



应用通讯 #283030

使用GC/MS测定食品补充剂以及药品中的USP I类残留溶剂和初步识别化合物 (TICs)

药物中的溶剂残留是指在生产药品中使用或产生的通过实际的生产技术没有被完全去除的挥发性有机物, 美国药典USP <467> 方法规定使用气相色谱条件分析这些挥发性有机杂质。静态顶空分析与GC/MS联用由于能够对目标化合物和未知物同时分析, 获得准确的定性和定量结果, 因此是溶剂残留最为理想的分析技术。SCION最新推出的静态顶空自动进样器SHS-40与SCION SQ 质谱联用对食品补充剂以及药品中的I类残留溶剂进行分析的同时, 非目标化合物通过自动谱库搜索也可以被检测出来。

内容简介

I类残留溶剂由于其对人体的毒性以及对环境的破坏性使其不能够使用于原料药, 赋型剂和药品中 (1)。表1列出了此类化合物中每个物质的限量以及相关信息。

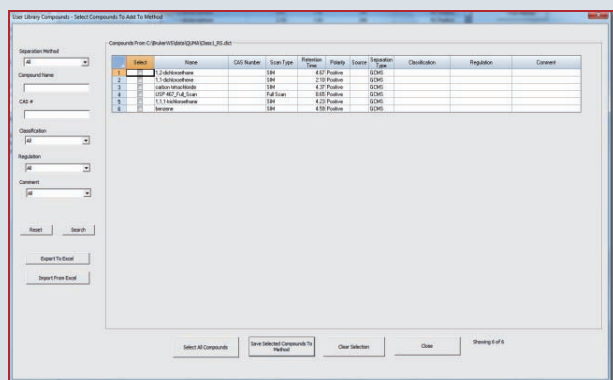
表1. I类残留溶剂列表.

化合物	限量 (ppm)	危害
苯	2	致癌
四氯化碳	4	环境危害
1,2-二氯乙烷	5	环境危害
1,1-二氯乙烷	8	环境危害
1,1,1-三氯乙烷	1500	环境危害

通常样品使用顶空与气相联用 (非质谱类检测器, 如FID) 进行测定。而SCION SQ 可以将单个离子扫描模式和全扫描模式同时进行, 从而可以使目标残留物获得极低的定量限, 而同时样品中其他物质也能够被识别。

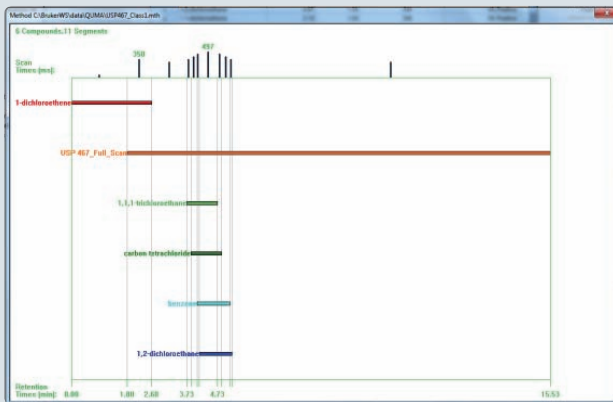
SCION 气质联用仪的独特之处在于能够使用基于化合物名称的筛查技术 (CBS) 快速设定方法。CBS使用内置的数据库非常简单的将给出的一系列化合物的所有扫描模式和保留时间信息直接导入到数据采集方法和数据处理化合物表格中。图1为将I类残留溶剂与其对应谱库中的全扫描片段轻松导入到方法中。图2为CBS自动优化的化合物采集窗口的视图, 以获得最好的灵敏度和定量分析。

图1. CBS中USP规定的I类残留溶剂的数据库



Name	CAS Number	Scan Type	Retention Time	Priority	Source	Detection Time	Classification	Regulation	Comment
1,1-dichloroethane	1472	Full Scan	1.10	1	USP	1.10	I	USP Class 1	
1,2-dichloroethane	107	Full Scan	1.20	1	USP	1.20	I	USP Class 1	
1,1,1-trichloroethane	79	Full Scan	1.30	1	USP	1.30	I	USP Class 1	
1,1,2-trichloroethane	78	Full Scan	1.40	1	USP	1.40	I	USP Class 1	
1,1,2,2-tetrachloroethane	78	Full Scan	1.50	1	USP	1.50	I	USP Class 1	

图2.优化后的使用全扫描和选择性离子同时扫描的化合物采集信息总览



实验部分

将250mg 的维生素膳食补充剂, 一种常用的止疼药以及抗过敏药物成品放入25ml 水中溶解以备静态顶空分析。吸取5ml溶液至20ml 的螺纹顶空瓶中, 之后在每个瓶中加入2g的无水硫酸钠和1m 的去离子水。

按照如下步骤配制含有USP I类残留溶剂的标准溶液, 所有样品均配置三种浓度分别为0.1, 1.0, 10ppm。0.1和1.0ppm 的标准溶液的浓度都正好在表1中的每个化合物要求的限量以下。之后将1ml 的标准品溶液加入到5m 去离子水中, 同时加入2g的无水硫酸钠。

样品放置于SCION SHS-40顶空自动进样器上, 顶空自动进样器的条件如表2所示。

图3. SCION SHS-40顶空自动进样器与SCION GC/MS联用



表2. SHS-40 样品采集条件

参数	设定值
加热温度	85℃
阀/定量环温度	160℃
传输线温度	125℃
压力	500psi
定量环体积	1mL
振荡平衡时间	30 min
GC/MS 运行时间	20 min
振荡选项	0 N

SCION GC/MS 色谱柱, 柱温箱升温程序以及进样口条件:

色谱柱: Column: BR-624ms, 20M x 0.18mm x 1.0um
进样口: BR-1079 PTV进样口, 温度200℃, 衬管为3.4mm 内径的单颈分流衬管
分流比: 1: 20
柱流速: 1mL/min
柱温箱升温程序: 初始温度35℃保持2min, 以10℃/min的升温速率至170℃, 再以50℃/min的升温速率升温至250℃/min, 保持1min (运行总时间 17.9min)

表3使用CBS功能设置USP I类残留溶剂的SIM与全扫描同时扫描质谱参数

化合物名称	保留时间 (RT)	RT 窗口	扫描模式, 离子监测	驻留时间(ms)
1,1-二氯乙烷	2.10	1.0	SM , 61, 96, 98	49
1,1,1-三氯乙烷	4.23	1.0	SM , 97, 99	49
四氯化碳	4.38	1.0	SM , 117, 119	49
苯	4.59	1.0	SM , 77, 78	49
1,2-二氯乙烷	4.67	1.0	SM , 62, 64	49
全扫描	N A	2.0-17.9	Full (m/z 35-300)	300

结果

如图4所示仪器使用S M 与全扫描同时检测能够获得极好的灵敏度。所有化合物都能在0.1ppm 浓度下轻松测定出来, 同时使用1: 20的分流比获得了极佳的峰型。由于扫描时也监测了定性离子, 因此获得的结果更加准确。所有化合物标准曲线的相关系数(r^2)都大于0.999。如图5显示了1, 1, 1-三氯乙烷的标准曲线。

在测试样品中所有的I类残留溶剂都未被检出。然而, 在全扫描的数据中出现了其他化合物。SCION 公司MSW S8.0 软件具有自动峰检测和未知峰谱库搜索功能。可以通过查到初步识别化合物(TIC s)以确定生产过程中可能产生的潜在问题。止痛药样品的许多化合物都获得了很好的匹配结果(反匹配的前10个结果匹配度大于800)。这些化合物在空白和质控样品中未被检测到(图6)。

图4. USP I类残留溶剂在0.1ppm浓度时的测定谱图

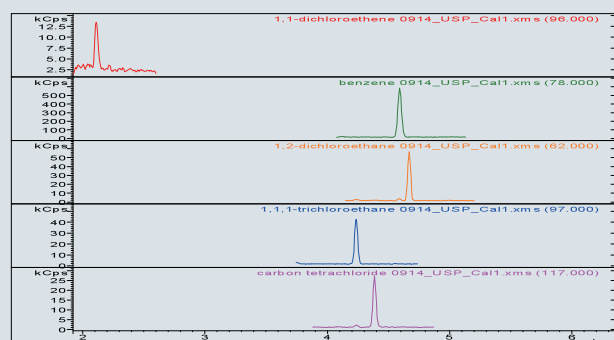


图6. 止痛药中的检测到的TIC

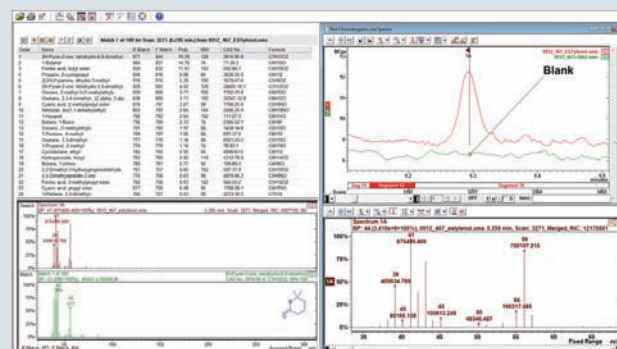
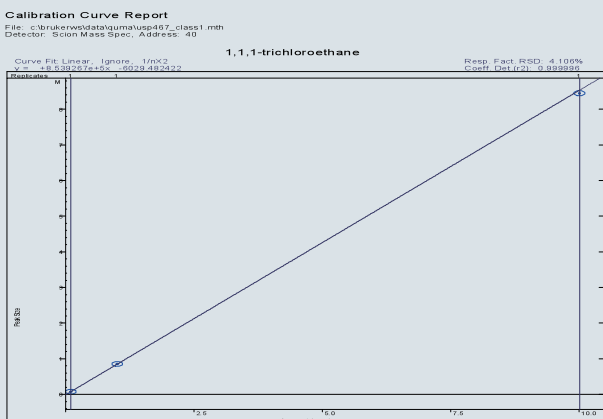
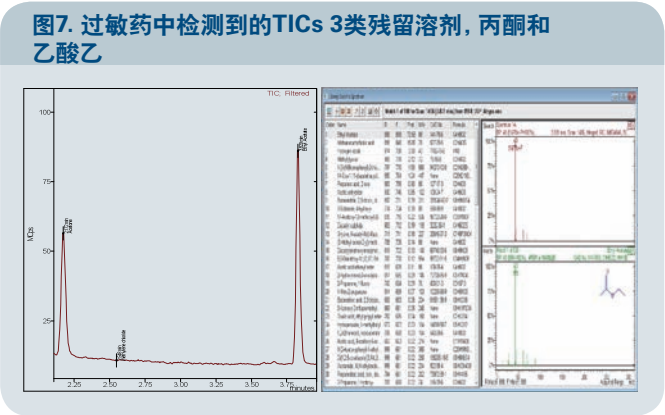


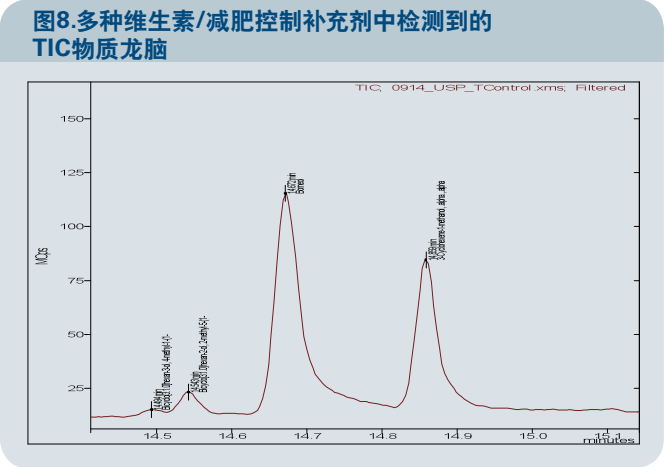
图5. 1,1,1-三氯乙烷0.1-10ppm范围内的标准曲线



以下是列表的一部分, 包括不会危害人类健康在药品中可接受的溶剂。过敏药物样品中检测出相对高浓度的乙酸乙 和丙酮如图7所示。这些为3类残留溶剂。但是3类残留溶剂中许多物质没有进行长期毒性和致癌性研究。获得的数据表明这些溶剂具有较小的急性毒性或短期毒性, 也没有基因毒性。



多种维生素（也有广告称其具有控制体重的效果）在谱图末端流出许多色谱峰。在样品中检测到龙脑和其他的烯类物质



总结

SCIION公司SHS-40顶空自动进样器与SCIION GC/M S系统联用为USP Ⅲ类残留溶剂分析提供了极低的检测限和定量数据结果。基于化合物名称筛查功能(CBS)可以通过在化合物库中单击选择轻松设定优化采集和数据处理的方法。所有目标残留溶剂在被研究的三个样品中都被检测出来, 但是通过检查全扫描数据发现了其他的TICs。这些额外的数据提示需对生产过程中存在的潜在污染进行质量控制, 或用于评价样品中存在的其他未被规定检测的化合物。

参考文献

(1) 和 (2):美国药典USP<467>溶剂残留和有机挥发性杂质总则化学测定法2007年7月

作者: Ed George