

# GCMS 法直接测定药品中 8 种甲磺酸酯类基因毒性物质

## GCMS-234

**摘要：**利用岛津 GCMS-QP2020 气质联用仪，建立了药品中八种磺酸酯类基因毒性物质的分析方法。结果表明，在 5~200  $\mu\text{g/L}$  浓度范围内各组分线性良好，线性相关系数 R 均在 0.9995 以上，方法检出限均小于 2.459  $\mu\text{g/L}$ 。对 20  $\mu\text{g/L}$  的八种磺酸酯类混合标准溶液进行重复实验，6 次平行进样，峰面积的相对标准偏差在 1.94~4.44%。加标浓度为 10  $\mu\text{g/g}$  时，平行试验 3 次，各组分的回收率在 77.03~112.79% 之间。该方法前处理简单、分析速度快、灵敏度高，满足气相色谱质谱法在基因毒物检测方面的需求。

**关键词：**气相色谱质谱法 磺酸酯 基因毒物

随着人们对健康的高度关注，用药安全成为大家的共识，其中药品中的基因毒物成为近年来研究的热点。磺酸酯类物质可与 DNA 发生烷基化反应，从而可能引发癌症，因此控制药物中该类基因毒性杂质的含量非常重要，欧洲医药评价署 (EMA) 发布了关于基因毒性杂质的最大摄入量为 1.5  $\mu\text{g/d}$ 。

目前因基因毒性物质的概念广泛，所含种类繁多，对于《欧洲药典》增补版 7.3 中采用顶空衍生化法检测药物中甲磺酸甲酯 (MMS)、甲磺酸乙酯 (EMS)、甲磺酸

异丙酯 (IMS)，甲磺酸酯基的存在可以使 C-O 键变得活泼，发生断裂后生成碳正离子而具有烷化作用。顶空衍生化操作简单，可以较好的排除复杂基质的干扰，但是如果药品中含有甲基、乙基、异丙基类物质，则该方法在衍生的过程中也可能有假阳性的衍生物产生，对测定造成干扰；本方法则提出了一种采用液体直接进样法分析药物中八种磺酸酯的气相色谱质谱法，该方法快速、有效，灵敏度能满足对微量基因毒物分析的需求。

## 实验部分

### 1.1 仪器

GCMS-QP2020 气相色谱质谱联用仪

### 1.2 分析条件

色谱柱：InterCap 35, 30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25  $\mu\text{m}$   
 柱温程序：50 $^{\circ}\text{C}$  (1 min)\_15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \_260 $^{\circ}\text{C}$  (5 min)  
 载气控制方式：恒线速度  
 线速度：47.2 cm/sec  
 进样方式：不分流

进样时间：1 min  
 离子化方式：EI  
 离子源温度：230 $^{\circ}\text{C}$   
 接口温度：280 $^{\circ}\text{C}$   
 采集模式：SIM 法 (采集参数见表 1)

表1 八种磺酸酯类化合物的SIM参数

No.	化合物	CAS 号	保留时间 (min)	定量离子	定性离子1	定性离子2
1	甲磺酸甲酯	66-27-3	5.050	80	79	65
2	甲磺酸乙酯	62-50-0	5.770	79	109	97
3	甲磺酸异丙酯	926-06-7	6.004	123	59	79
4	苯磺酸甲酯	80-18-2	10.494	77	141	172
5	苯磺酸乙酯	515-46-8	10.996	77	186	141
6	对甲苯磺酸甲酯	80-48-8	11.490	91	155	186
7	对甲苯磺酸乙酯	80-40-0	11.952	155	200	91
8	对甲苯磺酸异丙酯	2307-69-9	12.044	172	91	214

### 1.3 样品前处理

称取可溶于有机溶液药品 0.05 g 于离心管中, 准确加入 2 mL 乙酸乙酯, 充分震荡均匀, 超声萃取 10 min, 过 0.22  $\mu\text{m}$  有机滤膜后直接上 GCMS 分析。

## ■ 结果讨论

### 2.1 标准溶液色谱图

混标溶液的 TIC 图谱见图 1, SIM 模式 MC 图 (50  $\mu\text{g/L}$ ) 如图 2 所示。

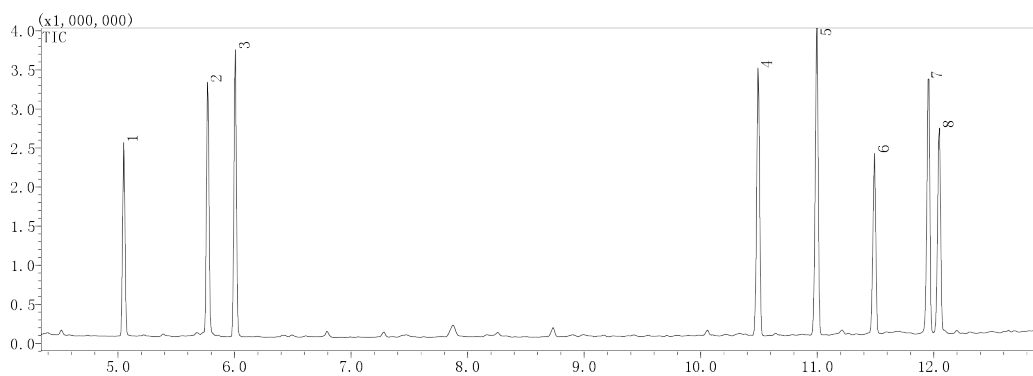
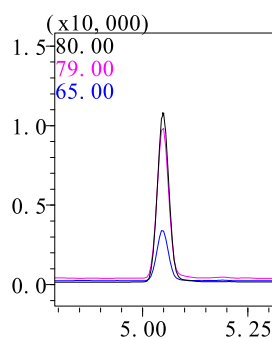
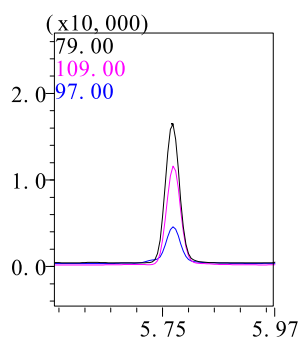


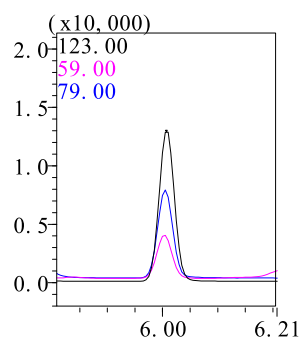
图1 八种磺酸酯标准品的TIC图(5  $\mu\text{g/mL}$ )



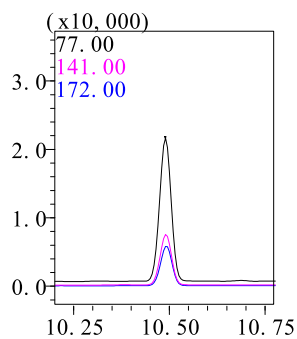
甲磺酸甲酯



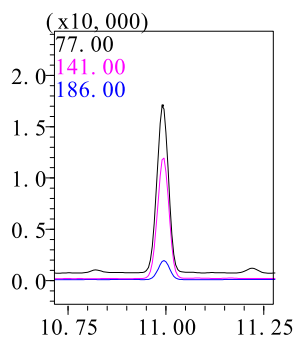
甲磺酸乙酯



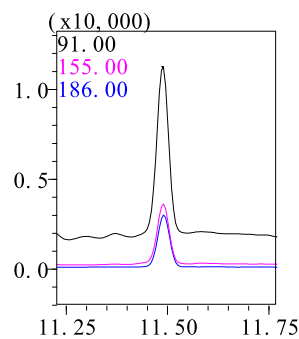
甲磺酸异丙酯



苯磺酸甲酯



苯磺酸乙酯



对甲苯磺酸甲酯

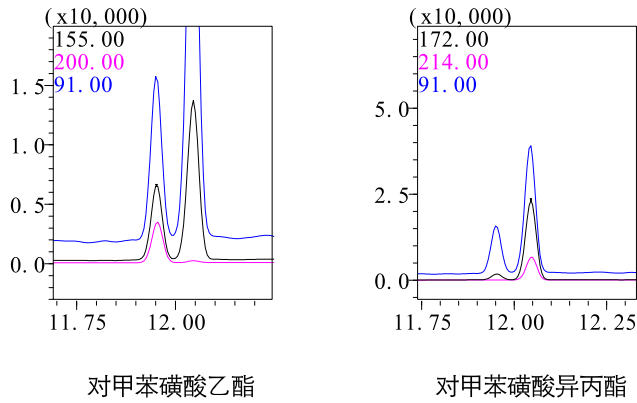
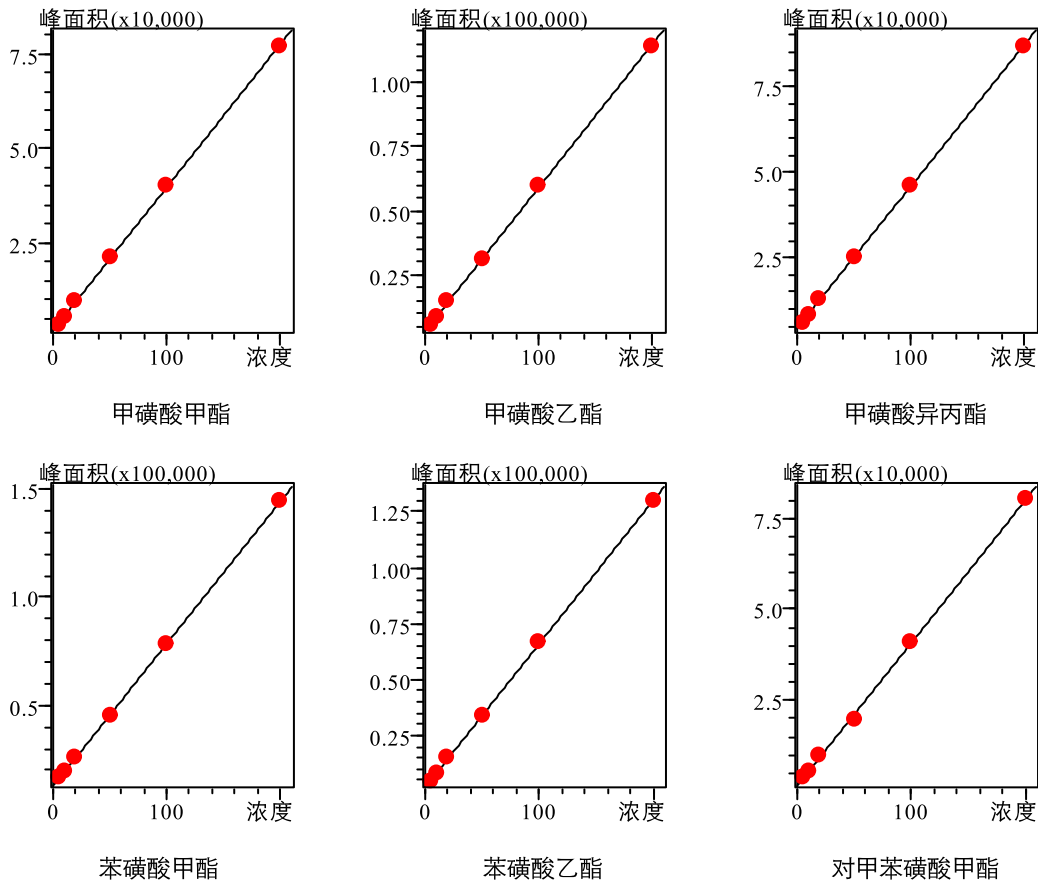


图2 八种磺酸酯标准品的MC图(5 μg/mL)

## 2.2 标准曲线

各取 0.05 g 的八种磺酸酯单标加入到 50 mL 的容量瓶中，用乙酸乙酯定容得到 1000 μg/mL 的标准储备液。取以上标准储备液逐级稀释至 5、10、20、50、100、200 μg/L。

利用 SIM 模式采集上述标准溶液。以浓度作为横坐标，峰面积作为纵坐标，绘制八种磺酸酯的外标曲线如图 3 所示。



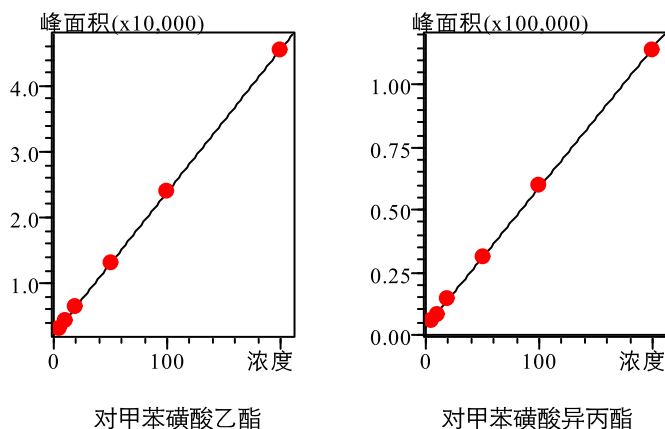


图3 八种磺酸酯的标准曲线

根据 5  $\mu\text{g/L}$  标准溶液数据, 计算仪器检出限 (3 倍信噪比计算), 相关信息如表 2 所示。

表2 八种磺酸酯的标准曲线相关系数、检出限

No.	化合物	相关系数	检出限( $\mu\text{g/L}$ )	RSD% (n=6)
1	甲磺酸甲酯	0.9999	0.135	3.04
2	甲磺酸乙酯	0.9999	0.142	1.94
3	甲磺酸异丙酯	0.9999	0.059	2.40
4	苯磺酸甲酯	0.9999	0.112	2.63
5	苯磺酸乙酯	0.9999	0.415	2.70
6	对甲苯磺酸甲酯	0.9997	2.459	2.75
7	对甲苯磺酸乙酯	0.9999	0.458	3.01
8	对甲苯磺酸异丙酯	0.9995	0.006	4.44

### 2.3 重复性结果

对 20  $\mu\text{g/L}$  的标准样品, 重复进样 6 次, 各组分峰面积 RSD% 见上表 2。

### 2.4 样品测试结果及加标回收率

选取市售某种代表性药品, 按 1.3 处理方法进行空白样品前处理。在进行加标回收试验时, 称取该药品 0.05 g, 加入 50  $\mu\text{L}$  的 10  $\mu\text{g/mL}$  的标准溶液, 制得含八种磺酸酯 10.0  $\mu\text{g/g}$  的加标样品, 平行处理 3 份, 样品测定结果以及加标回收率结果见图 4 和表 3。

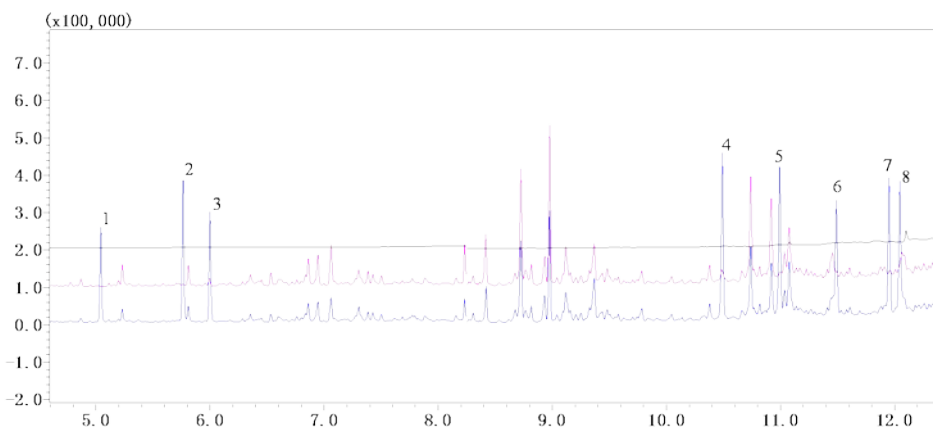


图4 空白、样品、样品加标浓度为10.0  $\mu\text{g/g}$ 的对比图  
 (黑色: 空白; 粉色: 样品; 蓝色: 样品加标)

表3 样品测试结果及加标回收率

No.	化合物	样品浓度 ( $\mu\text{g/g}$ )	加标浓度 10.0 $\mu\text{g/g}$	
			平均回收率 (%)	RSD%
1	甲磺酸甲酯	N.D.	110.24	1.82
2	甲磺酸乙酯	N.D.	112.79	0.86
3	甲磺酸异丙酯	N.D.	98.59	2.69
4	苯磺酸甲酯	N.D.	94.24	2.15
5	苯磺酸乙酯	N.D.	77.03	0.80
6	对甲苯磺酸甲酯	N.D.	98.55	1.36
7	对甲苯磺酸乙酯	N.D.	86.82	1.15
8	对甲苯磺酸异丙酯	N.D.	95.11	2.32

注: N.D.为未检出

## 结论

本文利用岛津 GCMS-QP2020 气质联用仪对药品中的八种磺酸酯类基因毒性进行分析。在 5~200  $\mu\text{g/L}$  浓度范围内标准曲线线性良好, 方法检出限均小于 2.459  $\mu\text{g/L}$ , 加标回收率在 77.03~112.79% 之间。该方法准确、稳定性好、灵敏度高, 满足检测需求。