

使用 GC/MSD 系统分析液体仿制药制剂中的可萃取/可浸出化合物

应用简报

作者

Diana M. Wong 和 Roger L. Firor
安捷伦科技公司
2850 Centerville Rd,
Wilmington, DE 19808
USA

摘要

存储液体药物制剂的塑料容器材料通常涵盖各个风险级别。在本应用简报中，我们将药物混悬液作为研究化合物从包装材料迁移的模型。本研究使用了两个 Agilent 5977A 系列的 GC/MSD 系统。采用 7697A 顶空进样器和配备 5977A MSD 的 7890A GC 系统鉴定了脂肪酸增塑剂，并采用配备 5977A MSD 的 MMI 7890A GC 发现了邻苯二甲酸酯类增塑剂。单离子监测 (SIM) 确证了这些增塑剂的鉴定结果。



Agilent Technologies

前言

液体药物制剂的包装材料涵盖从低到高的各个风险级别。液体药物制剂的剂型种类多种多样，包括气雾剂、溶液、混悬剂、膏剂、凝胶和喷雾剂等等。由于液体药物制剂与包装材料密切接触，药品包装材料中的化合物极有可能浸出到药品中。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已经根据液体药物制剂的给药途径以及药品与包装材料之间发生相互作用的可能性将其分为了几个风险级别 (表 1)。吸入剂和注射液被公认为风险最大，因为这类药品在直接给药的过程中接触了医疗器械中的多种/复杂的组分。例如，在使用预装了药物混悬液的注射器将药物注入到血液的过程中，药物混悬液与橡胶推杆、塑料针筒和金属针头直接接触。

关于医疗器械中可萃取物和可浸出物的测试分析，现在已有了相关的指南和评估方法。FDA 21 CFR 211.94(a) 要求：“药品容器和密封件的材料不得具有反应活性、含有添加剂或具有吸收性，以避免药品的安全性、鉴别、规格、质量或纯度等性质不符合官方要求或已建立的要求。”药品质量研究学会 (PQRI) 建立了可萃取

物和浸出物的法规指导，该指导已被 FDA 认可。USP<87>、USP<88>、USP<661>、EP 3.1、EP 3.2、ISO10993 和 ICHQ6A 中也有药品包装材料评估的相关指导。USP<1663> 和 USP<1664> 分别提供了药物包装/给药系统中的相关可萃取物和可浸出物的方法框架和评估方法。这些评估方法并未建立具体的标准或指南，而只是针对特定给药系统的分析提供了信息并进行了讨论。

可萃取物和可浸出物的研究采用了气相色谱-质谱 (GC/MS) 方法，主要目的是检测医疗器械和密封系统中的挥发性化合物和某些半挥发性化合物。可萃取物来源于赋予包装材料保护性和各种物理性质的原材料、添加剂、稳定剂、助剂和分解/降解产物等。可萃取物测试涉及将包装材料组分暴露在适当的溶剂、高温下或者暴露较长的一段时间，以模拟最坏情况下包装材料中可浸出物的特性。可浸出物的研究采用了真实的药品，在正常使用条件下或延长保存期的条件下进行。可浸出化合物通常是可萃取物的一个子集，其由于直接与包装材料接触而变得可萃取。可浸出物也包括由于药品与包装材料之间相互作用而生成的新的化合物。

表 1. 基于与不同给药途径的相关程度及包装材料与药品发生相互反应的趋势的风险评级

与给药途径相关的程度	包装材料组分与制剂相互作用的趋势		
	高	中等	低
最高	吸入型气雾剂和溶液 注射液和注射用混悬液	无菌粉剂 注射用粉末 吸入粉雾剂	
高	眼科用溶液和混悬液 透皮软膏和贴剂 鼻用气雾剂和喷雾剂		
低	外用溶液和混悬液 外用和口腔气雾剂 口服溶液和混悬液	外用粉剂 口服粉剂	口服片剂 口服硬胶囊 口服软明胶胶囊

改编自行业指南：《人用药品和生物制品包装用容器密封系统指导原则》，美国卫生及公众服务部、食品药品监督管理局，Rockville, MD, May 1999。

在本应用简报中，我们采用了两个互补的 GC/MS 系统研究了一种液体药物制剂的可浸出化合物。采用高温顶空进样和大体积液体进样技术鉴定挥发性和半挥发性有机化合物。基于萃取物毒理学信息、峰强度、迁移趋势和功能性聚合物添加剂选出可浸出物以进行进一步研究。采用单离子监测 (SIM) 进一步确证可浸出化合物的鉴定。

实验部分

材料和仪器

使用两种分析方法鉴定液体药物制剂中的可浸出化合物。使用 7697A 顶空进样器和配备 5977A MSD (顶空 GC/MS) 的 7890A GC 在高温下分析药物混悬液中的组分。使用 7693A 自动液体进样器和配备 5977A MSD (ALS GC/MS) 的 7890A GC 分析药物组分的溶剂萃取物。ALS GC/MS 配备了在溶剂排空模式下操作的多模式进样口 (MMI)。本实验采用了购自一家仿制药公司的液体药物制剂用于可萃取物和可浸出物测试。二氯甲烷 (DCM) (650463) 购自 Sigma Aldrich 公司。

顶空 GC/MS 分析

将药物混悬液以 3000 rpm 离心 20 min。分别将固体和上清液 (液体) 组分单独转移至 10 mL 顶空样品瓶中，然后在室温下蒸发浓缩样品。在执行顶空平衡温度 (250 °C, 见表 2) 下的分析之前，使用氮气吹扫两个样品瓶中的组分，并用高性能 PTFE 钳口盖密封顶空样品瓶。

表 2. 顶空 GC/MS 分析的仪器参数

顶空	Agilent 7697A
样品瓶加压气体	氮气
定量环规格	1.0 mL
样品瓶待机流速	50 mL/min
传输管线	内径 0.53 mm 的脱活熔融石英管线
顶空柱温箱温度	250 °C
顶空定量环温度	250 °C
顶空传输管线温度	270 °C
样品瓶平衡时间	25 min, 振幅 2 级
GC 运行时间	64 min
样品瓶	10 mL, 带 PTFE/硅橡胶隔垫
样品瓶充气模式	气流加压
样品瓶充气压力	15 psi
定量环充气模式	自定义
定量环充气速率	20 psi/min
定量环最终压力	1.5 psi
定量环平衡时间	0.05 min
载气控制模式	GC 载气控制
萃取模式	单次
萃取后排空	开
进样后吹扫	100 mL/min, 吹扫 1 min
GC	Agilent 7890A
进样口	分流/不分流
衬管	0.75 mm 超高惰性、直型、锥形衬管 (部件号 5190-4048)
进样口温度	280 °C
进样口流速	恒流, 1.3 mL/min
分流比	8:1
载气	氮气
柱温箱升温程序	35 °C 保持 3 min, 以 8 °C/min 升至 280 °C, 保持 3 min
色谱柱	Agilent HP-5ms UI, 30 m × 0.25 mm, 0.5 µm (部件号 19091S-133UI)
MSD	Agilent 5977A
传输管线	280 °C
MS 离子源	280 °C
MS 四极杆	180 °C
调谐	atune.u
扫描	15 - 600 amu, 2.5 scans/s
阈值	0
增益因子	1.0
软件	Agilent MassHunter B.07.01

自动液体进样 GC/MS 分析

使用 5.0 mL DCM 超声萃取置于 12 mL 棕色样品瓶中的 5 μ L 药物混悬液 5-8 h, 然后静置 24 h。将有机层转移至自动进样器样品瓶的玻璃内插管中用于分析。通过 MMI 进样口在溶剂放空模式下进样 10 μ L 萃取物。使用溶剂放空向导建立用于 DCM 萃取物分析的起始 MMI 参数 (表 3)。

表 3. ALS GC/MS 分析的仪器参数

GC	Agilent 7890A
进样口	多模式进样口 (MMI), CO ₂ 冷却
模式	溶剂排空
进样口升温程序	-5 °C 保持 0.7 min, 然后以 600 °C/min 升至 325 °C, 保持 5 min
衬管	2 mm 内径超高惰性浅凹坑衬管 (部件号 5190-4006)
进样口排空	100 mL/min (5 psi), 0.7 min
载气	氦气
分流出口吹扫流速	60 mL/min (3.15 min 时)
柱温箱升温程序	50 °C 保持 3 min, 然后以 6 °C/min 升至 340 °C, 保持 5 min
色谱柱	Agilent HP-5ms UI, 30m \times 250 μ m, 0.25 μ m (部件号 19091S-433UI)
MSD	Agilent 5977A
传输管线	280 °C
MS 离子源	300 °C
MS 四极杆	175 °C
调谐	atune.u
扫描	29 - 700 amu, 2.2 scans/s
阈值	150
增益因子	1.0
软件	Agilent MassHunter B.07.00

*初始温度和初始维持时间根据溶剂萃取物不同而不同

化合物鉴定

使用 MSD Chemstation 数据分析 F.01.01、MassHunter 未知物分析 B.07.00 和 AMDIS 2.72 软件进行化合物表征。所有化合物的质谱图均采用 NIST 谱库 2.2 进行匹配分析。质谱匹配度大于等于 80 的化合物被列入分析范围内, 且匹配度最高的化合物被用于研究。

结果与讨论

本实验的重点在于研究高密度聚乙烯 (HDPE) 或聚丙烯 (PP) 包装材料中添加剂的迁移特性。我们分析了药物混悬液中的 Irganox 1010、Irgafos 168、棕榈酸、硬脂酸、丁羟甲苯 (BHT)、十六烷和 2,4-二叔丁基苯酚。Irganox 1010、BHT、Irgafos 168 和 2,4-二叔丁基苯酚是添加到 HDPE 中的抗氧化剂, 用于在加工过程中提供保护, 以及在长时间的加热 (成形) 过程中增加材料的稳定性 [1]。硬脂酸和棕榈酸能够为 HDPE 或 PP 提供所需的机械性能 [2,3], 而十六烷则是印刷油墨生产过程中的一种常用溶剂 [4]。本实验鉴定出了硬脂酸、棕榈酸和十六烷。由于 Irganox 1010 的分子量较大, 其更适合采用 LC/MS 进行分析。在药物混悬液中未观察到 BHT、Irgafos 168 和 2,4-二叔丁基苯酚, 但是采用相同的分析步骤, 在塑料材料的萃取物中鉴定出了这些添加剂。本实验还鉴定出了 HDPE 材料 [5] 中的一些其他添加剂。

采用顶空和大体积液体进样技术对液体药物制剂中的增塑剂、香精、香料、药物化合物及其前体物质进行了 GC/MS 鉴定分析。表 4 汇总了使用两种 GC/MS 系统鉴定出的所有化合物。药物化合物、香精和香料是药品的一般原料。由于增塑剂与包装材料的可浸出物迁移高度相关, 本实验对其进行了深入研究。

表 4. 采用顶空和 ALS GC/MS 检测到的药物混悬液中的化合物

化合物	GC/MS	一般用途
(R)-(+)-1-苄基丙三醇	HS (S)	
1-乙酸甘油酯	ALS 和 HS	
0-(2-呋喃甲酰)-O'-(五氟丙酰基)-1,2-苯二酚	ALS	
3-甲基-1,2-环戊二酮	HS (S)	
1,2-环氧-3-丙基乙酸酯	HS (L)	
N,N'-二甲基-N,N'-二(苯甲基)-1,2-乙二胺	ALS	
N,N-二甲基-1-十二烷胺	ALS	
1-十二醇	ALS 和 HS (L)	增塑剂
1-十二烯	ALS	
1-十六醇	HS (L)	
1-羟基-2-丁酮	HS (L)	香精
N,N-二甲基-1-十四烷胺	ALS 和 HS	增塑剂
N,N-二甲基-1-十三烷胺	HS (L)	
N,N-二甲基-1-十一烷胺	ALS	
3-乙酰二氢-3-甲基-2(3H)-呋喃酮	HS (S)	
2-(4-氨基苯基)-4,6-二苯基嘧啶	ALS	
2,3-丁二酮	HS	香精
2,3-己二酮	HS (L)	香精
2,3-戊二酮	HS	香精或香料
2,4,7,9-四甲基-5-癸炔-4,7-二醇	ALS	增塑剂
3,4-二甲基-2,5-呋喃二酮	HS (S)	
3-甲基-2,5-呋喃二酮	ALS	
二氢-3-亚甲基-2,5-呋喃二酮	ALS	
2-甲基-2-环戊烯基-1-酮	HS (L)	
3,4-二甲基-2-环戊烯基-1-酮	HS (L)	香精或香料
3-乙基-2-羟基-2-环戊烯基-1-酮	HS (S)	香料
3-甲基-2-环戊烯基-1-酮	HS (L)	香精或香料
(Z)-2-十二烯	ALS	香料
2-呋喃甲醇	HS	增塑剂
2-呋喃甲醇乙酸酯	HS (L)	香精或香料
四氢-2-呋喃甲醇	HS (S)	增塑剂
2,5-二氢-3,5-二甲基-2-呋喃酮	HS (L)	香精或香料
1-乙酰氧基-2-丙酮	HS (L)	
1-羟基-2-丙酮	HS	增塑剂
2-丙烯-1-醇	HS	增塑剂前体
3-(N-苄基-N-甲胺基)-1,2-丙二醇	HS	
3-氯丙酸十四烷基酯	ALS	
乙酸	HS	单体
乙偶姻	HS (L)	香精或香料
二(2-乙基己基)己二酸	ALS	增塑剂
苄基异丙胺	ALS	
N,N-二甲基-苯胺	ALS 和 HS (L)	催化剂
苯甲酸	ALS	增塑剂
苯甲醇	ALS 和 HS	增塑剂前体

化合物	GC/MS	一般用途
氯化苄	ALS	增塑剂前体
丁内酯	HS	香精或增塑剂溶剂
邻苯二酚	HS	香精或香料前体
十二醛	HS	香料
1-氯-十二烷	ALS	
雌二醇	ALS	制药用
甲酸乙烯酯	HS (S)	香精或香料
2,2'-亚甲基双-咪喃	HS (S)	香精或香料
2,3-二氢咪喃	HS (L)	
2-甲基-咪喃	HS	香精或香料
糠醛	HS (S)	溶剂
甘油	HS	制药用
1,2-二乙酸甘油酯	HS	香精或香料
十六醛	HS (S)	
十六烷	ALS	增塑剂
麦芽酚	HS (S)	香精或香料
N-甲基-N-苄基十四烷胺	ALS 和 HS (L)	
壬醛	ALS	
壬酸	ALS	香精或香料
辛酸	ALS	香料或增塑剂
(R)-缩水甘油	HS (S)	
(S)-缩水甘油	HS (L)	
(S)-缩水甘油	ALS	增塑剂
棕榈酸丁酯	HS (S)	增塑剂
2,2'-亚甲基双[6-(1,1-二甲基乙基)-4-乙基苯酚	HS (L)	增塑剂
4-丙氧基苯酚	HS (L)	
邻苯二甲酸二(2-丙基戊)酯	ALS	增塑剂
丙醛	HS	增塑剂
硬脂酸	ALS	增塑剂
2-甲基丙基硬脂酸酯	HS (S)	增塑剂
十四醛	HS (L)	
四氢糠氯	HS (L)	
Z-10-十二烯酸四氢吡喃酯	HS (S)	
甲苯	HS (L)	增塑剂

L = 仅液体上清液；S = 仅固体组分；HS = 顶空（两种组分）；ALS = 自动液体进样器

使用高温顶空分析鉴定出的增塑剂包括糠醇（提供弹性）、1-羟基-2-丙酮（密封剂和涂料）、四氢糠醇（提供弹性）、棕榈酸丁酯（树脂）、硬脂酸异丁酯（树脂）、2,2'-亚甲基双[6-(1,1-二甲基乙基)-4-乙基苯酚]（抗氧化剂）、十二醇（涂料）和 N,N-二甲基-1-十四烷胺（表面活性剂）（图 1、表 5） [6-13]。

SIM 分析确证了棕榈酸丁酯和硬脂酸异丁酯的鉴定结果（图 2）。由于棕榈酸和硬脂酸分别与棕榈酸丁酯和硬脂酸异丁酯具有相似的离子强度、峰强度和保留时间，棕榈酸和硬脂酸也可能是可浸出的增塑剂 [14]。

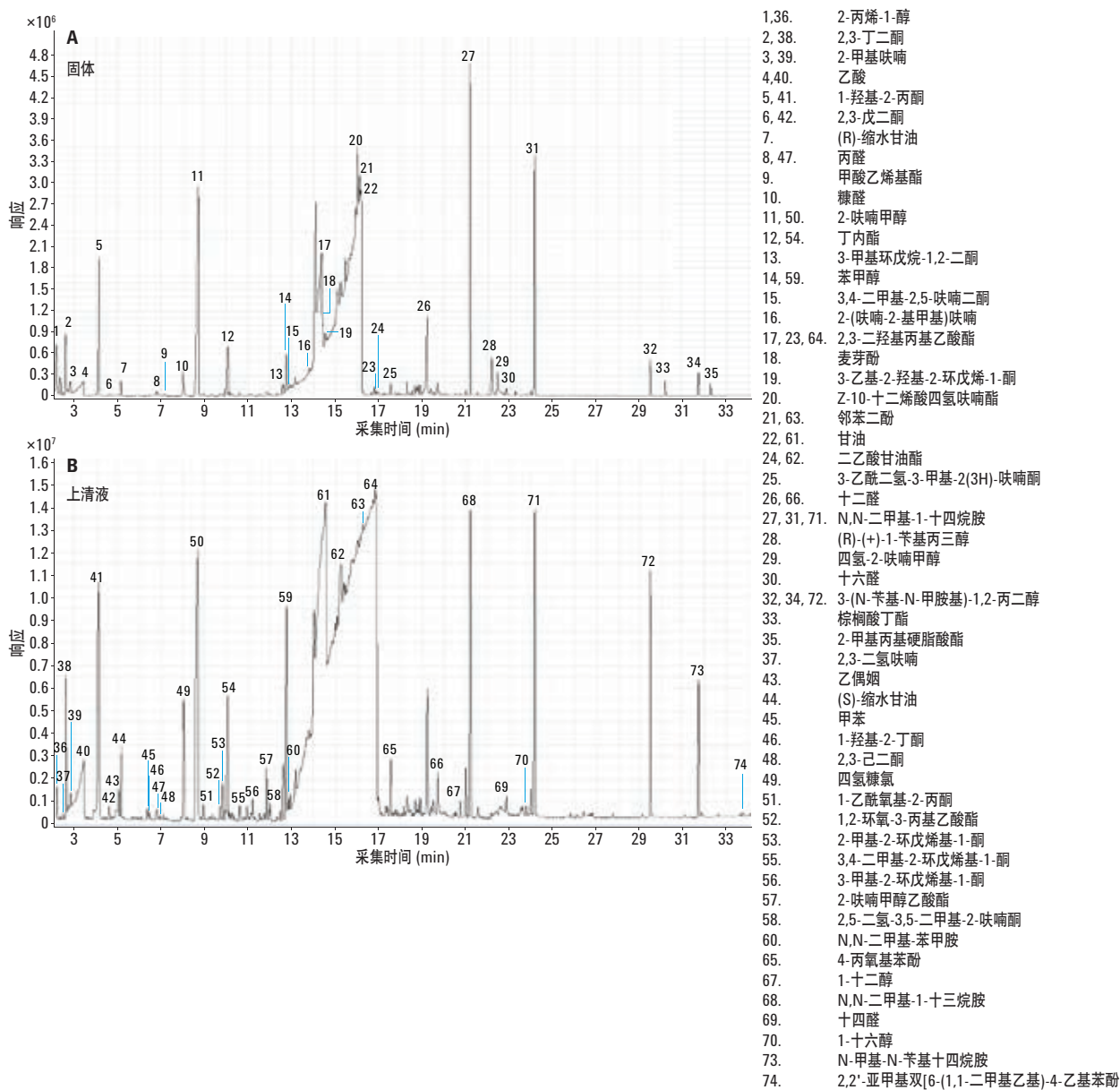


图 1. 药物混悬液中固体 (A) 和液体 (B) 组成的顶空 GC/MS 分析

表 5. 采用顶空 GC/MS 鉴定出的药物混悬液中的化合物

保留时间 (min)	固体	保留时间 (min)	上清液
2.17	2-丙烯-1-醇	2.20	2-丙烯-1-醇
2.62	2,3-丁二酮	2.51	2,3-二氢呋喃
2.84	2-甲基-呋喃	2.62	2,3-丁二酮
3.43	乙酸	2.84	2-甲基-呋喃
3.92	1-羟基-2-丙酮	3.45	乙酸
4.62	2,3-戊二酮	3.89	1-羟基-2-丙酮
5.19	(R)-缩水甘油	4.62	2,3-戊二酮
6.80	丙醛	5.06	乙偶姻
7.15	甲酸乙酯	5.17	(S)-缩水甘油
8.03	糠醛	6.38	甲苯
8.67	2-呋喃甲醇	6.45	1-羟基-2-丁酮
10.08	丁内酯	6.79	丙醛
12.59	3-甲基-1,2-环戊二酮	6.82	2,3-己二酮
12.75	苯甲醇	7.99	四氢糠氧
12.84	3,4-二甲基-2,5-呋喃二酮	8.65	2-呋喃甲醇
13.79	2,2'-亚甲基双-呋喃	8.93	1-乙酰氧基-2-丙酮
14.37-16.81	1-乙酸甘油酯	9.69	1,2-环氧-3-丙基乙酸酯
14.42	麦芽酚	9.83	2-甲基-2-环戊烯基-1-酮
14.54	3-乙基-2-羟基-2-环戊烯基-1-酮	10.06	丁内酯
16.04	Z-10-十二烯酸四氢吡喃酯	10.60	3,4-二甲基-2-环戊烯基-1-酮
16.12	3,4-二甲基-2-环戊烯基-1-酮	11.20	3-甲基-2-环戊烯基-1-酮
16.20	甘油	11.83	2-呋喃甲醇乙酸酯
16.87	1,2-二乙酸甘油酯	12.01	2,5-二氢-3,5-二甲基-2-呋喃酮
17.54	3-乙酰二氢-3-甲基-2(3H)-呋喃酮	12.76	苯甲醇
19.70	十二醛	12.92	N,N-二甲基-苯胺
21.21-24.16	N,N-二甲基-1-十四烷胺	14.51	甘油
22.16	(R)-(+)-1-苄基丙三醇	15.26	1,2-二乙酸甘油酯
22.46	四氢-2-呋喃甲醇	16.24	邻苯二酚
22.86	十六醛	16.82	1-乙酸甘油酯
29.45-31.75	3-(N-苄基-N-甲基)-1,2-丙二醇	17.56	4-丙氧基苯酚
30.15	棕榈酸丁酯	19.70	十二醛
32.30	2-甲基丙基硬脂酸酯	20.73	1-十二醇
		21.20	N,N-二甲基-1-十三烷胺
		22.86	十四醛
		23.77	1-十六醇
		24.16	N,N-二甲基-1-十四烷胺
		29.46	3-(N-苄基-N-甲基)-1,2-丙二醇
		31.75	N-甲基-N-苄基十四烷胺
		33.75	2,2'-亚甲基双[6-(1,1-二甲基乙基)-4-乙基苯酚]

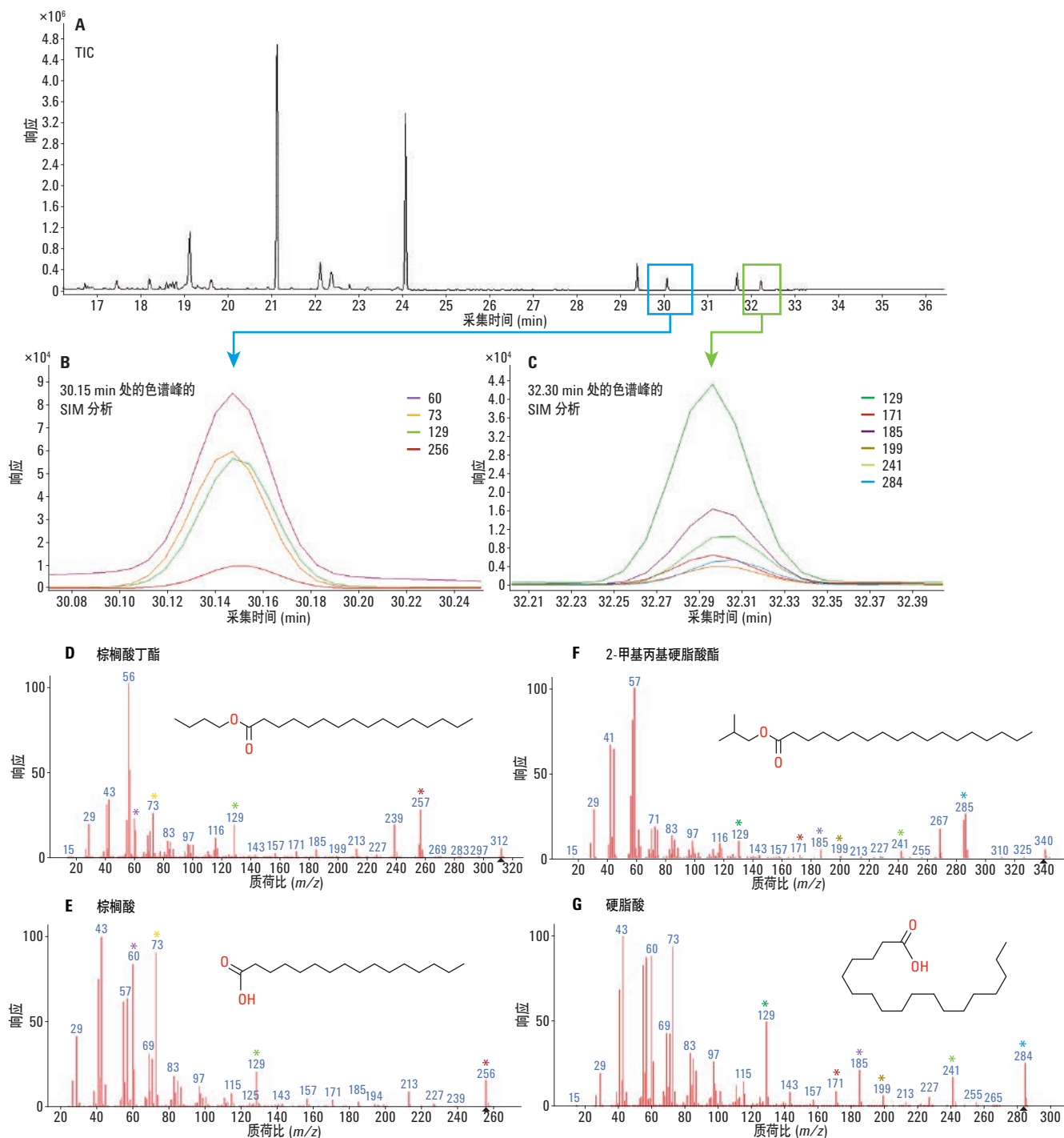
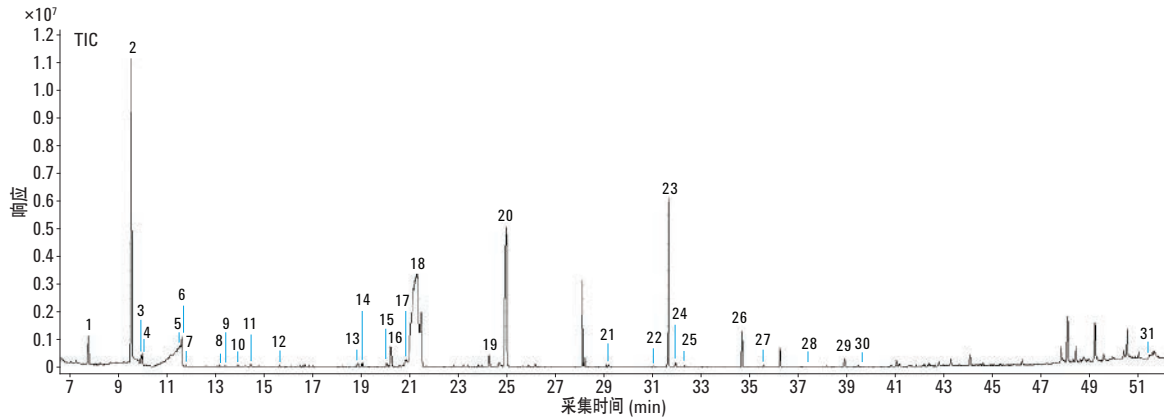


图 2. 对顶空 GC/MS 鉴定出的增塑剂进行 SIM 分析。由药物混悬液的 TIC 图 (A) 可见, SIM 于 30.15 min 处分析出棕榈酸丁酯 (图 B), 于 32.30 min 处分析出 2-甲基丙基硬脂酸酯 (图 C)。从 NIST MS Search 2.2 获得的棕榈酸丁酯的参考质谱图 (D)、棕榈酸参考质谱图 (E)、2-甲基丙基硬脂酸酯的参考质谱图 (F) 和硬脂酸的参考质谱图 (G)。(*) 代表用于 SIM 分析的离子, 不同的离子颜色与 EIC 图上的颜色相对应。

香精化合物 2,3-丁二酮是采用全蒸发顶空采样技术于 85 和 100 °C 温度下在药物混悬液中鉴定出的唯一化合物。因此, 为了改善分离和化合物鉴定, 药物溶液被分成了固体和液体组分。甘油的色谱性能较差, 其色谱峰宽度为 13 min 到 17 min。

采用 ALS GC/MS 鉴定出的增塑剂包括 2,4,7,9-四甲基-5-癸炔-4,7-二醇(粘合剂)、十六烷、己二酸二辛酯 (DEHA)、十六烷酸、硬脂酸、邻苯二甲酸二(2-丙基戊)酯 (DPPP)、辛酸、1-十二醇和 N,N 二甲基-1-十四癸胺(图 3、表 6) [15-19]。



- | | | |
|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1. 3-甲基-2,5-咪喃二酮 | 12. 壬酸 | 23. N,N'-二甲基-N,N'-二(苯甲基)-1,2-乙二胺 |
| 2. 氯化苄 | 13. 2,4,7,9-四甲基-5-癸炔-4,7-二醇 | 24. 3-氯丙酸十四烷基酯 |
| 3. 二氢-3-亚甲基-2,5-咪喃二酮 | 14. 1-十二醇 | 25. 硬脂酸 |
| 4. 苯甲醇 | 15. O-(2-咪喃甲酰)-O'-(五氟丙酰基)-1,2-苯二酚 | 26. N-甲基-N-苄基十四烷胺 |
| 5. 1-乙酸甘油酯 | 16. 1-氯-十二烷 | 27. N-甲基-N-苄基十四烷胺 |
| 6. N,N-二甲基-苯甲胺 | 17. N,N-二甲基-1-十一烷胺 | 28. 邻苯二甲酸二(2-丙基戊)酯 |
| 7. 壬醛 | 18. N,N-二甲基-1-十二烷胺 | 29. 雌二醇 |
| 8. 苯甲酸 | 19. 1-氯-十二烷 | 30. 十六烷 |
| 9. 辛酸 | 20. N,N-二甲基-1-十四烷胺 | 31. 2-(4-氨基苯基)-4,6-二苯基嘧啶 |
| 10. 1-十二烯 | 21. n-棕榈酸 | |
| 11. (Z)-2-十二烯 | 22. 苄基异丙胺 | |

图 3. 采用 ALS GC/MS 分析得出的药物混悬液中的可浸出物

表 6. 采用 ALS GC/MS 鉴定出的药物混悬液中的化合物

保留时间 (min)	化合物	保留时间 (min)	化合物
7.81	3-甲基-2,5-咪喃二酮	20.23, 24.27	1-氯-十二烷
9.58	氯化苄	20.88	N,N-二甲基-1-十一烷胺
9.97	二氢-3-亚甲基-2,5-咪喃二酮	21.30	N,N-二甲基-1-十二烷胺
10.02	苯甲醇	24.95	N,N-二甲基-1-十四烷胺
11.57	1-乙酸甘油酯	29.18	n-棕榈酸
11.63	N,N-二甲基-苯甲胺	31.07	苄基异丙胺
11.81	壬醛	31.64	N,N'-二甲基-N,N'-二(苯甲基)-1,2-乙二胺
13.21	苯甲酸	31.93	3-氯丙酸十四烷基酯
13.43	辛酸	32.32	硬脂酸
13.94	1-十二烯	34.67	N-甲基-N-苄基十四烷胺
14.47	(Z)-2-十二烯	35.57	二(2-乙基己基)己二酸
15.67	壬酸	37.43	邻苯二甲酸二(2-丙基戊)酯
18.87	2,4,7,9-四甲基-5-癸炔-4,7-二醇	38.89	雌二醇
19.08	1-十二醇	39.60	十六烷
20.09	O-(2-咪喃甲酰)-O'-(五氟丙酰基)-1,2-苯二酚	51.46	2-(4-氨基苯基)-4,6-二苯基嘧啶

SIM 分析确证了 DEHA 和 DPPP 的鉴定结果 (图 4)。DPPP 具有与 DEHP 相似的 MS 碎片。但从离子强度来看, SIM 分析采集到的离子 113 和 279 的强度与 DPPP 的参考质谱图非常匹配。因此, 使用高分辨率质谱分析以进一步区分 DPPP 和 DEHP 是非常有必要的。

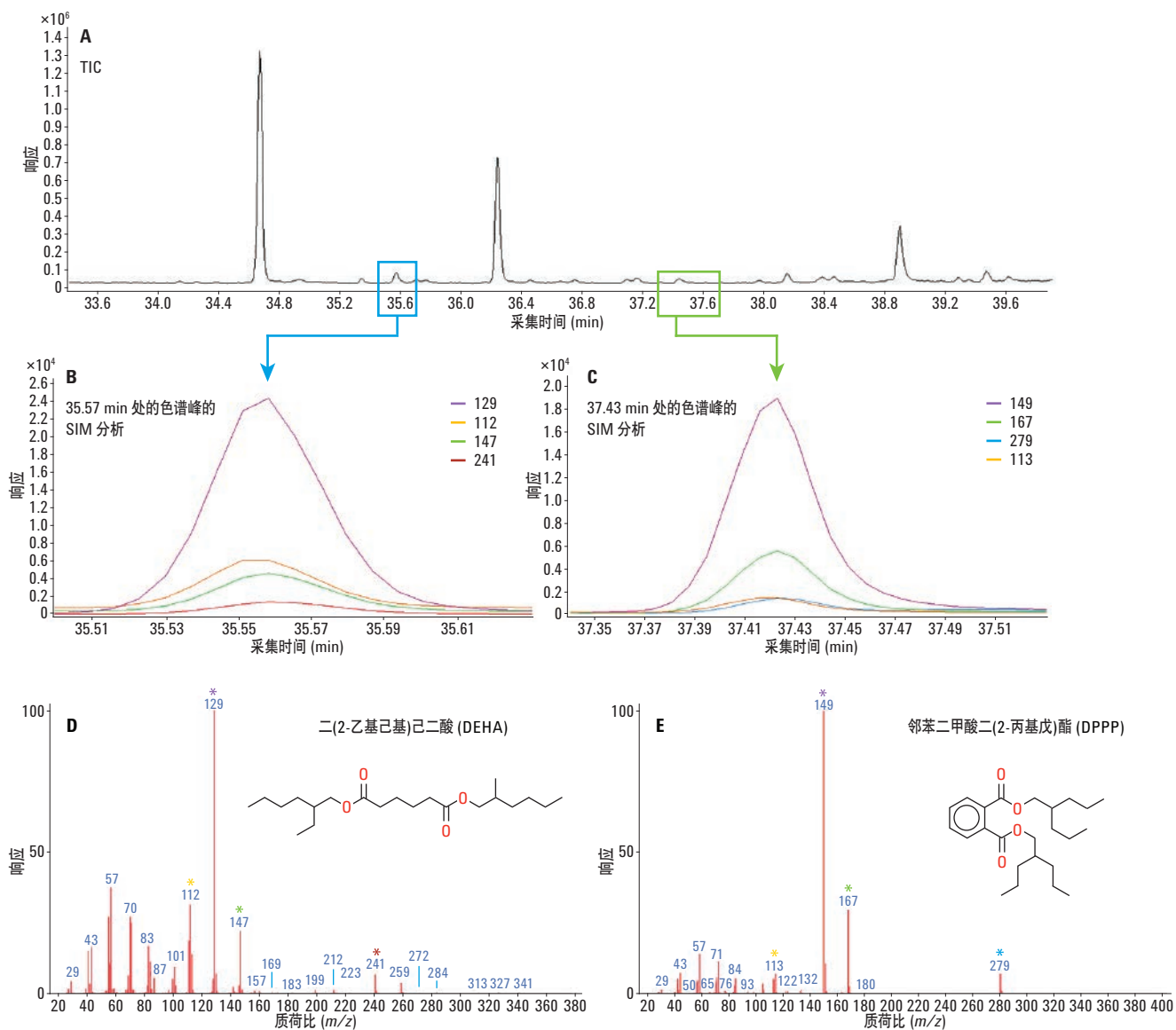


图 4. 对使用 ALS GC/MS 在药物混悬液中鉴定出的增塑剂进行 SIM 分析的结果。在 35.57 min 处收集到了 DEHA 的 SIM 数据 (B), 在 37.43 min 处收集到了 DPPP 的 SIM 数据 (C)。从 NIST MS Search 2.2 获得的 DEHA 参考质谱图 (D) 和 DPPP 参考质谱图 (E)。(*) 代表用于 SIM 分析的离子, 不同的离子颜色与 EIC 图上的颜色相对应

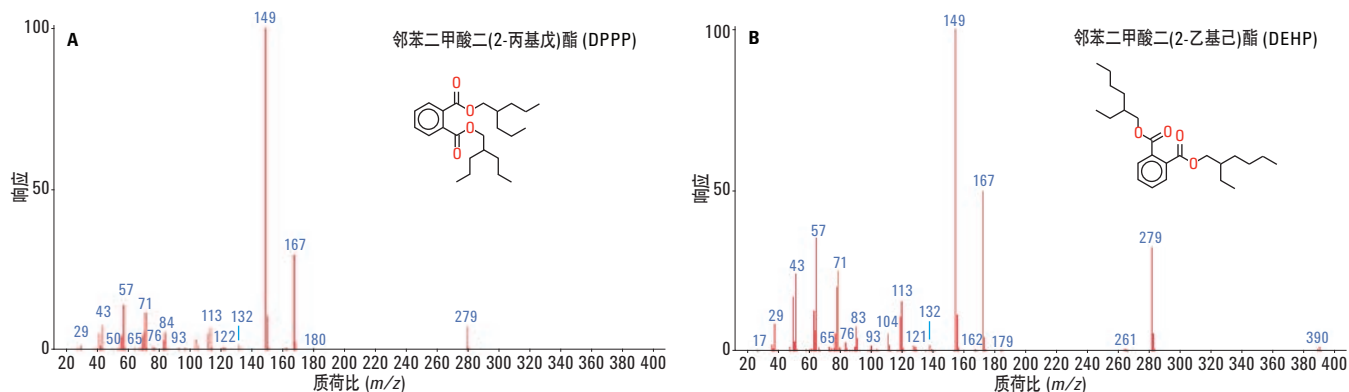


图 5. 用于 SIM 离子强度比较的 DPPP 和 DEHP 的参考质谱图

结论

互补的顶空进样和大体积液体进样技术拓宽了液体药物制剂中可浸出增塑剂的鉴定范围。使用顶空 GC/MS 鉴定出了脂肪酸类增塑剂，而通过 ALS GC/MS 分析则能够表征萃取物中的邻苯二甲酸酯增塑剂。因此，采用高温顶空和液体进样技术双管齐下的方法能够帮助我们获得有关可浸出物和可萃取物的大量有用信息。这些方法可应用于分析采用各个风险级别包装材料的液体药物产品。

参考文献

1. T. D. Lickly, C. D. Bell, K. M. Lehr. "The Migration of Irganox 1010 Antioxidant from High-Density Polyethylene and Polypropylene into a Series of Potential Fatty-Food Simulants" *Food Addit. Contam.* **7**, 805–814 (1990).
2. R. G. Raj, B. V. Kokta. "Reinforcing High Density Polyethylene with Cellulosic Fibers. I: The Effect of Additives on Fiber Dispersion and Mechanical Properties" *Polym. Eng. Sci.* **31**, 1358–1362 (1991).
3. P. C. Srinivasa, M. N. Ramesh. "Tharanathan, R. N. Effect of Plasticizers and Fatty Acids on Mechanical and Permeability Characteristics of Chitosan Films" *Food Hydrocoll.* **21**, 1113–1122 (2007).
4. C. L. Yang, *et al.* "GC-MS Studies on the Contaminants in Paper-Plastic Food Packaging Materials" *Adv. Mater. Res.* **380**, 282–285 (2011).
5. A. Guart, *et al.* "Migration of Plasticizers Phthalates, Bisphenol A and Alkylphenols from Plastic Containers and Evaluation of Risk" *Food Addit. Contam. Part Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **28**, 676–685 (2011).
6. E. Hagberg, *et al.* "Processes for Making High Purity Renewable Source-Based Plasticizers and Products Made Therefrom" US8703849 B2, April 22 (2014).
7. L. R. Barron, P. C. Wang. "Sealant and Coating Composition" US4507443 A, March 26 (1985).
8. J. C. West. "Rapid Preparation of Methyl Esters from Lipids, Alkyd Paint Resins, Polyester Resins, and Ester Plasticizers" *Anal. Chem.* **47**, 1708–1709 (1975).
9. J. E. Koroly, W. D. Niederhauser. "Process for the Epoxidation of Esters of Oleic and Linoleic Acids" US2485160 A, October 18 (1949).
10. P. N. Son, J. T. Lai. "Ultraviolet Resistance, Polymers" US4692487 A, September 8 (1987).
11. A. L. D. Róz, *et al.* "The Effect of Plasticizers on Thermoplastic Starch Compositions Obtained by Melt Processing" *Carbohydr. Polym.* **63**, 417–424 (2006).
12. L. B. Brandenburger, B. Sicklesteel, M. J. Owens. "Latex Polymer and a Coalescent Which Can Also Be a Solvent or a Plasticizer, Dispersible in the Coatings; a Compound, Modified Polycaprolactone, or Modified Polyethers, or Copolymers; Stability, Compatibility, Film Forming; Paints" US6762230 B2, July 13 (2004).
13. W. H. Scepanski. "Solid Cast Fabric Softening Compositions for Application in a Washing Machine" US6110886 A, August 29 (2000).
14. H. M. Lai, G. W. Padua, L. S. Wei. "Properties and Microstructure of Zein Sheets Plasticized with Palmitic and Stearic Acids" *Cereal Chem. J.* **74**, 83–90 (1997).
15. C. Nerín, *et al.* "Analytical Methods for the Screening of Potential Volatile Migrants from Acrylic-Base Adhesives Used in Food-Contact Materials" *Food Addit. Contam. Part A* **26**, 1592–1601 (2009).
16. G. S. Park, M. Saleem. "Diffusion of Additives and Plasticizers in Poly(vinyl Chloride) — v. Diffusion of N-Hexadecane and Ddt in Various Poly(vinyl Chloride)/dialkylphthalate Compositions" *J. Membr. Sci.* **18**, 177–185 (1984).
17. H. G. Wahl, *et al.* "Identification of Plasticizers in Medical Products by a Combined Direct Thermodesorption-cooled Injection System and Gas Chromatography–mass Spectrometry" *J. Chromatogr. A* **847**, 1–7 (1999).
18. K. Xu, *et al.* "A Comparative Study on the Inhibitory Ability of Various Wood-Based Composites against Harmful Biological Species" *BioResources* **8**, 5749–5760 (2013).
19. M. Pommet, *et al.* "Intrinsic Influence of Various Plasticizers on Functional Properties and Reactivity of Wheat Gluten Thermoplastic Materials" *J. Cereal Sci.* **42**, 81–91 (2005).

更多信息

这些数据仅代表典型结果。有关我们的产品与服务的信息，请访问我们的网站 www.agilent.com。

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：800-820-3278

400-820-3278（手机用户）

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

www.agilent.com

安捷伦对本资料可能存在的错误或由于提供、展示或使用本资料所造成的间接损失不承担任何责任。

本文中的信息、说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2015

2015年3月30日，中国印制

5991-5632CHCN



Agilent Technologies