

QTRAP® 技术在包装材料可提取物筛查中的应用

Application of the QTRAP® system in the screening of extractable substance of packaging materials

陈西, 赵祥龙, 李立军, 郭立海

Chen xi, Zhao xianglong, Li lijun, Guo lihai

SCIEX China

Key words: SCIEX OS; Packaging materials; Screening

引言

包装材料是商品的重要组成部分, 可以保护商品不受外来生物、物理和化学因素的影响, 尤其在食品和药品行业应用十分广泛。根据材质的不同, 可以将包装材料分为塑料、橡胶、金属和玻璃等类别。包装材料根据其用途, 应兼具安全性、适应性、稳定性、功能性和便利性等特点。为了达到上述目的, 在包装材料的生产过程中, 往往需要使用不同种类的添加剂, 如增塑剂、抗氧化剂、稳定剂、硫化促进剂等^[1,2]。此外, 在包材的生产和储藏过程中, 由于温度或者光照的影响, 这些添加剂有可能发生降解, 产生新的物质^[3]。作为与食品或药品直接接触的包装材料, 这些化合物有可能迁移到药物或食物中, 威胁人类健康。如常用的酚类抗氧化剂BHT, 对有肺、肝等组织有直接损害作用, 并有致癌风险^[4]; 高分子材料合成中常用的双酚A为雌激素类似物, 对肝脏和生殖系统都有损害^[5]。因此需要对包装材料中的各类化合物进行检测, 控制用量和种类。如化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(征求意见稿)中规定, 注射剂包装中添加抗氧化剂不能超过三种, 总量不得超过0.3%。

市面上包装材料的材质、厂家各异, 其中的添加剂也种类繁多, 因此在检测中无法固定对某一化合物进行限量检测, 而需要先确定化合物种类, 也就是定性。一般的定性思路为2个MRM离子对, 并与标准品对比离子比率和保留时间。但由于添加剂种类繁多, 获得全面的标准品比较困难, 导致化合物筛查范围较窄。本文结合实际介绍了一种利用QTRAP®技术进行包材筛查的通用工作流程(图2), 无需标准品, 通过与二级谱库匹配, 直接得到化合物的定性信息。

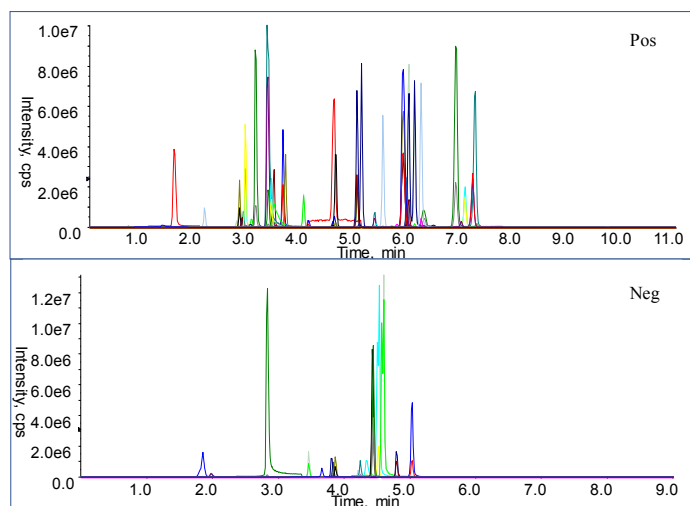


图1. 包材混标在正离子和负离子模式下典型色谱图。

实验流程

本实验在QTRAP®质联用系统上进行, 利用QTRAP®特有的MRM-IDA-EPI功能, 只需在方法中输入待测化合物离子对, 软件在采集过程中根据预设的二级质谱采集条件, 对满足条件的化合物进行二级扫描, 同时得到化合物的MRM色谱图和二级质谱图(原理示意图见图2)。采集到的数据导入SCIEX OS软件, 即可自动与包材专属二级谱库进行匹配, 得出化合物名称和匹配度得分, 操作流程见图3。考虑到不同电离模式的化合物对流动相的要求不同, 为兼顾灵敏度, 因此将化合物分成正、负两组, 分别用两种不同流动相进行洗脱。正负两组化合物的色谱洗脱时间分别为11 min和9 min, 即总共只需20 min就可以完成样品采集。数据采集典型图谱请见图1。

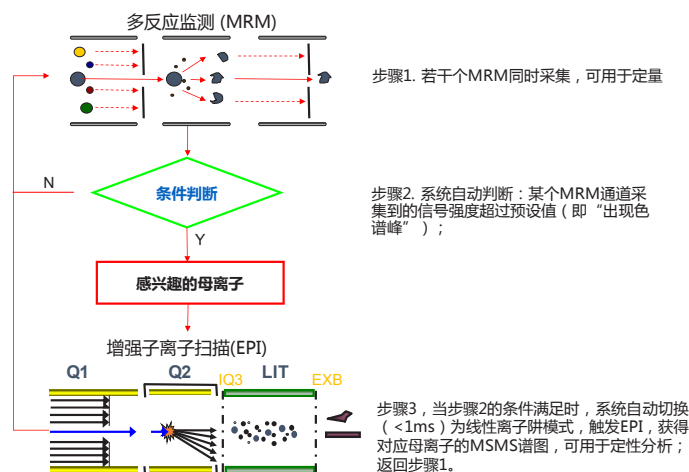
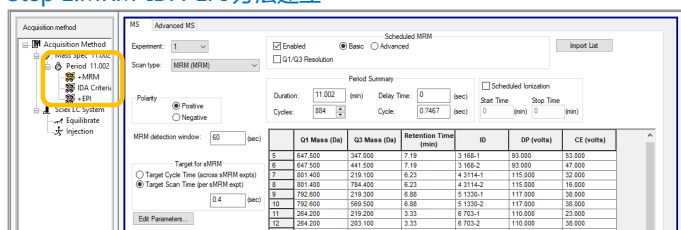
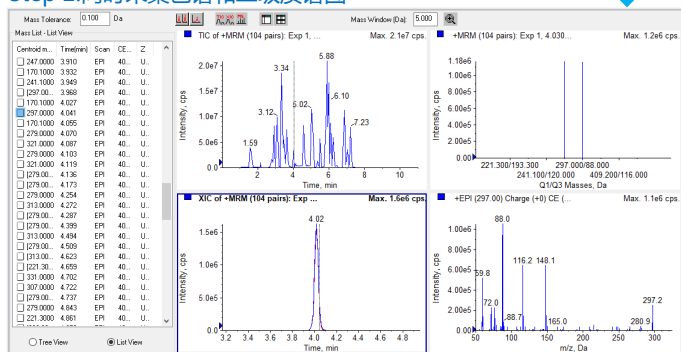


图2 MRM-IDA-EPI原理示意图。

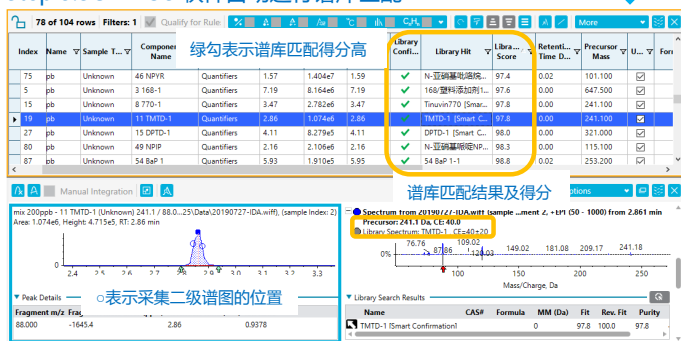
Step 1: MRM-IDA-EPI 方法建立



Step 2: 同时采集色谱和二级质谱图



Step 3: SCIEX OS 软件自动进行谱库匹配



MRM 色谱图

二级质谱图及谱库匹配结果

图3. QTRAP® 系统化化合物筛查流程。

1. 液相条件:

色谱柱: Phenomenex Kinetex F5, 2.6 μ m, 2.1 mm \times 100 mm;

流动相 (正模式): A相: 0.1% 甲酸水 B相: 甲醇

流动相 (负模式): A相: 0.01% 氨水 B相: 甲醇

流速: 0.5 mL/min;

色谱柱温度: 40 $^{\circ}$ C;

进样量: 2 μ L;

洗脱程序 (正模式):

Time(min)	A (%)	B (%)
0.0	80	20
1.5	35	65
5.0	5	95
8.5	5	95
8.6	80	20
11	80	20

洗脱程序 (负模式):

Time(min)	A (%)	B (%)
0.0	75	25
3.5	5	95
6.5	5	95
6.6	75	25
9	75	25

2. 质谱方法:

扫描模式: MRM-IDA-EPI

气帘气 CUR: 30 psi

碰撞气 CAD: High

雾化气 GS1: 50 psi

辅助气 GS2: 55 psi

IS电压: 5500 V

源温度 TEM: 500 $^{\circ}$ C

EPI碰撞电压: 40 \pm 20

EPI扫描范围: 50-1000 Da (正模式), 50-800 Da (负模式)

3. 样品测定

利用上述方法及包材谱库, 对某氯化丁基橡胶塞的甲苯浸提物进行筛查, 结果检出包括抗氧化剂和邻苯二甲酸酯类增塑剂在内的

20种化合物(表1)。样品正负离子模式色谱图见图4。

表1. 氯化丁基橡胶塞可提取物筛查结果。

化合物名称	RT (min)	峰面积	谱库匹配得分
抗氧化剂1076	7.27	6.47E+07	100
邻苯二甲酸二丁酯	4.59	1.46E+06	100
N-亚硝基二甲胺	1.34	1.09E+06	100
抗氧化剂1010	6.97	1.77E+05	99.5
3114	6.23	1.55E+06	98.3
芥酸酰胺	5.95	3.20E+07	97.7
油酸酰胺	5.35	1.21E+07	97.1
二苯胺	3.63	8.74E+04	79.4
邻苯二甲酸酯二甲酯	2.89	7.91E+05	95.4
Ethanox703-1	3.33	4.13E+05	94.8
Irganox 1098-1	5.67	7.37E+06	93.1
2246	4.52	1.30E+06	100
BHT-CHO	3.82	1.95E+06	100
BHT-1	4.35	2.79E+06	98.2
对特辛基苯酚	4.25	5.50E+07	97.3
BHT-OH	3.87	5.05E+06	95.5
1310	1.97	1.37E+06	94.9
棕榈酸	2.83	2.13E+07	91.2
对叔丁基苯酚	3.67	5.59E+05	90.9
BHT-COOH	1.81	3.44E+05	86.8

总结

本文利用QTRAP®液质联用系统建立了一个简单、快速的包装材料可提取物的筛查方法并用于实际样品的测定。该方法充分考虑了包材可提取物的种类多样性,分为正、负离子两个部分,兼顾了化合物灵敏度和方法的简便性,并且拥有良好的可扩展性,可以随时新增待测物而几乎无需对方法做改动。实验证明, QTRAP®液质

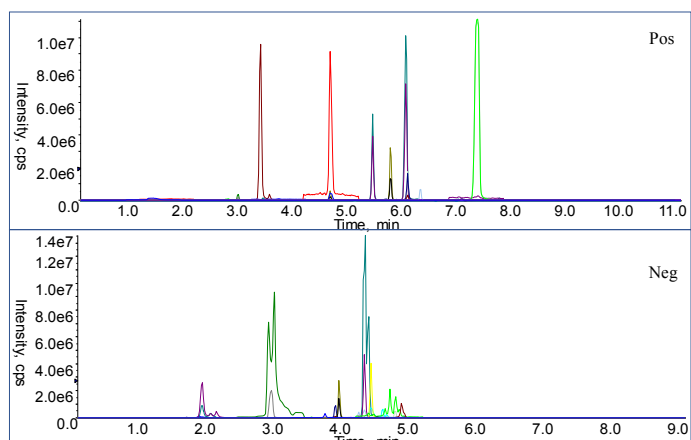


图4. 氯化丁基橡胶塞甲苯提取物筛查色谱图。

联用系统与SCIEX OS软件结合,拥有强大定性采集功能和数据处理功能,非常适合于各行业包装材料的可提取物测定。

参考文献

- [1] 马玉楠, 马磊, 蒋煜. 药品与包装材料相容性研究相关指导原则解读-试验结果的评估 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (8): 940-943.
- [2] Corredor C, Tomasella FP, Young J. Drug interactions with potential rubber closure extractables. Identification of thiol-disulfide exchange reaction products of captopril and thiurams [J]. J Chromatogr A, 2009, 1216(1): 43-48
- [3] 蒋煜, 马玉楠, 霍秀敏, 马磊. 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则解读-提取迁移试验方法设计 [J]. 中国新药杂志, 2014
- [4] 李涛, 赵声兰, 余旭亚, 等. 抗氧化剂的研究与应用现状 [J]. 食品研究与开发, 2003, 24 (2): 23-25.
- [5] 纪红蕊, 陈家驹, 张茜, 等. 双酚A的毒性作用机制 [J]. 沈阳工业大学学报, 2015, 37 (6): 710-715.

For Research Use Only. Not for use in Diagnostics Procedures.

AB Sciex is operating as SCIEX.

© 2019. AB Sciex. The trademarks mentioned herein are the property of AB Sciex Pte. Ltd. or their respective owners. AB SCIEX™ is being used under license.

RUO-MKT-02-10091-ZH-A



SCIEX中国公司

北京分公司
地址: 北京市朝阳区酒仙桥中路24号院
1号楼5层
电话: 010-5808 1388
传真: 010-5808 1390
全国免费垂询电话: 800 820 3488, 400 821 3897

上海公司及亚太区应用支持中心
地址: 上海市长宁区福泉北路518号
1座502室
电话: 021-2419 7200
传真: 021-2419 7333
网址: www.sciex.com.cn

广州分公司
地址: 广州市天河区珠江江西路15号
珠江城1907室
电话: 020-8510 0200
传真: 020-3876 0835
微博: @SCIEX