

GC-MS法检测盐酸雷尼替丁制剂中的20种邻苯二甲酸酯类塑化剂

海丽萍^{1*}, 王雪芹^{2#}(1.河南省直属机关第一门诊部, 郑州 450003; 2.河南省食品药品检验所, 郑州 450003)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0078-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.28

摘要 目的:建立口服固体剂中邻苯二甲酸酯类塑化剂的检测方法。方法:采用甲醇提取、过滤后进行气相色谱-质谱法分析,对以盐酸雷尼替丁胶囊(片)为模型对象的285批口服固体剂进行检测。色谱柱为DB-5MS,载气为氦气,流速为1.0 ml/min,分流比为10:1,进样口温度为250℃;柱温为程序升温。电子轰击电离方式;电子轰击能为70 eV;定性分析采用扫描模式,扫描质量范围为50~650 amu;定量测定采用选择离子监测模式。结果:在本试验条件下,20种邻苯二甲酸酯类分离较好,其中18种组分的检测限均>2 μg/g,检测质量浓度线性范围均为2~40 μg/ml,相关系数均>0.99, RSD均<10%,加样回收率为79%~99%。结论:本法操作简便、准确、分离效果好,可同时检测口服固体剂中的20种邻苯二甲酸酯类塑化剂。

关键词 气相色谱-质谱法;邻苯二甲酸酯类;塑化剂;盐酸雷尼替丁;胶囊;片剂

Determination of 20 Kinds of Phthalates Elasticizers in Ranitidine Hydrochloride Preparation by GC-MS

HAI Li-ping¹, WANG Xue-qin²(1.First Outpatient Department, Department under Henan Provincial Government, Zhengzhou 450003, China; 2.Henan Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of phthalates elasticizers in oral solid preparation. METHODS: Phthalates were extracted with methanol. 285 batches of oral solid preparations, taking Ranitidine hydrochloride capsules or tablets as model subjects, were determined by GC-MS. The determination was performed on DB-5MS column at the flow rate of 1.0 ml/min using helium as carrier gas. The split ratio was 10:1 and injector temperature was 250℃ by temperature programming. Electron impact (EI) ionization mode was used with electron bombardment energy of 70 eV; scan mode was adopted for qualitative analysis with scanning range of 50-650 amu; SIR was used for quantity analysis. RESULTS: 20 kinds of phthalates could be completely separated under the condition of GC-MS. The linear ranges were 2-40 μg/ml, and relative coefficient was more than 0.99 (RSD<10%). The limit of detection was more than 2 μg/g and average recoveries were 79%-99%. CONCLUSION: The method is simple, accurate, well-separated, and could be applied for simultaneous determination of 20 kinds of phthalates elasticizers in oral solid preparation.

KEY WORDS GC-MS; Phthalates; Elasticizers; Ranitidine hydrochloride; Capsules; Tablets

在药品制剂中添加塑化剂可增强囊壳的韧性和片剂薄膜衣的包衣稳定,使制剂不易破损且效果较好。但近年来关于增塑剂邻苯二甲酸酯类(Phthalates,简称PAEs)对环境造成危害的报道^[1-3]屡见不鲜。邻苯二甲酸酯类被归类为内分泌破坏性物质,并表现出生物累积性,可改变人体荷尔蒙中的雌激素水平,从而导致严重的健康问题,例如癌症、生殖及发育损害等。增塑剂的检测及污染研究已在国内引起人们的重视,但有关药品中增塑剂的研究文献报道较少。国家食品药品监督管理局(以下简称药监局)、中国食品药品检定研究院于2011年6月召开了“药品中邻苯二甲酸酯类物质应急检验工作会议”,要求对国家评价性抽检重点品种进行塑化剂检测。为了解药品中邻苯二甲酸酯类增塑剂的情况,笔者参照有关要求^[4-6],采用全扫描(SCAN)和选择离子监测(SIR)模式,结合有机溶剂提取等前处理方法,建立了测定雷尼替丁制剂中邻苯二甲酸酯类的气相色谱-质谱(GC-MS)方法,以期能更准确、更全面地了解药品中邻苯二甲酸酯类的污染情况,及时为药监局制订监督方案提供数据支持。

1 材料

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0371-65907512

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药物分析、药物代谢及新药研发。电话:0371-63388295。E-mail:wangxueqin2008@126.com

1.1 仪器

Finnigan TRAGE-DSQ GC/MS 气质联用仪(美国热电公司)。

1.2 药品与试剂

17成分混标(德国Dr.Ehrenstorfer公司提供,批号:01025HE,每种成分均为1 000 μg/ml,以正己烷为稀释溶剂);塑化剂检测专用3个单标对照品即邻苯二甲酸二苯酯、邻苯二甲酸二异壬酯和邻苯二甲酸二异癸酯(中国食品药品检定研究院,纯度:以100%计);甲醇为色谱纯。

285批样品,包括281批雷尼替丁胶囊和4批雷尼替丁片(规格均为:每粒/片150 mg,批号略,来自国内106个不同厂家;4批片剂中有1批来自河南省食品药品检验所)均为各省药监局在全国医药市场上按照正常抽样程序抽取的流通样品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为DB-5MS毛细管柱(30 m×0.25 mm,0.25 μm);载气为氦气,流速为1.0 ml/min;自动进样,分流比为10:1;进样量为1 μl;进样口温度为250℃;柱温为程序升温:60℃保持1 min,以20℃/min的速率升至220℃保持1 min,以5℃/min的速率升至300℃保持7 min。

EI(电子轰击)电离方式;电子轰击能为70 eV;传输线温

度为280℃;离子源温度为230℃;溶剂延时3.00 min。

试验中各组分的定性分析采用SCAN模式,扫描质量范围为50~650 amu;定量测定采用SIR模式。

2.2 溶液制备

2.2.1 标准溶液的制备。用甲醇将3个单标对照品分别溶解并稀释制成1 mg/ml的溶液,再分别吸取17成分混标和3个单标溶液用甲醇稀释成各含40 μg/ml的混标溶液,依次稀释成质量浓度均为30、20、10、4、2 μg/ml的混合标准工作液。

2.2.2 样品的制备。取待测样品研细(囊壳剪碎),取细粉(碎片)1 g置于10 ml离心管中,准确加入甲醇5 ml,超声30 min,静置后取上清液(必要时滤过)作为供试品溶液,整个试验过程不能接触塑料设备。

2.3 检测方法

2.3.1 提取溶剂的选择。分别试验了正己烷和甲醇等常用提取溶剂,结果均对邻苯二甲酸酯有良好的提取效果。考虑到甲醇的挥发性毒性相对较小,且易得到色谱纯试剂,故选用甲醇作为提取溶剂。

2.3.2 标准色谱图。按质谱分析条件对20种邻苯二甲酸酯类的混合标准工作液(质量浓度40、4 μg/ml)进行分析,结果,20种邻苯二甲酸酯类化合物的总离子流SCAN色谱图见图1, SIR色谱图见图2。

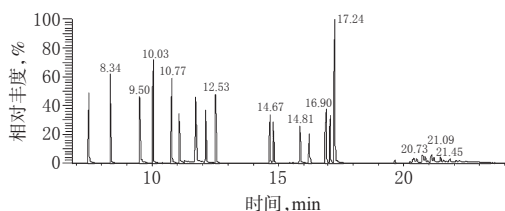


图1 20种邻苯二甲酸酯类总离子流-SCAN色谱图(40 μg/ml)

Fig 1 TIC-SCAN chromatograms of 20 kinds of phthalates (40 μg/ml)

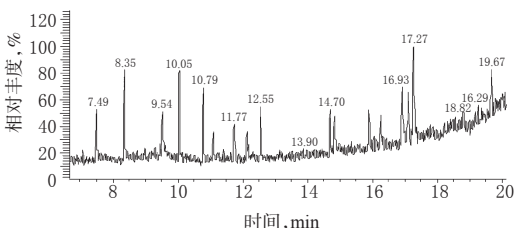


图2 20种邻苯二甲酸酯类总离子流-SIR色谱图(4 μg/ml)

Fig 2 TIC-SIR chromatograms of 20 kinds of phthalates (4 μg/ml)

由图1、图2可见,在此条件下20种邻苯二甲酸酯均能良好地分离。20种化合物的特征离子见表1。

2.3.3 线性范围与检测限。利用外标法将峰面积与18种(除邻苯二甲酸二异壬酯、邻苯二甲酸二异癸酯外)邻苯二甲酸酯类浓度之间的关系进行定量。结果,18种邻苯二甲酸酯类检测质量浓度线性范围为2~40 μg/ml,相关系数均大于0.99。

以信噪比为3确定方法检测限,得18种邻苯二甲酸酯类的检测限均大于2 μg/g(g指样品质量)。

2.3.4 精密度试验。将质量浓度为4 μg/ml的20种邻苯二甲酸酯类混合标准工作液重复进样6次,结果,峰面积的RSD均<10%。

表1 20种邻苯二甲酸酯的特征检测离子

Tab 1 Mass ion of 20 kinds of phthalates

峰代号	保留时间,min		化合物名称(谱库比对)	检测离子m/z
	溶液质量浓度为40 μg/ml	溶液质量浓度为4 μg/ml		
1	7.49	7.48	邻苯二甲酸二甲酯	76,77,133,163
2	8.36	8.34	邻苯二甲酸二乙酯	65,104,149,191
	9.42	9.42	邻苯二甲酸二丙酯	65,104,149,191
3	9.52	9.5	苯甲酸苄酯	65,104,149,191
4	10.05	10.03	邻苯二甲酸二异丁酯	77,91,105,207
5	10.79	10.77	邻苯二甲酸二丁酯	56,57,149,207
6	11.08	11.08	邻苯二甲酸二(2-甲氧基)乙酯	56,149,150,207
7	11.77	11.74	邻苯二甲酸二(4-甲基-戊基)酯	58,59,76,104
8	11.77	11.78	邻苯二甲酸二(2-乙基-丁基)酯	全扫描50~650
9	12.14	12.12	邻苯二甲酸二(2-乙氧基)乙酯	72,73,149,207
10	12.55	12.53	邻苯二甲酸二戊酯	55,148,149,150
11	14.71	14.67	邻苯二甲酸二正己酯	55,149,150,207
12	14.85	14.81	邻苯二甲酸丁基苄酯	65,91,149,206
13	15.91	15.87	邻苯二甲酸己癸酯	70,73,149,207
14	16.28	16.24	邻苯二甲酸二(2-丁氧基)乙酯	56,57,85,101
15	16.94	16.9	邻苯二甲酸二环己酯	55,67,149,167
16	17.07	17.07	邻苯二甲酸二异辛酯	55,57,70,71,149
17	17.24	17.24	邻苯二甲酸二苯酯	65,76,77,104,225
18	19.63	19.63	邻苯二甲酸二壬酯	55,57,71
19	20.73		邻苯二甲酸二异壬酯	57,71,149,293
20	21.05		邻苯二甲酸二异癸酯	57,71,149,293

2.3.5 准确度试验。取本品1 g,加入20种邻苯二甲酸酯类的混合标准工作液适量,照“2.2.2”项下方法处理样品,进样检测,计算回收率。结果,18种成分的回收率在79%~99%间。

2.4 盐酸雷尼替丁制剂中邻苯二甲酸酯类化合物的检测结果

分别对不同厂家的285批样品(片剂4批、胶囊剂281批),经“2.2.2”项下方法处理后,采用SCAN方式对邻苯二甲酸酯类化合物的种类进行定性,用SIR方式对检出阳性成分进行定量研究。依据待测样品色谱峰的保留时间和特征离子并结合计算机NIST谱库检索进行定性;分别用表1中的特征离子作为20种成分的监测离子,以色谱峰面积外标法进行定量。检测结果见表2。

表2 样品检测结果

Tab 2 Results of the determination of samples

样品名称	批号	生产单位代码	检出成分	检出量,mg/g
盐酸雷尼替丁片	110701	A	邻苯二甲酸二乙酯	1.05
盐酸雷尼替丁片	110201	A	未检出	
盐酸雷尼替丁片	110310	B	未检出	
盐酸雷尼替丁片	100701	C	未检出	
盐酸雷尼替丁胶囊	281批	106家	未检出	

检测结果显示,285批样品中,有1批检出邻苯二甲酸二乙酯,此批样品为薄膜衣片(此为验证建立的方法是否可行而制备的阳性对照样品),原因是在包衣过程中为使包衣效果更好而使用了该物质;其他制剂中均未检出20种塑化剂成分。

3 讨论

(1)本文建立的方法适用于口服固体制剂中塑化剂的监测,及时为国家药监局对口服固体制剂中塑化剂的监管工作提供了强有力的技术和数据支持。检测限和检出浓度均能满足要求。选用既有挥发性、毒性较小、又容易得到色谱纯级别的甲醇作为提取溶剂,利于监测工作的进行。

别嘌醇缓释片的含量测定和有关物质检查

陈红*,朱蓉(成都市食品药品检测中心,成都 610045)

中图分类号 R927.2;R971⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0080-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.29

摘要 目的:建立别嘌醇缓释片的含量测定和有关物质的检查方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Inertsil[®]ODS-3,流动相为甲醇-0.125%磷酸二氢钾溶液(10:90, V/V),流速为1.0 ml/min,有关物质和主药检测波长分别为220、250 nm。对别嘌醇杂质A进行定量检查,对其他未知杂质采用自身对照法检查。结果:主药与杂质能完全分离;主药和杂质的检测质量浓度线性范围分别为1~100、0.02~4 μg/ml(*r*均为0.999 9),平均回收率分别为100.1%、95.3%,RSD分别为0.7%、14%;杂质A最低检测限为0.2 ng。结论:本法具有良好的专属性、灵敏度和重复性,适用于别嘌醇缓释片的质量控制。

关键词 别嘌醇缓释片;含量测定;有关物质;杂质A;高效液相色谱法

Content Determination of Allopurinol Sustained-release Tablets and Related Substances

CHEN Hong, ZHU Rong(Chengdu Center of Food and Drug Control, Chengdu 610045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of Allopurinol sustained-release tablets and related substances. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Inertsil[®]ODS-3 column with mobile phase consisted of methanol-0.125% monopotassium phosphate (10:90, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 220 nm and 250 nm for related substances and main component. The quantity of allopurinol impurity A was detected quantitatively and other impurities by self control method. RESULTS: Relative substances could be separated from main component completely. The linear ranges of main component and impurity were 1-100 μg/ml and 0.02-4 μg/ml (*r*=0.999 9). The average recoveries were 100.1% (RSD=0.7%) and 95.3% (RSD=14%). The lowest limit of detection for impurity A was 0.2 ng. CONCLUSION: The method is specific, sensitive and reproducible, and can be used for quality control of Allopurinol sustained-release tablets. **KEY WORDS** Allopurinol sustained-release tablets; Content determination; Related substance; Impurity A; HPLC

别嘌醇缓释片的主要成分为别嘌醇,是抑制尿酸合成的一种药物,临床上主要用于治疗高尿酸血症、痛风及尿酸性肾病等。别嘌醇缓释片现行质量标准为试行标准^[1],在执行过程中,笔者发现存在以下问题:含量测定原为紫外分光光度(UV)法,其方法专属性较差;有关物质未控制特殊杂质(如别嘌醇杂质A、B、C等,是制备中可能引入的中间体或降解产物)。“别

嘌醇缓释片质量标准提高研究项目”是我中心按国家药典委员会关于药典标准提高要求申请的项目,主要任务就是建立其含量测定方法,进一步优化色谱条件,从严控制别嘌醇杂质A(3-氨基吡唑-4-羧酰胺),增加该特殊杂质的定量测定方法,现介绍如下。

1 材料

(2)塑化剂成分对液相色谱和液质联用仪器的污染和残留比较大;而选用气相质谱联用法可以同时测定多种塑化剂成分,同时对仪器和色谱柱的污染和残留较小,且样品处理简单,方法快速、灵敏、简便易行。由于塑化剂的各成分存留于塑料制品中几率较大,因此整个试验过程中禁止使用塑料容器。

(3)本色谱条件下(见图1、图2)保留时间在20~25 min的一簇色谱峰为邻苯二甲酸二异壬酯、邻苯二甲酸二异癸酯等系列同系物的混合峰,若样品中明显检出色谱峰,应再进一步单标定位检测;定量时暂不考虑表1中的19、20号峰。

参考文献

[1] 赵文红. 酞酸酯类增塑剂毒理研究进展[J]. 环境与职业医

学, 2003, 20(2): 135.

[2] 王小逸, 林光桃, 容慧明, 等. 北京地区家庭中邻苯二甲酸酯类环境污染物的调查[J]. 环境与健康杂志, 2007, 24(10): 820.

[3] 郑和辉, 赵立文, 刘玉敏, 等. 饮用水中邻苯二甲酸酯的气相色谱-质谱测定法[J]. 环境与健康杂志, 2005, 22(5): 377.

[4] 蔡智鸣, 史馨, 张前龙, 等. GC-MS测定人血清中酞酸酯类环境污染物[J]. 理化检验: 化学分册, 2006, 42(2): 115.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录31、78.

[6] 中国食品药品检定研究院. 2011年国家评价性抽样品种塑化剂检测任务工作手册[S]. 2011.

(收稿日期: 2012-02-22 修回日期: 2012-03-27)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 食品、药品监督检测和质量标准制订。E-mail: redchen333@sohu.com