

顶空 - 气相色谱法测定容器类药包材中环氧乙烷残留量

GC-252

摘要: 本文使用 Nexis GC-2030 结合 HS-20 NX 顶空进样器建立了容器类药包材中环氧乙烷的定量分析方法, 并使用 GCMS 进行定性验证。预灌封注射器样品中吸入标示装量的纯水, 按药包材环氧乙烷测定法公式稿中方法二提取后, 上机分析。结果表明, 在 0.4~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度范围内, 环氧乙烷标准曲线的线性相关系数 R 为 0.9994, 线性关系良好。对照品溶液重复进样 6 次, 峰面积相对标准偏差为 2.84%。对容器类药包材样品进行加标回收实验, 加标平均回收率在 100.5%~104.8% 之间。该方法操作简单, 结果准确, 可用于容器类药包材中环氧乙烷残留量的测定。

关键词: 气相色谱仪 容器类药包材 环氧乙烷

技术特点:

- ❖ 参考 4209 药包材环氧乙烷测定法, 使用 GC 进行定量分析, GCMS 定性验证。
- ❖ 以保留时间结合目标物标准质谱图对环氧乙烷定性验证, 结果准确。

环氧乙烷 (EO) 是一种良好的灭菌剂, 具有低腐蚀性、无残留气味、高穿透性等特点, 常用于预灌封注射器组合件、滴眼剂瓶等药包材的灭菌。环氧乙烷同时是一种中枢神经抑制剂、刺激剂和致癌物质。1994 年, 国际癌症研究机构公布的致癌物清单中, 已将环氧乙烷划分为 1 类致癌物。基于此, 《国家药包材标准》2015 年版中 YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件 (带注射针)》规定环氧乙烷残留量不得高于 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2023 年 1 月, 国家药典委员会发布了 4209《药包

材环氧乙烷测定法》公示稿, 与现行国家药包材标准中收录的环氧乙烷测定方法 YBB00242005-2015《环氧乙烷残留量测定法》比较, 在原有外标法 (第一法) 和标准曲线法 (第二法) 基础上, 增加了气质联用色谱法 (第三法), 用于环氧乙烷定性验证。

本文参考 4209《药包材环氧乙烷测定法》公示稿, 利用岛津 HS-20 NX 结合 Nexis GC-2030 和 GCMS-QP2020 NX 建立了容器类药包材中环氧乙烷残留量的定量定性分析方法。该方法灵敏度高、结果准确, 满足并优于该标准的要求。

实验部分

1.1 仪器

顶空自动进样器: HS-20 NX
气相色谱仪: Nexis GC-2030
气相色谱质谱联用仪: GCMS-QP2020 NX

1.2 顶空分析条件

恒温炉温度: 60°C	样品瓶恒温时间: 40 min
样品流路温度: 80°C	样品瓶加压压力: 50 kPa
传输线温度: 100°C	进样量: 1 mL

1.3 GC 分析条件

色谱柱: SH-624, 30 m \times 0.25 mm \times 1.4 μm
柱温程序: 50°C (10 min)_30°C /min_200°C (7 min)

进样口温度：200℃	载气控制方式：恒线速度
进样方式：分流进样，分流比 10:1	检测器：FID
进样量：1 μL	检测器温度：250℃
载气：氮气	空气流量：200 mL/min
色谱柱流量：1.5 mL/min	氢气流量：32 mL/min

1.4 GCMS 分析条件

色谱柱：SH-I-624Sil MS, 30 m×0.25 mm×1.4 μm	
柱温程序：35℃ (10 min)_30℃ /min_220℃ (1 min)	
柱温程序：分流进样，分流比 20:1	离子化方式：EI
进样量：1 mL	离子源温度：230℃
载气：氦气	色谱质谱接口温度：240℃
色谱柱流量：1 mL/min	检测器电压：调谐电压+0.1 kV
载气控制方式：恒线速度	采集模式：SCAN, m/z: 29-300

■ 样品前处理

预灌封注射器样品中吸入标示装量的水，在 37℃ ±1℃ 条件下恒温 1 小时得到供试品溶液，取 5 mL 供试品溶液于 20 mL 顶空瓶中，压盖密封后上机分析。

■ 结果与讨论

3.1 标准品色谱图

环氧乙烷对照品溶液的 GC-FID 色谱图见图 1，环氧乙烷信息见表 1。

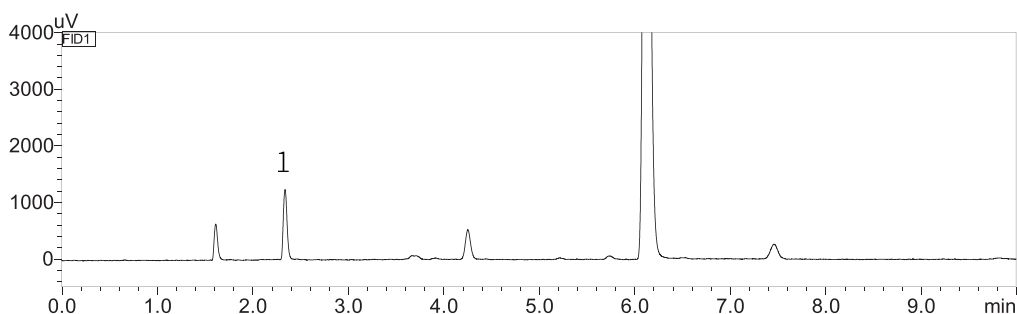


图 1 环氧乙烷对照品溶液的 GC-FID 色谱图 (2.0 μg/mL)

表 1 化合物信息表

No.	化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)
1	环氧乙烷	Ethylene Oxide	75-21-8	2.340

环氧乙烷对照品溶液 GCMS 色谱图见图 2，环氧乙烷保留时间和特征离子信息见表 2。

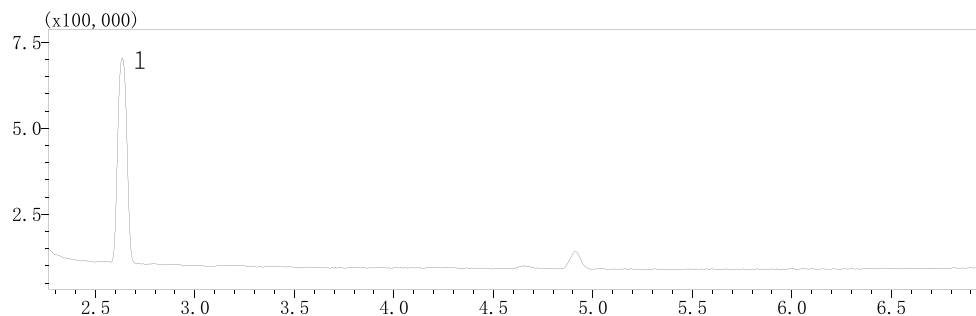


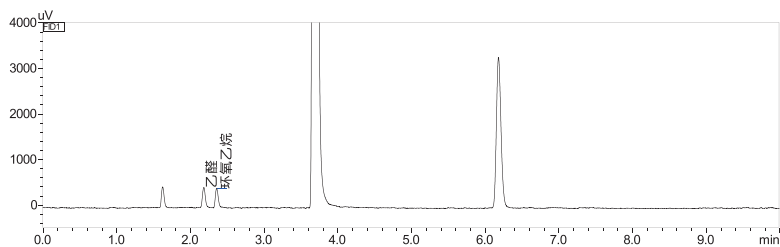
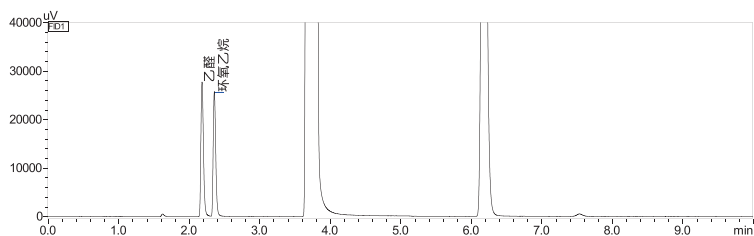
图 2 环氧乙烷对照品溶液的 GCMS 色谱图 (10 μg/mL)

表 2 GCMS 法中环氧乙烷的保留时间、特征离子

No.	化合物名称	保留时间 (min)	特征离子 (m/z)	CAS 号
1	环氧乙烷	2.635	29、44、43	75-21-8

3.2 分离度测试

药包材中聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 材料的分解有可能产生乙醛, 因此环氧乙烷和乙醛有可能同时存在于同一产品中, 这两者性质相似、不易分离, 所以考察它们在色谱柱上的分离情况。取 20 mL 顶空瓶 2 个, 预先各加 5 mL 纯水, 用微量注射器吸取一定体积的环氧乙烷标准溶液和乙醛标准溶液分别注入各顶空瓶中, 立即压盖密封, 配置成环氧乙烷和乙醛浓度均为 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合溶液, 进样分析。分离色谱图见图 3 和图 4, 分离度可达到 2.481 (浓度均为 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和 2.687 (浓度均为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 可以完全分离。

图 3 环氧乙烷和乙醛浓度均为 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分离图 (GC-FID)图 4 环氧乙烷和乙醛浓度均为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分离图 (GC-FID)

3.3 标准曲线和检出限

取 20 mL 顶空瓶 6 个, 预先各加 5 mL 纯水, 用微量注射器吸取一定体积的环氧乙烷标准溶液分别注入各顶空瓶中, 立即压盖密封, 配置成浓度为 0.4、1.0、2.0、5.0、10 和 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的环氧乙烷系列对照品溶液, 经顶空进样, GC-FID 分析。以目标组份浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标绘制标准曲线。同样方法配置 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 对照品溶液, 进样分析, 以 3 倍信噪比计算环氧乙烷的仪器检出限, 环氧乙烷标准曲线见图 5, 标准曲线相关系数以及检出限见表 3。

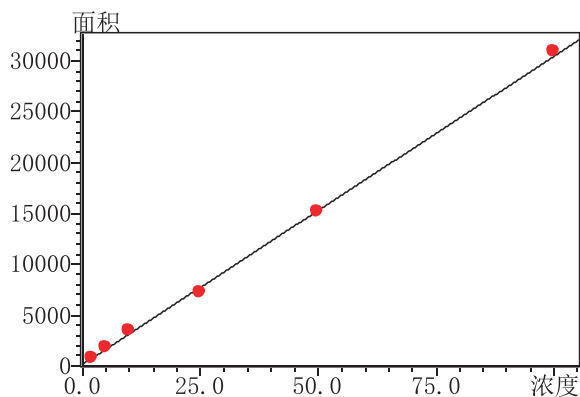


图 5 环氧乙烷标准曲线

表 3 环氧乙烷线性相关系数及仪器检出限

No.	化合物名称	相关系数 R	检出限 (µg/mL)
1	环氧乙烷	0.9994	0.02

3.4 重复性

取 20 mL 顶空瓶 6 个, 预先各加 5 mL 纯水, 用微量注射器吸取一定体积的环氧乙烷标准溶液分别注入各顶空瓶中, 压盖密封。制备浓度为 0.4 µg/mL 环氧乙烷对照品溶液 6 份, 连续测定 6 次, 考察环氧乙烷峰面积重复性, 结果如表 4。

表 4 环氧乙烷重复性结果

No.	化合物名称	峰面积 1	峰面积 2	峰面积 3	峰面积 4	峰面积 5	峰面积 6	RSD (%)
1	环氧乙烷	762	754	754	774	711	753	2.84

3.5 回收率实验

取容器类药包材样品, 吸入标示装量的环氧乙烷对照品溶液 (0.4 µg/mL), 在 37°C ± 1°C 条件下恒温 1 小时得到供试品溶液, 取 5 mL 供试品溶液于 20 mL 顶空瓶中, 压盖密封, 平行制样 3 次。经顶空进样, GC-FID 分析。回收率结果见表 5。

表 5 回收率结果

No.	化合物名称	回收率 (%)			平均回收率 (%)	RSD (%) (n=3)
		1	2	3		
1	环氧乙烷	104.8	100.7	100.5	102	2.35

3.6 样品测试结果

取某批次预灌装注射器组合件样品, 按照步骤 2 进行处理, 上机分析。样品中未检出环氧乙烷, 测试样品色谱图见图 6。

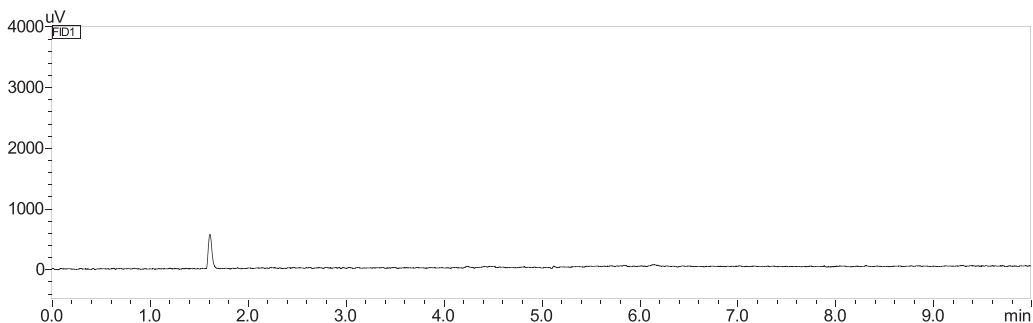


图 6 预灌装注射器组合件样品谱图

3.7 气相色谱 - 质谱分析

环氧乙烷对照品溶液 GCMS 色图见图 2, 环氧乙烷保留时间和特征离子等信息见表 2。在实际样品的测定中, 如果遇到根据保留时间很难定性确定时, 可用 GCMS 进行定性验证。

3.7.1 GCMS 检出限

根据 0.4 µg/mL 对照品溶液 GCMS 数据, 以 3 倍信噪比计算出环氧乙烷的检出限为 0.01 µg/mL。对照品溶液 GCMS 色谱图与空白样品 (预灌装注射器样品) 对比图, 见图 7。

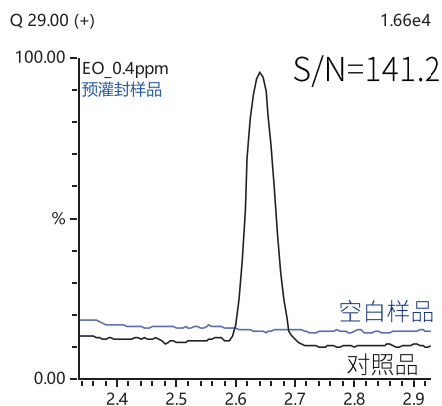


图 7 环氧乙烷对照品 (0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 与空白样品 (预灌封注射器样品) 对比图

3.7.2 样品定性结果

使用 GCMS 分析 3.6 小节中预灌封注射器组合件样品, 并采用保留时间结合 NIST 谱库进行定性分析, 样品中未检出环氧乙烷, 样品 GCMS 色谱图见图 8。

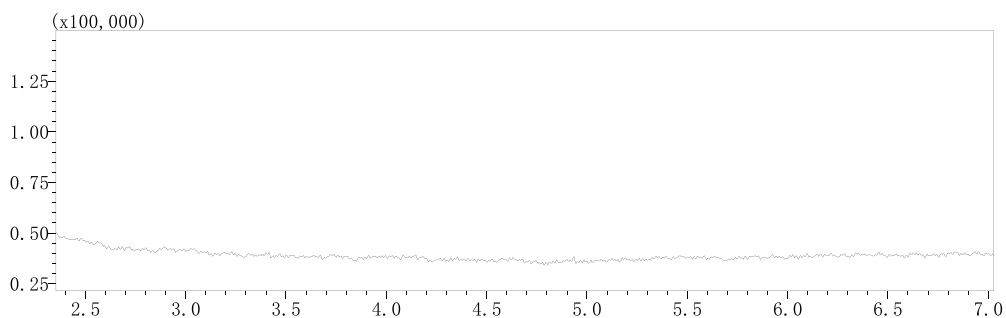


图 8 预灌封注射器组合件样品 GCMS 色谱图

■ 结论

本文使用 Nexis GC-2030 结合 HS-20 NX 建立了容器类药包材中残留环氧乙烷的定量分析方法。实验结果表明, 在 0.4~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度范围内, 环氧乙烷标准曲线线性相关系数 R 为 0.9994, 线性关系良好。取浓度为 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液连续进样 6 次, 峰面积相对标准偏差 (RSD%) 为 2.84%, 精密度良好。加标回收实验中, 加标浓度为 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 环氧乙烷回收率在 100.5%~104.8% 之间。参照《4209 药包材环氧乙烷测定法》, 采用 GCMS 进行验证实验, 以保留时间结合 NIST 谱库相似度检索, 定性验证, 检测结果与 GC 法相一致。该方法操作简单、结果准确, 满足并优于《4209 药包材环氧乙烷测定法》公示稿要求。本方法可用于测定容器类药包材样品中环氧乙烷残留量。

岛津应用云

