

LC-MS/MS 法测定化妆品中 51 种抗组胺类药物含量

LCMSMS-822

摘要： 本文使用岛津三重四极杆液质联用仪建立了快速测定化妆品中 51 种抗组胺类药物的方法。51 种抗组胺类药物在相应标准曲范围内，相关系数均大于 0.993，各浓度点的回读准确度在 85.1%~114.8% 之间，线性相关性良好。稳定性考察中，51 种组分的保留时间相和峰面积的相对标准偏差分别在 0.022%~0.159% 之间和 0.26%~4.91% 之间，仪器精密度高。样品加标回收率在 80.6%~113.8% 之间，仪器检出限在 0.02~1.14 ng/mL 之间，满足《化妆品安全技术规范》中的《化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法》的检测需求。

关键词： 三重四极杆液质联用仪 化妆品 抗组胺类药物

技术特点：

- ❖ 应对《化妆品安全技术规范》中《化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法》
- ❖ 该方法在 19 min 内实现 51 种化合物的分离，分析时间短。

抗组胺药是皮肤科常用药，是医师处方量最大的药物之一，而且种类繁多，临床常用药物多达 20 多种。抗组胺药分为第一代及第二代两类，两代药物在用法、用量、不良反应、使用注意事项等多方面有所不同。一代多为亲脂性，易透过血脑屏障，产生中枢抑制，称为镇静性抗组胺药，代表药物有氯苯那敏、苯海拉明、赛庚啶、羟嗪、去氯羟嗪等。二代抗组胺药不容易通过血脑屏障，中枢抑制发生率低，又称为非镇静性或低镇静性抗组胺药，代表药物有氯雷他定、西替利嗪、地氯雷他定、非索非那定、奥洛他定、依巴斯汀等。根据我国《化妆品安全技术规范》明确规定抗组胺药物为禁用成分，禁止使用在化妆品中。2023 年

8 月 28 日，国家药监局（2023 年第 41 号）通告公布了《化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法》，该方法将替代《化妆品安全技术规范》中“地氯雷他定等 15 种原料”的检测方法（2024 年 3 月 1 日实施），并纳入新版《化妆品安全技术规范》中。

本文参考《化妆品安全技术规范》中《化妆品中地氯雷他定等 51 种原料的检测方法》，建立三重四极杆液质联用仪测定化妆品中 51 种抗组胺药物含量的定量分析方法，为相关从业人员参考使用为安全起见，我国《化妆品安全技术规范》对化妆品用抗组胺药物的品种、使用范围和限制条件都做出了明确的规定。

■ 实验部分

1.1 仪器

采用岛津高效液相色谱 LC-30 AD 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	自动进样器：	SIL-30AC
输液泵：	LC-30AD	质谱仪：	LCMS-8050
柱温箱：	CTO-30AC	色谱工作站：	LabSolutions Ver. 5.114

1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱：Shim-pack GIST-HP AQ 150 mm × 2.1 mm, 3 μm，
岛津（上海）实验器材有限公司，PN：227-30765-04)

流动相：A-10 mM 乙酸铵水溶液（pH 5.5），B- 甲醇

流速：0.3 mL/min

柱温：45°C

进样体积：2 μL

洗脱方式：梯度洗脱，B 初始 10%，见表 1

表 1 梯度洗脱程序

Time(min)	Module	Command	Value (B%)
0	Pumps	Pump B Conc.	10
4.00	Pumps	Pump B Conc.	50
6.00	Pumps	Pump B Conc.	65
14.00	Pumps	Pump B Conc.	100
16.00	Pumps	Pump B Conc.	100
16.10	Pumps	Pump B Conc.	10
19.00	Pumps	Pump B Conc.	10

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)
接口电压 : 4 kV	

表 2 MRM 参数

前体离子	化合物名称	CAS 号	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
1	地氯雷他定	100643-71-8	311.10	259.15*	-12.0	-21.0	-29.0
				294.10	-12.0	-20.0	-20.0
2	氯苯那敏	132-22-9	275.10	230.15*	-10.0	-17.0	-25.0
				167.10	-10.0	-39.0	-17.0
3	阿司咪唑	68844-77-9	459.30	135.15*	-11.0	-37.0	-14.0
				218.25	-11.0	-26.0	-23.0
4	曲吡那敏	91-81-6	256.20	211.20*	-10.0	-15.0	-22.0
				91.20	-10.0	-36.0	-21.0
5	溴苯那敏	86-22-6	319.10	274.05*	-12.0	-20.0	-30.0
				167.10	-12.0	-44.0	-17.0
6	苯海拉明	58-73-1	256.20	167.20*	-10.0	-15.0	-18.0
				165.00	-10.0	-15.0	-22.0
7	异丙嗪	60-87-7	285.10	86.15*	-11.0	-17.0	-15.0
				198.00	-11.0	-9.0	-27.0
8	羟嗪	68-88-2	375.20	201.10*	-14.0	-22.0	-10.0
				166.15	-14.0	-41.0	-17.0
9	奋乃静	58-39-9	404.20	171.25*	-10.0	-24.0	-18.0
				143.15	-15.0	-29.0	-25.0
10	西替利嗪	83881-51-0	389.10	201.10*	-15.0	-21.0	-10.0
				166.10	-15.0	-40.0	-29.0
11	氟奋乃静	69-23-8	438.20	175.15*	-16.0	-27.0	-18.0
				143.25	-16.0	-30.0	-15.0

12	氯丙嗪	50-53-3	319.10	86.20*	-12.0	-19.0	-30.0
				58.00	-12.0	-42.0	-17.0
13	氯雷他定	79794-75-5	383.10	337.15*	-14.0	-24.0	-16.0
				267.15	-14.0	-35.0	-13.0
14	特非那定	50679-08-8	472.30	436.35*	-11.0	-28.0	-22.0
				454.35	-11.0	-23.0	-22.0
15	赛庚啉	129-03-3	288.20	96.15*	-11.0	-25.0	-10.0
				191.10	-11.0	-30.0	-20.0
16	多西拉敏	469-21-6	271.10	167.10*	-10.0	-35.0	-17.0
				182.15	-10.0	-17.0	-19.0
17	美沙吡林	91-80-5	262.20	217.15*	-10.0	-14.0	-24.0
				97.05	-10.0	-29.0	-10.0
18	赛克利嗪	82-92-8	267.10	167.20*	-10.0	-16.0	-17.0
				152.10	-10.0	-37.0	-16.0
19	二苯拉林	147-20-6	282.20	167.20*	-11.0	-22.0	-12.0
				152.00	-17.0	-29.0	-15.0
20	氯苯沙明	77-38-3	304.20	215.10*	-12.0	-16.0	-22.0
				180.15	-11.0	-28.0	-19.0
21	西咪替丁	51481-61-9	253.10	159.15*	-10.0	-15.0	-16.0
				117.20	-10.0	-17.0	-12.0
22	阿伐斯汀	87848-99-5	349.20	278.20*	-13.0	-18.0	-14.0
				260.15	-13.0	-27.0	-13.0
23	奥洛他定	113806-05-6	338.20	165.00*	-12.0	-23.0	-20.0
				247.10	-13.0	-15.0	-16.0
24	贝托斯汀	125602-71-3	389.10	167.10*	-14.0	-40.0	-17.0
				202.10	-14.0	-21.0	-21.0
25	二氧丙嗪	13754-56-8	317.20	86.25*	-12.0	-22.0	-18.0
				272.10	-10.0	-15.0	-19.0
26	非尼拉敏	86-21-5	241.20	196.15*	-12.0	-16.0	-20.0
				167.10	-12.0	-42.0	-17.0
27	非索非那定	83799-24-0	502.30	466.30*	-20.0	-29.0	-23.0
				171.20	-20.0	-39.0	-18.0
28	桂利嗪	298-57-7	369.20	167.15*	-14.0	-22.0	-17.0
				152.15	-14.0	-50.0	-15.0
29	氯环利嗪	82-93-9	301.20	201.15*	-11.0	-17.0	-10.0
				165.15	-11.0	-46.0	-30.0
30	美克洛嗪	163837-49-8	391.20	201.15*	-14.0	-20.0	-10.0
				165.15	-15.0	-55.0	-17.0

31	氟桂利嗪	52468-60-7	405.20	203.10*	-10.0	-20.0	-21.0
				183.10	-15.0	-49.0	-19.0
32	氮卓斯汀	58581-89-8	382.10	112.20*	-15.0	-25.0	-23.0
				58.15	-14.0	-52.0	-10.0
33	克立咪唑	442-52-4	326.20	84.15*	-12.0	-23.0	-14.0
				255.15	-12.0	-19.0	-12.0
34	司他斯汀	64294-95-7	358.20	215.15*	-13.0	-18.0	-23.0
				165.10	-13.0	-50.0	-28.0
35	拉呋替丁	118288-08-7	432.20	193.20*	-10.0	-28.0	-13.0
				351.20	-16.0	-18.0	-17.0
36	洛美利嗪	101477-55-8	469.20	181.15*	-11.0	-20.0	-19.0
				166.10	-17.0	-40.0	-17.0
37	氯马斯汀	15686-51-8	344.20	215.15*	-13.0	-19.0	-23.0
				130.30	-13.0	-13.0	-14.0
38	雷尼替丁	66357-35-5	315.20	176.15*	-12.0	-19.0	-18.0
				130.10	-12.0	-25.0	-13.0
39	卢帕他定	158876-82-5	416.20	309.15*	-10.0	-20.0	-11.0
				282.10	-15.0	-21.0	-19.0
40	罗沙替丁醋酸酯	78628-28-1	349.20	222.20*	-13.0	-24.0	-23.0
				107.10	-13.0	-38.0	-11.0
41	咪唑斯汀	108612-45-9	433.20	308.20*	-16.0	-24.0	-15.0
				109.10	-10.0	-49.0	-11.0
42	美喹他嗪	29216-28-2	323.20	83.20*	-12.0	-29.0	-15.0
				212.15	-12.0	-29.0	-22.0
43	法莫替丁	76824-35-6	338.10	189.10*	-12.0	-20.0	-20.0
				259.20	-13.0	-13.0	-18.0
44	尼扎替丁	76963-41-2	332.10	155.15*	-13.0	-19.0	-16.0
				131.15	-13.0	-27.0	-25.0
45	去氯羟嗪	3733-63-9	341.20	167.15*	-13.0	-21.0	-17.0
				165.15	-13.0	-50.0	-17.0
46	曲尼司特	53902-12-8	326.10	266.20*	12.0	23.0	11.0
				282.20	16.0	17.0	28.0
47	曲普利啶	486-12-4	279.20	208.00*	-19.0	-16.0	-30.0
				193.00	-14.0	-8.0	-17.0
48	酮替芬	34580-13-7	310.20	96.10*	-12.0	-24.0	-10.0
				82.00	-12.0	-55.0	-13.0
49	依巴斯汀	90729-43-4	470.30	167.15*	-11.0	-30.0	-17.0
				203.20	-11.0	-31.0	-21.0

50	依美斯汀	87233-61-2	303.30	246.20*	-12.0	-24.0	-25.0
				174.20	-12.0	-32.0	-18.0
51	依匹斯汀	80012-43-7	250.10	193.10*	-17.0	-35.0	-20.0
				131.15	-10.0	-34.0	-26.0

* 表示定量离子

1.3 混合标准溶液配置

标准工作溶液：取浓度为 1.0 g/L 的各标准储备溶液适量于 10 mL 容量瓶中，用甲醇稀释，配制成浓度为 2、4、10、20、50、100、200、500、1000 ng/mL 的标准工作溶液。

1.4 样品前处理方法

称取样品 0.2 g（精确到 0.0001 g）于 50 mL 具塞比色管中，加 20mL 10 mol/L 乙酸铵甲醇溶液涡旋 30 s，使样品分散，冰浴超声提取 20 min，用 10 mol/L 乙酸铵甲醇溶液定容至刻度，摇匀。必要时以 10000 r/min 离心 5 min。取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，续滤液作为待测溶液，并于 4°C 条件下 24 小时内完成检测。

■ 结果与讨论

2.1 标准溶液色谱图

100 ng/mL 混合标准溶液色谱图如图 1 所示，编号同表 3。

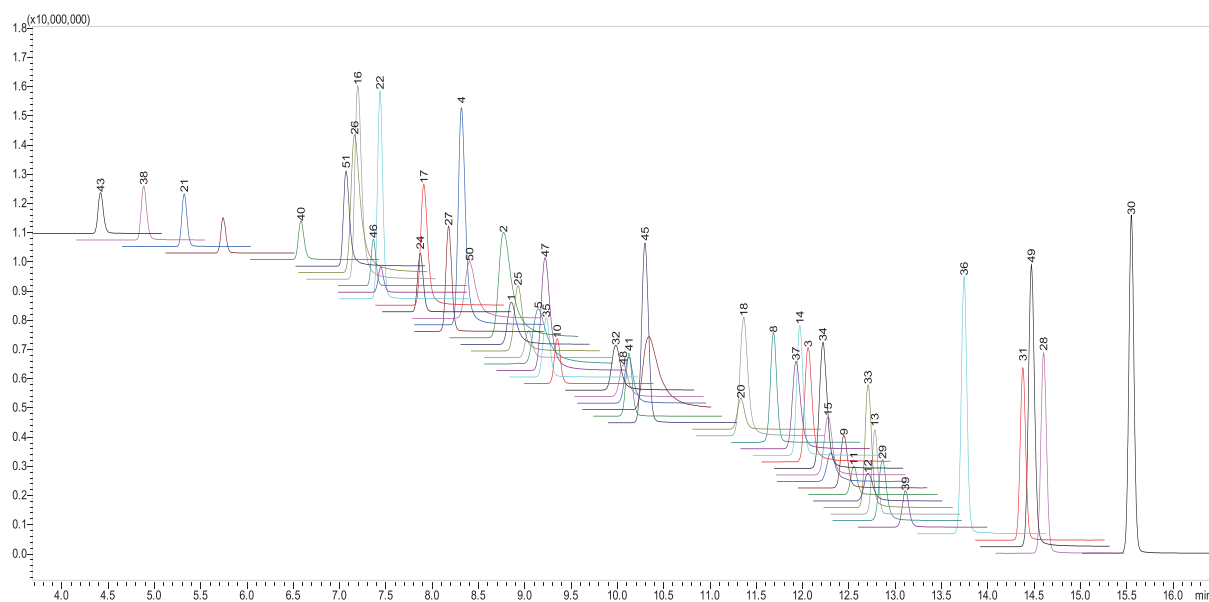


图 1 100 ng/mL 标准品溶液色谱图

2.2 线性范围

依据标准将 1.3 中配制的标准溶液，按 1.4 条件进行测试，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，外标法拟合工作曲线，51 种抗组胺药物校准曲线见图 2。各浓度点线性回归的准确度、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 0.997，准确度在 85.1%~114.8% 之间，仪器检出限在 0.02~1.14 ng/mL 之间，满足相关测试要求。

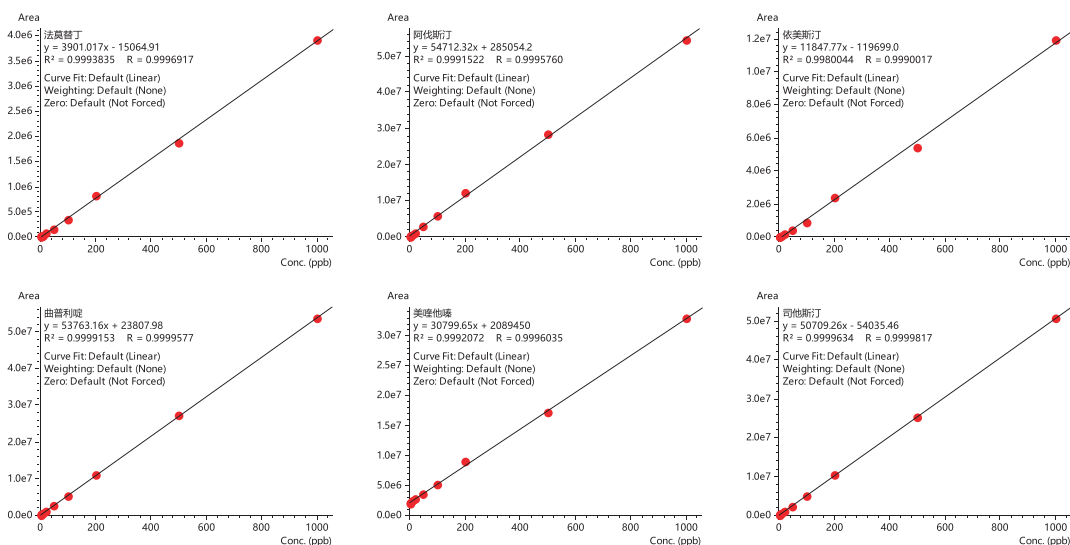


图 2 部分化合物的校准曲线

2.3 精密度实验

不同浓度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 0.022%~0.159% 之间和 0.26%~4.91% 之间，仪器精密度良好。

2.4 加标回收率测试

取化妆品样品（本底样品经测试未检出 51 种抗组胺药物）加入一定浓度的抗组胺药物标液（加标浓度如表 3 所示），按照 1.5 中样品制备方法，每个浓度平行制备 2 份样品，其中样品本底（未检出）和加标样的色谱图分别见下图 3 和 4。加标回收率测试结果显示：51 种抗组胺药物的样品加标回收率在 80.6%~113.8% 之间，满足标准测试要求，结果如表 3。

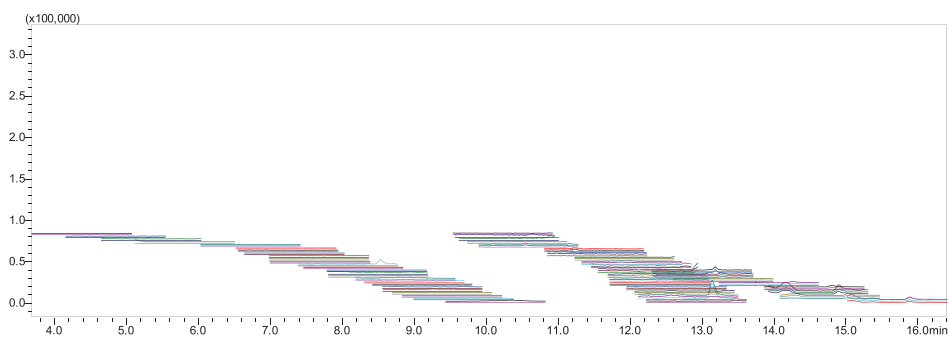


图 3 样品测试色谱图（未检出）

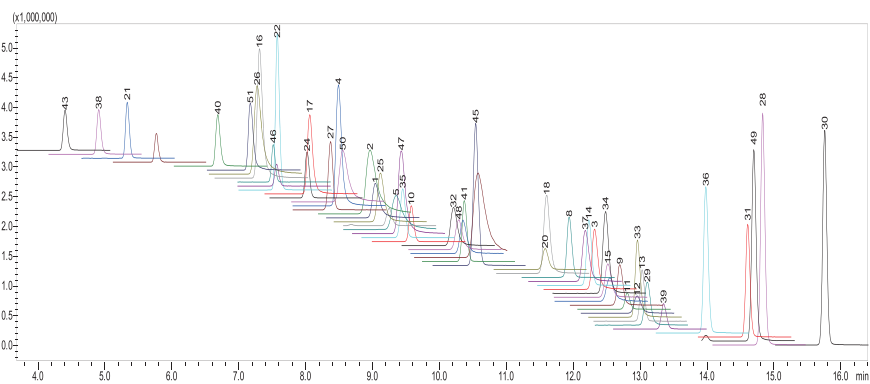


图 4 加标回收测试色谱图 (10 µg/g)

■ 结论

本文使用岛津三重四极杆液质联用仪建立化妆品中 51 种抗组胺药物测定方法。在相应标曲范围内, 各化合物的相关系数均在 0.993 以上。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 0.022%~0.159% 之间和 0.26%~4.91% 之间; 加标回收率在 80.6%~113.8% 之间, 仪器检出限在 0.02~1.14 ng/mL 之间, 满足方法检测限要求, 可用于化妆品中 51 种抗组胺药物的定性定量检测。

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.	CAS	化合物名称	相关系数 r	准确度 (%)	检出限 (ng/mL)	RSD% (20 ng/mL)		RSD% (50 ng/mL)		加标浓度 (2.5 µg/g)		加标浓度 (10 µg/g)	
						R.T.	Area	R.T.	Area	检测值 (µg/g)	回收率 (%)	检测值 (µg/g)	回收率 (%)
1	100643-71-8	地氯雷他定	0.9992	87.4~112.5	0.76	0.120	4.66	0.052	2.67	2.78	111.0	11.03	110.3
2	132-22-9	氯苯那敏	0.9989	89.5~112.4	1.06	0.092	4.54	0.051	2.51	2.03	81.2	8.74	87.4
3	68844-77-9	阿司咪唑	0.9997	95.3~111.7	0.67	0.124	2.27	0.070	1.87	2.09	83.4	8.26	82.6
4	91-81-6	曲吡那敏	0.9987	89.0~114.6	0.36	0.104	0.48	0.061	1.13	2.29	91.4	8.28	82.8
5	86-22-6	溴苯那敏	0.9986	85.5~114.4	2.11	0.133	3.85	0.080	3.94	2.12	84.8	8.14	81.4
6	58-73-1	苯海拉明	0.9997	92.0~110.2	0.15	0.109	0.88	0.060	0.26	2.04	81.6	8.03	80.3
7	60-87-7	异丙嗪	0.9995	93.5~110.4	0.23	0.095	3.02	0.064	2.41	2.68	107.0	10.78	107.7
8	68-88-2	羟嗪	0.9998	93.7~107.8	0.17	0.117	0.87	0.063	0.52	2.09	83.4	8.06	80.6
9	58-39-9	奋乃静	0.9993	90.6~107.5	0.69	0.110	3.07	0.051	1.80	2.65	106.0	10.14	101.4
10	83881-51-0	西替利嗪	0.9997	97.3~103.0	0.11	0.127	2.28	0.057	2.38	2.73	109.0	10.49	104.9
11	69-23-8	氟奋乃静	0.9997	95.1~104.3	0.46	0.118	1.80	0.060	2.84	2.02	80.6	8.23	82.3
12	50-53-3	氯丙嗪	0.9979	94.7~110.6	0.23	0.127	2.09	0.071	2.80	2.12	84.8	8.21	82.1
13	79794-75-5	氯雷他定	0.9991	89.6~106.0	0.32	0.120	2.18	0.055	1.24	2.02	80.8	8.43	84.3
14	50679-08-8	特非那定	0.9983	86.2~107.7	0.27	0.126	1.23	0.070	0.85	2.03	81.0	8.10	81.0
15	129-03-3	赛庚啶	0.9982	87.2~109.8	0.60	0.126	2.56	0.061	1.98	2.06	82.4	8.28	82.8
16	469-21-6	多西拉敏	0.9986	90.1~114.4	0.66	0.074	0.93	0.038	1.31	2.18	87.2	8.54	85.4
17	91-80-5	美沙吡林	0.9992	92.4~113.2	0.23	0.088	0.79	0.064	1.40	2.07	82.6	8.42	84.2
18	82-92-8	赛克利嗪	0.9998	94.1~107.9	0.38	0.108	0.61	0.067	0.76	2.16	86.2	8.70	86.9
19	147-20-6	二苯拉林	0.9996	92.4~106.8	0.41	0.113	1.51	0.074	1.01	2.30	91.8	8.95	89.5
20	77-38-3	氯苯沙明	0.9998	94.5~111.9	0.38	0.121	1.49	0.094	0.72	2.23	89.0	8.91	89.1
21	51481-61-9	西咪替丁	0.9981	85.7~107.4	0.06	0.058	1.600	0.042	1.73	2.82	112.8	11.30	113.0
22	87848-99-5	阿伐斯汀	0.9986	88.8~107.9	0.09	0.086	1.17	0.042	1.28	2.50	100	9.77	97.7
23	113806-05-6	奥洛他定	0.9966	85.5~109.8	0.42	0.083	1.43	0.038	1.11	2.74	109.4	10.63	106.3
24	125602-71-3	贝托斯汀	0.9968	85.1~110.7	0.07	0.100	0.59	0.044	1.00	2.65	105.8	10.43	104.3
25	13754-56-8	二氧丙嗪	0.9993	94.4~105.9	0.31	0.107	1.57	0.071	1.88	2.55	101.8	10.05	100.5
26	86-21-5	非尼拉敏	0.9991	93.6~111.3	0.09	0.080	1.98	0.057	1.22	2.15	85.8	8.47	84.6
27	83799-24-0	非索非那定	0.9988	90.1~102.7	0.13	0.103	1.60	0.055	1.30	2.38	95.0	8.86	88.6
28	298-57-7	桂利嗪	0.9950	88.1~113.8	0.07	0.099	0.73	0.041	0.94	2.10	83.8	8.33	83.3
29	82-93-9	氯环利嗪	0.9998	95.0~105.0	0.48	0.125	1.58	0.044	0.81	2.35	93.8	9.32	93.2
30	163837-49-8	美克洛嗪	0.9930	92.6~109.8	0.07	0.090	4.30	0.029	2.91	2.06	82.4	8.08	80.8

31	52468-60-7	氟桂利嗪	0.9996	93.0~112.2	0.11	0.102	1.03	0.038	1.42	2.26	90.4	8.60	86.0
32	58581-89-8	氮卓斯汀	0.9992	90.0~112.3	0.87	0.124	3.22	0.072	1.89	2.76	110.2	10.72	107.2
33	442-52-4	克立咪唑	0.9992	91.1~106.7	0.26	0.110	1.45	0.053	1.08	2.14	85.4	8.27	82.7
34	64294-95-7	司他斯汀	0.9997	92.2~114.2	0.28	0.115	1.22	0.068	0.99	2.14	85.6	8.52	85.3
35	118288-08-7	拉咪替丁	0.9987	90.3~107.6	0.22	0.112	1.44	0.058	1.55	2.72	108.8	10.63	106.3
36	101477-55-8	洛美利嗪	0.9998	94.2~108.9	0.07	0.105	1.27	0.046	0.92	2.02	80.6	8.12	81.2
37	15686-51-8	氯马斯汀	0.9994	96.4~105.7	0.32	0.110	1.54	0.067	0.82	2.04	81.6	8.34	83.4
38	66357-35-5	雷尼替丁	0.9982	90.0~113.4	0.09	0.055	0.83	0.036	1.46	2.61	105.0	10.13	101.3
39	158876-82-5	卢帕他定	0.9997	94.0~104.3	0.46	0.113	1.41	0.048	2.18	2.39	95.4	9.075	90.8
40	78628-28-1	罗沙替丁醋酸酯	0.9996	91.9~112.0	0.18	0.070	1.58	0.058	1.63	2.82	112.6	11.11	111.1
41	108612-45-9	咪唑斯汀	0.9982	89.4~108.4	0.13	0.123	2.03	0.066	1.60	2.80	111.8	11.06	110.6
42	29216-28-2	美隆他嗪	0.9982	87.3~111.8	0.02	0.182	2.30	0.046	1.75	2.09	83.4	10.38	103.8
43	76824-35-6	法莫替丁	0.9990	86.9~110.0	0.28	0.085	2.53	0.066	1.46	2.75	110.0	11.26	112.6
44	76963-41-2	尼扎替丁	0.9991	94.6~107.1	0.15	0.053	0.76	0.053	1.10	2.72	108.6	10.64	106.4
45	3733-63-9	去氯羟嗪	0.9962	87.3~108.7	0.05	0.114	0.66	0.063	0.81	2.78	111.2	10.625	106.3
46	53902-12-8	曲尼司特	0.9993	91.4~107.2	1.14	0.100	3.25	0.042	2.28	2.74	109.4	10.67	106.7
47	486-12-4	曲普利啶	0.9998	93.3~106.2	0.21	0.121	1.15	0.055	1.23	2.38	95.0	9.52	95.2
48	34580-13-7	酮替芬	0.9995	93.4~107.4	0.79	0.139	3.41	0.057	1.41	2.85	113.8	11.31	113.1
49	90729-43-4	依巴斯汀	0.9998	93.3~107.7	0.14	0.104	0.68	0.043	1.07	2.14	85.4	8.51	85.1
50	87233-61-2	依美斯汀	0.9990	88.7~114.8	0.36	0.159	4.91	0.092	3.65	2.78	111.2	11.24	112.4
51	80012-43-7	依匹斯汀	0.9998	93.5~109.0	0.75	0.086	3.96	0.022	2.33	2.43	97.0	9.47	94.7

岛津应用云



岛津企业管理(中国)有限公司 – 分析中心
 Shimadzu (China) Co., LTD. – Analytical Applications Center