

高洁, 田菲菲, 李月琪, 等. 顶空+GCMS 法检测甲磺酸盐类原料药中甲磺酸烷基酯类杂质[J]. 环境化学, 2021, 40(6): 1933-1936.

GAO Jie, TIAN Feifei, LI Yueqi, et al. Determination of alkyl methanesulfonate impurities in methanesulfonate raw materials by GCMSMS combined with headspace injection[J]. Environmental Chemistry, 2021, 40 (6): 1933-1936.

顶空+GCMS 法检测甲磺酸盐类原料药中 甲磺酸烷基酯类杂质

高洁^{1*} 田菲菲¹ 李月琪¹ 范军² 黄涛宏²

(1. 岛津企业管理(中国)有限公司北京分公司, 北京, 100020;

2. 岛津企业管理(中国)有限公司上海分公司, 上海, 200233)

摘要 本文使用岛津公司 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪结合顶空 HS-20 进样建立了一种检测甲磺酸盐类原料药中甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯、甲磺酸异丙酯与甲磺酸丙酯四种甲磺酸烷基酯杂质的方法。在浓度范围 1.0—125 ng 线性关系良好, 相关系数 R^2 均在 0.9999 以上, 方法检出限 (LOD) 在 0.01—0.10 ng 之间。平行检测 6 份 5.0 ng 标液, 峰面积 RSD 在 2.52%—3.39% 之间。使用此方法检测甲磺酸倍他司汀原料药, 样品检测出甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯与甲磺酸异丙酯。在此样品中加标 5.0 ng 与 12.5 ng, 平均回收率在 92.8%—105.4% 之间。该方法简单方便, 可以很好的满足甲磺酸盐类原料药中甲磺酸烷基酯类杂质的检测。

关键词 GCMS-QP2020 NX, 甲磺酸盐类原料药, 甲磺酸烷基酯。

Determination of alkyl methanesulfonate impurities in methanesulfonate raw materials by GCMSMS combined with headspace injection

GAO Jie^{1*} TIAN Feifei¹ LI Yueqi¹ FAN Jun² HUANG Taohong²

(1. Shimadzu (China) Co., Ltd, Beijing Branch, Beijing, 100020, China;

2. Shimadzu (China) Co., Ltd, Shanghai Branch, Shanghai, 200233, China)

Abstract A method for the determination of four alkyl methanesulfonate impurities in methanesulfonate raw materials was established by using Shimadzu GCMS-QP2020 NX combined with headspace injection. In the concentration range of 1.0—125 ng, the linear relationship was good, the correlation coefficient R^2 was above 0.9999, and the detection limit (LOD) was between 0.01—0.10 ng. The RSD of the peak area was between 2.52% and 3.39%. Methyl methanesulfonate, ethyl methanesulfonate and isopropyl mesylate were detected in Betahistine mesylate. The average recoveries of 5.0 ng and 12.5 ng were 92.8%—105.4%. The method is simple and convenient, and can meet the requirements of detection of alkyl methanesulfonate impurities in methanesulfonate raw materials.

Keywords GCMS-QP2020 NX, methanesulfonate raw materials, alkyl methanesulfonate.

磺酸盐药品是化学合成药品中的一大类, 由于药物与磺酸成盐后具有溶解度增加、溶解速率加快、稳定性增强、引湿性降低以及晶型更稳定等优点, 因此通过与磺酸成盐是一种提高有机弱碱性药物成药性的重要手段。然而, 磺酸盐药物的合成原料磺酸可能与合成过程中用到的低级醇类溶剂(甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等)发生副反应产生磺酸酯杂质。

磺酸烷基酯杂质是遗传毒性杂质的一类, 能够造成或可能造成对 DNA 的危害。2007 年 EMA 下属的人用药品委

* 通讯联系人 Corresponding author, E-mail: spkgj@shimadzu.com.cn

员会(CHMP)宣布暂停罗氏制药公司在欧盟国家销售一种抗 HIV 的药物——甲磺酸奈非那韦,原因是某些批次检出了甲磺酸乙酯.经调查发现,原料药储存罐中残留的乙醇与甲磺酸反应形成了甲磺酸乙酯.随后罗氏修正了工艺并增加对甲磺酸乙酯的控制,低于 0.5 ppm.EMA 重新评估检查后,2007 年 10 月恢复其上市销售.在该事件后,各国的法规机构 EMA、FDA、ICH 等都对遗传毒性杂质有了更明确的要求.

目前磺酸烷基酯的检测方法有气相法^[1]、气质法^[2]、液质法^[3]等.本文参考欧洲药典(EP)顶空进样方法^[4],采用顶空+气相色谱质谱仪建立了甲磺酸盐类原料药中甲磺酸烷基酯的检测方法.本方法对仪器污染小,灵敏度高,重复性好,可以很好的满足甲磺酸盐类原料药中甲磺酸烷基酯类杂质的检测.

1 实验部分

1.1 仪器分析

GCMS-QP2020 NX 气质谱联用仪, HS-20 顶空进样系统.

顶空条件:平衡温度 60 °C,平衡时间 30 min,样品流路温度 100 °C,传输线温度 120 °C,样品瓶加压气压 100 kPa, GC 循环时间 29 min.

GC-MS 条件:色谱柱 GsBP-INOWAX, 30 m×0.25 mm×1.0 μm,柱温程序:40 °C(1 min)_10 °C·min⁻¹_130 °C_40 °C·min⁻¹_230 °C(8 min),流速控制方式:恒流模式,流速 0.8 mL·min⁻¹,分流比 20:1,离子化方式:EI,离子源温度 220 °C,色谱质谱接口温度 220 °C,检测器电压:调谐电压+0.2 kV.

采集模式:SIM,离子信息见表 1.

表 1 甲磺酸烷基酯组分信息

Table 1 Component information of alkyl methanesulfonate

No.	中文名称	CAS号	衍生物保留时间/min	定量离子(m/z)	定性离子(m/z)
1	甲磺酸甲酯	66-27-3	3.866	142	127
2	甲磺酸乙酯	62-50-0	4.863	156	127
3	甲磺酸异丙酯	926-06-7	5.281	170	127
4	甲磺酸丙酯	1912-31-8	6.365	170	127
5	甲磺酸丁酯(内标)	1912-32-9	7.948	184	127

1.2 样品前处理

衍生化溶液:取维生素 C 10 mg,置 10 mL 量瓶中,加水使溶解并稀释至刻度,摇匀;精密量取此溶液 1 mL,置 50 mL 量瓶中;取碘化钠 60.0 g,置同一量瓶中,加水适量,超声使溶解并稀释至刻度,摇匀.

内标溶液:精密量取甲磺酸正丁酯对照品 10 μL,置 10 mL 量瓶中,加甲苯稀释至刻度,摇匀;再精密量取此溶液 20 μL,置 100 mL 量瓶中,用乙腈-水混合溶剂(20:80)稀释至刻度,摇匀.

样品测试溶液:精密称取甲磺酸倍他司汀原料药 25 mg 于 20 mL 顶空瓶中,加入衍生化溶液与内标溶液各 0.5 mL,迅速密封,待测.

2 结果与讨论

2.1 标准曲线和检出限

配制 7 个梯度浓度的混标,使各顶空瓶内的目标物含量分别为 1.0、2.5、5.0、12.5、25、50、125 ng,立即压盖密封,顶空进样.以浓度为横坐标,峰面积为纵坐标做标准曲线,标准曲线如图 3 所示.根据 1.0 ng 标液数据,以 3 倍信噪比(峰至峰)计算检出限,以 10 倍信噪比(峰至峰)计算定量限,以上结果及线性相关系数如表 2 所示.

表 2 甲磺酸烷基酯线性相关系数及检出限量

Table 2 Correlation coefficient LOQ and LOD of alkyl methanesulfonate

No.	组分名称	相关系数 R ²	定量限/ng	检出限/ng
1	甲磺酸甲酯	0.9999	0.04	0.01
2	甲磺酸乙酯	0.9999	0.12	0.04
3	甲磺酸异丙酯	0.9999	0.14	0.04
4	甲磺酸丙酯	0.9999	0.34	0.10

2.2 重复性实验

平行配制 6 份 5.0 ng 标液,依次检测,考察仪器的重复性,测定结果见表 3.

表 3 甲磺酸烷基酯重复性结果(5.0 ng)

Table 3 Repeatability of alkyl methanesulfonate(5.0 ng)

	甲磺酸甲酯	甲磺酸乙酯	甲磺酸异丙酯	甲磺酸丙酯
峰面积1	5811	3757	1387	1746
峰面积2	6003	3904	1469	1690
峰面积3	5897	3754	1396	1756
峰面积4	6149	3975	1502	1863
峰面积5	6106	3811	1423	1769
峰面积6	6322	3949	1489	1813
RSD%	3.05	2.52	3.39	3.35

2.3 加标回收率

对甲磺酸倍他司汀原料药进行检测, 检出甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯、甲磺酸异丙酯的 3 种物质, 检测结果如表 4 所示. 平行精密称取 25 mg 甲磺酸倍他司汀原料药 6 份置于 6 个 20 mL 顶空瓶中, 分别加入含目标物 5.0 ng 与 12.5 ng 的标液 0.5 mL, 每个浓度各 3 份, 再加入 0.5 mL 碘化钠衍生试剂, 密封, 检测. 添加回收率结果如表 5 所示.

表 4 甲磺酸倍他司汀原料药检测结果(ng)

Table 4 Detection results of betahistine mesylate

	样品检测值1	样品检测值2	平均值
甲磺酸甲酯	0.54	0.56	0.55
甲磺酸乙酯	0.23	0.23	0.23
甲磺酸异丙酯	0.97	1.06	1.02
甲磺酸丙酯	未检出	未检出	未检出

表 5 加标回收率结果

Table 5 Result of recovery

	甲磺酸甲酯	甲磺酸乙酯	甲磺酸异丙酯	甲磺酸丙酯	
本底值/ng	0.55	0.23	1.02	未检出	
加标检测值1/ng	5.73	4.82	5.93	5.06	
加标检测值2/ng	5.62	4.83	5.84	5.02	
5.0 ng添加量	加标检测值3/ng	5.80	4.97	6.04	4.94
	平均值/g	5.72	4.87	5.94	5.01
	RSD/%	1.59	1.72	1.69	1.22
	平均回收率/%	103.4	92.8	98.4	100.2
加标检测值1/ng	13.56	12.46	13.23	12.56	
加标检测值2/ng	14.17	12.73	13.72	12.79	
加标检测值3/ng	13.45	12.38	13.50	12.56	
12.5 ng添加量	平均值/ng	13.73	12.52	13.48	12.64
	RSD/%	2.83	1.46	1.82	1.05
	平均回收率/%	105.4	98.3	99.7	101.1

3 结论

本方法采用岛津公司 GCMS-QP2020 NX 气质联用仪结合顶空 HS-20 进样建立了一种检测甲磺酸盐类原料药中甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯、甲磺酸异丙酯与甲磺酸丙酯四种甲磺酸烷基酯类杂质的方法. 在浓度范围 1.0—125 ng 线性关系良好, 相关系数 R^2 均在 0.9999 以上, 方法检出限(LOD)在 0.01—0.10 ng 之间. 平行检测六份 5.0 ng 标液, 峰面积 RSD% 在 2.52—3.39% 之间. 样品甲磺酸倍他司汀检测出甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯与甲磺酸异丙酯. 该样品在 5.0 ng 与 12.5 ng 两个浓度水平的加标平均回收率在 92.8%—105.4% 之间. 该方法简单方便, 可以很好的满足甲磺酸盐类原料药中甲磺酸烷基酯类杂质的检测.

参考文献 (References)

- [1] 郑飞, 华国栋. 气相色谱法测定沙格列汀原料药中基因毒性杂质残留量 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 575-577.
- [2] 李靖坤, 王珊珊, 林云良, 等. 气相色谱-质谱联用法测定对甲苯磺酸酯类基因毒性杂质的方法学验证 [J]. 当代化工, 2017, 46(2): 378-380.
- [3] 梁键谋, 傅聪, 陈悦. LC-MS/MS测定草酸右旋西酞普兰中对甲苯磺酸酯类基因毒性杂质的含量 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1436-1440.
- [4] EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0 2.5. 38 METHYL, ETHYL, AND ISOPROPYL METHANESULFONATE IN ACTIVE SUBSTANCES[S].