

GCMS 法测定甘磷酸胆碱原料药中 3 种遗传毒性杂质

GCMS-490

摘要： 本文利用岛津 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了甘磷酸胆碱原料药中环氧氯丙烷、缩水甘油、3-氯-1,2-丙二醇 3 种遗传毒性杂质的检测方法。3 种化合物在相应浓度范围内线性关系良好，相关系数均在 0.999 以上。取浓度为 20 ng/mL 标准溶液连续进样 6 针，三种化合物峰面积重复性均在 2% 以下。加标实验中，以 200 ng/g 与 400 ng/g 为加标浓度，三种化合物平均回收率在 95.3%~106.2% 之间。该方法简便快捷，灵敏度高，重复性好，能够有效地检测甘磷酸胆碱原料药中环氧氯丙烷等 3 种遗传毒性杂质。

关键词： 气相色谱质谱联用仪 甘磷酸胆碱 环氧氯丙烷 缩水甘油 3-氯-1,2-丙二醇

技术特点：

- ❖ 可以同时检测甘油磷酸胆碱原料药中 3 种遗传毒性杂质。
- ❖ 前处理步骤简单，样品经二氯甲烷提取后无需衍生直接检测。

甘油磷酸胆碱是机体内磷脂代谢的产物之一，也是重要的神经传递介质乙酰胆碱的生物合成前体。适用于 10 日内脑缺血发作（中风或短暂性脑缺血发作），轻度至中度阿尔茨海默痴呆，以及多发性脑梗死性痴呆的患者，是治疗老年痴呆的处方药。

3-氯-1,2-丙二醇是合成甘油磷酸胆碱的起始物料，该物质可能对人体产生肝肾毒性、免疫毒性、遗传毒性、生殖毒性，并具有致癌性。环氧氯丙烷、缩水甘油分别为 3-氯-1,2-丙二醇合成的起始物料和合

成副产物。这两种物质也具有潜在的致突变性、致畸性和致癌性。

本文用二氯甲烷作为前处理的提取剂，利用岛津 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了甘油磷酸胆碱原料药中环氧氯丙烷、缩水甘油、3-氯-1,2-丙二醇 3 种遗传毒性杂质的检测方法。该方法简便快捷，灵敏度高，重复性好，能够有效地检测甘磷酸胆碱原料药中环氧氯丙烷等 3 种遗传毒性杂质的检测。

■ 实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2020 NX 气质联用仪

1.2 分析条件

GC 参数：

色 谱 柱：	SH-Stabilwax-MS, 30 m×0.25 mm×0.25 μm		
柱 温 程 序：	40°C (2 min)_15°C /min_220°C _30°C /min_240°C (5 min)		
进 样 口 温 度：	220°C	离子化方式：	EI
流 速 控 制 方 式：	恒线速度	离子源温度：	230°C
线 速 度：	36.5 cm/s	接 口 温 度：	250°C
进 样 方 式：	不分流进样	检 测 器 电 压：	调谐电压 +0.3 kV
进 样 量：	1 μL	采 集 模 式：	SIM, 离子信息见表 1

1.3 样品前处理

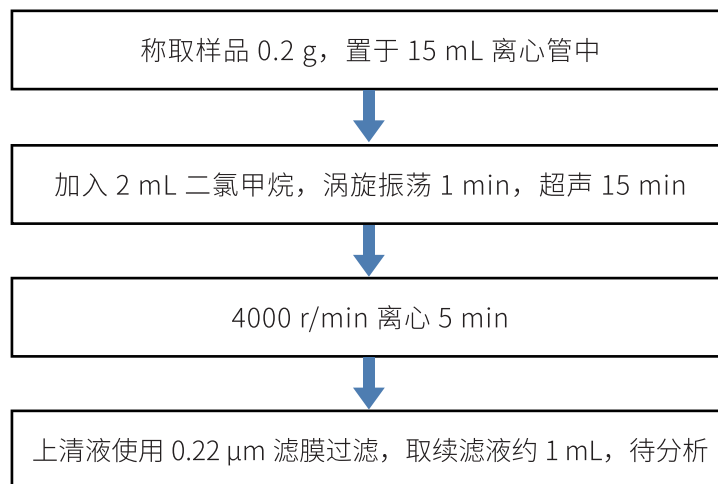


图 1 样品前处理流程图

■ 结果与讨论

2.1 3 种遗传毒性杂质质量色谱图

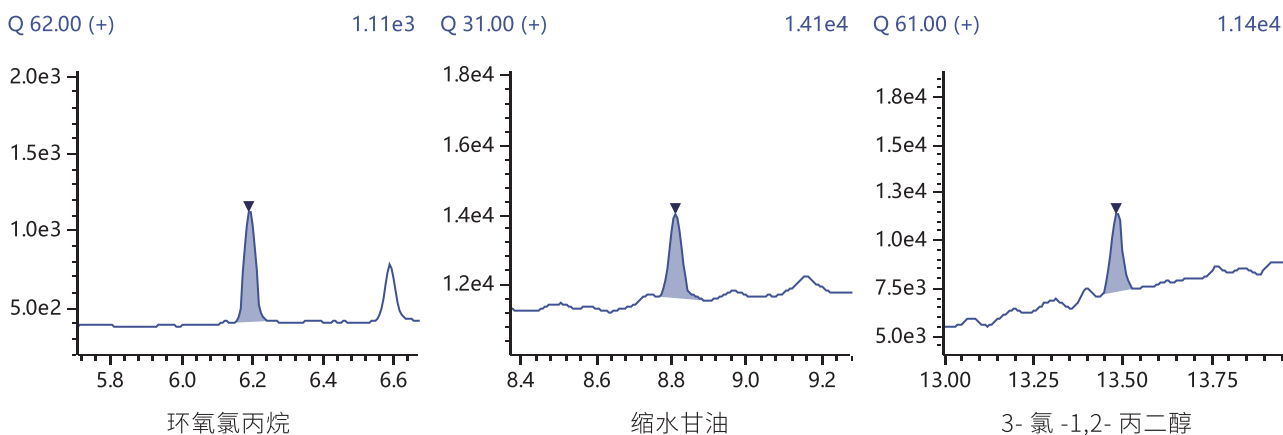


图 2 3 种遗传毒性杂质标准溶液质量色谱图

(环氧氯丙烷为 10 ng/mL，缩水甘油与 3-氯-1,2-丙二醇为 20 ng/mL)

表 1 化合物信息

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	环氧氯丙烷	epichlorohydrin	106-89-8	6.190	62	49
2	缩水甘油	glycidyl	57044-25-4	8.815	31	44
3	3-氯-1,2-丙二醇	3-chloro-1,2-propanediol	96-24-2	13.485	61	79

2.2 标准曲线和检出限

分别配制 10、20、50、100、200、500、1000 ng/mL 的标准溶液，进样 1 µL，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标做标准曲线，标准曲线如图 3 所示（其中环氧氯丙烷浓度范围为 10~1000 ng/mL，缩水甘油与 3-氯-1,2-丙二醇浓度范围为 20~1000 ng/mL）。根据各化合物标线最低浓度点数据，以 3 倍信噪比计算仪器检出限，三种物质的标准曲线、检出限如表 2 所示。

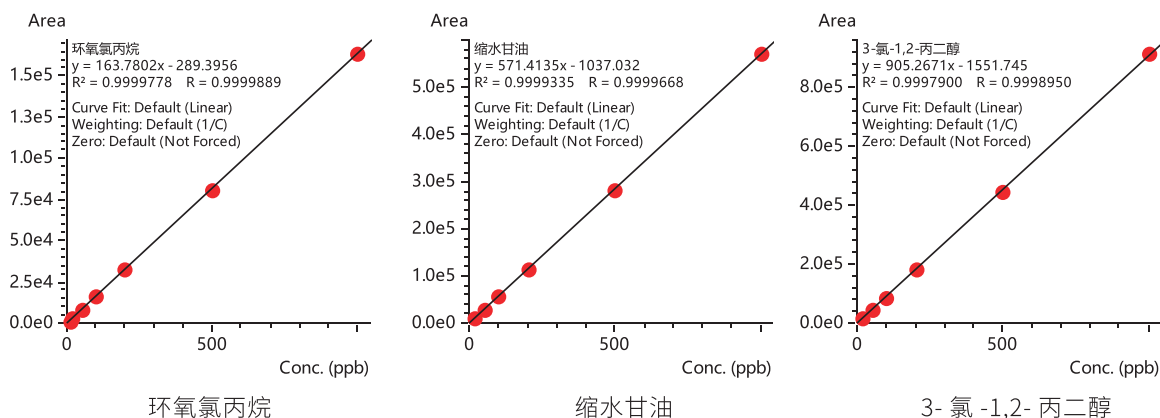


图 3 3种遗传毒性杂质标准曲线

表 2 曲线信息、仪器检出限

No.	化合物名称	相关系数 (R)	检出限 (ng/mL)
1	环氧氯丙烷	0.9999	0.61
2	缩水甘油	0.9999	4.78
3	3-氯-1,2-丙二醇	0.9997	3.32

2.3 重复性实验

取浓度为 20 ng/mL 标准溶液，连续进样 6 次，考察仪器的重复性，测定结果见表 3。

表 3 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	环氧氯丙烷	2717	2812	2821	2763	2742	2828	1.7
2	缩水甘油	9695	9727	9781	9716	9770	9814	0.5
3	3-氯-1,2-丙二醇	14707	14593	14318	14486	14303	14146	1.4

2.4 加标回收率

取甘磷酸胆碱原料药按上述方法进行测定，原料药中未检出这 3 种遗传毒性杂质。以此样品进行两个浓度水平的加标实验，回收率结果如表 4 所示。

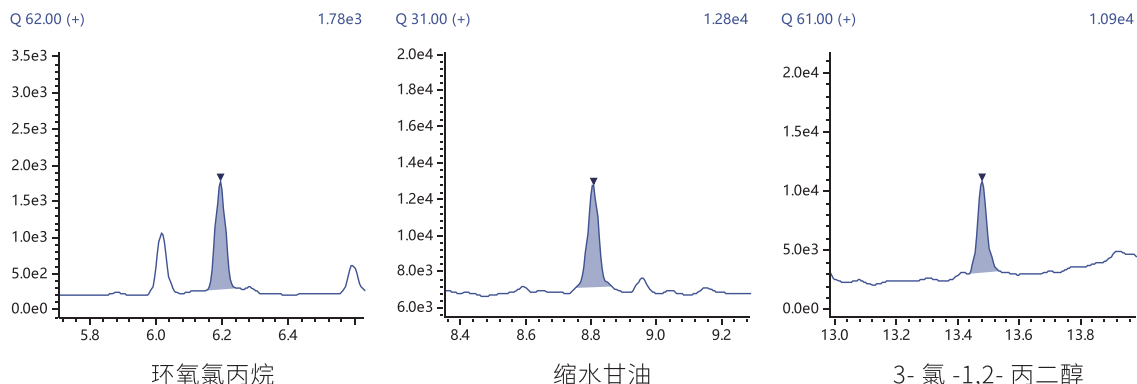


图 4 原料药加标样品质量色谱图

表 4 羟丙基淀粉样品加标实验结果

No.	化合物名称	加标 (200 ng/g)		加标 (400 ng/g)	
		平均测试值	平均回收率 (%)	平均测试值	平均回收率 (%)
		(ng/g)		(ng/g)	
1	环氧氯丙烷	190.54	95.3	417.43	104.4
2	缩水甘油	210.46	105.2	413.83	103.5
3	3-氯-1,2-丙二醇	212.41	106.2	414.63	103.7

■ 结论

本文利用岛津 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了甘磷酸胆碱原料药中环氧氯丙烷、缩水甘油、3-氯-1,2-丙二醇 3 种遗传毒性杂质的检测方法。环氧氯丙烷在 10~1000 ng/mL 浓度范围，缩水甘油与 3-氯-1,2-丙二醇在 20~1000 ng/mL 浓度范围，三种化合物线性关系良好，相关系数均在 0.999 以上。方法检出限分别为环氧氯丙烷 0.61 ng/mL、缩水甘油 4.78 ng/mL、3-氯-1,2-丙二醇 3.32 ng/mL。取浓度为 20 ng/mL 标准溶液连续进样 6 针，三种化合物峰面积重复性均在 2% 以下。加标实验中，以 200 ng/g 与 400 ng/g 为加标浓度，三种化合物平均回收率在 95.3%~106.2% 之间。该方法简便快捷，灵敏度高，重复性好，能够有效地用于甘磷酸胆碱原料药中环氧氯丙烷等 3 种遗传毒性杂质的检测。

岛津应用云

