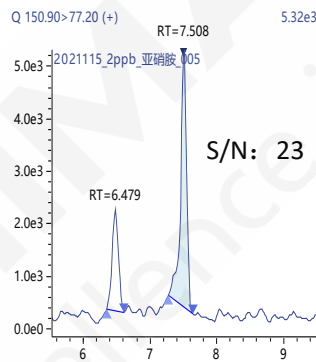
NDiPA*: 2 ng/mL



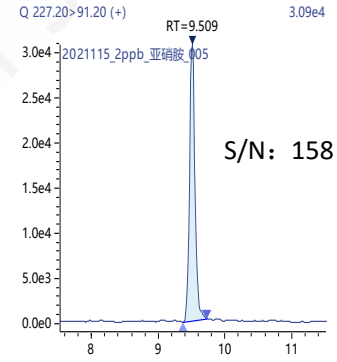
NMOR: 2 ng/mL



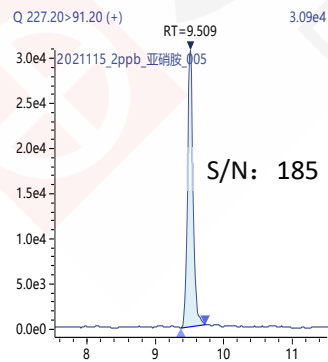
NMPHa: 2 ng/mL



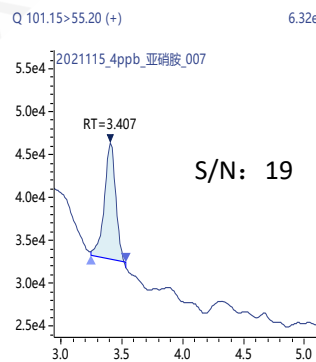
NEPhA: 2 ng/mL



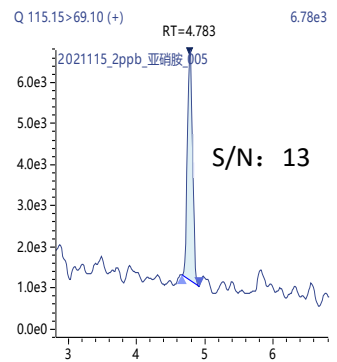
NDBzA: 2 ng/mL



NDELA: 2 ng/mL



NPYR: 4 ng/mL



NPIP: 2 ng/mL

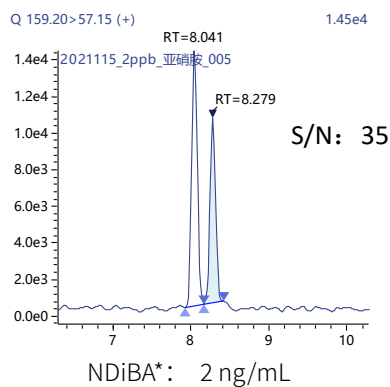


图 1.2 亚硝胺类化合物标准样品色谱图

表 4. 重复性测试 (n=6)

名称	项目	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

3. 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。



TD-GCMS 法筛查药品包材中可提取物

摘要：本文使用岛津 TD-30 热脱附仪结合 GCMS-QP2020 NX 对眼药水包材中可提取物进行筛查，作为对比，同时对眼药水中可浸出物进行了分析。可提取物分析结果显示：3 种常见塑化剂、聚合物添加剂（如抗氧化剂、润滑剂、阻燃剂）分解物及一些其它的挥发性、半挥发性物质均有检出；可浸出物分析显示：除眼药水自身成分外，仅检出邻苯二甲酸二乙酯（DEP）。该方法快速、直接，可用于眼药水包材中可提取物的筛查。

关键词：热脱附 GCMS 顶空 药包材 可提取物 可浸出物

药品中可提取物和可浸出物（E&L）关系到药品的效果、质量和安全，因而受到广泛关注。目前对 E&L 的研究已经有很多相关的法规文档。但是对不同包装材料和产品中 E&L 的评价还有待进一步的研究。可提取物研究主要是在较苛刻的条件下对包装材料进行提取实验，以确定产品中潜在的浸出物。可浸出物是指在常规储存条件下从药包材

中迁移到药品中的物质。理论上，可浸出物来源于可提取物，但是在实际上，可浸出物并非都是可提取物。

本文建立了一种利用热脱附结合 GCMS 筛查眼药水包装材料中可提取物的方法，并将结果与可浸出物进行了对比。

1. 实验部分

1.1 仪器

TD-30 热脱附仪

GCMS-QP2020 NX 气相色谱-质谱联用仪

1.2 分析条件

1.2.1 可提取物分析条件

TD 条件：

吸附管温度：150°C

脱附时间：15 min

脱附流量：120 mL/min

冷阱温度：-20°C

二级脱附温度：250°C

二级脱附时间：2 min

阀箱温度：250°C

传输线温度：250°C

GCMS 条件

色谱柱: SH-Rxi™-5Sil MS (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)

柱温程序：50°C(2 min)_10°C/min_320°C(6 min)

流速控制方式：线速，44.4 cm/sec

进样方式：不分流进样

接口温度：250°C

离子化方式：EI

采集模式：Scan, m/z 范围：35-700 amu

离子源温度：200°C

1.2.2 可浸出物分析条件

色谱柱: SH-Rxi™-5Sil MS (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)

进样方式：不分流进样

柱温程序：50°C(2 min)_10°C/min_310°C(7 min)

离子化方式：EI

离子源温度：200°C

流速控制方式：线速，44.4 cm/sec

色谱质谱接口温度：250°C

采集模式：Scan, m/z 范围：35-700 amu

2. 样品前处理

本文对眼药水包装材料中的可浸出物进行分析，包括瓶身、喷嘴（材质为低密度聚乙烯）、瓶盖（材质为高密度聚乙烯）。称取50 mg样品置于空的热脱附管中，两端塞上石英棉，在1.2.1条件下分析。

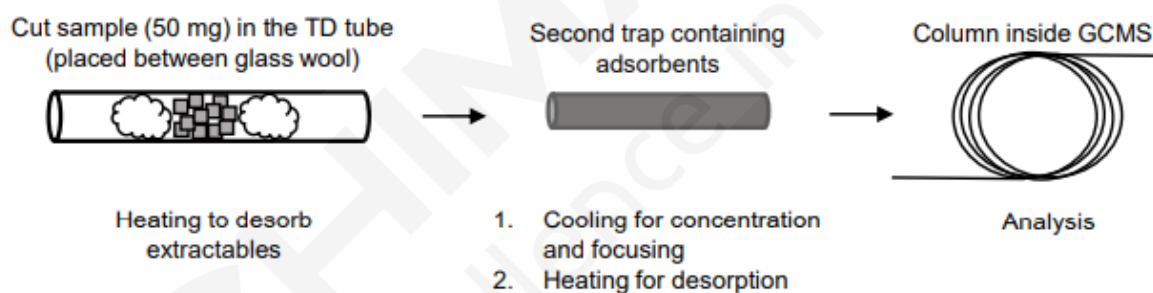


图 1 TD-GCMS 分析可提取物流程

3. 结果与讨论

3.1 可提取物分析结果

对眼药水瓶身、喷嘴、瓶盖进行分析，色谱图见图 2、3、4。通过 NIST 谱库检索确认大部分色谱峰为碳氢化合物，可能来源于聚合物添加剂分解。眼药水瓶子和盖子材质均为低密度聚乙烯，其色谱图接近。瓶盖材质为高密度聚乙烯，测得的可提取物更多。分析结果见表 1（使用 NIST14 谱库结合岛津聚合物谱库检索得出）。三种常见塑化剂（峰 9、12、13）均有检出；聚合物添加剂如抗氧化剂、润滑剂、阻燃剂的分解物均有检测到；在所有样品中均检测到残留溶剂丙酮。

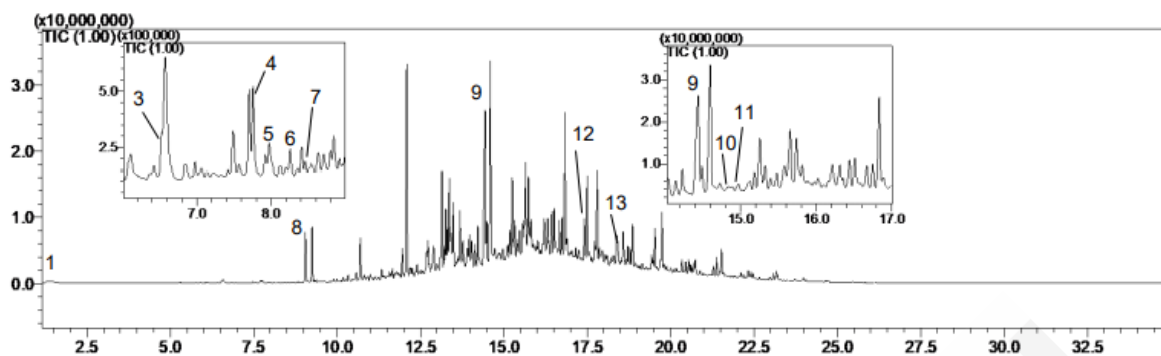


图 2. 眼药水包材（瓶身）可提取物分析总离子流图

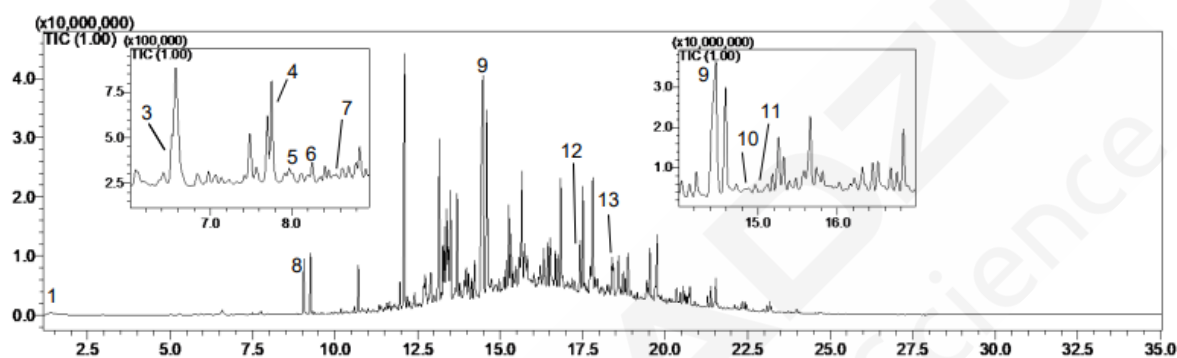


图 3. 眼药水包材（喷嘴）可提取物分析总离子流图

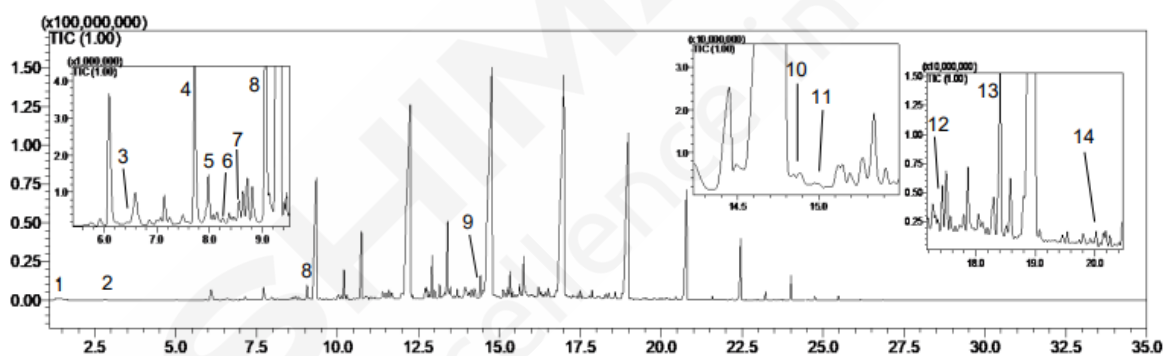


图 4. 眼药水包材（瓶盖）可提取物分析总离子流图

表 1 药包材中可提取物筛查结果 (✓检出, ×未检出)

No.	物质名称	可能来源	瓶身	喷嘴	瓶盖
1	丙酮	溶剂残留	✓	✓	✓
2	1,3-二氯丙烷		×	×	✓
3	2-乙基-1-己醇	塑化剂或抗氧化剂分解	✓	✓	✓
4	壬醛	润滑剂或稳定剂分解	✓	✓	×
5	2-氯苯甲醛		✓	✓	✓
6	十甲基聚硅氧烷	树脂改性剂或润滑剂分解	✓	✓	✓
7	苯甲酸		✓	✓	✓
8	萘	阻燃剂分解	✓	✓	✓
9	DEP	塑化剂	✓	✓	✓

10	顺-2,6-叔丁基-乙烯基苯酚	抗氧化剂分解	✓	✓	✓
11	苯甲酮	稳定剂分解	✓	✓	✓
12	DIBP	塑化剂	✓	✓	✓
13	DBP	塑化剂	✓	✓	✓
14	硬脂酸甲酯	塑化剂分解	✗	✗	✓

3.2 可浸出物分析结果

对常规储存下的眼药水样品直接进样分析，测试谱图见图5。可浸出物分析结果显示：除塑化剂DEP外，主要出峰物质均为眼药水自身成分。

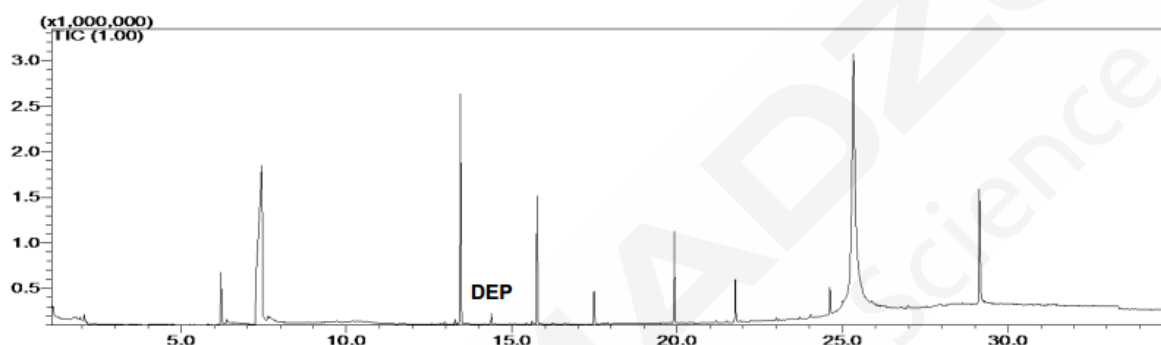


图5. 眼药水中可浸出物分析测试TIC图

4. 结论

本文使用 TD-GCMS 系统对药包材中可提取物进行筛查，方法快速、直接，可用于眼药水包材中可提取物的筛查。对眼药水包材可提取物的进行筛查，利用 NIST14 结合岛津聚合物谱库对出峰物质进行定性，结果显示三种常见塑化剂、聚合物添加剂分解物以及一些其它的挥发性、半挥发性物质均有检出。作为对比，本文同时进行了眼药水中可浸出物分析，结果显示仅 DEP 有检出。

参考文献

- [1] Yu, X., Wood, D., Analytical Testing – Extractables and Leachables Testing for Pharmaceutical Products, Pharmaceutical Outsourcing, Nov/Dec 2017.
- [2] Wood A., Extractables and Leachables Analysis of Pharmaceutical Products.

本篇译自 “Thermal desorption-GC/MS method for screening analysis of extractables in drug packaging materials”，岛津亚太有限公司（新加坡）

GCMSMS 法检测药用胶塞中 16 种可提取多环芳烃

摘要: 本文采用岛津 GCMS-TQ8050 NX 对药用胶塞中 16 种多环芳烃进行检测。结果显示：16 种多环芳烃在 1~120 ng/mL 线性范围内线性相关系数 $R > 0.999$ ，对 2 ng/mL 标准品重复进样 6 次，峰面积 RSD < 5.43%，两个浓度水平加标实验的平均回收率 ($n=3$) 为 63.5%~124.3%。检测方法预处理简单、灵敏度高、专属性好，适用于药用胶塞中可提取多环芳烃的筛查。

关键词: 胶塞 多环芳烃 可提取物 GC-MS/MS

多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 由两个或两个以上稠化的芳香环组成, 是一类经有机物热裂解形成的非均一致癌物。主要来源于人为排放, 包括交通、家庭供暖、生物质燃烧、炼油和其他工业过程。由于毒性较高, 具有致癌和致突变作用, 美国环境保护署 (EPA) 已将 16 种 PAHs 列入优先控制污染物名单。欧盟也规定了日用消费品种 8 种 PAHs 的限度。

弹性体密封件的配方组分常包括能起到补强和着色作用的炭黑, 炭黑的生产原料主要为煤焦油和天然气, 其中煤焦油来源的炭黑含

有较高含量的 PAHs。由研究表明, 弹性密封件中的 PAHs 能够迁移进入药品。为警示弹性体密封件 PAHs 迁移导致的安全风险, 国家药品监督管理局已经 PAHs 列为弹性体密封件需要重点关注的可提取物。作为注射剂用弹性体密封件的主要品种, 胶塞中可提取 PAHs 的检测是相容性研究的重要内容。

GC-MS/MS 可采用多反应监测 (MRM) 模式, 具有更高灵敏度和较高选择性, 适用于复杂基质样品的相关检测。本文建立了 16 种 PAHs 的 GC-MS/MS 筛查方法, 适用于药用胶塞中 PAHs 的检测。

1. 实验部分

1.1 仪器

三重四极杆气质联用仪 GCMS-TQ8050 NX

1.2 分析条件

色谱柱: DB-5MS (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)

柱温程序: 35°C (2 min) _20°C/min_180°C (4 min) _15°C/min_280°C (4 min) _5°C/min_315°C (2 min)

载气控制方式: 线速度 (36.3 cm/sec)

进样口温度: 300°C

进样量: 1 μL

进样方式: 不分流

离子源温度: 250°C

接口温度: 315°C

检测器电压: 相对于调谐结果 +0.6 kV

采集方式: MRM, 化合物信息见表 1

表 1. 多环芳烃组分信息表

No.	中文名称	英文名称	CAS	保留时间 (min)	目标离子对	CE	参考离子对	CE
1	萘-D8 (IS)	Naphthalene-d8	1146-65-2	8.22	136.10>84.00	20	136.10>82.00	28
2	萘	Naphthalene	91-20-3	8.246	128.10>102.10	20	128.10>78.00	20
3	茈萘	Acenaphthylene	208-96-8	10.372	152.10>150.10	28	152.10>126.10	28
4	氘代茈 (IS)	Acenaphthene-d10	15067-26-2	10.623	164.20>134.10	28	162.20>82.00	20
5	茈	Acenaphthene	83-32-9	10.682	153.10>151.10	28	153.10>127.10	28
6	芴	Fluorene	86-73-7	11.824	165.10>163.10	28	165.10>115.10	28
7	菲	Phenanthrene	85-01-8	14.824	178.10>176.10	28	178.10>152.10	20
8	蒽	Anthracene	120-12-7	14.973	178.10>176.10	28	178.10>152.10	20
9	荧蒽	Fluoranthene	206-44-0	17.773	202.10>200.10	30	200.10>198.10	30
10	芘	Pyrene	129-00-0	18.237	202.10>200.10	30	200.10>198.10	30
11	苯并[a]蒽	Benz(a)anthracene	56-55-3	20.607	228.10>226.10	32	226.10>224.10	32
12	屈	Chrysene	218-01-9	20.68	228.10>226.10	32	226.10>224.10	32
13	苯并(b)荧蒽	Benzo(b)fluoranthene	205-99-2	23.322	252.10>250.10	36	250.10>248.10	36
14	苯并[k]荧蒽	Benzo(k)fluoranthene	207-08-9	23.41	252.10>250.10	36	250.10>248.10	36
15	苯并(a)芘	Benzo(a)pyrene	50-32-8	24.37	252.10>250.10	36	250.10>248.10	36
16	二苯并(a,h)蒽	Dibenz(a,h)anthracene	53-70-3	28.111	276.10>274.10	36	276.10>272.10	60
17	茚并(1,2,3-cd)芘	Indeno(1,2,3-cd)pyrene	193-39-5	28.243	278.10>276.10	36	276.10>274.10	36
18	苯并(g,h,i)芘	Benzo(g,h,i)perylene	191-24-2	28.925	276.10>274.10	36	276.10>272.10	36

注：萘-D8 和氘代茈为内标。

2. 样品前处理

样品前处理如图 1 所示：

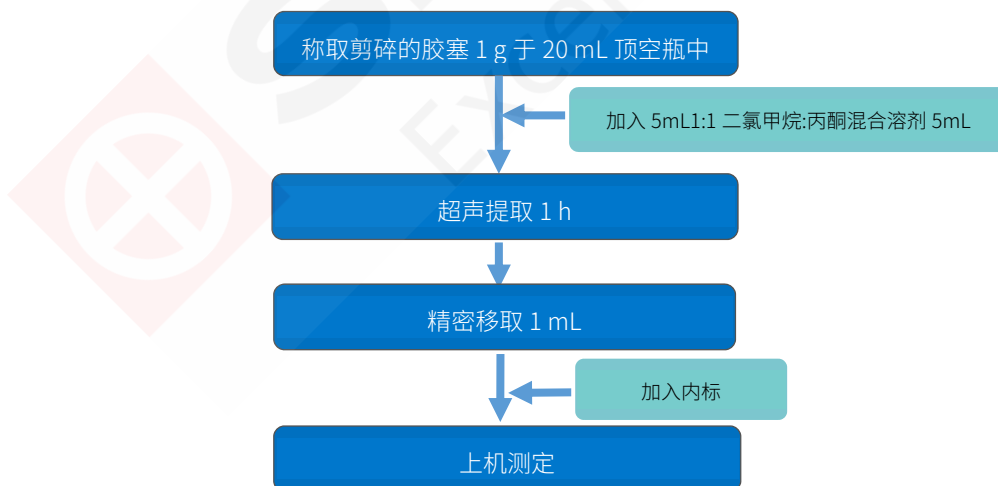


图 1. 样品前处理流程图

3. 结果与讨论

3.1. 标准样品总离子流图 (TIC) 和质量色谱图 (MC)

标准溶液TIC图见图2。MC图见图4，各物质出峰时间见表1。

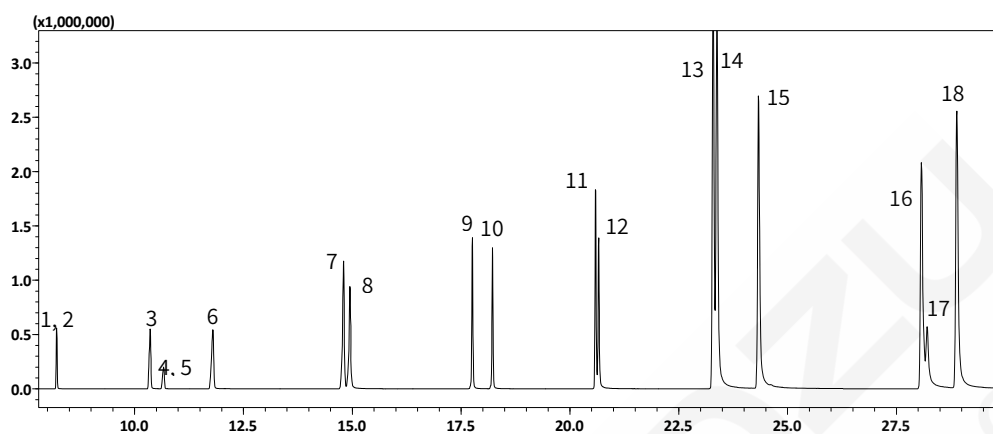
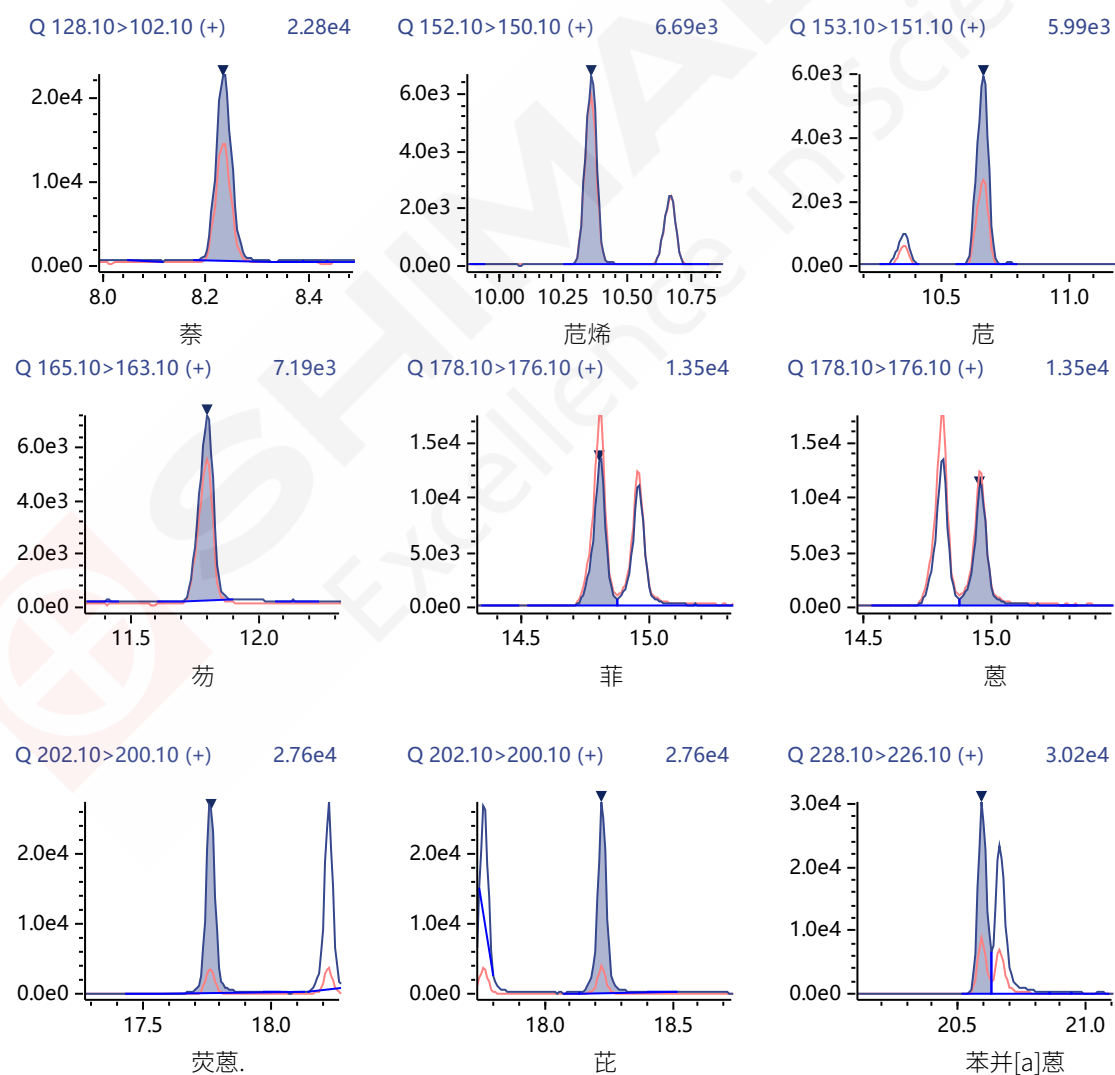


图2. 标准溶液TIC图 (120 ng/mL)



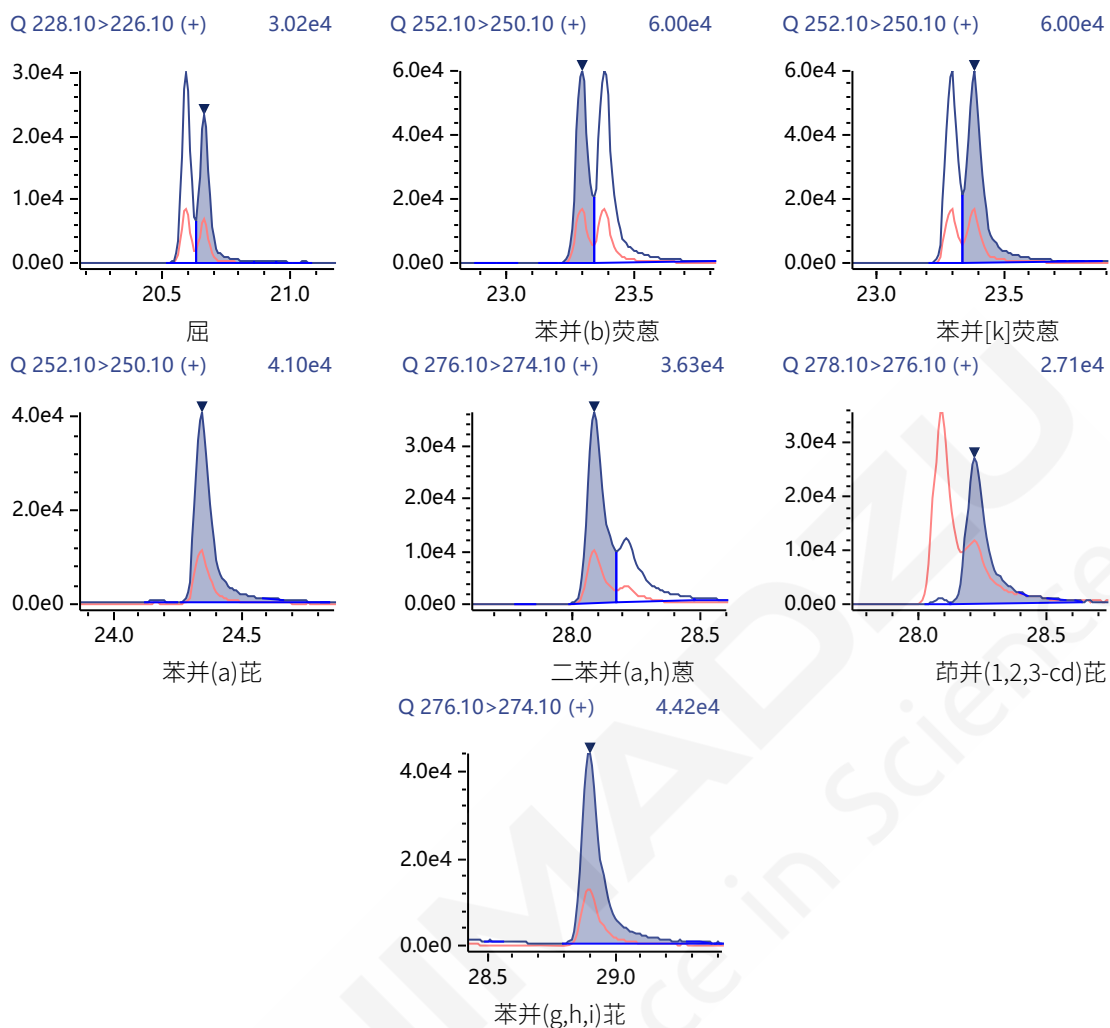


图 3. 多环芳烃质量色谱图 (4 ppb)

3.2 标准曲线及仪器定量限

以二氯甲烷:丙酮 (1: 1) 为溶剂, 配制多环芳烃标准溶液, 浓度梯度为1.0、2.0、4.0、10.0、40.0、120 ng/mL, 内标浓度为100 ng/mL, 以浓度比为横坐标, 化合物峰面积比为纵坐标绘制标准曲线, 部分化合物标准曲线如图2所示。表2罗列了多环芳烃各组分的校准曲线回归方程的相关系数 (r) 和平均相对响应因子的相对标准偏差 (RRF %RSD), 以十倍信噪比计算仪器定量限 (iLOQ), 结果如表2所示, 各组分在线性范围内r大于0.999, RRF %RSD 都在15%以内, 各目标组分仪器定量限在0.06-0.51 ng/mL范围内。部分组分校准曲线如图4所展示:

表 2. 标准曲线及仪器定量限

No.	化合物	相关系数 r	RRF % RSD	iLOQ (ng/mL)
1	萘	0.9999	8.69	0.14
2	蒽烯	0.9999	3.30	0.10
3	蒽	0.9999	3.19	0.16
4	芘	0.9999	3.62	0.21

5	菲	0.9999	13.80	0.07
6	蒽	0.9999	1.76	0.10
7	荧蒽	0.9999	11.06	0.30
8	芘	0.9999	11.90	0.51
9	苯并[a]蒽	0.9999	4.36	0.03
10	屈	0.9999	4.52	0.05
11	苯并(b)荧蒽	0.9999	5.19	0.08
12	苯并[k]荧蒽	0.9999	3.50	0.10
13	苯并(a)芘	0.9999	4.74	0.15
14	二苯并(a,h)蒽	0.9998	8.27	0.06
15	茚并(1,2,3-cd)芘	0.9999	10.19	0.32
16	苯并(g,h,i)花	0.9999	5.02	0.29

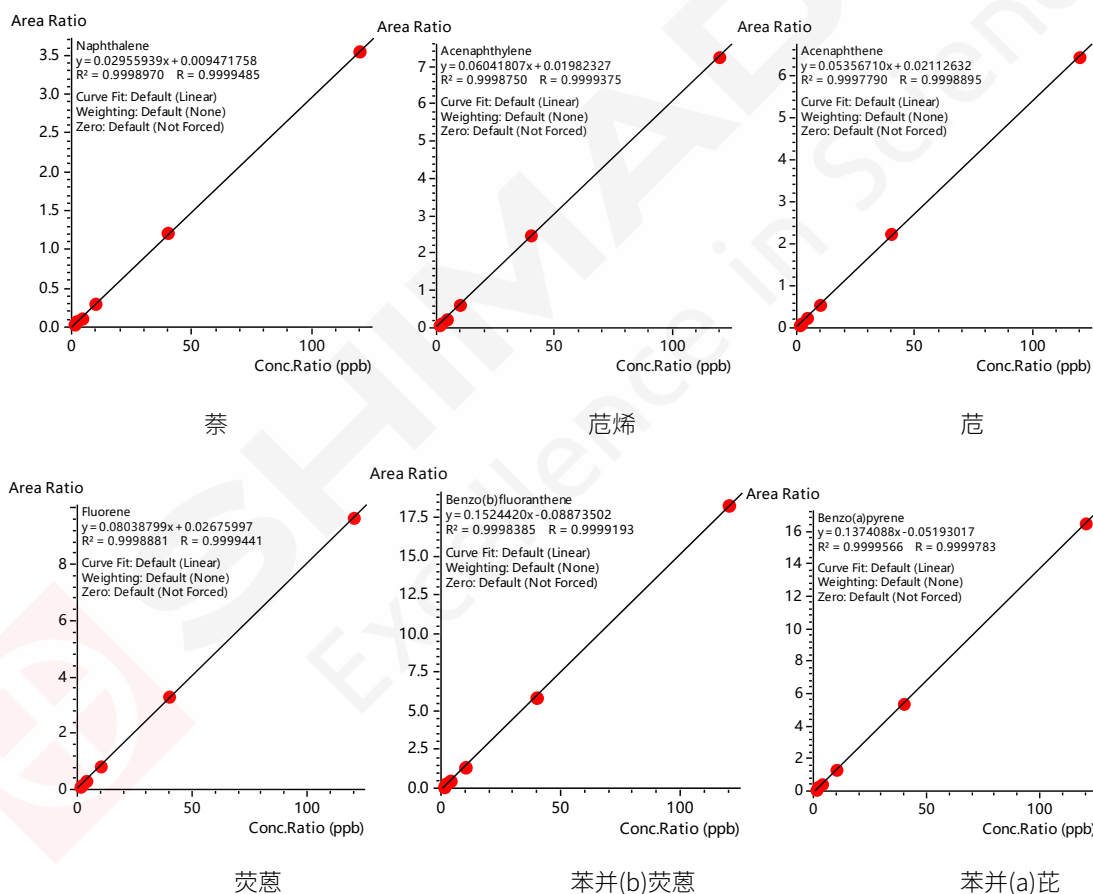


图 4. 部分多环芳烃校准曲线

3.3 重复性

对2.0 ng/mL的标准品平行分析6针, 各组分与峰面积结果如表3所示, 计算峰面积RSD%。结果显示, 各组分RSD%在1.42-5.43%之间, 重复性良好。

表3. 峰面积重复性结果

No.	化合物	#1	#2	#3	#4	#5	#6	RSD%
1	萘	22147	21912	21796	21918	22514	22539	1.45
2	蒽烯	8767	9217	8449	9135	8779	9077	3.27
3	蒽	7847	8077	7649	7895	8287	8252	3.11
4	芴	12506	12490	11199	12418	13127	11813	5.43
5	菲	23097	22305	22037	22769	23205	21999	2.35
6	蒽	17695	16797	16623	17114	17372	17141	2.26
7	荧蒽	32669	32188	30997	32707	32986	32931	2.31
8	芘	36088	34597	34258	35852	35025	34111	2.36
9	苯并[a]蒽	34073	34112	33692	34921	33442	32565	2.33
10	屈	31160	31784	30085	31023	31678	31400	1.97
11	苯并(b)荧蒽	92543	93408	89836	95197	92444	90041	2.21
12	苯并[k]荧蒽	118466	114504	112564	113630	115656	111877	2.08
13	苯并(a)芘	85491	82062	79041	82019	80491	78124	3.23
14	二苯并(a,h)蒽	79240	80456	75860	77592	78795	74772	2.76
15	茚并(1,2,3-cd)芘	72119	65989	70932	74716	74136	69697	4.49
16	苯并(g,h,i)芘	112425	113242	107067	113048	111074	107798	2.44

3.4 实际样品分析

按照上文所述方法对胶塞样品进行了前处理后上机测定，样品测试谱图如下图 5 所示。对实际样品进行加标测试，加标浓度为 10 ng/g、50 ng/g。样品中各组分含量、样品加标量及加标回收率结果见表 4。结果显示样品加标回收率在 63.5%~124.3%之间。

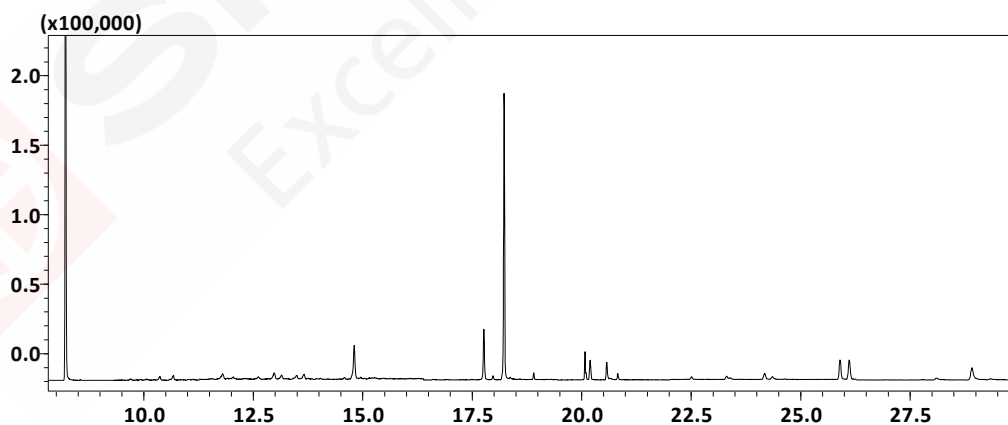


图 5. 样品测试谱图

表 4 实际样品测试结果

No.	化合物名称	样品测试浓度 (ng/g)	加标测试浓度 (ng/g)	加标浓度 (ng/g)	平均回收率 (%) (n=3)
1	萘	15.83	27.72	10	118.9
			74.73	50	117.8
2	蒽烯	1.08	11.69	10	106.2
			62.58	50	123.0
3	蒽	7.56	19.55	10	119.9
			69.69	50	124.3
4	芴	3.69	14.19	10	105.0
			64.49	50	121.6
5	菲	10.74	17.10	10	63.5
			59.43	50	97.4
6	蒽	N.D.	9.02	10	90.2
			53.23	50	106.5
7	荧蒽	13.00	20.59	10	75.9
			64.67	50	103.3
8	芘	70.97	81.49	10	105.2
			117.50	50	93.1
9	苯并[a]蒽	N.D.	10.06	10	100.6
			50.98	50	102.0
10	屈	N.D.	6.87	10	68.7
			42.52	50	85.0
11	苯并[b]荧蒽	3.57	11.03	10	74.6
			52.84	50	98.5
12	苯并[k]荧蒽	N.D.	7.52	10	75.2
			50.77	50	101.5
13	苯并[a]芘	2.68	11.00	10	83.2
			58.13	50	110.9
14	二苯并[a,h]蒽	5.06	11.97	10	69.0
			55.01	50	99.9
15	茚并[1,2,3-cd]芘	N.D.	8.45	10	84.5
			45.63	50	91.3
16	苯并[g,h,i]芘	4.08	12.18	10	81.1
			58.63	50	109.1

4. 结论

使用岛津 GCMS-TQ8050 NX 建立了药用胶塞中 16 种多环芳烃的测定方法。目标组分在 1-120 ng/mL 浓度范围内, 校准曲线线性良好, r 均在 0.999 以上, RRF %RSD 在 15% 以内, 各目标组分仪器定量限在 0.06-0.51 ng/mL 范围内。对 2.0 ng/mL 的标准品进行 6 次重复测定, 峰面积比值 RSD% 在 1.42-5.43% 之间。对实际样品进行分析, 样品加标回收率在 63.5%~124.3% 范围内。方法重复性好、灵敏度高, 可用于药用胶塞中多环芳烃的筛查。



2、不挥发性有机物分析

药品包装材料中的可提取物和浸出物理化特性差异大，通常需要结合不同手段来进行检测。除使用 GC 及 GCMS 来分析挥发性和半挥发性有机物外，不挥发性有机物则需使用 HPLC、GPC、LCMS 等仪器设备来检测。

常见的不挥发性如硬脂酸、芥酸酰胺、抗氧化剂 1010、抗氧化剂 1017 等物质是药包材润滑剂、抗氧化剂和抗老化剂等功能性添加剂中潜在的提取物和浸出物。再如双酚 A，是聚碳酸酯塑料（PC）和用于制造环氧树脂单体前体的关键结构单元，基于 PC 和聚砜树脂的医疗装置（包括植入物，导管，管道和一些牙科材料）中可能含有 BPA，有潜在的渗出风险。

岛津自上世纪中叶推出首台 GPC 系统以来，始终不忘初心、努力践行“匠人精神”，同时潜心钻研、治理创新，始终引领液相色谱技术发展的潮流。2019 年岛津推出首套“AI”与“IoT”尖端技术的旗舰级液相色谱仪 Nexera LC-40。



Nexera LC-40

岛津是全球首家将三重四极杆高灵敏度和超快速扫描相结合的公司，岛津三重四极杆家族有 LCMS-8040、8045、8050 及 8060 系列，具备全球最快的扫描速度（30000 u/s）和正负极切换速度（5 ms）。



LCMS-8050

岛津的高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱（LCMS-Q-TOF）能够对未知化合物的高质量精度碎片进行解析，从而得到化合物的结构信息。



LCMS-9030

本节收录了使用 HPLC、LC-MS/MS、LC-Q-TOF 等仪器分析药品包材中可提取物与浸出物的应用实例，供相关人员参考。

HPLC 用于滤膜浸出液中双酚 A 的分析

摘要：本文采用岛津 Nexera LC-40 XR 高效液相色谱仪，建立了过滤膜浸出液中双酚 A 的定量分析方法。结果显示双酚 A 线性良好，线性相关系数均 >0.999 ，准确度在 92.1-105.9% 之间。该方法可满足过滤膜浸出液样品中双酚 A 的定性定量测定。

关键词：Nexera LC-40 XR 高效液相色谱仪 双酚A 紫外检测器 荧光检测器

双酚A(bisphenol A, BPA)，是一种酚类抗氧化剂，是合成塑料包装材料制品的一种常见添加剂，常用于生产聚碳酸酯、环氧树脂、聚砜树脂、聚苯醚树脂等多种高分子材料。双酚A是一种外源性的内分泌干扰物，是雌激素的一种，具有某些雌激素特性，可引起雄性哺乳动物性腺发育不良、精子数量减少等，也会引起雌性哺乳动物阴道、子宫、卵巢等形态及功能上的改变。同时，双酚A还具有一定的胚胎毒性和致畸性。用含双酚A的材料制成的医疗器

械、药包材及食品包装时，材料中的双酚A可能会迁移到药品或者食品中，从而进入人体，进而危害人体健康。

根据Revised Cramer法则划分BPA为毒性较高的III类化合物，其限值为90 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，本实验采用Nexera LC-40 XR高效液相色谱仪对过滤膜浸出液中的双酚A进行了分析，该方法灵敏度高、重复性好，能够为过滤膜浸出液中的双酚A的质量控制提供帮助。

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验使用岛津超高效液相色谱仪 Nexera LC-40 XR。具体配置为：

系统控制器	: CBM-40lite	检测器 A	: RF-20A XS 荧光检测器
输液泵	: LC-40D XR	检测器 B	: SPD-40V 紫外检测器
自动进样器	: SIL-40C XR	色谱工作站	: LabSolutions Version 6.89
柱温箱	: CTO-40C		

1.2 分析条件

色谱柱: Shimadzu VP-ODS (150 mm \times 4.6mm I.D., 5 μm); SN: 6FR97024; 岛津 (上海) 实验器材有限公司	流动相: A: 水; B: 甲醇 流速: 1 mL/min 柱温: 40°C 激发波长: 227 nm (检测器 A)
--	--

发射波长：313 nm (检测器 A)

进样体积：20 μL

检测波长：278 nm (检测器 B)

洗脱方式：等度洗脱，B 相起始浓度为 70%。

1.3 标准品及试剂

标准品：双酚A (Bisphenol A, $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$, CAS号: 80-05-7) , 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

甲醇：色谱级，室温保存。

实验用水：由 Milli-Q Plus 水净化系统经去离子与二次净化制得。

1.4 样品及标准曲线配制

1.4.1 样品

某过滤器材有限公司提供。

1.4.2 标准曲线配制

称取双酚 A 1 mg, 用甲醇定容至 1 mL, 配置成 1000 mg/L 的储备液, 再用水稀释成浓度为 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 $\mu\text{g/L}$ 的工作液。

2. 结果与讨论

2.1 标准色谱图

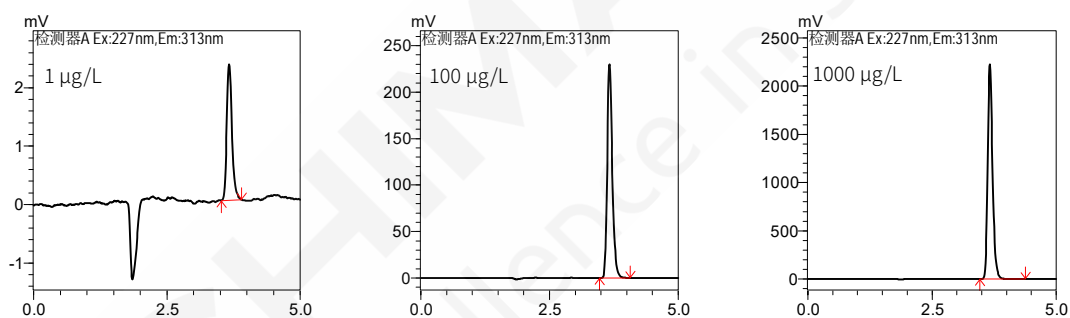


图 1. 双酚 A 标准色谱图 (检测器 A)

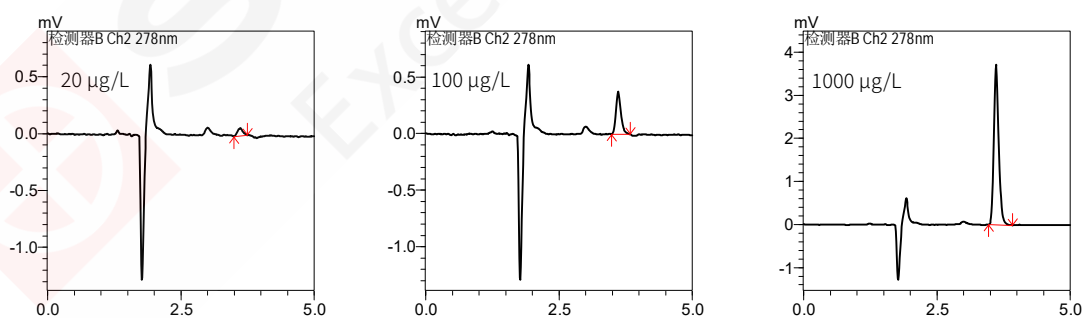


图 2. 双酚 A 标准色谱图 (检测器 B)

2.2 线性关系

对系列标准曲线溶液进行分析, 以面积为纵坐标, 浓度为横坐标, 进行线性拟合。结果如图 4、图 5 所示, 双酚 A 在 1-1000 $\mu\text{g/L}$ (检测器 A)、20-1000 $\mu\text{g/L}$ (检测器 B)范围内, 线性良好, 线性相关系数均 >0.999 , 准确度在 92.1-105.9%之间。

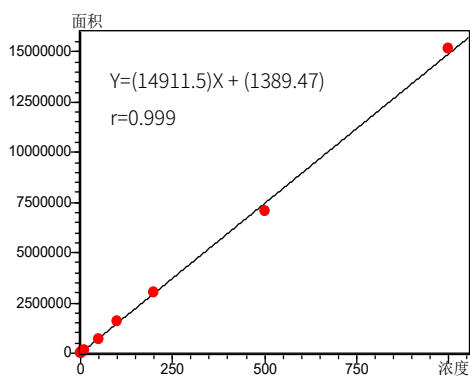


图 3. 双酚 A 标准曲线(检测器 A)

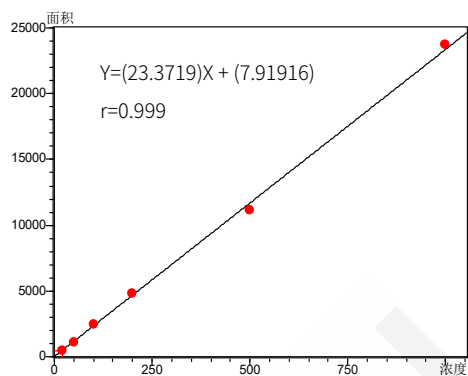


图 4. 双酚 A 标准曲线 (检测器 B)

2.3 精密度实验

对1、100、1000 $\mu\text{g/L}$ (检测器A) , 20、100、1000 $\mu\text{g/L}$ (检测器B) 的标准溶液连续分析6次, 计算保留时间和峰面积的RSD。双酚A的保留时间RSD< 0.05%, 峰面积的RSD< 1.2%, 表明仪器稳定性良好, 详见表1、表2。

表 1. 对照品溶液精密度测试结果 (检测器 A, n=6)

双酚 A	浓度 (1 $\mu\text{g/L}$)		浓度 (100 $\mu\text{g/L}$)		浓度 (1000 $\mu\text{g/L}$)	
	保留时间	峰面积	保留时间	峰面积	保留时间	峰面积
1	3.667	15,916	3.670	1,586,807	3.667	15,308,661
2	3.666	15,798	3.668	1,586,926	3.667	15,287,554
3	3.668	15,753	3.670	1,589,397	3.666	15,317,102
4	3.667	15,703	3.667	1,587,962	3.666	15,312,237
5	3.667	15,776	3.668	1,589,604	3.667	15,335,968
6	3.667	15,722	3.667	1,586,731	3.668	15,350,845
RSD(%)	0.016	0.482	0.035	0.083	0.016	0.144

表 2. 对照品溶液精密度测试结果 (检测器 B, n=6)

双酚 A	浓度 (20 $\mu\text{g/L}$)		浓度 (100 $\mu\text{g/L}$)		浓度 (1000 $\mu\text{g/L}$)	
	保留时间	峰面积	保留时间	峰面积	保留时间	峰面积
1	3.612	404	3.618	2,463	3.612	23,660
2	3.612	403	3.616	2,429	3.613	23,589
3	3.610	399	3.610	2,400	3.613	23,686
4	3.608	404	3.612	2,474	3.612	23,664
5	3.611	407	3.611	2,443	3.615	23,624
6	3.611	405	3.613	2,469	3.611	23,779
RSD(%)	0.048	0.683	0.078	1.159	0.045	0.273

3. 结论

本文采用岛津Nexera LC-40 XR高效液相色谱仪，对滤膜浸出液中的双酚A进行了分析。该方法分析速度快、精密度良好，可供相关行业参考。



LCMSMS 测定过滤膜浸出液中双酚 A 的含量

摘要: 本文使用岛津超高效液相色谱-三重四极杆质谱仪 LCMS-8040, 建立了过滤膜浸出液中双酚 A 的定量分析方法。结果显示双酚 A 线性良好, 标准曲线相关系数 ≥ 0.9995 , 准确度在 91.1~104.4%之间。该方法可满足过滤膜浸出液样品中双酚 A 的定性定量测定。

关键词: LCMS-8040 过滤膜浸出液 双酚 A

双酚A(bisphenol A, BPA), 是一种酚类抗氧化剂, 是合成塑料包装材料制品的一种常见添加剂, 常用于生产聚碳酸酯、环氧树脂、聚砜树脂、聚苯醚树脂等多种高分子材料。用含双酚A的材料制成的医疗器械、药包材及食品包装时, 材料中的双酚A可能会迁移到药品或者食品中, 从而进入人体, 进而危害人体健康。

双酚A是一种外源性的内分泌干扰物, 是雌激素的一种, 具有某些雌激素特性, 可引起雄性哺乳动物性腺发育不良、精子数量

减少等, 也会引起雌性哺乳动物阴道、子宫、卵巢等形态及功能上的改变。同时, 双酚A还具有一定的胚胎毒性和致畸性。BPA类物质的研究越来越受到关注, 我国(GB 13116-91、GB/T 5009.99-2003)、日本(食品卫生法)、欧盟(2002/72/EC法则)、美国(EPA 1993)均双酚A做了限量标准。本文对过滤膜浸出液中的双酚A进行三重四极杆液质联用方法的开发, 建立其快速检测方法。

1 实验部分

1.1 仪器

岛津超高效液相色谱与三重四极杆质谱仪联用系统 LCMS-8040。具体配置为 LC-30AD_{CL}×2 (输液泵), DGU-20A_{SRCL} (在线脱气机), SIL-30AC_{MPCL} (自动进样器), CTO-30A_{CL} (柱温箱), CBM-20A_{CL} 系统控制器, LCMS-8040 三重四极杆质谱仪, LabSolutions Ver. 5.97 SP1 色谱工作站。

1.2 分析条件

液相色谱条件:

色 谱 柱	: Shimadzu Shim-pack GIST C18 (100 mm×2.1 mm I.D., 2 μm) P/N: 227-30014-04 岛津(上海)实验器材有限公司
流 动 相	: 流动相 A-水 流动相 B-甲醇
流 速	: 0.3 mL/min
柱 温	: 30°C

进样量 : 2 μ L

洗脱方式 : 等度洗脱, B相浓度为 70%。

质谱条件:

离子源 : ESI-

加热模块温度 : 400°C

雾化气流速 : 3.0 L/min

DL 温度 : 250°C

干燥气流速 : 15.0 L/min

扫描模式 : 多反应监测(MRM)

表 1. MRM 参数

序号	化合物名称	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE	Q3 Pre Bias (V)
1	双酚 A	227.00	212.10*	13	19	23
			133.00	13	26	26

*定量离子对

1.3 标准品及试剂

标准品: 双酚A (Bisphenol A, $C_{15}H_{16}O_2$, CAS号: 80-05-7), 4 °C冰箱保存。

甲醇: 色谱级, 室温保存。

实验用水: 由 Milli-Q Plus 水净化系统经去离子与二次净化制得。

1.4 样品及标准曲线配制

1.4.1 样品

某过滤器材有限公司提供。

1.4.2 标准曲线配制

称取双酚 A 1 mg, 用甲醇定容至 1 mL, 配置成 1000 mg/L 的储备液, 再用水稀释成浓度为 1, 2, 5, 10, 50, 100, 200 μ g/L 的工作液。

2 结果讨论

2.1 标品色谱图

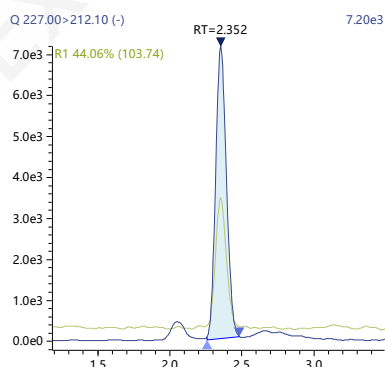


图 1. 双酚 A 色谱图 (标曲中间点 L4)

2.2 线性关系

对系列标准曲线溶液进行分析，以面积为纵坐标，浓度为横坐标，进行线性拟合。结果如图 2 所示，双酚 A 在 1-200 $\mu\text{g/L}$ 范围内，线性良好，线性相关系数均 >0.9995 ，准确度在 91.1-104.4%之间。

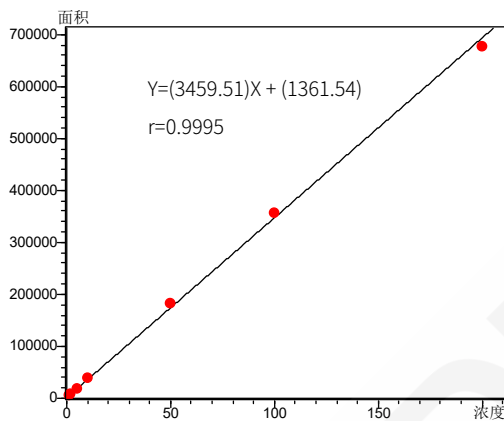


图 2. 双酚 A 标准曲线

2.3 重复性考察

对 1、10、200 $\mu\text{g/L}$ 的标准溶液连续分析 6 次，计算保留时间和峰面积的 RSD。结果见表 2，双酚 A 的保留时间 RSD $<0.05\%$ ，峰面积的 RSD $<1.2\%$ 。仪器稳定性良好。

表 2. 保留时间和面积 RSD

中文名称	浓度 ($\mu\text{g/L}$)	保留时间 RSD(%)	面积 RSD (%)
双酚 A	1	0.15	2.21
	10	0.13	1.69
	200	0.09	0.28

2.4 加标回收率考察

在过滤膜浸出液样品中添加双酚 A 标样，配制 2 $\mu\text{g/L}$ 的样品，进行加标回收试验。经测试双酚 A 的回收率为 97.5%，MRM 色谱图如图 3 所示。

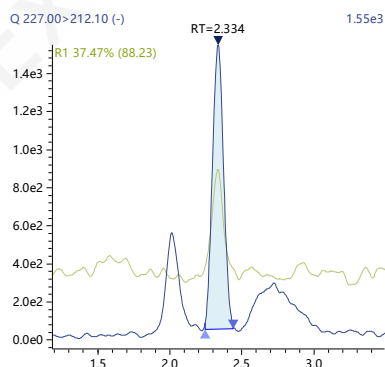


图 3. 2 $\mu\text{g/L}$ 双酚 A 样品 MRM 色谱图

2.5 实际样品测定

采用上述方法测定某过滤膜浸出液，样品中未检出双酚 A。

3 结论

本文使用岛津超高效液相色谱-三重四极杆质谱仪 LCMS-8040 建立了过滤膜浸出液中双酚 A 的测定方法。该方法分析速度快、精密度良好，可供相关行业参考。



LCMSMS 测定药包材中 2-巯基苯并噻唑和全氟辛酸

摘要： 本文利用三重四极杆液质联用系统建立了单抗包材浸出物 2-巯基苯并噻唑和全氟辛酸的测定方法。得到相应检测限和定量限，且线性良好，对定量限样品重复进样，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 10%，表明重复性良好。

关键词： LCMS-8050 三重四极杆液质联用仪 单克隆抗体 药包材浸出物

药包材在药品的重要组成部分，为制剂质量提供一定保护作用，此外药用包材与制剂相容性尤为重要，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，针对包材浸出物的研究为证明药用包材相容性和安全性提供理论依据。

包材浸出物是指在正常的存储和使用条件下从包装部件迁移进入实际药品的化合物，在生物药行业，尤其是单克隆抗体药物，其包

材浸出物的相关测定也尤为重要。2-巯基苯并噻唑和全氟辛酸均为致癌物，对单抗包材中这三种物质的研究对药品质量安全具有重要意义。

本文针对单抗包材的相关浸出物2-巯基苯并噻唑、全氟辛酸和双酚A，采用岛津LCMS-8050三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。

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验采用岛津 LCMS-8050 三重四极杆液质谱联用系统。具体配置为：

系统控制器	: CBM-20A	脱气机	: DGU-20A 5R
输液泵	: LC-30AD	自动进样器	: SIL-30AC
柱温箱	: CTO-20A	质谱仪	: LCMS-8050
色谱工作站	: LabSolutions LCMS Ver. 5.93		

1.2 分析条件

液相色谱条件：

色谱柱	: Shim-pack GIST, 100 mm x 2.1 mm I.D., 2 μ m P/N 227-30001-04 岛津（上海）实验器材有限公司		
流动相	: A相-0.1%甲酸水溶液 B相-甲醇		
流速	: 0.4 mL/min	柱温	: 40°C
进样量	: 5 μ L		

洗脱方式：梯度洗脱，B相初始浓度为 20%，时间程序见表 1。

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
3.00	Pump	B.Conc	20
5.50	Pump	B.Conc	98
7.50	Pump	B.Conc	98
7.51	Pump	B.Conc	20
10.00	Controller	Stop	

LCMS-8050 质谱条件:

离子源	: ESI(+/-)	接口电压	: 4.0 kV
雾化气流速	: 3 L/min	加热模块温度	: 350°C
D L 温度	: 200°C	扫描模式	: 多反应监测(MRM)
接口温度	: 300°C	干燥气流速	: 5.0 L/min
MRM 参数	: 见表 2		

表 2. MRM 参数

No.	名称	电离模式	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
1	2-MBT	-	166	134*	11	22	15
				58	12	33	11
2	全氟辛酸	-	413	369*	12	10	14
				169	10	17	13

注: *表示定量离子

1.3 标准溶液的配制

取相应标准贮备液 (100 mg/L), 用纯水做溶剂逐级稀释为 0.5、1、5、10、50、100 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

样品和甲醇按照 1: 4 (V/V) 的比例混合, 漩涡 5 min, 10000 rpm 离心 10 min, 吸取上清液, 上机分析。

2. 结果与讨论

2.1 线性范围

按照 1.3 配制成相应浓度标准溶液, 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
2-巯基苯并噻唑	$Y=28562.1X+7625.91$	0.5-100	0.9955
全氟辛酸	$Y=7308.55X+2271.23$	0.5-100	0.9971

2.2 灵敏度实验

配制 0.5 ng/mL 或 1.0 ng/mL 标准溶液进行灵敏度测试，其结果如图 1 所示。

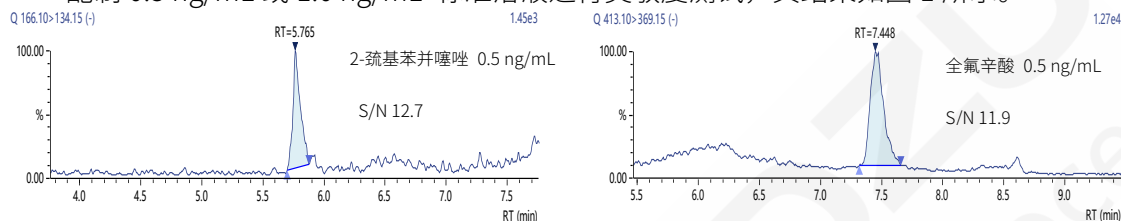


图 1. 0.5 ng/mL 标准样品色谱图

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 6%，满足方法要求，表明仪器精密度良好。

表 4. 重复性测试 (n=6)

#	2-巯基苯并噻唑		全氟辛酸	
	R.T.	Area	R.T.	Area
1	5.770	5706	7.553	74033
2	5.770	5415	7.565	69401
3	5.776	5501	7.562	74922
4	5.767	5008	7.540	76568
5	5.776	4901	7.536	73674
6	5.770	5513	7.540	68525
AVG	5.772	5341	7.549	72857
RSD/%	0.06	5.9	0.16	4.3

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 (n=2)

名称	2-巯基苯并噻唑	全氟辛酸
1	31.927	20.445
2	30.745	20.555
AVG	31.336	20.500

注：浓度单位：ng/mL

3. 结论

本实验建立了一种使用岛津三重四极杆质谱仪 LCMS-8050 测定单抗包材中相关浸出物 2-巯基苯并噻唑和全氟辛酸的方法，用外标法定量，定量限分别为 2-巯基苯并噻唑 0.5 ng/mL、全氟辛酸 0.5 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 6%，满足方法要求。建立的方法可应用于单抗包材相关浸出物的测试。



LCMSMS 定量分析单抗生产用一次性细胞培养袋浸出物

摘要： 本文使用岛津超高效液相色谱仪 LC-30A 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8050 联用系统定量分析单抗生产用一次性细胞培养袋浸出物抗氧化剂双(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯（简称 bDtBPP），线性浓度范围内（1ng/mL~100ng/mL）线性相关性良好，相关系数为 0.9998，准确度在 97.9~104.6%之间。该方法分析速度快、稳定性和准确度高，可用于生物药生产用一次性培养袋中抗氧化剂 bDtBPP 的定量分析。

关键词： LCMS-8050 单抗 一次性培养袋浸出物 抗氧化剂

现代生物技术一般认为包括基因工程技术、细胞工程技术、酶工程技术和发酵工程技术，而这些技术的发展，尤其是在医药领域的发展，几乎都与细胞培养密切相关。比如基因工程药物或疫苗在研究生产过程中很多是通过细胞培养来实现的；细胞工程中更是离不开细胞培养，杂交瘤单克隆抗体，完全是通过细胞培养来实现的。正在倍受重视的基因治疗、细胞治疗也要经过细胞培养过程才能实现，发酵工程和酶工程有的也与细胞培养密切相关。总之，细胞培养在整个生物技术产业的发展中起到了关键作用。

为了提高生产工艺的灵活性，并减小厂房占地面积等，目前很多生物药企业会使用一次性使用系统（SUS），例如用一次性细胞

培养袋代替传统的不锈钢设备。但是这些一次性聚合物材料中的化合物可能会在不同阶段以浸出物形式进入生产过程中，可能会影响生产工艺效率（如抑制细胞生长）或成为工艺相关的药品杂质，从而潜在影响药品质量和患者安全。因此为了保证产品的质量和产量符合要求并确保生产工艺的最优化，非常有必要对一次性培养袋浸出物进行分析。

本文使用岛津超高效液相色谱仪 LC-30A 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8050 联用系统定量分析单抗生产用一次性细胞培养袋浸出物抗氧化剂双(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯（简称 bDtBPP）。该方法方便、快捷、准确度高，供生物药相关用户参考。

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验使用岛津超高效液相色谱仪 LC-30A 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8050 联用系统。具体配置为：

系统控制器：CBM-20A

在线脱气机：DGU-20A5

输液泵：LC-30AD×2

质谱仪：LCMS-8050

自动进样器：SIL-30AC

色谱工作站：LabSolutions Version 5.97

柱温箱：CTO-20A

1.2 分析条件

液相条件

色谱柱：Shim-pack Scepter C4-300 (50 mm x 2.1 mm I.D., 1.9 μ m);
P/N: 227-31175-03

流动相：A相- 10 mM 甲酸铵+0.1%甲酸水溶液；B相-乙腈

流速：0.4 mL/min

柱温：40°C

进样量：1 μ L

自动进样器温度：10°C

洗脱方式：梯度洗脱，B相初始浓度为 50%，时间程序见表 1。

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
2	Pump	B.Conc	95
3	Pump	B.Conc	95
3.1	Pump	B.Conc	50
4	Controller	Stop	

质谱条件

离子化模式：ESI-

加热模块温度：400°C

雾化气流速：3.0 L/min

干燥气流速：10.0 L/min

加热气流速：10.0 L/min

扫描模式：多反应监测(MRM)

接口温度：300°C

驻留时间：100 ms

D L 温度：250°C

M R M 参数：见表2

表 2. 抗氧化剂双(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯 MRM 参数

CAS 号	中文名	英文名	前体离子 m/z	产物离子 m/z	CE(v)
69284-93-1	双(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯	Bis(2,4-di-tert-butylphenyl)-	473.30	205.25	47
		phosphate		457.30	47

2. 样品前处理

吸取 200 μ L 细胞上清液样品到新的离心管中，然后加入 400 μ L 乙腈，涡旋使充分混匀，室温下离心 15 分钟 (15000 rpm)，吸取上清液上机分析。

3. 结果与讨论

3.1 bDtBPP 标准品色谱图

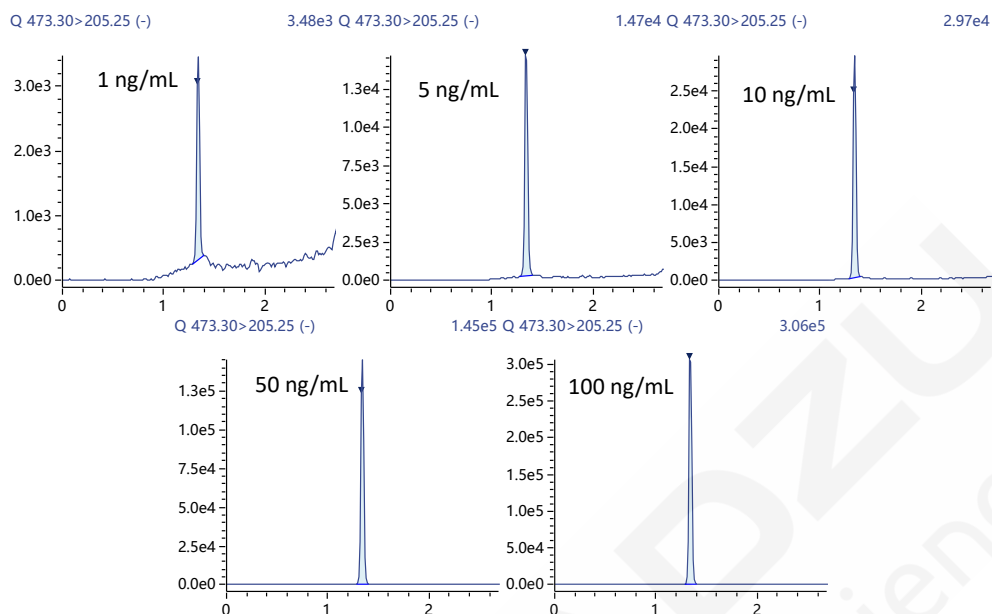


图 1. bDtBPP 标准品色谱图

3.2 bDtBPP 标准曲线相关信息

采用外标法建立标准曲线，结果如表3所示。结果显示，bDtBPP在线性浓度范围内线性相关性良好，相关系数为0.9998，准确度在97.9~104.6%之间（表3）。

表 3. bDtBPP 标准曲线相关参数（采用 1/C 加权）

目标物	校准曲线	相关系数 R	准确度%
bDtBPP	$Y = (5950.19)X + (121.417)$	0.9998	97.9~104.6%

3.3 精密度和准确度测定

取标准曲线中 5 ng/mL 的浓度点进行精密度和准确度测定，数据统计分析结果如表 4 所示。连续 6 针进样的峰面积比 RSD 小于 2.0%，准确度在 100.7~102.9%之间（表 4）。

表4. bDtBPP精密度测定结果（5 ng/mL）

目标物	峰面积	计算浓度 (ng/mL)	准确度
bDtBPP	30,082	5.035	100.7
	30,735	5.145	102.9
	30,070	5.033	100.7
	30,078	5.035	100.7
	30,190	5.053	101.1
	30,943	5.180	103.6
RSD%	1.27	1.28	

3.4 实际样本测定结果

单抗生产工艺中采用一次性细胞培养袋，对细胞培养过程中不同时间点的 10 个细胞上清液样品进行定量分析，结果如下表所示。表中“处理样品检测结果”表示细胞上清液样品按照第“2”部分的前处理步骤处理后直接分析得到的结果；该结果经过计算（*稀释倍数 3）得到“原细胞培养上清液中检测结果”。

表 5. 细胞培养上清液样本检测结果

样品名称	处理后样品检测结果 (ng/mL)	原细胞培养上清液中检测结果 (ng/mL)
S1	39.515	118.545
S2	22.852	68.556
S3	29.135	87.405
S4	14.991	44.973
S5	24.068	72.204
S6	13.149	39.447
S7	10.715	32.145
S8	32.306	96.918
S9	36.153	108.459
S10	20.546	61.638

4. 结论

本文使用岛津超高效液相色谱仪 LC-30A 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8050 联用系统定量分析单抗生产用一次性细胞培养袋浸出物抗氧化剂双(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯（简称 bDtBPP），线性浓度范围内（1ng/mL~100ng/mL）线性相关性良好，相关系数为 0.9998，准确度在 97.9~104.6%之间。该方法分析速度快、稳定性和准确度好，可用于生物药生产用一次性培养袋中抗氧化剂 bDtBPP 的定量分析。

LCMS- Q-TOF 定性分析医用橡胶中未知物质

摘要: 本文利用 LCMS-9030 超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱联用仪, 找到了医用橡胶塞提取溶液中的未知物质。通过对一级质谱高准确度的测定 (相对误差 < 1 ppm, 同位素得分 99.37) 确定了未知物的分子式。通过对二级质谱碎片的高准确度测定, 特别是对 m/z 171.13887 和 m/z 171.10239 两个相近碎片的精确区分, 推断出未知物的主要官能团和碳骨架。手动解谱与 ACDLabs 软件解析结果一致。综合分子式预测、二级质谱解析和物质实际用途, 对未知物结构进行了预测。

关键词: LCMS-9030 四极杆飞行时间质谱 医用橡胶 未知物定性

根据国家药品监督管理局颁布的《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》指导原则(以下简称《原则》), 药品包装系统中直接接触药品的橡胶密封件应与药品具有良好的相容性, 即不可引入存在安全风险的浸出物, 或浸出物水平符合安全要求。对医用橡胶浸出液中的未知物进

行定性分析, 是判定该产品是否符合《原则》的重要依据

本文利用岛津公司 LCMS-9030 超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱联用仪, 对药用丁基橡胶可提取物进行研究, 找到了其中的未知物质, 并对其结构进行了合理推断。

1. 实验部分

1.1 仪器

LCMS-9030 超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱联用仪, 具体配置: LC-30AD×2 输液泵, DGU-20A_{5R} 在线脱气机, SIL-30AC 自动进样器, CTO-20AC 柱温箱, CBM-20A 系统控制器, LCMS-9030 四极杆飞行时间质谱仪, LabSolutions V 5.96 工作站软件。质谱解析利用分子式预测软件 Formula Predictor 和 ACDLabs 2017 软件辅助完成。

1.2 分析条件

液相色谱条件

分析仪器: LC-30A 系统

进样体积: 1 μ L

色谱柱: Shim-pack GIST, 2.1 mm I.D. × 100 mm L., 2.0 μ m

柱温: 40°C

流动相: A: 水; B: 甲醇

洗脱方式: 梯度洗脱, B 相初始浓度为 30%, 时间程序见表 1

流速: 0.3 mL/min

表 1 液相梯度时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
1.50	Pumps	Pump B Conc.	30
3.00	Pumps	Pump B Conc.	70
6.00	Pumps	Pump B Conc.	100
11.00	Pumps	Pump B Conc.	100
11.10	Pumps	Pump B Conc.	30
14.00	Controller	Stop	

质谱条件:
 离子源: ESI (-)
 离子源接口电压: -3.0 kV
 雾化气: 氮气 3.0 L/min
 干燥气: 氮气 10 L/min
 加热气: 空气 10 L/min
 碰撞气: 氩气
 脱溶剂管温度: 250°C
 加热模块温度: 400°C
 接口温度: 300°C
 扫描模式: MS Scan (m/z 150 -1500)
 MS/MS (m/z 50 - 400)
 碰撞能量 (CE): 15~55 V

2. 样品前处理

称取医用溴化丁基橡胶密封圈适量，剪碎，加入 20%乙醇/水溶液 (V/V) 进行提取，橡胶塞重量与提取溶剂比例为 0.5 g/mL，85°C加热回流 1 小时。所得提取液经 0.22 μm 聚四氟乙烯滤膜过滤后上机分析。

3. 结果与讨论

3.1 未知物查找与分子式测定

样品溶液的 TIC 图如图 1 所示，目标未知物保留时间为 7.328 分钟。提取该保留时间下的一级质谱图 (图 2)，得到未知物准分子离子的准确质荷比，从而得到未知物 XIC 图 (图 1)，确认相应离子为目标物而非背景干扰。

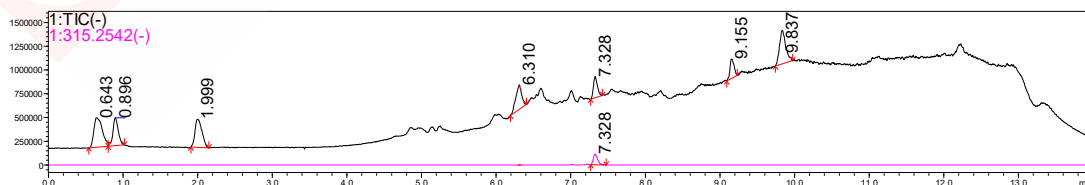


图 1 样品溶液 TIC 图和目标未知物 XIC 图

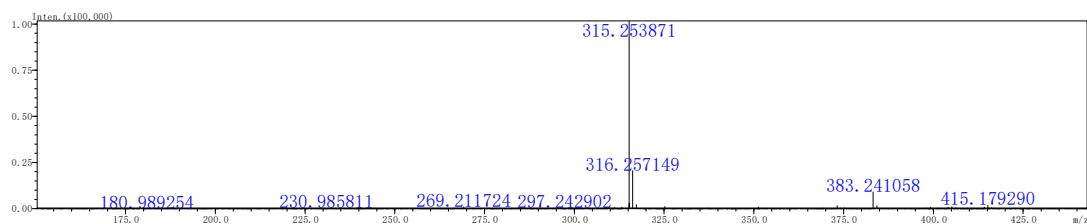


图 2 目标未知物 MS¹ 图

将未知物的 MS¹ 谱图导入 Formula Predictor 软件，元素组成设置为有机物常见的 C、H、O、N、S、P、F（未观察到 M+2 峰，故 Cl 与 Br 不予设置），误差范围设置为 2 ppm 以内，软件计算给出唯一结果（图 3）： $C_{18}H_{36}O_4$ ，质量相对误差-0.86 ppm，同位素得分 99.37。元素组成合理，质量误差小，同位素得分高，认为此即目标未知物的分子式。

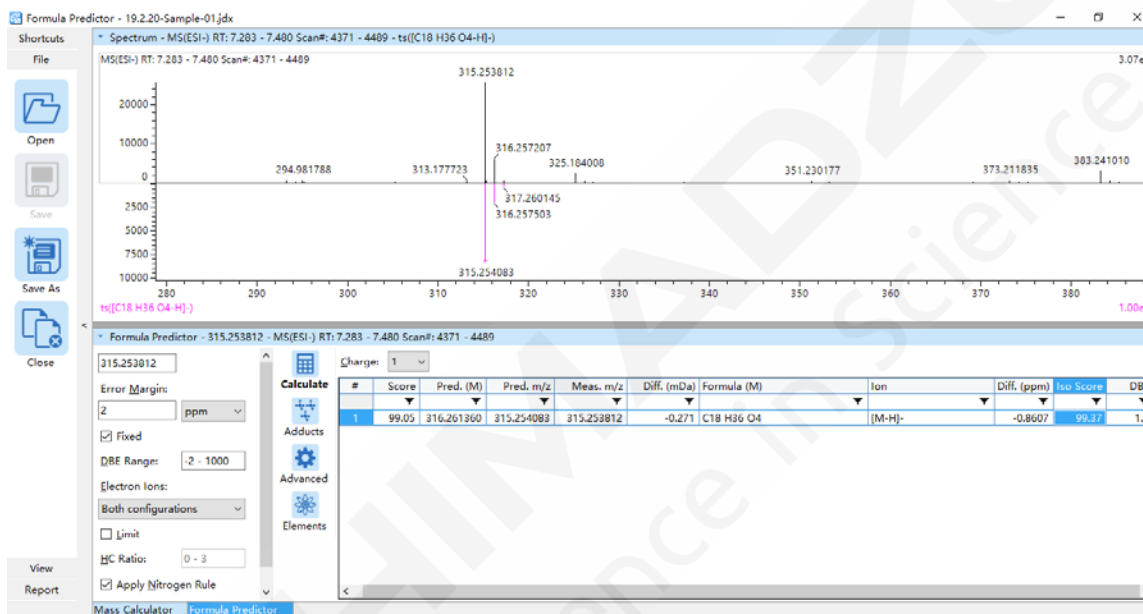
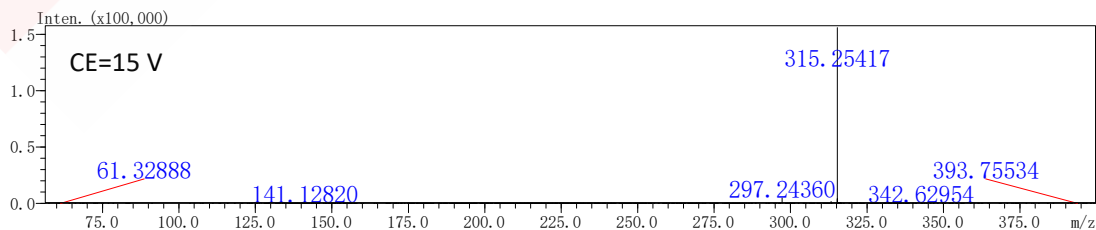


图 3 未知物分子式预测结果

3.2 未知物结构推断

3.2.1 特征基团推断

选定母离子 m/z 315.25 进行 MS/MS 分析，采集不同碰撞能量下（CE 15~55 V）的二级质谱图（图 4），无论从碎片离子丰富程度还是离子强度皆以 CE 25V 最佳，接下来将以此为基础进行谱图解析。



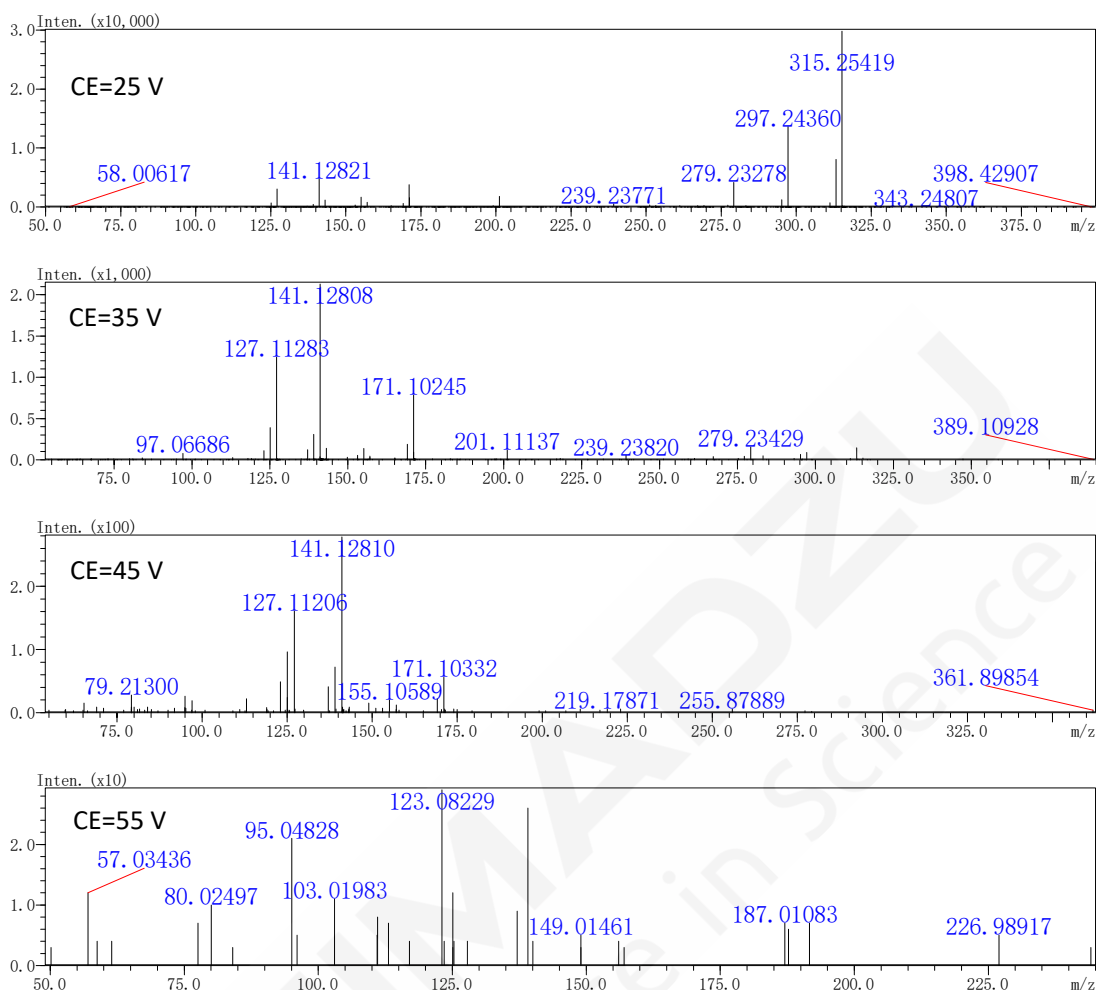


图4 不同CE能量下目标物MS2谱图

将CE 25V下质谱图导入Formula Predictor, 并对主要碎片离子进行分子式预测, 结果如表2所示。

表2 主要二级碎片分子式预测

理论 m/z	实测 m/z	分子式预测	偏差 (mDa)	偏差 (ppm)
[M-H] ⁻	[M-H] ⁻	(M)		
313.23843	313.23829	C ₁₈ H ₃₄ O ₄	-0.14	-0.46
297.24352	297.24360	C ₁₈ H ₃₄ O ₃	0.08	0.28
279.23295	279.23278	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	-0.18	-0.64
201.11323	201.11321	C ₁₀ H ₁₈ O ₄	-0.02	-0.11
171.13905	171.13887	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	-0.18	-1.05
171.10267	171.10239	C ₉ H ₁₆ O ₃	-0.28	-1.65
141.12849	141.12821	C ₉ H ₁₈ O	-0.28	-1.97
127.11284	127.11246	C ₈ H ₁₆ O	-0.38	-2.96

未知物分子式 $C_{18}H_{36}O_4$ ，其不饱和度 $\Omega=1$ 。在只有 C、H、O 的情况下，该不饱和度可能由碳-碳双键 (C=C)、环或碳-氧 (C=O) 双键贡献，O 可能以羟基 (-OH)、醚键 (-O-)、过氧键 (-O-O-)、醛基 (-CHO)、酮基 (-C=O) 或羧基 (-COOH) 的形式存在。注意到碎片 m/z 171.10238 到碎片 m/z 127 发生了脱羧 (表 2、图 5)，可确定不饱和度和两个 O 由羧基贡献。同时， m/z 315、 m/z 297、 m/z 279 依次脱水 (表 2、图 5)，可判定另外两个 O 皆以 -OH 的形式存在。至此，可判定未知物为二羟基取代的羧酸。

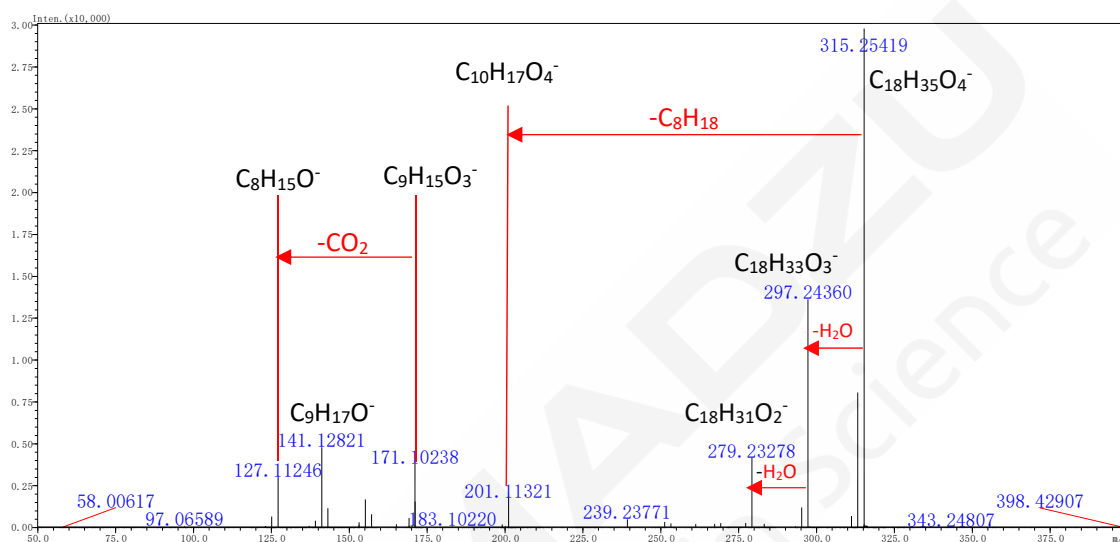


图 5 未知物二级质谱峰归属

3.2.2 骨架结构及取代基位置推断

准分子离子 m/z 315 到 m/z 201 丢失 C_8H_{18} 碳链 (图 5)，可判定羟基取代不在此碳链上。分子离子逐出 C_8H_{18} 生成 m/z 201 有两种可能：羟基诱导的碳链断裂，或者碳链分支处的断裂 (图 6)。

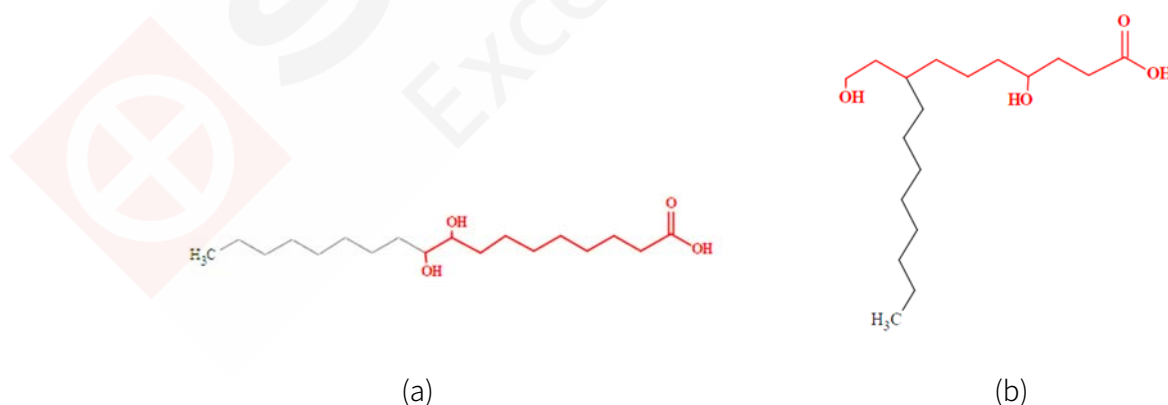


图 6 碎片 m/z 201 生成的两种可能：羟基诱导断裂 (a) 和碳链分支处断裂 (b)

我们还可以进一步判定的是，无论上述哪种情况， C_8H_{18} 碳链都没有分支，否则应当能够观察到该分支处断裂产生的碎片。如图 7 所示，在此情况中，应当观察到逐出 C_2H_6 生成 m/z 285 的碎片，然而实际谱图中， C_8H_{18} 是观察到的整体丢失的最小碳链单元。

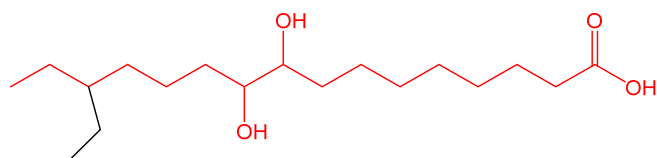


图 7 C₈H₁₈ 碳链分支的一种情形

3.2.2.1 直链情形下的结构推断

如果为情况 1，即直链羧酸上羟基诱导的断裂，则可以判定一个羟基在 C₁₀（诱导断裂生成 m/z 201），另一个羟基一定在 C₁₀ 之前（否则无法逐出 C₈H₁₈）。

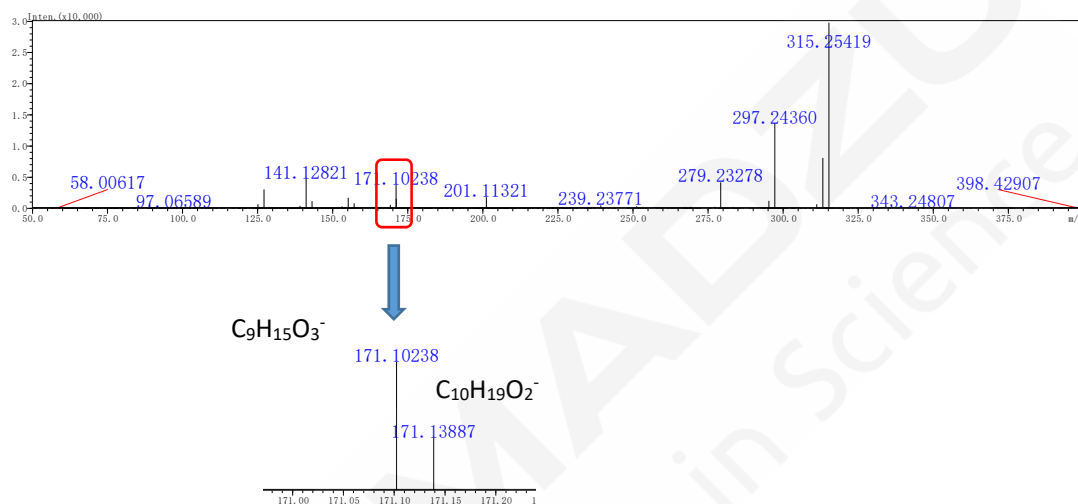


图 8 二级质谱图 m/z 171 附近局部放大

注意观察 m/z 171 附近，有两个不同的二级碎片（图 8）。m/z 171.10238 预测分子式为 C₉H₁₆O₃，m/z 171.13887 预测分子式为 C₁₀H₂₀O₂。前文已经推断未知物中 4 个 O 全部在 C₁~C₁₀，其中 C₁ 上羧基占据 2 个 O，C₁₀ 上羟基占据一个 O，还有一个羟基在 C₂~C₉ 上的某个位置。碎片 m/z 171.10238 (C₉H₁₆O₃) 含 9 个 C，3 个 O，可以进一步确认上述推断：另一个羟基取代一定在 C₂~C₉ 上的某个位置。碎片 m/z 171.13887 含 10 个 C，但只含 2 个 O，可以推断其起点在 C₁ 之后（否则会囊括羧基的 2 个 O），C₉ 之前（否则无法满足 C 数量要求）。极有可能，该碎片的起点即是羟基取代的位置（诱导断裂），再考虑到止点既不可能有羟基、也不可能分支帮助产生断裂，故止点只能是 C₁₈，从而起点是 C₉，从而另一个羟基的取代位置是 C₉（图 9a）。倘若如图 9b 所示，碎片 m/z 171.13887 的起点，即 -OH 取代位置不在 C₉，而在 C_n (n=2~8)，则止点 C_{n+9} 处需发生不合理的断裂（此例 n=4，n+9=13）。此外，C₉、C₁₀ 相邻位置发生 -OH 取代，依次脱水后生成共轭双键，更有利于 m/z 279 的稳定，这也从侧面佐证图 10a 结构的合理性。

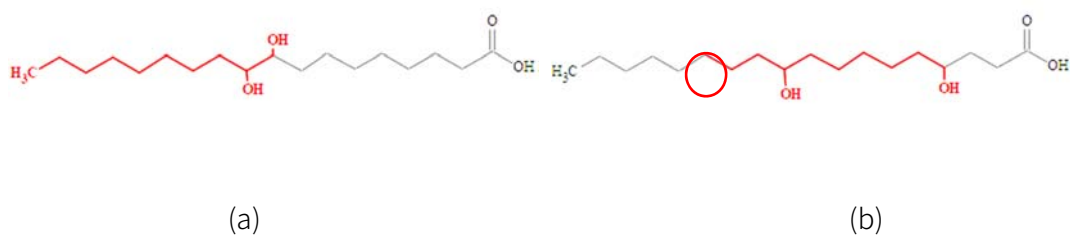


图9 直链情况下羟基取代位置的推断

3.2.2.2 支链情形下的结构推断

若为碳链分支处断裂产生 m/z 201，同样需要解释的是 m/z 171.13887 的生成（图 10）。大部分情况下，无论分支和羟基的位置如何排布，都会遇到直链情况下类似的问题（图 10a）。要合理地解释 m/z 171.13887，分支和羟基的排布只能如图 10b 所示，即 C_9 同时发生 -OH 和 $-CH_2OH$ 的取代。

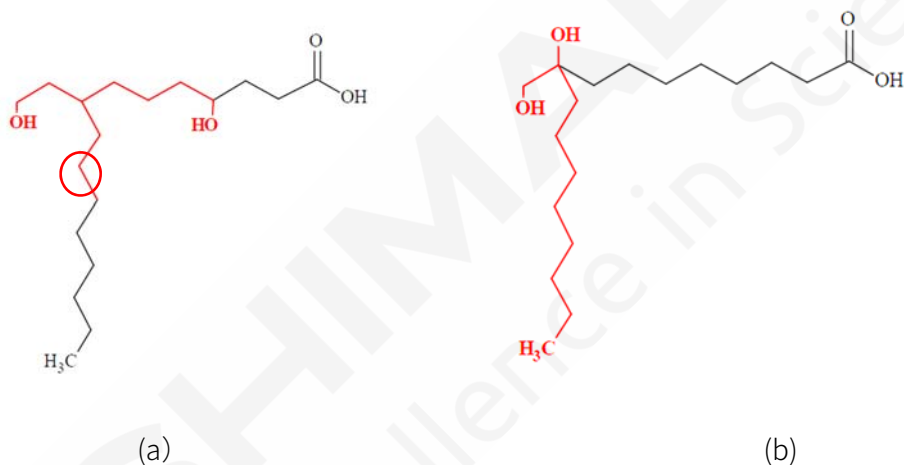


图 10 支链情况下分支和羟基取代位置的推断

在图 10b 的情形下，虽然 m/z 171.13887 能合理地解释，但在解释连续脱水生成 m/z 279 时遇到了困难（图 11）。若按一般规律脱水形成双键，则 C_9 需连接 5 个键，显然不可能；若夺取 β 位的 H 脱水，则会在碳链中形成一个不饱和的三元环，此结构虽然理论上可能，但该结构环内张力很大，通常不稳定，较难生成。相比之下，直链情况下生成共轭双键，是更为合理的结构。

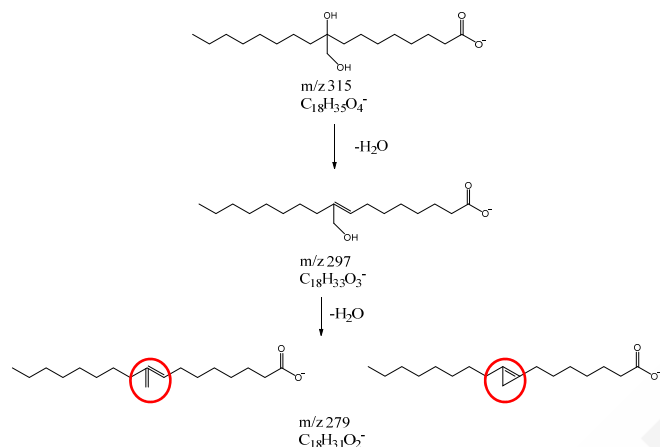


图 11 支链情况下 m/z 279 的解释遇到困难

3.2.3 质谱图解析和碎片峰归属

综合 3.2.2 的讨论， C_9 、 C_{10} 二羟基取代的直链羧酸是最合理的结构。观察图 4，m/z 315、171、141、127 附近皆有 [M-H-2] 峰，经分子式预测（表 2）可确定此为脱 H_2 峰。这样的脱 H_2 峰簇与直链烷烃的特征峰簇类似，从侧面佐证了该结构推断。图 12 为主要碎片离子的生成机理解析。

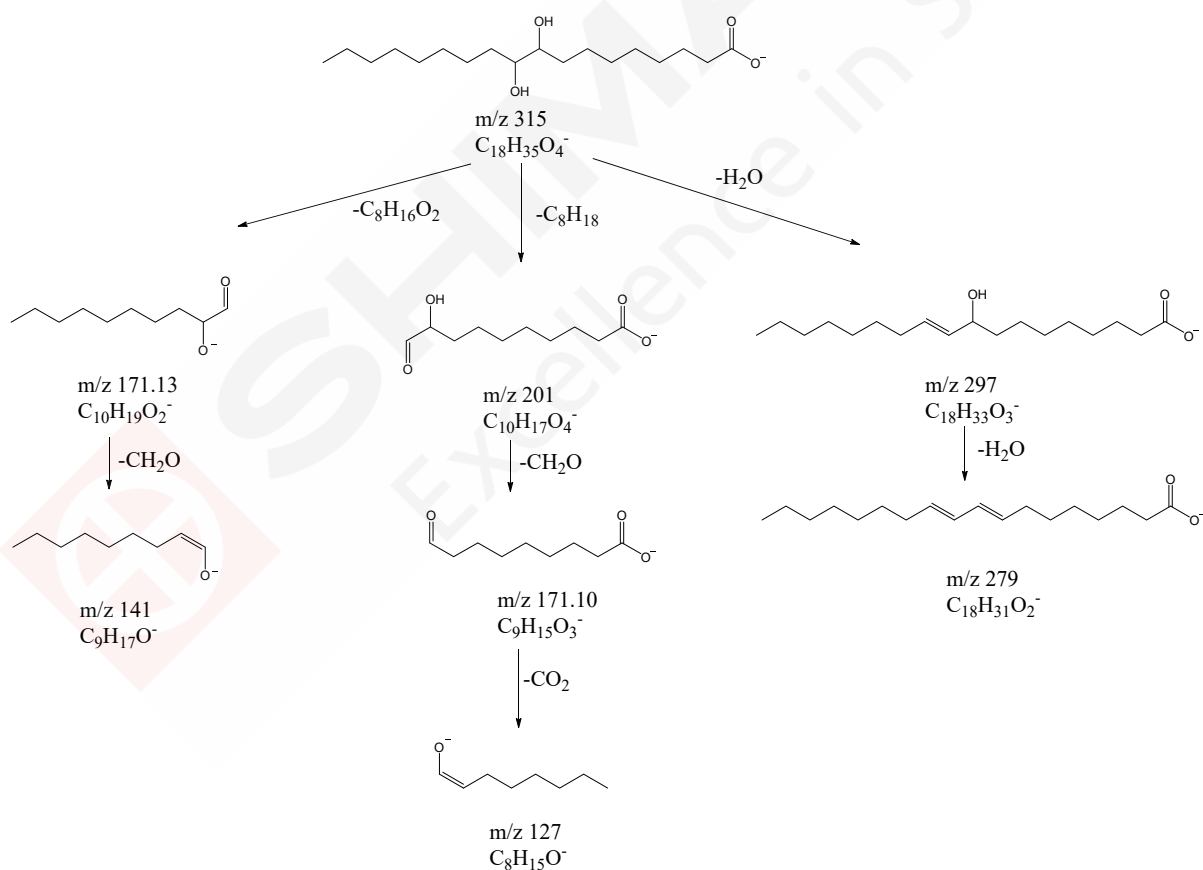


图 12 未知物主要二级质谱碎片解析

将图 6a 结构及图 5 质谱图导入 ACD 软件进行二级碎片归属，主要碎片都能得到合理归属

(图 13) ，且与图 12 手动解析结果一致，进一步确认了该结构的合理性。

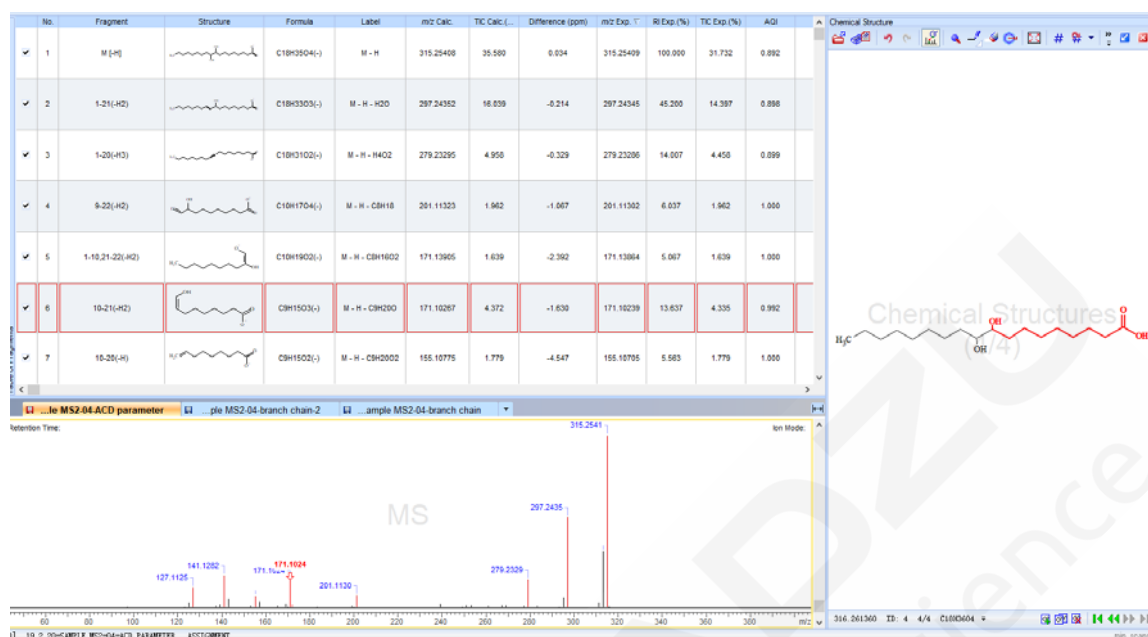


图 13 ACD 软件的二级碎片归属结果（红色为归属成功）

搜索该结构，可得此物质的名称为 9,10-二羟基硬脂酸（9,10-Dihydroxystearic acid），CAS# 120-87-6，是一种常见的化工中间原料，有可能在橡胶塞生产过程中引入。从实际角度出发，此结构推断亦是合理的。

4. 结论

本文利用 LCMS-9030 超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱联用仪，找到了医用橡胶塞提取溶液中的未知物质。在 LCMS-9030 高质量测定准确度和分子式预测软件的帮助下，确定了该未知物的分子式。对 m/z 171.13887 和 m/z 171.10239 两个碎片离子的准确区分为结构推断提供了关键信息。ACD 软件的碎片峰归属结果与手动解谱结果一致。综合分子式预测、二级质谱解析和物质实际用途，对未知物结构作出了合理推断。

3、元素分析

药包材中含有的砷、汞、铅、镉等重金属元素不仅可能会引起药效降低，而且进入人体后因无法消化、排除，经长期累积会对人体造成损伤。加强对药包材中金属元素含量的监管,提升金属元素检测水平,不仅是保障人民群众健康用药的客观需要,也是药品一致性评价及关联评审的必然要求。

药包材中元素杂质分类

1级	2级		3级
	2A级	2B级	
药品生产限制使用或禁止使用的人体毒物 要求风险评估 砷、镉、铅、汞	在药品中出现可能性较高的元素 要求风险评估 钴、镍、钒	因丰度低、与其他材料共同分离的可能性较低，所以在药品中出现可能性较低的元素 可无需进行风险评估 银、金、铋、钨、钼、铂、铈、钕、钆、钷、钪、铊	通过口服给药途径毒性较低的元素（通常PDE较高并>500 ug/天 吸入和非口服途径需进行风险评估 钡、铬、铜、锂、钼、铈、锡

元素分析可采用原子吸收光谱法（AAS）、电感耦合等离子发射光谱法（ICP-OES）、电感耦合等离子质谱法（ICP-MS）等。

岛津 ICP-OES 全谱直读型电感耦合等离子体发射光谱仪具有分析省时高效、运行成本低、软件易用等特点。百万像素 CCD 实现真正的二维全谱数据获取；垂直放置的炬管可有效减少样品在炬管壁的吸附沉积；轴向、径向自动切换可实现低浓度和高浓度的同时分析，将高灵敏度和宽动态线性范围完美结合。



ICPMS-2030

岛津 ICPMS 采用独特的双模电子被增管检测器，具有最宽的动态线性范围，运行成本低，新开发的碰撞池大大降低了基体干扰，提高了传输效率，智能化软件标配诊断助手和方法开发助手，操作简单易于使用，是一款高性能金属元素分析利器，可以帮助客户大大提高分析速度和工作效率。

本节介绍了岛津 ICP、ICPMS 用于药包材中重金属元素检测的方案，供相关人员参考。

ICP-AES 测定生理盐水注射液包材浸出液中 6 种金属元素

摘要: 参考《化学药品注射剂与熟料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》与《2016年12月 化学药品与弹性体密封件相容性指导原则》，使用岛津公司ICPE-9820全谱直读型电感耦合等离子体发射光谱仪同时测定生理盐水注射液包材浸出液中Al、Mg、Ca、Si、Pb及Cd等多种金属元素含量，并通过加标回收率实验对方法进行验证。实验结果表明，该方法操作简单，定量准确，可满足药包材浸出液中6种金属元素的含量分析。

关键词: 药包材 浸出液 ICP-AES 金属元素

药品生产企业在选择及确认包装密封件时应以对药品的包装、储存、运输和使用中起到保护药品质量、实现给药目的为原则。

密封件生产商在进行配方设计和开发时，应依据相关的法律法规选择符合食品、医药品的配合体系和用量，并能确保密封件产品配方的一致性和生产加工工艺的稳定性；且其产品质量符合国家YBB标准或其他等同标准。密封件填料引入的元素或离子（如：Mg、Zn、Al、Si；及有害的Pb、Cd）会迁移到药品中，导致某些药物产生沉淀，

或产生潜在的安全性风险。

ICP-AES用于金属元素分析，具有灵敏度高、线性范围宽、测试速度快、可同时测定多元素等优点。本文参考《化学药品注射剂与熟料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》与《2016年12月 化学药品与弹性体密封件相容性指导原则》，使用岛津公司ICPE-9820全谱直读型电感耦合等离子体发射光谱仪同时测定了药包材浸出液中Al、Mg、Ca、Si、Pb、Cd等多种金属元素含量。

1 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPE-9820 全谱发射光谱仪

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿分别为塑料或玻璃材质，使用硝酸溶液（1+1）浸泡24小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验所用的HNO₃等试剂为优级纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品的前处理

样品：实验样品为生理盐水注射液包材。

材料提取试验提取介质的选择要充分考虑密封件配方成份的特点；包装容器系统提取试验的提取介质的选择要充分考虑药品的处方组成成份的特点。针对生理盐水注射液包材，提取介质采用 0.9%生理盐水。

采用提高温度条件下的加速提取，将生理盐水注射液包材截取 10×10 cm²，采用双蒸水冲洗后，浸泡于 20.0 mL 0.9%生理盐水，在高压灭菌锅内 121℃，60 min 加速提取。提

取液直接用于分析。同时进行加标回收实验。

1.4 仪器参数

表 1. 仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	炬管类型	雾化室	辅助气流速 (L/min)	等离子气流速 (L/min)	载气流速 (L/min)	高频频率 (MHz)	高频输出功率 (kW)
轴向	同心	标准	旋流	1.20	14.0	0.7	27.12	1.2

2. 结果与讨论

2.1 标准曲线溶液配制

配制介质为 0.9%生理盐水的 Al、Mg、Ca、Si、Pb、Cd 元素不同浓度标准溶液于 50 mL 容量瓶中，同时加入内标溶液 Y 和 In，浓度分别 1mg/L 及 10 mg/L，配制浓度如表 2 所示。Al、Cd 及 Si 选用 In (325.609 nm) 做内标校正，Ca、Pb 及 Mg 选用 Y (371.030 nm) 做内标校正。

表 2. 多元素标准溶液浓度及波长

元素	波长 (nm)	标准曲线浓度(mg/L)				
		Blank	STD1	STD2	STD3	STD4
Al	396.153	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00
Ca	396.847	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00
Cd	280.802	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00
Mg	280.270	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00
Pb	220.353	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00
Si	251.611	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00

2.2 部分元素标准曲线如下：

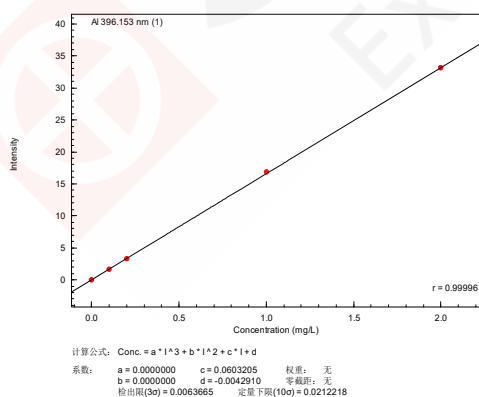


图 1 Al 元素的标准曲线

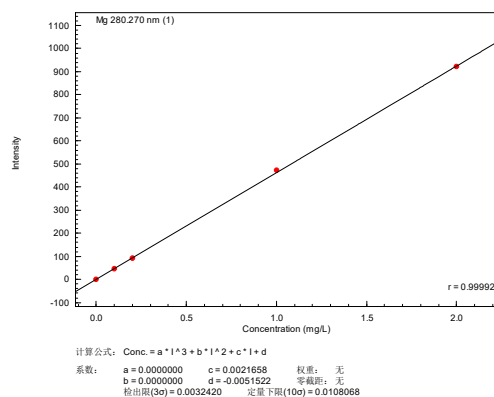


图 2 Mg 元素的标准曲线

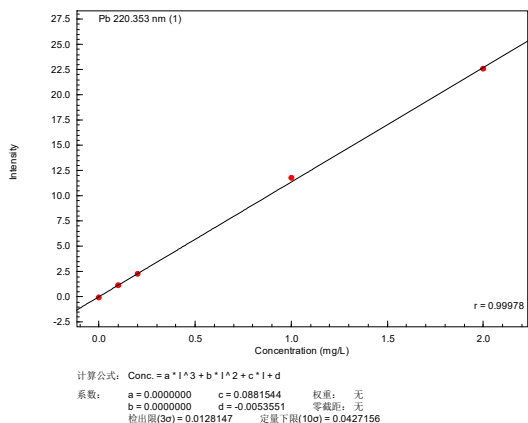


图 3 Pb 元素的标准曲线

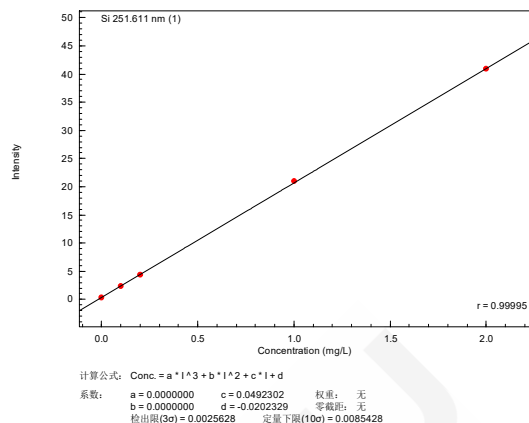


图 4 Si 元素的标准曲线

2.3 部分元素谱线轮廓

多元素同时分析时，因为发出的谱线数量非常多，所以谱线可能存在重叠（称为光谱干扰）。当样品中含多种组分并存在光谱干扰时，岛津ICPESolution软件具有独特的“最佳波长优化”功能，可根据各元素波长灵敏度和信噪比以及谱线间相互干扰情况，自动选择最佳波长。

Al 396.153 Best

条件1

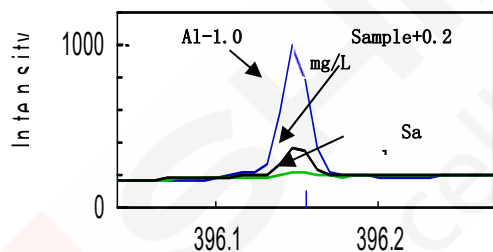


图 5 Al 元素谱峰

Ca 396.847 Best

条件1

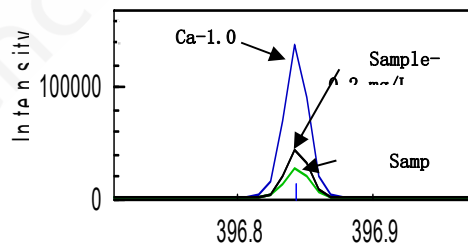


图 6 Fe 元素谱峰轮廓

Cd 228.802 Best

条件1

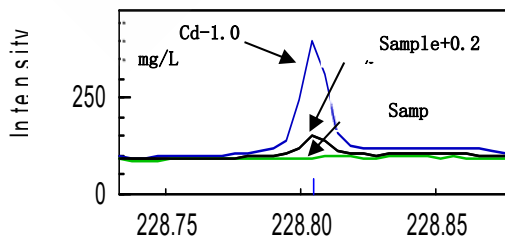


图 7 Cd 元素谱峰轮廓

Mg 280.270 Best

条件1

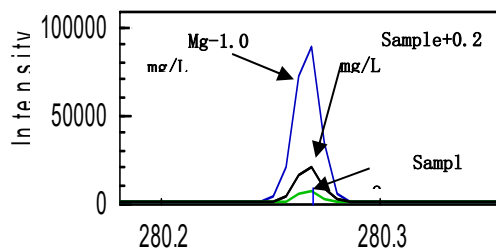


图 8 Mg 元素谱峰轮廓

2.4 样品分析及检出限

使用 ICPE-9820 直接测定生理盐水注射液包材浸出液中 Al、Mg、Ca、Si、Pb、Cd 等多种金属元素含量。对样品空白的分析元素进行 10 次测定，软件中设置[显示定量下限，标准曲线自动计算各元素的检出限 (3σ)。实验结果见表 3。

表 3.分析结果及加标回收率实验

元素	方法检出限 (mg/L)	测定结果 (mg/L)	加标值 (mg/L)	加标后测定值 (mg/L)	回收率 (%)	RSD (%)
Al	0.0063	0.04	0.20	0.234	96	0.22
Ca	0.0076	0.27	0.20	0.478	103	0.37
Cd	0.012	N.D.	0.20	0.201	100	0.95
Mg	0.0032	0.08	0.20	0.289	103	0.25
Pb	0.013	ND	0.20	0.196	98	0.84
Si	0.0026	0.37	0.20	0.560	92	0.28

注：N.D. 表示未检出

3. 结论

使用岛津公司 ICPE-9820 全谱直读型电感耦合等离子体发射光谱仪同时测定了生理盐水注射液包材浸出液中 Al、Mg、Ca、Si、Pb、Cd 等多种金属元素含量，分析结果加标回收率良好。该方法具有灵敏度高，检出限低(0.0026~0.012 mg/L)，精密度高(RSD%<0.95)，分析速度快，加标回收率准确 (92%~103%)，操作简单，可行度高等特点，可满足药包材中多种金属元素同时分析的要求。

ICP-AES 法测定灭菌水药包材中金属元素的含量

摘要: 参考《化学药品注射剂与熟料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》与《2016年12月 化学药品与弹性体密封件相容性指导原则》，使用岛津公司ICPE-9820全谱直读型电感耦合等离子体发射光谱仪同时测定灭菌水中Al、Mg、Ca、Si等多种金属元素，并通过加标回收率实验对方法进行验证，加标回收率为95~103%。实验结果表明，该方法操作简单，定量准确，可满足灭菌水药包材中金属元素的含量分析。

关键词: 药包材 灭菌水 ICP-AES 金属元素

灭菌水储存在药用包装袋中,药品生产企业在选择及确认包装密封件时应以对药品的包装、储存、运输和使用中起到保护药品质量、实现给药目的为原则。

如果药品包装袋已经属于合格的药材,只需要对药品包装袋储存溶液进行测试。通常塑料制品测试Al、Mg、Ca、Si四个元素。

ICP-AES用于金属元素分析,具有灵敏

度高、线性范围宽、测试速度快、可同时测定多元素等优点。本文参考《化学药品注射剂与熟料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》与《2016年12月 化学药品与弹性体密封件相容性指导原则》，使用岛津公司ICPE-9820全谱直读型电感耦合等离子体发射光谱仪同时测定灭菌水中Al、Mg、Ca、Si金属元素含量。

1 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPE-9820 全谱发射光谱仪

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿分别为塑料或玻璃材质,使用硝酸溶液(1+1)浸泡24小时后,用去离子水冲洗,干燥备用;实验所用的HNO₃等试剂为优级纯试剂,实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品的前处理

灭菌水可以直接测定,进行加标验证。

1.4 仪器参数

仪器工作条件如表 1 所示。

表 1. 仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	炬管类型	雾化室	辅助气流速 (L/min)	等离子气流速 (L/min)	载气流速 (L/min)	高频频率 (MHz)	高频输出功率 (kW)
轴向	同心	标准	旋流	1.20	14.0	0.7-	27.12	1.2

2. 结果与讨论

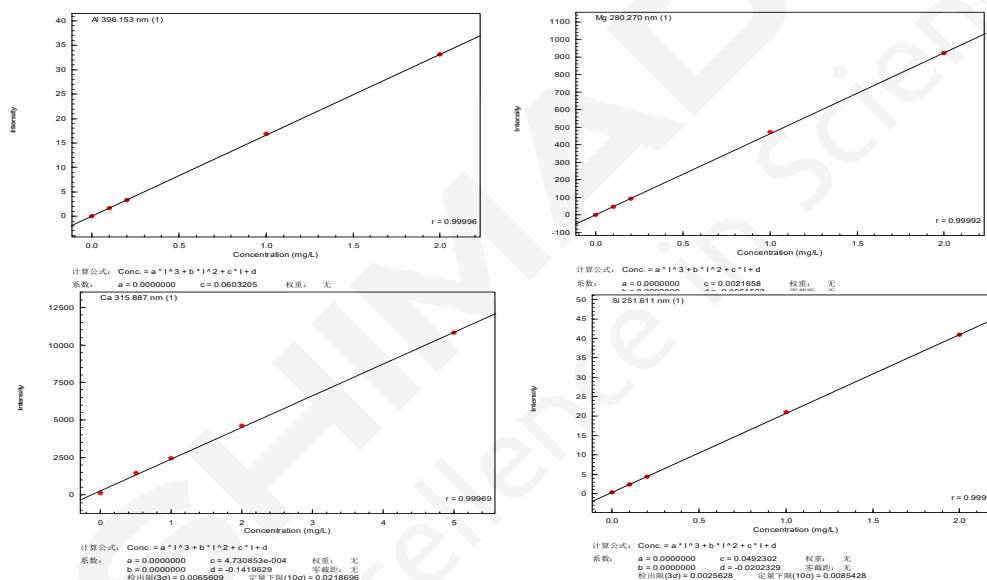
2.1 标准曲线溶液配制

配制介质为 1%硝酸配置 Al、Mg、Ca、Si 元素不同浓度标准溶液于 50 mL 容量瓶中，配制浓度如表 2 所示。

表 2. 多元素标准溶液浓度及波长

元素	波长 (nm)	标准曲线浓度(mg/L)				
		Blank	STD1	STD2	STD3	STD4
Al	396.153	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00
Ca	315.887	0.00	0.50	1.00	2.00	5.00
Mg	280.270	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00
Si	251.611	0.00	0.10	0.20	1.00	2.00

2.2 部分元素标准曲线如下：



2.3 部分元素谱线轮廓

多元素同时分析时，因为发出的谱线数量非常多，所以谱线可能存在重叠（称为光谱干扰）。当样品中含多种组分并存在光谱干扰时，岛津ICPESolution软件具有独特的“最佳波长优化”功能，可根据各元素波长灵敏度、信噪比以及谱线间相互干扰情况，自动选择最佳波长。

Al 396.153 Best

条件1

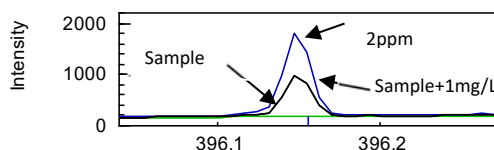


图 5 Al 元素谱峰轮廓图

Ca 315.887 Best

条件1

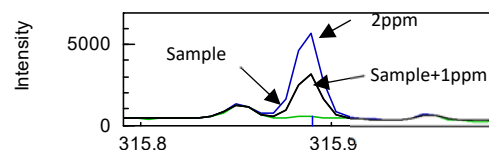


图 6 Ca 元素谱峰轮廓图

Mg 280.270 Best

条件1

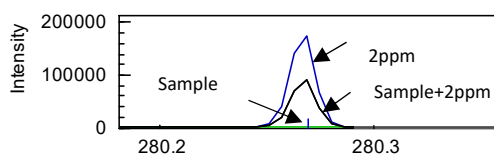


图 7 Mg 元素谱峰轮廓图

Si 251.611 Best

条件1

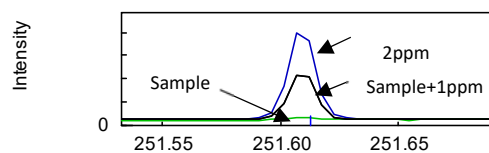


图 8 Si 元素谱峰轮廓图

2.4 样品分析及检出限

使用 ICPE-9820 直接测定灭菌水中 Al、Mg、Ca、Si 金属元素含量。对样品空白的分析元素进行 10 次测定，软件中设置[显示定量下限，标准曲线自动计算各元素的检出限 (3σ)。实验结果见表 3。

表 3. 灭菌水分析及加标回收率实验

元素	方法检出限 (mg/L)	测定结果 (mg/L)	RSD (%)	加标值(mg/L)	加标后测定值 (mg/L)	回收率 (%)
Al	0.0063	N.D.	--	0.20	0.206	103
Ca	0.0076	N.D.	--	1.00	0.951	95.1
Mg	0.0032	N.D.	--	0.20	0.202	101
Si	0.0026	0.05	6.28	0.20	0.248	97

注：N.D.表示未检出

3. 结论

使用岛津公司 ICPE-9820 全谱直读型电感耦合等离子体发射光谱仪同时测定了灭菌水中 Al、Mg、Ca、Si 金属元素含量，加标回收率为 95~103%。该方法具有灵敏度高，检出限低，精密度高，分析速度快，操作简单，可行度高等特点，可满足药包材中多种金属元素同时分析的要求。

ICPMS 测定药用塑料包装材料中的可浸出金属元素含量

摘要: 本文参考欧洲药典新通则 2.4.35, 使用电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS) 对药用塑料包装材料中可浸出金属元素含量进行了测试。该方法操作简单, 分析速度快, 灵敏度高, 可以对多种元素含量进行同时测定。各元素不同浓度加标回收率在 86~114% 之间, 满足 70~150% 的回收率要求, 各元素连续 6 次 0.5 倍限值浓度加标样品测定结果 RSD 小于 2.0%。

关键词: ICPMS-2030 系列 药用塑料 浸出 欧洲药典

药用包装材料有玻璃、塑料、金属等多种材质, 其中塑料材料因具有包装牢固、容易封口、色泽鲜艳、透明美观、重量轻、携带方便、价格低廉等优点, 在药物制造中得到广泛使用。随着科技的发展, 众多材料被应用到各种药物的包装过程中, 药包材的安全性日益引起人们的关注, 尤其是被广泛应用的塑料药包材。金属元素杂质含量一直是药物生产过程中需要控制的指标, 为了药物安全, 迁移量会直接影响用药的安全性, 因此在《欧洲药典新通则 2.4.35 Extractable

elements in plastic materials for pharmaceutical use》征求意见稿中, 规定了用于制造药用容器的塑料中的 10 种可浸出元素的测试方法。

本文使用岛津 ICPMS-2030 系列电感耦合等离子体质谱仪, 参考欧洲药典新通则 2.4.35 测定了某塑料包装材料中 10 种可浸出金属元素的含量, 验证了岛津 ICP-MS 在药用塑料包装材料可浸出金属元素测定中的适用性。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS - 2030 系列电感耦合等离子体质谱仪。

1.2 仪器参数

ICP-MS 仪器分析条件见表 1。

表 1. ICP-MS 分析条件

参数	参数设定	参数	参数设定
高频功率	1.20 kW	等离子体气流速	9.0 L/min
辅助气流速	1.10 L/min	载气流速	0.70 L/min
炬管类型	Mini 炬管	雾化器	同心雾化器
雾化室	旋流	雾化室温度	5 °C
采样深度	5.0 mm	高频频率	27.12 MHz
碰撞气体	He	碰撞气流速	6 mL/min
池电压	-21 V	能量过滤器电压	7.0 V

1.3 样品前处理

取PET材质的药用塑料瓶，裁剪至最大直径小于1 cm的碎片，称取碎片约40 g置于200 mL洁净的烧杯中，添加100 mL 0.1 mol/L的盐酸后，使用洁净的培养皿盖住烧杯，一起置于压力蒸汽灭菌器（上海博迅实业有限公司）中，121 °C保持60 min 后自然冷却至室温。移取5 mL浸提液至15 mL离心管，移取0.5 mL HNO₃（优级纯）、0.2 mL HCl（优级纯）加入离心管后使用浸提液定容至10 mL，即为待测溶液。同法制备样品空白及加标样品。

2. 结果与讨论

2.1 标准曲线溶液配制

各元素限值浓度如表2所示，配制限值 0.5倍、1倍、1.5倍、2倍浓度的混合标准溶液。内标元素⁹Be、⁴⁵Sc、⁷²Ge、¹¹⁵In、²⁰⁹Bi浓度为100 µg/L，采用内标组件在线添加。

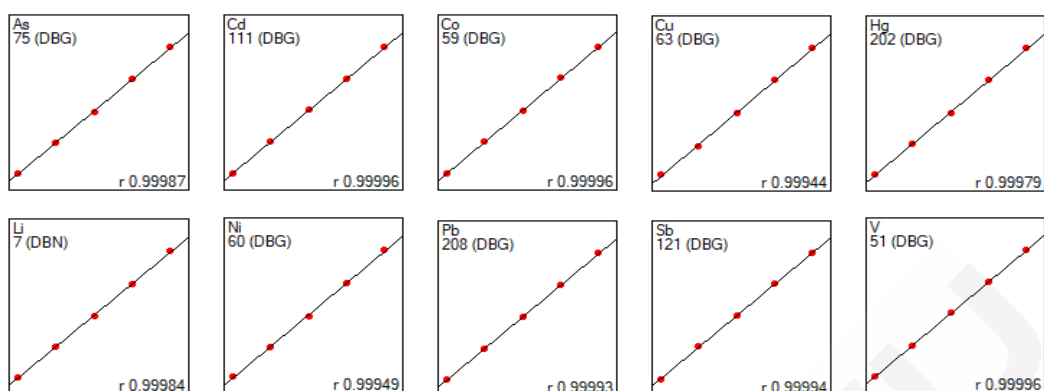
表 2. 元素限值信息

元素	ICHQ3D 分类	元素限值浓度 J (µg/L)
Cd	1	10
Pb	1	10
As	1	10
Hg	1	10
Co	2A	10
V	2A	10
Ni	2A	10
Li	3	300
Sb	3	100
Cu	3	300

表 3. 标准溶液浓度及分析质量数

元素	质量数 (amu)	内标	标准曲线浓度(µg/L)				
			STD1	STD2	STD3	STD4	STD5
Cd	111	¹¹⁵ In	0.00	5.00	10.0	15.0	20.0
Pb	208	²⁰⁹ Bi	0.00	5.00	10.0	15.0	20.0
As	75	⁷² Ge	0.00	5.00	10.0	15.0	20.0
Hg	202	²⁰⁹ Bi	0.00	5.00	10.0	15.0	20.0
Co	59	⁷² Ge	0.00	5.00	10.0	15.0	20.0
V	51	⁴⁵ Sc	0.00	5.00	10.0	15.0	20.0
Ni	60	⁷² Ge	0.00	5.00	10.0	15.0	20.0
Li	7	⁹ Be	0.00	150	10.0	450	600
Sb	121	¹¹⁵ In	0.00	50.0	10.0	150	200
Cu	63	⁷² Ge	0.00	150	300	450	600

2.2 元素标准曲线



2.3 样品测定结果及加标回收率

按照实验方法，对空白溶液重复测定 11 次，取 3 倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限。使用 ICPMS-2030 系列测定了药用塑料包装材料浸出液中金属元素含量，并进行 0.5 J、1 J、1.5J 浓度的加标回收试验，其中 J 表示限值浓度，结果见表 4。

表 4. 样品测定结果及各浓度加标回收率

#	元素	检出限 ($\mu\text{g/L}$)	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)			测定结果精密度 (%)
				0.5J	1J	1.5J	0.5J
1	Cd	0.001	0.05	91	91	91	1.7
2	Pb	0.002	1.50	95	94	99	1.1
3	As	0.02	0.44	99	101	100	0.9
4	Hg	0.02	0.16	99	93	96	1.8
5	Co	0.08	45.7	96	92	96	0.7
6	V	0.06	1.75	93	97	96	0.8
7	Ni	0.21	20.3	114	104	103	1.0
8	Li*	0.002	3.40	98	99	100	0.7
9	Sb	0.03	66.7	93	91	90	1.1
10	Cu	0.06	15.5	86	97	96	1.0

注：1、N.D.表示未检出；2、*表示采用非碰撞模式测定。

2.4 精密度考察

配制 6 份 0.5 倍各元素限值浓度的加标样品，连续测定后计算测定结果的 RSD (%)，结果见表 4。

3. 结论

本文使用岛津 ICPMS-2030 系列电感耦合等离子体质谱仪测定了塑料药包材中可浸出元素的含量，验证了岛津 ICP-MS 在药用塑料包装材料可浸出金属元素测定中的适用性。各元素不同浓度加标回收率在 86~114% 之间，满足 70~150% 的回收率要求，各元素连续 6 次 0.5 倍限值浓度加标样品测定结果 RSD 小于 2.0%，该方法操作简便、分析速度快，灵敏度高，适用于塑料药包材中可浸提金属元素含量的测试。



ICPMS 测定一次性使用重力输液式输液器中重金属元素的残留量

摘要: 本文参考 GB 8368-2018 《一次性使用输液器 重力输液式》标准, 使用岛津 ICPMS-2030 型电感耦合等离子体质谱仪测定了一次性使用重力输液式输液器中铬、铜、镉、锡、钡、铅 6 种重金属元素含量。实验结果表明, 各元素的相关系数 $r > 0.9997$, 测定结果准确, 加标回收率在 94~105% 之间, 方法的精密度良好, $RSD < 3.0\%$, 该方法适用于一次性重力输液式输液器中多元素含量的测定。

关键词: 一次性使用重力输液式输液器 重金属元素 ICPMS-2030

一次性重力输液式输液器是主要用于静脉输液、建立静脉与药液之间通道的常用一次性耗材。该输液器若在生产过程中不慎引入重金属, 比如汞、镉、铅、铬、铜、锡和钡等一些具有较强生物毒性的重金属元素, 它们将随着药液一同进入人体, 重金属会和人体中的蛋白质、酶等发生化学作用, 使其失去活性, 或积聚在人体器官中, 引发慢性中毒。因此, 在一次性使用重力输液式输液器质量标准制定及质量控制过程中, 有必要进行重金属元素的测定。

国家标准 GB 8368-2018 《一次性使用输

液器 重力输液式》中对元素铬、铜、镉、锡、钡、铅(浸提液中总金属含量不超过 $1 \mu\text{g/mL}$, 镉含量不超过 $0.1 \mu\text{g/mL}$) 采用的主要测定方法为原子吸收法, 该方法操作复杂, 测定周期长, 因此建立一种简便、快速、准确的重金属元素测定方法具有十分重要的意义。本文建立了运用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS) 同时测定一次性使用重力输液式输液器中铬、铜、镉、锡、钡、铅 6 种重金属元素的方法, 该方法简便、快速、准确, 可用于一次性使用重力输液式输液器的质量控制。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS-2030 电感耦合等离子体质谱仪 蠕动泵

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿分别为塑料或玻璃材质, 使用硝酸溶液 (1+1) 浸泡 24 小时后, 用去离子水冲洗, 干燥备用; 实验所用 HNO_3 为优级纯试剂, 实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品前处理

取一次性重力输液式输液器, 将其与一个装有 $1\% \text{HNO}_3$ 溶液 250 mL 的干净烧杯、蠕动泵连成一循环系统, 将烧杯至于加热器上进行加热, 维持温度为 $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$, 以 1L/h 的速

度使之循环2h。收集全部浸提液放置室温，摇匀，待测。同法制备空白溶液。

1.4 仪器参数

ICP-MS 仪器分析条件见表 1。

表 2 ICP-MS 分析条件

参 数	参数设定	参 数	参数设定
高频功率	1.20 kW	等离子体气流速	8.0 L/min
辅助气流速	1.10 L/min	载气流速	0.70 L/min
炬管类型	Mini 炬管	雾化器	同心雾化器
雾化室	旋流	雾化室温度	5°C
采样深度	5.0 mm	高频频率	27.12 MHz
碰撞气体	He	碰撞气流速	6 mL/min
池电压	-21 V	能量过滤器电压	7.0 V

2. 结果与讨论

2.1 标准曲线溶液配制

配制介质为1% (V/V) HNO₃的Cr、Cu、Cd、Sn、Ba、Pb混合系列标准溶液于100 mL容量瓶中，配制溶液浓度如表2所示。内标元素⁴⁵Sc浓度为500 µg/L、¹⁰³Rh和¹⁶⁵Ho浓度均为50 µg/L，采用在线添加内标。

表 2. 元素标准溶液浓度及质量数

元素	质量数	标准曲线浓度(µg/L)				
		STD1	STD2	STD3	STD4	STD5
Cr	53	0.00	0.50	1.0	5.0	10
Cu	65	0.00	0.50	1.0	5.0	10
Cd	111	0.00	0.50	1.0	5.0	10
Sn	120	0.00	0.50	1.0	5.0	10
Ba	137	0.00	0.50	1.0	5.0	10
Pb	208	0.00	0.50	1.0	5.0	10

注：所有元素均采用氦气碰撞模式

2.2 各元素标准曲线如下

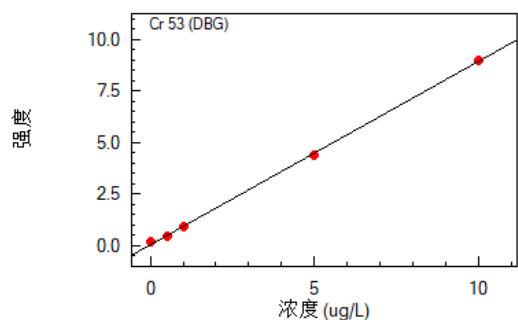


图 1. Cr 元素的标准曲线 $r=0.99979$

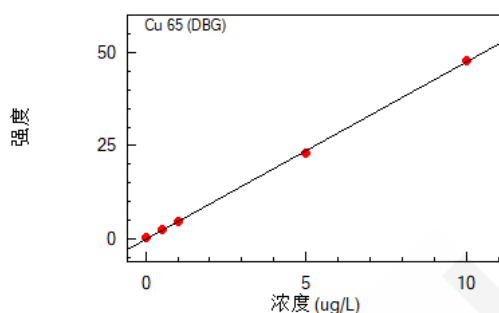


图 2. Cu 元素的标准曲线 $r=0.99975$

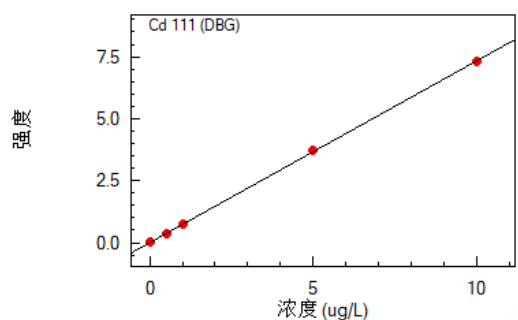


图 3. Cd 元素的标准曲线 $r=0.99998$

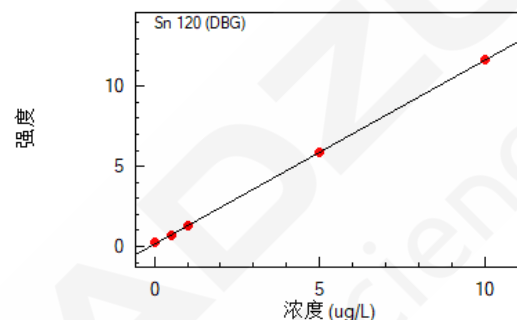


图 4. Sn 元素的标准曲线 $r=0.99994$

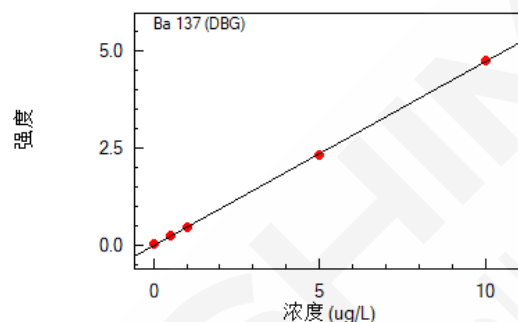


图 5. Ba 元素的标准曲线 $r=0.99986$

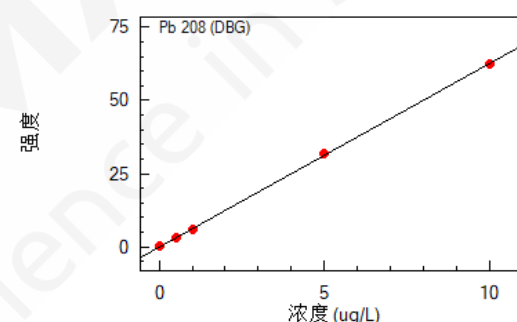


图 6. Pb 元素的标准曲线 $r=0.99996$

2.3 样品分析结果及加标回收率

将一次性重力式输液器按照前处理方法处理后，使用ICPMS-2030的碰撞模式直接测定样品中多种元素含量。对曲线空白的分析元素进行11次测定，软件中设置[显示定量下限]，标准曲线自动计算各元素的仪器检出限 (3σ)，根据样品前处理方法换算成相应的方法检出限。并对样品进行加标回收实验验证方法准确性，实验结果见表3。

表 3. 样品分析结果及加标回收率

元素	内标	分析结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标浓度 ($\mu\text{g/L}$)	加标后测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	RSD(n=3) (%)	回收率 (%)	方法检出限 ($\mu\text{g/L}$)
Cr	^{45}Sc	ND	2.0	1.98	1.96	99	0.04
Cu	^{45}Sc	ND	2.0	2.01	1.01	100	0.009
Cd	^{103}Rh	ND	2.0	2.01	0.56	100	0.002
Sn	^{165}Ho	3.34	2.0	5.22	3.53	94	0.07
Ba	^{165}Ho	ND	2.0	2.10	1.49	105	0.01
Pb	^{165}Ho	ND	2.0	2.07	1.13	104	0.007

备注：ND 未检出；

2.4 方法精密度实验

为了验证本方法的重复性，取6份同样的样品，分别向样品中加入含各元素 $2\mu\text{g/L}$ 的标准溶液，计算出6份样品加标测定结果的RSD值，确定方法的精密度都小于3%，其结果见表4。

表 4 样品加标样测定结果和精密度

元素	加标样 (测定结果 ($\mu\text{g/L}$))						RSD (%)
	1#样品	2#样品	3#样品	4#样品	5#样品	6#样品	
Cr	1.92	1.95	1.95	2.00	2.06	1.96	2.44
Cu	2.01	2.04	2.04	1.90	2.04	2.05	2.91
Cd	1.95	2.02	1.97	1.99	1.90	1.93	2.13
Sn	5.13	5.16	5.24	5.29	5.26	5.33	1.46
Ba	2.19	2.20	2.21	2.14	2.24	2.23	1.58
Pb	2.12	2.12	2.12	2.13	2.06	2.12	1.14

3. 结论

参考GB 8368-2018《一次性使用输液器 重力输液式》标准，采用电感耦合等离子体质谱仪ICPMS-2030对一次性使用重力输液式输液器中重金属元素进行测定，较之于标准规定的原子吸收法，该方法操作简单、分析速度快、灵敏度高、准确度高，可用于一次性使用重力输液式输液器中多元素含量的测定。



本公司三条工厂获得 ISO 认证

JQA-0376

⊕ 岛津企业管理 (中国) 有限公司/岛津 (香港) 有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

北京

北京市朝阳区朝外大街16号中国人寿大厦14层
邮政编码: 100020
电话: (010)8525-2310/2312 传真: (010)8525-2531

沈阳

沈阳市青年大街167号北方国际传媒中心11层
邮政编码: 110016
电话: 024-23255577 传真: (024)2325-5577

西安

西安市锦业一路56号研祥城市广场A座501
邮政编码: 710065
电话: 029-62737878 传真: (029) 6273-7879

乌鲁木齐

乌鲁木齐市中山路339号中泉广场14H座
邮政编码: 830002
电话: (0991)230-6271/6272 传真: (0991)230-6273

郑州

郑州市中原路220号裕达国际贸易中心A座20层2011室
邮政编码: 450007
电话: (0371)8663-2981/2983 传真: (0371)8663-2982

上海

上海市徐汇区宜州路180号华鑫慧享城B2栋
邮政编码: 200233
电话: (021)3419-3888 传真: (021)3419-3666

成都

成都市锦江区创意产业商务区三色路38号博瑞·创意成都写字楼
B座12层
邮政编码: 610063
电话: (028)8619-8421/8422 传真: (028)8619-8420

南京

南京市鼓楼区汉中中路2号亚太商务楼27层B座
邮政编码: 210005
电话: (025)8689-0258 传真: (025)8689-0237

重庆

重庆市渝中区长滨路2号来福士A座601
邮政编码: 400011
电话: (023)6380-6057 传真: (023)6380-6551

武汉

武汉市武昌区临江大道96号武汉万达中心31层3112室
邮政编码: 430060
电话: (027) 5908-0488 传真: (027) 5908-0470

广州

广州市天河区高唐路230号广电智慧大厦
邮政编码: 510656
电话: (020) 3718-3888 传真: (020) 3718-3804

昆明

昆明市青年路432号天恒大酒店 908室
邮政编码: 650021
电话: (0871)6315-2986/2987 传真: (0871)6315-2991

深圳

深圳市福田区天安数码城天展大厦1楼 F2.6-1C
邮政编码: 518040
电话: (0755)8340-2852 传真: (0755)8389-3100

香港

香港九龙尖沙咀海洋中心1028室
SUITE 1028, OCEAN CENTRE, HARBOUR CITY,
TSIM SHA TSUI, KOW LOON, HONG KONG
电话: (00852)2375-4979 传真: (00852)2199-7438

用户服务热线电话: 800-8100439
400-6500439

本产品样本所宣传的内容, 以本版本为准
样本中的试验数据除注明外为本公司的试验数据

日本总公司工厂已通过ISO质量·环境管理体系的认证

注: 此样本所有信息仅供参考, 如有变动恕不另行通知