

守护健康

— 2025 年版《中国药典》应对宝典 —



目 录

第 1 章 2025 年版《中国药典》新规解读	1
1.1 2025 年版《中国药典》的体系与框架变革	2
1.2 2025 年版《中国药典》检测技术与方法革新	4
1.3 2025 年版《中国药典》重要增修订通则及指导原则项目	5
第 2 章 中药	6
2.1 中药材禁限用农药残留检测	7
2.1.1 中药材禁限用农药残留检测通则修订变化及应对	7
2.1.2 典型应用案例	11
第五法 药材及饮片（植物类）中禁用农药多残留测定法——菊花	11
第六法 相关药材及饮片品种中农药多残留测定法——人参	27
第七法 药材及饮片中二硫代氨基甲酸盐类农药残留量测定法——百合、三七	36
2.1.3 中药材禁限用农药残留检测法操作视频	40
中药材禁限用农药残留检测前处理操作视频	40
中药材禁限用农药残留气相色谱-串联质谱法检测操作视频	40
中药材禁限用农药残留液相色谱-串联质谱法检测操作视频	40
2.1.4 中药材禁限用农残检测要点问答	41
2.2 中药材植物生长调节剂残留量检测	43
2.2.1 中药材植物生长调节剂残留量检测指导原则变化及应对	43
2.2.2 典型应用案例	45
第一法 59 种植物生长调节剂残留量测定法——白芍	45
第二法 9 种水溶性植物生长调节剂残留量测定法——桔梗	57
第三法 乙烯利残留量测定法——党参	60
2.2.3 中药材植物生长调节剂检测要点问答	62
2.3 中药材重金属及有害元素检测	63
2.3.1 中药材重金属及有害元素检测变化及应对	63
2.3.2 典型应用案例	65
铅、镉、砷、汞、铜测定法——艾叶和黄连	65
2.3.3 中药材重金属及有害元素检测药典问答	68
2.4 质谱法通则应用	69
2.4.1 2025 年版《中国药典》四部通则 0431 质谱法修订内容及应对	69
2.4.2 典型应用案例	72

三叶青块根中黄酮类及酚酸类化合物的空间分布研究	72
2.4.3 成像质谱显微镜检测要点问答	77
第 3 章 化学药品	79
3.1 化学药品相关检测	80
3.1.1 化学药品相关检测通则修订变化及应对	80
3.1.2 典型应用案例	83
遗传毒性杂质控制指导原则	83
残留溶剂分析	93
元素杂质——原料药	98
铝元素杂质测定——复方氨基酸类注射液	102
注射剂粒径分析——醋酸曲安奈德注射液	105
药品晶型研究及晶型质量控制——氯霉素	108
绿色化学分析技术——SFC	111
第 4 章 生物制品	115
4.1 生物制品相关检测	116
4.1.1 生物制品相关检测通则修订变化及应对	116
4.1.2 典型应用案例	119
唾液酸测定法	119
单抗生物类似药质控方法的研究与优化	123
N 糖谱测定法	132
单抗分子大小变异体测定法	137
聚山梨酯 80 测定法	141
人用疫苗杂质	144
第 5 章 药用辅料与药包材	152
5.1 药用辅料与药包材相关检测	153
5.1.1 药用辅料与药包材相关检测通则修订变化及应对	153
5.1.2 典型应用案例	157
葡甲胺中的元素杂质测定	157
临界胶束浓度测定	160
注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定	163
有色玻璃遮光性测定	166
药包材溶出物测定	168
药包材溶剂残留量测定	171
药包材环氧乙烷测定	176

药包材元素杂质测定	185
橡胶密封件表面硅油量测定	194
预灌封注射器钨溶出量测定	198
金属涂料涂层双酚 A 单体浸出量测定	201



2025 年版 《中国药典》新规解读

——您的实验室准备好了吗？

01

A close-up, low-angle shot of a microscope's objective lenses and stage, set against a blurred background of laboratory glassware. The image is overlaid with a semi-transparent purple circle on the left side.

1.1 2025年版《中国药典》的体系与框架变革

《中国药典》由国家药典委员会编制，是中国药品标准的权威文献。2025年版《中国药典》是建国以来的第12版药典，已于2025年3月1日正式发行，将于2025年10月1日正式启用。

2025年版《中国药典》共四部。一部收载中药，二部收载化学药品，三部收载生物制品及相关通用技术要求和指导原则，四部收载通用技术要求、指导原则和药用辅料。与前版相比，2025年版《中国药典》在体系和框架上进行了全方位的革新，这些变革对于提升药品标准的科学性、系统性、安全性以及规范性有着重要意义，不仅为公众用药安全筑牢了坚实防线，还为医药产业的高质量发展注入了强劲动力。

主要变革内容包括：

标准体系升级

- 新版药典搭建了更全面、系统的药品标准体系，覆盖医药全领域。中药领域新增标准超100个，修订超500个，从药材源头到成药，全方位完善质量标准，严格把控农药残留等有害物质，制定了植物生长调节剂检测方法。化学药品新增约100个常用品种，强化仿制药一致性评价，确保与原研药质量疗效一致。生物制品细化质量控制要求，提升安全性。

凡例与结构优化

- 凡例与时俱进，纳入《中华人民共和国疫苗管理法》，为药典执行和标准制定提供坚实法律依据。同时明确指导原则为推荐性技术要求，便于各方理解应用。结构上，四部架构深度调整，各部分内容界定更精准，通用技术要求等逻辑关系更紧密，方便使用者查询应用。

品种收载与退出机制完善

- 收载品种秉持科学严谨原则，覆盖临床各科，重点纳入标准提高计划品种和新药，为临床提供更多优质选择。完善退出机制，对临床长期不用、剂型不合理、有安全问题的中药品种，以及资源枯竭、研究薄弱品种进行清理，确保药典权威性。

通用技术要求与指导原则更新

- 响应“碳中和”号召，构建绿色药品标准通用技术体系，减少药品生产污染和安全隐患，推动绿色制药。新增修订微生物分析等指导原则，为制药用水监测和非无菌产品风险评估提供科学指南，提升质量控制精细化水平。

药用辅料和药包材标准强化

- 药用辅料完善标准体系，关注安全性和功能性指标，加快完善工作制度，增加标准收载。药包材构建全面标准体系，梳理国内外标准，注重顶层设计，制定通用技术要求，完善工作机制，确保与药品兼容性和安全性。

2025年版《中国药典》增修订整体情况^[1]

类别	2020 药典		2025 年版《中国药典》		
	收载总数	收载品种数	新增	修订	不再收载
总计	5911	6385 (329) *	159	1101	34
中药	2711	3069 (329)	28	420	19
化药	2712	2776	66	483	2 (转四部)
生物制品	153	153	13	62	13
通则	360 (42) **	386	69 (13) ***	133 (31) ***	/
指导原则	42	72	33 (5) ***	17	3
药用辅料	335	387	52	136	/

注：*《中国药典》2020年版一部中药饮片数量梳理后的变化；

**药典收载指导原则从通用技术要求中分列；

***生物制品收载相应的通则和指导原则。

参考文献：

[1]洪小栩,宋宗华,马双成,兰奋,舒融.2025年版《中国药典》制修订情况概述[J].中国药品标准,2025,26(1):1-10

1.2 2025 年版《中国药典》检测技术与方法革新

2025 年版《中国药典》在检测技术与方法上继续进行着跨越式发展，从传统化学方式向光谱方式转变，从常规检测迈向更快速、更灵敏，更准确的检测，极大提升了药品质量控制的水平。

2025 年版《中国药典》中，杂质元素检测规定中的砷盐检查法新增原子荧光光谱法。相比传统化学法，原子荧光光谱法灵敏度更高、能实现定量检测，且可解决传统方法中三氧化二砷试剂剧毒且不易购买的问题。同时，在药包材中金属元素金属离子测定方面，采用电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES）、原子吸收分光光度法等光谱法，取代或补充传统化学检测方法，提高检测的准确性和全面性。

2025 年版《中国药典》中，质谱检测技术的应用也得到多方位的显著拓展。在药品成分分析方面，高分辨质谱凭借其精确的质量数测定能力，能够对复杂药品中的多种成分进行准确鉴定和定量分析。比如在中药复方制剂检测中，可同时解析出多种活性成分，助力对药品质量的全面把控。杂质检测上，质谱技术的高灵敏度优势得以充分发挥，能精准检测出药品中痕量杂质，哪怕是含量极微的遗传毒性杂质也无所遁形，这对于保障药品安全性意义重大。生物制品分析领域，质谱检测技术也大显身手。在抗体药物质量分析中，通过质谱能够对抗体的氨基酸序列、糖基化修饰等进行深入分析，从而有效监控生物制品的质量一致性和稳定性，确保生物制品的有效性和安全性。

2025 年版《中国药典》中，新增《化学成像指导原则》以及《质谱法》中的质谱成像法。化学成像技术是光谱技术和成像技术的结合，能综合光谱法的定性鉴别作用和成像法的空间分辨力。质谱成像则能在组织、细胞甚至亚细胞水平上实现多成分分布的可视化，解决了传统质谱技术无法获取空间分布信息的局限。它们的新增使药典的检测技术从单纯的成分分析，拓展到成分与空间分布的综合分析，是对传统分析技术的重大革新与完善。

从以上发展来看，2025 年版《中国药典》实现了检测技术与方法从定性到定量、从单一到多元、从平面到空间的分析理念的革新，有助于塑造更全面的药品质量评估，强化药品安全保障。

1.3 2025年版《中国药典》重要增修订通则及指导原则项目

2025年版《中国药典》重要增修订通则及指导原则项目	中药	0212 药材和饮片检定通则	限量值
		0431 质谱法	质谱
		2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法	AA、ICPMS等
		2341 农药残留量测定法	CCMSMS、LCMSMS
		9303 色素检测法建立指导原则	LCMSMS
		9305 中药中真菌毒素测定指导原则	LCMSMS
		2342 植物生长调节剂残留量测定法	LCMSMS
	化学药品	9015 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则	FTIR
		9306 遗传毒性杂质控制指导原则	色谱法、色谱-质谱法
		9308 复方氨基酸类注射液中铝元素杂质测定指导原则	ICPMS、ICP-OES、LC
	生物制品	3102 唾液酸测定法	LC
		3127 单抗分子大小变异体测定法	SEC
		3130 N糖谱测定法	LC
		3203 聚山梨酯80测定法	LC
	药用辅料	9601 药用辅料功能性相关指标指导原则	GC、LC、GCMS
药包材	4214 药包材元素杂质测定法	AA、ICPMS、ICP-OES	
	4204 药包材溶出物测定法	UV、TOC等	
	4209 药包材环氧乙烷测定法	GC、GCMS	
	4207 药包材溶剂残留量测定法	GC、GCMS	
理化分析通用技术要求	0861 残留溶剂	GC、GCMS、LC	
	0862 元素杂质	AA、ICPMS、ICP-OES	
	9031 化学成像指导原则	AIMsight、AIRsight	

中药



02

2.1 中药材禁限用农药残留检测

2.1.1 中药材禁限用农药残留检测通则修订变化及应对

➤ 通则变化

2020年版《中国药典》四部《0212 药材和饮片检定通则》首次加入禁用农药清单，促进了中药行业农残检测体系的发展壮大。为了进一步提高中药材的安全性和有效性，2025年版《中国药典》对安全性和有效性提出了更为严苛的要求，发布了《0212 药材和饮片检定通则》和《2341 农药残留量测定法》。

通则 2341 中保留了 2020 年版药典中原有的关于有机氯类、有机磷类以及拟除虫菊酯类农药的检测方法，修订了第五法 药材及饮片（植物类）中禁用农药多残留测定法的检测方法和目标物数量，禁用农药清单从 33 种扩增至 47 种；新增了第六法 相关药材及饮片品种中农药多残留测定法和第七法 药材及饮片中二硫代氨基甲酸酯类农药残留量测定法。

表 1. 2341 通则修订变化

2020 年版《中国药典》2341 通则	2025 年版《中国药典》2341 通则
第一法 有机氯类农药残留量测定法	第一法 有机氯类农药残留量测定法
第二法 有机磷类农药残留量测定法	第二法 有机磷类农药残留量测定法
第三法 拟除虫菊酯类农药残留量测定法	第三法 拟除虫菊酯类农药残留量测定法
第四法 农药多残留量测定法	第四法 农药多残留量测定法（质谱法）
第五法 药材及饮片（植物类）中禁用农药多残留测定法	第五法 药材及饮片（植物类）中禁用农药多残留测定法
	第六法 相关药材及饮片品种中农药多残留测定法（新增）
	第七法 药材及饮片中二硫代氨基甲酸酯类农药残留量测定法（新增）

表 2. 第五法 药材及饮片（植物类）47 种禁用农药报告限及推荐方法

序号	农药名	残留物	报告限 (mg/kg)	GC-MS/MS	LC-MS/MS
1	甲胺磷	甲胺磷	0.05		•
2	甲基对硫磷	甲基对硫磷	0.02	•	
3	对硫磷	对硫磷	0.02	•	•
4	久效磷	久效磷	0.03	•	•
5	磷胺	磷胺	0.05		•
6	六六六	4 种异构体之和	0.1	•	
7	滴滴涕	4 种异构体之和	0.1	•	
88	杀虫脒	杀虫脒	0.02	•	•
9	除草醚	除草醚	0.05	•	
10	艾氏剂	艾氏剂	0.05	•	
11	狄氏剂	狄氏剂	0.05	•	

12	苯线磷	苯线磷、砒、亚砒之和	0.02	•	•
13	地虫硫磷	地虫硫磷	0.02	•	•
14	硫线磷	硫线磷	0.02		•
15	蝇毒磷	蝇毒磷	0.05	•	•
16	治螟磷	治螟磷	0.02	•	•
17	特丁硫磷	特丁硫磷、砒、亚砒之和	0.02	•	•
18	氯磺隆	氯磺隆	0.05		•
19	胺苯磺隆	胺苯磺隆	0.05		•
20	甲磺隆	甲磺隆	0.02		•
21	甲拌磷	甲拌磷、砒、亚砒之和	0.01	•	•
22	甲基异柳磷	甲基异柳磷	0.02	•	•
23	内吸磷	两种异构体之和	0.02		•
24	克百威	克百威与 3-羟基克百威之和	0.02		•
25	涕灭威	涕灭威、砒、亚砒之和	0.1		•
26	灭线磷	灭线磷	0.02	•	•
27	氯唑磷	氯唑磷	0.01	•	•
28	水胺硫磷	水胺硫磷	0.05	•	•
29	硫丹	两种硫丹与硫丹硫酸酯之和	0.05	•	
30	氟虫腈	四种异构体之和	0.02	•	•
31	三氯杀螨醇	两种异构体之和	0.02	•	
32	硫环磷	硫环磷	0.03		•
33	甲基硫环磷	甲基硫环磷	0.03	•	•
34	杀扑磷	杀扑磷	0.05	•	•
35	2, 4-滴丁酯	2, 4-滴丁酯	0.05	•	
36	灭多威	灭多威	0.1		•
37	氧乐果	氧乐果	0.05	•	•
38	乐果	乐果	0.05	•	•
39	乙酰甲胺磷	乙酰甲胺磷	0.05		•
40	乙酯杀螨醇	乙酯杀螨醇	0.05	•	
41	八氯二丙醚	八氯二丙醚	0.02	•	
42	氟虫胺	氟虫胺	0.02		•
43	氯丹	二种氯丹与氧化氯丹之和	0.1	•	
44	灭蚁灵	灭蚁灵	0.01	•	

45	六氯苯	六氯苯	0.02	•	
46	七氯	七氯、二种环氧七氯之和	0.05	•	
47	异狄氏剂	异狄氏剂	0.05	•	

表 3. 第六法 相关药材及饮片品种中限用农药多残留测定法

GCMSMS检测表		LCMSMS检测表			
序号	农药残留物	序号	农药残留物	序号	农药残留物
1	嘧霉胺	1	吡蚜酮	12	氟环唑
2	百菌清	2	霜霉威	13	噻味酰胺
3	啶菌环胺	3	多菌灵	14	氟硅唑
4	多效唑	4	吡虫啉	15	虫酰肼
5	戊唑醇	5	啉虫脒	16	醚菌酯
6	氯氟菊酯	6	嘧霉胺	17	戊唑醇
7	氯氟菊酯	7	甲霜灵	18	二嗪磷
8	氰戊菊酯	8	啉酰菌胺	19	丙环唑
9	苯醚甲环唑	9	咯菌腈	20	己唑醇
		10	烯酰吗啉#	21	吡唑醚菌酯
		11	啶菌环胺	22	十三吗啉
				23	苯醚甲环唑
				24	除虫菌素II
				25	氟啶胺*
				26	毒死蜱
				27	甲氨基阿维菌素苯甲酸盐
				28	除虫菌素I
				29	啉啉酯
				30	啉啉灵
				31	阿维菌素

共 36 个农药残留物

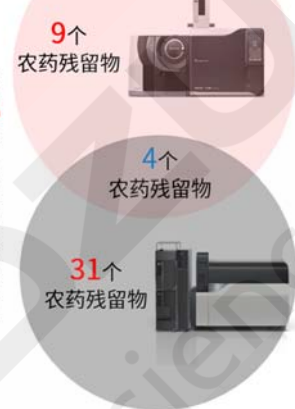


表 4. 第七法 药材及饮片二中硫代氨基甲酸酯类农药残留量测定法

$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{S} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{S} \end{array} \end{array} \right]_x \cdot (\text{Zn})_y$ <p>CAS:8018-01-7</p>	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{NH} - \text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{S} \end{array} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{NH} - \text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{S} \end{array} \end{array} \text{Zn}$ <p>CAS:12122-67-7</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>农药种类</th> <th>中药材基质</th> <th>最大残留限量 (mg/Kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代森锰锌</td> <td>三七</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>代森锌</td> <td>百合</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	农药种类	中药材基质	最大残留限量 (mg/Kg)	代森锰锌	三七	3	代森锌	百合	2
农药种类	中药材基质	最大残留限量 (mg/Kg)									
代森锰锌	三七	3									
代森锌	百合	2									
<p>通过衍生 GC-MS/MS 法测定 DTCS，利用在盐酸-氯化亚锡溶液中释放出的二硫化碳(CS₂)的量来确定百合、三七药材中代森锌、代森锰锌的含量。</p>											

岛津应对方案

方案特色

- 符合药典法规要求
 - 所有方法条件均与第五、六、七法一致
 - 前处理方案全覆盖和合规
 - 满足数据完整性法规要求
- 全流程覆盖
 - 从标准品提供到数据处理，演示视频和指导书，拿来即用
- 简便易用
- 优异的灵敏度

分析利器



GCMS-TQ NX
三重四极杆型气相色谱质谱联用仪

- 1) Smart MRM & AART, 减少农残标准品的使用, 提高分析效率
- 2) 智能钟—智能掌握 GCMS 运行时间
- 3) 多重技术保证仪器的高灵敏度, 提高抗污染性能
- 4) 仪器维护更高效—操作简单、易上手
- 5) 全新版 LabSolutions 工作站, 全面支持药典信噪比计算方式



LCMS-TQ RX
三重四极杆型液相色谱质谱联用仪

- 1) 多重技术确保高灵敏度, 助力农残痕量级浓度检测
- 2) co-injection 功能, 有效解决溶剂效应
- 3) LabSolution Insight 数据处理软件轻松应对多数数据分析
- 4) 高精度的 Peakintelligence 智能 AI 积分, 减少数据审查时间
- 5) RX 系列的性能管家可以确保设备良好运行状态, 降本增效

2.1.2 典型应用案例

第五法 药材及饮片（植物类）中禁用农药多残留测定法——菊花 GC-MS/MS法测定中药材菊花中50种禁用农药残留物含量

摘要：本文参考 2025 年版《中国药典》，采用岛津三重四极杆气质联用仪 GCMS-TQ8050 NX 建立了中药材菊花中 50 个禁用农药残留物的检测方法。在 0.5~20 $\mu\text{g/L}$ （以氯唑磷计）浓度范围内建立基质内标曲线，50 个禁用农药残留物线性相关系数 r 均大于 0.998，线性关系良好，取各化合物浓度 2~20 $\mu\text{g/L}$ 混合标液（报告限对应浓度）连续分析 6 次，50 个农药残留物峰面积 RSD 均小于 10%。加标回收率实验中，各农药回收率分布在 74%~114%之间，满足 2025 年版《中国药典》的要求。该方法适用于 2025 年版《中国药典》规定的药材及饮片（植物类）中禁用农药残留量的测定。

关键词： 三重四极杆气相色谱质谱联用仪 中国药典 禁用农药 菊花

技术特点：

- ❖ 满足 2025 年版《中国药典》中禁用农药的残留量测定要求。
- ❖ 使用岛津专属方法包，无需标准品，快速建立 50 个禁用农药残留物的 MRM 方法。

1. 实验部分

1.1 仪器

GCMS-TQ8050 NX 气相色谱-三重四极杆质谱联用仪

1.2 分析条件

色谱柱：

SH-Rxi-17Sil MS, 30 m \times 0.25mm \times 0.25 μm

柱温程序：60 $^{\circ}\text{C}$ (1 min) _ 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _170 $^{\circ}\text{C}$ _
2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _ 230 $^{\circ}\text{C}$ _ 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _300 $^{\circ}\text{C}$ (6 min)

进样口温度：250 $^{\circ}\text{C}$

载气：氦气

进样方式：不分流进样

进样量：1 μL

流速控制方式：恒流方式

线速度：1.2 mL/min

离子化方式：EI

离子源温度：250 $^{\circ}\text{C}$

色谱质谱接口温度：250 $^{\circ}\text{C}$

检测器电压：调谐电压+0.7 kV

采集模式：MRM，离子对信息见表 1

2. 样品前处理

样品前处理方法参照 2341 通则第五法中 4.3 固相萃取法的方式一进行。

3. 结果与讨论

3.1 MRM 参数

使用岛津 Smart Pesticides Database 农残数据库方法文件，采集正构烷烃数据，结合数据库文件，建立 MRM 方法，MRM 采集参数如下表所示。

表 1. MRM 采集参数

No.	化合物名称	英文名称	保留时间 (min)	CAS 号	特征离子对	碰撞电 压(CE)
1	灭线磷	Ethoprophos	8.763	13194-48-4	157.80>96.70 199.70>157.80	20 5
2	杀虫脒	Chlordimeform	9.393	6164-98-3	181.00>140.00 152.00>117.00	15 15
3	治螟磷	Sulfotep	9.561	3689-24-5	322.00>174.00 322.00>294.00	15 10
4	六氯苯	Hexachlorobenzene	9.73	118-74-1	283.80>248.80 283.80>213.80	24 28
5	甲拌磷	Phorate	9.824	298-02-2	260.00>75.00 230.80>128.60	5 25
6	氧乐果	Omethoate	10.459	1113-02-6	156.00>111.00 110.00>79.00	8 10
7	α -六六六	α -BHC	10.376	319-84-6	181.00>145.00 218.70>182.90	15 5
8	特丁硫磷	Terbufos	10.88	13071-79-9	230.80>129.00 230.80>175.00	25 13
9	γ -六六六	γ -HCH	12.2	58-89-9	181.00>145.00 218.70>182.90	15 5
10	久效磷	Monocrotophos	12.4	6923-22-4	127.00>109.00 127.00>95.00	12 16
11	地虫硫磷	Fonofos	12.249	944-22-9	246.00>137.10 246.00>109.10	6 18
12	氟甲腈	Fipronil desulfinyl	13.26	205650-65-3	388.00>333.00 388.00>281.00	20 35
13	乐果	Dimethoate	13.461	60-51-5	125.00>47.00 125.00>79.00	14 8
14	七氯	Heptachlor	13.566	76-44-8	271.80>236.90 273.80>238.90	16 15
15	β -六六六	β -HCH	13.645	319-85-7	181.00>145.00 218.70>182.90	15 5
16	氯唑磷	Isazofos	13.694	42509-80-8	257.00>162.00 257.00>119.00	8 18
17	2,4-滴丁酯	2,4-D 1-butyl ester	13.855	94-80-4	276.00>185.00 276.00>57.00	10 20
18	八氯二丙醚	Octachlorodipropyl ether	14.063	127-90-2	129.90>94.90	20

					108.90>83.00	10
19	δ-六六六	δ-HCH	15.204	319-86-8	181.00>145.00	15
					218.70>182.90	5
20	艾氏剂	Aldrin	15.238	309-00-2	262.70>192.70	30
					255.00>220.00	20
21	甲基对硫磷	Parathion-methyl	16.496	298-00-0	263.10>109.00	13
					125.00>47.00	12
22	o,p'-三氯杀螨醇	4,4'-DDE	17.288	72-55-9	250.00>139.00	15
					250.00>215.00	5
23	氟虫腈亚砷	Fipronil sulfide	18.033	120067-83-6	420.00>351.00	12
					420.00>255.00	20
24	氧化氯丹	Oxychlordane	18.112	27304-13-8	185.00>149.00	6
					185.00>121.00	12
25	氟虫腈	Fipronil	18.242	120068-37-3	367.00>213.00	35
					367.00>255.00	25
26	对硫磷	Parathion	18.392	56-38-2	291.10>109.00	10
					291.00>81.00	30
27	p,p'-三氯杀螨醇	4,4'-Dicofol	18.997	115-32-2	250.00>139.00	15
					250.00>215.00	5
28	顺式环氧七氯	Heptachlor exo-epoxide	19.119	1024-57-3	352.80>262.90	14
					354.80>264.90	15
29	甲基异柳磷	Isofenphos-methyl	19.627	99675-03-3	241.00>199.00	5
					241.00>120.80	20
30	反式环氧七氯	Heptachlor endo-epoxide	19.77	28044-83-9	352.80>262.90	14
					354.80>253.00	18
31	反式氯丹	trans-Chlordane (γ)	20.543	5103-74-2	372.80>263.90	28
					372.80>265.90	22
32	水胺硫磷	Isocarbophos	20.734	24353-61-5	135.70>108.00	15
					120.70>65.00	20
33	顺式氯丹	cis-Chlordane (α)	21.417	5103-71-9	372.80>263.90	28
					372.80>265.90	22
34	α-硫丹	α-Endosulfan	21.588	959-98-8	194.80>159.00	10
					240.80>170.00	25
35	氟虫腈砷	Fipronil-sulfone	23.331	120068-36-2	383.00>255.00	20
					383.00>213.00	32
36	狄氏剂	Dieldrin	23.896	60-57-1	263.00>193.00	35
					276.80>240.70	10
37	4,4'-滴滴伊	4,4'-DDT	23.909	50-29-3	246.00>176.00	30
					316.00>246.00	25
38	苯线磷	Fenamiphos	25.448	22224-92-6	288.10>260.10	6
					303.10>122.00	20
39	杀扑磷	Methidathion	25.471	950-37-8	145.00>85.00	8
					145.00>58.00	14

40	甲基硫环磷	Phosfolan-methyl	26.301	5120-23-0	168.00>109.00	15
					227.00>92.00	10
41	异狄氏剂	Endrin	26.496	72-20-8	262.90>191.00	30
					262.90>228.00	22
42	乙酯杀螨醇	Chlorobenzilate	26.737	510-15-6	251.10>139.10	15
					251.10>111.10	28
43	2,4'-滴滴涕	2,4'-DDT	27.805	789-02-6	235.00>165.00	25
					235.00>199.00	15
44	除草醚	Nitrofen	27.886	1836-75-5	201.80>138.70	28
					282.80>201.80	15
45	4,4'-滴滴涕	2,4'-Dicolfol	28.775	10606-46-9	235.00>165.00	25
					235.00>199.00	18
46	β -硫丹	β -Endosulfan	28.861	33213-65-9	206.80>171.80	15
					194.80>124.70	30
47	4,4'-滴滴涕	4,4'-DDD	30.869	72-54-8	235.00>165.00	25
					235.00>199.00	18
48	硫丹硫酸酯	Endosulfan Sulfate	32.706	1031-07-8	271.80>236.70	15
					273.80>238.90	15
IS	磷酸三苯酯	Triphenyl phosphate	35.73	115-86-6	326.00>233.00	10
					326.00>215.00	25
49	灭蚁灵	Mirex	36.462	2385-85-5	271.80>236.80	15
					273.80>238.80	15
50	蝇毒磷	Coumaphos	39.611	56-72-4	361.80>109.00	16
					361.80>81.00	32

3.2 基质匹配标准溶液色谱图

以菊花为基质，制备农药基质标溶液，50个农药残留物标准溶液谱图如下所示。

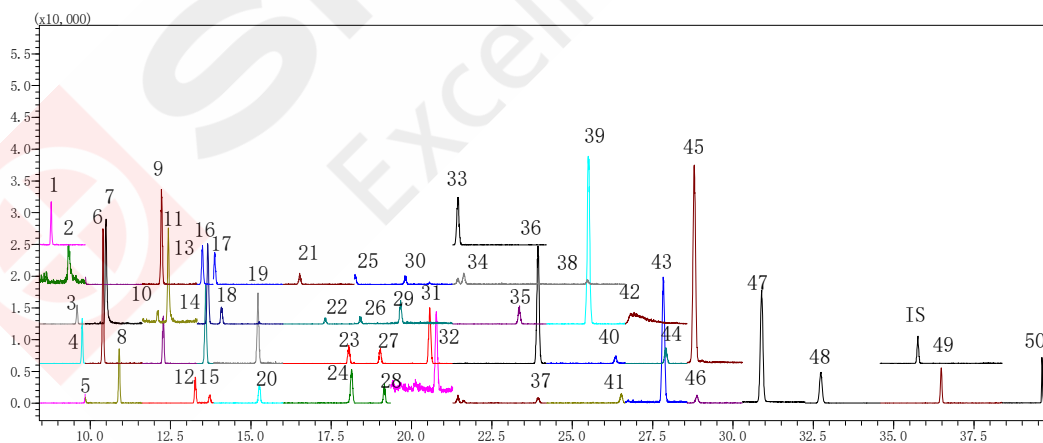
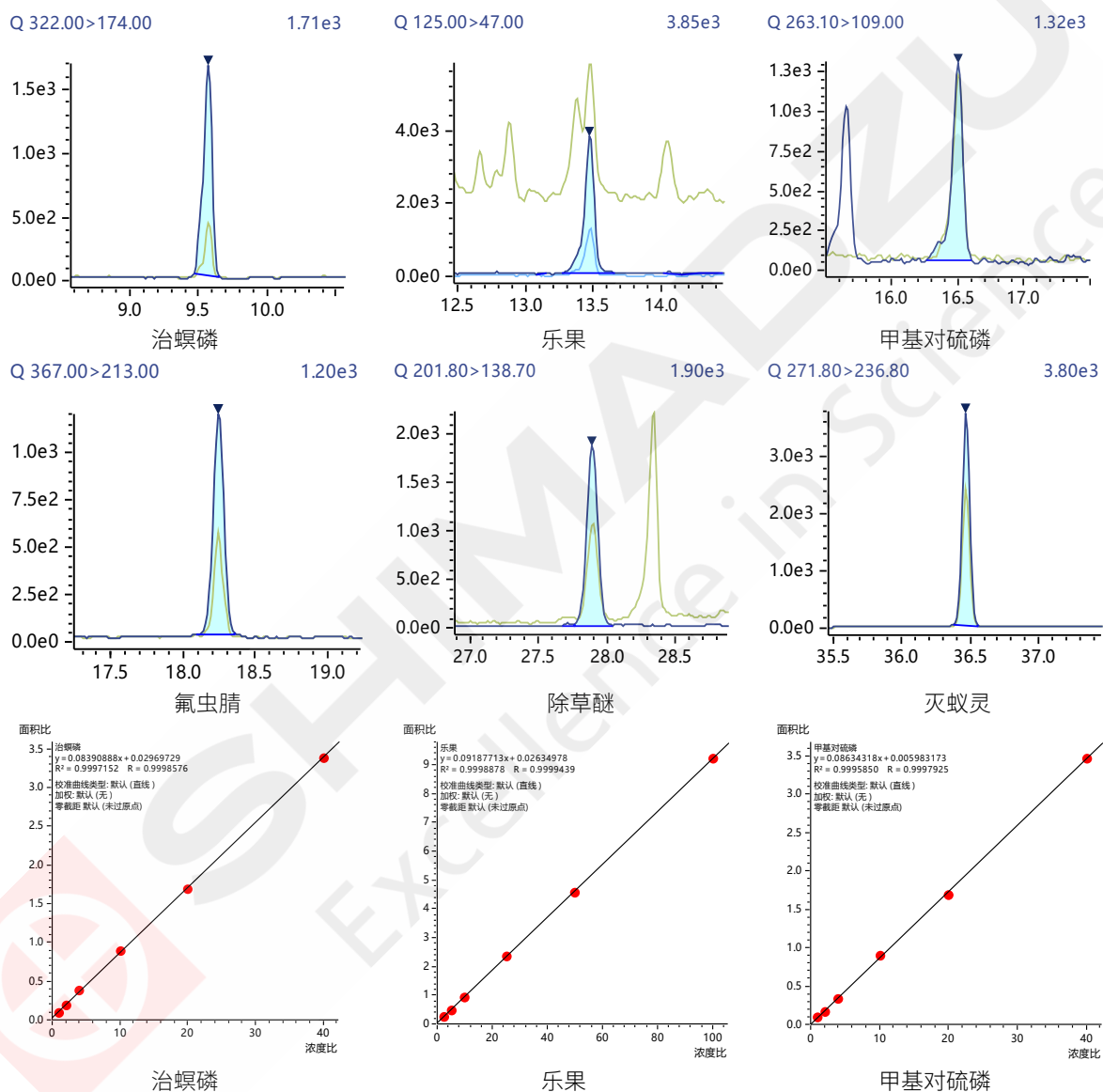


图 1. 50 个农药残留物基质混合标准溶液谱图(10~100 $\mu\text{g/L}$)

3.3 标准曲线、检测限和重复性

称取 5 g 空白菊花样品（精确到 0.01 g），按照 2 的方法处理，加入 5、10、20、50、100、200 μL 混合标准溶液，制备基质标准工作溶液，浓度根据农药品种不同有所区别，以氯唑磷为例，浓度为 0.5、1、2、

5、10、20 $\mu\text{g/L}$ ，之后加入 0.1mL 浓度为 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 磷酸三苯酯作为内标，混匀，滤过，取续滤液 1 μL 进样。以目标农药与内标浓度比为横坐标，峰面积比为纵坐标，制作内标曲线。50 个农药残留物标准曲线（由于篇幅所限，仅列出一部分）如图 2 所示，各组线性相关系数见表 2。以最低浓度点数据为准，3 倍信噪比计算最低检测限（LOD）。峰面积的重复性以标准规定的各农药报告限浓度的标准样品连续进样 6 次，计算其相对标准偏差（RSD）。因篇幅所限，部分农药标准曲线和 MRM 质量色谱图（报告限浓度）如图 2 所示。各化合物标准曲线的相关系数、最低检出限（LOD）及峰面积的 RSD 值见表 2。



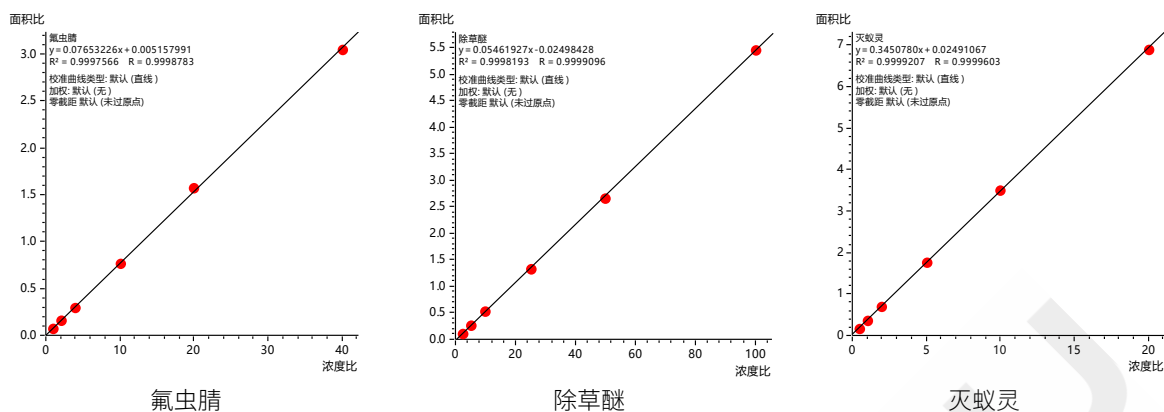


图 3. 菊花基质中 50 个农药的质量色谱图及标准曲线（部分组分）

表 2. 菊花基质中各农药标准曲线相关系数、最低检出限（LOD）及精密度 RSD（%）

序号	化合物名称	相关系数 R	LOD (μg/L)	RSD% (n=6)	序号	化合物名称	相关系数 R	LOD (μg/L)	RSD% (n=6)
1	灭线磷	0.9996	0.02	1.79	26	对硫磷	0.9993	0.29	6.30
2	杀虫脒	0.9984	0.32	6.32	27	p,p'-三氯杀螨醇	0.9999	0.03	3.24
3	治螟磷	0.9995	0.04	4.08	28	反式环氧七氯	0.9996	0.07	3.93
4	六氯苯	0.9999	0.01	2.43	29	顺式环氧七氯	0.9999	0.05	2.21
5	甲拌磷	0.9999	0.04	2.87	30	甲基异柳磷	0.9997	0.67	7.39
6	氧乐果	0.9999	0.23	4.19	31	反式氯丹	0.9999	0.03	3.04
7	α-六六六	0.9999	0.02	2.23	32	水胺硫磷	0.9997	0.68	4.35
8	特丁硫磷	0.9998	0.04	1.45	33	顺式氯丹	0.9997	0.08	1.76
9	γ-六六六	0.9994	0.03	2.05	34	α-硫丹	0.9997	0.31	7.27
10	久效磷	0.9999	0.03	8.15	35	氟虫腈砒	0.9999	0.03	1.81
11	地虫硫磷	0.9999	0.03	3.46	36	4,4'-滴滴伊	0.9996	0.01	1.91
12	氟甲腈	0.9988	0.04	7.26	37	狄氏剂	0.9987	0.27	5.47
13	乐果	0.9999	0.15	2.71	38	苯线磷	0.9997	0.51	5.20
14	β-六六六	0.9999	0.03	2.99	39	杀扑磷	0.9999	0.01	2.35
15	七氯	0.9999	0.02	1.19	40	甲基硫环磷	0.9999	0.09	3.32
16	氯唑磷	0.9990	0.63	9.43	41	乙酯杀螨醇	0.9997	0.05	7.44
17	2,4-滴丁酯	0.9996	0.51	8.06	42	异狄氏剂	0.9999	0.23	3.16
18	八氯二丙醚	0.9999	0.02	4.13	43	除草醚	0.9999	0.07	3.74
19	δ-六六六	0.9999	0.03	2.49	44	2,4'-滴滴涕	0.9999	0.08	1.70
20	艾氏剂	0.9983	0.10	5.16	45	4,4'-滴滴涕	0.9999	0.04	1.38
21	甲基对硫磷	0.9999	0.10	4.42	46	β-硫丹	0.9998	0.12	5.24
22	o,p'-三氯杀螨醇	0.9999	0.04	1.58	47	4,4'-滴滴涕	0.9999	0.03	3.06
23	氟虫腈亚砒	0.9999	0.02	4.18	48	硫丹硫酸酯	0.9999	0.03	1.63
24	氟虫腈	0.9995	0.05	7.23	49	灭蚁灵	0.9999	0.01	0.94
25	氧化氯丹	0.9997	0.09	2.20	50	蝇毒磷	0.9998	0.03	1.07

3.4 加标回收率

取空白菊花样品，添加农残混合标准溶液，各组分加标浓度为0.01~0.1mg/kg（以氯唑磷计，加标量为0.01 mg/kg），与0212《药材和饮片检定通则》报告限水平相当，按照上述前处理方法处理后上机，各农药平均回收率分布在74%~114%之间，详细结果见表3。

表 3. 各组分添加回收率结果

序号	化合物名称	平均回收率%	序号	化合物名称	平均回收率%
1	灭线磷	98.9	26	对硫磷	99.4
2	杀虫脒	76.8	27	p,p'-三氯杀螨醇	93.0
3	治螟磷	94.5	28	反式环氧七氯	94.0
4	六氯苯	79.5	29	顺式环氧七氯	93.5
5	甲拌磷	93.6	30	甲基异柳磷	91.9
6	氧乐果	84.5	31	反式氯丹	91.2
7	α -六六六	95.5	32	水胺硫磷	104.4
8	特丁硫磷	96.6	33	顺式氯丹	87.5
9	γ -六六六	96.9	34	α -硫丹	99.2
10	久效磷	93.5	35	氟虫腈砒	94.4
11	地虫硫磷	98.0	36	4,4'-滴滴伊	91.8
12	氟甲腈	86.8	37	狄氏剂	92.6
13	乐果	99.7	38	苯线磷	94.8
14	β -六六六	98.3	39	杀扑磷	106.5
15	七氯	99.2	40	甲基硫环磷	96.5
16	氯唑磷	75.7	41	乙酯杀螨醇	80.8
17	2,4-滴丁酯	88.8	42	异狄氏剂	74.0
18	八氯二丙醚	98.9	43	除草醚	113.7
19	δ -六六六	96.1	44	2,4'-滴滴涕	88.5
20	艾氏剂	91.6	45	4,4'-滴滴滴	99.0
21	甲基对硫磷	100.1	46	β -硫丹	99.1
22	o,p'-三氯杀螨醇	88.1	47	4,4'-滴滴涕	99.4
23	氟虫腈亚砒	90.7	48	硫丹硫酸酯	92.0
24	氟虫腈	79.9	49	灭蚁灵	78.9
25	氧化氯丹	85.5	50	蝇毒磷	100.6

3.5 样品检测

采用本方法对市售菊花样品进行检测，谱图见图 3，样品中未检出禁用农药。

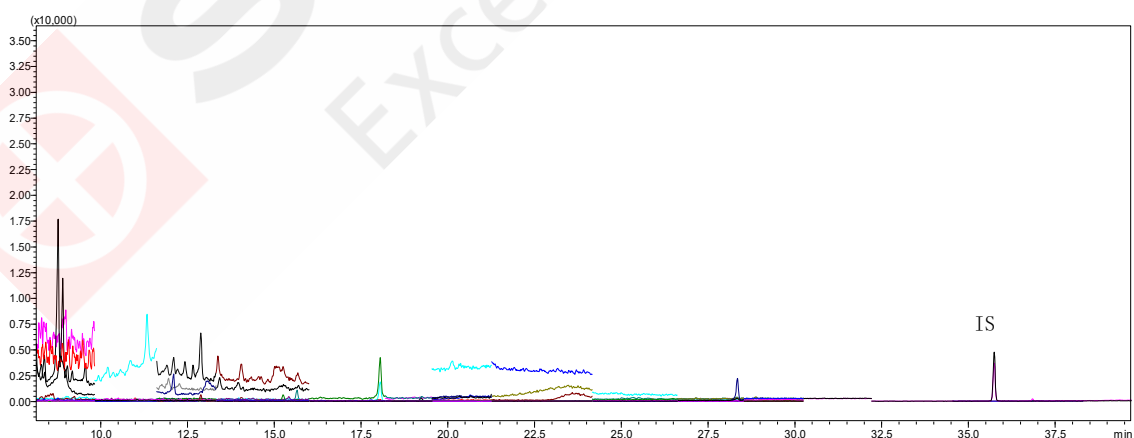


图 3. 菊花样品检测结果

4. 结论

本方法采用三重四极杆气质联用仪建立了菊花中 50 个禁用农药残留的检测方法。按照 2025 年版《中国药典》2341 农药残留量测定法第五法中“4.3 固相萃取法”中方式一处理菊花样品，对 50 个禁用农药残留物进行内标法定量分析。根据各成分保留时间、定性定量离子对进行定性检验及定量分析。结果表明，基质标准曲线线性良好，回收率稳定，该方法适合于 2025 年版《中国药典》对禁用农药的分析要求。



LC-MS/MS 法测定中药材菊花中 42 个禁用农药及残留物

摘要: 本文利用岛津三重四极杆液质联用仪, 并参照 2025 年版《中国药典》通则 2341 第五法建立了测定 42 个禁用农药及残留物的方法。在 0.5~20 ng/mL (不同浓度, 以氯唑磷计) 浓度范围内建立标准曲线, 线性关系良好, 相关系数 r 均大于 0.995。精密度实验中, 42 个农药及残留物的保留时间和峰面积 RSD% 在 0.2% 和 10% 以内。在 0.01 mg/kg (以氯唑磷计) 加标浓度下, 42 个农药及残留物回收率分布在 70~120% 之间。

关键词: 三重四极杆液相色谱质谱联用仪 菊花 禁用农药

技术特点:

- ❖ 满足 2025 年版《中国药典》通则 2341 第五法测定要求;
- ❖ 用岛津自研《中国药典》专用方法包, 方法易转移, 无需二次方法开发。

1. 实验条件

1.1 仪器

本实验使用岛津超高效液相色谱仪 Nexera LC-40B X3 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8045RX 联用系统。具体配置如下:

系统控制器: SCL-40 柱温箱: CTO-40S
输液泵: LC-40B X3 三重四极杆质谱仪: LCMS-8045RX
自动进样器: SIL-40C X3 色谱工作站: LabSolutions Ver 5.120

1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱: Shim-pack Velox SP-C18 (100 mm×2.1 mm I.D., 1.8 μ m)
(岛津(上海)实验器材有限公司, P/N: 227-32001-03)
流动相: A 相-0.1%甲酸水溶液 (含 5 mmol/L 甲酸铵)
B 相-甲醇-0.1%甲酸水溶液 (含 5 mmol/L 甲酸铵) (95:5, v/v)
柱温: 40°C 流速: 0.3 mL/min
进样体积: 2 μ L (co-injection, 20 μ L 水)
洗脱方式: 梯度洗脱, 初始浓度为 B 相 30%, 时间程序见表 1

表 1. 梯度洗脱时间程序

时间(min)	单元	Command	Value
1.00	泵	B. Conc	30
12.00	泵	B. Conc	100
14.00	泵	B. Conc	100
14.01	泵	B. Conc	30
17.00	控制器	Stop	

质谱条件

离子源：ESI，正负离子同时扫描
 接口电压：对硫磷 5 kV，其余±1.5 kV
 聚焦电压：对硫磷 2 kV，其余 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

D L 管 温 度：150°C
 加热模块温度：400°C
 接 口 温 度：300°C
 扫 描 模 式：多反应监测(MRM)
 M R M 参 数：见表 2

表 2. MRM 参数

序号	目标物	分析模式	前体离子 (m/z)	产物离子 (m/z)	CE (eV)
1	氧乐果	ESI+	214.00	124.95*	-24
				182.95	-11
				155.00	-24
				183.00	-12
2	乙酰甲胺磷	ESI+	184.00	142.90*	-10
				125.00	-18
				94.90	-23
3	甲胺磷	ESI+	141.85	94.00*	-16
				125.05	-16
				223.10*	-8
4	涕灭威砒	ESI+	239.90	86.10	-21
				86.10	-15
				76.10	-8
5	涕灭威亚砒	ESI+	206.90	89.10*	-15
				132.10	-8
6	灭多威	ESI+	163.00	87.95*	-9
				106.05	-12
				46.10*	-21
7	杀虫脒	ESI+	197.20	117.05	-25
				152.00	-20
				198.95*	-9
8	乐果	ESI+	229.95	124.90	-20
				170.95	-14
				163.10*	-10
				107.10	-30
9	3-羟基克百威	ESI+	220.00	163.00	-16
				181.00	-10
				220.10	-6
10	久效磷	ESI+	223.90	193.00*	-9
				127.10	-16
11	涕灭威	ESI+	207.90	116.00*	-6
				89.00	-15

			213.00	89.15	-16
				115.90	-13
12	硫环磷	ESI+	255.90	139.90*	-23
				168.00	-17
13	磷胺	ESI+	300.20	174.05*	-13
				127.00	-26
14	克百威	ESI+	221.90	165.10*	-12
				123.10	-21
15	甲磺隆	ESI+	382.20	167.10*	-16
				199.00	-21
				233.00*	-25
16	苯线磷亚砷	ESI+	319.90	291.95	-16
				171.10	-23
17	氯磺隆	ESI+	357.80	141.00*	-17
				167.10	-18
18	苯线磷砷	ESI+	336.10	265.90*	-19
				187.90	-27
				96.90	-36
19	甲拌磷亚砷	ESI+	276.80	199.05*	-9
				171.00	-14
				142.90	-20
				115.00	-24
20	甲拌磷砷	ESI+	293.10	170.85*	-11
				247.00	-6
21	胺苯磺隆	ESI+	411.10	196.10*	-16
				168.10	-29
22	杀扑磷	ESI+	302.90	145.10*	-9
				85.00	-23
23	内吸磷	ESI+	259.00	89.05*	-10
				61.15	-31
24	特丁硫磷砷	ESI+	320.90	171.05*	-11
				96.90	-42
25	特丁硫磷亚砷	ESI+	304.90	186.90*	-12
				96.95	-42
26	氯唑磷	ESI+	316.00	164.10*	-17
				121.90	-28
27	灭线磷	ESI+	242.90	131.00*	-21
				97.00	-33
28	甲基异柳磷	ESI+	331.95	231.00*	-15
				272.80	-7
				216.90*	-23
29	苯线磷	ESI+	303.90	201.95	-35
				234.00	-16

30	治螟磷	ESI+	323.00	171.05*	-15
				115.05	-32
31	地虫硫磷	ESI+	246.90	109.20*	-21
				137.20	-9
32	甲拌磷	ESI+	261.05	75.00*	-10
				47.00	-43
33	蝇毒磷	ESI+	363.10	226.90*	-25
				306.80	-18
34	硫线磷	ESI+	270.90	159.00*	-14
				97.00	-39
35	水胺硫磷	ESI+	290.90	130.90	-23
				230.90*	-14
36	氟甲腈	ESI-	386.90	121.00	-32
				235.70	-14
37	氟虫腈亚砷	ESI-	418.90	270.60	-7
				351.00*	11
38	氟虫腈	ESI-	434.90	282.20	32
				262.00*	29
39	氟虫腈砷	ESI-	450.90	383.00	12
				330.00*	15
40	氟虫胺	ESI-	526.00	278.00	28
				249.90	26
41	对硫磷	ESI+	292.00	415.00*	16
				243.90	60
42	甲基硫环磷	ESI+	228.00	282.00	27
				169.10*	28
				219.20	24
				236.15*	-23
				264.00	-10
				168.00*	-13
				109.00	-15

*表示定量离子

1.3 对照溶液的制备

所需对照溶液的配制方法和浓度均参照通则 2341 第五法中“3 对照溶液的制备”中的要求进行。

2. 样品前处理

样品前处理方法参照 2341 通则第五法中 4.3 固相萃取法的方式二进行。

3. 结果与讨论

3.1 标准溶液 MRM 色谱图 (部分)

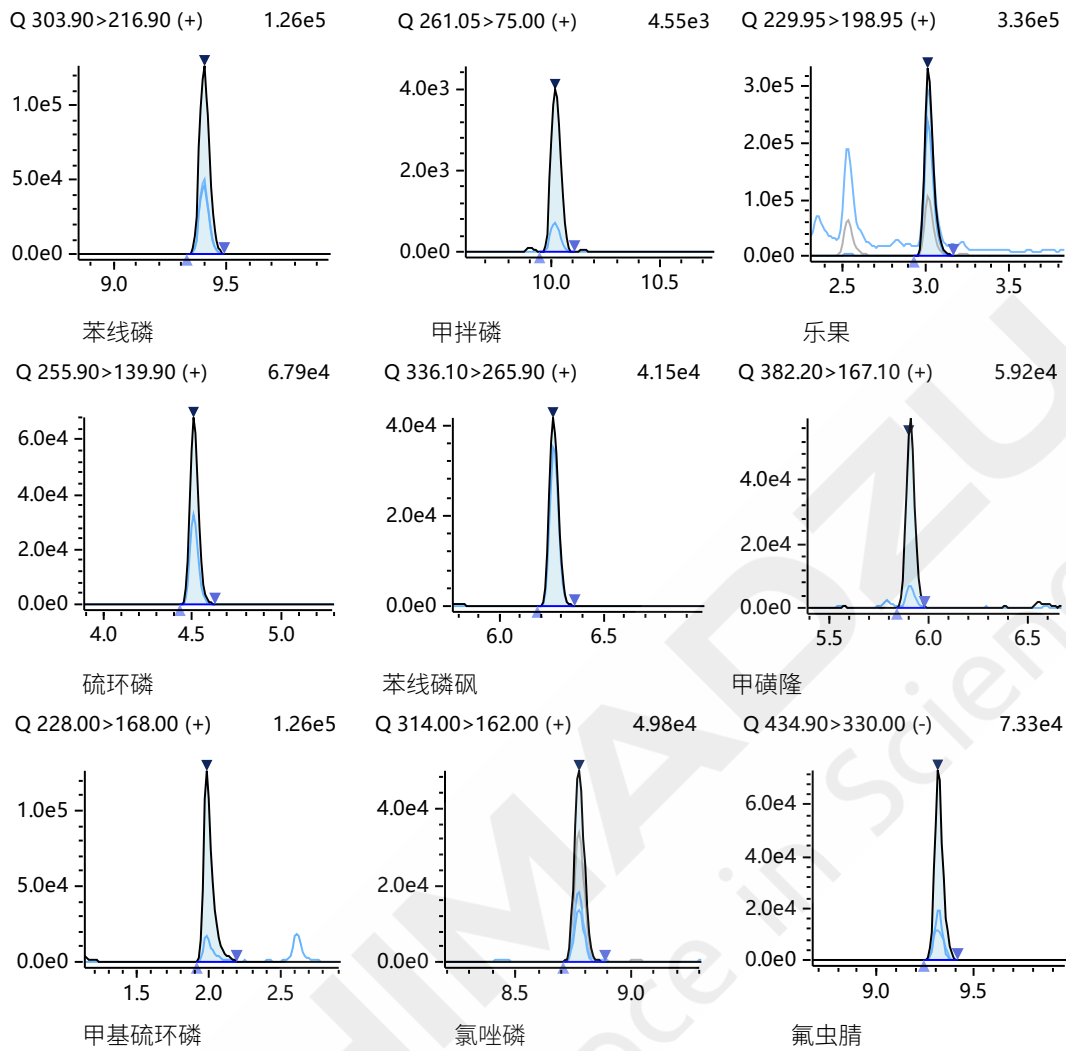
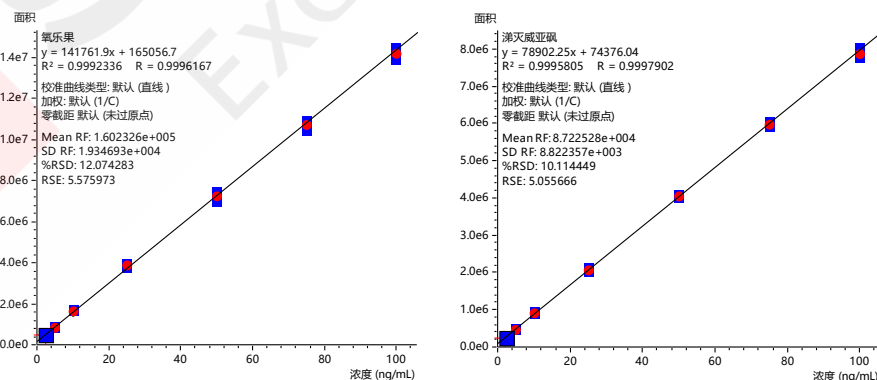


图 1. 级别 3(报告限浓度, 以氯唑磷计 2 ng/mL)基质混合标准溶液 MRM 色谱图 (部分)

3.2 标准曲线

取 1.6 制备的基质混合对照溶液 (以氯唑磷计, 浓度为 0.5、1、2、5、10、15、20 ng/mL) 注入液相色谱串联质谱仪测定, 记录峰面积, 绘制标准曲线, 结果见表 3。



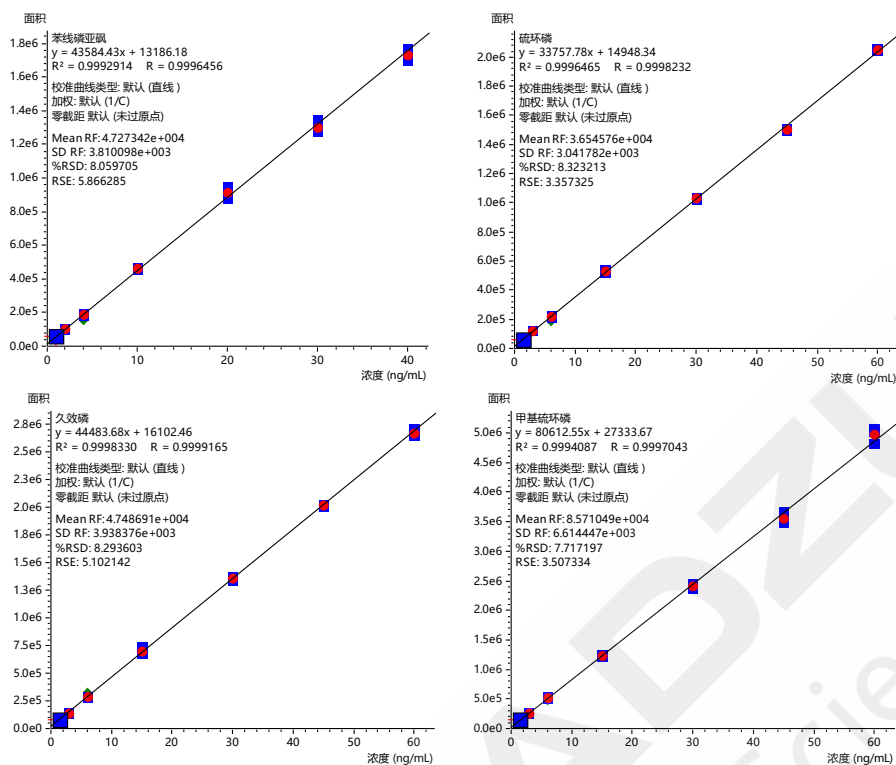


图 2. 菊花基质中 42 个农药校准曲线图 (部分)

表 3. 标准曲线结果

序号	化合物名称	相关系数 R	准确度 (%)	序号	化合物名称	相关系数 R	准确度 (%)
1	氧乐果	0.9996	86.78~109.62	22	杀扑磷	0.9996	91.72~115.11
2	乙酰甲胺磷	0.9996	87.71~109.37	23	内吸磷	0.9997	88.99~111.18
3	甲胺磷	0.9997	85.77~109.23	24	特丁硫磷砷	0.9989	86.49~117.64
4	涕灭威砷	0.9994	89.38~109.18	25	特丁硫磷亚砷	0.9989	92.78~119.21
5	涕灭威亚砷	0.9998	89.17~110.69	26	氯唑磷	0.9999	86.25~107.42
6	灭多威	0.9998	82.89~109.44	27	灭线磷	0.9998	87.86~107.15
7	杀虫脒	0.9997	91.13~106.90	28	甲基异柳磷	0.9990	81.84~118.30
8	乐果	0.9998	91.51~105.79	29	苯线磷	0.9997	93.27~106.45
9	3-羟基克百威	0.9998	94.75~108.97	30	治螟磷	0.9999	87.98~110.13
10	久效磷	0.9999	89.67~113.42	31	地虫硫磷	0.9988	84.07~109.99
11	涕灭威	0.9998	92.24~107.84	32	甲拌磷	0.9995	90.49~107.47
12	硫环磷	0.9998	92.05~105.73	33	蝇毒磷	0.9985	82.56~108.78
13	磷胺	0.9996	93.77~114.43	34	硫线磷	0.9994	90.44~111.72
14	克百威	0.9997	92.73~107.59	35	水胺硫磷	0.9970	86.05~112.84
15	甲磺隆	0.9997	92.38~108.43	36	氟甲腈	0.9999	93.09~109.80
16	苯线磷亚砷	0.9996	96.36~106.24	37	氟虫腈亚砷	0.9996	81.37~113.76
17	氯磺隆	0.9996	89.19~114.11	38	氟虫腈	0.9982	84.15~119.69
18	苯线磷砷	0.9999	89.54~108.76	39	氟虫腈砷	0.9997	87.06~117.76
19	甲拌磷亚砷	0.9994	84.79~115.18	40	氟虫胺	0.9995	93.31~108.82
20	甲拌磷砷	0.9998	94.53~116.07	41	对硫磷	0.9998	92.55~118.28
21	胺苯磺隆	0.9999	96.90~104.70	42	甲基硫环磷	0.9997	94.09~106.48

3.3 精密度

取级别 3(报告限浓度,以氯唑磷计 2 ng/mL)基质混合标准溶液,按照 1.2 分析条件连续进样测定 6 次,计算目标化合物的保留时间和峰面积相对标准偏差 (RSD%)。具体结果见表 4,目标化合物的保留时间和峰面积 RSD%在 0.2%和 10%以内,结果表明该仪器具有良好精密度。

表 4. 精密度考察结果 (n=6)

序号	化合物名称	保留时间 RSD(%)	峰面积 RSD(%)	序号	化合物名称	保留时间 RSD(%)	峰面积 RSD(%)
1	氧乐果	0.099	4	22	杀扑磷	0.055	9
2	乙酰甲胺磷	0.195	4	23	内吸磷	0.066	10
3	甲胺磷	0.397	2	24	特丁硫磷砒	0.043	9
4	涕灭威砒	0.067	3	25	特丁硫磷亚砒	0.061	6
5	涕灭威亚砒	0.100	4	26	氯唑磷	0.048	4
6	灭多威	0.098	4	27	灭线磷	0.061	10
7	杀虫脒	0.106	4	28	甲基异柳磷	0.039	10
8	乐果	0.108	3	29	苯线磷	0.050	6
9	3-羟基克百威	0.139	4	30	治螟磷	0.046	7
10	久效磷	0.174	5	31	地虫硫磷	0.063	7
11	涕灭威	0.078	6	32	甲拌磷	0.053	4
12	硫环磷	0.092	2	33	蝇毒磷	0.042	8
13	磷胺	0.072	5	34	硫线磷	0.040	3
14	克百威	0.088	5	35	水胺硫磷	0.115	10
15	甲磺隆	0.089	3	36	氟甲腈	0.052	4
16	苯线磷亚砒	0.116	5	37	氟虫腈亚砒	0.043	8
17	氯磺隆	0.083	8	38	氟虫腈	0.039	9
18	苯线磷砒	0.083	8	39	氟虫腈砒	0.039	10
19	甲拌磷亚砒	0.089	6	40	氟虫胺	0.036	6
20	甲拌磷砒	0.070	9	41	对硫磷	0.039	6
21	胺苯磺隆	0.075	6	42	甲基硫环磷	0.127	2

3.4 加标回收率

取菊花空白样品,精密加入级别 3 对照品溶液(加标量为报告限浓度,以氯唑磷计为 0.01 mg/kg),按 1.4 供试品溶液的制备进行样品前处理,回收率测定结果见图 3。结果表明,42 个农药及残留物平均回收率在 70.04~116.15%之间,符合药典 50~140%的规定。

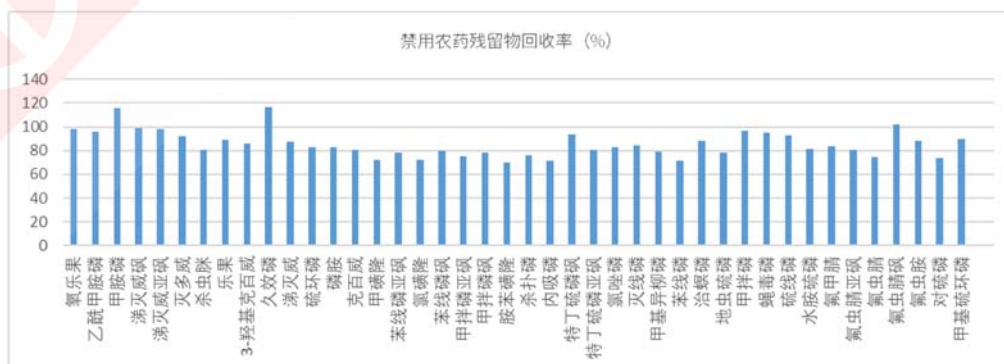


图 3. 菊花加标回收测定结果

4. 结论

本文参照 2025 年版《中国药典》通则 2341 第五法，利用三重四极杆液质联用仪建立了 42 个农药及残留物的测定方法。在 0.5~20 ng/mL（以氯唑磷计）浓度范围内建立标准曲线，线性关系良好，相关系数 r 均大于 0.995。精密度实验中（ $n=6$ ），42 个农药及残留物的保留时间和峰面积 RSD% 分别在 0.2% 和 10% 以内。在 0.01 mg/kg（以氯唑磷计）加标浓度下，42 个农药及残留物回收率分布在 70~120% 之间。该方法适用于中药材及饮片的禁用农药及残留物分析。



SHIMADZU
Excellence in Science

第六法 相关药材及饮片品种中农药多残留测定法——人参

GC-MS/MS法测定中药材人参中6种限用农药残留物含量

摘要: 本文参考 2025 年版《中国药典》，采用岛津三重四极杆气质联用仪 GCMS-TQ8040 NX 建立了中药材人参中 6 种限用农药残留物的检测方法。在 1.0~100 $\mu\text{g/L}$ (以啉菌环胺计) 浓度范围内建立基质内标曲线，各目标化合物线性相关系数 r 均大于 0.999，线性关系良好。取各目标化合物浓度 10~100 $\mu\text{g/L}$ (人参药材及饮片中最大残留限量对应浓度值) 连续分析 6 次，6 种目标化合物峰面积相对标准偏差 (RSD) 均小于 5%。加标回收实验中，各农药回收率分布在 55%~86% 之间。该方法满足 2025 年版《中国药典》规定的药材及饮片 (植物类) 中相关药材和饮片品种的农药最大残留限量的测定要求。

关键词: 三重四极杆气质联用仪 人参 中国药典 限用农药

技术特点:

- ❖ 满足 2025 年版《中国药典》0212 药材和饮片检定通则中限用农药残留量测定要求。
- ❖ 采用《中国药典》专属方法包，快速筛选相关药材中目标农药，建立 MRM 采集方法。
- ❖ 采用 MS 程序设置检测器电压时间程序，实现同时检测浓度差异较大化合物。

1. 实验部分

1.1 仪器

GCMS-TQ8040 NX 气相色谱-三重四极杆质谱联用仪

1.2 分析条件

色谱柱:	SH-Rxi-17Sil MS, 30 m \times 0.25mm \times 0.25 μm	流速控制方式: 恒流方式
柱温程序: 60 $^{\circ}\text{C}$ (1 min) _ 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _ 170 $^{\circ}\text{C}$ _ 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _ 230 $^{\circ}\text{C}$ _ 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _ 300 $^{\circ}\text{C}$ (6 min)		色谱柱流量: 1.2 mL/min
进样口温度: 250 $^{\circ}\text{C}$		离子化方式: EI
载气: 氦气		离子源温度: 250 $^{\circ}\text{C}$
进样方式: 不分流进样		色谱质谱接口温度: 250 $^{\circ}\text{C}$
进样量: 1 μL		检测器电压: 12.55 min-19.63 min:1.50 kV, 19.63min-45.03 min:1.70 kV
		采集模式: MRM, 离子对信息见表 1

2. 样品前处理

样品前处理方法参照 2341 通则第六法中“4 供试品溶液的制备”的方法进行。

3. 结果与讨论

3.1 MRM 参数

使用岛津 Smart Pesticides Database 农残数据库方法文件，采集正构烷烃数据，结合数据库文件，建立 MRM 方法，MRM 采集参数如下表 1 所示。

表 1. MRM 采集参数

No.	化合物名称	英文名称	保留时间 (min)	CAS 号	特征离子对	碰撞电压(CE)
1	嘧霉胺	Pyrimethanil	14.131	53112-28-0	198.00>183.10	15
					198.00>118.10	35
					198.00>158.10	20
					265.9>168.0	22
2	百菌清	Chlorothalonil	28.54	1897-45-6	265.9>230.8	14
					265.9>133.0	35
3	啉菌环胺	Cyprodinil	22.307	121552-61-2	224.10>208.10	16
					224.10>197.10	22
					224.10>131.10	14
4	戊唑醇	Tebuconazole	34.563	107534-96-3	125.00>89.00	15
					250.00>125.00	20
					125.00>99.00	20
5	磷酸三苯酯	Triphenyl phosphate	36.875	115-86-6	326.00>233.00	10
					326.00>215.00	25
6	氯氟氰菊酯-1	Cyhalothrin 1	37.285	91465-08-6	208.00>181.00	8
					197.00>161.00	8
7	氯氟氰菊酯-2	Cyhalothrin 2	37.601	91465-08-6	197.00>141.00	12
					208.00>181.00	8
					197.00>141.00	12
8	苯醚甲环唑	Difenoconazole	43.969	119446-68-3	323.0>265.0	15
					323.0>202.0	28
					323.0>209.0	28

3.2 基质匹配标准溶液色谱图

以人参为基质，制备农药基质标溶液，各目标化合物标准溶液谱图如下所示。

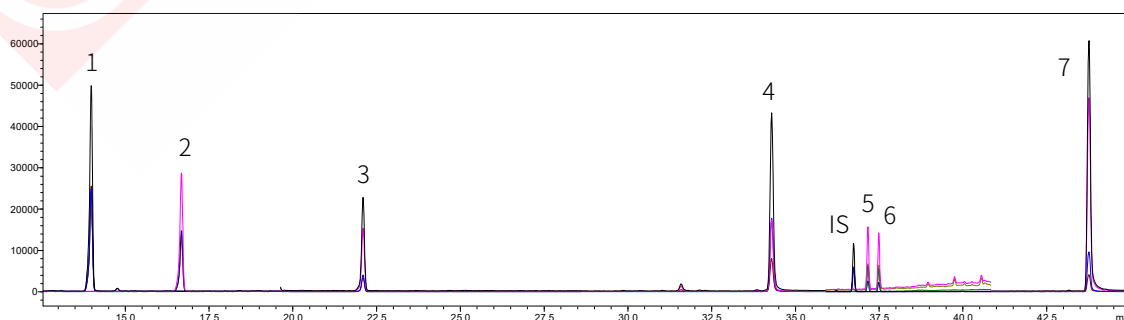


图 1.6 种农药残留物基质混合标准溶液谱图(校准曲线第 4 浓度点)

3.3 标准曲线、检测限和重复性

称取 5 g 空白人参样品，按照文中所述方法处理，取空白基质 1.0 mL (7 份)，氮吹浓缩至 0.4 mL，分别加入 5、10、25、50、100、200、500 μL 混合标准溶液，制备基质标准工作溶液 (各目标化合物浓度见表 2)，随后加入 0.1 mL 浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 磷酸三苯酯作为内标，混匀，过滤，取滤液 1 μL 进样。以目标化合物与内标浓度比为横坐标，峰面积比为纵坐标，制作内标曲线。各目标化合物 MRM 质量色谱和标准曲线如图 3 所示。以最大残留限量对应浓度 (校准曲线第 4 浓度点) 重复进样 6 针，计算各目标化合物峰面积相对标准偏差 (RSD)，以最低点浓度的 3 倍信噪比计算仪器检出限 (LOD)。各目标化合物校准曲线的相关系数、最低检出限 (LOD) 及峰面积比 RSD 见表 2。

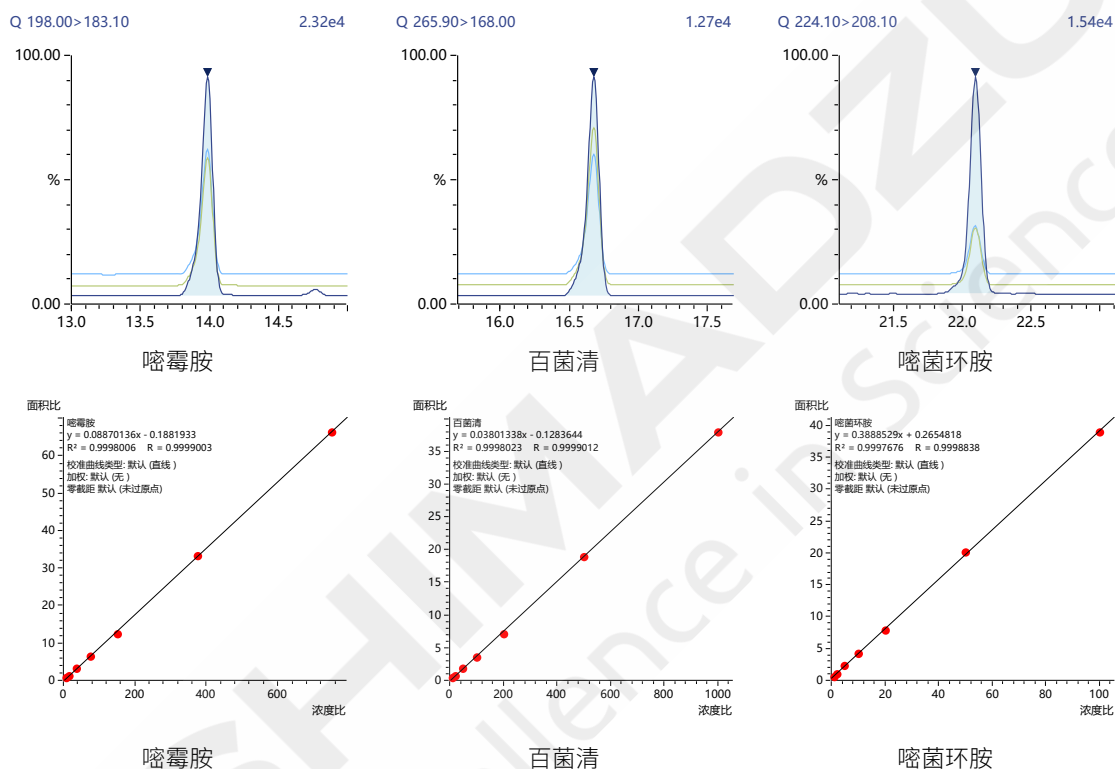


图 2. 人参基质中部分农药的质量色谱图 (10 $\mu\text{g}/\text{L}$ ~100 $\mu\text{g}/\text{L}$) 及标准曲线

表 2. 人参基质中各目标化合物校准曲线相关系数、最低检出限 (LOD) 及精密度 RSD (%)

序号	化合物名称	曲线浓度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	相关系数 R	LOD($\mu\text{g}/\text{L}$)	RSD%(n=6)
1	啉霉胺	7.5、15、37.5、75、150、375、750	0.9999	0.61	0.63
2	百菌清	10、20、50、100、200、500、1000	0.9999	0.23	0.96
3	啉菌环胺	1、2、5、10、20、50、100	0.9998	0.09	1.75
4	戊唑醇	2、4、10、20、40、100、200	0.9998	0.47	3.34
5	氯氟氰菊酯-1			0.06	2.55
6	氯氟氰菊酯-2	1、2、5、10、20、50、100	0.9995	0.20	2.09
7	苯醚甲环唑	2.5、5、12.5、25、50、125、250	0.9998	0.06	1.18

3.4 加标回收率

取人参空白样品，添加农残混合标准溶液，加标浓度为 0212 《药材和饮片检定通则》中规定人参品种中各农药最大残留限量。按照文中所述方法处理后上机，各农药平均回收率分布在 55%~86% 之间，详细结

果见表3。

表 3. 各组分添加回收率结果

序号	化合物名称	人参样品 (mg/kg)	平均回收率%	RSD%(n=3)
1	啉霉胺	N.D.	81.56	5.41
2	百菌清	N.D.	54.54	6.78
3	啉菌环胺	N.D.	78.40	5.61
4	戊唑醇	N.D.	85.58	4.17
5	氯氟菊酯	N.D.	84.13	5.27
6	苯醚甲环唑	N.D.	77.49	4.79

3.5 样品检测

采用本方法处理人参样品进行检测，谱图见图 3，样品中除戊唑醇外均未检出，检出戊唑醇含量低于最大残留限量。

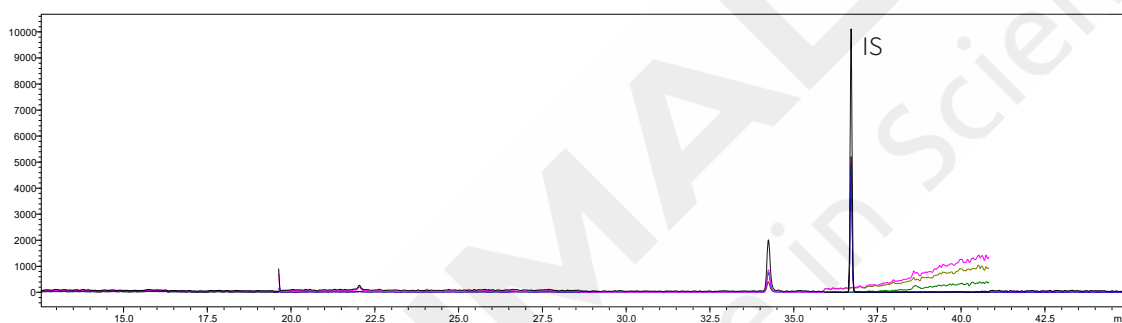


图 3. 人参样品检测结果

4. 结论

本方法采用三重四极杆气质联用仪建立了人参中6种限用农药残留检测方法。按照2025年版《中国药典》<2341 第六法相关药材及饮片品种中农药多残留测定法>处理人参样品，对人参中6种农药残留进行内标法定量分析。根据目标化合物保留时间、定性定量离子对进行定性检验及定量分析。结果表明，基质校准曲线线性良好，回收率稳定，该方法适合于2025年版《中国药典》对人参中6种限用农药的分析要求。

LC-MS/MS 法测定中药材人参中 8 个限用农药残留物含量

摘要：本文参照 2025 年版《中国药典》通则 2341 第六法，利用三重四极杆液质联用仪建立了 8 种人参中限用农药的测定方法。在 2.5-250 ng/mL（以霜霉威计）浓度范围内建立校准曲线，线性关系良好，相关系数 R 均大于等于 0.998。精密度实验中 (n=6)，8 个限用农药的保留时间和峰面积精密度良好。在 0.5 mg/kg（以霜霉威计）加标浓度下，8 个限用农药回收率符合药典要求。该方法适用于中药材人参及饮片的限用农药分析。

关键词：三重四极杆液质联用仪 人参 农药残留 限用农药

技术特点：

- ❖使用直接提取法进行前处理，前处理步骤简单。
- ❖用岛津自研《中国药典》专用方法包，方法易转移，无需二次开发。

1. 实验条件

1.1 仪器

本实验使用岛津超高效液相色谱仪 LC-40 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	: SCL-40	柱温箱	: CTO-40C
输液泵	: LC-40B X3	质谱仪	: LCMS-8050
自动进样器	: SIL-40C X3	色谱工作站	: LabSolutions Ver. 5.128

1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱： Shim-pack Velox SP-C18 (100 mm×2.1 mm I.D., 1.8 μm
岛津(上海)实验器材有限公司, PN:227-32001-03)

流动相： A相-0.1%甲酸水溶液(含 5 mmol/L 甲酸铵)
B相-甲醇-0.1%甲酸水溶液(含 5 mmol/L 甲酸铵)(95:5, v/v)

柱温： 40°C 流速： 0.3 mL/min

进样体积： 2 μL (共注入 10 μL 水)

洗脱方式： 梯度洗脱，初始浓度为 B 相 30%，时间程序见表 1

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time	Module	Command	Value
1.00	Pumps	Pump B Conc.	30
12.00	Pumps	Pump B Conc.	100
14.00	Pumps	Pump B Conc.	100
14.01	Pumps	Pump B Conc.	30
17.00	Controller	Stop	

质谱条件

离子源	: ESI +/-	D L 管 温 度	: 150°C
雾化气	: 氮气 3.0 L/min	加热模块温度	: 400°C
干燥气	: 氮气 10.0 L/min	接 口 温 度	: 300°C
加热气	: 空气 10.0 L/min	扫 描 模 式	: 多反应监测(MRM)
碰撞气	: 氩气 (230kPa)	M R M 参 数	: 见表 2

表 2. MRM 参数

序号	目标物	分析模式	前体离子 (m/z)	产物离子 (m/z)	CE (eV)
1	霜霉威	ESI+	189.20	102.05*	-20
				144.05	-12
				74.00	-36
2	精甲霜灵	ESI+	280.10	220.05*	-14
				248.10	-10
3	烯酰吗啉	ESI+	388.10	301.10*	-20
				165.05	-31
4	氟硅唑	ESI+	316.10	165.10*	-29
				247.10	-18
				116.00*	-20
5	醚菌酯	ESI+	314.10	222.20	-13
				267.10	-10
				235.10	-15
6	丙环唑	ESI+	342.05	159.10*	-25
				161.00	-31
				205.00	-25
7	吡唑醚菌酯	ESI+	388.10	163.05*	-35
				296.10	-19
				194.05	-20
8	氟啶胺	ESI-	463.00	416.00*	20
				398.00	17

*表示定量离子

1.3 样品前处理

样品前处理流程参照《中国药典》2025 年版四部通则“2341 农药残留量测定法第六法”4 供试品溶液的制备。

1.4 基质混合对照品溶液制备

取 8 个限用农药物质混标母液以乙腈定容至 5 mL, 得到各自浓度分别为: 霜霉威 500 ng/mL、精甲霜灵 200 ng/mL、烯酰吗啉 500 ng/mL、氟硅唑 300 ng/mL、醚菌酯 100 ng/mL、丙环唑 100 ng/mL、吡唑醚菌酯 500 ng/mL、氟啶胺 1000 ng/mL 的混合对照品中间工作液。

空白基质溶液: 取空白基质样品, 同 1.3 供试品溶液相应的制备方法处理制成空白基质溶液。(实测各空白基质样品峰面积小于校准曲线最低点峰面积 10%)

取市售人参饮片样品 5 g, 取上述得到的空白基质溶液, 精密量取空白基质溶液 1 mL 共 7 份, 氮吹浓

缩至 400 μL ，然后依次加入混合对照品中间工作液 5 μL 、10 μL 、25 μL 、50 μL 、100 μL 、250 μL 、500 μL ，再用乙腈补足至 1 mL，涡旋混匀，即得基质混合对照品溶液。如下表 3 所示，级别 4 为 0212《药材和饮片检定通则》中人参品种最大残留限浓度。

表 3. 校准曲线浓度

序号	目标物	级别 1 ng/mL	级别 2 ng/mL	级别 3 ng/mL	级别 4 ng/mL	级别 5 ng/mL	级别 6 ng/mL	级别 7 ng/mL
1	霜霉威	2.5	5	12.5	25	50	125	250
2	精甲霜灵	1	2	5	10	20	50	100
3	烯酰吗啉	2.5	5	12.5	25	50	125	250
4	氟硅唑	1.5	3	7.5	15	30	75	150
5	醚菌酯	0.5	1	2.5	5	10	25	50
6	丙环唑	0.5	1	2.5	5	10	25	50
7	吡唑醚菌酯	2.5	5	12.5	25	50	125	250
8	氟啶胺	5	10	25	50	100	250	500

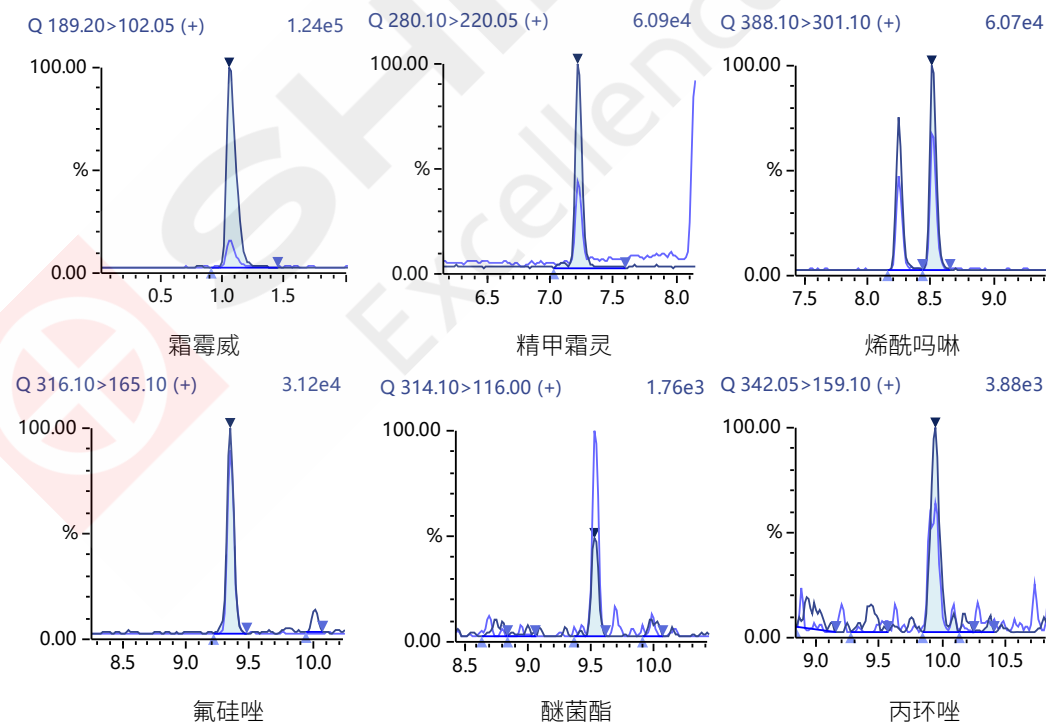
1.5 进样分析

精密量取 1 mL 上述供试品溶液或基质混合对照品溶液，加入水 0.3 mL，混匀，使用 0.22 μm 尼龙滤膜过滤，取续滤液 2 μL 注入液相色谱串联质谱仪，记录峰面积。

2. 结果与讨论

2.1 标准溶液 MRM 色谱图

级别 1 浓度的人参基质标，MRM 色谱图，如下所示。



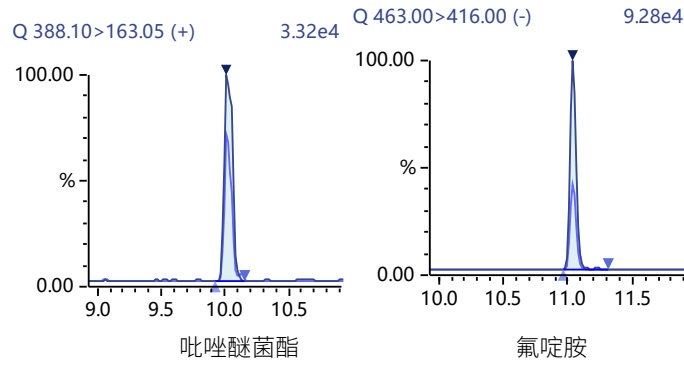


图 1. 2.5ng/mL(以霜霉威计)人参基质混标准溶液 MRM 色谱图

2.2 校准曲线

分别精密量取 1.4 中制备得到的人参空白基质溶液，按照 1.4 配制（以霜霉威计为 2.5-250 ng/mL）的基质混合对照工作溶液。取 2 μ L 注入液相色谱串联质谱仪测定，记录峰面积，绘制校准曲线，曲线相关系数 R 均 ≥ 0.998 ，见图 2。

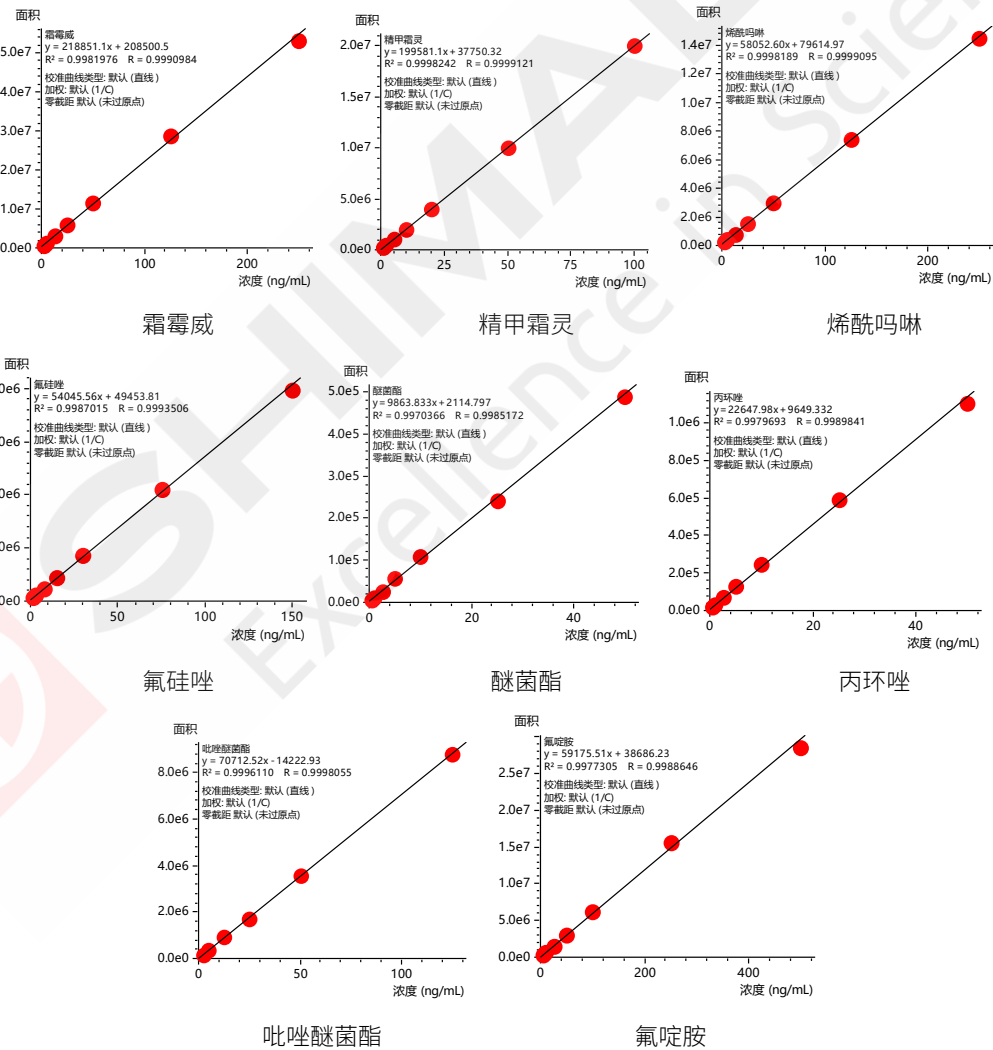


图 2. 人参基质中 8 个限用农药校准曲线图

2.3 精密度

取最大残留限浓度 0.5 mg/kg (以霜霉威计) 基质混合标准溶液, 按照 1.2 分析条件连续进样测定 6 次, 计算目标化合物的保留时间和峰面积相对标准偏差 (RSD%)。具体结果见表 4, 目标化合物的保留时间和峰面积 RSD%在 0.175%和 7%以内, 结果表明该仪器具有良好精密度。

表 4. 精密度考察结果 (n=6)

序号	化合物名称	保留时间 RSD(%)	峰面积 RSD(%)
1	霜霉威	0.175	6
2	精甲霜灵	0.027	7
3	烯酰吗啉	0.027	5
4	氟硅唑	0.023	7
5	醚菌酯	0.030	5
6	丙环唑	0.095	3
7	吡唑醚菌酯	0.055	6
8	氟啶胺	0.026	2

2.4 加标回收率

取人参空白样品, 精密加入混合对照品溶液, 使得样品中各限用农药含量为药典要求的最大残留限, 按 1.3 供试品溶液的制备进行样品前处理, 三个平行, 回收率测定结果见表 5。结果表明, 8 种农药平均回收率在 69.82%-103.63%之间, 符合通则 2341 中 50%-140%的规定。

表 5. 8 种限用农药添加回收率结果

序号	化合物名称	平均回收率%
1	霜霉威	86.22
2	精甲霜灵	101.13
3	烯酰吗啉	88.92
4	氟硅唑	76.10
5	醚菌酯	98.36
6	丙环唑	103.63
7	吡唑醚菌酯	95.82
8	氟啶胺	69.82

3. 结论

本文参照 2025 年版《中国药典》通则 2341 第六法, 利用三重四极杆液质联用仪建立了 8 个人参中限用农药的测定方法。在 2.5-250 ng/mL (以霜霉威计) 浓度范围内建立校准曲线, 线性关系良好, 相关系数 R 均大于等于 0.998。精密度实验中 (n=6), 8 个限用农药的保留时间和峰面积 RSD%分别在 0.175%和 7%以内。在 0.5 mg/kg (以霜霉威计) 加标浓度下, 8 个限用农药回收率分布在 69.82%~ 103.63%之间。该方法适用于中药材人参及饮片的限用农药分析。

第七法 药材及饮片中二硫代氨基甲酸盐类农药残留量测定法——百合、三七

GC-MS/MS法测定百合与三七药材中二硫代氨基甲酸盐类农药含量

摘要：本文参考 2025 年版《中国药典》2341 农药残留量测定法第七法，使用岛津 GCMS-TQ8040 NX 三重四极杆气质联用仪建立了百合与三七药材中二硫代氨基甲酸盐类农药的测定方法。在 0.05~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内，二硫化碳线性良好，相关系数 $r>0.995$ 。浓度 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准样品连续进样 6 次，二硫化碳峰面积 RSD 为 3.0%，重复性良好。对百合、三七基质样品进行加标回收率测试，回收率分别为 109.3%和 100.9%，RSD 分别为 0.7%和 4.0%，回收率合格。该方法完全满足药典要求，可为相关从业者提供参考。

关键词：三重四极杆气质联用仪 百合 三七 二硫代氨基甲酸盐

技术特点：

- ❖ 采用氯化亚锡还原法测定二硫代氨基甲酸盐类农药是当前主流方法，操作简便，方法可靠。
- ❖ 百合与三七基质加标回收率接近 100%，方法准确度高。
- ❖ 完全满足 2025 年版《中国药典》2341 农药残留量测定法的要求。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津 GCMS-TQ8040 NX 三重四极杆气质联用仪

1.2 分析条件

色谱柱：SH-624，30 m \times 0.25 mm \times 1.4 μm

柱温程序：40 $^{\circ}\text{C}$ (3.5 min)_30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ _ 250 $^{\circ}\text{C}$ (2 min)

进样口温度：180 $^{\circ}\text{C}$

离子源温度：250 $^{\circ}\text{C}$

载气控制模式：恒线速度

接口温度：250 $^{\circ}\text{C}$

初始柱流量：1.5 mL/min

检测器电压：调谐电压+0.5 kV

进样方式：分流进样，分流比 5:1

采集方式：MRM，化合物信息见表 1

进样量：1 μL

1.3 样品前处理

样品前处理方法参照 2341 通则第七法中 4.3 固相萃取法的方式一进行。

2. 结果与讨论

2.1 标准品溶液色谱图

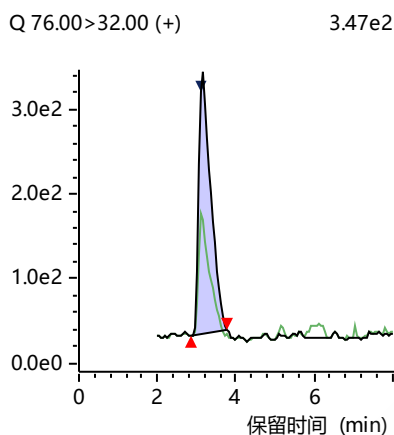


图 1. CS₂ 标准溶液色谱图 (0.05 µg/mL)

表 1. 目标化合物信息

化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子对 (m/z)	碰撞电压 CE (V)	定性离子对 (m/z)	碰撞电压 CE (V)
二硫化碳 (CS ₂)	Carbon disulfide	75-15-0	3.10	76.00>32.00	27	76.00>44.00	32

2.2 校准曲线和检出限

取 CS₂ 对照品，以异辛烷为溶剂进行稀释，配制浓度为 0.05、0.1、0.2、0.5、1 和 2 µg/mL 的校准曲线溶液。以 CS₂ 浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，制作校准曲线（见图 2）。以 S/N=3 对应的浓度作为仪器检出限。线性相关系数、仪器检出限见表 2。

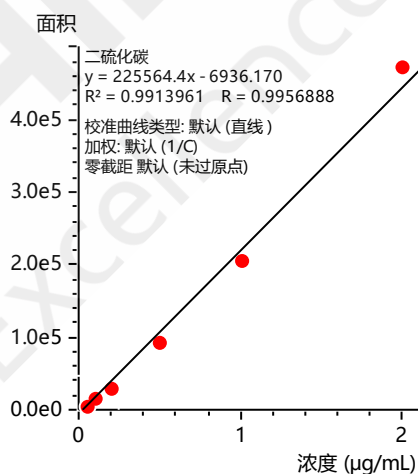


图 2. CS₂ 校准曲线

表 2. 校准曲线信息和仪器检出限

化合物名称	浓度范围 (µg/mL)	相关系数 (r)	检出限 (µg/mL)
CS ₂	0.05~2	0.9957	0.003

2.3 重复性测试

取浓度为 0.5 µg/mL 混合标准溶液，连续进样 6 次，峰面积 RSD 为 3.0%，重复性良好，测定结果见表 3。

表3. 重复性实验结果 (n=6)

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	平均峰面积	RSD (%)
1	CS ₂	100967	97759	99153	93935	102210	100230	99042	3.0

2.4 加标回收率测试

2.4.1 百合中代森锌回收率

采用基质加标的方式进行单水平回收率测试。取百合样品 1.0 g, 加入代森锌稀释粉 (CS₂ 含量为 5.367 μg/g) 0.05 g, 按上述方法进行检测。平均回收率为 109.3%, RSD 为 0.7%, 回收率良好。测试结果见表 4, 样品色谱图见图 3。

表 4. 百合中代森锌回收率测试结果

No.	取样量 (g)	样品含 CS ₂ 量 (μg)	代森锌稀释粉加入量 (g)	折合 CS ₂ 加入量 (μg)	CS ₂ 仪器检出量 (μg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	1.0051	0	0.0550	0.2952	0.3240	109.76		
2	1.0076	0	0.0561	0.3011	0.3264	108.40	109.3	0.7
3	1.0033	0	0.0559	0.3000	0.3291	109.70		

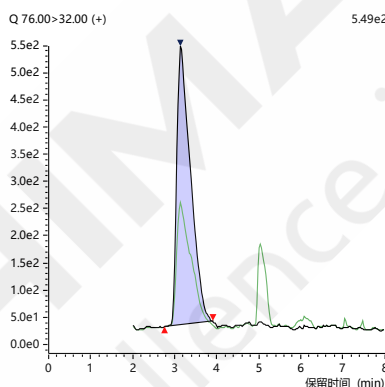


图 3. 百合基质加标样品色谱图

2.4.2 三七中代森锰锌回收率

采用基质加标的方式进行单水平回收率测试。取三七样品 1.0 g, 加入代森锰锌稀释粉 (CS₂ 含量为 7.218 μg/g) 0.05 g, 按上述方法进行检测。平均回收率为 100.9%, RSD 为 4.0%, 回收率良好。测试结果见表 5, 样品色谱图见图 4。

表 5. 三七中代森锰锌回收率测试结果

No.	取样量 (g)	样品含 CS ₂ 量 (μg)	代森锰锌稀释粉加入量 (g)	折合 CS ₂ 加入量 (μg)	CS ₂ 仪器检出量 (μg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	1.0166	0.3772	0.0512	0.3696	0.7618	104.06		
2	1.0174	0.3775	0.0526	0.3797	0.7658	102.26	100.90	4.0
3	1.0112	0.3752	0.0553	0.3992	0.7599	96.37		

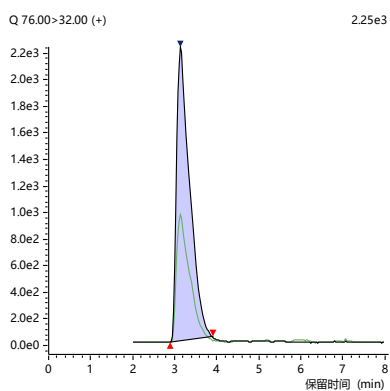


图 4. 三七基质加标样品色谱图

3. 结论

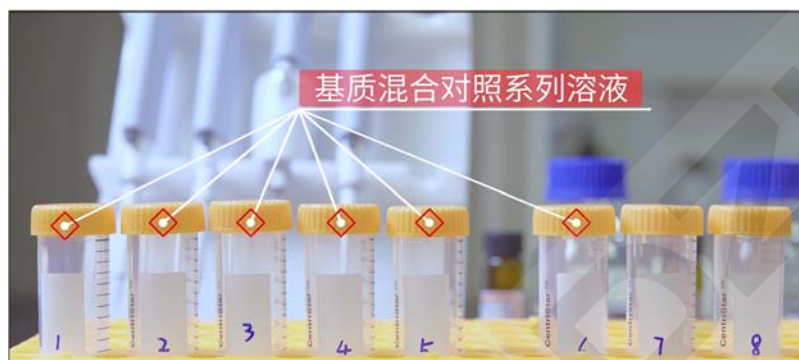
本文使用岛津 GCMS-TQ8040 NX 三重四极杆气质联用仪，建立了百合与三七药材中二硫代氨基甲酸盐类农药的检测方法。在 0.05~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内，二硫化碳线性良好；取浓度为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 标准溶液，连续进样 6 次，重复性良好；且百合、三七基质加标回收率在 100%~110%之间。该方法性能良好，完全满足 2025 年版药典的要求。

2.1.3 中药材禁限用农药残留检测法操作视频

为帮助岛津用户更好的应对中药材禁限用农残检测相关操作，我们录制了相关操作视频供大家学习，希望能为中药材检测用户提供帮助。

中药材禁限用农药残留检测前处理操作视频

我的影片 1.mp4



中药材禁限用农药残留气相色谱-串联质谱法检测操作视频

我的影片 2.mp4



中药材禁限用农药残留液相色谱-串联质谱法检测操作视频

我的影片 3.mp4



2.1.4 中药材禁限用农残检测要点问答

1、Q：2025年版《中国药典》0212通则对禁用农药的规定有什么变化？

A：禁用农药品种从2020年版药典的33种增加到了47种，共增加了14种农药。同时，部分原有的禁用农药报告限进行了下调，下调情况如下：

农药名称	2020年版报告限 (mg/kg)	2025年版报告限 (mg/kg)
三氯杀螨醇	0.2	0.02
甲磺隆	0.05	0.02
克百威	0.05	0.02
甲拌磷	0.02	0.01

2、Q：2025年版《中国药典》0212通则中增加了《相关药材及饮片品种的农药最大残留限量》，其中共包含多少种药材多少种限用农药？

A：0212通则要求对11种常见药食同源中药材进行限用农残检测，限用农药总计共有36种。不同药材限用农药品种各不相同，相同的限用农药品种在不同药材中的限用值也不尽相同。

3、Q：2341通则中四个质谱检测方法如何选择应用？

A：四个质谱检测方法的选择方法可参考如下表格：

2025年版《中国药典》-- -通则2341	涉及中药品种	关注农药数量	涉及机种
第四法、农药多残留量测定法（质谱法）（与20版相同）	无限量规定，用于筛查	GCMSMS筛查91个农药单体 LCMSMS筛查526个农药单体	GCMSMS LCMSMS
第五法、药材及饮片（植物类）中禁用农药多残留测定法（升级）	全植物类药材及饮片	47种禁用农药 72个禁用农药单体	GCMSMS LCMSMS
第六法、相关药材及饮片品种中农药多残留测定法（新增）	11种中药材及饮片，包括人参、三七、白术、百合、延胡索、麦冬、金银花、枸杞子、铁皮石斛、贝母类（浙贝母、川贝母、湖北贝母、伊贝母、平贝母）、菊花	36个限用农药单体	GCMSMS LCMSMS
第七法、药材及饮片二中硫代氨基甲酸酯类农药残留量测定法（新增）	百合、三七	2个限用农药单体 (代森锌、代森锰锌)	GCMSMS

4、Q：岛津应对2341通则第五法、第六法的方法包都有哪些内容？如何获得？

A：岛津升级版《中药材禁限用农残检测》方法包包含：

GCMSMS、LCMSMS 检测方法包（数据库及方法文件、报告模板、操作指南）；

第五法检测作业指导书（SOP）.pdf

第五法检测演示视频.mp4

2341 通则耗材配置表.pdf

岛津 GCMSMS、LCMSMS 操作及维护手册.pdf

方法包领取二维码



5、Q：2341 通则第五法与之前的不同对 GCMSMS 检测有什么样的影响？

A：第五法的改变对 GCMSMS 检测的影响因素主要包括：基质浓度和报告限的变化。GCMSMS 农残检测，基质效应大多为增强效应。与之前相比，第五法的基质浓度降低了，报告限也有所降低，从而对 GCMSMS 的灵敏度提出了更高的要求。

6、Q：2341 通则第五法中 LCMSMS 法与之前相比，新增了需要负离子扫描检测的 5 个农残单体，岛津 LCMSMS 如何实现？

A：岛津 LCMSMS 可以在保持灵敏度不下降的状态下，实现 5msec 超快速正负离子极性切换分析。

7、Q：2341 通则第五法中使用乙腈作为样品溶剂，保留时间靠前的检测组分容易因为溶剂效应，产生畸形峰，影响准确定量。岛津方案采取什么方法防止这种现象？

A：可以采取：以极性溶剂稀释样品 或使用 Co-injection 功能。

8、Q：2341 通则第五法与之前的不同对 LCMSMS 检测有什么样的影响？

A：第五法的改变对 LCMSMS 检测的影响因素主要包括：流动相变化和色谱柱粒径变化。LCMSMS 农残检测，以甲醇作为流动相，可以增加大多数农残组分的响应，但系统压力较高。色谱柱粒径变细也会产生更高的压力。所以，与之前相比，第五法的 LCMSMS 检测系统压力增高，需要配备更高耐压的 UHPLC 仪器。

9、Q：2341 通则第六法中 GCMSMS&LCMSMS 检测目标物数量分别为多少？共检多少？

A：GCMSMS 和 LCMSMS 检测目标物数量及共检目标物数量如下：GCMSMS 检测 13 个目标物，LCMSMS 检测 35 个目标物，交叉共检 4 个目标物。

10、Q：2341 通则第六法检测，如果遇到实际样品限用农残超过标准曲线浓度范围，如何处理？

A：根据规定的待测农药限量要求，在检测灵敏度满足的情况下，可以适当调整供试品溶液最终稀释倍数。供试品溶液中若检出待测农药，测定含量时，其浓度应在标准曲线的线性范围以内。

11、Q：除 2025 年版《中国药典》0212 通则中增加了植调剂多效唑外，还新增了通则 2342《植物生长调节剂残留量测定法》

A：是的。新增的通则 2342《植物生长调节剂残留量测定法》中部分目标物在 LCMSMS 的 ESI 源上响应较低，需要较高灵敏的仪器配置。

12、Q：2341 通则第七法《中药材及饮片中二硫代氨基甲酸盐类农药残留量测定法》目标药材及饮片有哪些？

A：三七和百合。主要测定三七中的代森锰锌和百合中的代森锌。

13、Q：2341 通则第七法使用色谱柱与第六法的色谱柱一致吗？

A：不一致。第六法使用的是（50%苯基）-甲基聚硅氧烷为固定液的弹性石英毛细管柱（柱长为 30 m，柱内径为 0.25 mm，膜厚度为 0.25 μm ）。第七法使用的是以 6%氰丙基苯基 94%二甲基聚硅氧烷为固定液的弹性石英毛细管柱（柱长为 30 m，柱内径为 0.25 mm，膜厚度为 1.4 μm ）。

14、Q：2341 通则第六法与第七法的 GCMSMS 色谱柱不同，如何减少更换色谱柱的等待时间？

A：可以在 GC 上增配 SPL 进样口组成 Twinline 系统。

2.2 中药材植物生长调节剂残留量检测

2.2.1 中药材植物生长调节剂残留量检测指导原则变化及应对

➤ 指导原则变化

中药材的种植是中医药产业的源头，其质量直接左右着中医药的临床效果与民众用药安全。随着种植技术的不断革新，植物生长调节剂在中药材种植中被广泛应用，旨在调节生长周期、提高产量。然而，不规范使用植物生长调节剂，导致其在中药材中残留，已成为影响中药材质量的突出隐患。这些残留不仅可能干扰人体正常生理机能，威胁消费者健康，还极大地制约了中医药产品在国际市场的认可度，阻碍了中医药产业国际化的步伐。

此前我国药典中并没有植物生长调节剂残留量测定的相关标准与检测方法，2025 年版《中国药典》的发布填补了这一空白，使药典标准体系更加完善，为中药材质量控制提供了更全面的依据，为中医药的现代化发展提供理论和技术支撑。

2025 年版《中国药典》发布的通则 2342《植物生长调节剂残留量测定法》使用液相色谱-串联质谱法测定药材及饮片或制剂中部分植物生长调节剂残留量，分为 3 个方法，分别是 59 种植物生长调节剂残留量测定法，9 种水溶性植物生长调节剂残留量测定法，乙烯利残留量测定法。

方法	流动相	分析模式
第一法 59 种植物生长调节剂残留量测定法	流动相 A: 0.05%甲酸溶液 (含 10mmol/L 甲酸铵) 流动相 B: 0.05%甲酸的甲醇溶液 (含 10mmol/L 甲酸铵)	37 个正离子 22 个负离子
第二法 9 种水溶性植物生长调节剂残留量测定法	流动相 A: 50mmol/L 甲酸铵溶液 (用甲酸调 pH 值至 3) 流动相 B: 乙腈	正离子
第三法 乙烯利残留量测定法	流动相 A: 1.2%甲酸溶液 流动相 B: 0.5%甲酸乙腈	负离子

➤ 岛津应对方案

目前岛津已经建立了完整的植物生长调节剂解决方案，可以提供符合标准的前处理耗材、色谱柱以及分析仪器。

标准品及前处理耗材



第一法+第二法+第三法
植物生长调节剂标准品套装



SHIMSEN QuEChERS 提取盐包和净化管

色谱柱

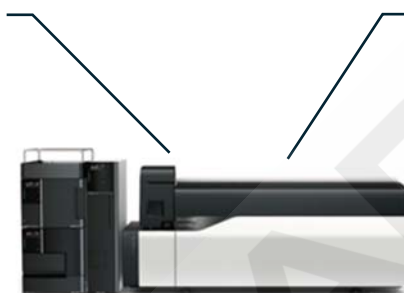


第一法	Shim-pack Velox C18, 2.7 μ m, 3.0x150mm
第二法	Shim-pack GIST Amide, 3 μ m, 3.0x100mm
第三法	ShimNexHE Amide, 5 μ m, 2.1x100mm

分析仪器

Heated ESI 接口

从雾化气外侧导入高温气体，提高脱溶剂效力。促进广泛化合物的离子化。



UFsweeper 碰撞池

使离子在碰撞池内持续畅快无减速地去除，即使在快速分析、多组分同时分析中，也可以将信号强度下降或者串扰减小到最低限度，获得可靠结果。

LCMS-TQ RX
三重四极杆型液相色谱质谱联用仪

全中文的 LabSolutions 软件

可以自动计算驻留时间，轻松应对多数数据分析。多种软件辅助功能有效应对数据处理难题。

维护简单

一体式离子源设计，维护简单。无需卸真空即可更换 DL 管，最大限度减少分析停机时间。

2.2.2 典型应用案例

第一法 59种植物生长调节剂残留量测定法——白芍

LC-MS/MS法检测中药材白芍中66种植物生长调节剂残留量

摘要：本文使用岛津三重四极杆液质联用系统，建立了中药材白芍中的 66 种植物生长调节剂残留量的检测方法。样品前处理和分析方法均参考 2025 年版《中国药典》通则 2342《植物生长调节剂残留量测定法》中第一法的内容，样品经过乙腈提取后采用盐包进行净化，取净化液浓缩后进行液质联用分析。采用内标法建立校准曲线，66 种化合物在各自浓度范围内线性关系良好，相关系数 $r > 0.992$ 。在 100 $\mu\text{g/L}$ 浓度下连续 6 针进样，化合物的保留时间和峰面积的 RSD 分别在 0.020%~0.085%和 0.318%~9.954%之间，表明仪器精密度良好。

关键词：三重四极杆液质联用仪 中药材 植物生长调节剂 白芍

技术特点：

- ❖ 一针进样分析的化合物数量共 66 种，优于通则 2342 中第一法的数量。
- ❖ 采用 co-injection 功能可有效消除溶剂效应，改善峰形。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津三重四极杆液质联用仪 LCMS-8060 NX，配置信息如下：

系统控制器	: CBM-20A	脱气机	: DGU-20A 5R
输液泵	: LC-30AD×2	柱温箱	: CTO-30A
自动进样器	: SIL-30AC	质谱仪	: LCMS-8060 NX
色谱工作站	: Labsolutions Ver. 5.118		

1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱	: Shim-pack Velox C18 (150 mm x 3 mm I.D., 2.7 μm (岛津(上海)实验器材有限公司, P/N: 227-32010-04)		
流动相	: A相-0.05%甲酸水溶液(含 10 mmol/L 甲酸铵) B相-0.05%甲酸甲醇溶液(含 10 mmol/L 甲酸铵)		
进样体积	: 2 μL (co-injection, 10 μL 水)		
流速	: 0.4 mL/min	柱温	: 35°C
洗脱方式	: 梯度洗脱, B相起始浓度为 5%, 时间程序如表 1 所示。		

表 1. 梯度洗脱时间程序

时间(min)	单元	处理命令	值
1.00	泵	B Conc	5
4.00	泵	B Conc	60
8.00	泵	B Conc	64
8.50	泵	B Conc	68
9.00	泵	B Conc	75
16.00	泵	B Conc	95
20.00	泵	B Conc	95
20.50	泵	B Conc	5
25.00	控制器	STOP	

质谱条件

离子化模式	: ESI (+/-)	雾化气流速	: 3.0 L/min
接口电压	: 萘乙酸1 kV, 其余+4KV, -3KV	干燥气流速	: 10.0 L/min
接口温度	: 250°C	加热气流速	: 20.0 L/min
D L 温度	: 150°C	碰撞气	: 氦气
加热模块温度	: 400°C	扫描模式	: 多反应监测(MRM)
MRM 参数	: 见表2		

表 2. MRM 参数

序号	化合物名称	保留时间(min)	前体离子	产物离子	Q1 Pre	CE(V)	Q3 Pre
1	莠去津	8.133	216.30	173.90*	-24.0	-18.0	-36.0
				131.90	-24.0	-23.0	-24.0
				104.00	-24.0	-27.0	-20.0
				96.00	-24.0	-23.0	-20.0
2	氘代莠去津 (内标)	8.088	221.00	178.80*	-22.0	-19.0	-32.0
				101.10	-22.0	-26.0	-20.0
3	芸苔素内酯	12.511	481.40	315.20*	-14.0	-19.0	-14.0
				445.40	-11.0	-14.0	-11.0
				427.20	-14.0	-16.0	-30.0
4	24-表芸苔素内 酯	12.511	481.35	409.30	-25.0	-19.0	-23.0
				315.30*	-25.0	-19.0	-23.0
				445.30	-23.0	-14.0	-21.0
				349.40	-14.0	-18.0	-12.0
				427.30	-14.0	-15.0	-11.0
5	丙酰芸苔素内酯	17.871	589.40	459.40*	-32.0	-15.0	-15.0
				441.40	-32.0	-19.0	-20.0
				515.10	-32.0	-13.0	-26.0
				533.40	-22.0	-15.0	-38.0
				361.00	-28.0	-18.0	-17.0
6	28-表高芸苔素 内酯	13.420	495.50	459.50	-15.0	-15.0	-29.0
				315.20*	-14.0	-18.0	-14.0

7	仲丁灵	15.809	296.00	240.10*	-24.0	-15.0	-26.0
				222.00	-24.0	-22.0	-24.0
8	矮壮素	1.555	122.30	58.20*	-24.0	-27.0	-24.0
				62.80	-22.0	-23.0	-24.0
				154.90*	-10.0	-15.0	-30.0
9	坐果胺	7.086	200.00	71.90	-18.0	-22.0	-12.0
				127.00	-10.0	-21.0	-23.0
10	氯苯胺灵	10.914	214.00	172.10*	-22.0	-8.0	-10.0
				154.05	-24.0	-18.0	-10.0
				100.00*	-30.0	-19.0	-20.0
11	增产胺	6.454	262.10	57.90	-30.0	-26.0	-22.0
				73.10	-30.0	-20.0	-28.0
				189.10	-30.0	-18.0	-20.0
12	胺鲜酯	5.914	216.00	143.10*	-24.0	-19.0	-30.0
				100.20	-22.0	-17.0	-30.0
				217.10*	-13.0	-9.0	-14.0
13	调味酸	5.794	275.10	59.10	-14.0	-23.0	-23.0
				159.10	-14.0	-13.0	-10.0
				94.00*	-26.0	-22.0	-30.0
14	1,3-二苯基脲	7.890	213.20	76.90	-24.0	-39.0	-28.0
				120.10	-24.0	-20.0	-22.0
				193.10	-13.0	-15.0	-22.0
15	吲熟酯	9.345	239.10	165.00*	-12.0	-20.0	-10.0
				111.00	-12.0	-45.0	-19.0
16	氟节胺	15.660	422.10	143.00*	-22.0	-20.0	-29.0
				107.00	-15.0	-55.0	-17.0
17	咪噻醇	10.880	313.10	270.10*	-34.0	-25.0	-28.0
				269.10	-34.0	-35.0	-28.0
				80.70*	-20.0	-14.0	-26.0
18	糠氨基嘌呤	5.764	216.00	147.90	-22.0	-15.0	-20.0
				188.00	-20.0	-16.0	-32.0
				172.90	-20.0	-14.0	-26.0
				321.20*	-26.0	-19.0	-22.0
19	抗倒胺	9.961	339.20	79.90	-26.0	-29.0	-30.0
				214.00	-26.0	-27.0	-20.0
				52.00	-26.0	-55.0	-20.0
20	3-吲哚乙酸	6.072	176.20	130.30*	-20.0	-17.0	-26.0
				103.20	-20.0	-33.0	-20.0
				158.20	-22.0	-14.0	-22.0
21	3-吲哚丁酸	7.136	204.10	186.20*	-20.0	-22.0	-26.0
				144.20	-20.0	-20.0	-30.0
				168.10	-20.0	-24.0	-28.0
				130.40	-20.0	-22.0	-26.0

				130.00*	-23.0	-20.0	-22.0
22	3-吡啶丙酸	6.553	190.10	172.10	-22.0	-13.0	-19.0
				55.00	-10.0	-20.0	-20.0
				103.00	-10.0	-37.0	-18.0
				98.10*	-40.0	-28.0	-30.0
23	甲哌鎗	1.695	114.10	58.20	-40.0	-25.0	-22.0
				84.00	-40.0	-29.0	-32.0
				151.10*	-20.0	-13.0	-26.0
				147.20	-20.0	-14.0	-28.0
24	茉莉酸甲酯	9.904	225.00	133.00	-20.0	-16.0	-22.0
				175.20	-20.0	-12.0	-32.0
				193.30	-20.0	-12.0	-20.0
				136.00*	-20.0	-17.0	-26.0
25	烯腺嘌呤	6.586	204.00	148.10	-20.0	-15.0	-32.0
				69.00	-20.0	-22.0	-26.0
				141.00*	-11.0	-18.0	-23.0
26	萘乙酸乙酯	11.446	215.20	169.10	-24.0	-10.0	-11.0
				115.10	-24.0	-42.0	-20.0
			201.10	141.20	-10.0	-15.0	-28.0
27	萘乙酸甲酯	10.184	218.10	115.15	-10.0	-38.0	-11.0
				201.10	-23.0	-10.0	-21.0
				141.10*	-25.0	-17.0	-30.0
				140.80*	-20.0	-18.0	-26.0
28	萘乙酰胺	6.549	186.10	115.00	-20.0	-39.0	-20.0
				89.00	-20.0	-55.0	-34.0
				62.00	-20.0	-55.0	-22.0
				70.00*	-34.0	-22.0	-26.0
29	多效唑	10.718	294.20	125.00	-34.0	-35.0	-22.0
				165.20	-32.0	-24.0	-32.0
				157.00*	-19.0	-11.0	-16.0
30	调环酸	6.217	213.10	139.10	-25.0	-15.0	-26.0
				195.20	-28.0	-12.0	-36.0
				177.00	-26.0	-10.0	-20.0
31	茉莉酮	13.235	255.20	153.10*	-30.0	-15.0	-28.0
				237.20	-28.0	-9.0	-26.0
				120.10*	-30.0	-20.0	-20.0
32	吡啶醇	1.723	137.90	92.00	-32.0	-25.0	-20.0
				78.00	-32.0	-30.0	-30.0
				136.00*	-22.0	-19.0	-24.0
33	反式玉米素(羟 烯腺嘌呤)	4.968	220.10	147.90	-24.0	-16.0	-24.0
				184.90	-22.0	-18.0	-30.0
				202.30	-24.0	-13.0	-22.0
34	抑芽唑	12.016	264.20	69.70*	-32.0	-24.0	-26.0

				109.00	-28.0	-22.0	-22.0
				67.10	-30.0	-32.0	-26.0
				120.70	-28.0	-21.0	-22.0
35	脱叶磷	16.567	315.10	169.00*	-36.0	-16.0	-32.0
				225.10	-36.0	-12.0	-24.0
				207.10	-28.0	-12.0	-22.0
				69.00*	-28.0	-22.0	-26.0
36	抗倒酯	8.617	253.20	164.90	-28.0	-17.0	-32.0
				185.10	-28.0	-12.0	-20.0
				139.00	-28.0	-20.0	-26.0
				69.90*	-28.0	-23.0	-26.0
37	烯效唑	11.849	292.00	124.80	-28.0	-30.0	-22.0
				170.20	-28.0	-23.0	-38.0
				204.10	13.0	17.0	11.0
38	脱落酸	6.563	263.20	201.10	29.0	16.0	24.0
				153.25*	29.0	11.0	26.0
				133.00*	24.0	22.0	28.0
39	6-苄氨基嘌呤	6.438	224.20	106.00	26.0	32.0	22.0
				117.00	24.0	35.0	24.0
40	4-溴苯氧乙酸	6.660	230.90	172.90*	17.0	16.0	12.0
			229.00	171.05	27.0	16.0	30.0
			185.05	127.00	13.0	14.0	14.0
41	4-氯苯氧乙酸	6.422	230.95	110.70	20.0	15.0	22.0
				127.00*	11.0	22.0	12.0
				185.15	28.0	8.0	29.0
				126.80	21.0	14.0	22.0
42	调果酸	7.214	199.00	70.90	10.0	10.0	22.0
			245.20	126.90*	12.0	19.0	14.0
				199.15	16.0	8.0	14.0
				156.80*	11.0	13.0	10.0
43	坐果酸	5.877	215.30	126.90	11.0	27.0	13.0
				155.05	26.0	23.0	30.0
				159.90*	20.0	23.0	34.0
44	氯氨环丙酸	10.397	271.90	227.80	20.0	11.0	24.0
				192.20	20.0	15.0	20.0
				161.00*	24.0	14.0	28.0
45	2,4-二氯苯氧乙 酸	7.407	218.90	125.10	22.0	27.0	20.0
				89.10	20.0	35.0	38.0
				89.20	26.0	37.0	20.0
46	2,4-滴丙酸	8.940	233.00	161.00*	11.0	14.0	17.0
				125.00	11.0	26.0	12.0
47	地乐酚	11.958	239.00	193.00	20.0	24.0	40.0
				162.90	22.0	32.0	32.0

				175.90	20.0	27.0	40.0
				134.10*	20.0	46.0	26.0
				110.90*	13.0	15.0	11.0
48	4-氟苯氧乙酸	5.768	169.10	124.90	18.0	13.0	21.0
				91.10	12.0	30.0	13.0
49	氯吡脞	8.353	245.90	126.60*	20.0	12.0	40.0
				90.90	28.0	27.0	20.0
				221.15	24.0	24.0	15.0
50	赤霉酸	5.622	345.10	143.10*	13.0	29.0	14.0
				239.25	17.0	16.0	12.0
				223.15*	12.0	21.0	15.0
51	赤霉素 7	8.959	329.15	211.20	10.0	26.0	15.0
				254.90	16.0	20.0	23.0
				285.10	24.0	17.0	30.0
				347.10	19.0	28.0	25.0
52	14-羟基芸苔素 甾醇	6.246	481.10	369.00	17.0	18.0	28.0
				387.40	24.0	25.0	12.0
			527.30	159.20	26.0	30.0	30.0
				387.40*	20.0	31.0	13.0
53	4-碘苯氧乙酸	7.088	276.70	218.90*	20.0	15.0	24.0
				126.80	20.0	32.0	22.0
54	5-硝基邻甲氧基 苯酚钠	6.060	168.10	153.05*	12.0	18.0	10.0
			185.10	122.90	29.0	23.0	21.0
55	萘乙酸	7.845	204.10	141.05	13.0	12.0	27.0
				141.05	-10.0	-19.0	-25.0
				115.15*	-10.0	-47.0	-22.0
				143.20*	10.0	18.0	14.0
56	2-萘氧乙酸	7.020	201.10	157.00	14.0	12.0	28.0
				126.70	22.0	15.0	24.0
				114.95	10.0	37.0	21.0
				107.80	24.0	22.0	30.0
57	对硝基苯酚钠	6.178	137.90	91.70*	26.0	24.0	24.0
				46.00	24.0	34.0	20.0
				99.90*	26.0	10.0	20.0
58	噻苯隆	6.854	218.90	70.70	26.0	32.0	20.0
				91.90	28.0	44.0	20.0
59	2,4,5-三氯苯氧 乙酸	8.897	252.95	195.00*	12.0	14.0	13.0
				159.00	12.0	28.0	16.0
60	2,3,5-三碘苯甲 酸	8.668	498.80	454.50*	18.0	10.0	16.0
				126.90	16.0	28.0	21.0
61	西玛津	6.945	202.10	132.00*	-11.0	-20.0	-22.0
				124.10	-11.0	-20.0	-12.0
62	戊唑醇	12.377	308.10	70.10*	-15.0	-22.0	-12.0

				125.00	-15.0	-35.0	-22.0
63	三唑酮	10.920	294.10	69.15	-15.0	-22.0	-11.0
				197.05*	-15.0	-16.0	-12.0
64	噻菌灵	5.930	202.00	175.05*	-20.0	-25.0	-20.0
				131.10	-10.0	-33.0	-20.0
65	异噁草松	9.279	240.10	125.00*	-12.0	-21.0	-26.0
				89.10	-12.0	-48.0	-15.0
				132.10*	11.0	26.0	13.0
66	灭草松	6.109	239.05	197.10	12.0	20.0	13.0
				175.20	28.0	20.0	19.0
				438.90	22.0	13.0	16.0
67	氟铃脲	13.555	459.00	175.10*	13.0	36.0	18.0

*表示定量离子

1.3 标准溶液配制

混合对照品溶液和内标溶液的制备均参照第一法中的方法进行。

基质混合对照品工作溶液的制备：取空白基质样品（本底样品经测试未检出植调剂或含量低于标曲最低点的 1/2）3 g，一式 11 份，同供试品溶液的制备方法处理至“置氮吹仪上于 40°C 水浴浓缩至约 0.4 mL”，向每份中分别加入适量混合对照品溶液，配制成浓度分别为 1 μg/L、5 μg/L、10 μg/L、20 μg/L、50 μg/L、100 μg/L、150 μg/L、200 μg/L、300 μg/L、400 μg/L、500 μg/L 的系列基质混合对照品工作溶液，涡旋混匀，用微孔滤膜（0.22 μm）滤过，取续滤液待测。

1.4 供试品溶液的制备

样品前处理方法参照通则 2342 第一法中供试品溶液的制备中的方法进行。

2. 结果与讨论

2.1 标准溶液谱图

采用上述分析条件对各浓度的基质混合对照品工作溶液上机分析，色谱分离良好，无干扰，结果见图 1 和图 2。

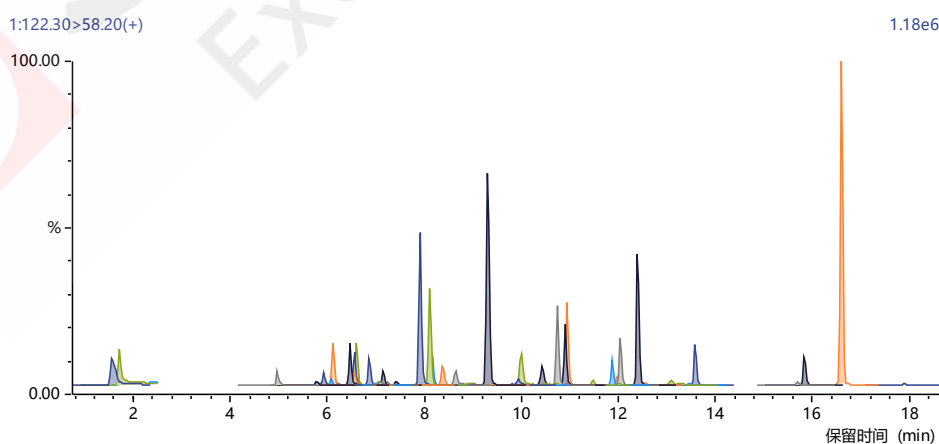


图 1. 白芍基质中 66 种植物生长调节剂的 MRM 色谱图 (100 μg/L)

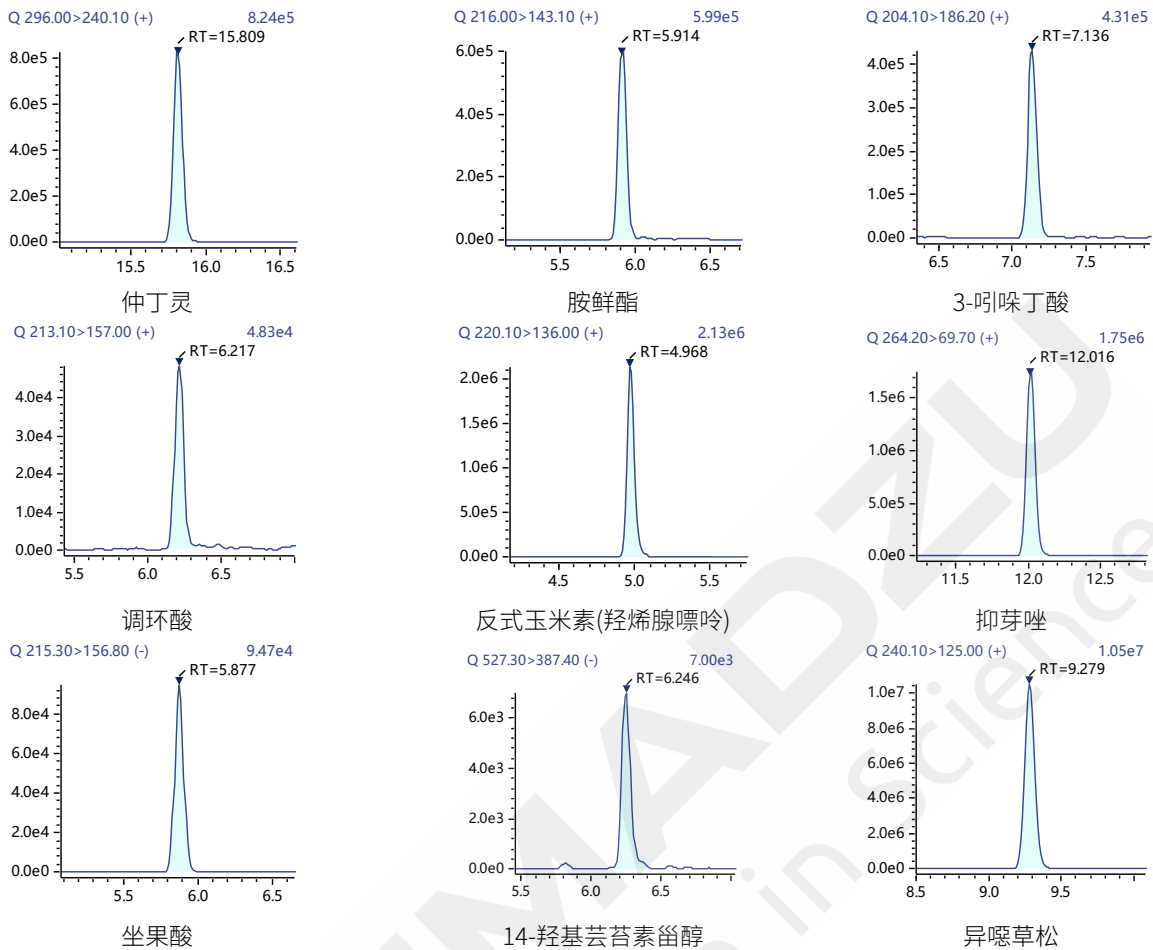


图 2. 部分化合物的MRM 色谱图 (100 µg/L)

2.2 溶剂效应优化

溶剂效应主要指样品溶液的溶剂强度强于流动相溶剂强度时，造成色谱峰展宽或峰分叉的现象，常发生于极性化合物。传统的解决办法通常采用极性溶剂溶解样品。岛津自动进样器拥有丰富的预处理功能，其中同时注入功能 (co-injection) 模式相较传统直接进样 (标准模式) 可以去除溶剂效应，改善峰型，提高定量灵敏度。仅需简单设定，就可以改善溶剂效应。如下图 3 所示，使用 co-injection 功能后，峰形对称尖锐。

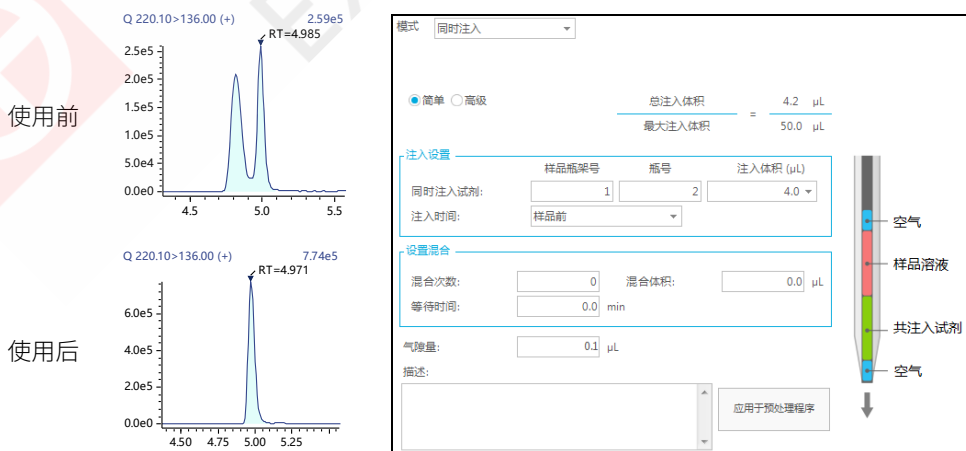


图 3. 使用 co-injection 前后色谱图以及同时注入功能参数设定界面

2.3 校准曲线

将不同浓度的混合标准工作液按照1.2中的分析条件进行测定，采用内标法定量。以浓度比为横坐标，峰面积比为纵坐标，绘制校准曲线，66种化合物在各自的浓度范围内所得曲线线性关系良好，校准曲线见图4。各化合物的线性范围、相关系数 r 、仪器检出限（根据线性最低浓度点计算，ASTM法， $S/N=3$ ）见表3。结果显示，各化合物在相应线性范围内线性关系良好，相关系数 r 均大于0.992，仪器检出限在0.01~30.11 $\mu\text{g/L}$ 之间，满足相关测试要求。

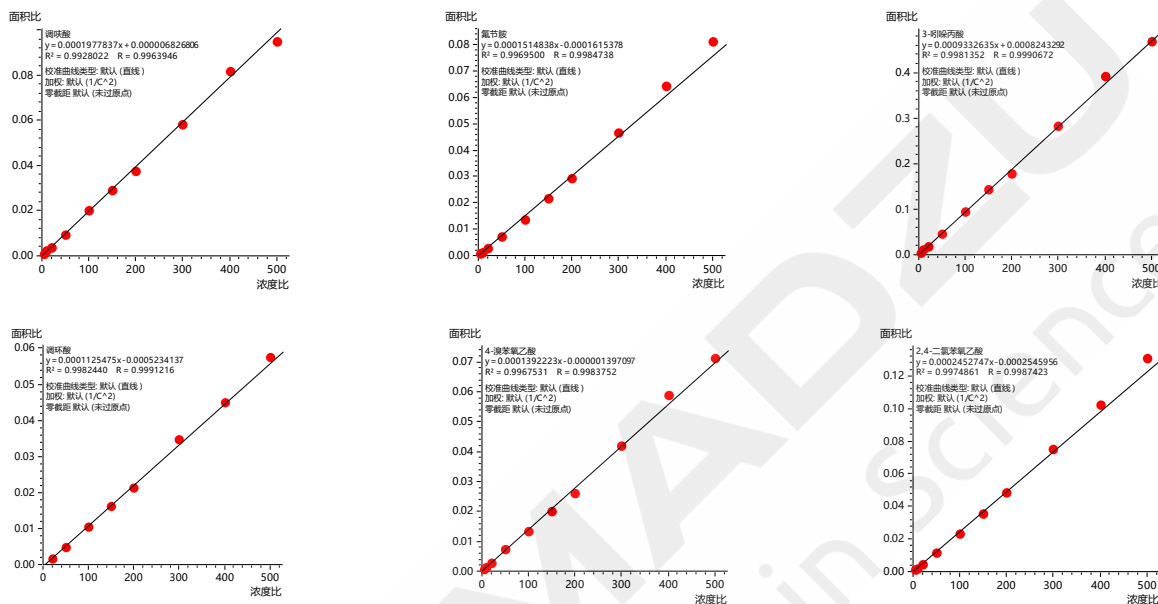


图4. 部分化合物校准曲线

2.4 重复性

选取浓度为100 $\mu\text{g/L}$ 的标准品溶液连续进样6次，用于考察仪器的精密度，保留时间和峰面积的重复性结果如表3所示。结果显示，保留时间和峰面积的相对标准偏差分别在0.020%~0.085%之间和0.318%~9.954%之间，仪器精密度良好。

2.5 回收率

取白芍空白样品（本底样品经测试未检出各植调剂或含量低于标曲最低点的1/2）加入一定浓度的植物生长调节剂混标（加标浓度为100 $\mu\text{g/L}$ ），按照1.4中样品制备方法，每个浓度平行制备2份样品。加标回收率测试结果显示：其中有55种植物生长调节剂的样品加标回收率满足标准中规定的60%-130%的要求。另有11种化合物的回收率低于60%，按照标准要求对这些化合物采用标准加入法进行定量，对回收率进行校正后各化合物的回收率在64.3%~105.3%之间，满足要求，结果见表3。

2.6 实际样品检测

取白芍样品按照1.4中样品制备方法，平行制备2份样品，上机测定。2份样品中均检出脱落酸和对硝基苯酚钠，且峰面积均低于校准曲线最低点浓度。因此采用标准加入法对样品中的这两种目标物含量进行测定，分别向待测样品中加入标准品，加标浓度为20、50、100、200、300 $\mu\text{g/L}$ ，之后按照1.4中样品制备方法制备样品，建立校准曲线进行检测，结果如图5、6所示。

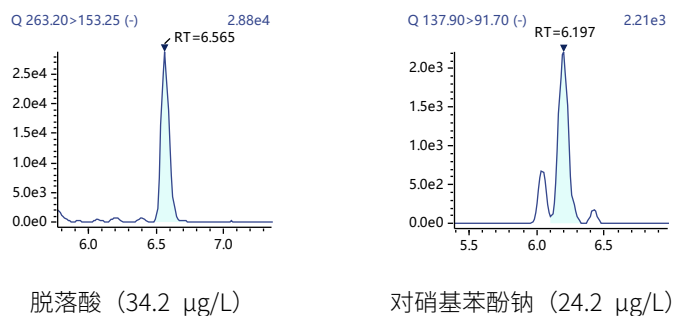


图 5. 白芍样品中检出的 2 种植物调节剂色谱图及定量结果

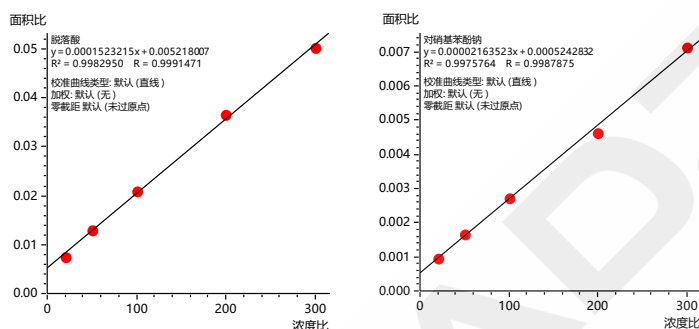


图 6. 标准加入法检测 2 种植物调节剂的校准曲线

3. 结论

本文参考 2025 年版《中国药典》通则 2342《植物生长调节剂残留量测定法》中第一法的分析条件，使用岛津三重四极杆液质联用系统建立了白芍基质中 66 种植物生长调节剂的测定方法。采用内标法建立校准曲线，各化合物在各自浓度范围内线性关系良好，相关系数 $r > 0.992$ 。在分析精密度上，各化合物的保留时间和峰面积的相对标准偏差分别在 0.020%~0.085%和 0.318%~9.954%之间。加标回收率和仪器检出限均满足方法检测限要求，该方法可用于白芍药材中 66 种植物调节剂的检测。

表 3. 校准曲线参数、保留时间和峰面积重复性及回收率测试结果

No.	化合物	线性范围 ($\mu\text{g/L}$)	相关系数 r	检出限 ($\mu\text{g/L}$)	RSD%		加标浓度
					(100 $\mu\text{g/L}$) R.T.	(100 $\mu\text{g/L}$) Area	(100 $\mu\text{g/L}$) 回收率 (%)
1	莠去津	1-500	0.9975	0.11	0.051	1.295	92.0
2	芸苔素内酯*	5-500	0.9989	1.07	0.040	1.942	96.9
3	24-表芸苔素内酯*						
4	丙酰芸苔素内酯	10-500	0.9972	2.74	0.020	0.963	73.4
5	28-表高芸苔素内酯	5-500	0.9971	1.59	0.031	1.681	72.1
6	仲丁灵	1-500	0.9973	0.05	0.026	0.453	94.7
7	矮壮素*	1-100	0.9918	0.01	0.060	1.700	101.7
8	坐果胺	5-500	0.9996	1.43	0.051	4.740	100.1
9	氯苯胺灵	20-500	0.9988	6.56	0.047	3.135	90.2

10	增产胺	1-500	0.9989	0.03	0.058	1.797	65.4
11	胺鲜酯	1-500	0.9986	0.24	0.058	2.254	71.0
12	调味酸	5-500	0.9964	1.55	0.059	2.761	88.7
13	1,3-二苯基脲	1-200	0.9996	0.02	0.050	1.256	98.8
14	吲熟酯	1-500	0.9971	0.10	0.048	0.514	86.2
15	氟节胺	5-500	0.9985	0.65	0.027	1.016	97.4
16	咪啉醇	1-500	0.9974	0.04	0.041	0.519	86.7
17	糠氨基嘌呤*	5-500	0.9994	1.39	0.064	2.562	104.8
18	抗倒胺	5-500	0.9983	0.52	0.049	0.494	79.1
19	3-吲哚乙酸	10-500	0.9980	1.85	0.062	2.836	102.8
20	3-吲哚丁酸	5-500	0.9986	1.11	0.051	3.349	83.9
21	3-吲哚丙酸	5-500	0.9991	0.52	0.056	2.379	95.7
22	甲哌鎗*	1-500	0.9978	0.03	0.085	0.981	98.0
23	茉莉酸甲酯	10-500	0.9988	2.27	0.047	1.865	85.7
24	烯腺嘌呤*	1-500	0.9995	0.05	0.054	0.633	99.9
25	萘乙酸乙酯	10-500	0.9987	1.43	0.039	1.468	84.1
26	萘乙酸甲酯	20-500	0.9989	1.85	0.055	2.121	80.6
27	萘乙酰胺	1-500	0.9976	0.21	0.053	4.991	99.9
28	多效唑	1-500	0.9979	0.03	0.041	0.773	89.1
29	调环酸	20-500	0.9991	4.59	0.055	6.521	77.3
30	茉莉酮	5-500	0.9992	0.89	0.034	1.243	83.3
31	吡啉醇*	1-500	0.9972	0.24	0.069	1.569	103.8
32	反式玉米素(羟烯腺嘌呤)*	1-500	0.9974	0.09	0.067	0.862	98.1
33	抑芽唑	1-500	0.9997	0.02	0.039	0.603	88.4
34	脱叶磷	1-100	0.9959	0.01	0.024	1.251	85.6
35	抗倒酯	1-500	0.9980	0.12	0.055	2.003	83.4
36	烯效唑	1-500	0.9979	0.03	0.039	0.486	87.8
37	脱落酸	100-500	0.9990	0.90	0.063	2.756	74.8
38	6-苄氨基嘌呤*	1-500	0.9993	0.12	0.058	3.272	105.3
39	4-溴苯氧乙酸	5-500	0.9984	0.61	0.062	3.069	86.2
40	4-氯苯氧乙酸	5-500	0.9979	1.09	0.051	5.706	84.1
41	调果酸	5-500	0.9990	0.21	0.053	1.572	89.4
42	坐果酸	1-500	0.9986	0.03	0.057	3.959	65.3
43	氯氨环丙酸	1-500	0.9950	0.03	0.043	0.971	79.1
44	2,4-二氯苯氧乙酸	5-500	0.9987	1.26	0.053	1.411	81.2
45	2,4-滴丙酸	5-400	0.9953	0.52	0.051	1.499	76.1
46	地乐酚	1-500	0.9969	0.01	0.039	1.736	86.7
47	4-氟苯氧乙酸	5-500	0.9939	0.25	0.071	8.807	97.8
48	氯吡脲	1-500	0.9949	0.01	0.049	1.174	91.5
49	赤霉酸	20-500	0.9956	6.02	0.078	8.752	79.5
50	赤霉素 7	5-500	0.9972	1.54	0.055	1.236	84.9
51	14-羟基芸苔素甾醇*	20-500	0.9989	1.32	0.065	8.757	81.5
52	4-碘苯氧乙酸	5-500	0.9969	0.32	0.054	1.231	84.5

53	5-硝基邻甲氧基苯酚钠	50-500	0.9963	12.46	0.058	5.964	90.6
54	萘乙酸	100-500	0.9985	30.11	0.041	9.954	93.7
55	2-萘氧乙酸	5-500	0.9990	0.14	0.064	5.112	83.5
56	对硝基苯酚钠	50-500	0.9945	2.76	0.066	4.454	97.7
57	噻苯隆	1-500	0.9978	0.01	0.056	2.653	88.8
58	2,4,5-三氯苯氧乙酸	5-500	0.9970	0.62	0.043	1.735	74.9
59	2,3,5-三碘苯甲酸	10-500	0.9965	3.43	0.053	4.678	64.3
60	西玛津	20-500	0.9979	3.87	0.058	5.935	88.7
61	戊唑醇	1-200	0.9991	0.01	0.039	0.489	92.2
62	三唑酮	1-500	0.9992	0.03	0.040	0.318	89.0
63	噻菌灵*	1-500	0.9986	0.11	0.062	2.943	99.5
64	异噁草松	1-150	0.9994	0.01	0.047	0.877	94.1
65	灭草松	1-500	0.9981	0.02	0.059	2.666	93.2
66	氟铃脲	1-200	0.9928	0.07	0.031	1.129	85.8

注：1、芸苔素内酯和 24-表芸苔素内酯两个化合物未分开，结果采用面积加合形式计算。

2、标记*的化合物回收率结果为标准加入法校正后的结果。

第二法 9种水溶性植物生长调节剂残留量测定法——桔梗

LC-MSMS 法测定桔梗中 9 种植物生长调节剂残留量

摘要：本文建立了桔梗中9种水溶性植物生长调节剂残留量的测定方法。参照2025年版《中国药典》通则2342《植物生长调节剂残留量测定法》中第2法，采用岛津SHIMSEN QuEChERS III对桔梗样品进行净化，Shim-pack GIST Amide色谱柱进行分离，岛津串联质谱LCMS-8050检测分析。对空白样品加标后（添加浓度以苯并咪唑计：0.1 mg/kg），按照上述前处理方法处理后上机，平行3份样品考察回收率和RSD，结果显示，9种水溶性植物生长调节剂加标回收率为95.54-110.95%，RSD为0.48-9.54%，回收率高，重现性好。该方法为桔梗中水溶性植物生长调节剂残留量的测定提供参考。

关键词：SHIMSEN QuEChERS Shim-pack GIST Amide 桔梗 植物生长调节剂 LC-MSMS

1. 实验部分

1.1 实验仪器

Shimadzu LC-30AD 与 LCMS-8050 联用系统；

1.2 分析条件

UHPLC 条件：

色 谱 柱 : Shim-pack GIST Amide (100 mm×3.0 mm I.D., 3 μm;
岛津(上海)实验器材有限公司, P/N: 227-30819-04)

流 动 相 : A相-50 mM 甲酸铵水溶液 (甲酸调 pH 至 3.01)
B相-乙腈

进 样 体 积 : 2 μL (co-injection, 20 μL 乙腈)

流 速 : 0.4 mL/min 柱 温 : 35°C

洗 脱 方 式 : 梯度洗脱, 时间程序如下表所示:

时间(Min)	0	0.5	4	5	6	6.1	10
A(%)	3	3	30	50	50	3	3
B(%)	97	97	70	50	50	97	97

质谱条件：

离子化模式 : ESI, 正负离子同时扫描 干燥 气 : 氮气 5 L/min

扫描模式 : 多反应监测 (MRM) 接 口 温 度 : 400°C

碰撞 气 : 氦气 D L 温 度 : 300 °C

加 热 气 : 干燥空气 15 L/min 加 热 模 块 温 度 : 400 °C

雾 化 气 : 氮气 3 L/min M R M 参 数 : 见下表

序号	中文名	前体离子	定量离子	Q1 Pre Bias	CE	Q3 Pre Bias	定性离子	Q1 Pre Bias	CE	Q3 Pre Bias
1	吡啶醇	137.9	120.1	-13	-17	-10	92.0	-13	-23	-14
2	苯并咪唑	118.7	92.0	-23	-26	-16	65.1	-11	-31	-10
3	双氰胺	85.0	67.9	-13	-21	-10	42.9	-13	-17	-16
4	丁酰肼	161.1	143.2	-10	-14	-13	115.1	-29	-17	-20
5	抑芽丹	113.0	40.1	-19	-25	-15	67.1	-18	-20	-26
6	反式玉米素	220.2	136.1	-14	-16	-12	148.1	-14	-14	-25
7	氘代矮壮素	126.0	58.1	-19	-30	-23	59.0	-12	-21	-24
8	矮壮素	122.3	58.2	-11	-29	-22	62.8	-11	-22	-27
9	甲哌噻	114.1	98.1	-11	-26	-15	58.2	-11	-26	-23
10	调节磷	152.1	109.0	15	12	11	63.0	30	24	11

2. 样品前处理

样品前处理方法参照通则第二法中供试品溶液的制备进行。

3. 实验结果及讨论

3.1 对照品溶液的 MRM 色谱图

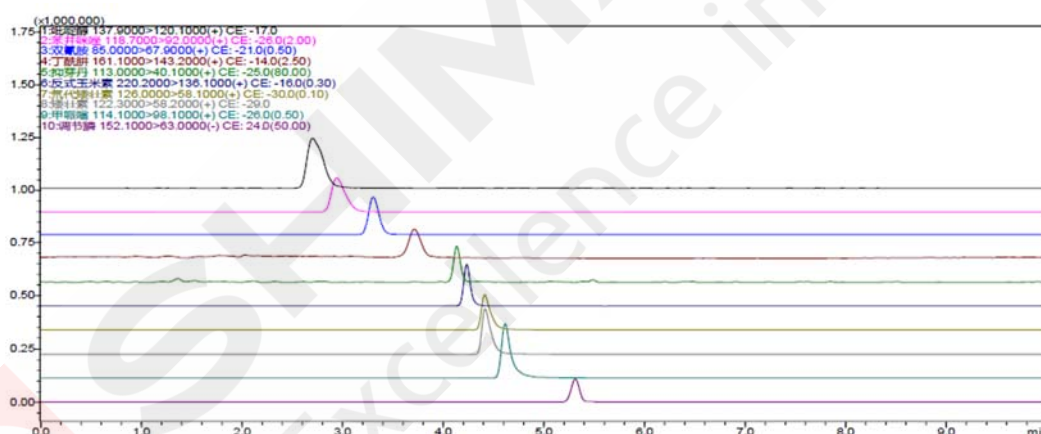


图 1. 桔梗基质中 9 种植物生长调节剂和内标的 MRM 色谱图 (浓度以苯并咪唑计: 5 ng/mL)

3.2 桔梗中 9 种水溶性植物生长调节剂的 LC-MS/MS 检测添加回收结果

对桔梗空白样品加标后 (添加浓度: 0.1 mg/kg), 按照上述前处理方法处理后上机, 平行 3 份样品考察回收率和 RSD, 结果显示, 加标回收率为 95.54-110.95%, RSD 为 0.48-9.54%, 回收率高, 重现性好。回收率及 RSD 数据见下表:

序号	农药	平均回收率 (%)	RSD (%)	添加水平 (mg/kg)
1	吡啶醇	104.55	0.48	0.1
2	苯并咪唑	101.06	0.78	0.1
3	双氰胺	100.17	0.79	2.0
4	丁酰肼	103.03	2.91	0.1
5	抑芽丹	103.99	9.54	0.5

6	反式玉米素	95.54	1.24	0.1
7	矮壮素	100.78	1.87	0.1
8	甲哌喹	95.73	1.07	0.1
9	调节磷	110.95	2.53	0.5

4. 结论

本文建立了桔梗中 9 种水溶性植物生长调节剂残留量的测定方法。参照 2025 年版《中国药典》通则 2342《植物生长调节剂残留量测定法》中第 2 法，采用岛津 SHIMSEN QuEChERS III 对桔梗样品进行净化，Shim-pack GIST Amide 色谱柱进行分离，岛津串联质谱 LCMS-8050 检测分析。对空白样品加标后（添加浓度以苯并咪唑计：0.1 mg/kg），按照上述前处理方法处理后上机，平行 3 份样品考察回收率和 RSD，结果显示，水溶性植物生长调节剂加标回收率为 95.54-110.95%，RSD 为 0.48-9.54%，回收率高，重现性好。该方法为桔梗中水溶性植物生长调节剂残留量的测定提供参考。



SHIMADZU
Excellence in Science

第三法 乙烯利残留量测定法——党参

LC-MSMS 法测定党参中乙烯利残留量

摘要：本文建立了党参中乙烯利残留量的测定方法。参照2025年版《中国药典》通则2342《植物生长调节剂残留量测定法》中第三法，采用岛津SHIMSEN QuEChERS III对党参样品进行净化，ShimNex HE Amide色谱柱进行分离，岛津串联质谱LCMS-8060NX检测分析。对空白样品加标后（添加浓度：0.2 mg/kg），按照上述前处理方法处理后上机，平行3份样品考察回收率和RSD，结果显示，乙烯利加标回收率为94.37%，RSD分别为7.24%，回收率高，重现性好。该方法为党参中乙烯利残留量的测定提供参考。

关键词：SHIMSEN QuEChERS ShimNex HE Amide 党参 乙烯利 LC-MSMS

1. 实验部分

1.1 实验仪器

Shimadzu LC-40B X3 与 LCMS-8060NX 联用系统

1.2 分析条件

UHPLC 条件：

色 谱 柱 : ShimNex HE Amide (100 mm×2.1 mm I.D.,3 μm;
岛津(上海)实验器材有限公司, P/N: 380-01242-90)

流 动 相 : A相-1.2%甲酸水溶液
B相-0.5%甲酸乙腈溶液

进 样 体 积 : 10 μL

流 速 : 0.5 mL/min 柱 温 : 50°C

洗 脱 方 式 : 梯度洗脱, 时间程序如下表所示:

时间(Min)	0	0.5	1.5	4.5	10.5	11	15
A(%)	10	10	80	90	90	10	10
B(%)	90	90	20	10	10	90	90

质谱条件：

离子化模式 : ESI, 负离子扫描 干 燥 气 : 氮气 10 L/min

扫描模式 : 多反应监测 (MRM) 接 口 温 度 : 300°C

碰 撞 气 : 氩气 D L 温 度 : 250 °C

加 热 气 : 干燥空气 10 L/min 加 热 模 块 温 度 : 400 °C

雾 化 气 : 氮气 3 L/min M R M 参 数 : 见下表

序号	中文名	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias	CE	Q3 Pre Bias
1	乙烯利	143.0	107.0	10	12	16
		145.0	107.0	11	12	18
2	2-溴乙烷膦酸	188.8	81.1	13	12	27
		187.0	79.0	14	23	26

2. 样品前处理

样品前处理方法参照第三法中供试品溶液的制备进行。

3. 实验结果及讨论

3.1 对照品溶液的 MRM 色谱图

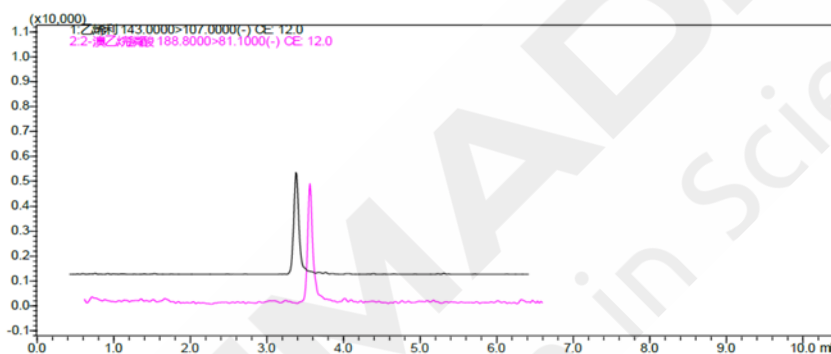


图 1. 党参基质中乙烯利和内标的 MRM 色谱图 (10 ng/mL)

3.2 党参中乙烯利的 LC-MS/MS 检测添加回收结果

对党参空白样品加标后 (添加浓度: 0.2 mg/kg), 按照上述前处理方法处理后上机, 平行 3 份样品考察回收率和 RSD, 结果显示, 乙烯利加标回收率为 94.37%, RSD 分别为 7.24%, 回收率高, 重现性好。回收率及 RSD 数据见下表:

目标物	添加浓度 (0.2 mg/kg)		
	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
乙烯利	88.93	94.37	7.24
	102.05		
	92.13		

4. 结论

本文建立了党参中乙烯利残留量的测定方法。参照 2025 年版《中国药典》通则 2342《植物生长调节剂残留量测定法》中第三法, 采用岛津 SHIMSEN QuEChERS III 对党参样品进行净化, ShimNex HE Amide 色谱柱进行分离, 岛津串联质谱 LCMS-8060NX 检测分析。对空白样品加标后 (添加浓度: 0.2 mg/kg), 按照上述前处理方法处理后上机, 平行 3 份样品考察回收率和 RSD, 结果显示, 乙烯利加标回收率为 94.37%, RSD 分别为 7.24%, 回收率高, 重现性好。该方法为党参中乙烯利残留量的测定提供参考。

2.2.3 中药材植物生长调节剂检测要点问答

1、Q：2025年版《中国药典》中新增的《植物生长调节剂残留量测定法》可否将所有化合物放在一个方法里面检测？

A：不可以，因为本次检测的植调剂数量多，化合物极性差异较大，所以 25 年版药典中一共规定了三个检测方法，分别为第一法 59 种植物生长调节剂残留量测定法、第二法 9 种水溶性植物生长调节剂残留量测定法、第三法乙烯利残留量测定法。

2、Q：第一法里面检测的 59 个化合物检出限差异较大，按照标准规定的校准曲线浓度难以兼顾所有化合物的校准点数，如何解决？

A：可以根据检出情况，调整对照品浓度或者通过增加校准曲线浓度点个数来解决，确保所有化合物都拥有足够的校准点数用于定量。

3、Q：第一法中检测的化合物灵敏度差异较大，参照标准中提供的离子对分析时会出现个别化合物不出峰的情况，这种情况该如何处理？

A：针对个别不出峰的化合物可根据优化情况，选择其他加合离子作为前体离子，或者更换其他产物离子作为定性、定量的离子，以提高灵敏度。

4、Q：标准规定采用基质匹配标准曲线法定量，实际检测中难以寻找空白基质，如何解决？

A：按照标准附注中的规定，在无法获取空白基质的情况下，可用标准加入法对检出的植物生长调节剂定量。

5、Q：第一法和第二法中均使用乙腈作为样品溶剂，保留时间靠前的检测组分容易因为溶剂效应问题，产生分叉峰，影响准确定量。岛津方案采取什么方法解决这个问题？

A：可以使用 Co-injection 功能改善溶剂效应，第一法和第二法分别选择水和乙腈作为共同注入的试剂。

6、Q：第一法中部分化合物会出现回收率低于 70%的情况，遇到这种情况该如何定量？

A：标准提到部分标*的化合物的回收率低于 70%，适用于该化合物的定性或依照附注 3 中的方法进行定量。此外，附注 3 规定加样回收率应在 70%~120%之间。在满足重复性的情况下，部分植物生长调节剂回收率可放宽至 60%~130%。特殊情况下，可用标准加入法对回收率超出规定范围的植物生长调节剂定量，或在重复性满足的情况下使用回收率校正定量结果。

7、Q：第三法参照标准中的条件对乙烯利进行分析时，目标的响应较低，可能是什么原因？

A：乙烯利接触玻璃器皿易降解，所以需要使用 PP 样品瓶 SHIMSEN Vial (P/N: 380-00509)，防止降解。

2.3 中药材重金属及有害元素检测

2.3.1 中药材重金属及有害元素检测变化及应对

➤ 中药材重金属及有害元素检测通则变化

中药作为我国传统医学的瑰宝，在国内外具有广泛的应用和影响力。然而，近年来，一些中药产品因重金属超标等质量问题而受到质疑，影响了中药行业的声誉。因此，2025年版《中国药典》对更多品种中药中的重金属检测标准和限值要求进行了严格的规范。

2025年版《中国药典》中与中药重金属及有害元素相关的标准有：

- 1) 通则 0212 药材和饮片检定
- 2) 通则 2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法
- 3) 各论黄连、艾叶、川芎项下检查项

“主要修订变化包括：将 52 个中药材及饮片品种的重金属及有害元素限量列入通则 0212 标准，以及在品种项下新增艾叶、黄连、川芎等的重金属与有害元素检查项，要求按照通则 2321 方法开展铅、镉、砷、汞、铜的测定。

应符合重金属及有害元素要求的药材及饮片

序号	名称	序号	名称	序号	名称	序号	名称	序号	名称
1	三七	2	三棱	3	土茯苓	4	大枣	5	山药
6	山楂	7	川贝母	8	天麻	9	木瓜	10	木香
11	五味子	12	丹参	13	甘草	14	北豆根	15	北沙参
16	白术	17	白芍	18	白芷	19	白茅根	20	玄参
21	地骨皮	22	西洋参	23	当归	24	延胡索	25	防己
26	红花	27	麦冬	28	远志	29	赤芍	30	苍术
31	何首乌	32	苦杏仁	33	刺五加	34	郁金	35	虎杖
36	南五味子	37	枳壳	38	枳实	39	枸杞子	40	秦艽
41	桔梗	42	桃仁	43	柴胡	44	党参	45	徐长卿
46	粉葛	47	浙贝母	48	黄芪	49	黄精	50	菊花
51	银柴胡	52	酸枣仁						

➤ 岛津应对方案

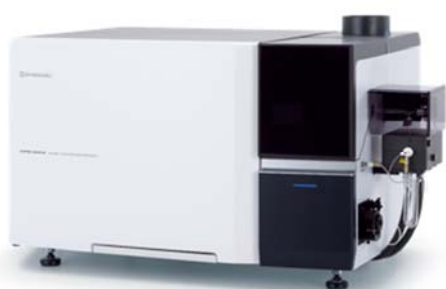
药典提到的三种检测方法中，电感耦合等离子体质谱法作为高灵敏度、多元素快速分析的无机质谱技术，是目前痕量、超痕量元素分析的主要手段之一，适用于中药中铅、镉、砷、汞、铜五种元素的同时分析。

二、电感耦合等离子体质谱法

本法系采用电感耦合等离子体质谱仪测定中药中的铅、镉、砷、汞、铜，所用仪器应符合使用要求（通则 0412）。

标准品贮备溶液的制备 分别精密量取铅、镉、砷、汞、铜单元素标准溶液适量，用 5% (V/V) 硝酸溶液分别稀释制成每 1ml 含铅、镉、砷、汞 1 μ g，含铜 10 μ g 的溶液，即得。

岛津电感耦合等离子体质谱仪



ICPMS-2040 LF



ICPMS-2050 LF

- Scan Mini 炬管等离子体进一步升级，并结合先进的碰撞反应池技术和高性能四极杆质量分析器，将卓越的性能与环保高维度结合在一起。
- 高速气路控制系统，可快速完成池气体的通入和排出，节省分析时间。
- 智能冲洗功能，高浓度样品分析后，自动延长冲洗时间，以确保后续测定数据的准确。
- 进系统易维护，双锥的拆卸无需任何工具。

2.3.2 典型应用案例

铅、镉、砷、汞、铜测定法——艾叶和黄连

ICPMS-2050LF 测定艾叶和黄连中铅、镉、砷、汞、铜含量

摘要: 参考 2025 年版《中国药典》<2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法>, 使用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2050LF 测定了艾叶和黄连中铅、镉、砷、汞、铜含量。实验结果表明, 各元素标准曲线线性良好 ($r > 0.9999$), 样品 RSD $< 5.0\%$, 加标回收率在 88.0%~110%之间。该方法灵敏度高、分析速度快, 适用于中药中铅、镉、砷、汞、铜五种元素的同时分析。

关键词: ICP-MS 中药 重金属

技术特点:

- ❖ 使用 Mini 炬管, 低氦气消耗条件下获得准确、稳定的定量分析结果;
- ❖ 汞元素标准溶液与其他四种元素同时配制, 简化实验操作。

1. 实验部分

1.1 仪器

微波消解仪、岛津 ICPMS-2050LF 电感耦合等离子体质谱仪。

1.2 分析条件

仪器分析条件见表 1。

表 1. 仪器分析条件

仪器参数	设定值	仪器参数	设定值
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	雾化器类型	同心雾化器
雾化室	旋流雾化室	高频频率	27.12 MHz
雾化室温度	5°C	采样深度	5.0 mm
碰撞气体	He	碰撞气流速	6.0 L/min
池电压	-21 V	能量过滤器	7.0 V

1.3 样品前处理

样品前处理方法参照通则中规定的操作进行。

2. 结果与讨论

2.1 标准曲线和检出限

使用 5%硝酸溶液配制标准溶液, 标准溶液浓度见表 2, 标准曲线见图 1。

表 2. 标准曲线浓度

元素	浓度 ($\mu\text{g/L}$)				
	STD1	STD2	STD3	STD4	STD5
As	2	4	8	20	40
Cd	1	2	4	10	20
Cu	20	40	80	200	400
Hg	0.2	0.4	0.8	2	4
Pb	5	10	20	50	100

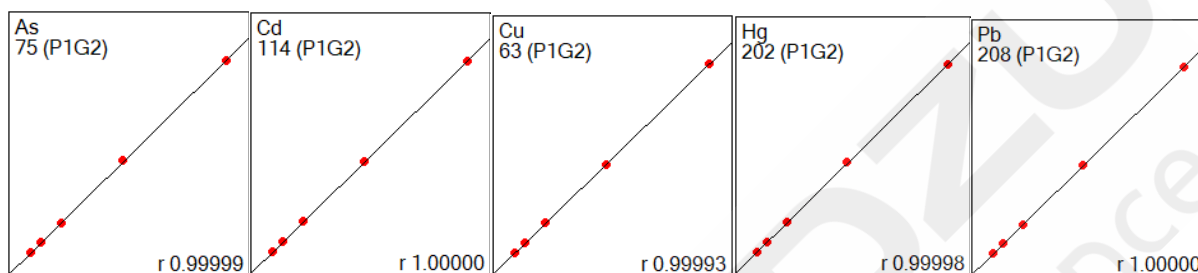


图 1. 标准曲线图

按照样品称样量 0.5 g, 定容体积 50 mL, 使用样品空白溶液测定 11 次, 分别以样品空白浓度的 3 倍和 10 倍标准偏差 (SD) 计算得到该方法的检出限和定量限, 结果见表 3。

表 3. 方法检出限及定量限

元素	质量数	内标元素	方法检出限 (mg/kg)	方法定量限 (mg/kg)
As	75	^{72}Ge	0.0016	0.0052
Cd	114	^{115}In	0.0003	0.0008
Cu	63	^{72}Ge	0.0047	0.0157
Hg	202	^{209}Bi	0.0010	0.0034
Pb	208	^{209}Bi	0.0066	0.0218

2.2 样品分析结果及加标回收率

使用 ICPMS-2050LF 测定艾叶和黄连样品中重金属元素的含量, 并进行加标回收实验。实验结果见表 4 和表 5。

表 4. 艾叶测试结果

元素	称样量 (g)	测定浓度 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (%, n=3)	样品含量 (mg/kg)	加标浓度 ($\mu\text{g/L}$)	测定浓度 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)
As		2.28	3.13	0.23	4.00	6.48	105
Cd		3.92	0.98	0.39	5.00	8.56	92.8
Cu	0.4997	133	0.18	13.3	100	221	88.0
Hg		0.199	3.10	0.02	0.30	0.481	94.0
Pb		18.3	0.75	1.83	10.0	28.4	101

表 5. 黄连测试结果

元素	称样量 (g)	测定浓度 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (%, n=3)	样品含量 (mg/kg)	加标浓度 ($\mu\text{g/L}$)	测定浓度 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)
^{75}As		3.02	1.93	0.30	4.00	7.00	99.5
^{114}Cd		4.63	1.39	0.46	5.00	9.60	99.4
^{63}Cu	0.5000	187	0.36	18.7	100	278	91.0
^{202}Hg		0.187	4.57	0.02	0.30	0.515	109
^{208}Pb		26.3	0.96	2.63	10.0	36.1	98.0

3. 结论

本文参考 2025 年版《中国药典》<2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法>，艾叶和黄连样品经硝酸微波消解后，使用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2050LF 测定铅、镉、砷、汞、铜五种元素含量。实验结果表明，该方法标准曲线线性良好、检出限低、稳定性好、分析速度快，适用于艾叶和黄连中铅、镉、砷、汞、铜五种元素的同时分析。

2.3.3 中药材重金属及有害元素检测药典问答

1、Q：在通则“2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法”中，电感耦合等离子体质谱法主要的增修订内容包括哪些？

A：主要的增修订内容包括：

- 取消供试品干燥过程，样品直接粉碎后取样测定。
- 标准品溶液制备的稀释溶液由 10% (v/v) 硝酸溶液调整为 5% (v/v) 硝酸溶液。
- 为简化实验操作，汞元素标准品溶液可以选择与其它四种元素标准品溶液同时配制。
- 修订了标准曲线的浓度范围，标准曲线浓度点数量由5个增加至6个。
- 附注中提到内标溶液浓度可根据仪器设备具体情况适当调整，中药注射剂的取样量应依据各品种具体使用剂量及残留量限度折算后进行取样，含汞的标准品溶液，应在配制完2小时内使用。

各元素浓度点变化汇总表

元素	浓度点 (ng/ml)	
	2020年版	2025年版
铅	0、1、5、10、20	0、5、10、20、50、100
镉	0、0.5、2.5、5、10	0、1、2、4、10、20
砷	0、1、5、10、20	0、2、4、8、20、40
汞	0、0.2、0.5、1、2、5	0、0.2、0.4、0.8、2、4
铜	0、50、100、200、500	0、20、40、80、200、400

2、Q：在使用电感耦合等离子体测定中药材样品时因基质问题出现样品内标响应值与标准品溶液内标响应值发生巨大的变化时，岛津有什么办法改善？

A：当内标响应值因基质不同发生巨大差异时，可以使用样品稳定仪器，观测内标响应值，直至内标响应值发生的变化不大时，再进行标准品和样品的测量。新款的岛津 ICP-MS2040/2050LF 软件里带有内标强度波动图，可供使用者在测试过程中观察内标的波动强度百分比。

3、Q：在使用电感耦合等离子体测定中药材高盐样品时应该怎么应对？

A：在测试过程中遇到像蛤壳、海螵蛸这类的高盐样品时，岛津新款的 ICP-MS2040/2050LF 仪器带有在线稀释功能，使用软件调整稀释气流量在线稀释，用来测试高盐样品，其次岛津也有标准矩管，使用标准矩管来进行测试高盐样品。

4、Q：在使用电感耦合等离子体测定中药材中的汞时，因汞元素的不稳定性会导致标准曲线和样品测试结果的准确，岛津以什么方法解决？

A：因汞元素本身的不稳定，在测试过程中经常会出现结果不准确，或者线性很差，这时在测试汞元素时，可以向样品和汞标准品溶液中添加金标液作为稳定剂，以提高汞元素的稳定性。

2.4 质谱法通则应用

2.4.1 2025 年版《中国药典》四部通则 0431 质谱法修订内容及应对

➤ 通则 0431 质谱法修订内容

2025 年版《中国药典》四部通则 0431 质谱法在多个关键部分进行了修订，旨在使该检测方法与时俱进，更契合复杂多样的药品分析需求，进一步提升药品质量控制水平。

- **概述部分：**拓展了质谱技术在中药、化学药、生物药和微生物鉴定等领域的应用简述，使应用范围更明晰；更新质谱仪主要组成图，添加真空系统图示，完善仪器结构展示。
- **进样系统：**将“一、进样系统”分为“直接进样”和“联用进样”两部分。在“直接进样”部分增加了非挥发性固体或液体样品分析的描述。“联用进样”部分新增了薄层色谱-质谱联用、热重分析-质谱联用、微流控芯片-质谱联用及质谱成像等技术的描述。
- **离子源：**加了“电感耦合等离子体电离源”的描述。增加了“电子轰击离子源、电喷雾离子源和基质辅助激光解吸离子源等是最常用的离子源”的表述。
- **质量分析器：**增加“质量准确度”性能指标；补充常用类型，新增“傅里叶变换静电场轨道阱质量分析器”等；整合“离子回旋共振质量分析器”和“傅里叶变换静电场轨道阱质量分析器”为“傅里叶变换质量分析器”，完善分类。
- **离子碎裂：**新增了“离子碎裂”项，详细介绍了各种离子碎裂方式。
- **数据采集方式：**新增了“数据采集方式”项，涵盖了全扫描、数据非依赖扫描、数据依赖扫描等模式。对串联质谱下的产物离子扫描、前体离子扫描等多种扫描模式进行了详细的分类与说明。
- **仪器确证：**新增了仪器确证的内容，包括质谱仪和色谱-质谱联用仪的安装确证（IQ）、运行确证（OQ）和性能确证（PQ）等。
- **方法验证与确认：**新增了关于开展质谱方法验证或确认工作中需要关注的实验参数的列表。
- **测定法：**根据相关技术规范，新增了定性和定量分析项下的系统适用性要求和应用内容。

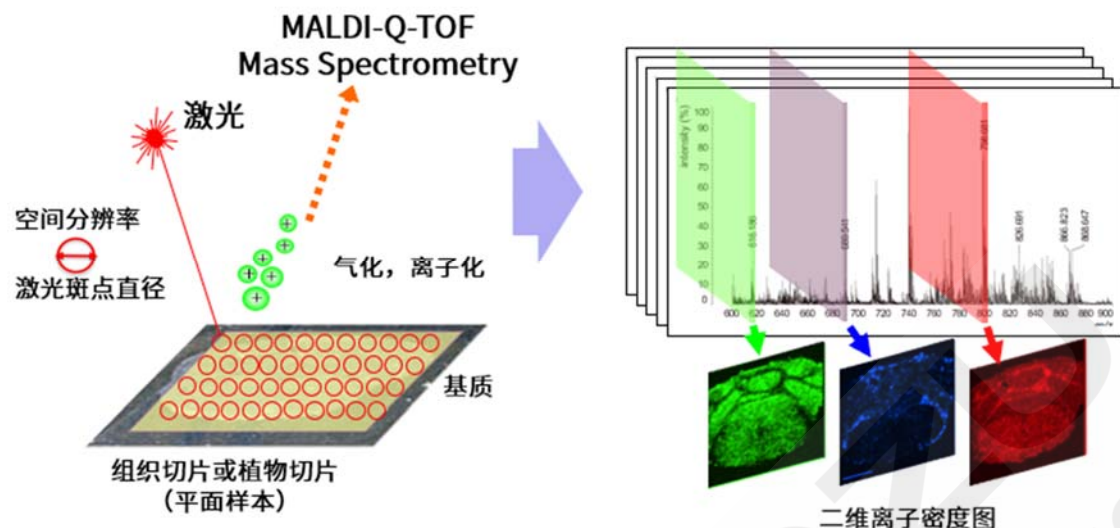
➤ 质谱成像技术原理及特点

2025 年版《中国药典》首次将质谱成像（MS Imaging）纳入《中国药典》范畴，这一举措不仅是对质谱成像技术在药物研究、质量控制等领域卓越贡献的权威认可，更是我国药典体系与时俱进、紧贴科技前沿的有力见证。

0431 质谱法中关于“质谱成像”的描述：将样品或处理后的样品置于样品台，光学确认表面形态并选择目标成像区域，采用基质辅助激光解吸离子源或解吸附电喷雾离子源（如 DESI）等接口，通过待测成分的质荷比对应的响应强度及其坐标位置构建质谱图像。

质谱成像的原理

在组织切片上均一涂覆基质后，使用激光进行逐点扫描照射。使组织切片对应位置上所包含的生物分子、目标药物等离子化后并进入质谱分析，获得目标成分在组织切片上区域分布特征的技术手段。



MALDI-MSI 的原理

质谱成像的特点

质谱成像技术利用质谱实现样品成分的成像，获取其空间分布信息，在组织、细胞甚至亚细胞水平上实现多成分分布的可视化，为中药材品质可视化研究开辟了全新路径。该技术具有以下特点：

①**分子特异性**：质谱成像能够识别并定位特定的分子，包括小分子代谢物、脂类、药物及其代谢产物、蛋白质和肽等。这使得它成为研究生物系统中分子分布的理想工具。

②**无需标记**：与传统的荧光或放射性标记方法不同，质谱成像不需要对目标分子进行预先标记。这意味着它可以用于检测任何可被电离的分子，而不会受到标记过程可能引入的偏差影响。

③**多组分同时分析**：质谱成像能够同时分析多种不同的分子，提供样品表面所有可检测分子的信息，这有助于发现新的生物标志物或理解复杂的生物过程。

④**高空间分辨率**：现代质谱成像技术可以达到微米甚至纳米级别的空间分辨率，允许研究人员观察到细胞水平乃至亚细胞水平上的分子分布情况。

⑤**多样化的样本类型**：可应用于多种类型的样本，包括但不限于动物组织、植物材料、微生物培养物以及合成材料等，显示出广泛的应用潜力。

⑥**原位分析能力**：能够在保持样品原始状态的情况下进行分析，提供样品中分子的原位信息，对于研究分子在生物体内的真实分布和代谢过程非常有帮助。

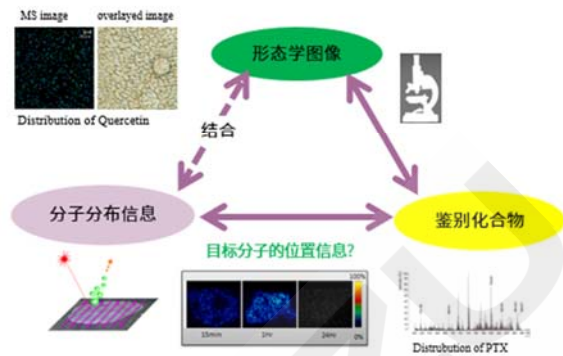
➤ 岛津应对方案

岛津成像质谱显微镜-iMScope QT

与传统的质谱成像系统不同，岛津成像质谱显微镜 iMScope QT 巧妙地将质谱与光学显微镜“联姻”，将高分辨率显微观察与精准质谱分析融为一体，实现了对样本的微观结构与分子信息的同步精确观察与解析。



在使用显微镜获得目标组织的光学图像后直接进行质谱分析检测相关物质并确认其位置信息



岛津成像质谱显微镜 iMScope QT 的特点

- 5 μm 高空间分辨率
- 显微镜观察和质谱成像分析的融合
- 高速分析，激光器扫描频率高至 20 kHz，最快成像速度 50 像素/秒
- 兼容 LC-QTOF 系统，一台仪器同时完成定性、定量及定位分析
- 常压 MALDI，可以分析具有一定挥发性的样品，如多环芳烃和姜黄素
- 配备完整的前处理基质涂敷设备（基质升华仪 iMLayer 与全自动喷雾仪 iMLayer AERO）
- 简便、专业的成像分析软件 IMAGEREVEAL MS

质谱成像分析流程



2.4.2 典型应用案例

三叶青块根中黄酮类及酚酸类化合物的空间分布研究

摘要：黄酮类及酚酸类等多酚类化合物是三叶青主要的有效活性成分，本文应用成像质谱显微镜 iMScope QT 对三叶青块根中黄酮类及酚酸类等多种成分的空间分布进行了原位可视化分析，可以直接观测到这些化合物在植物组织内部的分布特征和趋势，为三叶青药材的质量评价及内源性次级代谢产物的研究提供参考。

关键词：成像质谱显微镜 iMScope QT 三叶青 黄酮 空间分布

技术特点：

- ❖ 对三叶青块根中黄酮类及酚酸类等多种活性成分的空间分布进行原位可视化分析。
- ❖ 同时进行化合物质谱成像以及原位定量分析。

1. 实验部分

1.1 仪器

成像质谱显微镜 iMScope QT

1.2 仪器参数

分析模式	：正离子模式/负离子模式	激光器	：355 nm YAG 激光器
像素间距	：20 μm *20 μm	激光照射直径	：10 μm
激光能量	：68 (范围 0-100)	激光照射次数	：700 shots
扫描频率	：2000 Hz	扫描范围	：m/z 100-800
检测器电压	：2.50 kV		

1.3 试剂与样品

基质：CHCA (α -氰基-4-羟基肉桂酸)、1,5-DAN (1,5-二氨基萘)

1.4 样品前处理

组织切片制作：将样品使用10%明胶水溶液包埋，液氮速冻，制作冰冻切片（厚度为40 μm ）；将冰冻切片转移至导电载玻片上，真空干燥后拍摄光学照片。

基质涂敷：CHCA基质使用自动基质喷雾仪喷敷，1,5-DAN基质使用手动喷枪进行基质喷涂。将涂敷基质后的载玻片送入成像质谱显微镜进行分析。

2. 结果与讨论

2.1 基质的选择与优化

在组织区域上划分不同的区域（图1），使用移液枪分别滴加 2~5 μL 不同的基质溶液（CHCA、9-AA、1,5-DAN，DHB，DCTB）。应用iMScope QT进行质谱采集，使用IMAGEREVEAL MS检索由25种代表性活性成

分组成的数据库。

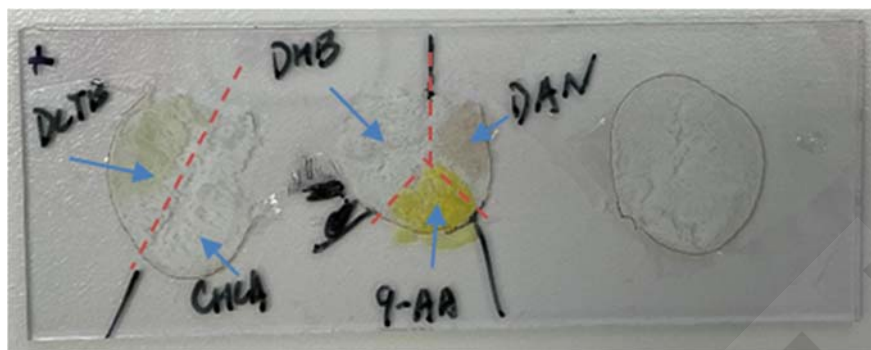


图1. 三叶青块根切片及基质区域划分

以目标化合物质谱成像图谱的响应强度及分布特异性、均匀性作为评估标准，确认使用CHCA进行正离子扫描，使用1,5-DAN进行负离子扫描。在此基础上进行质谱参数的优化。

水杨酸 (salicylic acid) 在负离子模式下响应较好，其他24种化合物在正离子模式下响应较好。确认使用CHCA在正离子模式下进行除水杨酸外的24种化合物的质谱采集，使用1,5-DNA在负离子模式下进行水杨酸的质谱采集。

2.2 样品的光学图像、ROI设定与平均质谱图

以 CHCA 为基质，在正离子模式下进行三叶青块根切片 m/z 100-800 的质谱采集。以 1,5-DAN 为基质，在负离子模式下进行 m/z 100-800 范围的质谱采集。样品的平均质谱图见图 2。在三叶青切片上进行 ROI (感兴趣区域) 设定，使用 IMAGEREVEAL MS 软件对质谱数据进行分析，分析误差设定为 10 ppm。三叶青块根切片的光学图像、ROI 区域设定与 TIC 图见图 3。IMAGEREVEAL MS 软件定量分析结果见表 1。

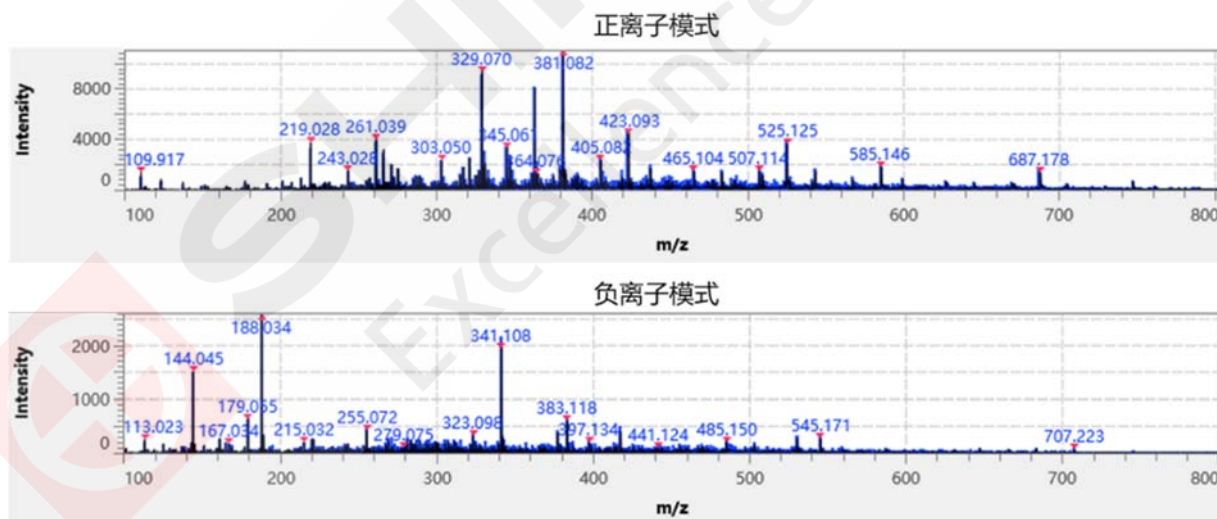


图 2. 三叶青块根切片平均质谱图

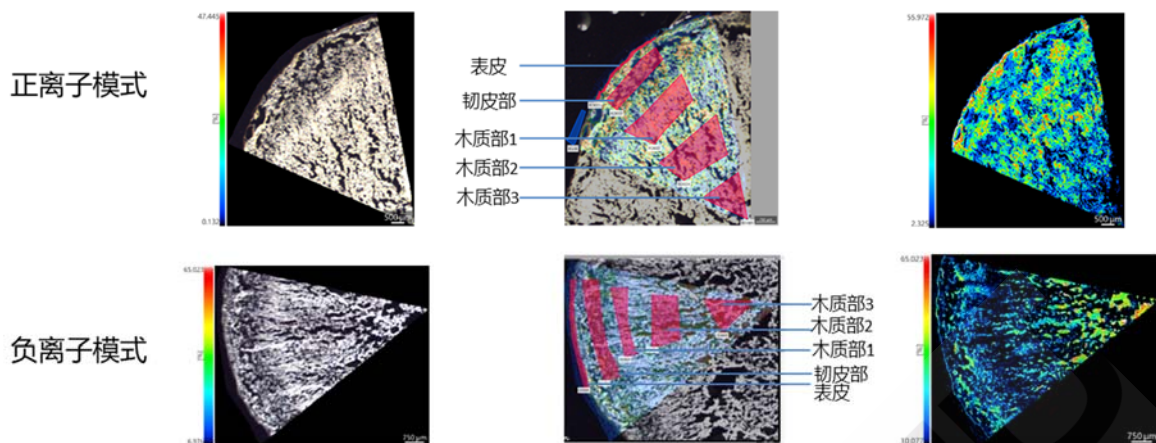


图3. 野生型及突变体叶子的光学图像、ROI区域设定与TIC图示例

表 1. IMAGEREVEAL MS 软件分析结果

No.	Compounds	m/z	Formula	Adduct Ion	表皮	韧皮部	木质部 1	木质部 2	木质部 3
黄酮类	quercetin	341.0064	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	M+K	2107	1277	1672	1163	477
黄酮类	kaempferide	301.0707	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	M+H	2960	2204	2765	2135	869
黄酮类	epicatechin/Catechin	329.0428	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	M+K	1509	1019	2087	1168	389
黄酮类	rutin	633.1426	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	M+Na	964	515	1006	581	241
黄酮类	kaempferol	287.055	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	M+H	4086	5101	6207	5034	2227
黄酮类	hyperoside/quercetin-3-O-glucoside	503.0592	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	M+K	1926	1245	1935	1206	533
黄酮类	procyanidin dimmer	617.1061	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	M+K	1000	362	822	430	143
黄酮类	apigenin	271.0601	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	M+H	1606	1331	1770	1324	489
黄酮类	daidzein	255.0652	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	M+H	2640	1333	1719	1341	525
黄酮类	biochanin A	307.0577	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	M+Na	1285	1056	1331	1019	409
黄酮类	protocatechuic acid hexoside	355.0431	C ₁₃ H ₁₆ O ₉	M+K	1968	1610	2135	2182	1137
黄酮类	apiosylglucosyl-4-hydroxybenzoate	455.116	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂	M+Na	1810	1708	3470	2066	1055
黄酮类	kaempferol-3-O-glucopyranoside	487.0643	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	M+K	2033	1104	1732	1086	431
黄酮类	(Epi) catechin glucopyranoside isomer	475.1211	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₁	M+Na	1686	2263	2413	2097	1355
黄酮类	apigenin-7-rhamnoside	485.1054	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	M+Na	1734	1338	2080	1493	749
黄酮类	kaempferol-3-sambubioside	619.1065	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₅	M+K	1074	527	999	551	228
黄酮类	isorhamnetin-3-rutinoside	647.1583	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	M+Na	809	602	1035	670	348
黄酮类	robinin	779.1801	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	M+K	391	105	263	112	42
黄酮类	3-O-β-D-(2''-O-β-D-apiofuranosyl)glucopyranoside -7-O-α-L-rhamnopyranoside	749.19	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₉	M+Na	362	591	833	553	382
酚酸	salicylic acid	137.0244	C ₇ H ₆ O ₃	M-H	237	276	172	107	83
酚酸	protocatechuic acid	192.9903	C ₇ H ₆ O ₄	M+K	207	79	101	77	18
酚酸	quinic acid	231.0271	C ₇ H ₁₂ O ₆	M+K	4795	2802	3167	2553	826
酚酸	5-p-coumaroylquinic acid	361.0894	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	M+Na	2362	1430	2009	1448	626

2.3 黄酮类化合物的质谱成像结果

黄酮类化合物具有多种药理作用，如抗氧化、抗肿瘤及抗菌消炎等，广泛存在于中草药中，是三叶青的主要活性成分之一。三叶青中的主要黄酮类化合物包括槲皮素 (quercetin)、山柰素 (kaempferide)、儿茶素 (catechin)、芦丁 (rutin)、山柰酚 (kaempferol)、原花青素 (procyanidin dimer)、金丝桃苷 (hyperoside)、芹菜素 (apigenin) 等。应用 iMScope QT 对其进行原位可视化分析发现，多数黄酮类化合物在表皮含量较高，韧皮部中的含量相比表皮有所下降；木质部中靠近韧皮部的区域 (木质部 1) 含量较高，木质部中黄酮类化合物由外到内含量依次降低 (木质部 1 到木质部 3)。三叶青块茎表皮中黄酮类化合物含量较高，可能与其为植株提供保护，使其对抗或免受各类生物及非生物胁迫反应有关，如抵御病虫害的侵入等。黄酮类化合物的质谱成像图谱示例见图 4。

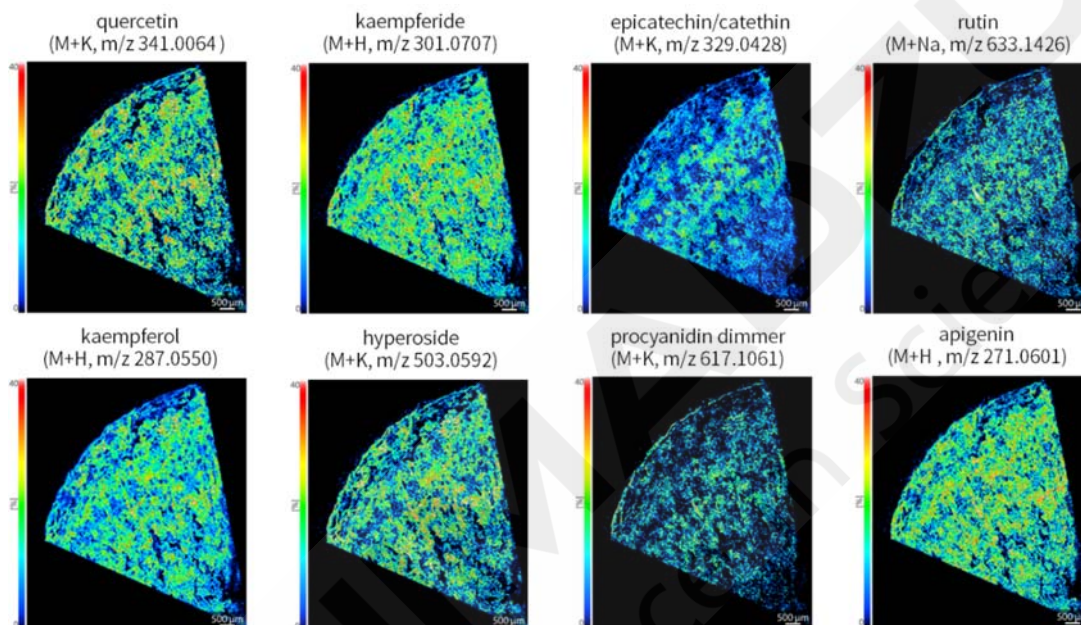


图 4. 三叶青根茎中黄酮类化合物质谱成像图示例

少数化合物呈现出不同趋势的空间分布，如 3-O-β-D-(2' -O-β-D-apiofuranosyl) glucopyranoside-7-O-α-L-rhamnopyranoside 在韧皮部中的含量高于表皮，可能与化合物的性质有关。

2.4 酚酸类化合物的质谱成像结果

酚酸是一类含有酚环的有机酸，具有抗氧化、杀菌的功效，也是三叶青质量评价的重要指标成分。应用成像质谱显微镜对水杨酸 (salicylic acid)、原儿茶酸 (protocatechuic acid)、奎宁酸 (quinic acid)、肉桂酰奎宁酸 (5-p-coumaroylquinic acid) 等四种酚酸类物质进行原位成像分析 (图 5)，发现四类化合物在表皮含量最高，可能与对植物的保护作用有关。除表皮外，水杨酸在韧皮部具有较高含量，而其他三种化合物在木质部含量相对较高。

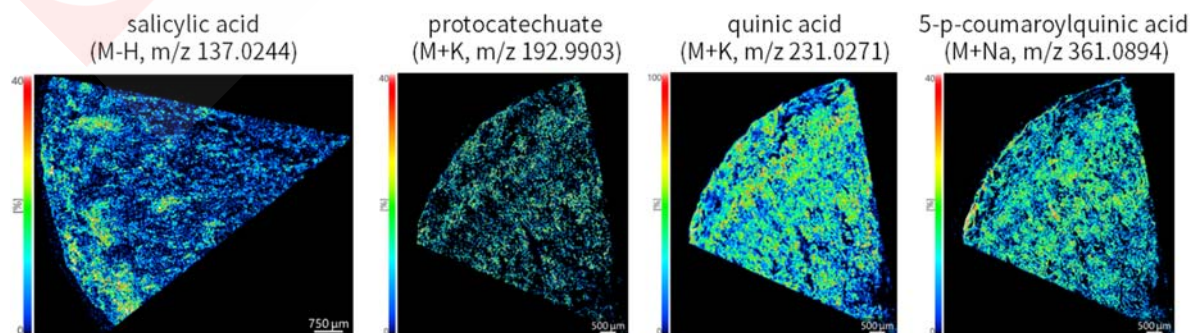


图 5. 三叶青根茎中酚酸类化合物质谱成像图示例

3. 结论

本文应用岛津成像质谱显微镜 iMScope QT 对三叶青块根切片中黄酮类及酚酸类等多酚类化合物的空间分布进行分析，发现多数化合物在植物表皮和木质部的含量较高，为三叶青药材质量评价及次级代谢产物研究提供了参考。iMScope QT 融合了组织切片高分辨光学显微观察及化合物质谱成像分析，无需繁复的化合物提取前处理，可直接对植物内源代谢产物及各类活性分子进行原位可视化分析，为内源性代谢产物的可视化研究及其生理功能的探索提供新的探究方向和技术手段。



2.4.3 成像质谱显微镜检测要点问答

1、Q：使用iMScope QT可以进行中药的哪些研究？

A：成像质谱显微镜在中药相关研究领域有广泛的应用前景，可以用于以下研究：

①中药化学成分相关研究：有效成分/有毒成分的分布、中药炮制过程中成分的变化迁移、次生代谢产物合成机制研究

②中药品质及安全性评价研究：中药材品种鉴别/产地溯源/等级评价、环境污染物研究控制

③中药相关基础研究：与目标靶器官/靶组织的相互作用的研究、与疾病相关研究

2、Q：使用iMScope QT进行中药样本检测分析的流程主要包括哪些？

A：主要流程包括以下几个步骤：

①样本采集：

样本采集后应迅速固定，最常用的固定方法是通过液氮进行快速冷冻。

②组织切片制备：

使用冷冻切片进行组织切片，温度一般控制在-16℃~-26℃，切片厚度一般控制在10-30 μm。

③光学图像拍摄：

将完整切片转移至ITO载玻片后，放入仪器，使用iMScope QT自带的光学显微镜平台进行光学图像的拍摄。

④基质涂敷：

使用基质涂敷装置在组织切片表面均匀涂敷一层基质。岛津提供2款前处理基质涂敷设备（iMLayer升华法自动涂覆装置和iMLayer AERO自动喷雾装置）用于提高成像分辨率、灵敏度和重复性。

⑤质谱数据采集：

将ITO载玻片放入仪器，设置相关采集参数，进行质谱数据采集。

⑥质谱数据分析：

使用岛津专业成像数据分析软件Imagereveal MS进行大容量数据分析。

3、Q：使用质谱成像技术对中药材品质进行可视化研究，为什么要筛选涂覆基质？

A：基质通过吸收激光能量并传递至样品分子，促进其解吸和电离。筛选涂覆基质的核心目的是要提高中药材中的目标成分响应强度，同时抑制背景干扰和基质效应，从而实现目标成分高灵敏度和高分辨率的空间分布可视化。例如，2,5-二羟基苯甲酸(DHB)用作正离子模式检测生物碱和糖类物质具有较高的检测灵敏度，而9-氨基吡啶(9-AA)用作负离子模式分析有机酸等化合物具有较高的灵敏度。

4、Q：使用iMScope QT对某中药材中目标活性成分进行空间分布研究，影响质谱检测灵敏度的因素有哪些？

A：影响质谱检测灵敏度的参数主要有激光照射次数、重复频率、激光直径、激光强度、正/负离子模式、MS扫描范围和检测器电压，可根据样品性质对上述参数进行优化。设定合适的参数，将得到较高质量的图谱。

5、Q：中药样本组织切片皱缩卷缩或不完整的原因有哪些，如何应对？

A：组织切片皱缩卷缩或不完整经常会导致结果无法观察。常见原因与处理方法如下：

- ① 温度不当，如台面、刀头温度较高，待温度降低至设定值后在切片。
 - ② 防卷板粘有异物。保持防卷板的清洁，每例切片后都应及时擦拭干净。
 - ③ 防卷板的前缘与刀面须有足够的距离，使切片平滑通过，防卷板略高于刀面的最高点，可凭经验调整刀对组织的角度。
 - ④ 切片时手摇下的速度不当，调整手轮摇动速度。
 - ⑤ 刀锋变钝/防卷板边缘损坏。要注意检查刀具，及时更换刀片/防卷板。
- 6、Q：使用 iMScope QT 对三叶青块根中黄酮类及酚酸类化合物进行空间分布研究，检测信号异常弱，应从哪些方面进行排查？

A：检测信号异常弱，可从以下方面进行排查：

- ① 检查基质的涂覆状态是否理想，根据状态优化基质的涂覆量。
- ② 检查激光照射直径是否相对于激光强度太大。
- ③ 检查激光强度是否设置为合适的值。
- ④ 检查检测器电压是否设置为合适的值。
- ⑤ 切换到 LC/MS 模式，在 LCMS-QTOF 上检查灵敏度调谐是否正常。
- ⑥ 检查 DL 的入口或 DL 管内是否有堵塞，如清洁不能解决问题，应更换 DL。

化学药品



03

3.1 化学药品相关检测

3.1.1 化学药品相关检测通则修订变化及应对

➤ 2025 年版《中国药典》二部化学药品修订变化

随着医药科技的飞速发展和药品监管要求的不断提升，化学药品的质量控制与检测技术也在不断进步。2025 年版《中国药典》在化学药品的标准制定上更加注重科学性和严谨性。通过对大量实验数据的分析和验证，确保每一个新增或修订的标准都基于最坚实的科学依据。这不仅提升了药品的质量控制水平，也为临床用药的安全性和有效性提供了坚实保障。

2025 年版《中国药典》的发布，标志着我国化学药品质量标准迈上了一个新的台阶，进一步推动了我国药品质量控制体系的国际化进程。2025 年版《中国药典》二部中关于化学药品的增修订主要有以下内容：

1. 收载品种变化：

- 新增了多个化学药品品种，涵盖抗肿瘤药、抗病毒药、心血管系统药、神经系统药等多个治疗领域。
- 对多种现有化药品种的标准进行了优化和完善，对部分药品的鉴别、含量测定、有关物质检查等方法进行修订，以适应药品质量控制和临床应用的新要求。

2. 质量控制方面：

- 针对与安全性有关的鉴别、有关物质、残留溶剂、杂质、微生物污染和其他质量要求等 6 大方面，提出了重点关注内容和通用技术要求，进一步提高化药的质量和安全性。
- 部分化学品种新增了对相关遗传毒性杂质的生产要求的风险提示及明确的遗传毒性杂质的检测项。

3. 检测方法改进：

- 通用检测方法中部分检测方法有修订，比如光谱分析法、色谱法等，使检测方法更加准确、可靠，为化药的质量评价提供了更有力的技术支持。
- 新增通则 0862 元素杂质，实现与 ICH Q3D 的协调及在中国药典的转化实施，提升对元素杂质风险评估的实际要求。在药品关键质量控制要求方面与国际标准更加协调一致。

➤ 岛津应对方案

针对《中国药典》中化学药品的检测要求，岛津提供了全面的解决方案，涵盖从含量测定、杂质分析到残留溶剂、挥发性有机物的定性和定量分析等多个环节。从常规的 HPLC、GC 到高端的 LC-MS、ICP-MS，均提供了高性能的仪器和配套的软件支持。这些方案不仅能够满足药典的检测要求，还能帮助用户提高分析效率和数据可靠性。

遗传毒性杂质分析利器



- ◇ 易挥发性组分分析：
顶空+GC-MS
- ◇ 半挥发性组分分析：
柱前衍生+顶空+GC-MS
GC-MS 直接检测
GC-MS/MS 直接检测
- ◇ 高沸点组分分析：
LC-MS/MS 检测
LCMS-QTOF 检测

残留溶剂分析利器



顶空 + GCMS

- ◇ 顶空进样器
 - 高温、超短惰性流路，实现高沸点物质的高灵敏度分析
 - 加热炉底部进入，大大提高重现性
 - 样品加压流路和样品环境充流路分开技术，降低交叉污染
- ◇ 气相色谱质谱联用仪
 - 集成高灵敏度和低实验成本
 - 智能时间管理，高效运行减少停机时间
 - LabSolutions Insight 让多数据分析更高效

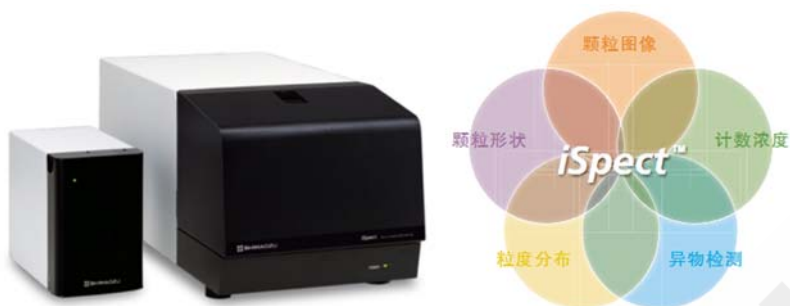
元素杂质测定分析利器



ICPMS-2040 LF/2050 LF

- ◇ 节能环保且性能强大
- ◇ 高通量无需额外成本
- ◇ 简单方便，操作无忧

注射剂粒径分析利器



iSpect DIA-10 动态粒子图像分析系统

- ◇ 基于流动成像技术开发的粒子分析系统综合了粒度、显微观察、粒子计数三类仪器的特点
- ◇ 可以精确捕捉粒子形貌、粒径大小分布、能对不同大小粒子进行有效区分并给出对应粒径范围粒子的计数浓度结果
- ◇ 自动化程度高，最低仅需 50 μL 样品消耗且有非常高的灵敏度。

药品晶型研究及晶型质量控制分析利器



IRTracer-100

- ◇ 卓越的灵敏度和可靠性
- ◇ 能够快速、方便的获得高质量的光谱数据
- ◇ 新时代的软件工作站 LabSolutions IR，大幅提高人机交互效率
- ◇ 自动得到分析结果和报告
- ◇ 满足多样的应用需求

绿色化学分析利器



SFC/UHPLC 切换系统

- ◇ 将 SFC 与 UHPLC 系统集成于同一套系统中，分离模式自动切换
- ◇ 更加绿色环保，与常规的正相 HPLC 相比，单次分析中 SFC 在实验成本以及有机溶剂的消耗量上有着显著的降低。

3.1.2 典型应用案例

遗传毒性杂质控制指导原则

LC-MS/MS 用于格列齐特中遗传毒性杂质 B (N-亚硝基-3-氮杂双环[3,3,0]辛烷) 的测定

摘要: 本文使用岛津三重四极杆液质联用仪建立了格列齐特中遗传毒性杂质 B (N-亚硝基-3-氮杂双环[3,3,0]辛烷) 的测定方法。方法学实验表明, 杂质 B 在 1-250 ng/mL 范围内线性良好, 相关系数大于 0.999; 低中高三个不同浓度点对照溶液, 连续进样 6 次, 保留时间 RSD 在 0.04%~0.09% 范围内, 峰面积 RSD% 在 0.75%~3.26% 范围内, 表明仪器精密度良好; 杂质 B 在低中高三个不同加标浓度, 回收率在 93~102% 范围内, 方法准确可靠。该方法可为相关从业人员提供参考。

关键词: 三重四极杆液质联用仪 N-亚硝基-3-氮杂双环[3,3,0]辛烷

技术特点:

- ❖ 采用 LCMS-8050 建立了格列齐特中杂质 B 的检测方法, 有效拓展了 NDSRI 的检测范围。
- ❖ 该方法样品前处理操作简便, 仅需进行浸泡后过滤。

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验使用超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用仪 LCMS-8050。具体配置为:

系统控制器	: CBM-20A	输液泵	: LC-30AD x2
自动进样器	: SIL-30ACMP	柱温箱	: CTO-30A
检测器	: SPD-20A	质谱仪	: LCMS-8050
色谱工作站	: LabSolutions Version 5.128		

1.2 分析条件

液相色谱条件:

色谱柱	: Shim-pack Scepter C8-120 (50 mm × 2.1 mm I.D., 1.9 μm), 岛津(上海)实验器材有限公司, P/N:227-31033-03		
流动相	: A 相-水; B 相-乙腈		
流速	: 0.2 mL/min	进样体积	: 1 μL
柱温	: 35°C	样品盘温度	: 10°C
洗脱方式	: 等度洗脱, A/B=80:20		

表 1. 时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
4.25	Oven	Oven Valve 1	0*
7	Oven	Oven Valve 1	1*

*表示柱温箱柱后切换阀位置，0 代表进入质谱，1 代表进入废液

质谱条件：

离子源	: ESI (+)	D L 温度	: 250°C
雾化气流速	: 3.0 L/min	加热模块温度	: 400°C
加热气流速	: 10.0 L/min	接口温度	: 300°C
干燥气流速	: 10.0 L/min	扫描模式	: 多反应监测(MRM)
MRM 参数	: 见表 2		

表 2. MRM 参数

化合物名称	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
杂质 B	141.13	95.14*	-16.0	-16.0	-16.0
		93.51	-16.0	-21.0	-18.0
		81.02	-16.0	-25.0	-13.0

注：*表示定量离子

1.3 对照品及样品制备

溶剂：乙腈/水=1/1

对照品溶液：准确称取杂质 B 对照品适量，用溶剂溶解并稀释成 1、5、8、10、25、50、80、100、250 ng/mL 的系列标准溶液，上机分析。

供试品溶液：取格列齐特胶囊（规格 40 mg）10 粒，倾出内容物，置 10 mL 容量瓶中，用 2 mL 溶剂洗涤囊壳，洗液并入容量瓶中，加溶剂 5 mL，浸泡过夜，混匀，用溶剂稀释至刻度，摇匀，离心，取上清液滤过，续滤液作为供试品溶液上机分析。

2. 结果讨论

2.1 分离度考察

为避免高浓度格列齐特进入质谱，造成污染，本研究成功实现了杂质 B 与格列齐特的完全分离。4.25 分钟后切换进样至质谱，其余时间则将样品导入废液。这一方法有效避免了格列齐特主成分对目标遗传毒性杂质分析检测的干扰，如下图 1 所示。

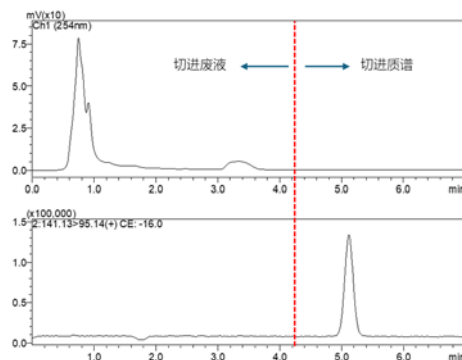


图 1. 格列齐特供试品溶液（40 mg/mL）UV 色谱图（上）及杂质 B（10 ng/mL）的 MRM 色谱图（下）

2.2 专属性考察

溶剂空白与 1 ng/mL 标准溶液 MRM 重叠谱图显示，目标峰处，未见明显干扰，方法专属性良好。

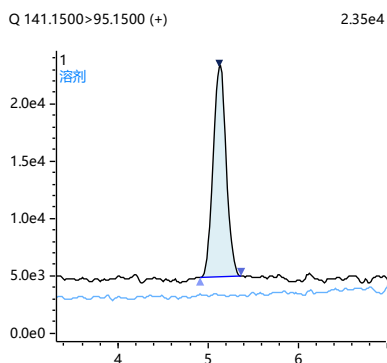


图 2. 溶剂空白和 1 ng/mL 杂质 B 标准溶液 MRM 重叠色谱图

2.3 校准曲线

按照 1.3 项下配制方法配制校准曲线溶液。以化合物浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，进行线性回归分析，杂质 B 在 1~250 ng/mL 浓度范围内线性良好，相关系数大于 0.999，准确度在 90.55%~106.40%之间。

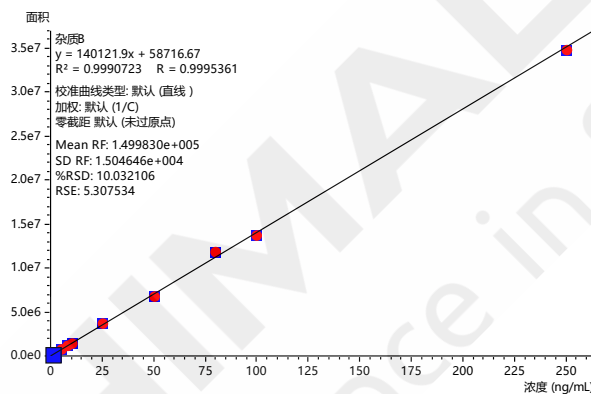


图 3. 杂质 B 校准曲线

2.4 精密度实验

取校准曲线低中高，三个不同浓度点对照溶液，连续进样6次，考察仪器的精密度，保留时间RSD在 0.04%~0.09%范围内，峰面积RSD在0.75%~3.26%范围内。具体结果见表5，仪器精密度良好。

表 3. 精密度结果 (RSD%, n=6)

化合物名称	1 ng/mL		80 ng/mL		250 ng/mL	
	保留时间	峰面积	保留时间	峰面积	保留时间	峰面积
杂质 B	0.09	3.26	0.04	0.84	0.07	0.75

2.5 加标回收率实验

按照以上建立的方法对市售某品牌格列齐特胶囊进行测定，其色谱图如图4所示。根据格列齐特中杂质 B 的含量，向格列齐特样品中分别加入含量为 0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg 的标准品，按照 1.4 进行前处理，测定不同水平样品的加标回收率在 93~102% 范围内，如表 4 所示。

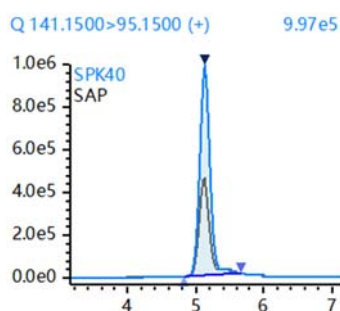


图 4. 样品及加标样品（加标量 1 mg/kg）中杂质 B 的 MRM 色谱图

表 4. 不同浓度水平杂质 B 添加回收率结果

化合物名称	样品含量 mg/kg	加标量 mg/kg	实测浓度 mg/kg	回收率 %
杂质 B	0.83	0.5	1.34	102%
		1	1.83	100%
		2	2.68	93%

3. 结论

本文使用岛津三重四极杆液质联用仪建立了格列齐特中遗传毒性杂质 B（N-亚硝基-3-氮杂双环[3,3,0]辛烷）的测定方法。结果显示：对杂质 B 对照品溶液进行重复性测试，三个不同浓度杂质 B 的保留时间及峰面积的 RSD 均小于 0.09%和 3.26%；使用 MRM 模式采集，进行外标法定量，其结果显示校准曲线相关系数大于 0.999。使用格列齐特胶囊作为加标基质，考察三个不同浓度水平加标回收，结果显示，三个不同水平的加标回收率在 93~102%之间，实验结果表明，该方法前处理简单，专属性强，能够满足杂质 B 的含量测定需要，可为相关从业人员提供参考。

参考文献：

- [1]中国食品药品检定研究院.格列齐特片（II）、格列齐特片、格列齐特缓释片、格列齐特胶囊基因毒杂质 B（N-亚硝基-3-氮杂双环[3,3,0]辛烷）测定方法 [EB/OL].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/gjchj/yjxglj/jyfftwelve/20240620142427179.html>,2024-06-20.
- [2]Center for Drug Evaluation and Research, The Food and Drug Administration. Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities[EB/OL].<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related-impurities>,2023-08.

LCMS-9030 检测缬沙坦原料药中六种亚硝胺类杂质

摘要： 本文利用岛津 LCMS-9030 四极杆飞行时间液质联用系统建立了缬沙坦原料药中六种亚硝胺类遗传毒性杂质 NDMA、NMBA、NDEA、NDIPA、NEIPA 和 NDBA 的分析方法。该方法采用外标法定量，六种亚硝胺类杂质线性相关系数均大于 0.999；六种亚硝胺类化合物定量限（LOQ）在 0.004~0.045 ppm 之间；低中高浓度混合标准工作溶液重复性保留时间 RSD% 为 0.05~0.57%，峰面积 RSD% 为 0.70~8.48%；方法回收率在 82.6~107.5% 之间。方法准确可靠，可用于实际样品的检测。实验结果表明，该方法能快速准确地测定缬沙坦原料药中六种亚硝胺类遗传毒性杂质。

关键词： LCMS-9030 四极杆飞行时间液质联用系统 缬沙坦 亚硝胺类化合物

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验使用岛津 LCMS-9030 四极杆飞行时间液质联用系统。具体配置为：

系统控制器	: CBM-20A	柱温箱	: CTO-20AC
输液泵	: LC-30AD×2	检测器	: SPD-M20A
自动进样器	: SIL-30AC	在线脱气机	: DGU-20A5
质谱仪	: LCMS-9030	色谱工作站	: LabSolutions Ver 5.109 , LabSolutions Insight Ver 3.8

1.2 分析条件

液相色谱条件：

色谱柱	: ACE-C18-AR (4.6 mm I.D. × 150 mm L., 3 μm)
流动相	: A 相-0.1%甲酸水；B 相-0.1%甲酸甲醇
流速	: 0.8 mL/min
柱温	: 40°C
进样体积	: 10 μL
洗脱方式	: 梯度洗脱，B 相初始浓度为30%，时间程序见表1。

表 1. 梯度洗脱时间程序

时间(min)	单元	处理命令	值
1.50	泵	B.Conc	30
8.50	泵	B.Conc	70
13.00	泵	B.Conc	75
14.00	泵	B.Conc	98
16.00	泵	B.Conc	98
16.10	泵	B.Conc	30
20.00	控制器	Stop	

质谱条件:

离子源	: APCI (+, -)	检测器电压	: 2.1 kV (+, -)
雾化气流速	: 3 L/min	扫描模式	: MS Scan
干燥气流速	: 5.0 L/min	事件时间	: 0.1 s
D L 温度	: 180°C	阈值	: Low
接口温度	: 300°C	电晕针电压	: (±)3.5 kV
加热模块温度	: 200°C	EIC 提取误差	: 15 ppm
M S 参数	: 见表 2		

表 2. MS 参数

No.	化合物名称	CAS 号	质谱采集时间 (min)	MS Scan (+/-)	MS Scan 范围 (m/z)	EIC 提取 (m/z)
1	NDMA	62-75-9	2.0-4.0	+	65-85	75.0552
2	NMBA	61445-55-4	2.5-4.5	-	140-160	145.0623
3	NDEA	55-18-5	4.5-7.5	+	90-110	103.0859
4	NEIPA	16339-04-1	6.5-8.5	+	105-130	117.1017
5	NDIPA	601-77-4	8.0-10.0	+	120-140	131.1175
6	NDBA	924-16-3	12.0-14.0	+	150-170	159.1490

2. 样品前处理

对照品溶液的制备: 取六种亚硝胺类化合物混合标准贮备液 (10 mg/L), 用甲醇作为溶剂逐级稀释为 1、2、5、10、20、50、75、100 ng/mL 的标准系列工作溶液。

供试品溶液的制备: 精密称取 100 mg 缬沙坦原料药至 15 mL 的离心管中, 加入 5.0 mL 甲醇超声涡旋至原料药完全溶解, 即得。

3. 结果与讨论

3.1 标准工作溶液 EIC 色谱图与供试品溶液 UV 色谱图

为避免高浓度的缬沙坦原料药进入仪器, 污染质谱, 待六种亚硝胺化合物全部出峰后将液相流路切至废液。由于不同色谱系统的延迟体积的差异, 六种亚硝胺杂质和缬沙坦的保留时间会发生变化, 建议配置紫外或二极管阵列检测器进行色谱图的监控。

取 2 中配制得到的 50 ng/mL 标准工作溶液上机分析, 所得色谱图如图 1 (上) 所示。取 2 中制备得到的供试品溶液上机分析, 通过二极管阵列检测器 (检测波长 254nm) 采集到的色谱图如图 1 (下) 所示, 从图中可以看出六种亚硝胺杂质与缬沙坦分离度良好。自 13.5 min 开始, 设置分流阀流路切换至排液侧 (接废液), 为避免切阀造成下一针进样的基线波动, 18.0 min 将分流阀流路切换至进样侧 (接入质谱)。

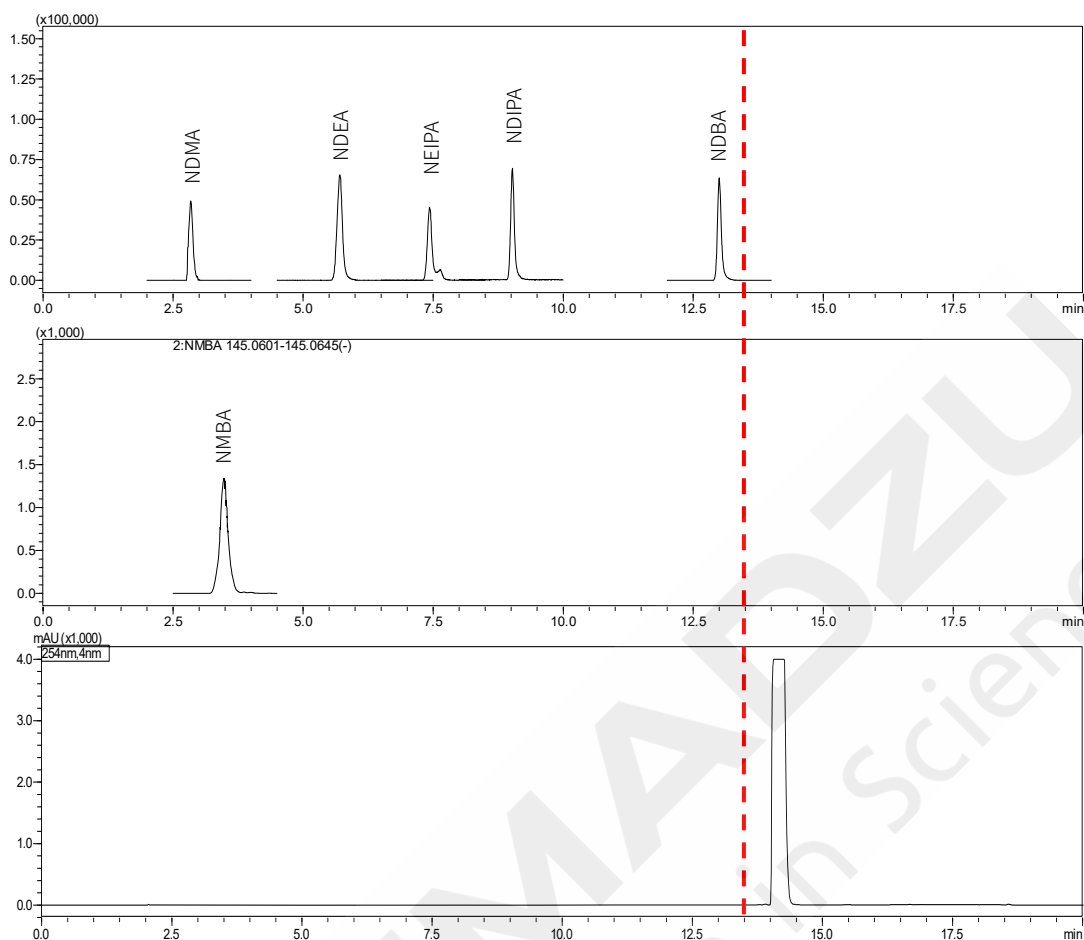


图 1. 标准工作溶液 (50 ng/mL) EIC 色谱图 (上, 中) 与供试品溶液 UV 色谱图 (下)

3.2 线性范围

分别取 2 中配制得到的系列标准工作溶液, 按照 1.2 的分析条件进样分析。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, 结果见表 3。

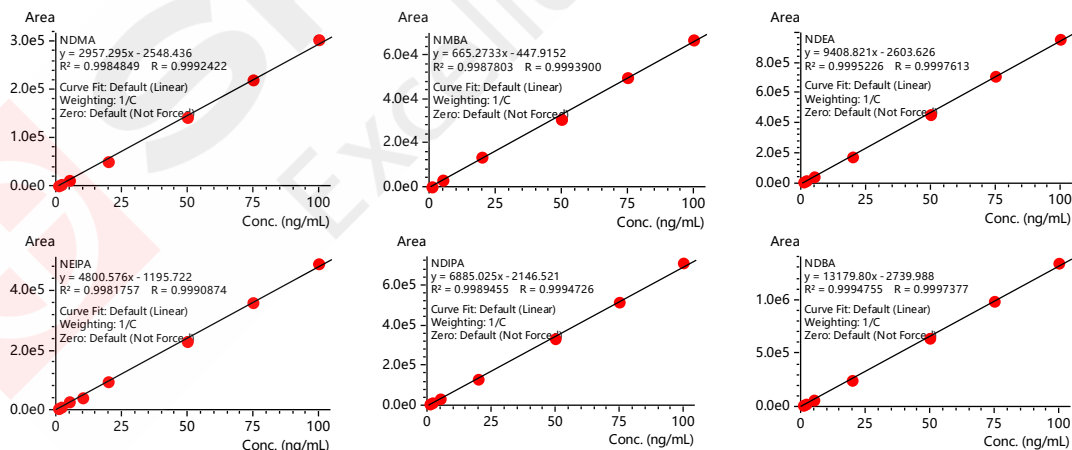


图 2. 亚硝胺类化合物标准曲线

表 3. 标准曲线结果

No.	化合物名称	线性范围 (ng/mL)	标准曲线	相关系数 (r)	准确度(%)
1	NDMA	1.0-100.0	$Y = 2957.304X + (-2548.44)$	0.9992	84.0-113.5
2	NMBA		$Y = 665.273X + (-447.915)$	0.9994	88.7-111.8

3	NDEA	$Y = 9408.82X + (-2603.63)$	0.9998	96.7-105.2
4	NEIPA	$Y = 4800.58X + (-1195.72)$	0.9991	84.1-110.0
5	NDIPA	$Y = 6885.02X + (-2146.52)$	0.9995	94.7-109.2
6	NDBA	$Y = 13179.8X + (-2739.99)$	0.9997	95.1-106.8

3.3 灵敏度实验

按照 1.2 分析条件测定，取混合标准工作溶液中最低点 1.0 ng/mL (0.05 ppm) 计算仪器灵敏度，色谱图见图 3。通过 LabSolutions 软件计算仪器检测限及定量限，结果见表 4。

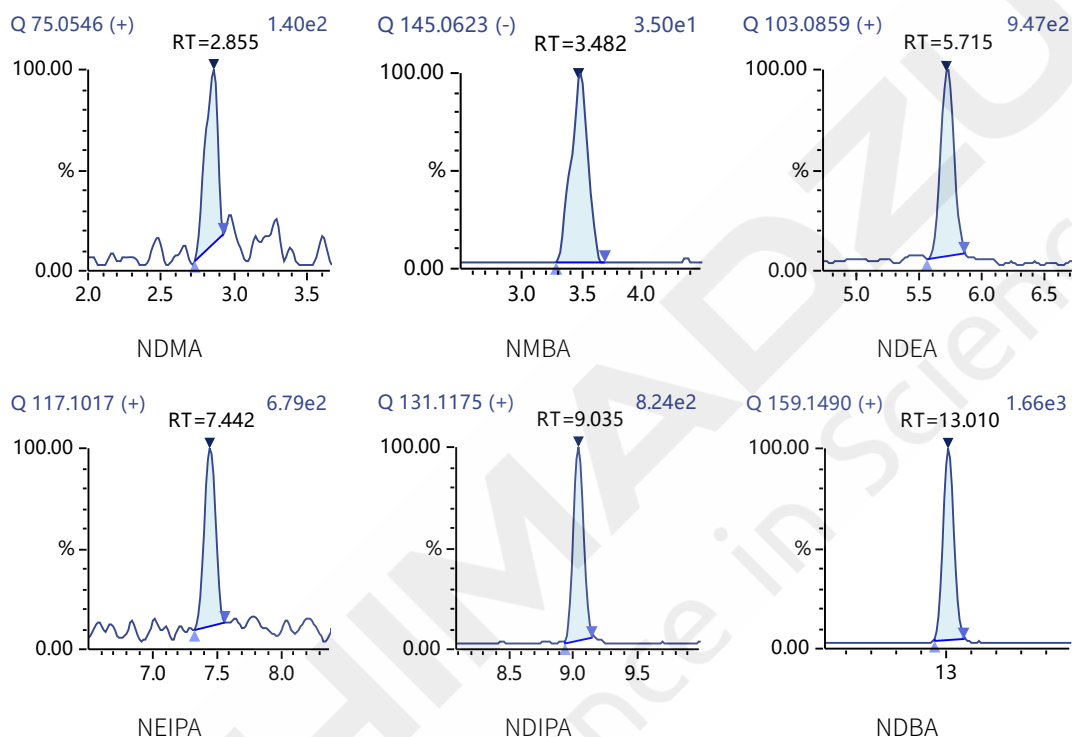


图 3. 六种亚硝胺化合物 EIC 色谱图 (1.0 ng/mL)

表 4. 六种亚硝胺化合物灵敏度测定结果

No.	化合物名称	检测限 LOD		定量限 LOQ	
		ng/mL	ppm	ng/mL	ppm
1	NDMA	0.025	0.001	0.082	0.004
2	NMBA	0.201	0.010	0.662	0.033
3	NDEA	0.033	0.002	0.109	0.005
4	NEIPA	0.170	0.009	0.568	0.028
5	NDIPA	0.059	0.003	0.196	0.010
6	NDBA	0.039	0.002	0.129	0.006

3.4 精密度

取标准工作溶液三组 (浓度分别为 2.0 ng/mL、10.0 ng/mL、50.0 ng/mL) 按照 1.2 分析条件连续进样 6 次，考察仪器精密度，结果如表 5，六种亚硝胺化合物保留时间 RSD% 为 0.05~0.57%，峰面积 RSD% 为 0.70~8.48%，仪器精密度良好。

参照 U.S. FDA (Food & Drug Administration) 《高分辨质谱法测定 ARB (血管紧张素受体阻滞剂) 原

原料药中六种亚硝胺类杂质》中系统适用性的规定：重复进样 6 次的对照品溶液亚硝胺类杂质目标峰峰面积 RSD%应不大于 10%。

表 5. 精密度试验结果 (n=6)

No.	化合物名称	2.0 ng/mL		10.0 ng/mL		50.0 ng/mL	
		保留时间	峰面积	保留时间	峰面积	保留时间	峰面积
		RSD(%)	RSD(%)	RSD(%)	RSD(%)	RSD(%)	RSD(%)
1	NDMA	0.24	6.16	0.17	4.90	0.07	1.18
2	NMBA	0.57	8.48	0.48	3.25	0.15	2.01
3	NDEA	0.07	1.26	0.10	3.41	0.09	0.88
4	NEIPA	0.10	5.08	0.09	2.46	0.08	0.70
5	NDIPA	0.07	1.18	0.09	2.37	0.07	1.11
6	NDBA	0.05	0.74	0.08	1.02	0.05	0.98

3.5 加标回收率

取缬沙坦原料药样品，按 2 中供试品溶液的制备进行样品前处理，制备低（80%）、中（100%）、高（120%）3 种浓度的溶液，每个浓度平行制备三份，上机分析，回收率测定结果见表 6。三个不同浓度加标回收率在 82.6~107.5%之间。

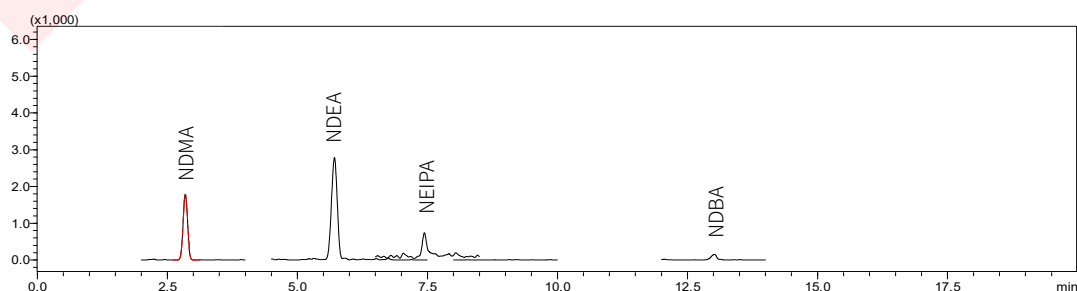
表 6. 加标回收实验结果 (n=3)

No.	化合物名称	低浓度 (80%)	中浓度 (100%)	高浓度 (120%)
1	NDMA	92.8	101.9	86.6
2	NMBA	95.4	90.1	93.7
3	NDEA	93.8	95.8	95.8
4	NEIPA	90.3	92.6	106.2
5	NDIPA	82.6	92.3	103.6
6	NDBA	107.5	96.0	95.8

3.6 样品测定

取 2 中配制得到的供试品溶液，按 1.2 中的分析条件进行测定，EIC 色谱图如图 4 所示，六种亚硝胺类杂质测定结果见表 7。

参照 U.S. FDA (Food & Drug Administration) 《高分辨质谱法测定 ARB (血管紧张素受体阻滞剂) 原料药中六种亚硝胺类杂质》中报告的规定：供试品中测得亚硝胺类杂质浓度 (ppm) \geq LOD 时，报“检出”；供试品中测得亚硝胺类杂质浓度 (ppm) $<$ LOD 时，报“未检出”。



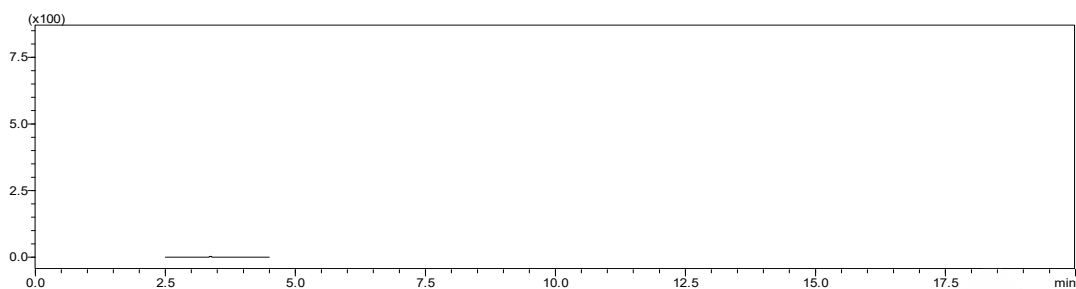


图 4. 供试品溶液 EIC 色谱图

表 7. 供试品溶液测试结果

No.	化合物名称	含量 (ppm)
1	NDMA	0.289
2	NMBA	N.D.
3	NDEA	0.147
4	NEIPA	0.042
5	NDIPA	N.D.
6	NDBA	0.005

N.D. = Not Detected

4. 结论

本文使用岛津 LCMS-9030 四极杆飞行时间液质联用系统建立了缬沙坦原料药中六种亚硝胺类遗传毒性杂质 NDMA、NMBA、NDEA、NDIPA、NEIPA 和 NDBA 的分析方法。实验结果表明，线性、灵敏度、精密度、回收率结果均符合 U.S. FDA (Food & Drug Administration) 《高分辨质谱法测定 ARB (血管紧张素受体阻滞剂) 原料药中六种亚硝胺类杂质》的规定。该方法能快速准确地测定缬沙坦原料药中六种亚硝胺类杂质，为制药药检相关行业的从业人员提供了参考。

残留溶剂分析

顶空进样-GCMS 法测定药品中 10 种残留溶剂含量

摘要: 本文使用岛津气质联用仪 GCMS-QP2020 NX 结合 AOC-6000 顶空进样模式建立了药品中 10 种残留溶剂含量的检测方法。根据待检样品中 10 种残留溶剂含量, 设计合适的标准曲线浓度范围, 10 种残留溶剂标准曲线线性相关系数均大于 0.995。平行制备 6 份校准曲线次低浓度点标准溶液, 连续进样 6 针, 各化合物峰面积 RSD% 均不超过 4.6%。实验结果表明: 此方法抗化学干扰能力强, 灵敏度高, 结果准确, 为药品中残留溶剂含量测定提供了参考。

关键词: 气质联用仪 顶空进样 药品 残留溶剂

1. 实验部分

1.1 仪器

GCMS-QP2020 NX 气质联用仪

AOC-6000 自动进样器

1.2 分析条件

1.2.1 AOC-6000 条件

恒温炉温度: 80°C

进样针温度: 100°C

样品瓶恒温时间: 30 min

进样量: 1 mL

1.2.2 GCMS 条件

色谱柱: SH-624, 60 m×0.32 mm×1.8 μm

柱温程序: 40°C(2 min)_10°C/min_160°C(0 min)_25°C/min_230°C(2 min)

进样口温度: 200°C

离子化方式: EI

进样模式: 分流进样

离子源温度: 200°C

分流比: 10:1

色谱质谱接口温度: 230°C

流速控制方式: 恒线速度

检测器电压: 调谐电压+0.1 kV

柱流量: 2 mL/min

采集模式: SIM, 离子信息见表 1

2. 样品制备

准确称取 0.2 g 待测药品至 20 mL 容量瓶中, 压紧瓶盖, 使用 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 定容至刻度, 移取 2 mL 至顶空瓶中, 压紧瓶盖, 待测。

3. 结果与讨论

3.1 标准品色谱图

取 10 种残留溶剂标准溶液 2 mL 至顶空瓶中, 按上述顶空条件平衡 30 min, 取顶空瓶上部气体 1 mL

经 GCMS 分析, 10 种残留溶剂色谱图见图 1, 化合物信息见表 1。

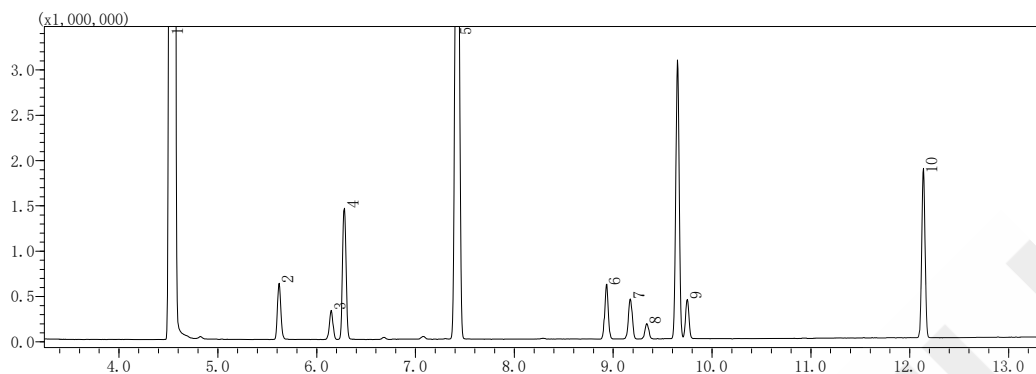


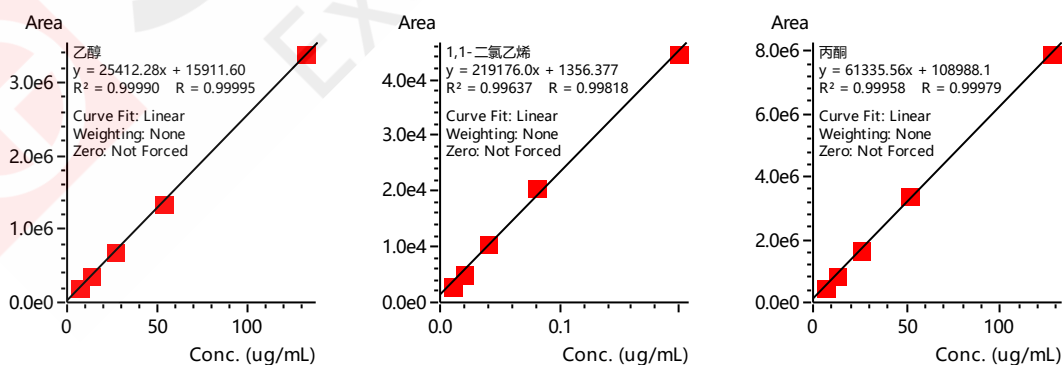
图 1. 残留溶剂标准溶液色谱图

表 1. 残留溶剂化合物信息

序号	化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	参考离子 (m/z)
1	甲醇	Methanol	67-56-1	4.580	31	32
2	乙醇	Ethanol	64-17-5	5.619	45	31
3	1,1-二氯乙烯	1,1-Dichloroethene	75-35-4	6.147	61	96、98
4	丙酮	Acetone	67-64-1	6.279	58	43
5	正己烷	n-Hexane	110-54-3	7.422	57	41、86
6	三氯甲烷	Trichloromethane	67-66-3	8.932	83	85、47
7	1,1,1-三氯乙烷	1,1,1-Trichloroethane	71-55-6	9.173	97	99、61
8	四氯化碳	Carbon tetrachloride	56-23-5	9.340	117	119、121
9	1,2-二氯乙烷	1,2-dichloroethane	107-06-2	9.749	62	64、98
10	甲苯	Toluene	108-88-3	12.139	91	92、65

3.2 标准曲线

取空白药粉 (不含有上述 10 种残留溶剂) 为样品, 按上述样品制备过程处理后配制 10 种残留溶剂标准溶液, 各目标物浓度梯度见表 2。部分溶剂组分标准曲线及质量色谱图如下图所示。线性相关系数见表 2。



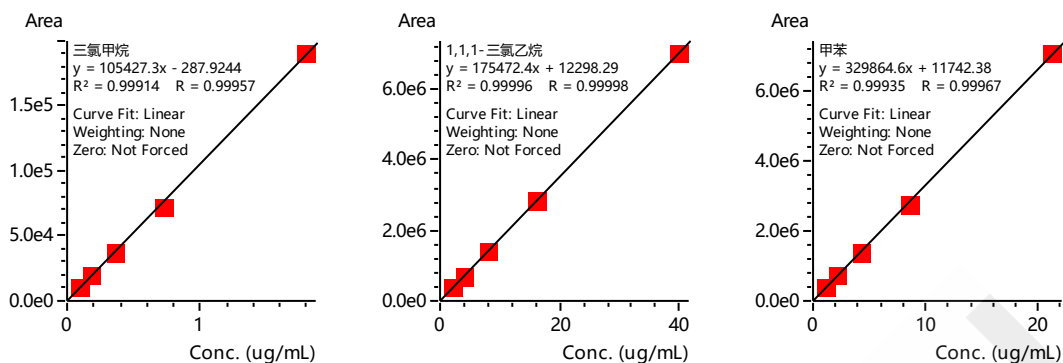


图 2. 部分溶剂组分标准曲线

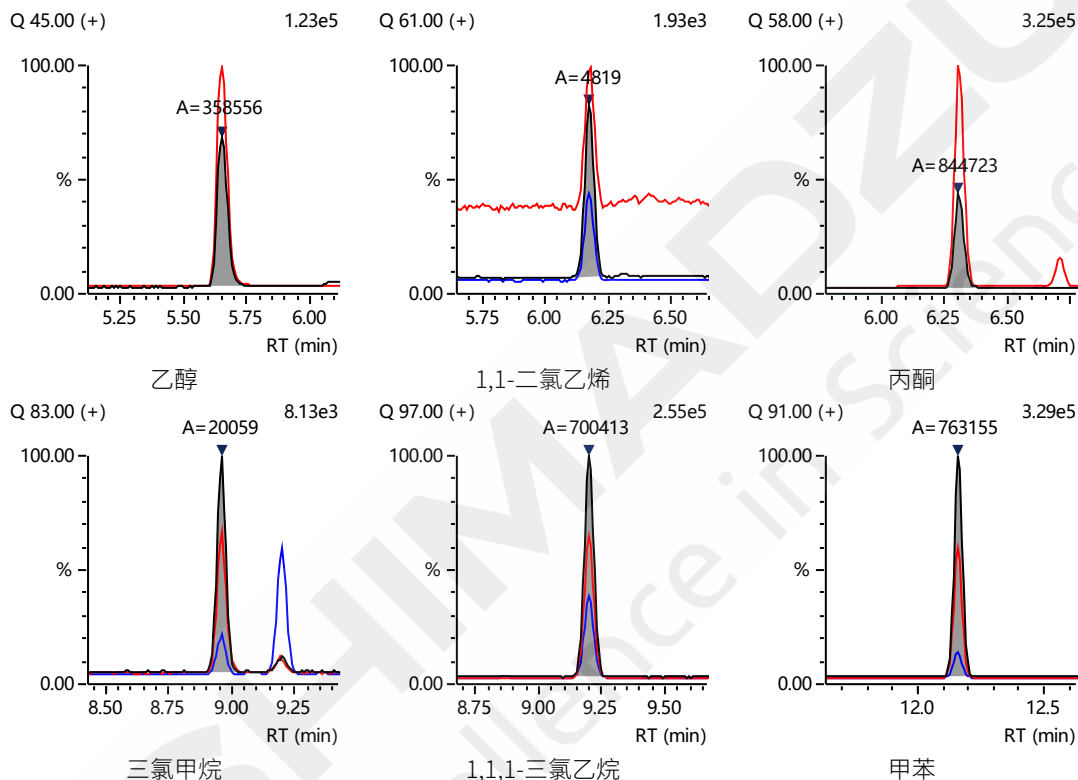


图 3. 部分溶剂组分质量色谱图 (浓度为表 2 中*标记)

表 2. 10 种溶剂组分标准曲线信息及检出限

序号	化合物名称	浓度范围 (μg/mL)	相关系数	检出限 (μg/L)
1	甲醇	3.93、7.87*、15.73、31.47、78.67	0.9991	8.18
2	乙醇	6.62、13.24*、26.49、52.98、132.44	0.9999	10.31
3	1,1-二氯乙烯	0.01、0.02*、0.04、0.08、0.2	0.9981	0.37
4	丙酮	6.38、12.77*、25.54、51.07、127.68	0.9995	17.90
5	正己烷	0.38、0.75*、1.5、3.0、7.5	0.9967	4.31
6	三氯甲烷	0.09、0.18*、0.36、0.72、1.8	0.9995	5.39
7	1,1,1-三氯乙烷	2.0、4.0*、8.0、16、40	0.9999	5.02
8	四氯化碳	0.006、0.012*、0.024、0.048、0.12	0.9996	5.57
9	1,2-二氯乙烷	0.006、0.012*、0.024、0.048、0.119	0.9980	2.07
10	甲苯	1.06、2.13*、4.26、8.51、21.28	0.9996	2.56

3.3 重复性及检出限

取各残留溶剂校准曲线次低浓度点标准溶液（见表 2 中标记*），连续进样 6 次，考察峰面积重复性，测定结果见表 3。根据标准溶液数据计算化合物仪器检出限（3 倍信噪比，峰至峰），检出限见表 2。

表 3. 11 种溶剂组分峰面积重复性结果（n=6）

序号	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	甲醇	120865	116765	123422	115169	112101	112693	3.9
2	乙醇	341616	358556	347094	381533	358762	360906	3.8
3	1,1-二氯乙烯	5239	4942	5090	5090	4782	5052	3.1
4	丙酮	843101	844723	837421	859011	832512	833200	1.2
5	正己烷	481414	428675	463897	450465	427532	447945	4.6
6	三氯甲烷	18775	20366	18797	20652	20225	19723	4.1
7	1,1,1-三氯乙烷	695154	700413	686108	709691	685098	682011	1.5
8	四氯化碳	1261	1259	1238	1247	1321	1320	2.9
9	1,2-二氯乙烷	2467	2476	2371	2679	2547	2445	4.2
10	甲苯	713678	763155	715785	794669	770003	759028	4.2

3.4 实际样品分析结果

选取待测样品，按前述样品制备流程进行样品制备，并采用上述仪器条件测定，待测样品色谱图如下图所示，样品中 10 种残留溶剂检测结果见表 4。

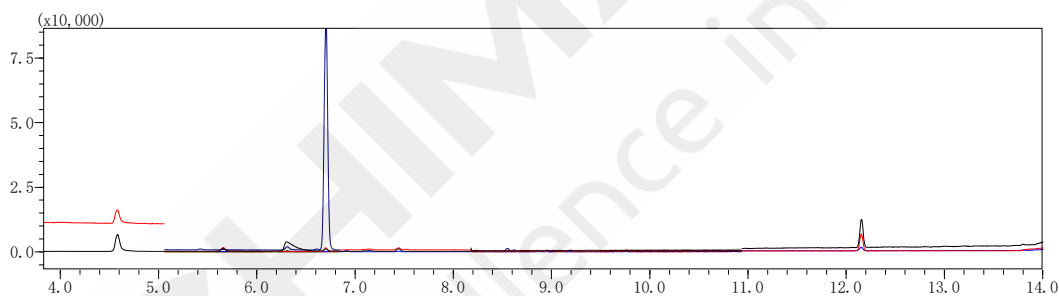


图 4. 待测样品色谱图

表 4. 样品中 10 种残留溶剂测定结果

序号	化合物名称	含量 (µg/g)
1	甲醇	65.46
2	乙醇	N.D.
3	1,1-二氯乙烯	N.D.
4	丙酮	N.D.
5	正己烷	N.D.
6	三氯甲烷	N.D.
7	1,1,1-三氯乙烷	N.D.
8	四氯化碳	N.D.
9	1,2-二氯乙烷	N.D.
10	甲苯	2.85

注：N.D.表示未检出

4. 结论

本文使用岛津气质联用仪 GCMS-QP2020 NX 结合 AOC-6000 顶空进样模式，参照通则 0861 残留溶剂测定法，建立了药品中 10 种残留溶剂含量的检测方法。在优化色谱条件下，各化合物分离良好；在覆盖待检样品中各残留溶剂浓度的范围内，10 种残留溶剂标准曲线线性相关系数均大于 0.995。平行制备 6 份标准溶液（各化合物具体浓度见表 2 标记*），连续进样 6 针，10 种残留溶剂峰面积 RSD% 均不超过 4.6%。实验结果证明：本方法抗化学干扰能力强，灵敏度高，结果准确，为药品中残留溶剂含量测定提供了参考。



SHIMADZU
Excellence in Science

元素杂质——原料药

ICPMS-2050LF 有机进样系统分析原料药元素杂质含量和催化剂残留量

摘要：采用乙醇溶解原料药后，使用电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS）有机进样系统测试了样品中元素杂质含量及催化剂残留量。该方法操作简单，分析速度快，灵敏度高，可以对多元素含量进行同时测定。各元素 0.15、0.3、0.5、1 倍限值浓度加标回收率在 85.5~112%之间，满足 70~150%的回收率要求，各元素限值浓度加标样品连续 6 次测定结果 RSD 最大为 3.0%。

关键词：ICPMS-2050LF 有机进样 原料药 元素杂质 催化剂

技术特点：

- ❖ 有机样品直接进样，可有效避免消解过程中部分元素的损失或价态变化；
- ❖ 乙醇溶解某原料药样品，前处理简单，可有效提高样品分析效率。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS - 2050 LF 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	1.60 kW	等离子体气流速	20.0 L/min
辅助气流速	0.50 L/min	载气流速	0.55 L/min
混合气类型	70%氩气, 30%氧气	混合气流速	0.35 L/min
炬管类型	有机炬管	雾化器	同心雾化器
雾化室	旋流	雾化室温度	-5°C
采样深度	8.0 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

对于某注射剂原料药，当日摄入量10 g时，按照称取样品0.5 g，溶解并定容至100 mL计算，根据ICHQ3D要求，计算得到原料药及样品溶液中元素限值浓度见表2。

以吸取一定体积硝酸加入无水乙醇后摇匀的方式配制硝酸：乙醇体积比为4:96的溶液，作为稀释剂，其中加入Au单标使得稀释剂中Au元素浓度为20 µg/L。

使用稀释剂配制系列校准溶液于50 mL容量瓶中，按照样品中元素杂质允许浓度J的0/0.5/1.5倍设置校准溶液浓度，各元素浓度如表 3 所示。

使用稀释剂配制⁹Be、⁴⁵Sc、⁷²Ge、¹¹⁵In、²⁰⁹Bi混合内标溶液，采用内标组件在线添加。

表2. 元素限度信息

元素	分类	日允许暴露量(µg/天)	样品中元素杂质允许浓度 (µg/g)	溶液中元素杂质允许浓度 J (µg/L)
Cd	1	2	0.2	1
Pb	1	5	0.5	2.5
As	1	15	1.5	7.5
Hg	1	3	0.3	1.5
Co	2A	5	0.5	2.5
V	2A	10	1	5
Ni	2A	20	2	10
Pd	2B	10	1	5
Ir	2B	10	1	5
Os	2B	10	1	5
Rh	2B	10	1	5
Ru	2B	10	1	5
Pt	2B	10	1	5
Li	3	250	25	125
Sb	3	90	9	45
Cu	3	300	30	150

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
Cd	111	¹¹⁵ In	0.00	0.50	1.50
Pb	208	²⁰⁹ Bi	0.00	1.25	3.75
As	75	⁷² Ge	0.00	3.75	11.25
Hg	202	²⁰⁹ Bi	0.00	0.75	2.25
Co	59	⁷² Ge	0.00	1.25	3.75
V	51	⁴⁵ Sc	0.00	2.50	7.50
Ni	58	⁴⁵ Sc	0.00	5.00	15.0
Pd	105	¹¹⁵ In	0.00	2.50	7.50
Ir	193	²⁰⁹ Bi	0.00	2.50	7.50
Os	189	²⁰⁹ Bi	0.00	2.50	7.50
Rh	103	¹¹⁵ In	0.00	2.50	7.50
Ru	101	¹¹⁵ In	0.00	2.50	7.50
Pt	195	²⁰⁹ Bi	0.00	2.50	7.50
Li*	7	⁹ Be	0.00	62.5	187.5
Sb	121	¹¹⁵ In	0.00	22.5	67.5
Cu	63	⁷² Ge	0.00	75.0	225

注：Li 元素采用无 He 碰撞条件测试。

2.2 元素标准曲线

使用有机进样系统测定校准样品得到各元素校准曲线图如下，各元素线性相关系数 r 均大于 0.999，线性良好。

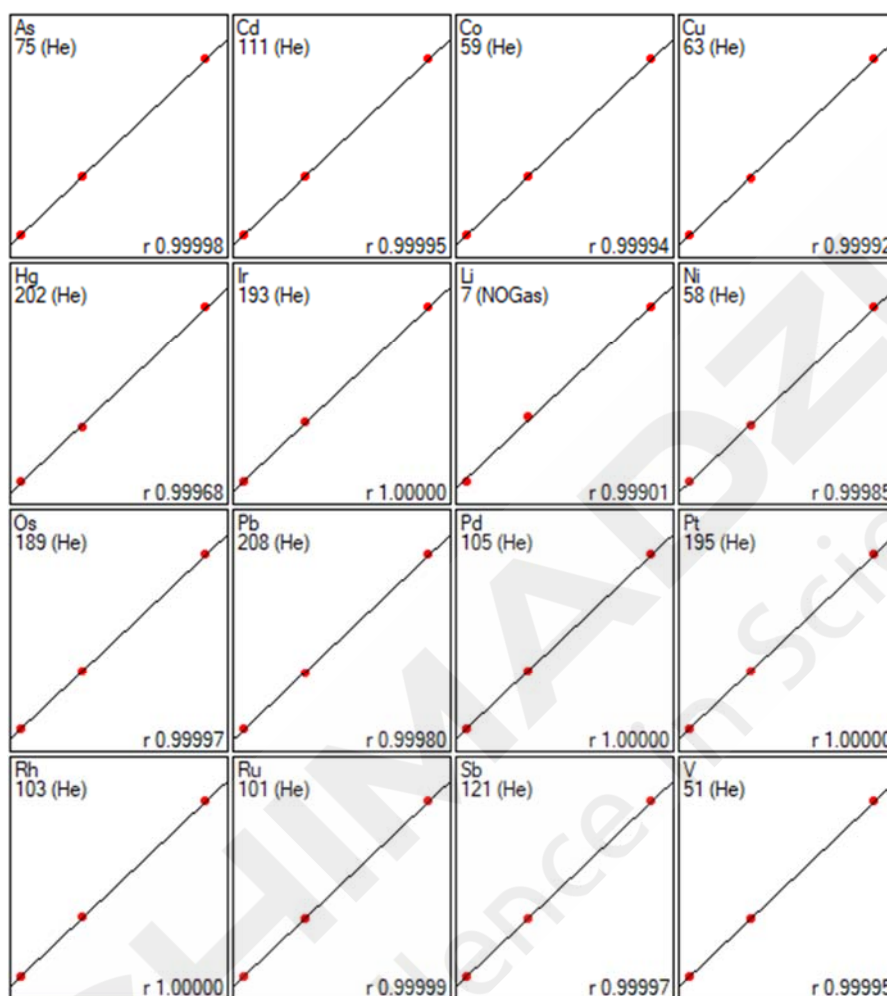


图1. 各元素校准曲线图

2.3 样品测定结果及加标回收率

上机测定样品含量，并进行 0.15/0.3/1J 的加标回收试验，结果见表 4。样品中各元素测试浓度均低于管控阈值 (0.3J)，As 和 Os 检出较高，样品中浓度分别为 0.374 和 0.212 $\mu\text{g/g}$ ，当日摄入 10g 时，As、Os 的日摄入量分别为 3.74、2.12 μg ，均低于药品杂质元素的 PDE 值。样品加标回收率结果在 85.5~112% 之间，均满足回收率 70~150% 的要求，回收率良好。

表 4. 样品测定结果及加标回收率

元素	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	0.15 J 加标		0.3 J 加标		0.5 J 加标		1 J 加标	
		测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)
Cd	0.007	0.148	93.9	0.323	105	0.495	97.6	0.985	97.8
Pb	0.044	0.394	93.3	0.707	88.4	1.19	91.7	2.30	90.2
As	1.87	3.04	104	4.01	95.1	5.28	90.9	8.91	93.9
Hg	0.023	0.223	88.7	0.442	93.0	0.718	92.6	1.39	91.1
Co	0.016	0.357	90.9	0.674	87.7	1.17	92.3	2.24	89.0

V	0.496	1.26	102	1.79	86.3	2.91	96.6	5.08	91.7
Ni	0.119	1.52	93.4	2.75	87.7	4.75	92.6	9.05	89.3
Pd	N.D.	0.727	96.9	1.43	95.3	2.40	96.0	4.90	98.0
Ir	N.D.	0.75	100	1.46	97.3	2.45	98.0	4.89	97.8
Os	1.06	1.9	112	2.40	89.3	3.50	97.6	5.97	98.2
Rh	N.D.	0.734	97.9	1.45	96.7	2.47	98.8	4.91	98.2
Ru	N.D.	0.724	96.5	1.38	92.0	2.34	93.6	4.58	91.6
Pt	N.D.	0.749	99.9	1.46	97.3	2.49	99.6	4.94	98.8
Li	N.D.	16.8	89.6	37.3	99.5	64.3	103	132	106
Sb	1.26	7.03	85.5	13.0	87.0	21.6	90.4	40.0	86.1
Cu	1.12	21.9	92.4	42.0	90.8	70.7	92.8	137	90.6

注：N.D.表示未检出。

2.4 分析精密度考察

对 0.3J、0.5J 和 1.0J 浓度的加标样品，分别连续测定 6 次，计算测定结果的 RSD (%)，结果见表 5。0.3J、0.5J 和 1.0J 浓度的加标样品连续分析 6 次，各元素测定结果的 RSD 最大为 5.3%，其中 1.0J 浓度的加标样品各元素测定结果的 RSD 不大于 3.0%，分析精密度良好。

表 5. 各元素测定结果精密度

元素	测定结果精密度 RSD (%，n=6)		
	0.3J 加标样	0.5J 加标样	1.0J 加标样
Cd	5.25	3.58	2.98
Pb	1.47	1.14	0.81
As	0.85	0.48	0.37
Hg	1.34	1.01	0.54
Co	1.62	1.31	0.92
V	1.33	1.78	1.00
Ni	1.70	0.71	0.52
Pd	0.84	1.08	1.39
Ir	0.67	0.40	0.28
Os	1.52	0.85	0.47
Rh	0.87	0.34	0.73
Ru	1.78	1.08	1.06
Pt	0.57	0.42	0.48
Li	2.05	0.50	1.46
Sb	1.67	1.44	1.81
Cu	0.26	0.27	0.30

3. 结论

本文采用乙醇溶解样品后，使用岛津 ICPMS-2050 LF 电感耦合等离子体质谱仪有机进样系统测定了某注射剂原料药中元素杂质含量和催化剂残留量，验证了岛津 ICP-MS 产品有机进样系统在化药重金属元素测定中的适用性。各元素 0.15 倍、0.3 倍、0.5 倍 1.0 倍限值浓度加标回收率在 85.5~112% 之间，满足 70~150% 的回收率要求，各元素限值浓度加标样品连续 6 次测定结果 RSD 最大为 3.0%，分析精密度良好。

铝元素杂质测定——复方氨基酸类注射液

ICP-MS 测定复方氨基酸类注射液中铝元素含量

摘要：参照2025年版《中国药典》9308<复方氨基酸类注射液中铝元素杂质测定指导原则>，样品稀释5倍并加入硝酸酸化，采用岛津ICPMS-2050LF建立了复方氨基酸类注射液中铝元素杂质测定方法。实验结果表明：铝元素的相关系数 r 为0.99984，方法检出限为0.15 $\mu\text{g/L}$ ，加标回收率在101%~103%之间。该方法灵敏度高，稳定性好，可准确分析复方氨基酸类注射液中铝元素的含量。

关键词：ICP-MS 复方氨基酸注射液 铝元素

技术特点：

- ❖ 使用 Mini 炬管，低氩气消耗条件下获得准确、稳定的定量分析结果；
- ❖ 复方氨基酸注射液中含有多种氨基酸、葡萄糖和电解质等物质，酸化后测定能有效防止炬管积盐和积碳；
- ❖ 内标溶液里加入 10%异丙醇可有效减少氨基酸和葡萄糖类物质带来基体效应的影响。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS-2050 LF 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	0.85 L/min
采样深度	6.0 mm	泵速	10 r/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

1.3 样品前处理

准确移取2 mL样品于15 mL离心管中，加入0.1 mL硝酸，加超纯水定容至10 mL，摇匀待测。相同方法制备空白溶液。

2. 结果与讨论

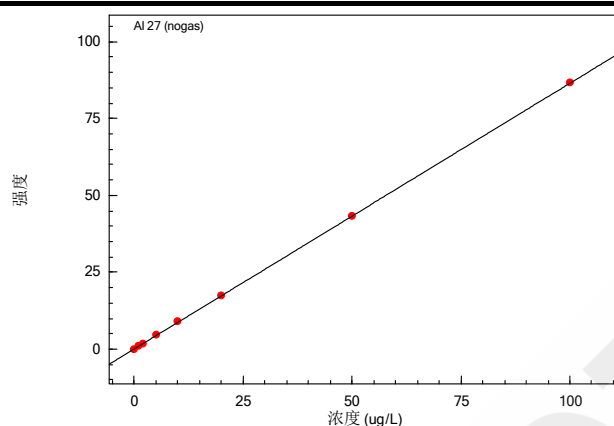
2.1 溶液配制

标准溶液：使用1%硝酸配制铝元素标准溶液系列，浓度见表2，标准曲线见图1。

内标溶液：用1%硝酸+10%异丙醇溶液配制Sc内标溶液500 $\mu\text{g/L}$ ，内标组件在线加入。

表2. 标准溶液系列 ($\mu\text{g/L}$)

元素	内标	STD0	STD1	STD2	STD3	STD4	STD5	STD6	STD7
^{27}Al	^{45}Sc	0.00	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0	50.0	100

图1 Al元素线性图 ($r=0.99984$)

2.2 检出限考察

使用样品空白溶液测定10次，以样品空白浓度的3倍标准偏差 (SD) 计算仪器检出限。按照样品移取2 mL，定容体积10 mL，计算得到该方法的检出限，结果见表3。

表3. 仪器检出限和方法检出限

分析元素	仪器检出限 ($\mu\text{g/L}$)	方法检出限($\mu\text{g/L}$)
Al	0.03	0.15

2.3 样品分析结果

按照“1.3 样品前处理”将样品处理后，使用 ICPMS-2050LF 依次测定标准溶液和样品溶液，并做加标回收试验，测定结果见表 4，其中 6 次平行测定结果 RSD 小于 1%，加标回收率为 101%~103%，回收率良好。

表4. 样品测定结果

样品	平行测定	测定值 ($\mu\text{g/L}$)	平均值 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (% $,n=6$)	样品含量 ($\mu\text{g/L}$)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	加标测定值 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率(%)
复方氨基酸注射液 1号	平行 1	3.25	3.25	0.72	16.3	10.0	13.4	102
	平行 2	3.22					13.4	102
	平行 3	3.26					13.4	101
	平行 4	3.26					13.5	102
	平行 5	3.24					13.5	103
	平行 6	3.29					13.4	101
复方氨基酸注射液 2号	平行 1	8.94	8.93	0.69	44.6	10.0	19.1	102
	平行 2	8.84					19.0	102
	平行 3	8.90					19.1	102
	平行 4	8.93					19.0	101
	平行 5	8.93					19.1	102
	平行 6	9.03					19.2	102

3. 结论

本文参照2025年版《中国药典》9308<复方氨基酸类注射液中铝元素杂质测定指导原则>,采用ICPMS-2050LF电感耦合等离子体质谱仪,测定了复方氨基酸注射液中Al元素含量,该方法检出限低,准确度高,稳定性好,适用于复方氨基酸类注射液中Al元素的测试。



注射剂粒径分析——醋酸曲安奈德注射液

动态颗粒图像分析系统iSpect DIA-10测试醋酸曲安奈德注射液中颗粒的粒度、粒形和颗粒数量

摘要：本文使用岛津动态颗粒图像分析系统 iSpect DIA-10 建立了测试醋酸曲安奈德注射液中颗粒粒度、粒形和颗粒数量的方法。实验结果表明，使用 iSpect DIA-10 在获取注射液中颗粒粒度和数量浓度的同时，还可直接观察颗粒的形状特征，仪器操作简便，数据稳定，可快速测定注射液类药物的颗粒信息。

关键词：动态图像 粒度 粒形 颗粒数量 醋酸曲安奈德注射液

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津动态颗粒图像分析系统 iSpect DIA-10



1.2 仪器分析条件

iSpect DIA-10仪器分析条件见表1。

表 1. iSpect DIA-10 分析条件

参数	参数设定
帧 速 率	10 fps
进样体积	500 μ L
成像阈值	110
泵 速	0.1 mL/min

1.3 实验器皿及试剂

1000 μ L移液枪及枪头，实验用水为超纯水。

2. 样品的前处理

取市售某品牌醋酸曲安奈德注射液样品摇匀，移取 0.1 mL 样品于 10mL 容量瓶中，加水定容至刻度线。再移取定容后的样品 0.2mL 于 10mL 容量瓶中，用超纯水定容至刻线，摇匀，待测。使用移液枪直接吸取样品，插入仪器进样口后自动测试。

3. 结果与讨论

颗粒可按照多种条件进行筛选排列，如面积等效直径、费雷德（Ferret）直径、周长、长宽比、圆度、最大长度等。此处，我们选择按面积等效直径从大到小对颗粒进行筛选排列，醋酸曲安奈德注射液的部分粒形特征如图 1~图 4 所示。从图上我们可以直接观察到溶液中存在形状各异的颗粒，可通过圆度-面积等效直径分布图和粒径分布图对溶液中的颗粒进行统计分析（如图 5 所示）。

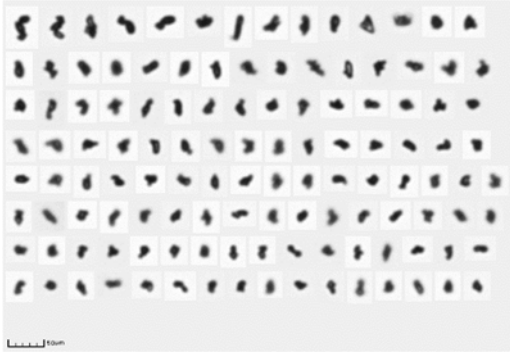


图 1. 醋酸曲安奈德注射液粒形图 (a)

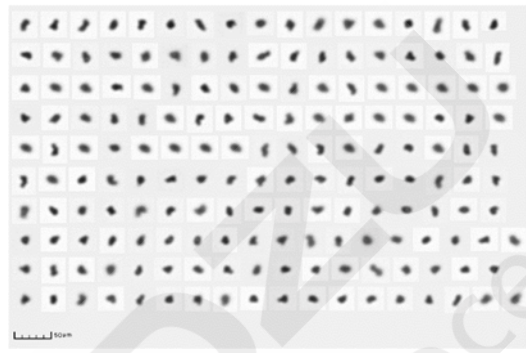


图 2. 醋酸曲安奈德注射液粒形图 (b)

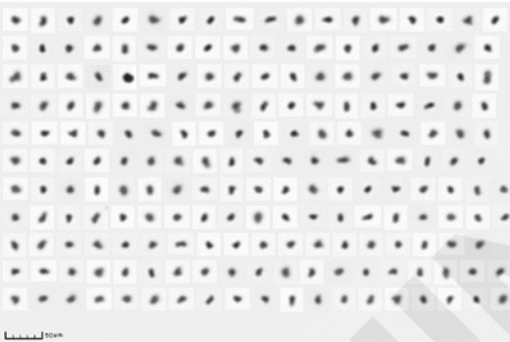


图 3. 醋酸曲安奈德注射液粒形图 (c)



图 4. 醋酸曲安奈德注射液粒形图 (d)

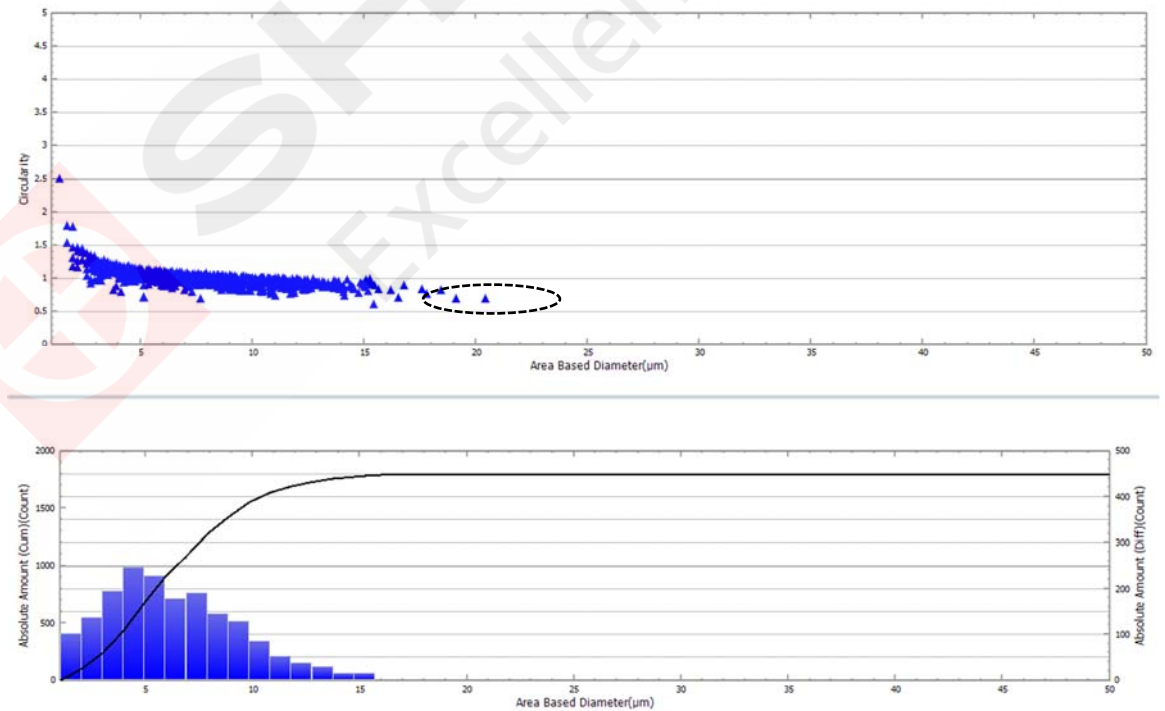


图 5. 醋酸曲安奈德注射液中颗粒圆度-面积等效直径分布图和粒径分布图

图 5 为醋酸曲安奈德注射液中颗粒的圆度-面积等效直径分布图。圆度-面积等效直径分布图中纵坐标圆度 (Circularity) 表示颗粒圆形的程度, 越接近 1 表示颗粒越圆, 横坐标为颗粒的面积等效直径。上图黑色椭圆框中的点表示注射液中存在少量直径较大的颗粒, 经软件统计分析, 可以一一对应找到具体的颗粒并进行粒形观察。

《中国药典》四部通则 0102<注射剂>中对混悬型注射液中原料药物粒径有明确的要求, 药物粒径应控制在 $15\ \mu\text{m}$ 以下, 含 $15\sim 20\ \mu\text{m}$ (间有个别 $20\sim 50\ \mu\text{m}$)者, 不应超过 10%。经测试, 醋酸曲安奈德注射液中的颗粒数量浓度为 1.49×10^7 (稀释后颗粒个数为 2985 个) 个/mL。此外, 可指定条件对离群颗粒个数和比例进行自动统计分析。参照药典要求, 通过软件自动计算, 其比例如下表 2 所示。

表 2. 醋酸曲安奈德注射液中颗粒统计表

统计条件	颗粒数 (个)	百分比 (%)
$X\geq 15\ \mu\text{m}$	19	1.055
$20\ \mu\text{m}\geq X\geq 15\ \mu\text{m}$	18	0.999
$50\ \mu\text{m}\geq X\geq 20\ \mu\text{m}$	1	0.056

注: X 代表面积等效直径 (即 X 轴)

实验结果显示, 醋酸曲安奈德注射液中药物颗粒形状各异, 醋酸曲安奈德注射液中存在少量大颗粒, 测试结果表明粒径大于等于 $15\ \mu\text{m}$ 的比例为 1.055%, 小于药典要求的 10%, 符合药典的要求。使用动态颗粒图像分析系统 iSpect DIA-10 进行分析, 可获得更加全面的信息, 为深入了解注射液性质提供参考。

4. 结论

本文使用岛津动态颗粒图像分析系统 iSpect DIA-10 对醋酸曲安奈德注射液进行分析, 同时获知了注射液中颗粒物粒度、粒形和颗粒数量等信息, 可适用于混悬型注射液中的药物粒径分布状况进行分析, 对于把控药物的产品质量具有重要意义。

药品晶型研究及晶型质量控制——氯霉素

傅里叶变换红外光谱仪对药物不同晶型进行鉴定

摘要：当固体药物存在多晶型现象且不同晶型状态对药品的有效性、安全性或质量可产生影响时，应对药品中的药用晶型物质状态进行定性或者质量控制。本文参考 2025 年版《中国药典》9015<药品晶型研究及晶型质量控制指导原则>，使用岛津傅里叶变换红外光谱仪 IRTracer-100 和金刚石晶体的衰减全反射附件（ATR）对无味氯霉素 A 和 B 两个晶型分别进行红外测试，可以方便、快捷的对药物不同晶型进行定性分析。

关键词：傅里叶变换红外光谱仪 药物晶型 药典

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津 IRTracer-100 红外光谱仪
衰减全反射附件（ATR，金刚石晶体）



图 1 岛津 IRTracer-100 红外光谱仪

1.2 试剂

无味氯霉素A晶型，白色粉末
无味氯霉素B晶型，白色粉末

1.3 分析条件

波长范围：4000~600 cm^{-1}
分辨率：2 cm^{-1}
扫描次数：50次
附件：金刚石晶体ATR附件

2. 实验过程

粉末样品直接放在ATR上进行测试，无需进行前处理。

3. 结果与讨论

分别扫描无味氯霉素A和B两个晶型，得到以下红外谱图

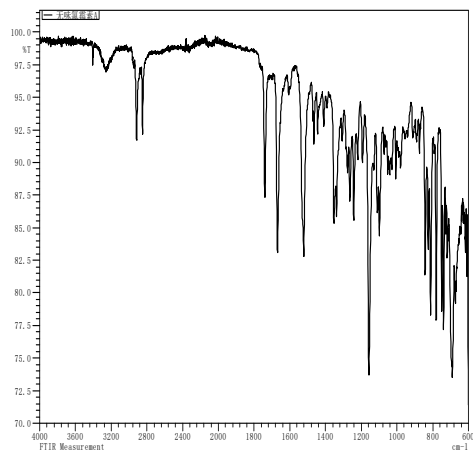


图2 无味氯霉素A的红外光谱

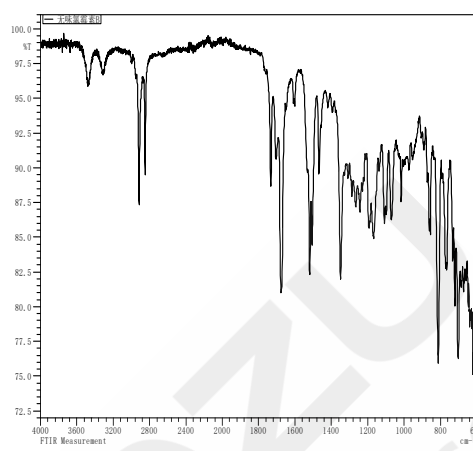


图3 无味氯霉素B的红外光谱

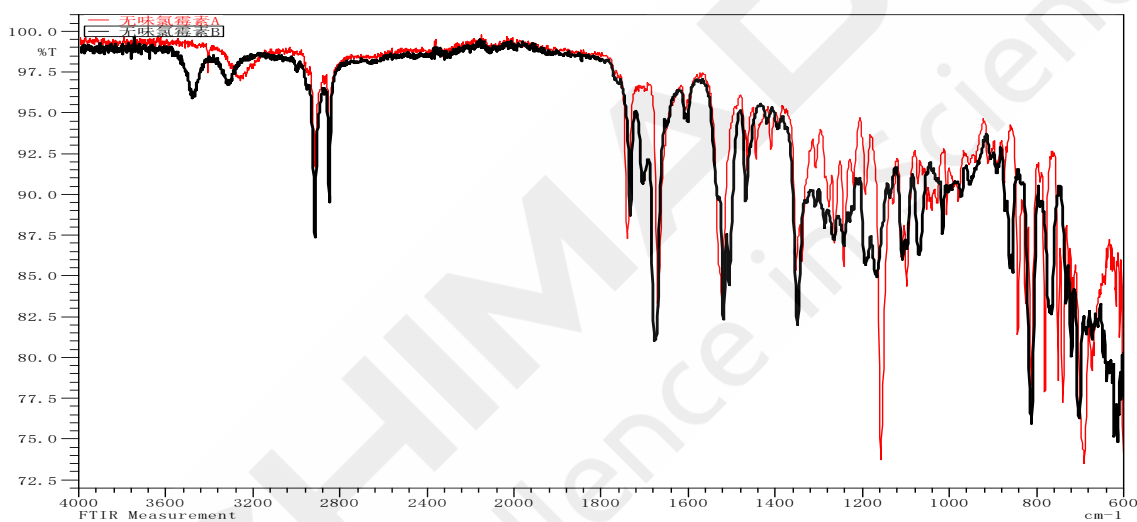


图4 无味氯霉素A和B的红外光谱重叠图

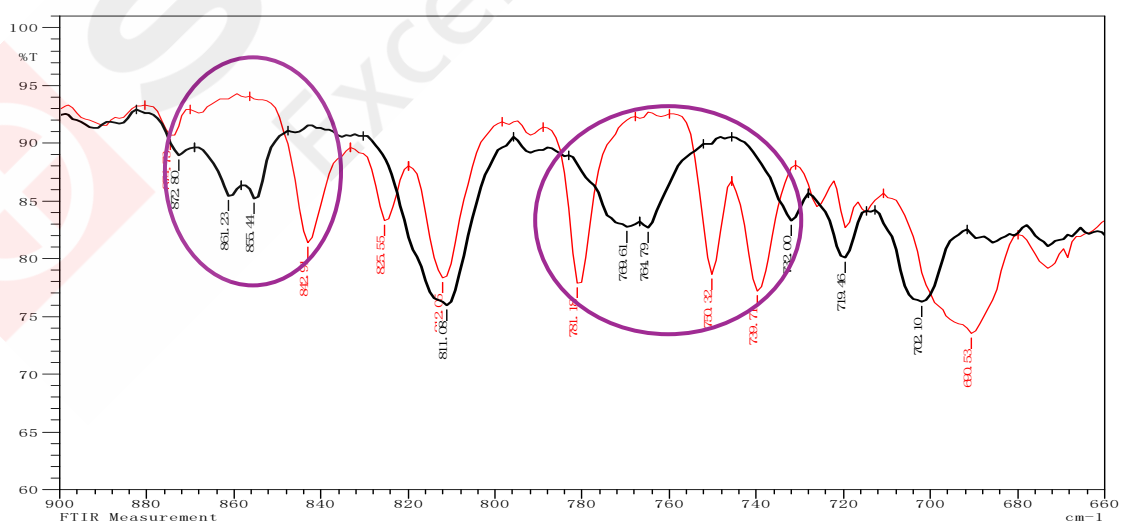


图5 无味氯霉素A和B的红外光谱重叠放大图

使用红外光谱仪在分辨率为 2 cm^{-1} 时测试无味氯霉素A和B两个晶型，实验结果表明A和B两个晶型的红外光谱图不尽相同，B晶型无味氯霉素样品在 855.4 和 861.2 cm^{-1} 下呈现分裂的吸收峰，在 769.6 和 764.8 cm^{-1} 处有分裂吸收峰，在 842.9 cm^{-1} 下没有吸收峰，而A晶型无味氯霉素样品在 855.4 和 861.2 cm^{-1} 波数下没有吸收峰，在 842.9 cm^{-1} 波数下有比较强的吸收峰，同时在 769.6 和 764.8 cm^{-1} 处没有吸收峰，在 781.1 、 750.3 和 739.7 cm^{-1} 下有较强吸收峰，无味氯霉素A、B两种晶型的红外谱图有着非常明显的差异。使用傅里叶红外对药物晶型进行鉴别，利用不同晶型物质分子振动时特有的偶极矩变化，引起指定波长在一定波数范围的红外光谱吸收峰的位置、强度、峰形几何拓扑等参量变化差异，可快速实现对晶型物质状态的鉴别。

4. 结论

参考 2025 年版《中国药典》9015<药品晶型研究及晶型质量控制指导原则>，使用岛津傅里叶变换红外光谱仪 IRTracer-100 和金刚石晶体的衰减全反射附件（ATR）对无味氯霉素 A 和 B 两个晶型分别进行红外测试，无需压片，方法简单、可以准确快捷地对药物不同晶型进行定性分析。

绿色化学分析技术——SFC

SFC 系统在原料药手性杂质拆分中的应用

摘要：本实验使用岛津 Nexera UC SFC-UV 系统对原料药 ZYJ-I 手性杂质进行拆分。考察了色谱柱、改性剂及压力对分离的影响。结果发现使用 DAICEL OD-H 色谱柱和甲醇为改性剂时可将两者拆分开，分离度可达 1.5；在各个影响因素中色谱柱的影响最大，改性剂和背压均有一定的影响。同时考察了使用最终条件时系统的精密度，结果显示仪器精密度良好，杂质 R-ZYJ-I 的保留时间和峰面积的 RSD% 分别为 0.78 和 2.95。

关键词： Nexera UC SFC 药物杂质 手性拆分

1. 实验条件

1.1 仪器

Nexera UC SFC-UV 系统

具体配置为：LC-30ADSF (CO₂ 输液泵)，LC-20ADXR (输液泵，含 LPGU 低压梯度比例阀)，DGU-20A5 (在线脱气机)，SIL-30AC (自动进样器)，CTO-20AC (柱温箱)，SFC-30A (背压调节单元)，SPD-20A (紫外检测器)，CBM-20A (系统控制器)，LabSolutions Ver5.8 (色谱工作站)。

1.2 样品信息

称取 5 mg R-ZYJ-I 和 5 mg S-ZYJ-I 置于 10 mL 容量瓶中，用乙醇定容，超声至完全溶解，得到 0.5 mg/mL 的标准品溶液，上机分析。

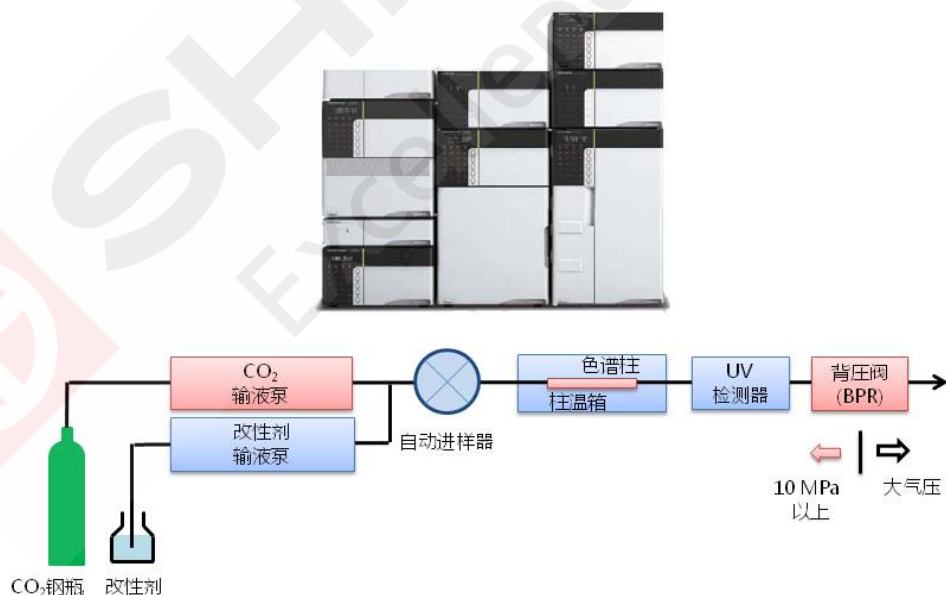


图 1 Nexera UC SFC-UV 系统

2. 结果与讨论

2.1 色谱柱填料对分离的影响

手性物质的拆分，色谱柱的类型选择十分重要。实验考察了 Daicel 的两款手性色谱柱 AD-H 和 OD-H，所用规格均为 4.6 mm I.D.×150 mm L., 5 μm。在 scCO₂-MeOH 体系中对 R-ZYJ-I 和 S-ZYJ-I 混合标准品进行分析，结果显示 AD-H 色谱柱对样品没有任何分离能力，OD-H 色谱柱表现出了较好的分离能力(见图 2)。

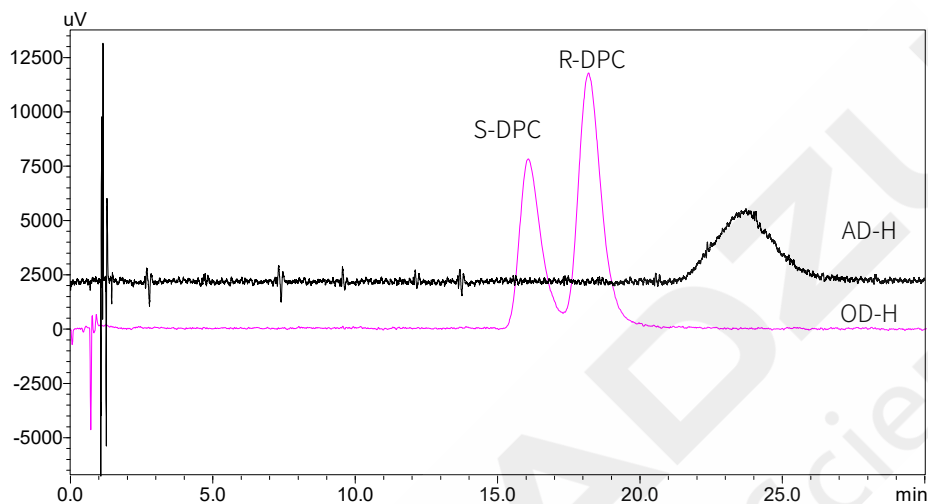


图 2 不同色谱柱分离效果对比图

2.2 改性剂对分离的影响

手性物质的拆分，改性剂的种类和比例影响也很大。本文考察了两种改性剂甲醇和乙醇，及不同比例的甲醇对分离的影响。结果显示甲醇相比乙醇对两个手性物质的分离能力相当，但甲醇的洗脱能力更强(见图 3)，从而提高分析效率，节省运营成本；当增加改性剂甲醇的比例时，样品的保留减弱、分离度减小。(见图 4)

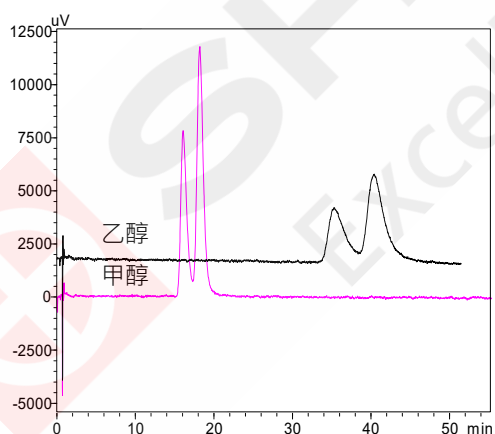


图 3 不同类型改性剂分离效果对比图

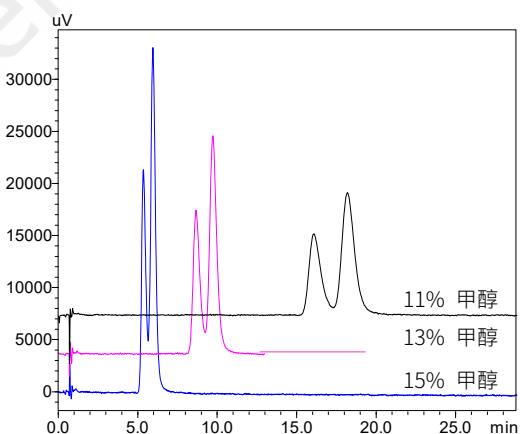


图 4 不同比例改性剂分离效果对比图

2.3 背压对分离的影响

改变背压可以改变超临界流体的粘度从而对分离产生影响。本文考察了背压分别为 15 MPa、20 MPa、25 MPa 和 30 MPa 对分离的影响，结果显示保留时间和分离度均随着背压的增加而减小(见图 5)。

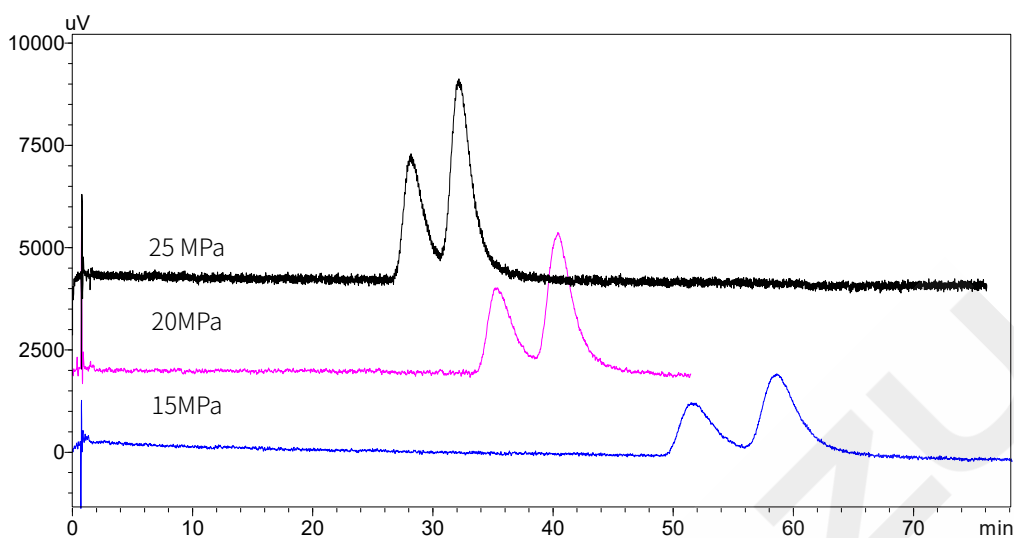


图5 不同背压下分离效果对比图

考虑分离度和运行成本等方面，最终确定分析条件如下：

SFC 色谱条件

色 谱 柱	: DAICEL OD-H 4.6 mm I.D. × 150 mm L., 5 μm
流 动 相	: scCO ₂ /甲醇=89/11 流 速: 3 mL/min
柱 温	: 40°C 检 测 波 长: 242 nm
背 压	: 20 MPa 进 样 量: 5 μL

使用上述条件进行测试，结果如图6所示，两者的分离度为1.5。

同时考察了该条件下杂质 R-ZYJ-I 的精密度，重复6针进样，仪器精密度良好，保留时间和峰面积的 RSD%分别为0.78和2.95，结果列于表1。

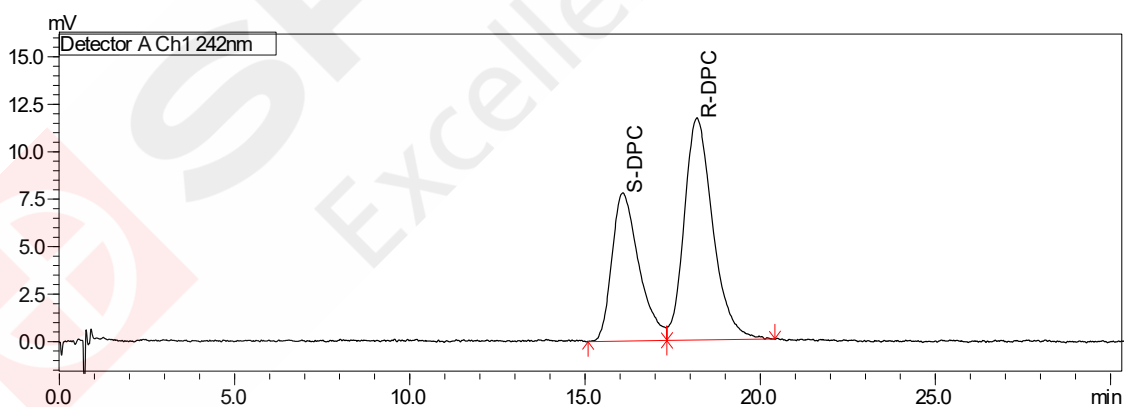


图6 最优条件下 ZYJ-I 手性物质拆分的色谱图

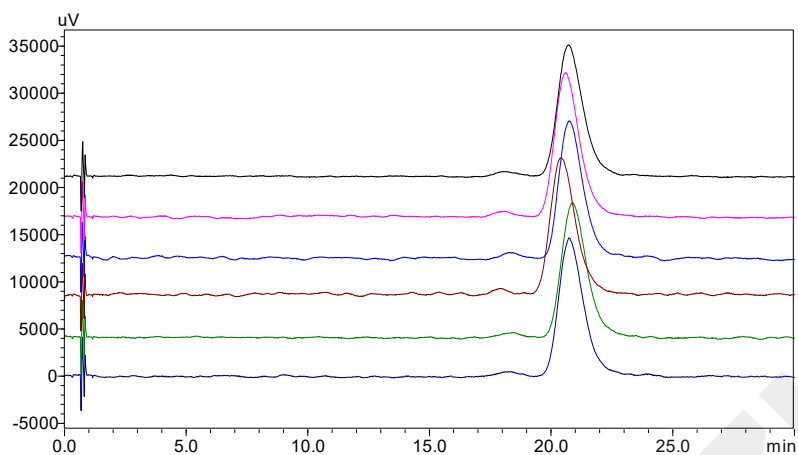


图 7 R-ZYJ-I 重复 6 针色谱图

表1 R-ZYJ-I (0.5 mg/mL) 重复性分析结果 (n=6)

	保留时间 (min)	峰面积
1	20.717	1,013,150
2	20.746	1,041,992
3	20.870	1,039,973
4	20.600	1,087,075
5	20.755	1,001,589
6	20.404	1,057,297
平均值	20.682	1,040,179
RSD%	0.78	2.95

3. 结论

本文使用岛津 Nexera UC SFC-UV 系统对原料药 ZYJ-I 的两个对映异构体的拆分参数条件进行了研究。优化了色谱柱、改性剂类型及比例、背压等参数，最终将两个对映异构体拆分开来。由于 SFC 分析具有快速、高效、高分离等优势，使得其在手性杂质拆分方面有广阔的应用前景。

生物制品



04

4.1 生物制品相关检测

4.1.1 生物制品相关检测通则修订变化及应对

➤ 2025 年版《中国药典》三部生物制品修订变化

2025 年版《中国药典》在生物制品通则方面进行了一系列重要修订，旨在提升生物制品的质量控制水平，保障用药安全，同时推动国内生物制品行业与国际接轨，促进产业创新发展。这些修订变化对生物制品研发、生产、监管等各个环节都将产生深远影响。

1、收载范围与品种调整

- **扩大收载范围：**积极纳入更多新型生物制品品种，如近年来发展迅速的细胞治疗产品、基因治疗产品等。以细胞治疗产品为例，详细规定了细胞来源、制备工艺、质量控制等方面的要求，明确细胞采集、处理、储存和运输的标准流程，确保细胞治疗产品的安全性和有效性。
- **品种各论修订：**对已收载的 80 个生物制品品种各论进行修订，使其质量标准更加科学、严谨。例如，对于重组单抗类药物，在纯度、活性、杂质等关键质量指标上，采用更先进的检测技术和更严格的限度要求。通过优化检测方法，提高对单抗药物中聚体、异构体等杂质的检测灵敏度和准确性，确保产品质量的稳定性和一致性。

2、通用技术要求强化

- **新增通用技术要求：**新增 13 个生物制品通用技术要求，涵盖生物制品通则、总论、检测方法通则和指导原则。在生物制品通则中，进一步明确生物制品的定义、分类和基本质量要求，统一各类生物制品的共性标准；在检测方法通则方面，规范了生物活性测定、免疫原性检测等关键检测方法的操作流程和技术参数，提高检测结果的可靠性和可比性。
- **完善总论内容：**完成细胞治疗产品总论的建立，系统阐述细胞治疗产品的研发、生产、质量控制和临床应用等方面的要求。在质量控制部分，增加对细胞身份鉴定、纯度检测、安全性评价等内容的详细规定，确保细胞治疗产品从源头到临床应用的全流程质量可控。

3、检测方法革新

- **推进理化分析方法应用：**大力推动先进理化分析方法在生物制品质量控制中的应用。采用高分辨率质谱技术对生物制品的结构进行精准解析，确定其氨基酸序列、糖基化修饰等结构特征；运用高效液相色谱-质谱联用技术（HPLC-MS）对生物制品中的杂质进行定性和定量分析，提高杂质检测的准确性和全面性。
- **替代动物体内检测法：**加快体外生物学活性检测方法替代动物体内检测法的进程。对于一些传统上依赖动物实验进行活性检测的生物制品，如疫苗的效力检测，开发基于细胞培养、免疫学检测等体外方法。这些体外方法不仅可以减少动物使用，还能提高检测效率和准确性，更好地满足生物制品质量控制的需求。

4、国际标准协调

- **标准对接：**积极与国际先进标准协调统一，实现部分共同收载的生物制品品种各论标准与相关国际先进技术标准的对接。例如，2025 年版药典积极参考国际先进标准，在重组乙肝疫苗的质量控制、检测方法等方面与国际接轨。例如，在抗原含量测定、杂质检测等项目上，采用与国际一致的

检测方法和限度标准，方便国际间的技术交流与合作，也利于国产重组乙肝疫苗参与国际市场竞争。此外，在疫苗的储存和运输条件上，2025 年版药典同样做出了严格规定，要求在特定的温度、湿度条件下进行，以维持疫苗的有效性和稳定性。

- **分类和体例调整：**探索《中国药典》生物制品品种各论的分类和体例调整，使其更符合国际惯例和行业发展趋势。借鉴国际主流药典的分类方式，结合生物制品的作用机制、来源等因素进行分类，同时优化品种各论的编写体例，提高标准的可读性和易用性。

➤ 岛津应对方案

单抗分子大小变异体测定分析利器



二维液相色谱系统

- ◇ **提升分离：**
实现仅使用普通一维不能分离的化合物的良好分离
- ◇ **性质分组：**
复杂基质中具有相似性质的化合物的分离鉴定
- ◇ **全景分析：**
对复杂样品进行全面剖析

聚山梨酯 80 测定分析利器



LC + ELSD-LT III 蒸发光散射检测器

- ◇ **蒸发光散射检测器 (ELSD)**
 - 通用型检测器，可以用于检测无紫外线吸收的样品，如碳水化合物、脂类、表面活性剂以及合成聚合物等。
 - ELSD-LT III 灵敏度更高、动态线性范围更宽，有利于在更广泛的领域进行更有效的分析。
- ◇ **高效液相色谱仪**
 - 实现从启动到关机全程无人值守操作
 - 溶剂配置精灵，快速、可靠的流动相配置
 - 大尺寸彩色触摸屏和 LabSolutions 工作站实时同步，便于操作。

单抗体类似药质控方法的研究与优化分析利器



LCMS-2050

◇ 单四级杆质谱仪

- 小型单四极杆 LC-MS 中“最宽”的质量范围
- 源内 CID，获得更多分子碎片信息
- 启动后，自动检查仪器状态
- 维护便捷，抗污染性能好



四极杆-飞行时间(Q-TOF)

◇ 高分辨质谱仪

- 准确：sub-ppm 级质量准确度
- 稳定：长时间稳定，减少校正和维护
- 灵敏：媲美三重四极杆的高灵敏度
- 快速：最快每秒 200 张图谱采集

4.1.2 典型应用案例

唾液酸测定法

超高效液相色谱测定蛋白类药物中的唾液酸含量

摘要：本文建立了一种使用带荧光检测器的超高效液相色谱 Nexera LC-40X3 检测蛋白类药物中唾液酸含量的分析方法。蛋白类药物经超滤脱盐，再经醋酸水解释放唾液酸，然后以 DMB 衍生标记后上机测定。采用外标法定量，Neu5Gc 和 Neu5Ac 在 0.02~400 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内线性良好，相关系数大于 0.9999，回读值准确度在 95.5~111.3%之间。三个浓度下保留时间和峰面积的相对标准偏差 (RSD) 分别在 0.09~0.13% 和 0.19~2.26%之间。Neu5Gc 和 Neu5Ac 的检出限分别为 0.0027 $\mu\text{mol/L}$ 、0.0030 $\mu\text{mol/L}$ ，定量限分别为 0.0092 $\mu\text{mol/L}$ 、0.0098 $\mu\text{mol/L}$ ；三个浓度下样品加标回收率在 95.4~107.3%之间。可为蛋白类药物中唾液酸含量测定提供参考。

关键词：超高效液相色谱 唾液酸 蛋白类药物 单抗

技术特点：

- ❖ 方法线性范围为 0.02~400 $\mu\text{mol/L}$ ，优于药典通则中的 0.04~40 $\mu\text{mol/L}$ ；
- ❖ 荧光检测器 RF-20AXS 灵敏度高，Neu5Gc 和 Neu5Ac 的定量限可达 0.0092 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.0098 $\mu\text{mol/L}$ 。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津超高效液相色谱仪 Nexera LC-40 X3。具体配置为：

系统控制器：	SCL-40	输液泵：	LC-40B X3
自动进样器：	SIL-40C X3	柱温箱：	CTO-40C
检测器：	RF-20AXS	色谱工作站：	LabSolutions Ver. 5.128

1.2 分析条件

色谱柱：	Shim-pack Scepter C18-120 100 mm \times 2.1 mm I.D., 1.9 μm ; P/N: 227-31012-05; 岛津（上海）实验器材有限公司		
流动相：	A 相-乙腈-甲醇-水 (9:7:84) ; B 相-乙腈		
流速：	0.25 mL/min	柱温：	30 $^{\circ}\text{C}$
进样体积：	5 μL		
检测波长：	激发波长373 nm，发射波长448nm		
洗脱方式：	梯度洗脱，B 相初始浓度为0%，时间程序见表1。		

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	ModuLe	Command	Value
8.00	Pumps	Pump B Conc.	0
8.10	Pumps	Pump B Conc.	60
12.00	Pumps	Pump B Conc.	60
12.10	Pumps	Pump B Conc.	0
18.00	Controller	Stop	

1.3 样品前处理

对照品溶液：用 2 mol/L 的醋酸溶液将 Neu5Gc 和 Neu5Ac 混合标准储备液（1000 $\mu\text{mol/L}$ ）逐级稀释成浓度为 0.02、0.04、0.1、0.2、0.4、1、2、4、10、20、40、100、200 和 400 $\mu\text{mol/L}$ 的对照品溶液。

衍生溶液：避光操作。取水 1.5ml、冰醋酸 172 μL 和 2-巯基乙醇 112 μL ，混匀，加连二亚硫酸钠 4.9 mg，使溶解；再加 4,5-亚甲二氧基-1,2-苯二胺二盐酸盐（DMB）3.5 mg，加水 200 μL ，涡旋至充分溶解。

单抗药物供试品溶液：用超纯水将单抗药物注射液适当地稀释，取 400 μL 于 10KD 超滤离心管中，14000 g 离心 10 min，弃去下层溶液。加入超纯水 300 μL ，14000 g 离心 10 min，弃去下层溶液，重复两次。加超纯水至 100 μL ，用移液枪轻轻吹打，倒置 1000 g 离心 2 min，涡旋混匀，取 80 μL 到 0.5 mL 离心管中，加入 10 mol/L 醋酸 20 μL ，混匀。

融合蛋白药物供试品溶液：用超纯水将融合蛋白药物注射液稀释至 1 mg/mL，取 400 μL 于 10KD 超滤离心管中，14000 g 离心 10 min，弃去下层溶液。加入超纯水 300 μL ，14000 g 离心 10 min，弃去下层溶液，重复两次。加超纯水至 200 μL ，用移液枪轻轻吹打，倒置 1000 g 离心 2 min，涡旋混匀，取 100 μL 到 0.5 mL 离心管中，加入 4 mol/L 醋酸 100 μL ，混匀。

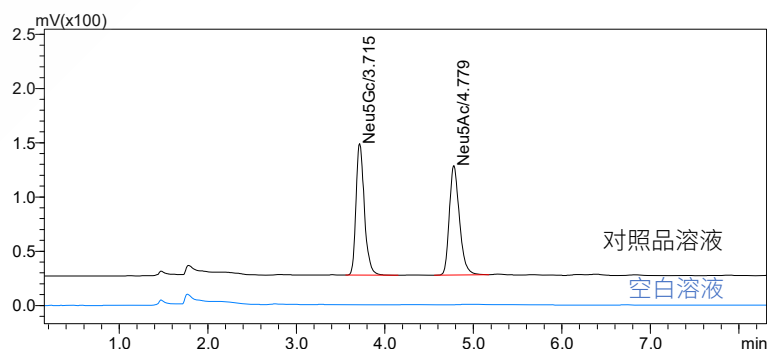
空白溶液：用超纯水代替样品，按照供试品溶液处理步骤进行制备。

酸解和衍生：取对照品溶液、单抗药物供试品溶液、融合蛋白药物供试品溶液和空白溶液 100 μL ，置 80 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h，放冷。取 5 μL ，加衍生溶液 20 μL ，涡旋混匀，50 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 3 h，加超纯水 475 μL 终止反应，混匀，14000 g 离心 10 min，取上清液上机分析。

2. 结果与讨论

2.1 对照品溶液色谱图

10 $\mu\text{mol/L}$ 对照品溶液与空白溶液的重叠色谱图如下所示。Neu5Gc 和 Neu5Ac 峰形良好，分离度大于 5。空白溶液不干扰测定。

图 1.对照品溶液色谱图 (10 $\mu\text{mol/L}$)

2.2 线性关系和灵敏度

按照1.3制备十二个对照品溶液，按1.2中的分析条件进行测定，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，外标法绘制校准曲线。校准曲线见图2，线性关系、检出限和定量限见表2。Neu5Gc和Neu5Ac在0.02~400 $\mu\text{mol/L}$ 范围内，相关系数大于0.9999，回读值准确度在95.5~111.3%之间，线性良好。使用LabSolutions软件，根据信噪比计算检出限 ($S/N=3$) 和定量限 ($S/N=10$)，Neu5Gc和Neu5Ac的检出限分别为0.0027 $\mu\text{mol/L}$ 、0.0030 $\mu\text{mol/L}$ ，定量限分别为0.0092 $\mu\text{mol/L}$ 、0.0098 $\mu\text{mol/L}$ ，灵敏度高。

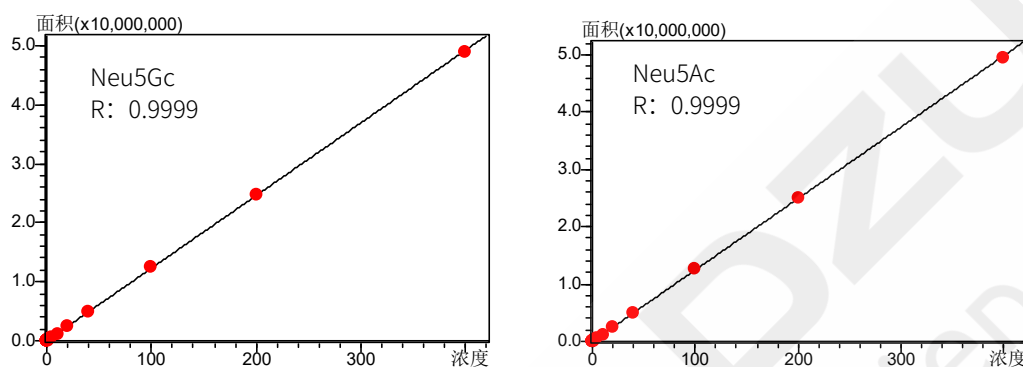


图2 校准曲线图

表2. 线性关系、检出限和定量限 (权重: 1/C)

名称	浓度范围 ($\mu\text{mol/L}$)	回读值 准确度(%)	相关系数 r	检出限($\mu\text{mol/L}$)	定量限($\mu\text{mol/L}$)
Neu5Gc	0.02~400	95.8~111.3	0.9999	0.0027	0.0092
Neu5Ac	0.02~400	95.5~109.5	0.9999	0.0030	0.0098

2.3 精密度

对照品溶液连续6次进样，考察仪器的精密度，结果如表3所示。三个不同浓度下，Neu5Gc和Neu5Ac保留时间和峰面积的RSD分别在0.09~0.13%和0.19~2.26%之间，仪器精密度良好。

表3. 精密度结果 (n=6)

名称	RSD% (0.04 $\mu\text{mol/L}$)		RSD% (10 $\mu\text{mol/L}$)		RSD% (400 $\mu\text{mol/L}$)	
	R.T.	Area	R.T.	Area	R.T.	Area
Neu5Gc	0.09	2.26	0.11	0.31	0.12	0.28
Neu5Ac	0.10	1.89	0.11	0.20	0.13	0.19

2.4 加标回收实验

按照1.3对单抗注射液1 (10 mg/mL) 进行处理，在供试品溶液中添加唾液酸标准品，制成三个不同浓度的加标样品，再经酸解和衍生后进行测定。加标回收结果见表4。三个不同浓度下，Neu5Gc和Neu5Ac的加标回收率在95.4~107.3%之间，结果准确可靠。

表4. 加标回收结果

名称	供试品溶液测定值 ($\mu\text{mol/L}$)	回收率/%		
		0.2 $\mu\text{mol/L}$	10 $\mu\text{mol/L}$	400 $\mu\text{mol/L}$
Neu5Gc	<LOQ*	105.5	100.6	95.4
Neu5Ac	1.912	95.5	107.3	100.5

*: 表示低于定量限

2.5 实际样品分析

使用本方法对 5 种蛋白类药物进行分析，典型色谱图见图 3。按照“通则 3102 唾液酸测定法”中的规定计算唾液酸含量，结果见表 5。

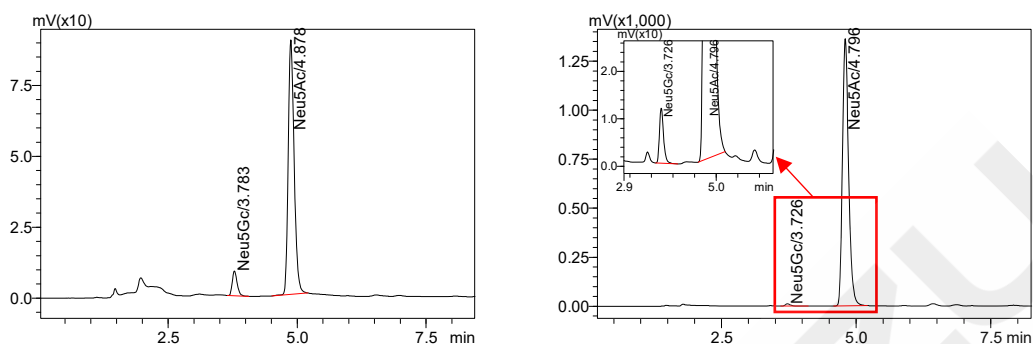


图 3 样品典型色谱图 (左: 单抗注射液 4; 右: 融合蛋白注射液)

表 5. 样品分析结果

No.	名称	蛋白浓度 (mg/mL)	供试品溶液中 蛋白浓度(mg/mL)	Neu5Gc 含量 (mol/mol 蛋白)	Neu5Ac 含量 (mol/mol 蛋白)
1	单抗注射液 1	10	10	<LOQ*	0.029
2	单抗注射液 2	75	25.4	0.002	0.040
3	单抗注射液 3	150	10	0.002	0.029
4	单抗注射液 4	22	32	0.003	0.042
5	融合蛋白注射液	10	1	0.110	16.155

*: 表示低于定量限

3. 结论

本文参考中国药典《通则 3102 唾液酸测定法》，建立了一种使用带荧光检测器的超高效液相色谱 Nexera LC-40 X3 检测蛋白类药物中唾液酸含量的分析方法。蛋白类药物经超滤脱盐后，再经醋酸水解释放唾液酸，然后以 DMB 衍生标记后上机测定。方法线性范围宽、灵敏度高、重复性好、准确可靠，适用于蛋白类药物中唾液酸含量测定。

单抗生物类似药质控方法的研究与优化

利用岛津高效液相色谱与单四极杆质谱联用系统对曲妥珠单抗进行肽图分析

摘要：本文采用岛津 Nexera LC-40 高效液相色谱仪及单四极杆质谱 LCMS-2020 联用对曲妥珠单抗的胰蛋白酶酶解样品进行分析，配套使用多肽分析专用色谱柱进行分离，利用紫外检测器和质谱进行检测，质谱检测结果对关键色谱峰进行定位。该方法重复性实验中，各肽段的保留时间 RSD 为 0.04-0.22%；峰面积 RSD 值为 0.46-1.88%。实验结果表明，该方法方便快捷，具有良好的重复性。

关键词：Nexera LC-40 LCMS-2020 曲妥珠单抗 肽图

1. 实验部分

1.1 仪器

高效液相色谱系统 Nexera LC-40 与单四极杆质谱仪 LCMS-2020 联用系统，配置信息如下：

系统控制器	: SCL-40A	自动进样器	: SIL-40C XR
输液泵	: LC-40B XR	柱温箱	: CTO-40C
脱气机	: DGU-405	质谱仪	: LCMS-2020
检测器	: SPD-M40A	色谱工作站	: Labsolutions Ver. 5.99

1.2 分析条件

液相条件

色谱柱 : Shim-pack GISS-HP C18 (100 mm × 2.1 mm I.D., 3.0 μm, 岛津 (上海) 实验器材有限公司岛津, P/N: 227-30084-02,)
流动相 : A, 0.1%甲酸水溶液; B, 0.1%甲酸乙腈溶液
流速 : 0.4 mL/min 柱温 : 50°C
进样体积 : 10 μL 检测波长 : 214nm, 280 nm
洗脱方式 : 梯度洗脱, B 相起始浓度为 3%, 时间程序如表 1 所示。

表 1. 梯度洗脱时间程序

时间(min)	单元	处理命令	值
2.00	泵	B Conc	3
50.00	泵	B Conc	50
51.00	泵	B Conc	90
56.00	泵	B Conc	90
56.10	泵	B Conc	3
60.00	控制器	Stop	

质谱条件

分 析 仪 器	: LCMS-2020	离 子 化 模 式	: ESI+
加 热 块 温 度	: 400°C	D L 温 度	: 250°C
雾 化 气 流 速	: 3.0 L/min	干 燥 气 流 速	: 10.0 L/min
接 口 电 压	: 4.5 kV	扫 描 模 式	: scan

2. 样品前处理

供试品溶液制备：吸取5 μ L 2.0 mg/mL的曲妥珠单抗水溶液于1.5 mL的离心管中，加80 μ L 还原溶液（50 mM Tris-HCl，含8 M尿素和5 mM DTT（二硫苏糖醇）），在37°C下震荡60 min，结束后加入4 μ L IAA（碘乙酰胺）溶液（500 mM），在室温条件下避光震荡30 min，然后加入600 μ L酶解缓冲液（50 mM Tris-HCl）和5 μ L胰蛋白酶溶液（含1 μ g胰蛋白酶），在37°C下反应4h，酶解结束后加入10 μ L 50%甲酸水溶液终止酶解反应，然后转入低吸附PP材质的样品小瓶上机分析。

3. 结果与讨论

3.1 曲妥珠单抗酶解液色谱图

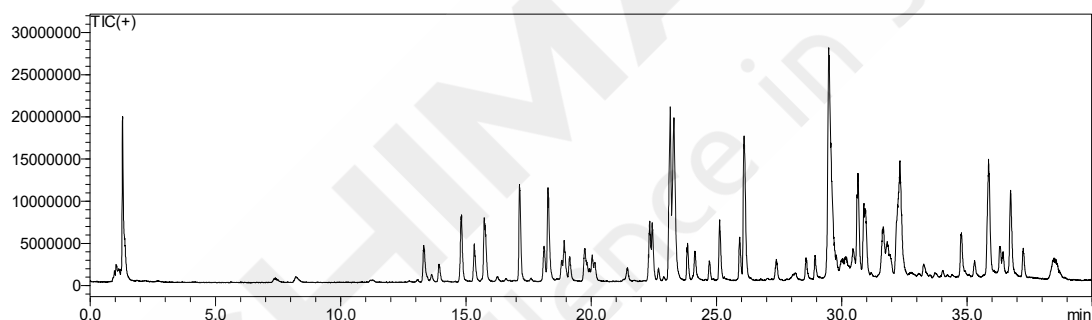


图 1. 曲妥珠单抗酶解液 TIC 图

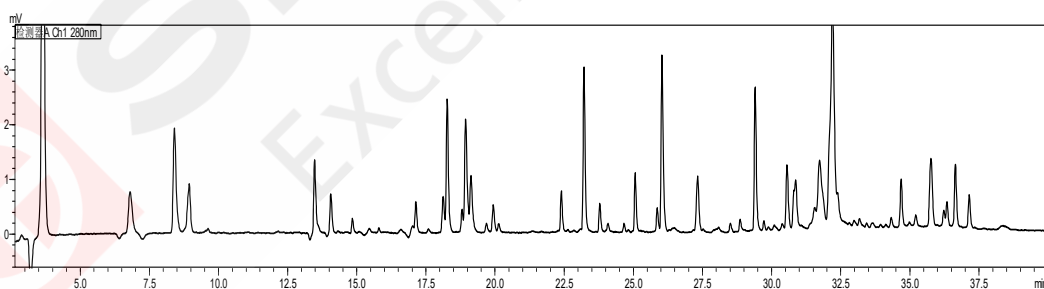


图 2. 曲妥珠单抗酶解液在 280 nm 处的色谱图

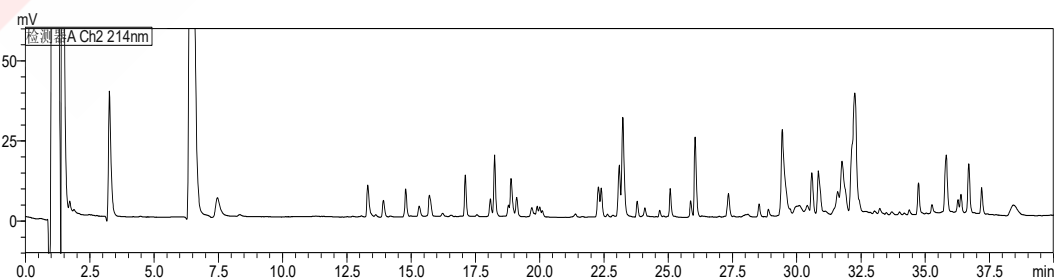


图 3. 曲妥珠单抗酶解液在 214 nm 处的色谱图

3.2 重复性实验

按照 1.2 分析条件测定，将处理后的曲妥珠单抗酶解液连续进样测定 6 次（图 4 和 5）。通过质谱结果对各峰进行定位，部分肽段序列信息及其保留时间请见表 2。液相色谱图各峰的保留时间 RSD 值为 0.04-0.22%；峰面积 RSD 值为 0.46-1.88%，结果见表 2 所示。实验结果表明，Nexera LC-40 系统在进行肽图分析是具有良好的精密度。

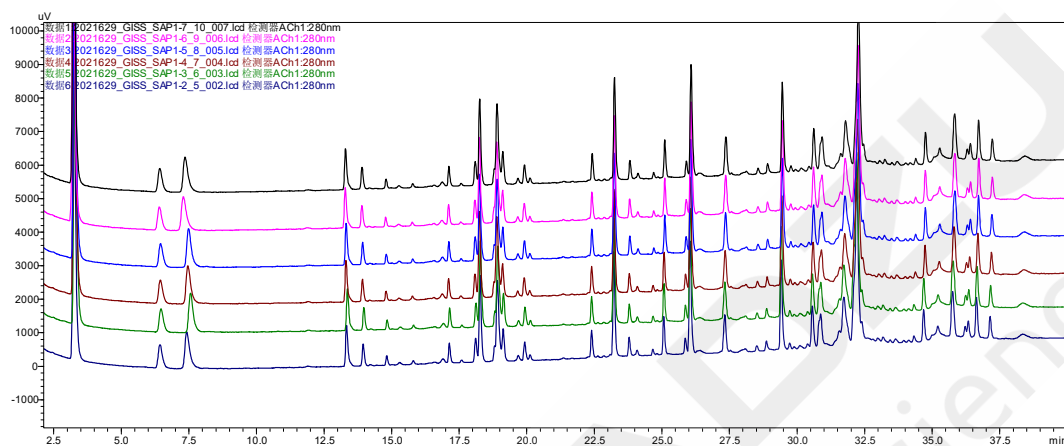


图 4. 波长 280 nm 处重复性色谱图

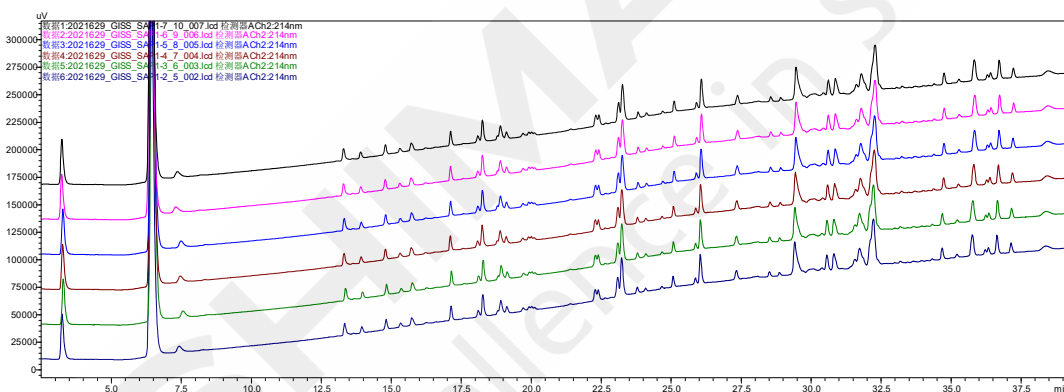


图 5. 波长 214 nm 处重复性色谱图

表 2. 部分肽段保留时间及峰面积 RSD 汇总

Peak	对应肽段	平均保留时间 (min)	RSD% (保留时间)	平均峰面积	RSD% (峰面积)
Peak 1	LLIYSASFLYSGVPSR.light	13.320	0.22	7645	0.50
Peak 2	LSC[+57.021464]AASGFNIK.light	18.098	0.08	3987	0.62
Peak 3	ASQDVNTAVAWYQQKPGK.light	18.905	0.07	18506	0.49
Peak 4	DIQMTQSPSSLSASVGDR.light	19.917	0.05	3073	0.83
Peak 5	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITC[+57.021464]R.light	23.232	0.04	16219	1.88
Peak 6	TTPVLDSGDSFFLYSK.light	27.349	0.06	6915	0.62
Peak 7	SGTASVVC[+57.021464]LLNNFYPR.light	32.237	0.08	44544	0.51
Peak 8	ALPAPIEK.light	15.725	0.10	47343	0.46

4. 结论

本实验使用岛津高效液相色谱仪Nexera LC-40与单四极杆质谱仪LCMS-2020联用系统对曲妥珠单抗酶解液进行分析，重复性实验中，色谱图各峰保留时间RSD值为0.04-0.22%；峰面积RSD值为0.46-1.88%，仪器重复性良好。实验结果表明岛津Nexera LC-40高效液相色谱仪分析速度快、稳定性良好，适用于制药药检相关行业对生物制品质量控制和分析的检验检测工作，能为生物制品的质量控制检测项目（肽图分析）提供一个经济高效且简便的解决方案。



SHIMADZU
Excellence in Science

2. 样品前处理

利用超纯水将英夫利昔单抗粉末制剂配制成 1.0 mg/mL 的溶液，然后吸取 10 μ L 该溶液样品，加入 80 μ L 还原溶液（50 mM Tris-HCl，含 8 M 尿素和 5 mM DTT），在 37°C 下震荡 60 min，结束后加入 4 μ L IAA 溶液（500 mM），在室温条件下避光震荡 30 min，然后加入 600 μ L 酶解缓冲液（50 mM Tris-HCl）和 5 μ L 胰蛋白酶溶液（含 1 μ g 胰蛋白酶），在 37°C 下反应 6 小时，酶解结束后加入 10 μ L 50% 甲酸水溶液终止酶解反应。

3. 结果与讨论

3.1 英夫利昔单抗肽段色谱图

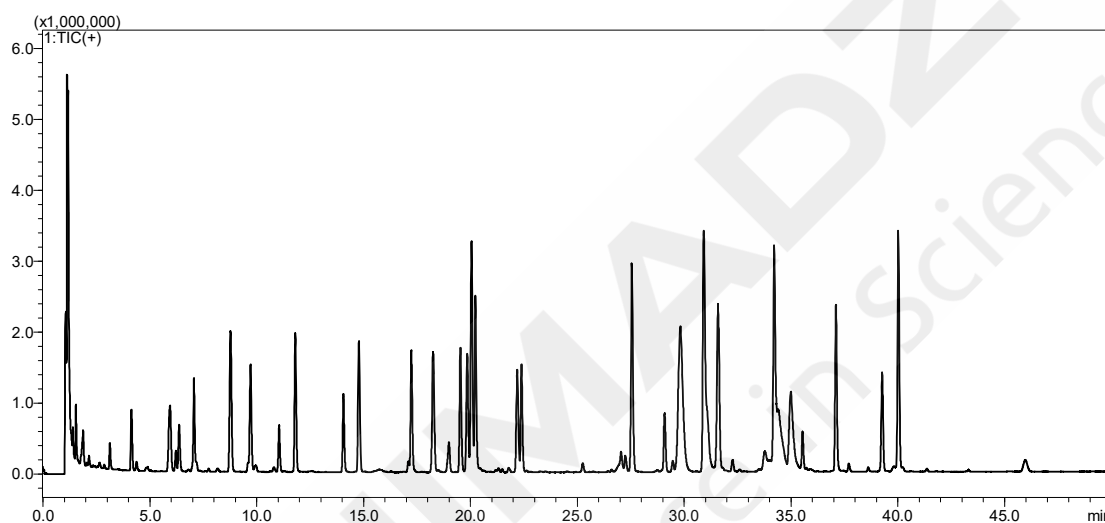


图 1. 英夫利昔单抗酶解后的总离子流色谱图

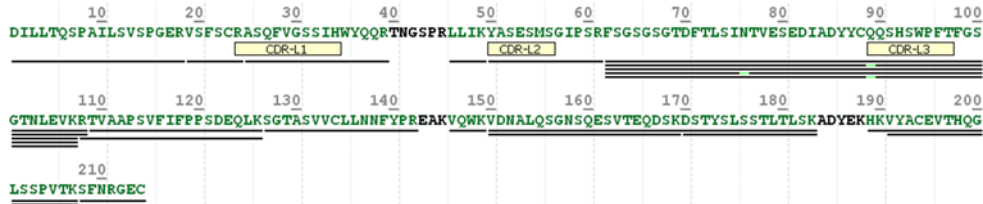
3.2 数据处理

将 LabSolutions 采集好的数据直接导入到 Protein Metrics 软件的 PMi-PTM 模块，并导入英夫利昔单抗的氨基酸序列，进行蛋白序列覆盖率的计算和蛋白修饰基团分析。在仅使用胰蛋白酶的条件下，由图 2 可知英夫利昔单抗重链的序列覆盖率为 92.00%，轻链覆盖率为 93.46%（表 2 和图 2）。通过该软件 PMi-PTM 模块不仅查看个肽段的一级质谱图，还可以根据二级质谱图校对肽段的碎片，尤其是带修饰的碎片基团，以肽段 DSTYLSSTLTLSK 为例，可以根据二级质谱图清晰判断每个碎片的断裂位置（图 3）。

表 2. 酶解肽段序列覆盖结果

蛋白名称	覆盖的氨基酸个数/总氨基酸个数	序列覆盖率%
英夫利昔单抗轻链	200 / 214	93.46
英夫利昔单抗重链	414 / 450	92.00

Infliximab light chain



Infliximab heavy chain



图 2. 英夫利昔单抗酶解后序列覆盖图

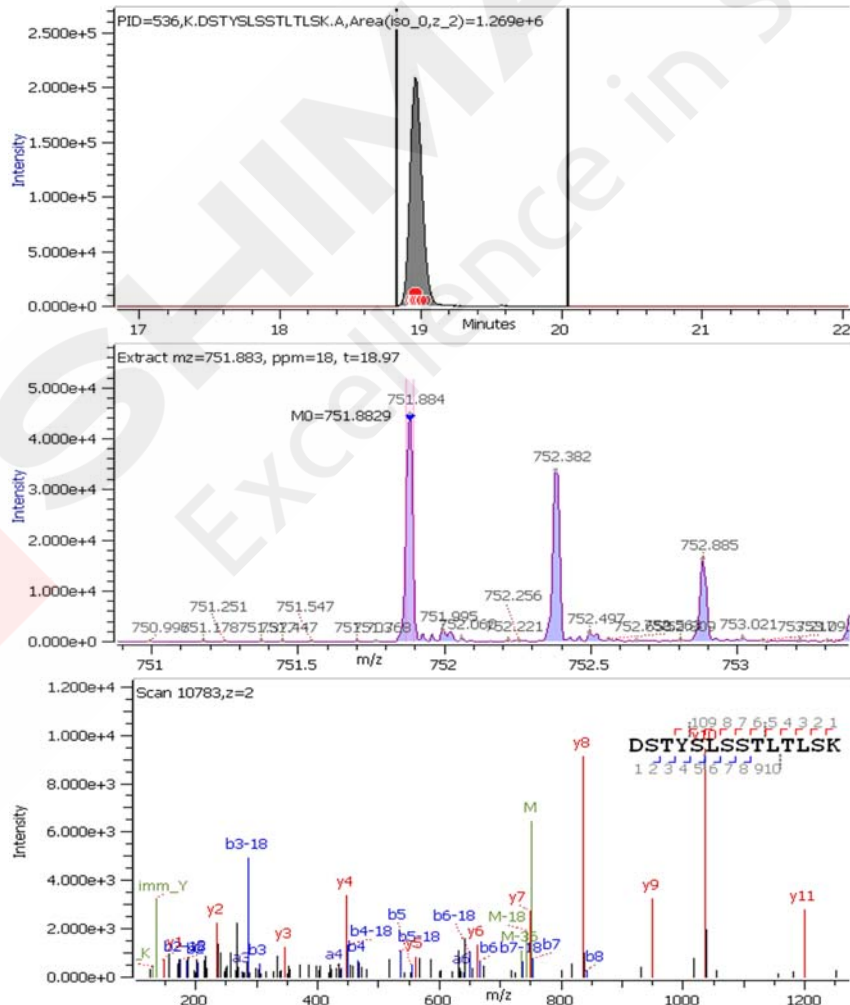


图 3. 肽段 DSTYLSLSTLTLSK 的色谱图和质谱图

经软件分析发现该英夫利昔单抗上存在的修饰有脱酰胺 (deamidated)、糖基化 (NGlycan)、氧化 (Oxidation)、氨甲酰化 (Carbamyl) 等, 大部分修饰所占比例在0.5%以下 (表3)。以脱酰胺 (deamidated) 修饰为例, 肽段VSVLTVLHQDWLNGK发生修饰后, 修饰后的肽段保留时间比未修饰的肽段要长, 且质谱图上也可看出明显差异, 未修饰肽段m/z 603.341 (带3个电荷), 修饰后肽段m/z 603.670 (带3个电荷) (图4)。

表 3. 英夫利昔单抗酶解后各肽段上检测到的修饰以及修饰肽段占比

蛋白名称	肽段名称	修饰类型	修饰氨基酸	修饰位点	修饰比例
重链	DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK	Deamidated/0.9840	Q	199	0.38
重链	DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK	Deamidated/0.9840	N	211	1.25
重链	DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK	Deamidated/0.9840	Q	199	1.25
重链	EEQYNSTYR	NGlycan/1241.4545	N	300	0.05
重链	GLEWVAEIR	Carbamyl/43.0058	NTerm	43	0.07
重链	GPSVFPLAPSSK	Carbamyl/43.0058	NTerm	124	0.09
重链	LSCVASGFIFSNHWMNWVR	Deamidated/0.9840	N	31	0.13
重链	LSCVASGFIFSNHWMNWVR	Oxidation/15.9949	W	33	0.11
重链	SAVYLQMTDLR	Deamidated/0.9840	Q	84	0.48
重链	VSVLTVLHQDWLNGK	Deamidated/0.9840	N	318	0.17
重链	VSVLTVLHQDWLNGK	Deamidated/0.9840	Q	314	0.53
重链	VSVLTVLHQDWLNGKEYK	Deamidated/0.9840	N	318	1.14
重链	VSVLTVLHQDWLNGKEYK	Deamidated/0.9840	Q	314	0.38
重链	FSGSGSDFTLSINTVESEDIADYYCQQ SHSWPFTFGSGTNLEVK	Deamidated/0.9840	N	76	0.4
轻链	FSGSGSDFTLSINTVESEDIADYYCQQ SHSWPFTFGSGTNLEVK	Deamidated/0.9840	Q	89	0.4
轻链	FSGSGSDFTLSINTVESEDIADYYCQQ SHSWPFTFGSGTNLEVKR	Deamidated/0.9840	Q	89	0.22

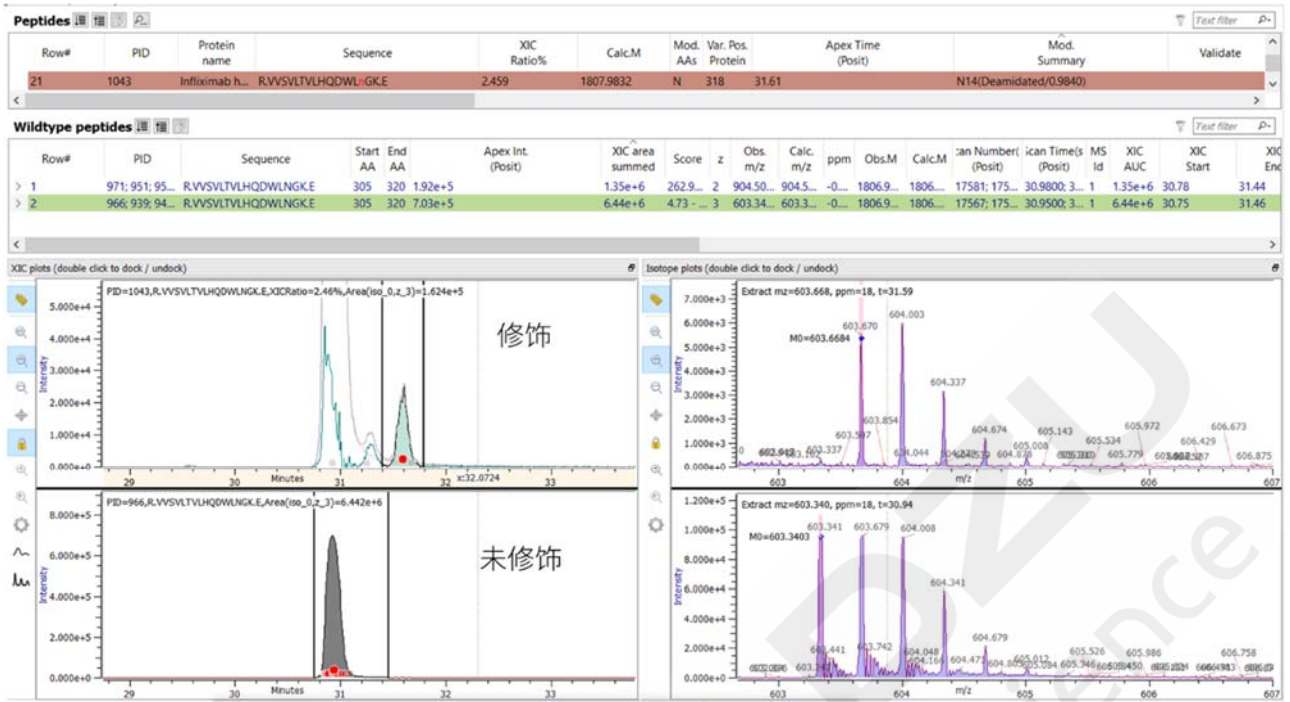


图 4. 肽段 VVSVLTVLHQDWLNGK 修饰及未修饰肽段的色谱图和质谱图

4. 结论

本文采用岛津LCMS-9030 Q-TOF液质联用仪对英夫利昔单抗样品进行肽图分析，并结合LabSolutions和Protein Metrics软件对肽图分析结果进行解析。结果显示在只应用胰蛋白酶的情况下，轻链和重链的序列覆盖率分别为93.46%和92.00%。经Protein metrics软件对肽段上的修饰基团进行解析，结果显示该单抗样品上的修饰类型有脱酰胺 (deamidated)、糖基化 (NGlycan)、氧化 (Oxidation)、氨甲酰化 (Carbamyl) 等，大部分修饰类型所占比例在0.5%以下。

N 糖谱测定法

利用超高效液相色谱仪连接荧光检测器和四极杆飞行时间质谱仪对曲妥珠单抗游离 N 糖进行分离与鉴定

摘要：本文利用岛津超高效液相色谱仪 Nexera LC-40XR 连接荧光检测器 RF-20A XS 及四极杆飞行时间质谱 LCMS-9030 联用系统建立了单抗游离 N 糖的分离与鉴定方法，对曲妥珠单抗的 N 糖进行了定性与定量分析。该方法使用 PNGaseF 酶将 N 糖从单抗中释放出来，并利用 2-氨基苯甲酰胺 (2-AB) 进行标记，之后使用荧光检测器 RF-20A XS 与四极杆飞行时间质谱 LCMS-9030 进行检测，荧光检测器的峰面积用于 N 糖的相对定量，高分辨质谱得到的精确质量数可对各峰进行定位。连续进样 6 针，色谱中所有峰的峰面积和保留时间的 RSD 均小于 3%，质谱中各糖型的质量数偏差均小于 2 ppm，最后通过峰面积计算出了各个糖型的丰度比。该方法稳定可靠，峰面积和保留时间的重复性及质量准确度均符合要求。

关键词：RF-20A XS LCMS-9030 Nexera LC-40XR 单克隆抗体 游离 N 糖

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验采用岛津超高效液相色谱仪连接荧光检测器和四极杆飞行时间质谱。具体配置为：

系统控制器 : CBM-40lite 脱气机 : DGU-403
输液泵 : LC-40AB XR 自动进样器 : SIL-40C XR
柱温箱 : CTO-40C 质谱仪 : LCMS-9030
荧光检测器 : RF-20A XS
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 : 酰胺基键合硅胶填充色谱柱, 150 mm x 2.1 mm I.D., 1.7 μ m
流动相 : A 相-50mM 甲酸铵水溶液 B 相-乙腈
流速 : 0.5 mL/min 柱温 : 60°C
进样量 : 5 μ L
洗脱方式 : 梯度洗脱, B 相初始浓度为 78%, 时间程序见表 1

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
38.5	Pump	B.Conc	55.9
39.5	Pump	B.Conc	20.0
44.5	Pump	B.Conc	20.0
46.5	Pump	B.Conc	78.0
60.0	Controller	Stop	

荧光检测器条件:

激发波长	: 330nm	数据速率	: 1 pts/s
发射波长	: 420nm	增益	: 1

LCMS-9030 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	: 250°C	加热气流速	: 10.0 L/min
接口温度	: 400°C	干燥气流速	: 10.0 L/min
扫描模式	: MS 扫描	扫描范围	: 500-2500 m/z

1.3 前处理方法

1) N糖的酶切

准备30 kD的超滤离心管, 加入150 μ L的超纯水, 13500 g离心5分钟(舍弃残留有大体积液体的超滤管, 并处理新的超滤管)。加入200 μ L 10 mg/mL 的样品溶液至超滤管中, 13500 g 离心10分钟, 丢弃下层液体。向上层截留溶液中加入400 μ L 10 mmol/L的磷酸盐缓冲溶液(PBS, pH7.4), 13500 g离心10分钟, 重复两次, 吸取全部上层截留溶液转移至离心管中。吸取150 μ L 10 mmol/L的PBS润洗上层超滤管, 并转移至对应的离心管中(浓度约为10 mg/mL)。取25 μ L置换PBS后的溶液, 加入5 μ L N糖苷酶F (PNGase F) 和70 μ L 10 mmol/L的PBS, 总体积为100 μ L, 混匀并短暂离心, 37°C水浴下孵育20小时。

2) 蛋白去除和N糖的标记

2-氨基苯甲酰胺(2-AB标记溶液)的制备: 取350 μ L二甲基亚砜(DMSO) 和150 μ L乙酸, 混匀。精密称取25 mg 2-AB加入上述溶液中, 充分溶解。精密称取30 mg氨基硼氢化钠加入上述溶液中, 充分溶解(可适当加热)。

向酶切完的溶液中加入三倍体积预冷的乙醇, 涡旋混匀, -20°C放置1小时, 沉淀蛋白。13500 g离心10分钟。吸取适量(如360 μ L) 上清液至离心管中离心干燥。待完全干燥后, 加入10 μ L 2-AB标记溶液, 涡旋混匀并短暂离心, 65°C下孵育2~4小时。

3) 标记的N糖纯化

标记的N糖纯化采用固相萃取, 按照说明书进行操作, 对标记的N糖进行纯化, 以去除游离的2-AB, 离心干燥纯化的样品, 用100 μ L 70% 乙腈溶液复溶。

2. 结果与讨论

2.1 Nexera LC-40 连接 RF-20A XS 连续进样重复性考察

按照前处理方法1.3对曲妥单抗上连接的N糖进行酶切, 酶切下来的游离N糖进样分析, 结果如图1所示。对仪器的连续进样差异性进行评估, 结果如表2显示, 连续进样6针, 所有峰的峰面积和保留时间的RSD均小于3%, 仪器及方法重复性良好, 可用于对N糖的相对定量。

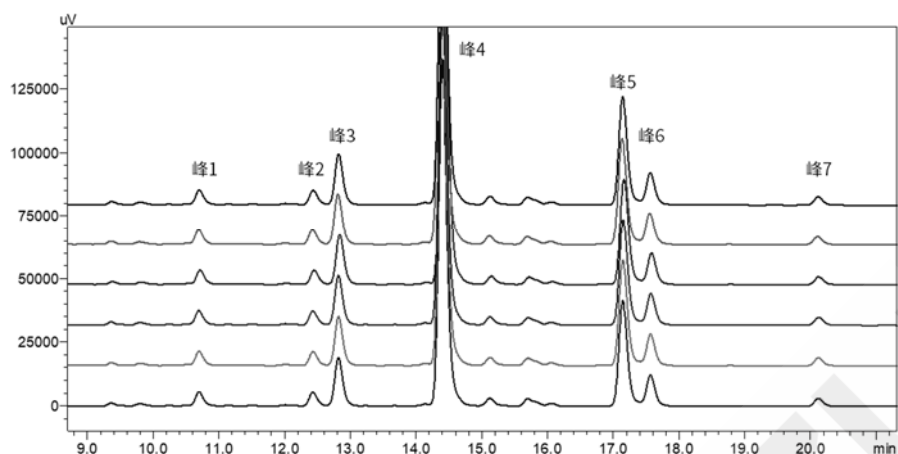


图 1. 曲妥珠单抗 N 糖连续进样色谱图

表 2. 曲妥珠单抗 N 糖峰面积及保留时间连续进样重复性 (n=6)

峰号	峰面积			保留时间		
	平均峰面积	标准偏差	RSD%	平均保留时间 (min)	标准偏差	RSD%
峰 1	52371	1086	2.075	10.699	0.004	0.036
峰 2	48913	1144	2.339	12.433	0.005	0.039
峰 3	169913	3854	2.268	12.821	0.005	0.042
峰 4	1278049	28948	2.265	14.405	0.006	0.043
峰 5	389980	3491	0.895	17.150	0.008	0.045
峰 6	121318	945	0.779	17.570	0.008	0.045
峰 7	30887	497	1.609	20.124	0.008	0.041

2.2 四极杆飞行时间质谱LCMS-9030确认曲妥珠单抗样品N糖结构信息

对主要的色谱峰使用高分辨质谱进行结构确认，鉴定出包括 G0-GN, G0F-GN, G0, G0F, G1Fa/b, G2F 等七种标记的 N 糖，如图 2 所示。图 3 展示了 2-AB 标记 N 糖的理论结构，表 3 列出了 LCMS-9030 所得到实际质量数与理论质量数的误差，结果显示，质量误差均在 2ppm 以内，质量数准确度符合要求。

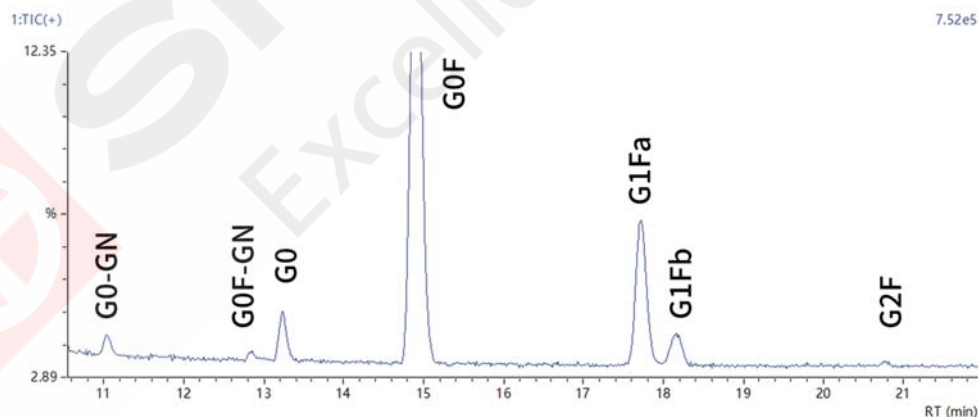


图 2. 曲妥珠单抗 2-AB 标记 N 糖的总离子流图

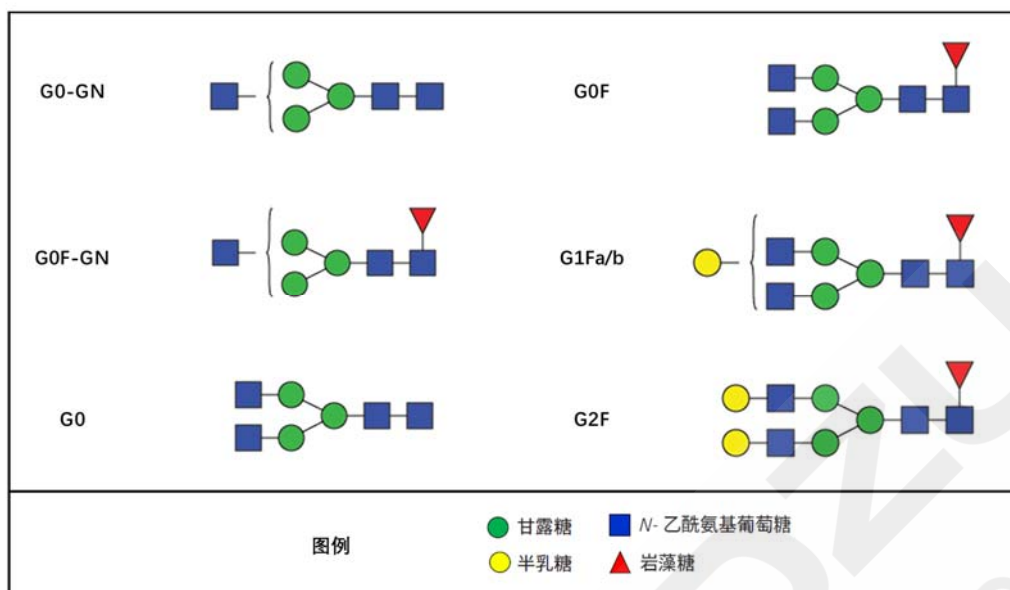


图 3. 曲妥珠单抗 2-AB 标记 N 糖的理论结构 (GN=GlcNA)

表 3. 曲妥珠单抗 N 糖分析质量准确度

2-AB N-glycan	实测质量 m/z	理论质量 m/z	质量误差 ppm
G0-GN	1234.4823	1234.4832	-0.729
G0F-GN	1380.5420	1380.5411	0.652
G0	1437.5629	1437.5625	0.278
G0F	1583.6214	1583.6205	0.568
G1Fa/b	1745.6740	1745.6733	0.401
G2F (z=2)	954.3679	954.3667	1.276

2.3 N糖的相对定量

使用高分辨质谱对糖型进行表征后,如图4所示,可对荧光检测器中的各峰进行归属,并通过峰面积确认各个糖型的丰度比,结果如图5所示,在所有糖型中,G0F是占比最高的糖型,比例约为61%。

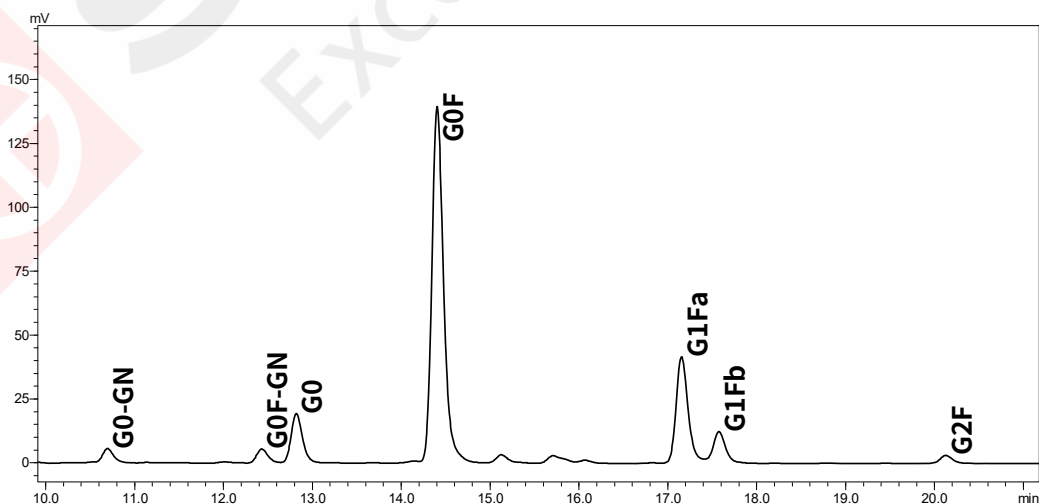


图 4. 曲妥珠单抗 2-AB 标记 N 糖荧光色谱图

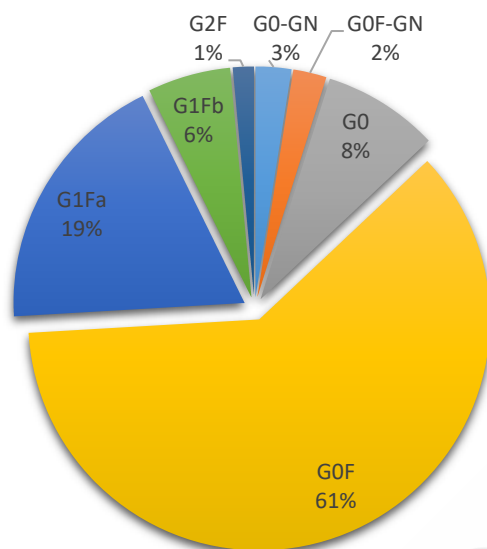


图 5. 曲妥珠单抗 2-AB 标记各 N 糖型的相对丰度

3. 结论

本文利用岛津超高效液相色谱仪 Nexera LC-40XR 连接荧光检测器 RF-20A XA 和四极杆飞行时间质谱 LCMS-9030 建立了单抗游离 N 糖的分离与鉴定方法，对曲妥珠单抗的 N 糖进行了定性与定量分析，连续进样 6 针，色谱中所有峰的峰面积和保留时间的 RSD 均小于 3%，质谱中各糖型的质量数偏差均小于 2 ppm，最后通过峰面积计算出了各个糖型的丰度比。方法稳定可靠，峰面积、保留时间及质量数准确度均符合要求，可供相关检测人员参考。

单抗分子大小变异体测定法

在线二维液相色谱法分析单抗药物滴度和大小变异体

摘要: 本文建立了在线二维液相色谱法同时测定单抗药物滴度和大小变异体含量的方法。一维采用 Protein A 亲和色谱柱分离单抗和杂质后测定单抗药物滴度，一维校准曲线范围为 0.03~6 mg/mL，线性相关系数 r 为 0.9999，线性佳。分析实际单抗样品，加标浓度为 1 mg/mL 时回收率为 100.7%，准确度高。将一维分离得到的目标物经阀切换至第二维，通过 SEC 法分离单抗单体和大小变异体，单体与聚集体和碎片的分离度分别为 1.77 和 1.41，分离度高。测得单体含量为 91.69%，重复分析 6 次，保留时间 RSD 为 0.014%，含量 RSD 为 0.73%，重复性佳。

关键词: 二维液相色谱 单抗 滴度 大小变异体

技术特点:

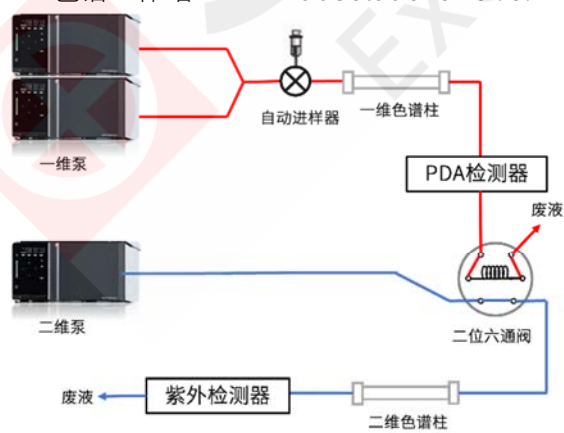
- ❖ 采用二维液相色谱法，同时完成单抗药物的滴度和大小变异体分析，操作简便且效率高。
- ❖ 本方法一维滴度分析准确性高，二维大小变异体分析分离度高、重复性佳。

1. 实验部分

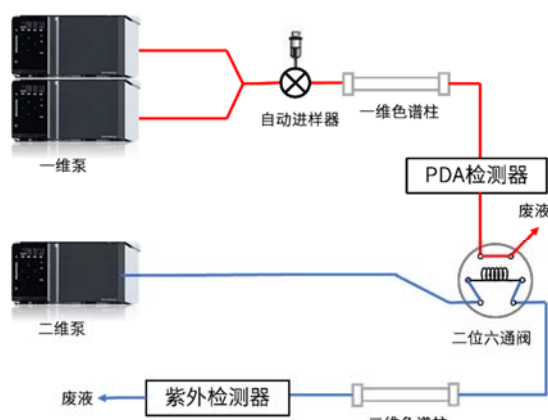
1.1 仪器

高效液相色谱仪 LC-40D XR，具体配置信息如下：

系统控制器	: CBM-40	柱温箱	: CTO-40C
脱气机	: DGU-405	切换阀	: FCV-0206H
输液泵	: LC-40D XR×3	检测器 1	: SPD- M40
自动进样器	: SIL-40C XR	检测器 2	: SPD-40
色谱工作站	: LabSolutions Ver. 5.118		



一维液相色谱进行滴度分析并将单抗组分导入定量环



定量环中单抗组分导入至二维液相色谱进行SEC分析

图 1. 二维液相色谱系统流路图

1.2 分析条件

色 谱 柱 : 一维: SHIMSEN Ankylo Protein A(30 mm×2.1 mm., 15 μm, 岛津(上海)实验器材有限公司, P/N: 380-01215-74)
二维: SHIMSEN Ankylo SEC-300 (300 mm×7.8 mm., 3 μm, 岛津(上海)实验器材有限公司, P/N: 380-01215-10)

流 动 相 : 一维: A相-50 mmol/L 磷酸盐+150 mmol/L 氯化钠溶液,
B相-100 mmol/L 甘氨酸+150 mmol/L 氯化钠溶液
二维: 50 mmol/L 磷酸盐缓冲液+200 mmol/L 氯化钠, pH 7.0

进 样 体 积 : 10 μL 流 速 : 一维: 1 mL/min
二维: 0.8 mL/min

柱 温 : 25°C 阀 切 换 : 见表 2

洗 脱 方 式 : 一维: 梯度洗脱, B相初始浓度为 0%, 时间程序见表 1。
二维: 等度洗脱

表 1. 梯度洗脱程序

时间(min)	单元	处理命令	值
1.00	泵	Pump B Conc.	0
1.10	泵	Pump B Conc.	100
2.50	泵	Pump B Conc.	100
2.60	泵	Pump B Conc.	0
25	控制器	Stop	

表 2. 其他时间程序

时间(min)	单元	处理命令	值
Int.	柱温箱	CTO.RVR	1
1.75	柱温箱	CTO.RVR	0
1.90	柱温箱	CTO.RVR	1
25	控制器	Stop	

1.3 样品前处理方法

单抗样品直接上机分析。

2. 结果与讨论

2.1 第一维分析单抗药物滴度

2.1.1 标准溶液色谱图及校准曲线

分析浓度为 0.03~6 mg/mL 的单抗标准溶液, 得到色谱图如图 2 所示。以标准溶液浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标建立校准曲线, 如图 3 所示, 线性相关系数 r 为 0.9999, 准确度为 97.3%~102.5%。

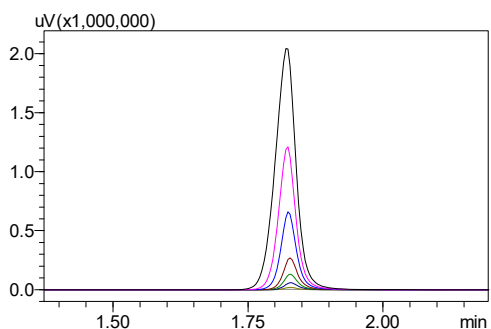


图 2. 标准溶液色谱图 (浓度为 0.03~6 mg/mL)

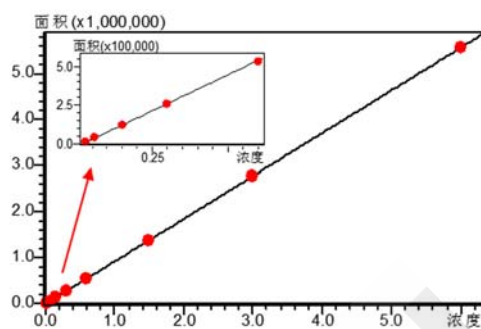


图 3. 校准曲线

2.1.2 重复性实验结果

将 0.06 mg/mL 标准溶液重复分析 6 次，色谱图如图 4 所示，考察重复性。计算得到保留时间 RSD 为 0.089%，峰面积 RSD 为 0.83%，重复性良好。

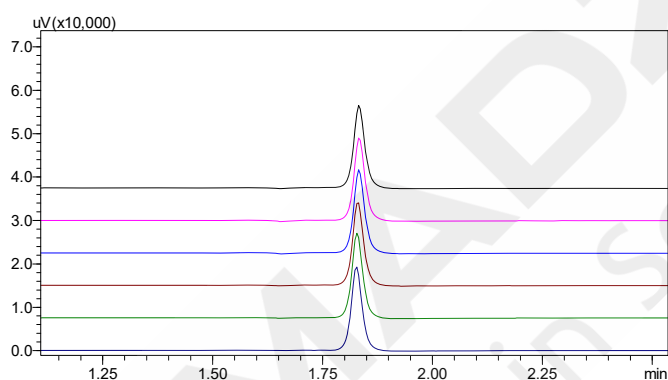


图 4. 标准溶液重复分析色谱图 (浓度为 0.06 mg/mL)

2.1.3 样品定量及加标结果

分析实际单抗样品，样品中单抗与杂质完全分离，计算得到单抗滴度为 1.766 mg/mL。根据样品滴度进行加标实验，加标量为 1 mg/mL，重复 3 次，考察定量准确性。标准溶液、样品和加标后色谱图比较如图 5 所示，加标后平均浓度为 2.780 mg/mL，平均加标回收率为 100.7%，相对标准偏差为 0.61%。

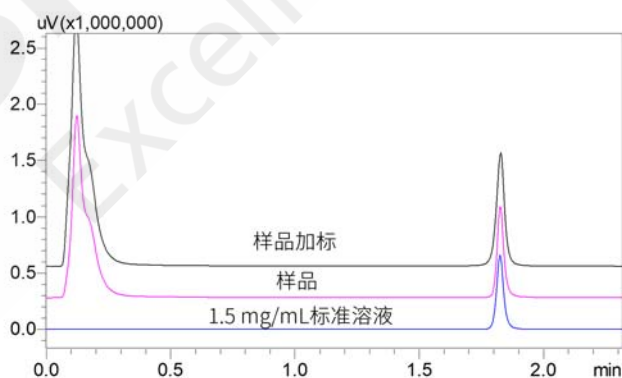


图 5. 标准溶液、样品和加标后溶液色谱图比较

2.2 第二维分析单抗样品大小变体含量

本例中，第一维分离时单抗的出峰时间为 1.75~1.90 min，通过阀切换将单抗溶液切至定量环。接着在阀切换后第二维的流动相将定量环中单抗溶液冲洗至二维色谱柱，通过 SEC 方法分离测定单抗样品单体、聚集体和碎片。

第二维采集得到的色谱图如图 6 所示，其中单体和聚集体和碎片的分离度为 1.77 和 1.41，分离度高。

通过面积归一化法计算得到单抗单体含量为 91.54%，其他聚集体和碎片含量见表 3。重复分析单抗样品 6 次，得到的色谱图如图 7 所示，单体保留时间 RSD 为 0.014%，含量 RSD 为 0.73%，重复性佳。

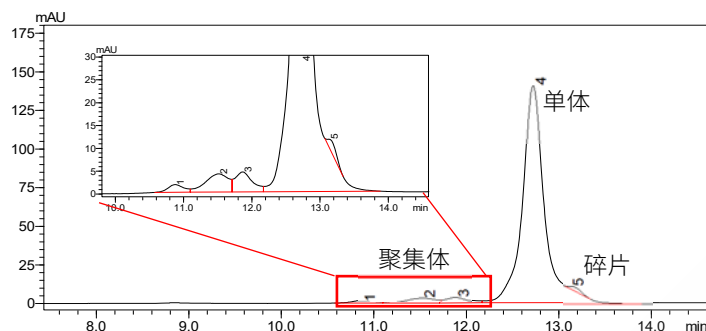


图 6. 单抗样品大小变异体分析色谱图

表 3. 单抗单体、聚集体和碎片峰面积及百分比

峰号	保留时间 (min)	峰面积	峰面积 (%)	分离度
1	10.872	27518	1.062	/
2	11.511	94296	3.641	1.02
3	11.866	77003	2.973	0.51
4	12.719	2371014	91.544	1.77
5	13.131	20197	0.78	1.41

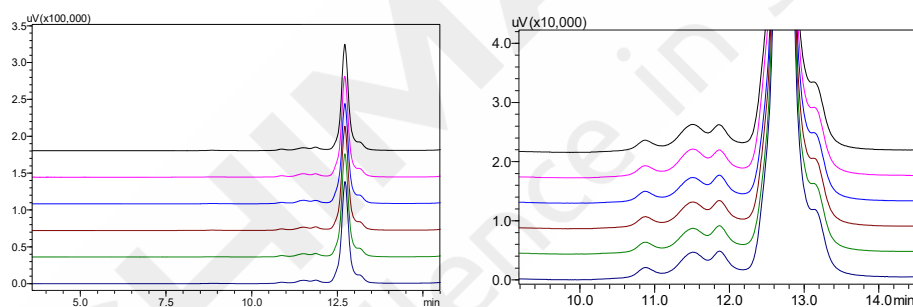


图 7. 单抗样品大小变异体分析重复性结果 (右侧为放大图)

3. 结论

本文建立了在线二维液相色谱法同时分析单抗药物滴度和大小变异体的方法。一维采用 Protein A 亲和色谱柱分析单抗药物滴度，经过一维液相色谱分离纯化后，通过阀切换将单抗组分导入至二维，采用 SEC 法进行大小变异体分析。本方法操作简便且效率高，可实现全自动在线二维液相分析单抗药物滴度和大小变异体。

聚山梨酯 80 测定法

利用 HPLC-ELSD 测定人凝血因子VIII中聚山梨酯 80 残留

摘要: 本文建立了一种采用反相高效液相色谱法结合蒸发光散射检测器检测人凝血因子VIII中聚山梨酯 80 残留量的分析方法。样品复溶液经高速离心后, 取上清液上机分析。采用外标法定量, 在 10~500 mg/L 范围内, 相关系数大于 0.999。三个不同浓度的标准溶液保留时间和峰面积的相对标准偏差 (RSD) 分别在 0.04~0.20%和 1.49~2.84%之间。三个不同浓度加标回收率分别在 93.2~98.2%之间。结果表明, 该方法可快速准确地检测人凝血因子VIII中聚山梨酯 80 残留量。

关键词: 高效液相色谱 蒸发光散射检测器 人凝血因子VIII 聚山梨酯80 吐温80

技术特点:

- ❖ 采用 HPLC-ELSD 可准确测定聚山梨酯 80 残留, 有效避免共存物干扰;
- ❖ 方法前处理简单, 重复性好, 准确可靠。

1. 实验部分

1.1 仪器

具体配置为:

分析仪器 : 一体型高效液相色谱仪 LC-2040C 3D

检测器 : ELSD-LT III

色谱工作站 : LabSolutions Ver.5.120

1.2 分析条件

色谱柱 : 岛津表面活性剂专用分析柱

流动相 : A-0.1%乙酸水溶液; B-0.1%乙酸异丙醇溶液

流速 : 1.0 mL/min 柱温 : 30°C

进样体积 : 10 μ L 增益 : Wide

漂移管温度 : 80°C 雾化气压力 : 350 KPa

洗脱方式 : 梯度洗脱, B 相初始浓度为10%, 时间程序见表1。

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
1.00	泵	B.Conc	20
3.40	泵	B.Conc	20
3.50	泵	B.Conc	100
6.50	泵	B.Conc	100
6.60	泵	B.Conc	10
10.00	Controller	Stop	

1.3 标准溶液配制

标准储备液：称取聚山梨酯 80 标准品适量，用超纯水溶解，混匀，配制成 10 mg/mL；

标准工作液：用超纯水将标准储备液逐级稀释，配制浓度为 10、20、50、100、200、500 mg/L 的标准溶液。

1.4 样品前处理

取人凝血因子 VIII 样品复溶液，14000 rpm 离心 10 min，取上清液上机分析。

2. 结果与讨论

2.1 标准品色谱图和线性关系

聚山梨酯 80 标准溶液 (10 mg/L) 色谱图如图 1 所示。按照 1.3 配制六个标准工作液，按照 1.2 中的分析条件进行测定。以峰面积对数为纵坐标，以浓度对数为横坐标，外标法绘制校准曲线。聚山梨酯 80 在 10~500 mg/L 浓度范围内线性良好，相关系数为 0.9997，回读值准确度在 92.5~103.3% 之间。

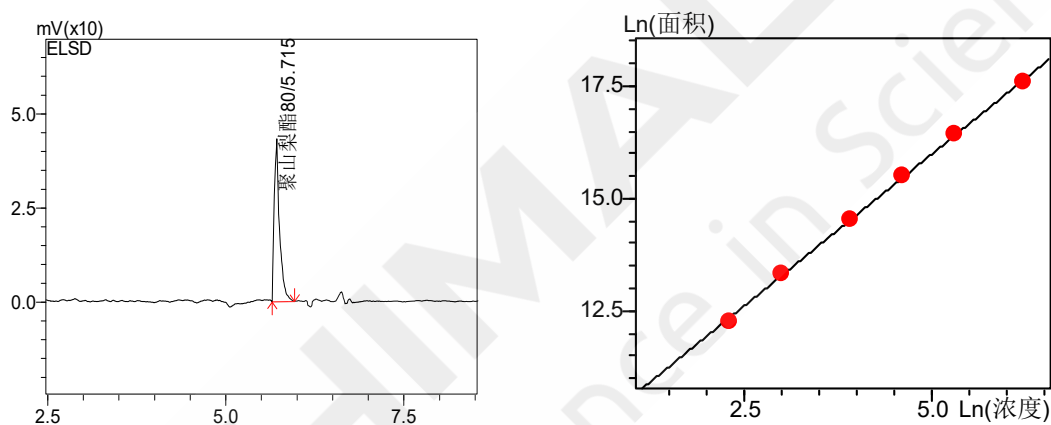


图 1. 聚山梨酯 80 标准品色谱图 (左, 10 mg/L) 和校准曲线 (右)

2.2 精密度实验

三个不同浓度的标准溶液连续 6 次进样，保留时间和峰面积的精密度结果如表 2 所示。保留时间和峰面积的 RSD 分别在 0.04~0.20% 和 1.49~2.84% 之间，仪器精密度良好。

表 2. 精密度结果 (n=6)

化合物	RSD% (10 mg/L)		RSD% (50 mg/L)		RSD% (200 mg/L)	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area
聚山梨酯 80	0.20	2.83	0.07	2.84	0.04	1.49

2.3 加标回收实验

所测人凝血因子 VIII 样品复溶液中聚山梨酯 80 残留量为 38.9 mg/L。在人凝血因子 VIII 样品复溶液中添加聚山梨酯 80 标准溶液，配制成加标浓度为 10、50 和 200 mg/L 的加标样品，按照 1.4 进行处理，上机测定。样品和加标样品 (10 mg/L) 重叠色谱图见图 2，加标回收结果见表 3。三个不同浓度加标回收率分别在 93.2~98.2% 之间。

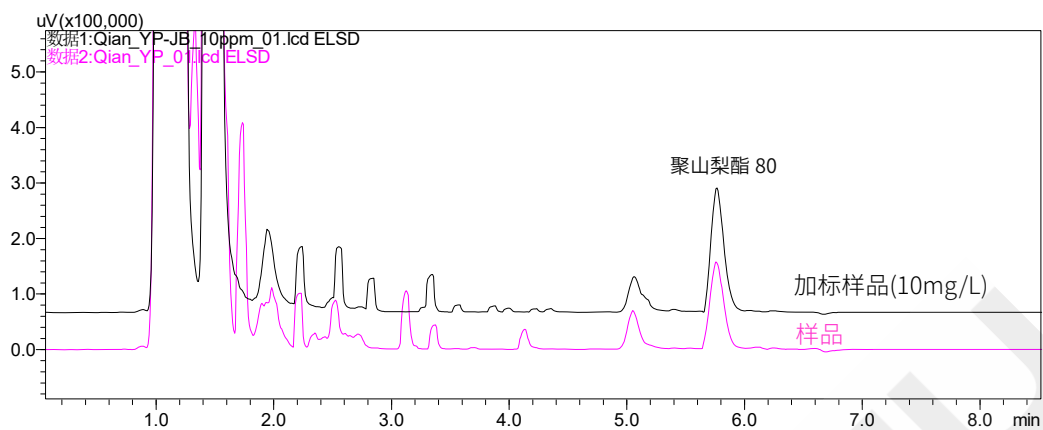


图 2. 人凝血因子VIII样品和加标样品重叠色谱图

表 3. 加标回收结果

化合物名称	样品测定结果 (mg/L)	回收率/%		
		10 mg/L	50 mg/L	200 mg/L
聚山梨酯 80	38.9	93.2	95.6	98.2

3. 结论

本文建立了一种采用反相高效液相色谱法结合蒸发光散射检测器检测人凝血因子VIII中聚山梨酯 80 残留量的分析方法。ELSD-LT III 具有独创的动态范围扩展功能，线性范围广，参数设置简单。结果表明，方法前处理简单、线性良好、重复性佳、准确可靠，适用于人凝血因子VIII中聚山梨酯 80 残留量检测。

人用疫苗杂质

HPLC-ICP-MS 测定疫苗等药品中抑菌剂硫柳汞含量

摘要: 建立了高效液相色谱分离-电感耦合等离子体质谱 (HPLC-ICP-MS) 联用测定疫苗和滴眼液等药品中抑菌剂硫柳汞的分析方法。样品经离心、去离子水稀释, 以5%乙腈水溶液 (含0.462%乙酸铵+0.12% L-半胱氨酸) 为流动相, C18反向色谱柱分离, 使用岛津LC-20Ai和ICPMS-2030检测。在5~1000 $\mu\text{g/L}$ (以硫柳汞计) 范围内线性回归系数0.9999, 硫柳汞仪器检出限 (3 S/N) 为1.20 $\mu\text{g/L}$ 。分别对疫苗和滴眼剂进行加标回收试验, 加标回收率分别为116%和113%。该方法操作简便快捷, 灵敏度高, 准确性好, 适用于疫苗、滴眼液等药品中抑菌剂硫柳汞含量的测定。

关键词: HPLC-ICPMS 抑菌剂 硫柳汞 疫苗 滴眼液

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津高效液相色谱仪 LC-20Ai; 电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2030; 高速离心机。

1.2 分析条件

LC-20Ai 和 ICPMS-2030 仪器分析条件见表 1、表 2。

表 1 液相色谱 LC-20Ai 条件

参数	设定值
色谱柱	Intertsil ODS-SP (C18) 5 μm , 4.6 mm \times 150mm
流动相	A相: 0.462% 乙酸铵+0.12% L-半胱氨酸; B相: 乙腈
流速	1.5 mL/min
柱温	35 $^{\circ}\text{C}$
进样量	20 μL
洗脱程序	等度洗脱 (A: B=95:5)

表 2 ICPMS-2030 条件

参数	设定值	参数	设定值
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	雾化器类型	同轴雾化器
雾化室	旋流雾室	雾化室温度	5 $^{\circ}\text{C}$
采样深度	5.0 mm	高频频率	27.12 MHz

2. 样品前处理

将样品 8000rpm 离心 5min, 取适量上清液、去离子水稀释混匀, 0.22 μm 滤膜过滤后待测。

3. 结果与讨论

3.1 色谱分离图

对空白进行考察排除系统干扰, 50 $\mu\text{g/L}$ 硫柳汞标准溶液色谱图见图 1 (单位 kcps), 硫柳汞保留时间为 2.67 min。

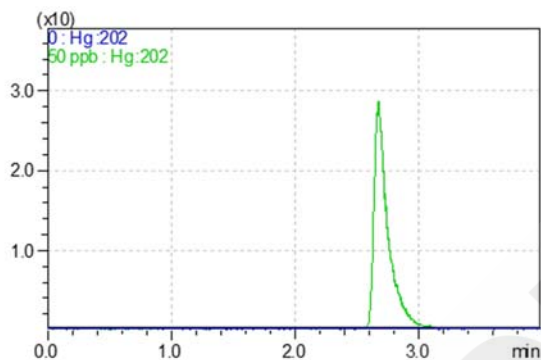


图 1 硫柳汞色谱图

3.2 标准曲线和检出限

准确取硫柳汞 (100 mg/L, 美国 AccuStandard) 标准溶液适量, 以纯水逐步稀释为 0、5、20、50、100、200、500、1000 $\mu\text{g/L}$ (以硫柳汞计) 系列浓度的标准溶液。

根据色谱及质谱分析条件, 依次测定各标准点, 以硫柳汞浓度对峰面积做线性回归曲线, 标准曲线如图 2 所示, 在 5~1000 $\mu\text{g/L}$ 范围内, 线性相关系数 0.9999。

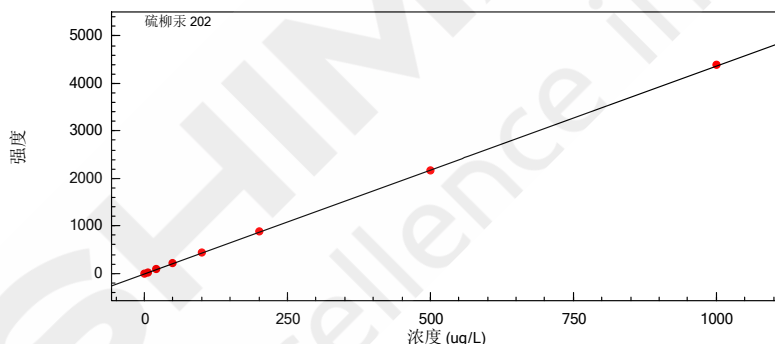


图 2 硫柳汞标准曲线 ($r=0.9999$)

对浓度为 5 $\mu\text{g/L}$ 的硫柳汞溶液考察信噪比 (见图 3), 以三倍信噪比 (3 S/N) 峰高对应浓度作为检出限, 硫柳汞仪器检出限为 1.20 $\mu\text{g/L}$ 。分别对 10 $\mu\text{g/L}$ 和 100 $\mu\text{g/L}$ 硫柳汞进行重复测定, 结果见表 3, 相对标准偏差 (RSD) 为 0.82%和 0.56%, 对高低浓度具有良好重复性。

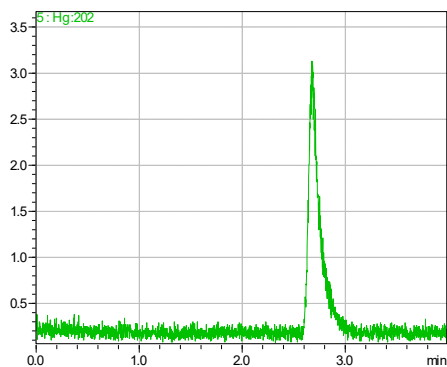


图 3 浓度为 5 $\mu\text{g/L}$ 的硫柳汞色谱图表

表 3 重复性测试结果

浓度($\mu\text{g/L}$)	测定值($\mu\text{g/L}$)	RSD(% , n=6)
10.0	9.91	0.82%
100	103	0.56%

3.3 样品测试结果

取市售疫苗和眼药水,按照前处理步骤处理后 HPLC-ICP-MS 分析,并进行加标回收试验。共测试 9 批次疫苗和 3 批次滴眼液样品,7 批次疫苗和 2 批次滴眼液未检出。抑菌剂为硫柳汞的疫苗和滴眼液样品谱图和测定结果分别见图 4 和表 4。如结果所示,疫苗测定结果小于中国药典中硫柳汞限值 100 mg/L,眼药水结果为 11.3 mg/L,与产品标识硫柳汞浓度 0.001% (10 mg/L) 较一致,疫苗和眼药水加标回收率为 116%和 113%。

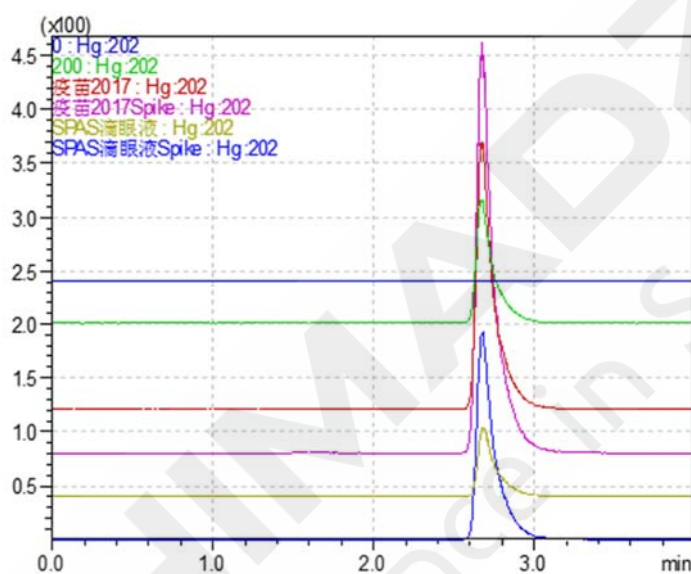


图 4 疫苗及滴眼液结果谱图

表 4 疫苗和滴眼液中硫柳汞测试结果及加标回收率

样品	测定值 ($\mu\text{g/L}$)	稀释 倍数	结果 (mg/L)	RSD (n=3)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	测定值 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)
疫苗 2017#	430	200	86.1	0.39%	200	663	116
疫苗 2018#	441	200	88.2	0.45%	-	-	-
SPAS 滴眼液	113	100	11.3	0.42%	200	339	113

4. 结论

防腐剂(抑菌剂)是医用制品中必不可少的添加剂,可以有效防止细菌滋生、影响产品使用寿命,保障人体健康。硫柳汞是疫苗、滴眼液等药品中使用的抑菌剂之一,为了保证抑菌剂维持在合理的浓度范围,需要对其含量进行准确测定。本文建立了疫苗和滴眼液中硫柳汞测定的高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用法(HPLC-ICPMS)。该方法检出限为 1.2 $\mu\text{g/L}$,适用于疫苗等医用品中抑菌剂硫柳汞的测定,一定程度上可以弥补滴定法、原子吸收法等技术的不足。

LCMSMS 检测疫苗中四种常见防腐剂残留

摘要: 本文建立了一种使用岛津三重四极杆液质联用仪检测疫苗中苯酚、间甲酚、2-苯氧乙醇、羟苯甲酯防腐剂残留的方法。样品经乙腈沉淀蛋白，离心滤过后上机分析。采用外标法定量，在 0.5~200 ng/mL 范围内，相关系数大于 0.997。三个浓度下保留时间和峰面积的相对标准偏差 (RSD) 分别在 0.08~0.16 %和 2.22~5.48 % 之间。三个浓度样品加标回收率在 96.54~112.14% 之间，每个浓度平行处理三次，测试结果的 RSD 在 1.11~6.59% 之间；该方法稳定可靠，可为疫苗及生物制品中四种防腐剂残留测定提供参考。

关键词: 防腐剂残留 疫苗 三重四极杆液质联用仪

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验采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	脱气机	: DGU-20A ₅
输液泵	: LC-30AD×2	自动进样器	: SIL-30ACMP
柱温箱	: CTO-30AC	质谱仪	: LCMS-8050
色谱工作站	: LabSolutions Ver.5.99		

1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱	: Shimadzu Shim-pack Velox SP-C18 50 mm x 2.1 mm I.D., 1.8 μm; P/N: 227-32001-02; 岛津(上海)实验器材有限公司		
流动相	: A-水溶液; B-甲醇		
流速	: 0.4 mL/min	柱温	: 40°C
进样体积	: 5 μL	洗针方式	: 外壁洗针
洗脱方式	: 梯度洗脱, B 相初始浓度为 10 %, 时间程序见表 1。		

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
0.50	Pumps	Pump B Conc.	10
3.00	Pumps	Pump B Conc.	95
4.00	Pumps	Pump B Conc.	95
4.10	Pumps	Pump B Conc.	10
5.50	Controller	Stop	

质谱条件

离子化模式	: APCI±	接口温度	: 350 °C
雾化气流速	: 3 L/min	干燥气流速	: 5 L/min
加热模块温度	: 200 °C	碰撞气	: 氦气 270 kPa
D L 温度	: 250 °C	扫描模式	: 多反应监测(MRM)
M R M 参数	: 见表2		

表 2. MRM 参数

No.	中文名称	CAS#	采集模式	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
1	苯酚	108-95-2	负	93.00	65.00*	20	23	10
					41.00	10	36	15
2	2-苯氧乙醇	122-99-6	正	139.00	77.00*	-10	-21	-12
					121.00	-10	-12	-22
3	间甲酚	108-39-4	负	107.00	92.00*	11	23	19
					107.00	11	13	20
4	羟苯甲酯	99-76-3	负	151.00	136.00	16	18	23
					92.00*	16	18	21

*代表定量离子对。

1.3 标准溶液制备

以 75%乙腈水配制标准贮备液 (1000 µg/mL)，以 75%乙腈水逐级稀释为 0.5、1、2、5、10、20、50、100、200 ng/mL(2-苯氧乙醇为 0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、20 µg/mL) 共 9 个标准系列工作溶液，待测。

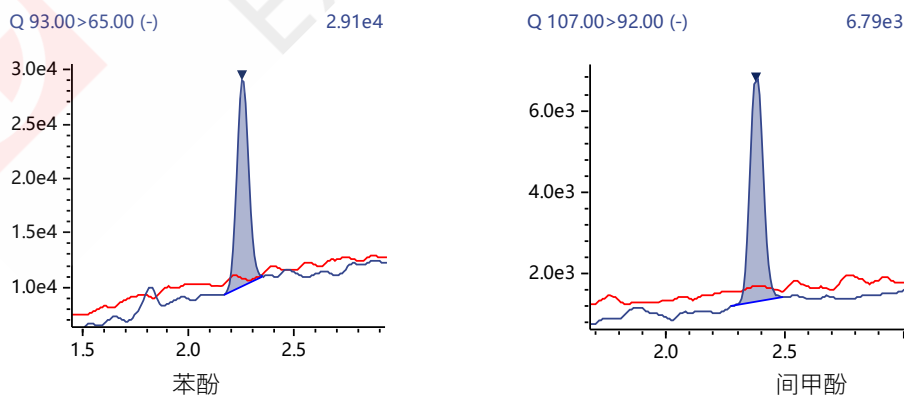
1.4 样品前处理

准确取 100 µL 样品溶液，加入 300 µL 乙腈，涡旋混匀，14000 rpm 离心 5 min，上机分析。

2. 结果与讨论

2.1 专属性

溶剂空白与标准溶液 MRM 重叠谱图显示，目标峰保留时间处，未见明显干扰。



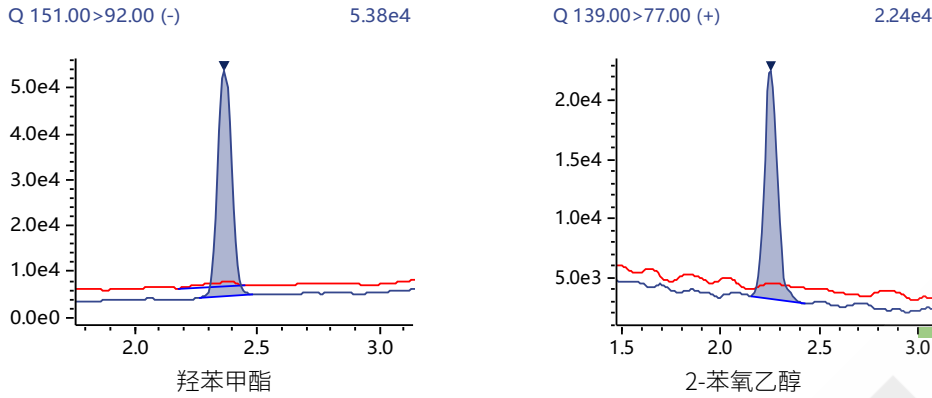


图 1. 溶剂空白和四种化合物标准溶液 MRM 重叠色谱图
(苯酚、间甲酚、羟苯甲酯 5.0 ng/mL, 2-苯氧乙醇 0.5 μ g/mL)

2.2 线性关系

按照1.3配制9个不同浓度的标准系列溶液，按照1.2中的分析条件进行测定。以峰面积为纵坐标，以浓度为横坐标，外标法绘制标准曲线。各化合物标准曲线见图2，线性方程、相关系数和定量限见表3。

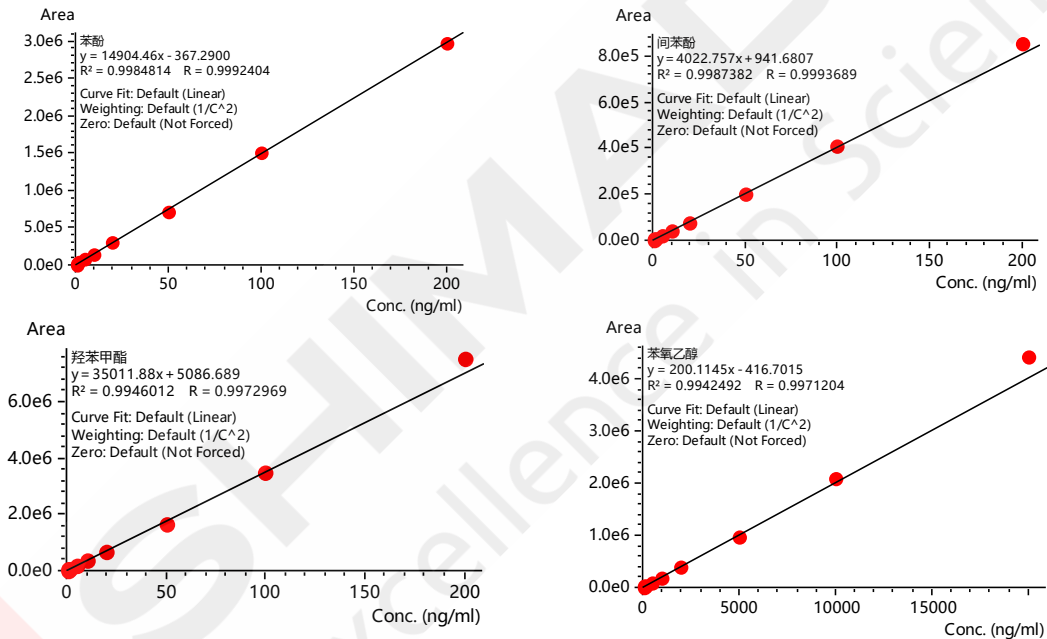


图2. 标准曲线

表 3. 线性关系和定量限 (权重: $1/C^2$)

名称	校准曲线	线性范围 (ng/mL)	准确度(%)	相关系数 r	定量限 (ng/mL)	定量限 S/N
苯酚	$Y=14904.46X-367.2900$	0.5-200	93.7-104.82	0.9992	0.5	17.28
间甲酚	$Y=4022.757X+941.6807$	0.5-200	95.92-106.11	0.9994	0.5	16.22
羟苯甲酯	$Y=35011.88X+5086.689$	0.5-200	91.36-111.57	0.9972	0.5	59.33
2-苯氧乙醇	$Y=200.1145X-416.7015$	50~20000	89.4~110.2	0.9971	50	12.82

2.3 精密度实验

对三个浓度的标准溶液 1 ng/mL、20 ng/mL、100 ng/mL(2-苯氧乙醇为 0.1 μ g/mL、2 μ g/mL、10 μ g/mL)连续 6 次进样，考察仪器的精密度，保留时间和峰面积的精密度结果如表 4 所示。三个浓度标准品的保留时间和峰面积的 RSD 分别在 0.08~0.16 % 和 2.22~5.48 % 之间，仪器精密度良好。

表 4. 精密度结果 (n=6)

名称	RSD% (1 ng/mL)		RSD% (20 ng/mL)		RSD% (100 ng/mL)	
	R.T.	Area	R.T.	Area	R.T.	Area
苯酚	0.16	3.66	0.10	2.22	0.12	2.78
间甲酚	0.15	4.11	0.09	3.23	0.10	3.16
羟苯甲酯	0.11	5.48	0.09	3.22	0.10	2.37
2-苯氧乙醇	0.08	5.14	0.11	3.09	0.11	2.47

2.4 加标回收实验

使用本方法检测了 C 群脑膜炎球菌多糖结合物原液样品, 在阴性样品中添加标准溶液, 配制为三个不同浓度的加标样品, 每个浓度平行制备三份, 按照 1.4 处理后上机分析, 样品检测结果和加标回收结果见表 5。三个浓度加标回收率在 96.54~112.14% 之间, 测试结果的 RSD 在 1.11~6.59% 之间, 方法可靠。

表 5. 样品加标回收率 (n=3)

化合物名称	样品含量 ng/mL	1 ng/mL		20 ng/mL		100 ng/mL	
		回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%	回收率/%	RSD/%
苯酚	N.D.	104.74	6.59	104.06	4.70	109.24	1.64
间甲酚	N.D.	105.30	6.50	103.30	3.53	104.05	2.20
羟苯甲酯	N.D.	112.14	2.08	104.23	1.57	102.66	1.11
2-苯氧乙醇*	N.D.	108.67	4.94	96.54	2.10	102.45	1.84

注: N.D.表示未检出; 2-苯氧乙醇三个浓度分别为 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、2 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.5 残留考察

高浓度标准样品 (200 ng/mL 或 20 $\mu\text{g/mL}$) 分析完成后, 进样分析溶剂空白, 分析结果与定量下限 (0.5 ng/mL 或 0.05 $\mu\text{g/mL}$) 比对, 残留考察结果表明, 四种物质的定量检测通道中均无干扰。

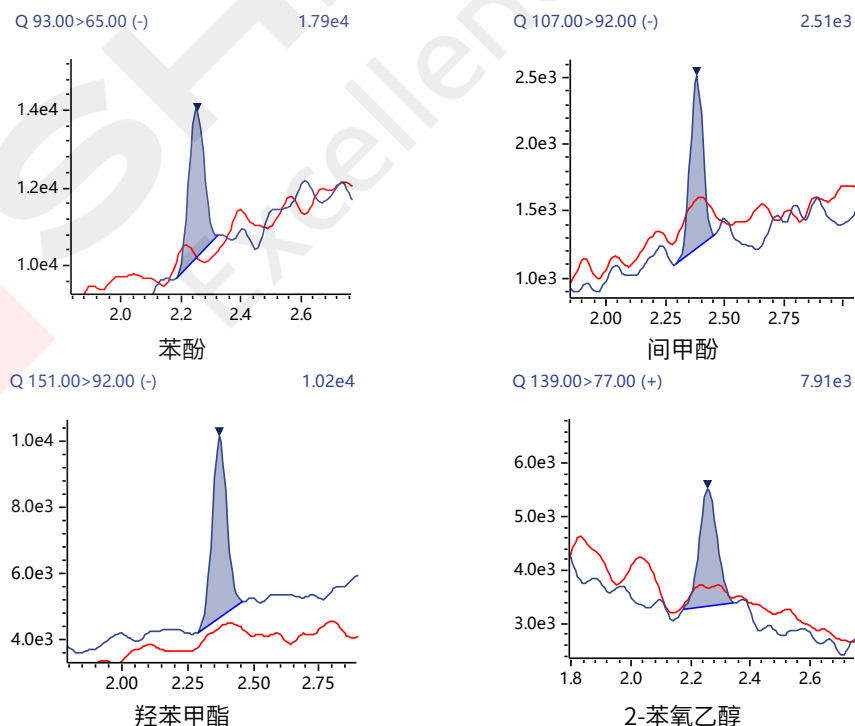


图 3. 残留考察溶剂空白和定量下限 MRM 重叠图

3. 结论

本文建立了一种使用岛津三重四极杆液质联用仪 LCMS-8050 测定疫苗中苯酚、间甲酚、2-苯氧乙醇、羟苯甲酯防腐剂残留的方法。并使用本方法对 C 群脑膜炎球菌多糖结合物原液样品进行检测，并未检出防腐剂残留。本方法快速、灵敏、准确，适用于疫苗及生物制品中四种常见的苯酚、间甲酚、2-苯氧乙醇、羟苯甲酯防腐剂的检测和监控。



药用辅料与药包材

05



5.1 药用辅料与药包材相关检测

5.1.1 药用辅料与药包材相关检测通则修订变化及应对

➤ 2025年版《中国药典》四部药用辅料修订变化

在医药科技日新月异、药品监管持续趋严的大背景下，药用辅料作为药品生产环节中不可或缺的关键要素，其质量管控与标准规范的重要性愈发显著。2025年版《中国药典》在药用辅料相关通则制修订过程中，始终坚守高度的科学性与严谨性原则。通过对海量详实研究数据的深度挖掘、细致剖析以及反复验证，确保每一项新增标准与修订内容都建立在极为坚实的科学根基之上。这一系列精心谋划、扎实推进的举措，不仅大幅提升了药用辅料的质量控制水准，更犹如为药品的安全性、有效性与稳定性筑牢了一道坚不可摧的防线，为整个医药行业的高质量发展提供了有力支撑。

2025年版《中国药典》的正式发布，标志着我国药用辅料质量标准成功迈向了一个全新的高度，有力地推动了我国药品质量控制体系与国际先进水平接轨的进程。2025年版《中国药典》中关于药用辅料的增修订主要涵盖以下内容：

1. 收载品种变化：

- 新品种纳入：新增了多个药用辅料品种，广泛涉及缓控释材料、新型包衣材料、冻干保护剂等领域。例如，一些具有特殊性能的高分子材料被纳入，用于改善药物的释放特性和稳定性；新型的表面活性剂，可提升药物的溶解性和分散性，满足不同剂型药品的生产需求。
- 现有品种优化：对多种现有的药用辅料品种标准进行了全方位的优化与完善。对部分辅料的鉴别方法进行改进，采用更先进的光谱、色谱技术，提高鉴别的准确性；在含量测定方面，引入更精准的分析方法，确保含量测定结果的可靠性；同时，对有关物质检查方法进行修订，更严格地控制杂质含量，以适应不断提高了药品质量控制和临床应用的新要求。

2. 质量控制方面：

- 关键属性把控：针对与药用辅料安全性、功能性密切相关的关键属性，如酸碱度、粒度分布、微生物限度、重金属及有害元素残留、热原等方面，提出了更为严格的重点关注内容和通用技术要求。明确规定了不同剂型药用辅料的微生物限度标准，以及对重金属和有害元素残留的更严格限量要求，进一步提升药用辅料的质量和安全性。
- 特殊杂质监测：部分药用辅料品种增加了对潜在有害特殊杂质的检项，如对某些可能产生基因毒性杂质的辅料进行重点监测，加强对潜在有害物质的管控，从源头保障药品的质量安全，降低患者用药风险。

3. 检测方法改进：

- 方法优化升级：对通用检测方法中的部分检测方法进行了全面修订。在光谱分析法中，优化了仪器参数和操作条件，提高检测的灵敏度和分辨率；在色谱法方面，采用新型色谱柱和流动相体系，改善分离效果，使检测方法更加准确、可靠，为药用辅料的质量评价提供了更为强大的技术支撑。
- 新技术引入：引入先进的检测技术和理念，如基于质谱联用技术的杂质分析方法，能够更准确地鉴定和定量药用辅料中的微量杂质。

➤ 2025 年版《中国药典》四部药包材修订变化

随着医药行业的蓬勃发展以及药品监管体系的持续完善，药包材作为药品的重要组成部分，其质量控制和标准规范变得愈发关键。2025 年版《中国药典》在药包材通则方面进行了深度的革新与优化，全方位考量了科学性、系统性以及与国际标准的兼容性，致力于为药包材的质量把控和行业的健康发展筑牢根基。这些变化不仅提升了药包材的质量控制水平，也为药品的安全性和稳定性提供了有力保障。

2025 年版《中国药典》的重磅发布，无疑是我国药包材质量领域的一座重要里程碑。它将我国药包材质量标准推向了前所未有的高度，为行业发展注入强劲动力。与此同时，其在促进我国药品包装行业融入国际市场方面，发挥着不可忽视的桥梁作用，让我国药品包装行业得以大步迈向国际舞台，参与全球竞争。接下来，让我们深入了解 2025 年版《中国药典》中药包材通则在增修订方面的核心要点，探索其中蕴含的新变革与新机遇。

1. 标准体系革新：

- 模式转变：摒弃以往“一品一标准”的传统模式，转而采用“指导原则+通用检测方法”的形式，强化了标准的通用性和灵活性。
- 内容扩充：逐步收载成熟的通用技术要求和通用检测方法，像药用包装用塑料材料和容器指导原则、药用包装用橡胶密封件指导原则、药用包装用金属材料的容器指导原则等，丰富了药包材标准的内容，使标准体系更加完善。

2. 生产管理强化：

- 追溯性加强：在物料、成品的返工、批生产记录等多个关键环节，着重强调“可追溯”要求，确保整个生产流程的各个环节都能精准追溯，便于质量管控和问题排查。
- 模具管理规范：专门设立条款，要求企业建立完善的生产用模具采购、验收、保管等操作规程，并对模具进行编号管理，从源头保障产品质量的稳定性。

3. 检测方法优化：

- 范围扩大：以往溶剂残留量检测主要针对塑料制品，2025 年版《中国药典》将其范围拓展至橡胶类药包材。橡胶密封件在药品包装中广泛应用，其可能残留的有机溶剂会迁移至药品中，影响药品质量和安全性。通过将溶剂残留量检测范围覆盖橡胶类药包材，可有效监控此类风险。例如，采用顶空气相色谱法，对橡胶塞中的残留溶剂进行定量分析，确保其不会对药品造成污染。
- 方法改进：对于橡胶药包材溶出物检测，旧方法存在检测时间长、检测成分不全面的问题。2025 年版药典采用了加速溶出检测技术，通过提高溶出介质的温度和搅拌速度，在较短时间内获得更全面的溶出物信息。并且，在检测仪器方面，采用了高灵敏度的液相色谱-质谱联用仪（LC-MS），能够更准确地鉴定和定量溶出物中的各种化学成分，包括一些微量的添加剂和降解产物，大大提升了对橡胶包材安全性的评估能力。

4. 技术升级：

- 引入先进的无损检测技术，如激光扫描显微镜、X 射线荧光光谱仪等。激光扫描显微镜可用于观察药包材表面微观结构，检测是否存在微小裂纹、孔洞等缺陷；X 射线荧光光谱仪能快速分析药包材的元素组成，检测是否含有有害重变更管理规范：
- 变更细化：对变更的分类和研究提出了更为细致的要求，企业需对可能影响产品质量的变更进行深入研究和全面评估，确保变更后的产品质量不受影响。

- 质量协议重视：着重强调签订质量协议的重要性，明确企业与供应商之间在质量方面的权利和义务，从供应链层面保障药包材质量的稳定性和可靠性。

5. 管理规范变更

- 质量协议重视：强调签订质量协议，明确企业与供应商之间在质量方面的权利和义务，从供应链层面保障药包材质量的稳定性和可靠性，防止因供应商问题引入质量风险。
- 变更细化：对变更的分类和研究提出了更细致的要求，企业需对可能影响产品质量的变更进行深入研究和全面评估，确保变更后的产品质量不受影响，包括对生产工艺、原材料、供应商等方面的变更都要进行严格把控。

➤ 岛津应对方案

有色玻璃遮光性分析利器



UV-2600i (UV-2700i)

- ◇ 能够自由拓展满足不同用户的分析目的。用户使用简单直观的操作
- ◇ 测定波长可延伸至 1400nm
- ◇ 超低杂散光，实现 8Abs 测定
- ◇ 能够自由拓展满足不同用户的分析目的。用户使用简单直观的操作界面，获取想要的数
- ◇ 配备 LabSolutions UV-Vis 软件，确保更高的数据重现性，提供更便利的分析环境。

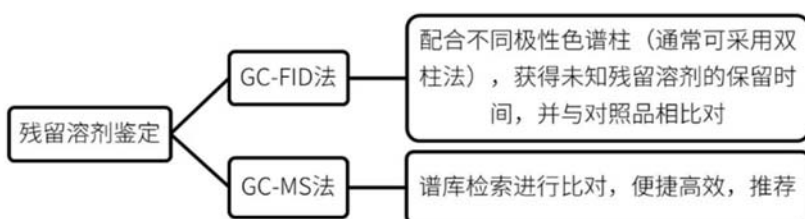
穿刺力测定分析利器



AGS-X 系列电子式万能材料试验机

- ◇ **应力与应变速度控制**：实时的自动调谐控制参数时基于测试的试验载荷与应变数据。未知参数的样品也不需要进行预试验。
- ◇ **宽精度范围**：AGS-X 使用高精度载荷传感器，在传感器容量的 1/500~1/1 的范围内保证士 0.5%的精度。
- ◇ **增进的安全功能**：防护罩、双紧急停止开关

残留溶剂分析利器



气相色谱仪GC-2030
(带AOC自动进样器)



气相色谱仪GC-2030
(带HS-20NX顶空进样器)



气相色谱质谱联用仪GCMS-QP2020NX
(配HS系列顶空进样器)



气相色谱质谱联用仪GCMS-QP2050
(配HS系列顶空进样器)

总有机碳含量测定分析利器



TOC-L 系列

- ◇ 能有效地氧化难以分解的有机化合物，包括不溶性的高分子有机化合物。
- ◇ TOC-Control 软件可提供直观的操作和丰富的功能，多方位支持分析工作。
- ◇ 在环境以及药品和食品生产领域，已经实施各种规章和准则，以确保测量数据的可靠性。

橡胶密封件表面硅油量测定分析利器



傅立叶变换红外光谱仪 IRXross

- ◇ **超低光谱噪声：**除水汽和二氧化碳峰区之外，100%T 基线的噪声水平（峰-峰值）可控制在±0.005 %T 之内。
- ◇ **超高灵敏度：**55000:1 的高信噪比，实现超高灵敏度测量
- ◇ **高分辨率测量：**标配 0.25cm⁻¹ 光谱分辨率，可实现高分辨率测量
- ◇ **自动定性鉴别程序提高效率：**通过自动计算标准品和样品的峰位置差异、峰强度比值的差异，自动判断合格/不合格（pass/fail）

5.1.2 典型应用案例

葡甲胺中的元素杂质测定

ICP-MS 测定葡甲胺中的铅和镍的含量

摘要: 为满足制剂安全性和有效性, 参照2025年版《中国药典》<葡甲胺>药用辅料标准, 采用ICP-MS测定了葡甲胺样品中的铅和镍。实验结果表明: 各元素的相关系数 $r > 0.99992$, 铅和镍的检出限分别为 $5 \times 10^{-8} \%$ 和 $4 \times 10^{-7} \%$, 加标回收率在96.3%~102%。该方法分法灵敏度高, 分析速度快, 可以准确分析葡甲胺中的铅和镍的含量。由于葡甲胺化学性质易溶于水, 用2%硝酸直接溶解后测定辅证了测定结果, 两种前处理方法测定结果基本一致。

关键词: ICP-MS 葡甲胺 铅和镍

技术特点:

- ❖ 使用 Mini 炬管, 低氩气消耗条件下获得准确、稳定的定量分析结果;
- ❖ 采用 2%硝酸直接溶解后辅证测定了分析结果, 与微波消解前处理方法测定结果基本一致。

1. 实验部分

1.1 仪器配置

表 1. ICP-MS 仪器配置

仪器	:	ICPMS-2050 LF
雾化器	:	同心雾化器
雾化室	:	旋流雾化室
炬管	:	Mini 炬管
采样锥	:	镍锥
截取锥	:	镍锥

1.2 分析条件

ICP-MS仪器分析条件见表2。

表 2. ICP-MS 分析条件

高频功率	:	1.20 kW	雾化室温度	:	5°C
等离子体气流速	:	9.0 L/min	池气体	:	He
辅助气流速	:	1.10 L/min	气体流速	:	6mL/min
载气流速	:	0.85 L/min	池电压	:	-21 V
采样深度	:	5.0 mm	能量过滤器电压	:	7.0 V

1.3 样品前处理

1.3.1 <葡甲胺>药用辅料标准指定前处理方法

称取固体样品0.5 g (精确至0.0001 g) 于聚四氟消解内罐中, 加入2 mL硝酸和3 mL盐酸, 静置过夜, 置于微波消解仪内消解, 冷却后用超纯水将消解液转移至50 mL离心管中, 用超纯水定容至50 g, 摇匀待测, 相同的方法制备空白溶液。

1.3.2 2%硝酸直接溶解

由于葡甲胺化学性质易溶于水, 考虑到直接稀酸溶解方便快捷且不易带来污染, 故采用2%硝酸直接溶解后测定, 并做结果比对。称取固体样品0.5 g (精确至0.0001 g) 于50 mL离心管中, 用2%硝酸定容至50 g, 摇匀待测, 相同的方法制备空白溶液。

2. 结果与讨论

2.1 溶液配制

标准溶液: 使用2% HNO₃配制铅和镍的混合标准溶液系列, 各元素质量浓度见表3, 标准曲线图见图1和图2。

内标溶液: 用1%硝酸溶液配制混合内标溶液500 μg/L, 使用内标组件在线加入。

表3. 标准溶液系列 (μg/L)

元素	内标	STD0	STD1	STD2	STD3	STD4	STD5
Ni	Sc	0.00	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0
Pb	Bi	0.00	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0

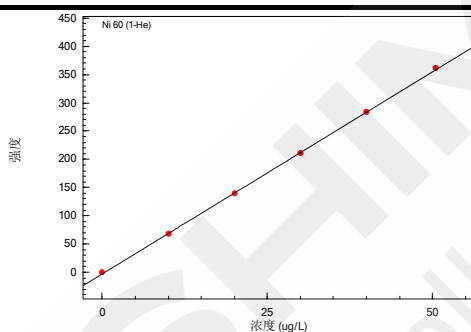


图1 Ni元素线性图 (r=0.99992)

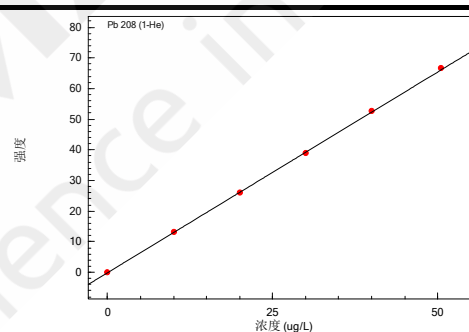


图2 铅元素线性图 (r=0.99998)

2.2 检出限考察

使用样品空白溶液测定6次, 以样品空白浓度的3倍标准偏差 (SD) 计算仪器检出限。按照样品称样量0.5 g, 定容体积50 mL, 计算得到该方法的检出限, 结果见表4。

表4. 检出限和定量限

分析元素	内标	仪器检出限 (μg/L)	方法检出限(%)
Ni	Sc	0.04	4×10^{-7}
Pb	Bi	0.005	5×10^{-8}

2.3 样品分析结果

按照“1.3 样品前处理”将样品处理后, 使用 ICPMS-2050LF 依次测定标准溶液和微波消解后的样品, 并做加标回收试验, 测定结果见表 5。加标回收率为在 96.3~102%之间, 回收率良好。

表5. 微波消解后样品测定结果

样品	元素	平行测定($\mu\text{g/L}$)			平均值 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (%)	样品含量 (%)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收 率(%)
		平行 1	平行 2	平行 3					
葡甲胺 1 号	Ni	20.8	20.8	21.0	20.9	0.55	0.00021	10.0	96.3
	Pb	N.D.	N.D.	N.D.	---	---	---	1.00	97.3
葡甲胺 2 号	Ni	20.7	20.7	20.8	20.7	0.28	0.00021	10.0	102
	Pb	N.D.	N.D.	N.D.	---	---	---	1.00	97.5

依次测定用 2%的硝酸直接溶解的样品,并做加标回收试验,测定结果见表 6。加标回收率为在 93.4~98.6% 之间,回收率良好。

表6. 用2%的硝酸直接溶解的样品测定结果

样品	元素	平行测定($\mu\text{g/L}$)			平均值 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (%)	样品含量 (%)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收 率(%)
		平行 1	平行 2	平行 3					
葡甲胺 1 号	Ni	21.0	21.0	20.9	21.0	0.27	0.00021	10.0	94.4
	Pb	N.D.	N.D.	N.D.	---	---	---	1.00	98.6
葡甲胺 2 号	Ni	20.6	20.6	20.5	20.6	0.28	0.00020	10.0	93.4
	Pb	N.D.	N.D.	N.D.	---	---	---	1.00	97.6

注: N.D.表示未检出

由于葡甲胺化学性质易溶于水,直接稀酸溶解方便快捷且不易带来污染,故用 2%硝酸直接溶解后辅证测定结果,结果表明两种前处理方法结果基本一致。

3. 结论

本文采用ICPMS-2050LF电感耦合等离子体质谱仪,微波消解前处理样品测定了葡甲胺中镍和铅的含量,该方法准确度高,检出限低,稳定性好,并用2%硝酸直接溶解后辅证测定了分析结果,两种前处理方法测定结果基本一致。

临界胶束浓度测定

荧光分光光度计测定表面活性剂临界胶束浓度

摘要：临界胶束浓度（CMC）是表面活性剂重要的功能性相关指标之一。由于表面活性剂类药用辅料（尤其是复杂组分表面活性剂）的结构（如亲疏水基团比例与数量）、分子量、纯度等均影响其亲疏水性，进而影响其 CMC，因此，测定 CMC 对表面活性剂类药用辅料的质量控制具有重要意义。本文使用岛津 RF-6000 测试了表面活性剂十二烷基硫酸钠（SDS）的临界胶束浓度。

关键词：荧光分光光度计 表面活性剂 临界胶束浓度 CMC

技术特点：

- ❖ 荧光分光光度计RF-6000集多种光谱技术于一身，同时具有高灵敏度、高稳定性和高速度。
- ❖ 芘荧光探针法灵敏度高、重复性好，可快速、准确测定表面活性剂临界胶束浓度。

1. 实验部分

1.1 测试仪器

荧光分光光度计 RF-6000



图 1 荧光分光光度计 RF-6000

1.2 测试条件

表 1 测试条件

光谱类型	发射光谱
激发波长	335 nm
发射光谱范围	350~450 nm
激发光带宽	10 nm
发射光带宽	3 nm
数据间隔	1.0 nm

2. 结果与讨论

2.1 原理

芘对其所处微环境极为敏感，芘溶液的荧光发射光谱有 5 个特征峰，在不同极性的微环境中荧光峰的相对强弱不同。其中第一特征峰 373 nm (I_1) 与第三特征峰 384 nm (I_3) 的荧光强度之比 (记为 I_1/I_3) 对芘分子所处微环境的极性非常敏感， I_1/I_3 值随环境极性减小而降低。表面活性剂溶液随着浓度增大，形成胶束以后，芘探针分子由水相进入到胶束的疏水内核中，其所处微环境极性减弱， I_1/I_3 值显著降低。利用芘荧光探针的这种性质，可以测定表面活性剂的 CMC 值。J. Aguiar 等证明芘荧光光谱的 I_1/I_3 值随着表面活性剂溶液浓度的变化规律符合 Boltzmann 曲线：

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(x - x_0)/dx}} + A_2$$

式中， y 表示 I_1/I_3 值； A_1 、 A_2 分别表示 I_1/I_3 的最大值和最小值； x 表示表面活性剂溶液浓度； x_0 表示曲线突变中点； dx 表示曲线突变程度的参数，具体为突变中点 x_0 处切线与 $y_1=A_1$ 及 $y_2=A_2$ 两条线相交的两交点的横坐标差值的 1/4。

2.2 样品前处理

参照文献^[1]报道方法，以甲醇为溶剂配制浓度为 0.012 mg/mL 芘-甲醇溶液。称取适量表面活性剂十二烷基硫酸钠 (SDS)，加水定容至 50 mL，配制系列浓度表面活性剂溶液 (各样品系列浓度见表 2)。向顶空瓶中分别加入 0.1 mL 上述芘-甲醇溶液，挥干溶剂，再分别向顶空瓶中加入 10 mL 系列浓度表面活性剂溶液，最终芘浓度为 0.12 $\mu\text{g/mL}$ ，拧紧瓶盖，45°C 条件下水浴 1.5 h，取出放冷至室温，得待测样品溶液。

表 2 表面活性剂 (SDS) 标准样品浓度 (mg/mL)

浓度	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	2.00	2.50	3.00
----	------	------	------	------	------	------	------	------

2.3 荧光测试

按照 2.2 配制 SDS 样品溶液，采用荧光分光光度计在 25°C 条件下分别测定各标样溶液荧光光谱，其中第一特征峰 373 nm (I_1) 与第三特征峰 384 nm (I_3) 的荧光强度之比 (记为 I_1/I_3)。对应浓度和 I_1/I_3 对应值见下表：

表 3 表面活性剂 (SDS) 标准样品浓度和对应的 I_1/I_3

浓度	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	2.00	2.50	3.00
I_1/I_3	1.71	1.70	1.61	1.14	1.10	1.09	1.08	1.08

2.4 拟合曲线

I_1/I_3 对浓度作图，采用 Boltzmann 曲线拟合

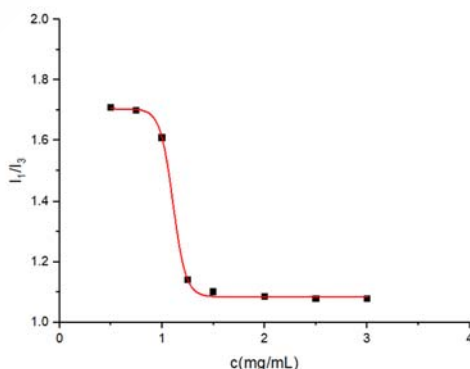


图 2 Boltzmann 拟合曲线

根据拟合曲线可以求出以下值：

样品	A_1	A_2	X_0	dx
SDS	1.70 ± 0.007	1.09 ± 0.005	1.11 ± 0.007	0.063 ± 0.004

2.5 样品测试

按照 2.2 配制样品溶液，采用荧光分光光度计在 25°C 条件下分别测定各待测样品溶液荧光光谱。 I_1/I_3 对浓度作图，采用 Boltzmann 曲线拟合法找出其临界胶束浓度。

3. 结论

芑荧光探针法灵敏度高、重复性好，可快速、准确测定表面活性剂临界胶束浓度。本文使用岛津 RF-6000 测试了表面活性剂十二烷基硫酸钠（SDS）的临界胶束浓度，对表面活性剂类药用辅料的质量控制具有重要意义。

参考文献：

[1] 任霞, 王珏, 孙会敏, 涂家生. 表面活性剂临界胶束浓度测定方法的建立和比较[J]. 中国药事. 2020, 34(1): 916-924.



SHIMADZU
Excellence in Science

注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定

注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定试验

摘要：本文介绍了使用岛津AGS-X电子万能试验机和穿刺力非标专用测试夹具，方便快捷夹持 $\varnothing 15$ 至 $\varnothing 80$ 注射剂瓶和配置各种规格穿刺针，参考标准《中国药典》<4015注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法>完成测试试验。

关键词：试验机 胶塞 穿刺力

技术特点：

- ❖ 解决注射剂瓶部分规格产品需要更换不同工装夹具的问题。
- ❖ AGS-X 可配合穿刺力非标专用测试夹具，且系统操作简便。

1. 实验部分

1.1 仪器与夹具

AGS-X 100N 电子万能试验机

TRAPEZIUM X 软件

穿刺力非标专用测试夹具

1.2 分析条件

试验温度：室温 20°C左右

载荷传感器：100N（0.5级）

试验模块：压缩测试

试验夹具：穿刺力非标专用测试夹具

1.3 样品及处理

根据标准《中国药典》<4015 注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法>取 50mL 注射剂瓶，分别加入公称容量约为 25mL 的水，装上预处理过的被测胶塞，加上铝盖或铝塑组合盖，用封盖机封口。



图 1.测试试件

2. 注射剂用胶塞、垫片穿刺力测定试验介绍

根据标准将一支穿刺针置于材料试验机上固定，将注射瓶用夹具固定，打开铝盖或铝塑组合盖，露出胶塞标记部位，穿刺器以 200mm/min 的速度对胶塞标记位置进行垂直穿刺，记录穿刺胶塞所施加的最大力值。

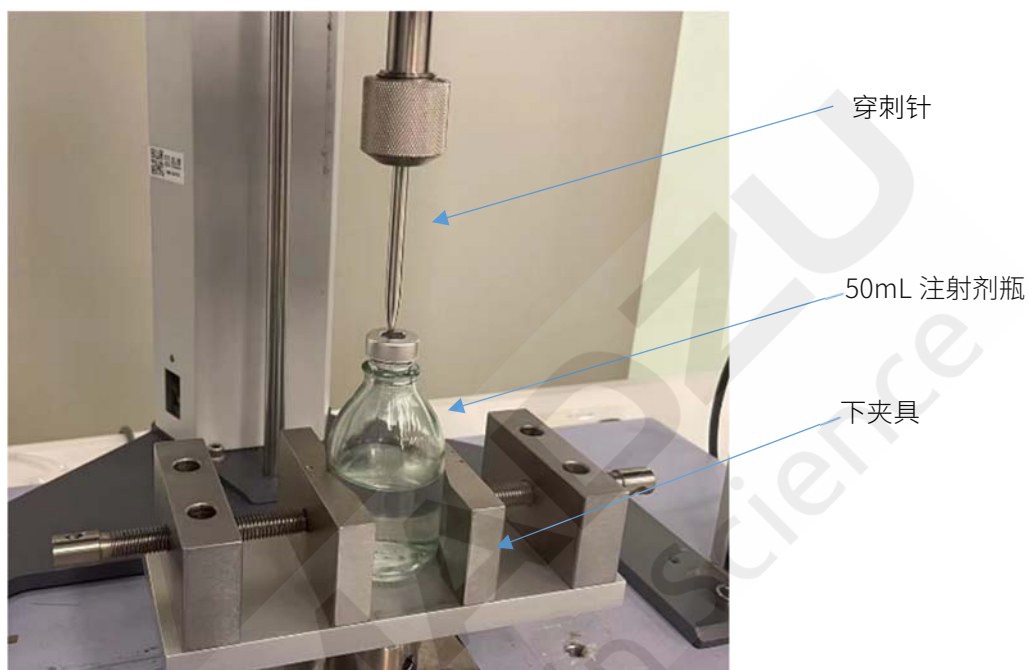


图 2.穿刺测试工况

3. 结果与讨论

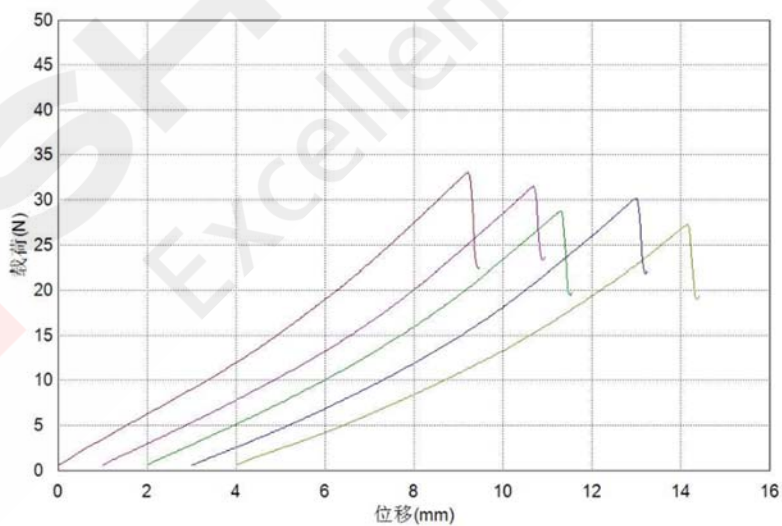


图 3.穿刺力载荷-位移曲线

表 1. 测试结果

名称	最大值_载荷
单位	N
1_1	33.09
1_2	31.52
1_3	28.77
1_4	30.21
1_5	27.26
平均	29.88

从测试结果和测试曲线来看，曲线形态相近，重合度很高满足了《中国药典》<4015 注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法>中平均测试断裂力 $\leq 50\text{N}$ 的要求，能够测得穿刺力载荷。

4. 结论

岛津 AGS-X 100N 电子万能试验机配合穿刺力非标专用测试夹具，可以满足《中国药典》<4015 注射剂包装用橡胶密封件穿刺力测定法>中规定的要求，能够实时测得稳定的穿刺载荷数据与曲线，测试效率高，可为客户带来良好的测试体验。

有色玻璃遮光性测定

岛津 UV-2600i 分析有色玻璃容器遮光性能

摘要: 药用有色玻璃容器的遮光性能对药物的有效保存非常重要, 2025 年版《中国药典》新增通则 4023 《有色玻璃遮光性测定法》。本文使用岛津紫外-可见分光光度计 UV-2600i 和 ISR-2600Plus 积分球测试了有色玻璃容器在 290~450 nm 波长范围内的透光率, 并利用岛津 Labsolutions UV-Vis 软件评价功能快速对有色玻璃容器遮光性能给出评价。

关键词: UV-2600i 积分球 有色玻璃 遮光性能

技术特点:

- ❖ ISR-2600Plus积分球附件拆卸方便, 可快速地切换主机分析和积分球分析模式。
- ❖ 岛津Labsolutions UV-Vis软件评价功能可以快速对有色玻璃容器遮光性能给出评价。

1. 实验部分

1.1 仪器

UV-2600i、ISR-2600 积分球

1.2 测试条件

表 1 测试条件

分析仪器	UV-2600i、ISR-2600 积分球
测定波长范围	290 ~450 nm
狭缝宽	5 nm
采样间隔	1 nm
扫描速度	中速
测定模式	透光率

1.3 测试过程

取 5 支样品, 分别将样品切割至合适大小, 用无水乙醇清洗干净后自然晾干, 置于紫外-可见分光光度计的积分球上, 其圆柱轴平行于狭缝, 以空气为参比, 测量样品在 290~450 nm 波长范围内的透光率。

2. 测试结果

2.1 透光率谱图

测量得到 5 个样品在 290~450 nm 波长范围内的透光率光谱图如下图:

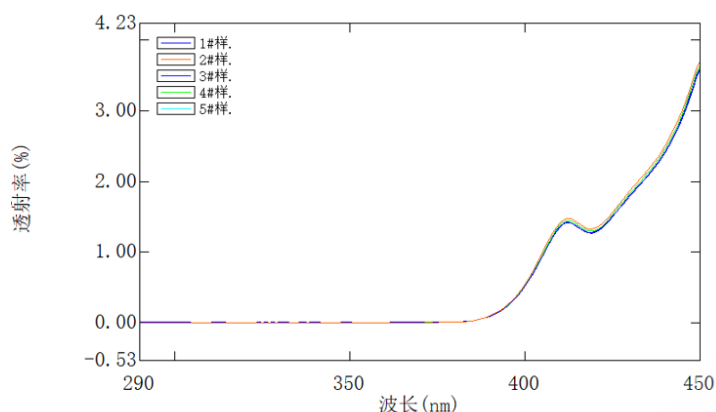


图 1. 有色玻璃透光率谱图

2.2 评价结果

岛津 Labsolutions UV-Vis 软件评价功能,可在光谱测定结束后自动给出最大透光率波长及透光率数值,并根据设定的管理限值对样品进行是否合格的判定。分别测试 5 个样品,测定结束后自动进行评价计算,评价结果显示,样品均在 450 nm 波长处透光率最大,最大透光率平均值为 3.62%。参考 USP<660>CONTAINERS GLASS 中最大透光率不超过 10%的要求,对测定结果进行是否合格的判定,评价结果如下图:

		最大值 - 最大值	最大值 - 1点	
AV	平均值	450.0	3.62	
	文件名	评价值	评价值	判定
1	1#样.vspd	450.0	3.60	合格
2	2#样.vspd	450.0	3.70	合格
3	3#样.vspd	450.0	3.57	合格
4	4#样.vspd	450.0	3.64	合格
5	5#样.vspd	450.0	3.58	合格

图 2. 有色玻璃透光率评价表

评价方法可保存为模板,评价表可方便地保存以便后续查看,“Excel 传输”功能可实现一键将评价结果传输到 Excel 中,极大地简化了日常工作。

3. 结论

本文参照《中国药典》通则 4023《有色玻璃遮光性测定法》,使用紫外-可见分光光度计 UV-2600i 和 ISR-2600 积分球进行了有色玻璃容器在 290~450 nm 波长范围内的透光率测试,通过“评价”功能,自动获得了样品的最大透光率波长及透光率数据,并对测定结果进行合格判定。岛津紫外-可见分光光度计 UV-2600i、ISR-2600 积分球和标配的 Labsolutions UV-Vis 软件可快速实现有色玻璃容器的遮光性能评价。

药包材溶出物测定

药包材溶出物中总有机碳含量测定

摘要: 本文参考 2025 年版《中国药典》通则 4204《药包材溶出物测定法》，建立药包材溶出物中总有机碳含量的检测方法。实验结果表明，使用岛津 TOC-L CPH 对药包材溶出度进行测定，方法标准曲线线性良好 ($r=0.9997$)，测定结果准确度高，分析速度快，适用于药包材溶出物中总有机碳迁移量含量的快速检测。

关键词: 药包材 溶出物 定量分析 TOC

技术特点:

- ❖ 建立了药包材溶出物中总有机碳含量检测方法。
- ❖ 方法准确度高，满足《中国药典》关于药包材溶出物的检测要求。

1. 实验部分

1.1 仪器

岛津总有机碳分析仪 TOC-L CPH

1.2 仪器条件

分析方法 : 不可吹除有机碳 (NPOC)
氧化方法 : 680°C催化燃烧法
载气 : 150 mL/min
载气流量 : 高纯氧气
载气压力 : 200 kPa
检测器 : NDIR检测器

1.3 测试样本

选取三种常用药包材，包括塑料薄膜，注射器，塑料瓶。



1.4 样本处理

取样品平整部分，切成 3cm×0.3cm 的小块，置于洁净玻璃容器中，按质量/体积为 0.2g/mL 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，在 70°C±2°C 下浸提 24h，取出放冷至室温，将样品与液体分离，作为供试液。

另取同批水不加样品，同法操作，作为空白液。

2. 结果与讨论

2.1 标准曲线

配制含碳量分别为 0、0.50、1.00、2.00、5.00、10.00、15.00、20.00mg/L 的邻苯二甲酸氢钾溶液，按不可吹除有机碳（NPOC）法测试，绘制标准曲线，见图 1。

表 1 标准曲线浓度表

浓度	STD1	STD2	STD3	STD4	STD5	STD6	STD7	STD8
mg/L	0.00	0.50	1.00	2.00	5.00	10.00	15.00	20.00

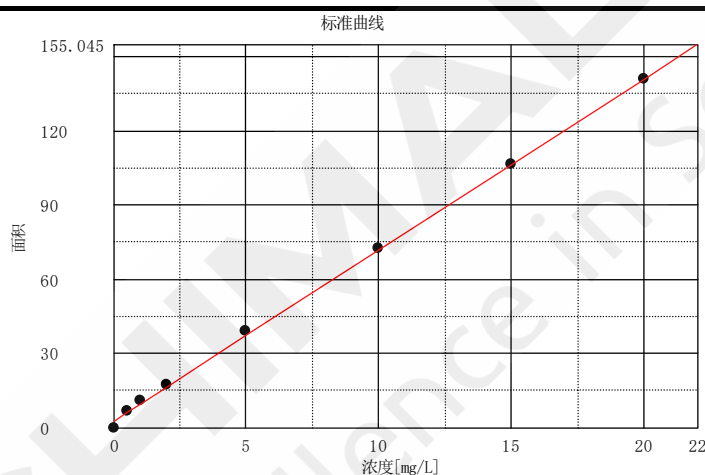


图 1 标准曲线 ($r=0.9997$)

2.2 样品结果

选取两种常用药包材，包括注射器，塑料瓶。

表 2 药包材溶出物总有机碳含量测定结果

品名	测试值 (mg/L)	RSD (%, n=3)	空白试液含量 (mg/L)	实际含量 (mg/L)
注射器	6.137	1.31	0.372	5.765
塑料瓶	2.010	0.12		1.638

2.3 加标回收

对注射器试样溶出试液进行加标回收试验，考察其回收率，测定结果见表 3。

表 3 回收率测定结果

测定物质	样品浓度 (mg/L)	添加浓度 (mg/L)	测定浓度 (mg/L)	回收率 (%)
总有机碳	6.137	5.00	11.980	92

3. 结论

参考《中国药典》通则 4204《药包材溶出物测定法》，使用岛津 TOC-L CPH 建立了药包材溶出物中总有机碳含量的检测方法，方法标准曲线线性良好，测定结果准确度高，分析速度快，适用于药包材溶出物中总有机碳含量的快速检测。



药包材溶剂残留量测定

顶空-GCMS 法测定复合膜类药包材中溶剂残留量

摘要: 本文采用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合岛津 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪, 建立了复合膜类药包材中溶剂残留定量分析方法。取内表面为 200 cm² 复合膜样品, 剪成 1 cm×3 cm 大小, 置顶空瓶中, 上机分析, 实验结果表明: 16 种溶剂混合标准品在其质量范围内建立标准曲线, 各组分线性关系良好, 各组分相关系数均达到 0.996 以上。取最低浓度点混合标准溶液连续进样 6 次, 各组分峰面积 RSD 均小于 10%。本方法操作简单, 结果准确, 可用于复合膜类药包材中 16 种溶剂残留量的测定。

关键词: 气相色谱质谱联用仪 顶空进样 复合膜类药包材 溶剂残留

1. 实验部分

1.1 仪器

HS-20 NX 顶空自动进样器

GCMS-QP2020 NX 气质联用仪

1.2 顶空分析条件

恒温炉温度: 100°C

样品瓶恒温时间: 50 min

样品流路温度: 150°C

样品瓶加压压力: 90 kPa

传输线温度: 150°C

进样量: 1 mL

1.3 GCMS 分析条件

色谱柱: SH-PolarWax, 60 m×0.25 mm ×0.50 μm

柱温程序: 65°C(10 min)_10°C/min_150°C (10 min)

进样方式: 分流进样

离子化方式: EI

分流比: 10:1

离子源温度: 230°C

载气: 氦气

色谱质谱接口温度: 200°C

载气控制方式: 恒线速度

检测器电压: 调谐电压+0.1 kV

色谱柱流量: 1 mL/min

采集模式: SIM, 离子信息见表1

2. 样品前处理

取内表面为 200 cm² 的试样: 剪成 1 cm×3 cm 大小, 置 20 mL 顶空瓶中 (顶空瓶使用前于 90°C 烘烤 1 小时后放冷), 立刻密封顶空瓶, 上机分析。

3. 结果与讨论

3.1 标准品谱图

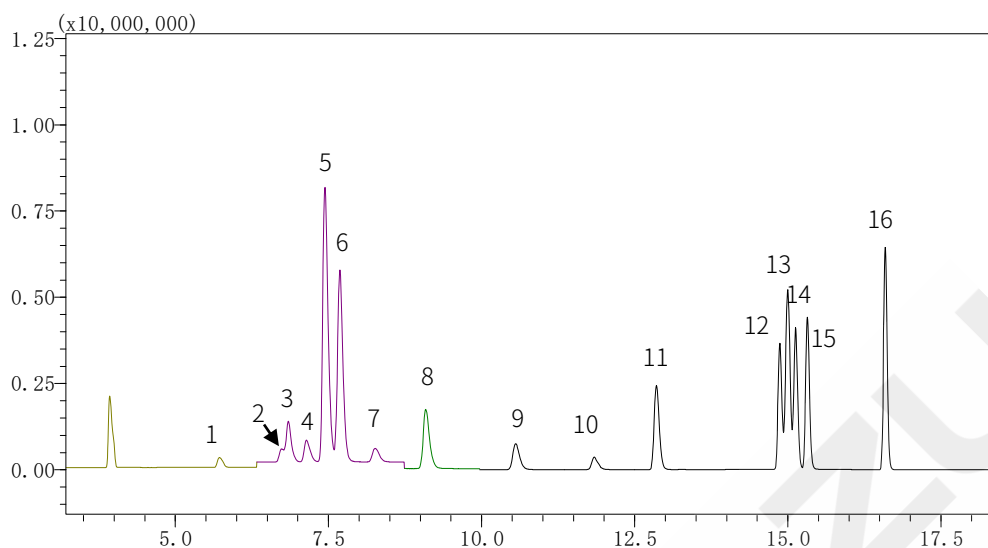


图 1.16 种残留溶剂标准溶液色谱图 (浓度 40 μg)

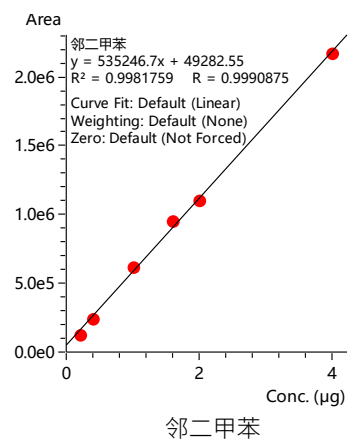
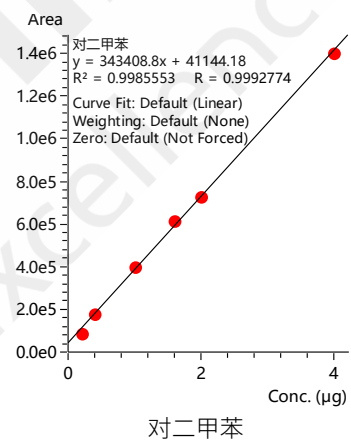
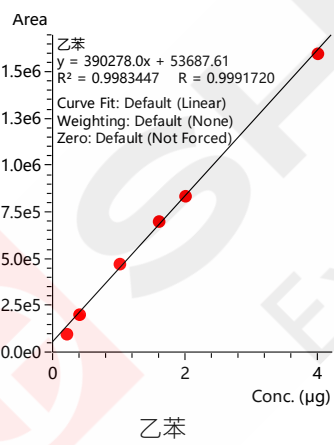
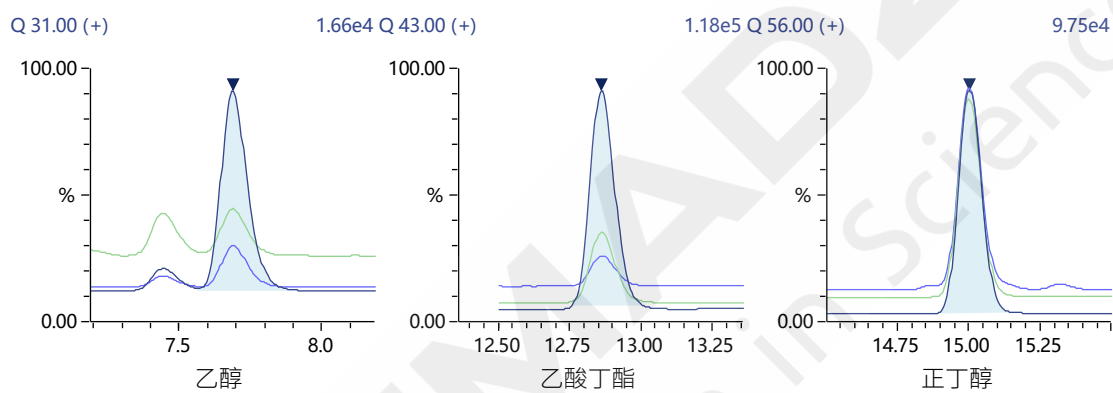
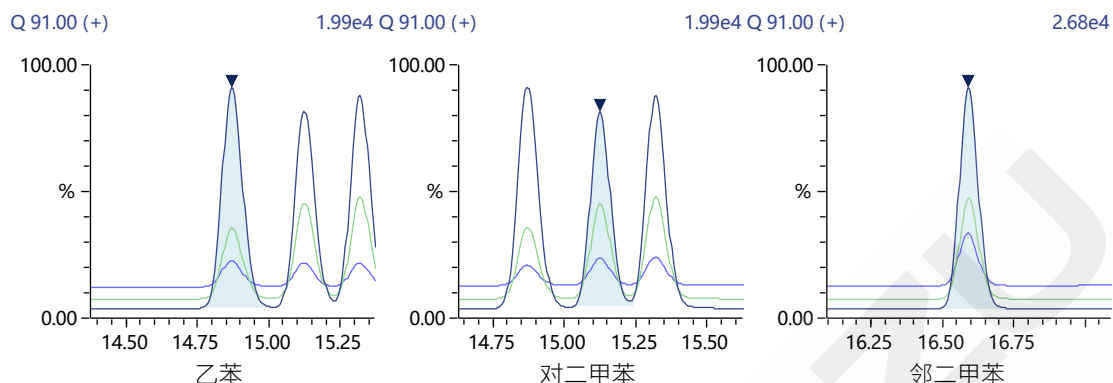
表 1.16 种化合物信息表

No.	化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	参考离子 (m/z)
1	丙酮	Acetone	67-64-1	5.726	43	58,42
2	乙酸乙酯	Ethyl Acetate	141-78-6	6.746	43	61,70
3	甲醇	Methanol	67-56-1	6.855	31	30,15
4	丁酮	2-Butanone	78-93-3	7.151	43	72,29
5	异丙醇	Isopropyl Alcohol	67-63-0	7.448	45	43,59
6	乙醇	Ethanol	64-17-5	7.690	31	29,46
7	苯	Benzene	71-43-2	8.274	78	77,52
8	乙酸正丙酯	Propyl acetate	109-60-4	9.097	43	61,73
9	乙酸异丁酯	Isobutyl acetate	110-19-0	10.561	43	56,73
10	甲苯	Toluene	108-88-3	11.881	91	39,65
11	乙酸丁酯	butyl acetate	123-86-4	12.861	43	56,73
12	乙苯	Ethylbenzene	100-41-4	14.875	91	106,51
13	正丁醇	1-Butanol	71-36-3	15.003	56	31,41
14	对二甲苯	p-Xylene	106-42-3	15.130	91	106,77
15	间二甲苯	m-Xylene	108-38-3	15.324	91	106,77
16	邻二甲苯	o-Xylene	95-47-6	16.595	91	106,51

3.2 标准曲线与检出限

使用 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 为溶剂配制系列浓度对照品溶液, 各取 20 μL 分别注入 20mL 顶空瓶中, 立即使用瓶盖密封顶空瓶, 得到芳烃类组分质量为 0.2、0.4、1、1.6、2、4 μg , 非芳烃类组分质量为

2、4、10、16、20、40 μg 的残留溶剂混合标样，上机分析。以各残留溶剂质量为横坐标，峰面积为纵坐标拟合标准曲线，部分化合物质量色谱图及标准曲线如图 2 所示。根据最低点标样数据，以 3 倍信噪比计算 16 种残留溶剂检出限，各化合物检出限以及线性相关系数如表 2 所示。



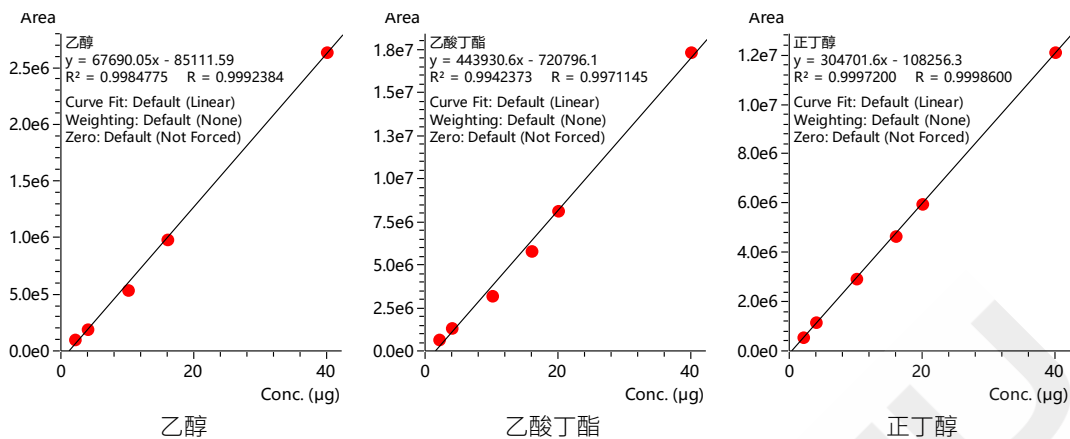


图 2. 部分残留溶剂质量色谱图及标准曲线

表 2. 16 种化合物相关系数及检出限

No.	化合物名称	相关系数 (R)	检出限 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	No.	化合物名称	相关系数 (R)	检出限 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)
1	丙酮	0.9993	0.284	9	乙酸异丁酯	0.9996	1.550
2	乙酸乙酯	0.9971	0.016	10	甲苯	0.9995	0.032
3	甲醇	0.9997	0.753	11	乙酸丁酯	0.9981	0.229
4	丁酮	0.9994	5.180	12	乙苯	0.9992	0.006
5	异丙醇	0.9991	0.148	13	正丁醇	0.9999	0.012
6	乙醇	0.9992	0.121	14	对二甲苯	0.9993	0.010
7	苯	0.9991	0.249	15	间二甲苯	0.9991	0.006
8	乙酸正丙酯	0.9965	0.048	16	邻二甲苯	0.9991	0.001

3.3 重复性实验

取 20 μL 标准品溶液加入 20 mL 顶空瓶中，制备芳烃类组分含量为 0.2 μg ，非芳烃类组分含量为 2 μg 的标准样，同样方法制备 6 个平行样，连续进样，考察仪器峰面积的重复性，测定结果见表 3。

表 3. 重复性结果 (n=6)

No.	化合物名称	RSD (%)	No.	化合物名称	RSD (%)
1	丙酮	4.07	9	乙酸异丁酯	8.47
2	乙酸乙酯	6.71	10	甲苯	5.24
3	甲醇	9.37	11	乙酸丁酯	8.89
4	丁酮	9.16	12	乙苯	9.57
5	异丙醇	9.60	13	正丁醇	5.99
6	乙醇	9.32	14	对二甲苯	5.52
7	苯	9.07	15	间二甲苯	5.32
8	乙酸正丙酯	9.01	16	邻二甲苯	3.06

3.4 样品测试结果

取某复合膜类药包材样品，按第 2 部分所述方法进行处理，上机检测。样品色谱图如图 3 所示，样品中未检出目标残留溶剂。

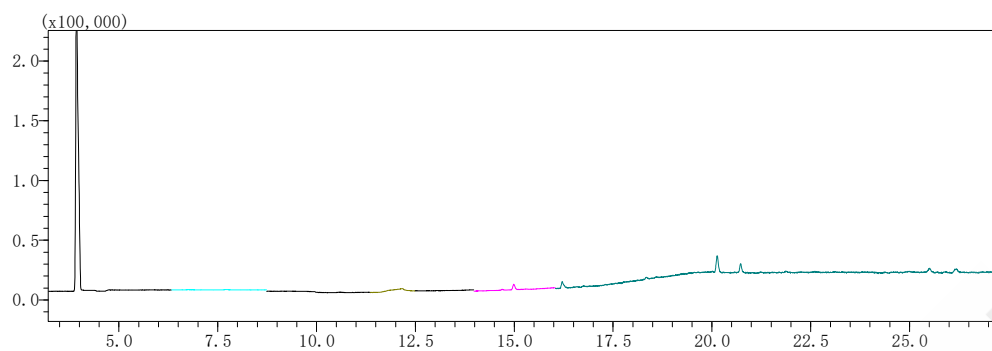


图 3. 复合膜类药包材样品 TIC 谱图

4. 结论

本文使用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合岛津 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了复合膜类药包材中 16 种残留溶剂的定量分析方法。实验结果表明，芳烃类组分在 0.2~4 μg 、非芳烃类组分在 2~40 μg 质量范围内建立标准曲线，各组分线性关系良好，各组分相关系数均达到 0.996 以上。16 种残留溶剂的检出限（3 倍信噪比）在 0.001~5.18 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 范围。取标准曲线最低浓度点标样连续进 6 次平行样，峰面积 RSD 均小于 10%，精密度良好。该方法简单方便，能够用于测定复合膜药包材中 16 种残留溶剂的含量。

药包材环氧乙烷测定

顶空-气相色谱法测定容器类药包材中环氧乙烷残留量

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，按通则 4209<药包材环氧乙烷测定法>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。

1. 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

传输线温度：100°C

样品瓶加压压力：50 kPa

样品流路温度：80°C

样品瓶恒温时间：40 min

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°C

进样方式：分流进样，分流比 10:1

进样量：1 μL

载气：氮气

色谱柱流量：1.5 mL/min

载气控制方式：恒线速度

检测器：FID

检测器温度：250°C

空气流量：200 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°C(10 min)_30°C/min_220°C(1 min)
进样方式：分流进样，分流比 20:1
进样量：1 mL
载气：氦气
色谱柱流量：1 mL/min

载气控制方式：恒线速度
离子化方式：EI
离子源温度：230°C
色谱质谱接口温度：240°C
检测器电压：调谐电压+0.1 kV
采集模式：SCAN, m/z: 29-300

2. 样品前处理

预灌封注射器样品中吸入标示装量的水，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，压盖密封后上机分析。

3. 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。

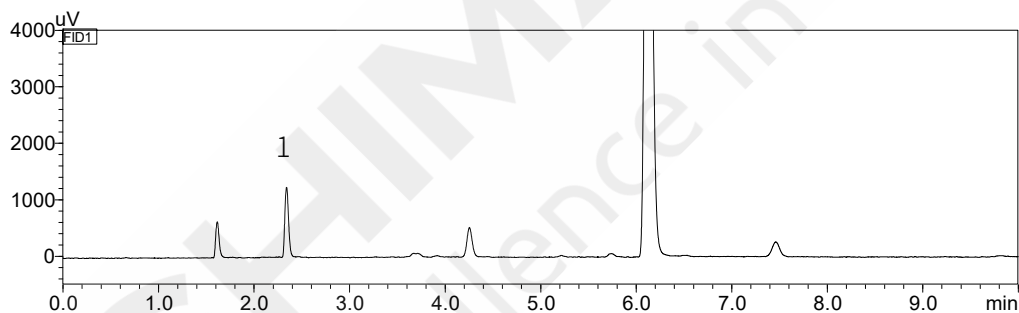


图 1. 环氧乙烷对照品溶液的 GC-FID 色谱图 (2.0 μg/mL)

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。

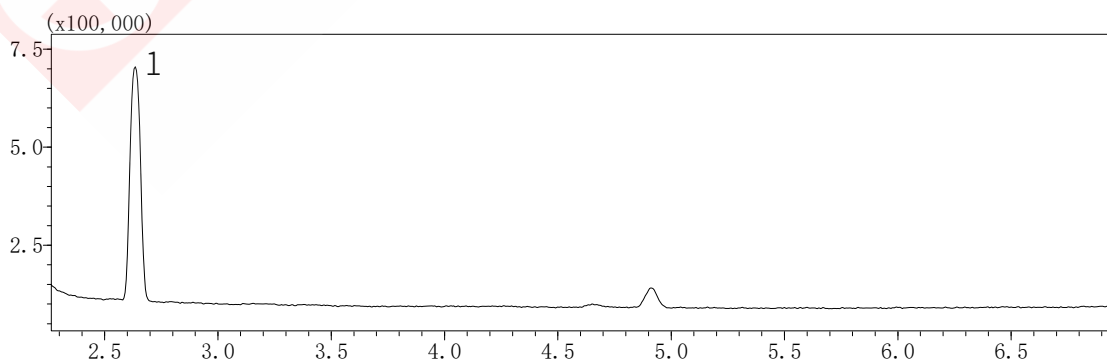


图 2. 环氧乙烷对照品溶液的 GCMS 色谱图 (10 μg/mL)

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)
1	环氧乙烷	2.635	29、44、43

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项空瓶中，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。

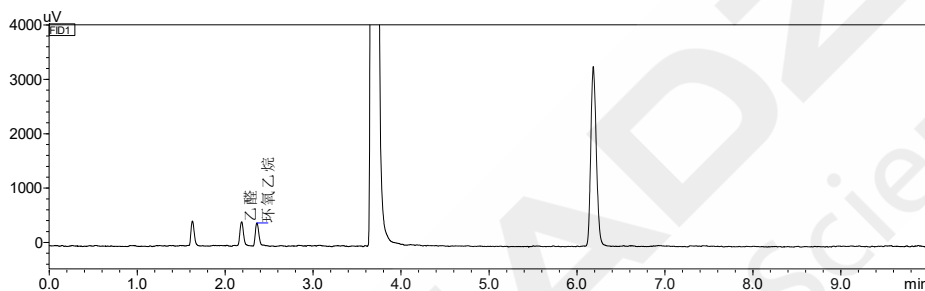


图 3. 环氧乙烷和乙醛浓度均为 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分离图 (GC-FID)

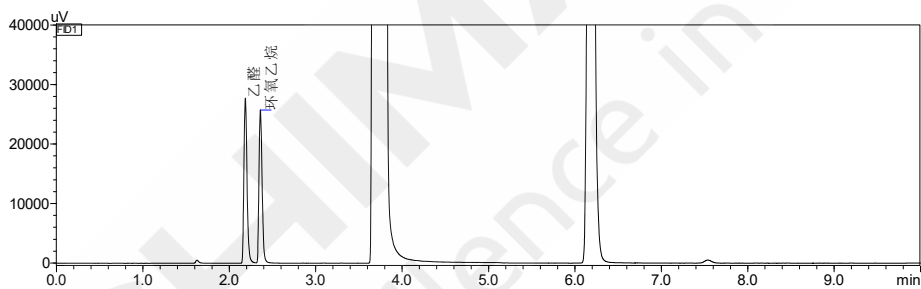


图 4. 环氧乙烷和乙醛浓度均为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分离图 (GC-FID)

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项空瓶中，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。

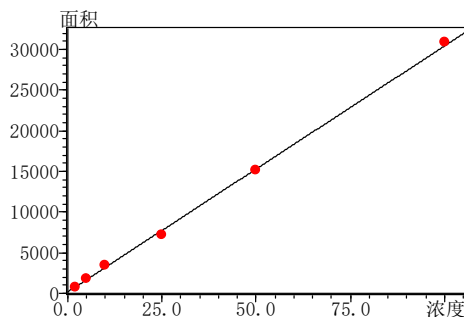


图 5. 环氧乙烷标准曲线

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 ($\mu\text{g/mL}$)
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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$)，在 $37^\circ\text{C}\pm 1^\circ\text{C}$ 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

取某批次预灌封注射器组合件样品，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。

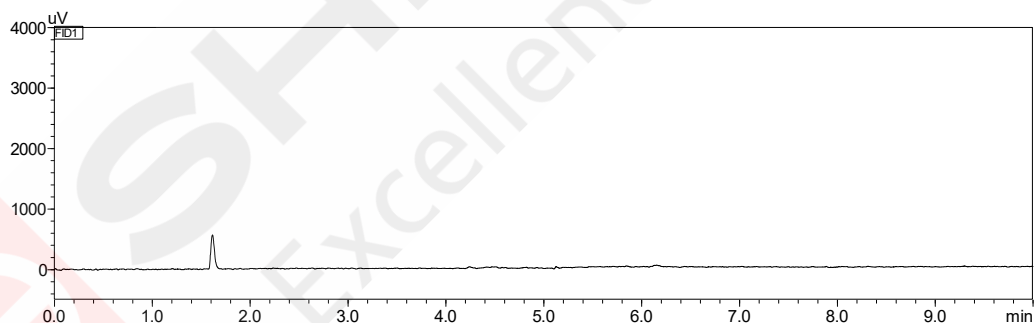


图 6. 预灌封注射器组合件样品谱图

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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 。对照品溶液 GCMS 色谱图与空白样品（预灌封注射器样品）对比图，见图 7。

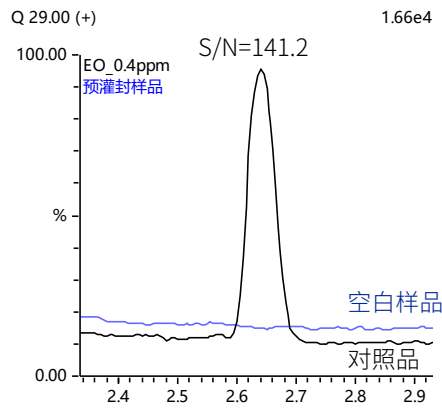


图 7. 环氧乙烷对照品 (0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 与空白样品 (预灌封注射器样品) 对比图

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。

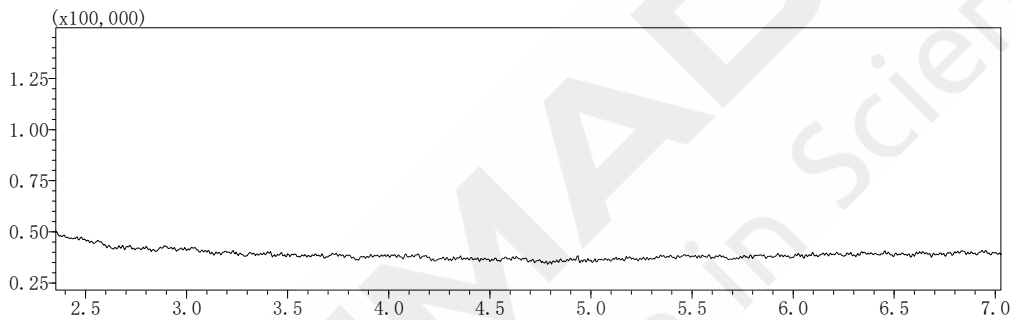


图 8. 预灌封注射器组合件样品 GCMS 色谱图

4. 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>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。

顶空-GCMS 法测定容器类药包材中环氧乙烷残留量

摘要: 本文采用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪,建立了容器类药包材中环氧乙烷定量分析方法。预灌封注射器样品中吸入标示装量的纯水,在一定条件下提取环氧乙烷后,上机分析,实验结果表明:在 0.2~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内,环氧乙烷线性相关系数 R 为 0.9999,线性关系良好。取浓度为 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的环氧乙烷对照品溶液连续进样 6 次,目标物峰面积 RSD 为 3.5%,精密度良好。加标回收实验中,3 个加标水平回收率分布在 76.1%~92.9%之间,对应 RSD (n=3) 均小于 4.5%。本方法操作简单,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: 气相色谱质谱联用仪 顶空进样 容器类药包材 环氧乙烷

技术特点:

- ❖ 该方法灵敏度高,满足并优于 4209<药包材环氧乙烷测定法>的要求。
- ❖ 与 4209<药包材环氧乙烷测定法>中 GC 法相比较,该方法抗干扰能力强,结果准确。

1. 实验部分

1.1 仪器

HS-20 NX 顶空自动进样器

GCMS-QP2020 NX 气质联用仪

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 GCMS 分析条件

色谱柱: SH-I-624Sil MS, 30 m \times 0.25 mm \times 1.4 μm

柱温程序: 35°C(10 min)_30°C/min_220°C (2 min)

进样方式: 分流进样

离子化方式: EI

分流比: 20:1

离子源温度: 230°C

载气: 氦气

色谱质谱接口温度: 240°C

载气控制方式: 恒线速度

检测器电压: 调谐电压+0.1 kV

色谱柱流量: 1 mL/min

采集模式: SCAN, 扫描范围: 29-300 m/z

2. 样品前处理

预灌封注射器组合件样品中吸入标示装量的纯水,在 37°C \pm 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,立刻压盖密封后上机分析。

3. 结果与讨论

3.1 标准品谱图

环氧乙烷对照品谱图和化合物信息分别见图 1 和表 1。

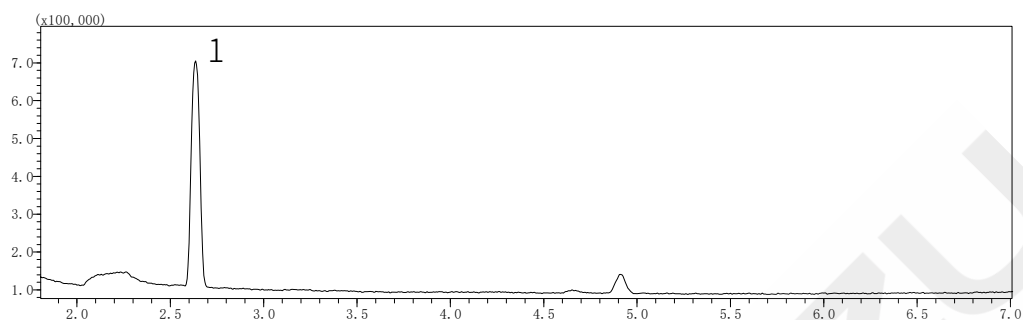


图 1. 环氧乙烷 GCMS 谱图 (10 µg/mL)

表 1. 环氧乙烷信息

No.	化合物名称	英文名称	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子 (m/z)	参考离子 (m/z)
1	环氧乙烷	Ethylene Oxide	75-21-8	2.635	29	44、43

3.2 分离度考察

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, 并且两化合物有相似的性质及质谱图, 药典规定两化合物需完全分离。在通则方法三条件下, 环氧乙烷和乙醛分离情况见图 2, 分离度为 1.847, 可实现完全分离。

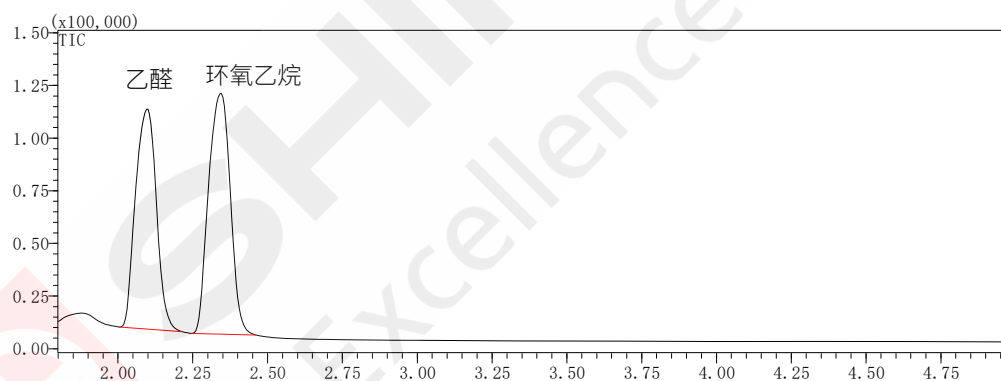


图 2. 环氧乙烷和乙醛分离图 (10 µg/mL)

3.3 标准曲线与检出限

取 20 mL 顶空瓶 6 个, 预先各加 5 mL 纯水, 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, 配置浓度为 0.2、0.4、1.0、2.0、4.0、10 和 20 µg/mL 的对照品溶液, 顶空进样 GCMS 分析。以目标组浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标绘制标准曲线, 环氧乙烷标准曲线见图 3。根据 0.2 µg/mL 对照品溶液数据, 以 3 倍信噪比计算环氧乙烷的仪器检出限, 环氧乙烷 (0.2 µg/mL) 质量色谱图见图 4, 标准曲线相关系数以及检出限见表 2。

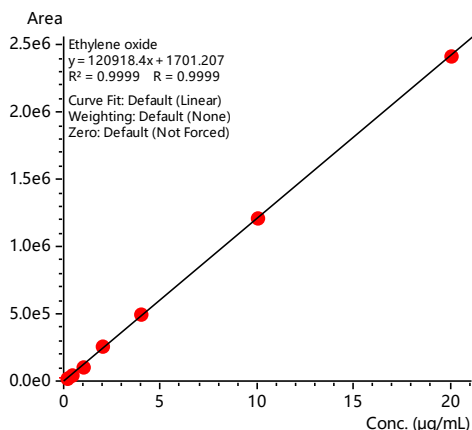


图 3. 环氧乙烷标准曲线

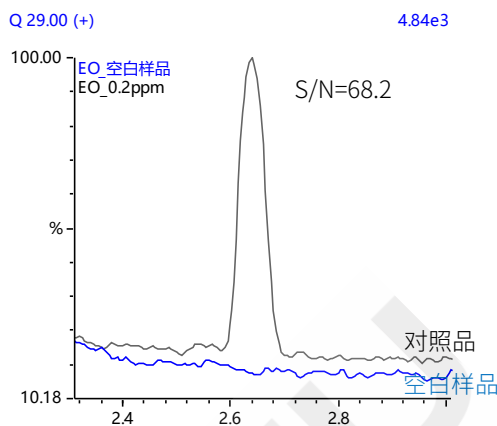


图 4. 环氧乙烷对照品 (0.2 µg/mL) 与空白样品 (预灌封注射器组合件) 对照图

表 2. 环氧乙烷相关系数及检出限

No.	化合物名称	相关系数 R	检出限 (µg/mL)
1	环氧乙烷	0.9999	0.01

3.4 重复性测试

制备浓度为 0.2 µg/mL 环氧乙烷对照品溶液 6 份, 连续进样 6 次, 考察峰面积重复性, 结果如表 3。

表 3. 峰面积重复性结果

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	21155	21209	21156	21040	22860	22246	3.50

3.5 回收率测试

取目标物空白的预灌封注射器组合件样品, 吸入标示装量的环氧乙烷对照品溶液进行加标实验, 加标浓度分别为 0.2、2.0 和 10µg/mL, 相同浓度加标样品平行制样 3 次, 依次分析。加标样品谱图见图 5, 回收率结果及对应 RSD (n=3) 见表 4。

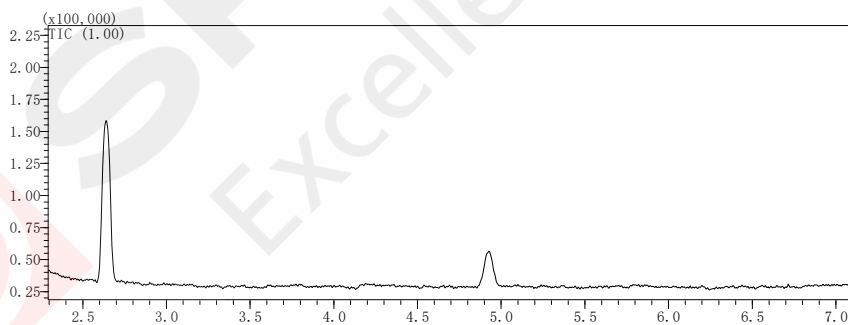


图 5. 加标环氧乙烷的样品谱图 (2.0 µg/mL)

表 4. 环氧乙烷加标回收率结果

No.	化合物名称	加标浓度 (µg/mL)	回收率 (%)			平均回收率 (%)	RSD (%) (n=3)
			1	2	3		
1	环氧乙烷	0.2	92.9	90.7	85.4	89.7	4.30
		2.0	81.1	79.5	76.1	78.9	3.22
		10	81.3	78.1	76.3	78.6	3.23

3.6 样品测试结果

取某批次预灌封注射器组合件样品，按照上述处理过程进行样品制备后上机分析。样品中未检出环氧乙烷，样品谱图见图 6。

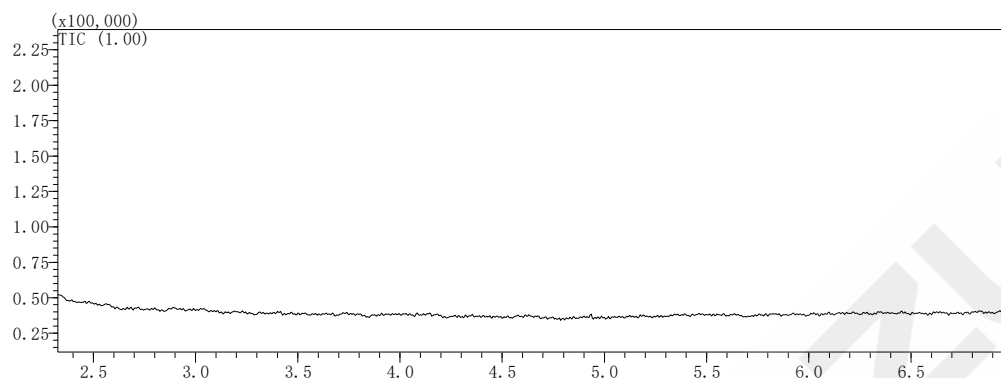


图 6. 预灌封注射器组合件样品谱图

4. 结论

本文使用岛津 HS-20 NX 顶空进样器结合 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪，建立了容器类药包材中环氧乙烷残留量的定量分析方法。实验结果表明，在 0.2~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内，环氧乙烷线性相关系数 R 为 0.9999，线性关系良好。取浓度为 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的环氧乙烷对照品溶液连续进样 6 次，目标物峰面积 RSD 为 3.5%，精密度良好。加标回收实验中，3 个加标水平回收率分布在 76.1%~92.9%之间，对应 RSD (n=3) 均小于 4.5%。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>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。

药包材元素杂质测定

ICP-MS 法测定药包材的元素杂质浸出量

摘要: 本文参考《中国药典》通则 4214<药包材元素杂质测定法>使用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2030 系列对塑料类及弹性类、玻璃类药品包装容器及组件进行了元素杂质浸出量的测定。该方法操作简单，准确度高，能够科学有效的对药包材元素杂质浸出量测定起到指导作用。

关键词: ICPMS-2030 系列 药包材 浸出量 指导作用

技术特点:

- ❖ 样品直接浸提后测样，前处理操作简单方便，节约人工和时间成本。
- ❖ 该方法可以同时测定不同药包材中多种元素杂质浸出量，且检出限低。

1. 实验部分

1.1 仪器

ICPMS-2030 系列电感耦合等离子质谱仪

1.2 分析条件

ICPMS-2030 系列分析条件见表 1。

表 1. ICPMS-2030 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	旋流雾室	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 实验室器皿及试剂

实验所用器皿均使用硝酸溶液 (1+1) 浸泡24小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验用醋酸为优级纯；实验用水为去离子水。

多元素标准溶液 (100 µg/mL)。

1.4 样品前处理

取注射剂用塑料容器及组件，置于玻璃容器中，按质量 0.2 g/mL 的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积水，密闭，置高压蒸汽灭菌器中，在 121 °C±2 °C 下浸提 0.5 h，取出放冷至室温，将试样与液体分离，作为供试液。另取同批水不加试样，同法操作，作为空白液。

取 2 支 60mL 玻璃类容器，将供试品清洗干净，并用 4 %醋酸溶液灌装至满口容量的 90%，用惰性材料盖住口部。98°C±1°C 蒸煮 2 小时。冷却后取出，溶液即为供试液。上机测试时用 0.45 μm 微孔滤膜过滤。同法制备空白液。

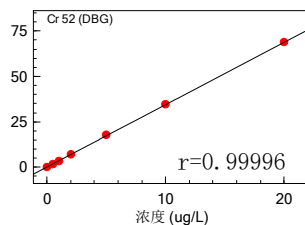
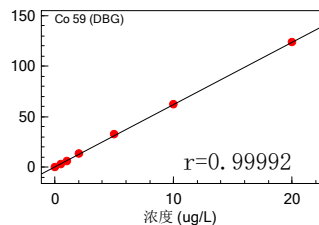
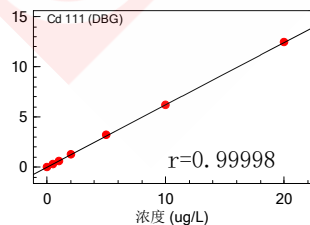
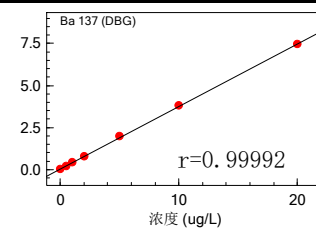
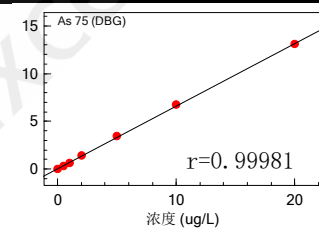
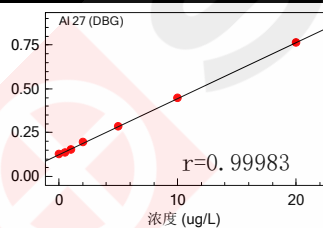
2. 结果与讨论

2.1 标准曲线和检出限

配制介质为 4% 醋酸的钡、铜、镉、铅、锡、铬、砷、铝、锑、钴、镍、钒、钼 0 μg/L~10 μg/L 混合标准溶液于 25mL 容量瓶中，配制浓度如表 2 所示。内标元素为如表所示，配置浓度都为 100 μg/L。测定 7 份空白样品溶液，以连续测定空白溶液响应值的 3 倍标准偏差（3SD）所对应的待测元素浓度作为检出限；以连续测定空白溶液响应值的 10 倍标准偏差（10SD）所对应的待测元素浓度作为定量限。

表 2. 标准溶液浓度

元素	内标	标准曲线浓度(μg/L)						
		Blank	STD3	STD4	STD5	STD6	STD7	STD8
²⁷ Al	⁴⁵ Sc	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
⁷⁵ As	⁸⁹ Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
¹³⁷ Ba	¹⁵⁹ Tb	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
¹¹¹ Cd	¹⁰³ Rh	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
⁵⁹ Co	⁴⁵ Sc	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
⁵² Cr	⁴⁵ Sc	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
⁶³ Cu	⁸⁹ Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
⁹⁵ Mo	⁸⁹ Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
⁶⁰ Ni	⁸⁹ Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
²⁰⁸ Pb	¹⁷⁵ Lu	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
¹²¹ Sb	¹⁰³ Rh	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
¹¹⁸ Sn	¹⁰³ Rh	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
⁵¹ V	⁸⁹ Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0



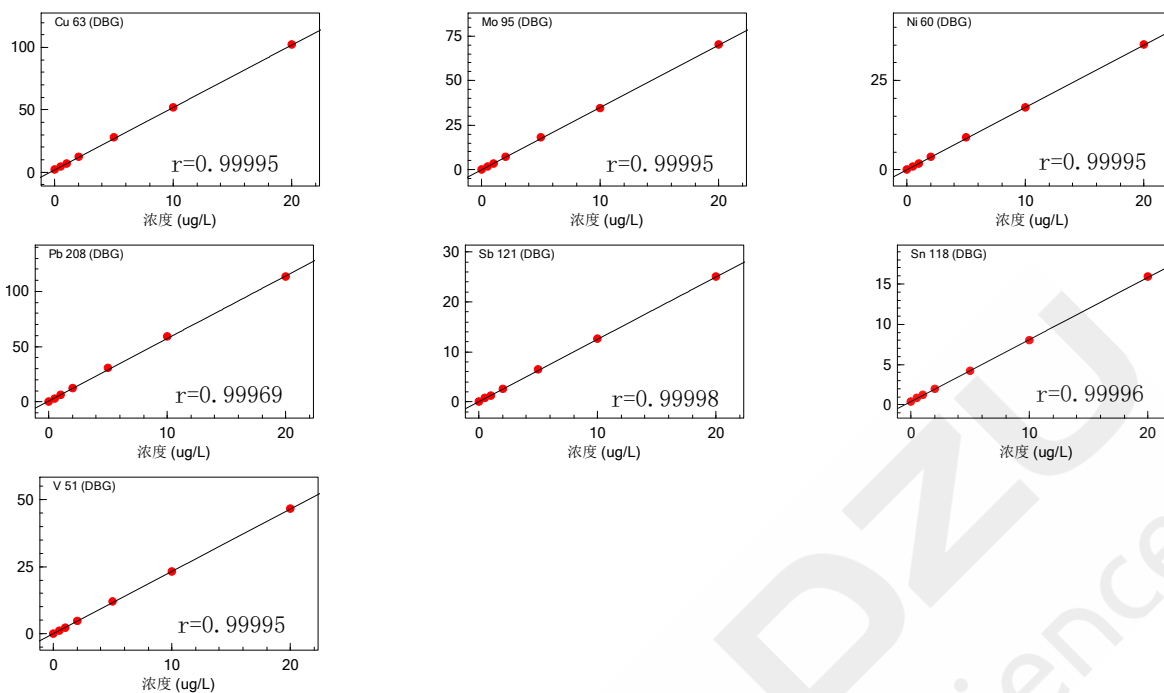


图 1. 分析元素标准曲线

表 3. 方法检出限及定量限

元素	内标元素	方法检出限 ($\mu\text{g/L}$)	方法定量限 ($\mu\text{g/L}$)
^{27}Al	^{45}Sc	0.5	1.4
^{75}As	^{89}Y	0.004	0.01
^{137}Ba	^{159}Tb	0.006	0.02
^{111}Cd	^{103}Rh	0.002	0.005
^{59}Co	^{45}Sc	0.003	0.001
^{52}Cr	^{45}Sc	0.03	0.1
^{63}Cu	^{89}Y	0.07	0.2
^{95}Mo	^{89}Y	0.06	0.2
^{60}Ni	^{89}Y	0.01	0.04
^{208}Pb	^{175}Lu	0.004	0.01
^{121}Sb	^{103}Rh	0.005	0.02
^{118}Sn	^{103}Rh	0.03	0.07
^{51}V	^{89}Y	0.002	0.007

2.2 样品测定结果及加标回收率

样品按照前处理程序处理后，使用内标法，在线内标测定，测定结果见表4、表5，平行样品加入的标液进行测试，所得的样品加标回收率为80.3%~115.0%。

表 4. 塑料类样品测定结果及加标回收率

元素	内标	样品分析结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	加标后结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)	RSD (n=3, %)
^{27}Al	^{45}Sc	1.91	4.00	5.12	80.3	4.52
^{75}As	^{89}Y	N.D.	4.00	3.66	91.5	0.99

¹³⁷ Ba	¹⁵⁹ Tb	4.47	4.00	7.88	85.3	1.47
¹¹¹ Cd	¹⁰³ Rh	0.038	4.00	4.20	104.1	2.62
⁵⁹ Co	⁴⁵ Sc	N.D.	4.00	3.70	92.5	1.55
⁵² Cr	⁴⁵ Sc	0.013	4.00	3.54	88.2	2.70
⁶³ Cu	⁸⁹ Y	2.05	4.00	6.42	109.3	4.86
⁹⁵ Mo	⁸⁹ Y	N.D.	4.00	4.20	105.0	4.03
⁶⁰ Ni	⁸⁹ Y	0.49	4.00	4.04	88.8	4.11
²⁰⁸ Pb	¹⁷⁵ Lu	0.52	4.00	4.31	94.8	1.61
¹²¹ Sb	¹⁰³ Rh	N.D.	4.00	4.19	104.8	2.24
¹¹⁸ Sn	¹⁰³ Rh	N.D.	4.00	3.60	90.0	3.27
⁵¹ V	⁸⁹ Y	N.D.	4.00	4.16	104.0	4.97

表 5. 玻璃类样品测定结果及加标回收率

元素	内标	样品分析结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	加标后结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)	RSD (n=3, %)
²⁷ Al	⁴⁵ Sc	7.31	4.00	11.6	107.3	3.84
⁷⁵ As	⁸⁹ Y	2.12	4.00	6.72	115.0	0.50
¹³⁷ Ba	¹⁵⁹ Tb	N.D.	4.00	3.70	92.5	2.07
¹¹¹ Cd	¹⁰³ Rh	N.D.	4.00	4.07	101.8	0.73
⁵⁹ Co	⁴⁵ Sc	N.D.	4.00	4.23	105.8	2.85
⁵² Cr	⁴⁵ Sc	N.D.	4.00	3.95	98.8	2.88
⁶³ Cu	⁸⁹ Y	3.88	4.00	8.31	110.8	2.52
⁹⁵ Mo	⁸⁹ Y	0.054	4.00	4.31	106.4	1.47
⁶⁰ Ni	⁸⁹ Y	4.08	4.00	8.17	102.2	2.71
²⁰⁸ Pb	¹⁷⁵ Lu	3.68	4.00	7.92	106.0	0.59
¹²¹ Sb	¹⁰³ Rh	N.D.	4.00	3.61	90.3	3.10
¹¹⁸ Sn	¹⁰³ Rh	N.D.	4.00	3.22	80.5	2.48
⁵¹ V	⁸⁹ Y	N.D.	4.00	3.83	95.8	1.80

注：N.D.表示未检出。

3. 结论

参考《中国药典》4214<药包材元素杂质测定法>，使用岛津ICPMS-2030系列电感耦合等离子体质谱仪对塑料类及弹性类、玻璃类的药包材中的杂质元素浸出量钡、铜、镉、铅、锡、铬、砷、铝、锑、钴、镍、钒进行测定。实验结果表明，该方法灵敏度高，准确度高，线性相关系数 $r > 0.99969$ ，回收率在80.3%~115.0%，RSD<5.0% (n=3)，能够科学有效的对药包材元素杂质总量供试液测定起到指导作用。

ICP-MS 法测定药包材的元素杂质总量

摘要: 药品包装容器及组件在生产加工的过程中因原材料引入、工艺残留的有害元素杂质可能影响药品质量和安全, 因此对其进行控制是非常有必要的。参考《中国药典》4214<药包材元素杂质测定法>使用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2030 系列对塑料类、含纸类药品包装容器及组件进行了元素杂质总量的测定。该方法操作简单, 准确度高, 能够科学有效的对药包材元素杂质总量测定起到指导作用。

关键词: ICPMS-2030 系列 药品包装容器 元素杂质

技术特点:

- ❖ 分别建立了塑料类和含纸类药包材元素杂质的分析方法。
- ❖ ICP-MS测试方法检出限低, 可很好的满足药包材元素杂质的测试需求。

1. 实验部分

1.1 仪器

ICPMS-2030 系列电感耦合等离子质谱仪

1.2 分析条件

ICPMS-2030 系列分析条件见表 1。

表 1. ICPMS-2030 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	旋流雾室	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 实验室器皿及试剂

实验所用器皿均使用硝酸溶液 (1+1) 浸泡24小时后, 用去离子水冲洗, 干燥备用; 实验用硝酸为优级纯; 实验用水为去离子水。

多元素标准溶液 (100 µg/mL)。

1.4 样品前处理

将塑料类和含纸类供试品剪碎至 2 mm×2 mm 大小左右, 精密称量至 0.2 g, 置于微波消解罐中, 加入 6 mL 硝酸和 2 mL 30 %的过氧化氢。其中塑料类的供试品置于微波消解罐旋紧, 静置过夜; 含纸类的供试品置于微波消解罐旋紧, 在 100 °C条件下预消解 1 小时。然后将两类供试品按照表 2 的升温程序进

行消解。消解完全后，将消解液赶酸至约 1 mL。用 2%硝酸转移至 25 mL 容量瓶中，定容至刻度，摇匀。用 0.45 μm 微孔滤膜过滤后进行测试。同法制备空白溶液。

表 2. 微波消解程序

步骤	控制温度(°C)	升温时间(min)	恒温时间(min)
1	80	15	15
2	120	10	10
3	150	8	5
4	190	10	30

2. 结果与讨论

2.1 标准曲线和检出限

以 2% HNO_3 为介质配制钡、铜、镉、铅、锡、铬、砷、铝、锑、钴、镍、钒、钼 0 $\mu\text{g/L}$ ~20 $\mu\text{g/L}$ 混合标准溶液于 25mL 容量瓶中，浓度如表 3 所示。内标元素为如表所示，配制浓度为 200 $\mu\text{g/L}$ 。

连续测定 7 次空白样品，计算标准偏差，以 3 倍标准偏差对应浓度计算检出限，以 10 倍标准偏差对应浓度计算定量限，按照样品称样量 0.2 g，定容体积 25 mL，计算得到该方法的检出限和定量限。结果如表 4 所示。

表 3. 标准溶液浓度及分析质量数

元素	内标	标准曲线浓度($\mu\text{g/L}$)						
		STD1	STD2	STD3	STD4	STD5	STD6	STD7
^{27}Al	^{45}Sc	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{75}As	^{89}Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{137}Ba	^{159}Tb	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{111}Cd	^{103}Rh	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{59}Co	^{45}Sc	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{52}Cr	^{45}Sc	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{63}Cu	^{45}Sc	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{95}Mo	^{89}Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{60}Ni	^{89}Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{208}Pb	^{175}Lu	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{121}Sb	^{103}Rh	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{118}Sn	^{103}Rh	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0
^{51}V	^{89}Y	0	0.50	1.00	2.00	5.00	10.0	20.0

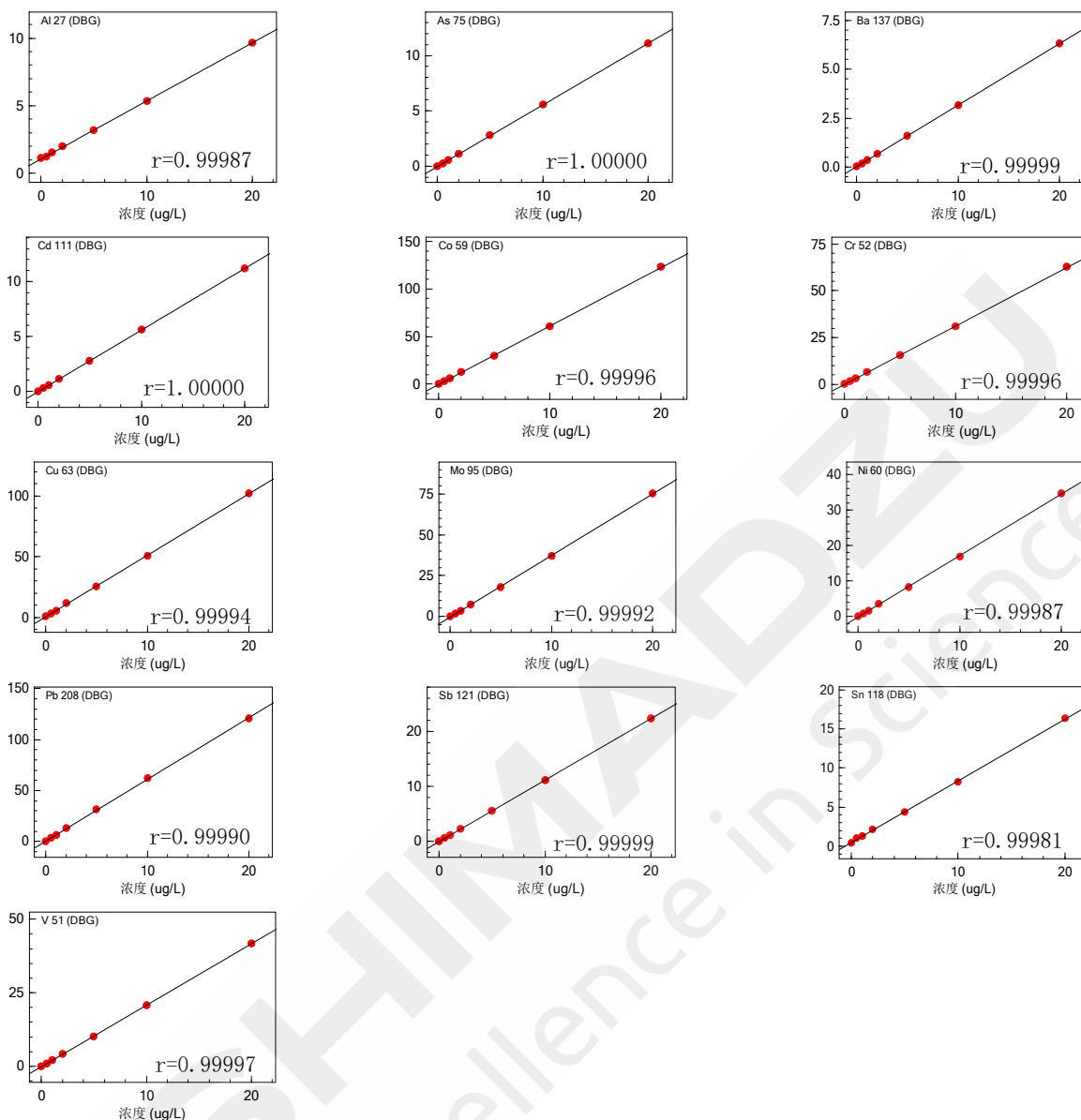


图 1. 分析元素标准曲线

表 4. 方法检出限及定量限

元素	内标元素	方法检出限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	方法定量限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
²⁷ Al	⁴⁵ Sc	69.9	233
⁷⁵ As	⁸⁹ Y	0.8	2.7
¹³⁷ Ba	¹⁰³ Rh	1.6	5.4
¹¹¹ Cd	¹⁰³ Rh	0.4	1.4
⁵⁹ Co	⁴⁵ Sc	0.5	1.5
⁵² Cr	⁴⁵ Sc	1.3	4.3
⁶³ Cu	⁴⁵ Sc	3.4	11.4
⁹⁵ Mo	⁸⁹ Y	4.5	14.9
⁶⁰ Ni	⁸⁹ Y	1.6	5.3
²⁰⁸ Pb	¹⁷⁵ Lu	1.3	4.3

¹²¹ Sb	¹⁰³ Rh	0.8	2.6
¹¹⁸ Sn	¹⁰³ Rh	6.1	18.4
⁵¹ V	¹⁷⁵ Lu	0.3	1.0

2.2 样品测定结果及加标回收率

样品按照前处理程序处理后,使用内标法测定,测定结果见表5、表6,平行样品加入一定浓度的标液进行测试,所得的样品加标回收率为84.8%~112.2%。

表 5. 塑料类样品测定结果及加标回收率

元素	内标	分析结果 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	加标量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	加标后结果 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	加标回收率 (%)	RSD (n=3, %)
²⁷ Al	⁴⁵ Sc	321	500	745	84.8	4.05
⁷⁵ As	⁸⁹ Y	10.4	500	441	86.2	2.55
¹³⁷ Ba	¹⁵⁹ Tb	436	500	928	98.2	3.26
¹¹¹ Cd	¹⁰³ Rh	17.3	500	465	89.6	0.07
⁵⁹ Co	⁴⁵ Sc	16.0	500	539	104.6	1.97
⁵² Cr	⁴⁵ Sc	54.1	500	57	103.4	2.56
⁶³ Cu	⁴⁵ Sc	113	500	562	89.9	2.94
⁹⁵ Mo	⁸⁹ Y	28.0	500	536	101.7	0.47
⁶⁰ Ni	⁸⁹ Y	9.1	500	521	102.4	2.74
²⁰⁸ Pb	¹⁷⁵ Lu	639	500	1148	101.8	0.99
¹²¹ Sb	¹⁰³ Rh	10.7	500	496	97.1	3.86
¹¹⁸ Sn	¹⁰³ Rh	94.5	500	570	95.1	1.47
⁵¹ V	⁸⁹ Y	7.9	500	524	103.2	1.93

表 6. 含纸类样品测定结果及加标回收率

元素	内标	分析结果 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	加标量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	加标后结果 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	加标回收率 (%)	RSD (n=3, %)
²⁷ Al	⁴⁵ Sc	1374	500	1812	87.5	4.47
⁷⁵ As	⁸⁹ Y	9.4	500	445	87.1	4.69
¹³⁷ Ba	¹⁰³ Rh	456	500	952	99.2	2.69
¹¹¹ Cd	¹⁰³ Rh	4.2	500	471	93.4	3.73
⁵⁹ Co	⁴⁵ Sc	17.8	500	524	101.2	4.11
⁵² Cr	⁴⁵ Sc	117	500	631	102.9	3.48
⁶³ Cu	⁴⁵ Sc	141	500	585	88.7	3.04
⁹⁵ Mo	⁸⁹ Y	29.9	500	522	98.5	1.77
⁶⁰ Ni	⁸⁹ Y	16.0	500	534	103.6	3.17
²⁰⁸ Pb	¹⁷⁵ Lu	90.8	500	591	100.2	2.34
¹²¹ Sb	¹⁰³ Rh	86.0	500	539	90.5	2.57
¹¹⁸ Sn	¹⁰³ Rh	660	500	1221	112.2	2.67
⁵¹ V	⁸⁹ Y	16.0	500	534	103.5	2.73

3. 结论

参考《中国药典》4214<药包材元素杂质测定法>，使用岛津ICPMS-2030系列电感耦合等离子体质谱仪对塑料类及含纸类的药包材中的杂质元素总量钡、铜、镉、铅、锡、铬、砷、铝、锑、钴、镍、钒等元素进行测定。实验结果表明，该方法灵敏度高，准确度高，线性相关系数 $r>0.99987$ ，回收率在84.8%~112.2%，RSD<5.0%(n=3)，能够科学有效的对药包材元素杂质总量测定起到指导作用。



SHIMADZU
Excellence in Science

橡胶密封件表面硅油量测定

傅立叶变换红外光谱法测定橡胶密封件表面硅油含量

摘要：橡胶密封件需要硅化处理以增加润滑性，使其在贮存及运输过程中减少因摩擦产生的微粒，便于分装和压塞。硅油是一种使用广泛、性能优良的橡胶密封件润滑剂，最常用的是二甲基硅油。本文使用 IRXross 透射法测定橡胶密封件表面硅油红外谱图，二甲基硅油在 $(1260 \pm 10) \text{ cm}^{-1}$ 具有明显的特征吸收峰，利用特征峰校正峰高和浓度建立标准曲线，对未知样品进行含量测定。该方法可准确定量，对橡胶密封件表面硅油含量控制可起到指导作用。

关键词：红外光谱仪 透射法 密封件 二甲基硅油 液体池 含量

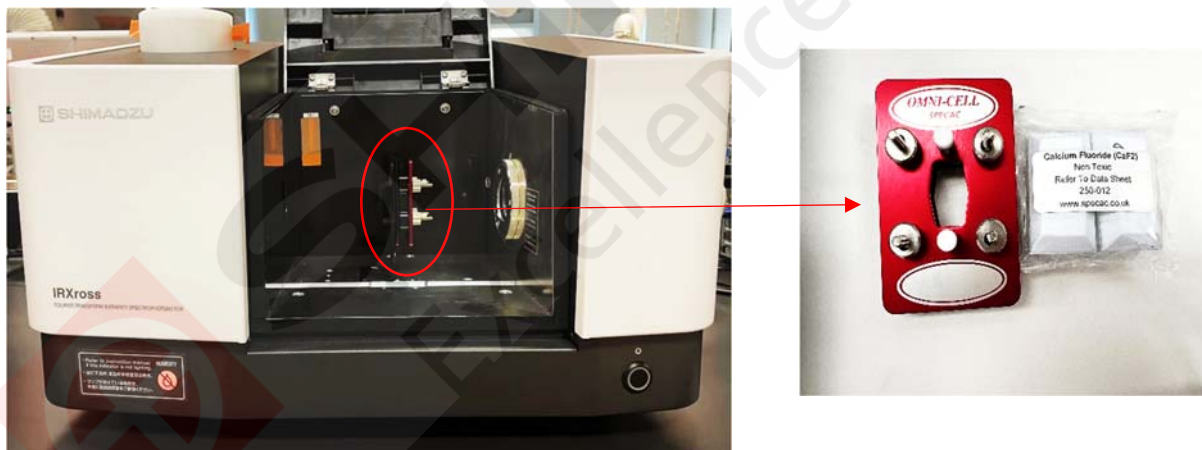
技术特点：

- ❖ 使用异丙醇提取橡胶密封件表面硅油，蒸干后使用环己烷溶解，标准曲线法定量测试
- ❖ 使用红外透射法及液体池附件分析橡胶密封件表面硅油含量，测试结果准确度高

1. 实验部分

1.1 仪器

傅立叶变换红外光谱仪 IRXross、液体池附件、旋转蒸发仪。



傅立叶变换红外光谱仪 IRXross (PN: 206-37000-58) +液体池附件 (PN: GS01140)

1.2 分析条件

波数范围：1400~1000 cm^{-1}

分辨率：4 cm^{-1}

测试方式：吸光度

液体池厚度：0.2 mm

扫描次数：20

变迹函数：Happ-Genzel

液体池窗片：CaF₂

1.3 二甲基硅油红外图谱

取二甲基硅油 0.25 g 置 25 mL 容量瓶中，用环己烷溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品，并注入液体池，封口。以环己烷为背景进行扫描，在 1400-1000 cm^{-1} 范围内扫描对照品，得到二甲基硅油红外图谱。

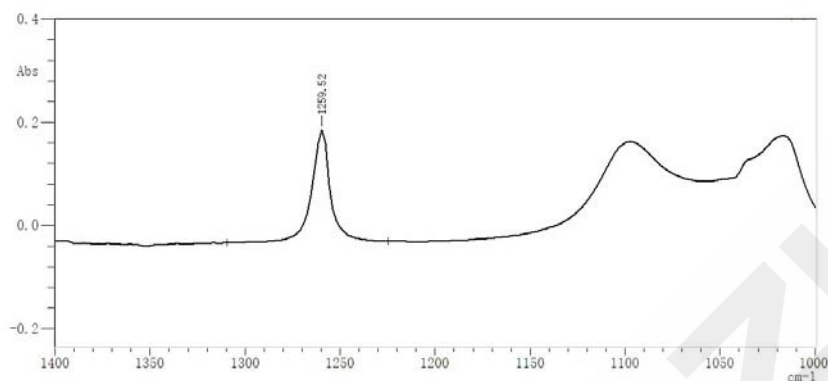


图 1. 二甲基硅油红外光谱图 (1400-1000 cm^{-1} 范围内)

1.4 样品分析

取密封橡胶件 19 个 (总表面积约 200 cm^2)，加入 84 mL 的异丙醇 (按照表面积与异丙醇体积 2.5 cm^2/mL 比例加入异丙醇)，浸泡五分钟，振摇，将溶液转移至圆底烧瓶中，橡胶密封件用 20 mL 异丙醇荡洗，洗液合并至圆底烧瓶中，于 65 $^{\circ}\text{C}$ 水浴旋转蒸干，加环己烷适量溶解，转移至 5 mL 量瓶中，用环己烷稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。同法制备空白溶液。

精确称取不同质量的二甲基硅油 (运动黏度 300~1000 mm^2/s)，置 25 mL 容量瓶中，用环己烷溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液适量，用环己烷定量稀释制成每 1 mL 分别约含 0.3 mg、0.5 mg、1.0 mg、2.0 mg、4.0 mg 和 10.0 mg 的溶液，作为对照品溶液。

按照透射法测定，将对照品溶液及供试品溶液注入液体池，封口。以环己烷为背景进行扫描，在 1400~1000 cm^{-1} 范围内扫描对照品溶液及供试品溶液的红外光谱，根据校正峰高与二甲基硅油浓度建立标准曲线。

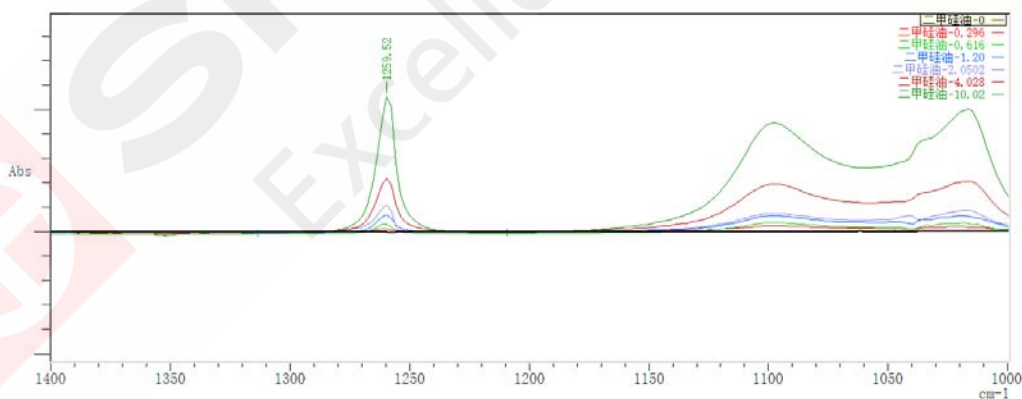


图 2. 不同浓度二甲基硅油定量特征峰

2. 测试结果

2.1 二甲基硅油校准曲线

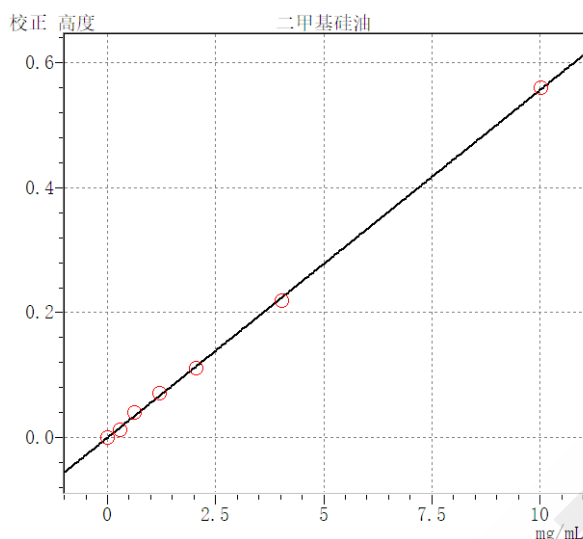


图 3. 二甲基硅油标准曲线图

二甲基硅油在 0~10 mg/mL 范围内的和校正峰高做校准曲线，线性良好， $r=1.0000$ 。

2.2 密封橡胶件表面硅油含量测试结果

表 1. 密封橡胶件表面硅油测试结果

测定次数	二甲基硅油含量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
第一次	21.49
第二次	21.75
第三次	21.89
平均值	21.71
RSD (%)	0.60

使用傅立叶变换红外光谱法独立的三次测定橡胶密封件表面硅油含量，定量二甲基硅油结果中，相邻两次测定结果之差分别为 $0.26 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $0.14 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，三次测定结果极差为 $0.40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，满足测试需求。

橡胶密封件表面硅油测试结果平均值为 $21.71 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，三次测试结果相对标准偏差 $\text{RSD}=0.60\%$ ，测试精密度好。

2.3 密封橡胶件表面硅油含量加标回收测试结果

表 2. 密封橡胶件表面硅油加标回收测试结果

测定次数	以标准曲线求出的供试品溶液中硅油浓度 (mg/ml)	加入 2mg/mL 后以标准曲线求出的加标样品中硅油浓度 (mg/ml)	加标回收率 (%)
第一次	2.922	4.630	85.4
第二次	2.949	4.689	87.0
第三次	2.964	4.742	88.9
平均值	2.945	4.687	87.1

根据样品的含量，加入浓度 2 mg/mL 的二甲基硅油标准品，按照供试品溶液的制备进行处理，得到加标后的样品溶液，上机测试三次，加标回收率分别为： 85.4% 、 87.0% 、 88.9% ，得到平均值为 87.1% ，加标回收率良好。

3. 结论

本文使用岛津傅立叶变换红外光谱仪及液体池附件分析了橡胶密封件表面硅油含量，样品进行异丙醇浸泡并旋转蒸干，RSD 为 0.60%，加标回收率为 87.1%，分析测试精密度满足测试需求，适用于橡胶密封件表面硅油含量的测定。



预灌封注射器钨溶出量测定

ICP-MS 测定预灌封注射器中钨的溶出量

摘要: 本文参考参照《中国药典》通则 4226 《预灌封注射器钨溶出量测定法》和 ISO 标准《Glass syringes-Determination of extractable tungsten》(ISO 3749:2022), 分别用超纯水和 0.01mol/L 氢氧化钠浸提相应预灌封注射器, 使用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测定溶出钨的含量, 该方法操作简单, 准确度高, 适用于预灌封注射器中钨的残留测定。

关键词: ICP-MS 预灌封注射器 钨溶出

技术特点:

- ❖ ICPMS-2030 系列采用微型炬管、Eco 模式和工业氩气, 大幅度减少实验室的运行成本。
- ❖ 使用 0.01mol/L 氢氧化钠作为清洗液, 降低记忆效应对结果的影响。

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 分析条件

仪器分析条件见表1所示。

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 锥	铜锥	截 取 锥	镍锥
采 样 深 度	6.0 mm	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. 样品前处理

第一法浸提: 将预灌封注射器吸入纯水至公称容量 (5mL), 注意不要吸入空气, 垂直 (尖端朝下) 放置在架子上, 置于 75°C±5°C的超声波水浴中, 在 45kHz, 功率为 20W/L 条件下, 浸提 1 小时。取出, 将浸提液转移至样品管中, 合并冲洗液至同一样品管中, 重复操作两次, 完成第一次浸提。重复以上操作, 进行第二次浸提, 合并浸提液, 即得供试品溶液。

第二法浸提: 以“0.01mol/L 氢氧化钠溶液”为浸提介质和冲洗液, 以“121°C±2°C (高压蒸汽灭菌器), 提取 1 小时”为浸提条件, 照第一法操作进行浸提, 制备供试品溶液。用 0.01mol/L 氢氧化钠溶液稀释 5 倍后摇匀, 待测。

3. 结果与讨论

3.1 标液曲线

分别使用超纯水和 0.01mol/L 氢氧化钠溶液配制钨元素标准曲线, 根据样品含量配制合适浓度的曲线, 其中超纯水配制的标准溶液浓度分别为 0 μg/L、0.5 μg/L、1 μg/L、2 μg/L、5 μg/L、10 μg/L、20 μg/L、50 μg/L; 0.01mol/L 氢氧化钠溶液配制的标准溶液浓度分别为 0 μg/L、0.5 μg/L、1 μg/L、2 μg/L、10 μg/L、20 μg/L、50 μg/L。钨元素的标准曲线见图 1、图 2, 相关系数分别为 0.99996 和 0.99997。

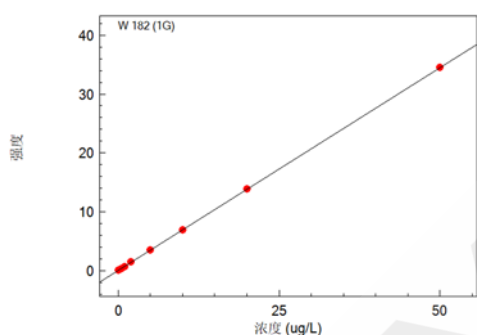


图 1 超纯水基体钨元素标准曲线

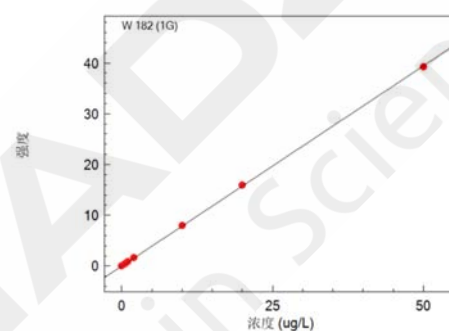


图 2 NaOH 基体钨元素标准曲线

3.2 检出限考察

使用样品空白溶液测定 11 次, 分别以浓度的 3 倍和 10 倍标准偏差 (SD) 计算检出限和定量限。结果见下表 2 所示。

表 2 检出限

元素	方法	检出限 (μg/L)	定量限 (μg/L)
W	第一法	0.005	0.017
	第二法	0.004	0.013

3.3 样品分析结果

依次分析水基体的标准曲线和对应的浸提样品, 并做加标回收试验; 分析 0.01mol/L 氢氧化钠基体的标准曲线和对应的浸提样品, 并做加标回收试验。分析结果见表 3、4 所示。测定过程中采用 0.01mol/L 氢氧化钠溶液作为清洗液; 采用 250 μg/L 的 Bi 溶液作为内标, 通过内标组件在线添加。

表 3 超纯水浸提结果

样品	超纯水浸提				
	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	RSD(%) (n=3)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	加标后结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)
样品 1	3.50	2.22	10.0	13.7	102
样品 2	8.11	3.40	10.0	17.6	94.9

表 4 0.01mol/L 氢氧化钠浸提结果

样品	0.01mol/L 氢氧化钠浸提						
	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	RSD(%) (n=3)	稀释 倍数	样品含量 ($\mu\text{g/L}$)	加标量 ($\mu\text{g/L}$)	加标后结果 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)
样品 3	15.4	3.09	5	77.0	10.0	26.3	109
样品 4	12.3	4.93	5	61.5	10.0	22.0	97.0

4. 结论

分别用超纯水和 0.01mol/L 氢氧化钠浸提相应的预灌封注射器，使用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测定溶出钨的含量。该方法检出限低，灵敏度高，准确度好，操作简便快捷，适合预灌封注射器溶出钨的测试。

金属涂料涂层双酚A单体浸出量测定

LC-MS/MS 测定金属涂层包材双酚 A 单体迁移量

摘要：本文使用岛津三重四极杆液质联用仪测定金属涂料涂层双酚 A 单体迁移量。在 1~100 ng/mL 浓度范围内线性关系良好，相关系数大于 0.99，检出限为 0.21 ng/mL，定量限为 0.62 ng/mL。10 ng/mL 标准品溶液连续进样 6 针，峰面积 RSD 为 2.63%。三个浓度水平的加标回收率在 86.13~97.89%之间。该方法灵敏度高，重复性好，能够有效的测定金属涂层包材双酚 A 单体的迁移量。

关键词：双酚A 金属涂层包材 液质联用法

技术特点：

- ❖ 分析速度快，5 分钟即可完成对金属涂层包材双酚 A 迁移量的测定。
- ❖ 灵敏度高，定量限可达 0.62 ng/mL。

1. 实验部分

1.1 仪器

本实验采用岛津超高效液相色谱仪 LC-40 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8045 联用系统，配置信息如下：

系统控制器	: CBM-40	脱气机	: DGU-405
输液泵	: LC-40B XR	柱温箱	: CTO-40S
自动进样器	: SIL-40C XR	质谱仪	: LCMS-8045
色谱工作站	: Labsolutions Ver. 5.118		

1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱	: Shim-pack Scepter C18-120 (100 mm x 2.1 mm I.D., 1.9 μm, 岛津(上海)实验器材有限公司, P/N:227-31-12-05)		
流动相	: 甲醇:水:氨水= (70:30:0.1) ;		
进样体积	: 3 μL	柱温	: 30°C
流速	: 0.2 mL/min	洗针液	: 甲醇/水=1:1 (v:v)
洗脱方式	: 等度洗脱。		

质谱条件

离子化模式	: ESI (-)	雾化气流速	: 2.0 L/min
接口电压	: 3.0 kV	干燥气流速	: 10 L/min
接口温度	: 300°C	加热气流速	: 10 L/min
加热块温度	: 350°C	D L 温度	: 200°C

表 1. MRM 参数

No.	中文名	CAS. No.	前体离子	产物离子	Q1 Pre (V)	CE	Q3 Pre (V)
1	双酚 A (BPA)	80-05-7	227.0	212.00*	10	18	20
				133.10	10	25	24

*代表定量离子对。

1.3 标准品溶液配制

取双酚A对照品适量，用甲醇溶解，溶解并配制成浓度为1 mg/mL的标准储备液。取双酚A标准储备液适量，用50%乙醇稀释成双酚A标准工作液1 ng/mL、10 ng/mL、20 ng/mL、50 ng/mL、80 ng/mL、100 ng/mL，待上机。

1.4 样品前处理

取试样平整部分，切成约3 cm×0.3 cm或更小的块，置于玻璃容器中，按表面积/体积为3 cm²/mL的比例加水，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次。然后加同体积70%乙醇，密闭，在70 °C±2 °C下浸提24 h，取出放冷至室温，将试样与液体分离，作为供试液。另取同批水不加试样，同法操作，作为空白液。

2. 结果与讨论

2.1 BPA 标准溶液谱图

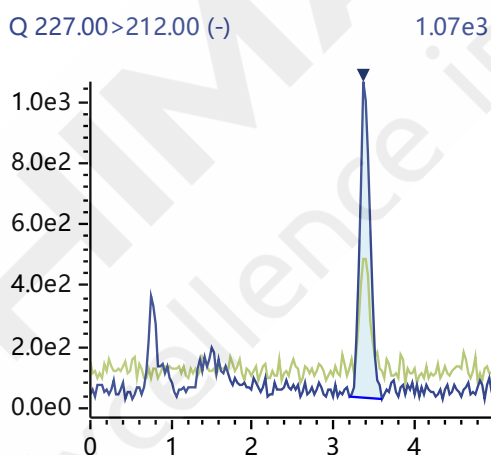


图 1. BPA 标准溶液 MRM 色谱图 (1 ng/mL)

2.2 校准曲线和检出限

按照1.3项下分析条件，标准系列溶液为1 ng/mL、10 ng/mL、20 ng/mL、50 ng/mL、80 ng/mL、100 ng/mL，按照浓度从低到高的顺序依次上机测定，以系列标准工作液中BPA的浓度为横坐标，以BPA的响应值为纵坐标，绘制校准曲线，如图2所示。BPA在校准曲线浓度范围内线性关系良好，相关系数 r 大于0.99，各校准点准确度在92.5%-108.5%之间。根据BPA最低浓度点标样数据，以3倍信噪比计算检出限，检出限及线性相关系数如表2所示。

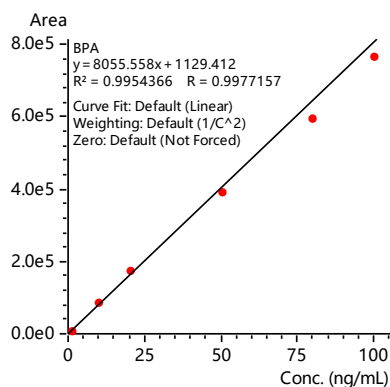


图 2. BPA 标准曲线

表 2. BPA 的校准曲线及检出限

化合物	校准曲线	相关系数 R	准确度%	检测限 (ng/mL)	定量限(ng/mL)
BPA	$Y = (8013.28)X + 1129.41$	0.9977	92.5%-108.5%	0.21	0.62

2.3 重复性实验

取10 ng/mL标准品溶液，连续进样6次，考察仪器的精密性，BPA的保留时间及峰面积的RSD为0.07%和2.63%。

2.4 样品含量测定

将带有金属涂层包材样品按照上述前处理方法进行处理，上机进行测定，样品以及空白液中BPA的MRM色谱图如图3,4所示。平行测定6份样品，BPA的含量为2.835 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，RSD为1.62%。

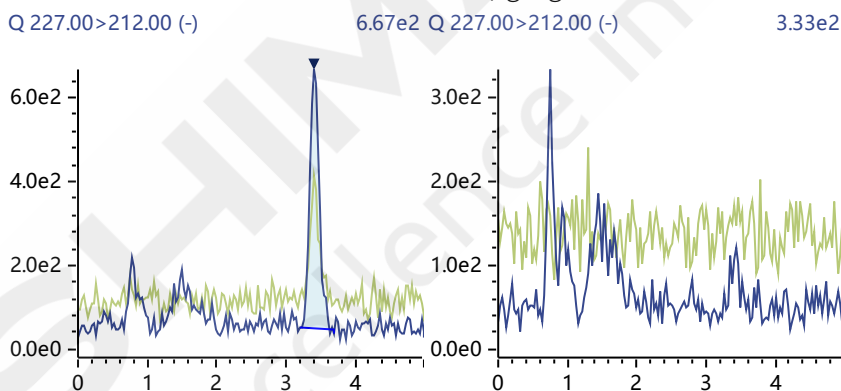


图 3. 样品中 BPA 的 MRM 色谱图

图 4. 空白液 BPA 的 MRM 色谱图

2.5 加标回收率

将带有金属涂层包材样品中分别按校准曲线低中高进行加标实验，三个加标含量分别为50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以及400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。按照1.4进行前处理，测定不同水平样品的加标回收率在86.13~97.89%范围内，RSD结果如表3所示。

表 3. 不同浓度水平 BPA 添加回收率结果 (n=3)

样品含量 $\mu\text{g}/\text{kg}$	样品含量 (加标后) $\mu\text{g}/\text{kg}$	加标含量 $\mu\text{g}/\text{kg}$	回收率%	RSD%
2.835	51.625	50	97.58	0.72
	88.970	100	86.13	2.06
	394.39	400	97.89	1.52

3. 结论

本文使用岛津三重四极杆液质联用仪测定金属涂层包材双酚 A 单体的迁移量。结果显示：对 BPA 标准品溶液进行重复性测试，BPA 的保留时间及峰面积的 RSD 为 0.07%和 2.63%；以外标法定量，其结果显示校准曲线相关系数大于 0.99；使用 10 ng/mL 标样数据，以 3 倍信噪比计算 BPA 方法检出限与定量限分别为 0.21 ng/mL 和 0.62 ng/mL。使用金属涂层包材，考察三个不同浓度水平加标回收以及 RSD，结果显示，三个不同水平的加标回收率在 86.13~97.89%之间；实验结果表明，该方法前处理简单，专属性强，能够满足金属涂层包材双酚 A 单体的含量测定需要，可为相关从业人员提供参考。



SHIMADZU
Excellence in Science

分析测试仪器客服热线电话: 800-810-0439
400-650-0439

本产品资料所宣传的内容,以本版本为准,资料中的试验数据除注明外均为本公司的试验数据。本资料所有信息仅供参考,如有变动恕不另行通知。

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
邮政编码: 610063 B座12层
电话: (028)8619-8421/8422 传真: (028)8619-8420

南京

南京市鼓楼区汉中路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

深圳市南山区粤海街道高新南七道18号高新技术产业园区R3-B座一楼
邮政编码: 518057
电话: (0755)8340-2852 传真: (0755)8389-3100

长沙

湖南省长沙市芙蓉区解放西路188号国金中心T1大楼3115室
邮政编码: 410005

香港

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

株式会社 岛津制作所

604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1
电话: 81(75)823-1111 传真: 81(75)811-3188
URL: <http://www.shimadzu.com>

本书中所记载的公司名称、产品服务名称及商标均为株式会社岛津制作所的注册商标或商标。本书中有未标明 TM 标志和 © 标志之处。
本书中所使用的其他公司的商号、商标的所有权非株式会社岛津制作所所有。