

# GC-MS/MS 法测定医用包装弹性体密封件 提取液中 12 种亚硝胺含量

GCMSMS-223

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

**关键词：** 弹性体密封件 亚硝胺 可提取物 GC-MS/MS

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

《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》中指出了弹性体密封件需要重点关注的物质，其中亚硝胺主要有 3 种：N-亚硝胺二乙胺 (N-nitrosodiethylamine, NDEA)、N-亚硝胺二甲胺 (N-nitrosodimethylamine, NDMA)、N-亚硝基吡咯烷 (N-nitrosopyrrolidine, NPYR)；美国药典 (USP42) 提出弹性体中可能存在的亚硝胺有 6 种：NDEA、NDMA、N-亚硝基二丁胺 (N-nitrosodibutylamine,

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

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

## ■ 实验部分

### 1.1 仪器

三重四极杆气质联用仪 GCMS-TQ8050 NX

### 1.2 分析条件

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

柱温程序：40°C (1 min)\_30°C /min\_130°C (2 min) \_2°C /min\_140°C \_40°C /min\_250°C (10 min)

载气控制方式：线速度 (36.7 cm/sec)

离子源温度：230°C

进样口温度：220°C

接口温度：250°C

进样方式：不分流

检测器电压：相对于调谐结果 +0.7 kV

进样量：1 μL

采集方式：MRM，化合物信息见表 1。

表 1 12 种亚硝胺化合物信息表

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

## ■ 样品前处理

样品前处理如图 1 所示：

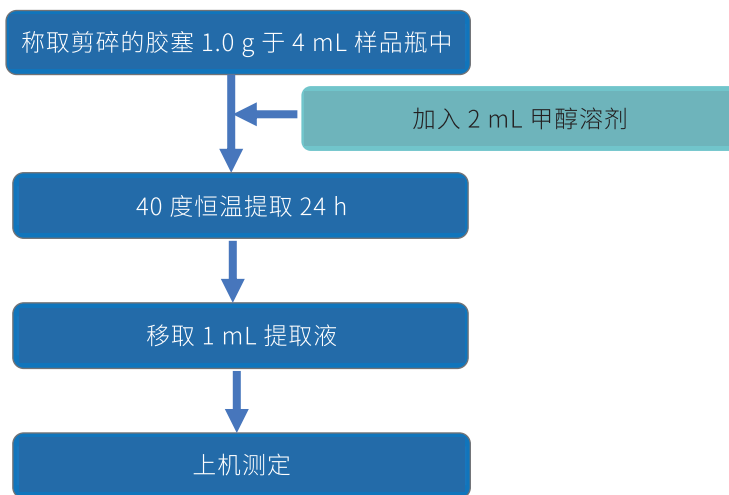


图 1 样品前处理流程图

## ■ 结果与讨论

### 3.1. 标准品色谱图

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

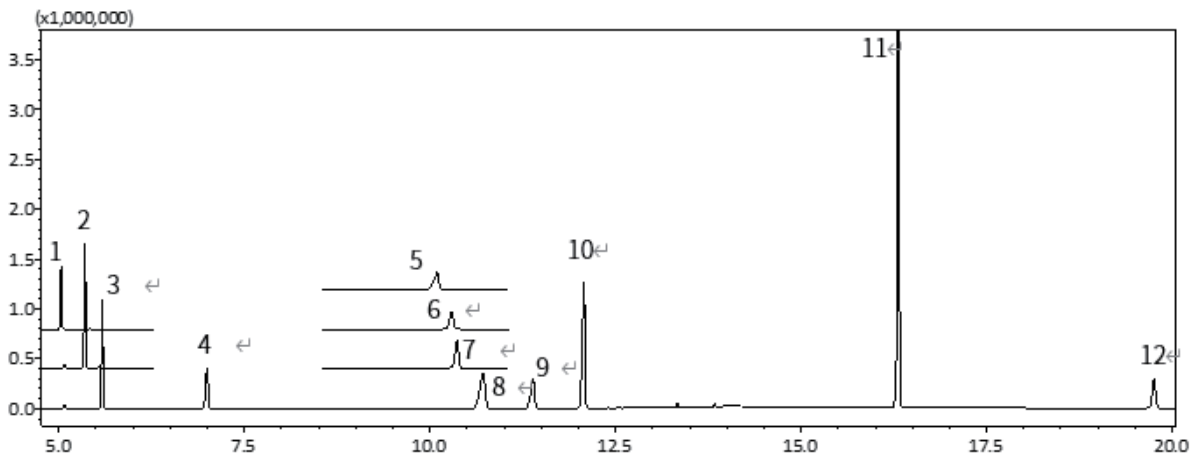
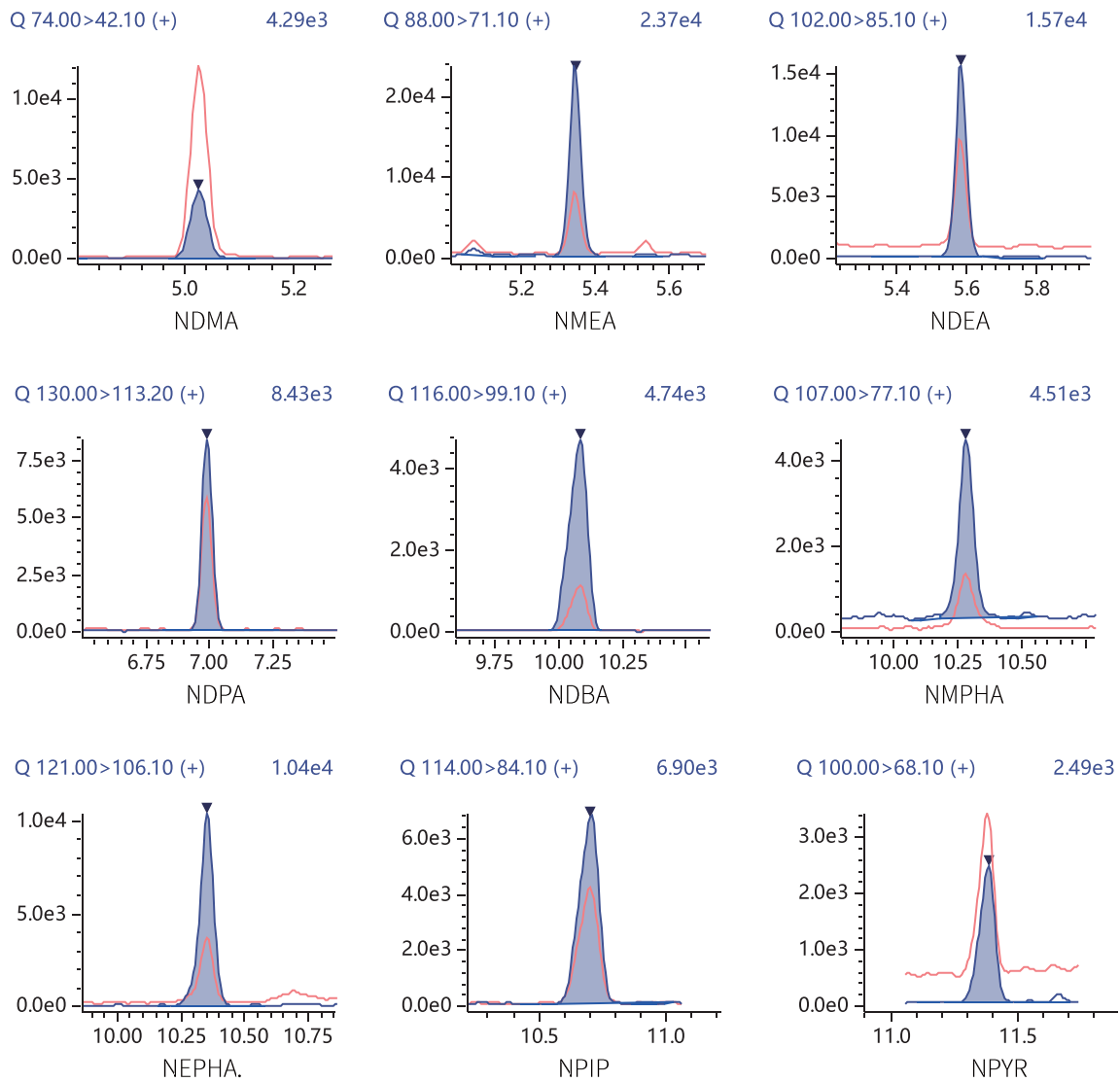


图2 12种亚硝胺化合物标准溶液色谱图 (100 ng/mL)



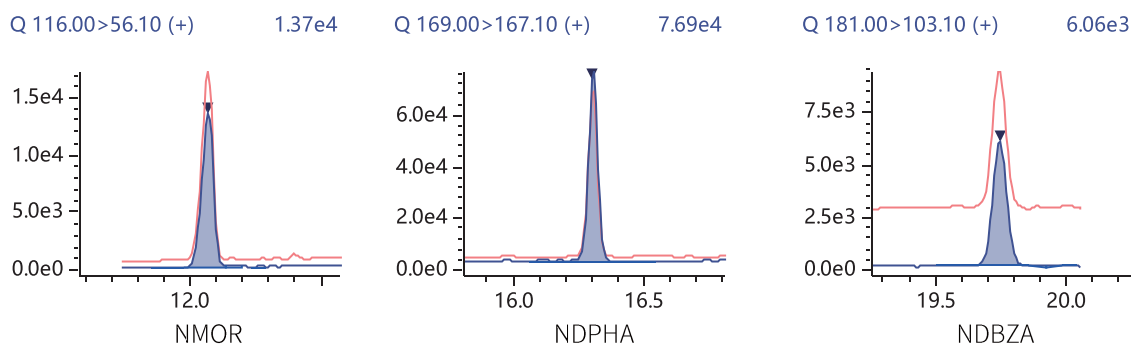


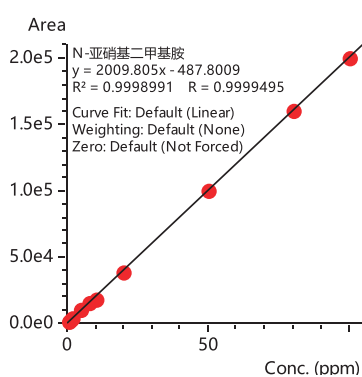
图3 亚硝胺质量色谱图 (1.0 ng/mL)

### 3.2 标准曲线及仪器检出限

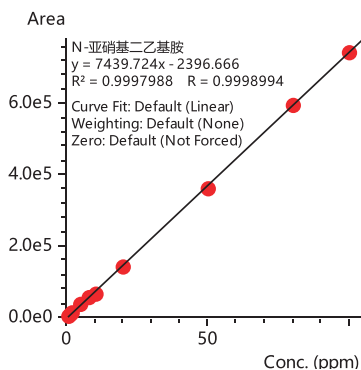
以甲醇为溶剂，配制亚硝胺标准溶液，浓度梯度为 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0、8.0、10、20、50、80、100 ng/mL，以浓度为横坐标，化合物峰面积为纵坐标绘制标准曲线，部分亚硝胺化合物标准曲线如图 2 所示。表 2 罗列了亚硝胺各组分的标准曲线回归方程的相关系数 (R) 和平均相对响应因子的相对标准偏差 (RRFRSD %)，以 3 倍信噪比计算仪器检出限 (MDL)，结果如表 2 所示。

表 2 标准曲线及仪器检出限

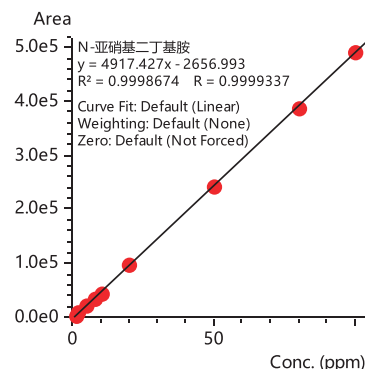
No.	化合物名称	相关系数 R	RRFRSD (%)	MDL (ng/mL)
1	NDMA	0.9999	3.78	0.01
2	NMEA	0.9998	5.11	0.01
3	NDEA	0.9998	5.14	0.02
4	NDPA	0.9999	6.63	0.01
5	NDBA	0.9999	9.30	0.02
6	NMPHA	0.9996	11.21	1.32
7	NEPHA	0.9996	11.60	0.03
8	NPIP	0.9999	3.21	0.02
9	NPYR	0.9999	3.20	0.04
10	NMOR	0.9999	3.56	0.01
11	NDPHA	0.9997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



NDMA



NDEA



NDBA

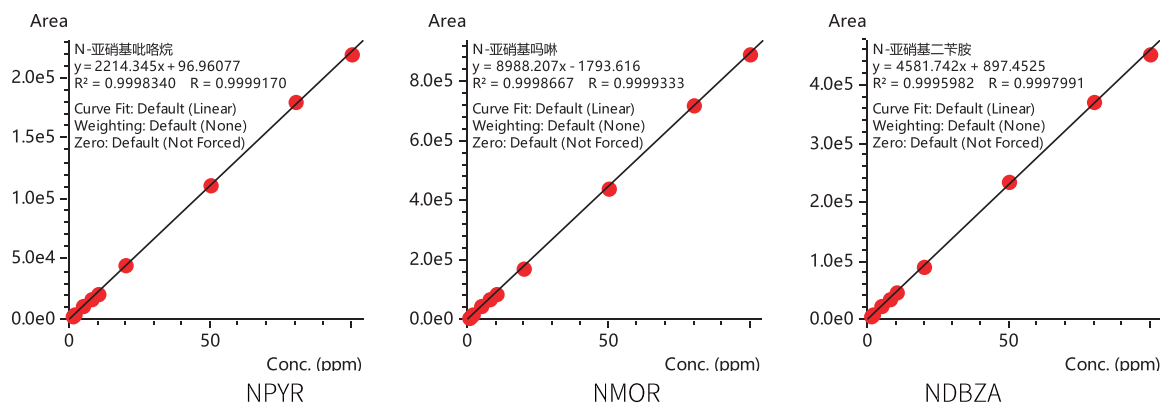


图 4 部分亚硝胺化合物标准曲线

### 3.3 重复性

取 1.0 ng/mL 的标准溶液，连续进样 6 针，考察重复性。结果见表 3。

表 3 峰面积重复性结果

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

### 3.4 实际样品分析

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

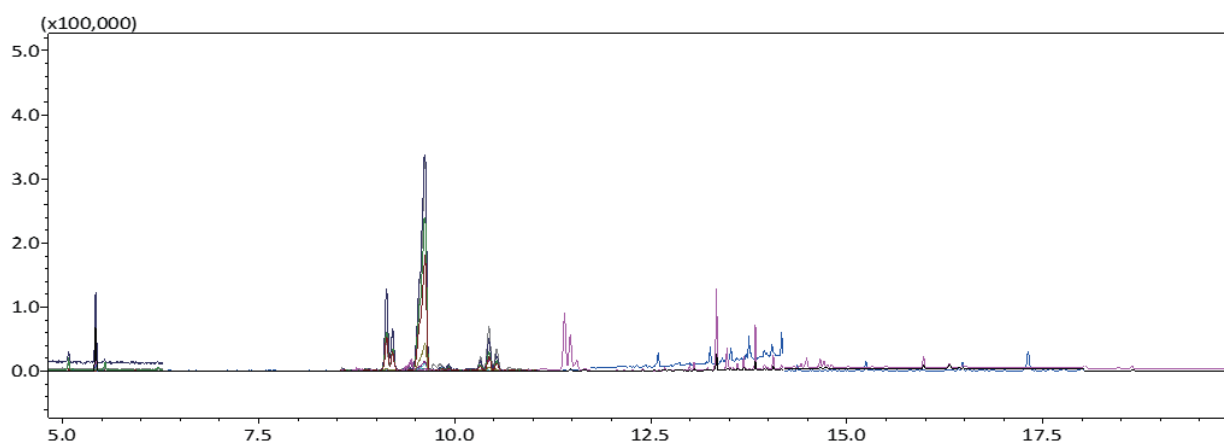


图 5 样品测试谱图

表 4 样品及回收率测试结果

No.	化合物名称	样品测试浓度 (ng/g)	加标测试浓度 (ng/g)	平均回收率 (%) (n=3)
1	NDMA	N.D.	5.91	118.2
			10.02	100.2
			18.38	91.9
2	NMEA	N.D.	5.94	118.7
			10.40	104.0
			18.54	92.7
3	NDEA	N.D.	5.98	119.6
			10.72	107.2
			18.90	94.5
4	NDPA	N.D.	5.82	116.3
			10.52	105.2
			19.13	95.6
5	NDBA	N.D.	5.19	103.9
			10.74	107.4
			19.80	99.0
6	NMPHA	2.17	7.34	103.4
			12.54	103.7
			22.80	103.1
7	NEPHA	N.D.	4.49	89.8
			9.52	95.2
			18.42	92.1
8	NPIP	N.D.	6.02	120.3
			10.42	104.2
			19.03	95.2

				5.08	101.7
9	NPYR	N.D.		10.25	102.5
				19.01	95.0
				6.72	118.8
10	NMOR	0.78		10.65	98.7
				19.01	91.2
				6.40	110.9
11	NDPHA	0.86		10.09	100.9
				18.71	93.5
				5.52	110.5
12	NDBZA	N.D.		9.81	98.1
				19.00	95.0

## ■ 结论

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

岛津应用云

