

GCMS 法测定甲磺酸盐类药物中甲磺酸烷基酯类杂质含量

GCMS-529

摘要：本文利用岛津 GCMS-QP2020 NX 气相色谱 - 质谱联用仪，建立了甲磺酸盐类药物中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯两种甲磺酸烷基酯类杂质的检测方法。在 5~80 ng/mL 浓度范围内，甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯线性关系良好，相关系数达到 0.9999 以上，仪器检出限在 0.28~0.85 ng/mL 之间。取浓度为 10 ng/mL 的标准品溶液连续进样 7 针，甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯峰面积 RSD 均小于 4%。加标实验中，回收率在 94.30%~110.00% 之间。该方法简单方便，可满足甲磺酸盐类药物中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯两种甲磺酸烷基酯类杂质的检测。

关键词：气相色谱 - 质谱联用仪 甲磺酸烷基酯 基因毒性杂质

技术特点：

- ❖ 采用溶剂萃取，前处理操作更加简单方便。
- ❖ 使用液体进样结合 GCMS 法同时测定甲磺酸盐类药物中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯。

磺酸盐药品是化学合成药品中的一大类，由于药物与磺酸成盐后具有溶解度增加、溶解速率加快、稳定性增强、引湿性降低以及晶型更稳定等优点。因此，通过与磺酸成盐是一种提高有机弱碱性药物成药性的重要手段。

甲磺酸烷基酯类杂质存在于制药过程中，可能是由于剩余原料或甲磺酸（通常作为药物分子的抗衡离子）与甲醇或乙醇（通常作为生产过程中溶剂）反应而生成。磺酸烷基酯杂质是一类基因毒性杂质，能够或可能造成对 DNA 的危害。欧洲药品管理局要求基因

毒素每日摄入限量为 1.5 μg 。在药物生产的过程中这些基因毒素的含量要控制在小于等于 2 $\mu\text{g/g}$ 。

目前甲磺酸盐类药物中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯的检测方法有衍生结合顶空 -GCMS 法或利用 GCMSMS 直接检测。本文参考国家药品监督管理局发布的《气相色谱质谱法检测甲磺酸伊马替尼片中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯》，建立了甲磺酸盐类药物中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯两种甲磺酸烷基酯的检测方法。本方法灵敏度高，重复性好，能够满足该标准的检测要求。

实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2020 NX 气相色谱 - 质谱联用仪

1.2 分析条件

色 谱 柱：	SH-PolarWax, 30 m×0.25 mm× 0.25 μm
柱 温 程 序：	80°C (5 min)_20°C /min_180°C _40°C /min_220°C (9 min)
进 样 口 温 度：	230°C
进 样 方 式：	分流进样
分 流 比：	5:1
进 样 量：	1 μL
载气控制方式：	恒压方式
压 力：	65.2 kPa
离 子 化 方 式：	EI
离 子 源 温 度：	230°C
色 谱 质 谱 接 口 温 度：	230°C
检 测 器 电 压：	调谐电压 +0.5 kV
采 集 模 式：	SIM, 离子信息见表 1

■ 样品前处理

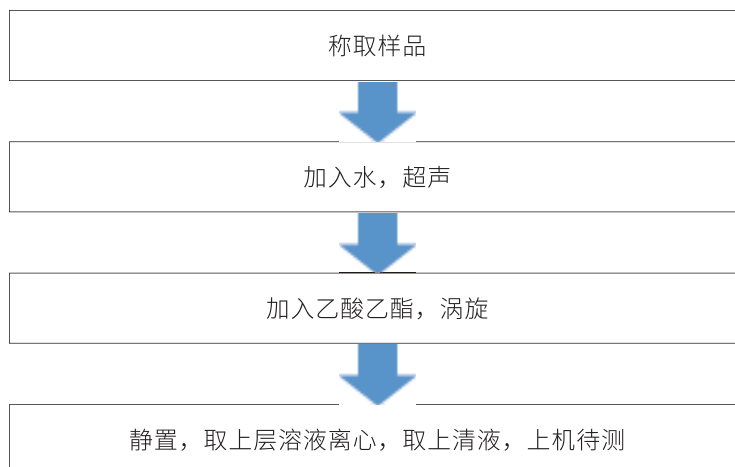


图 1 前处理流程图

■ 结果与讨论

3.1 甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯标准溶液色谱图

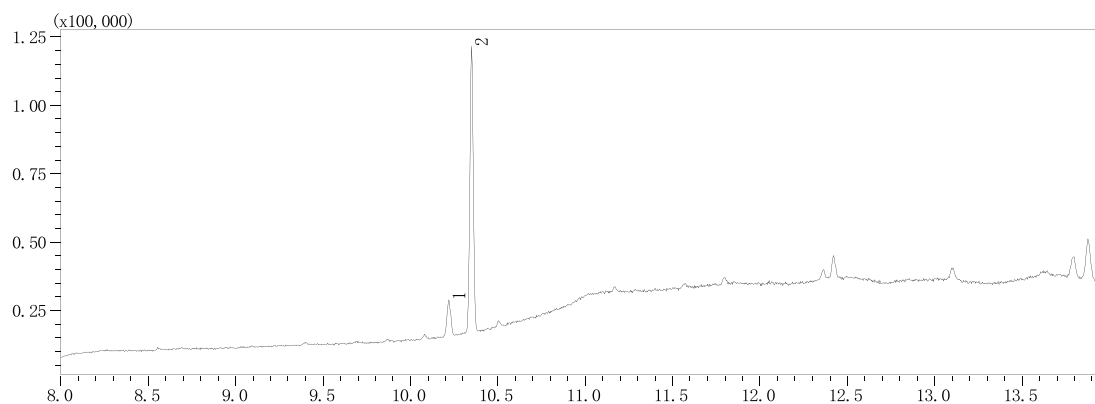


图 2 甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯标准溶液色谱图 (30 ng/mL)

表 1 甲磺酸烷基酯各组分信息

No.	化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	定性离子 (m/z)
1	甲磺酸甲酯	Methyl methanesulfonate	66-27-3	10.231	80	79
2	甲磺酸乙酯	Ethylmethanesulfonate	62-50-0	10.362	109	79

3.2 标准曲线和检出限

分别配制 5、10、20、30、40、80 ng/mL 的甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯混合标准溶液，取 1 μ L 进样，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标拟合标准曲线，两种甲磺酸烷基酯标准曲线如图 3 所示，线性相关系数见表 2。质量色谱图见图 4。以浓度为 5 ng/mL 标准混合溶液进样分析，以 3 倍信噪比计算两种甲磺酸烷基酯检出限，两种化合物线性相关系数及检出限如表 2 所示。

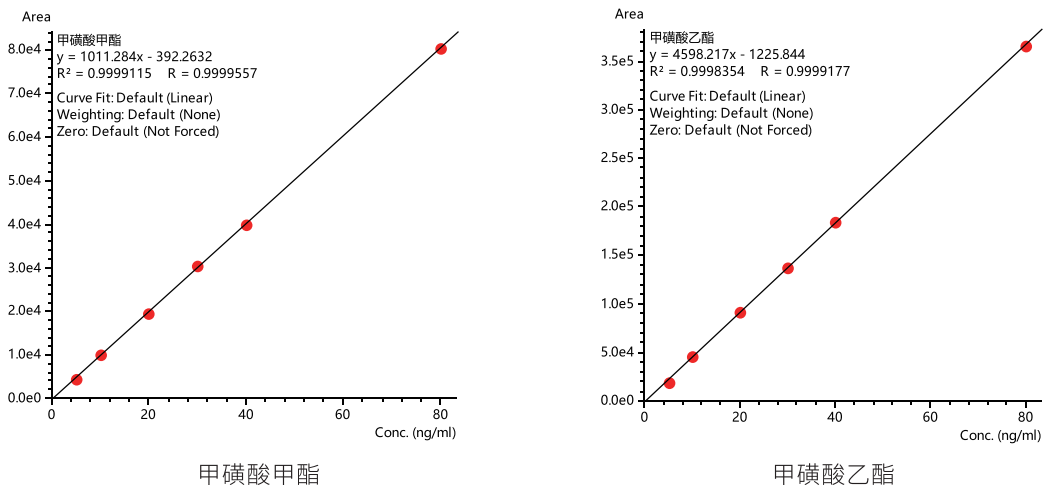


图 3 甲磺酸烷基酯标准曲线

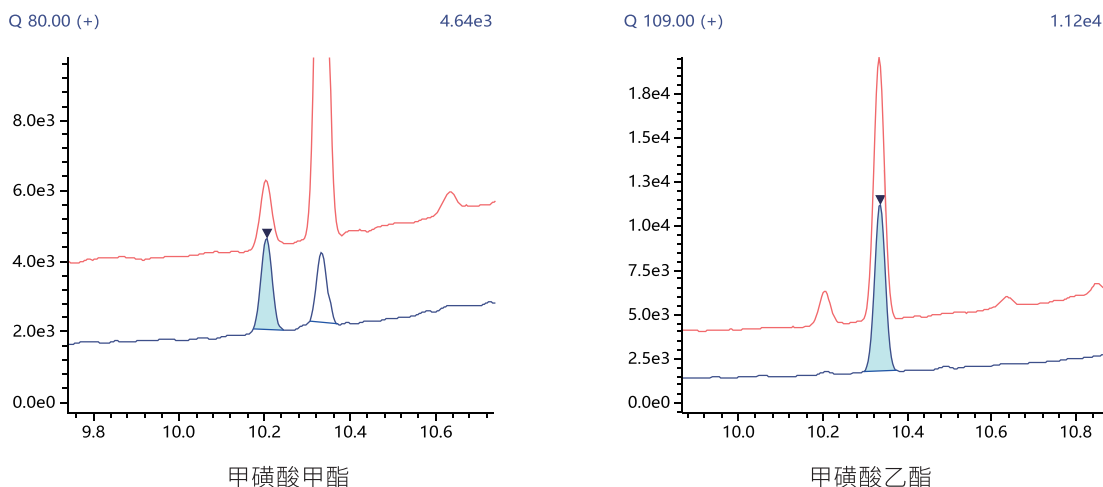


图 4 甲磺酸烷基酯标准品溶液质量色谱图 (10 ng/mL)

表 2 甲磺酸烷基酯相关系数及检出限

No.	化合物名称	相关系数 (R)	检出限 (ng/mL)
1	甲磺酸甲酯	0.99996	0.85
2	甲磺酸乙酯	0.99992	0.28

3.3 重复性实验

取 10 ng/mL 标准品混合溶液，连续进样 7 次，考察仪器的重复性，测定结果见表 3。

表 3. 两种甲磺酸烷基酯重复性结果 (n=7)

No.	化合物名称	浓度 10 ng/mL							RSD (%)
		峰面积 1	峰面积 2	峰面积 3	峰面积 4	峰面积 5	峰面积 6	峰面积 7	
1	甲磺酸甲酯	5060	4794	4642	4573	4629	4803	4801	3.44
2	甲磺酸乙酯	18389	18117	18257	17880	17544	17579	17280	2.31

3.4 加标回收率

对甲磺酸伊马替尼片药物样品，其中未检出甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯，将甲磺酸伊马替尼片样品进行 0.5 mg/kg 浓度加标实验，按照上述前处理方法处理后上机，平行 6 份样品考察回收率和 RSD，具体结果如下：0.5 mg/kg 添加浓度的加标回收率在 94.3%~110.0% 之间，RSD 在 1.22%~5.02% 之间，样品加标回收率结果见表 4。

表 4 样品加标回收率测定结果

No.	化合物名称	0.5 mg/kg	
		平均回收率 (%)	RSD (%)
1	甲磺酸甲酯	94.3	5.02
2	甲磺酸乙酯	110.0	1.22

3.5 实际样品检测结果

某市售甲磺酸伊马替尼片药物，按照前处理流程进行提取，上机分析。该样品色谱图见图 5，样品中未检测到甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯。

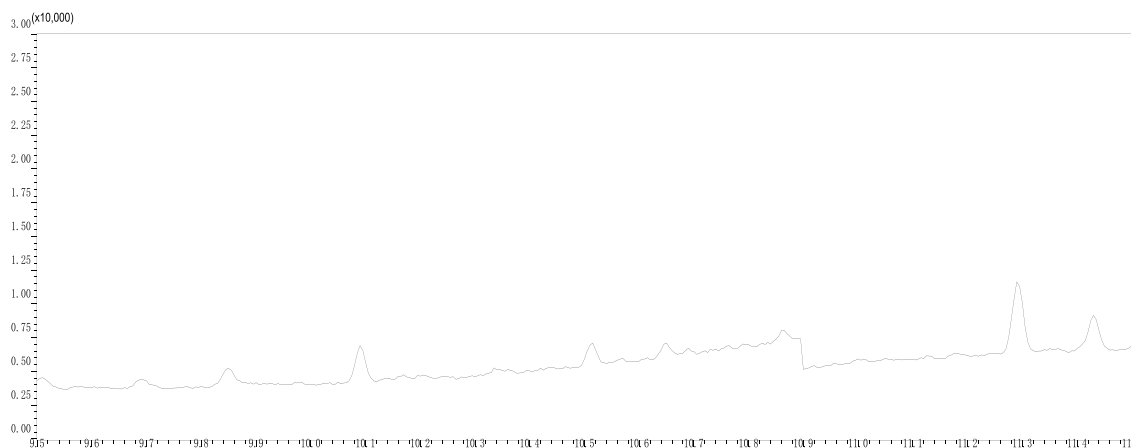


图 5 样品色谱图

■ 结论

本方法采用岛津 GCMS-QP2020 NX 气相色谱 - 质谱联用仪，建立了甲磺酸盐类药物中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯两杂质含量的检测方法。在 5~80 ng/mL 浓度范围内，甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯线性关系良好，相关系数达到 0.9999 以上，取浓度为 10 ng/mL 的标准品溶液连续进样 7 针，甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯峰面积 RSD 均小于 4%。加标实验中，甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯回收率在 94.30%~110.00% 之间。该方法简单方便，可满足甲磺酸盐类药物中甲磺酸甲酯和甲磺酸乙酯两种甲磺酸烷基酯类杂质的检测。

岛津应用云

