GC－MS法应用于丙二醇的质量控制及二甘醇检查

金鹏飞,何笑荣,邹定,吴学军,姜文清,马捷

(卫生部北京医院药学部,北京 100730)

摘要 **目的**:建立丙二醇的质量控制和二甘醇检查的方法。**方法**:应用气相色谱－质谱联用仪(GC－MS)对丙二醇和二甘醇同时进行分析;色谱柱起始温度40 ℃,维持时间5 min,以20 ℃·min^{-1}速率升至80 ℃,维持1 min,再以30 ℃·min^{-1}升至250 ℃,维持5 min,不分流进样,通过监测总离子流色谱图以及色谱峰的质谱图,对丙二醇、杂质以及二甘醇进行检测。**结果**:该方法对丙二醇和二甘醇都具有良好的专属性、灵敏度和精密度 **结论**:该方法能用于丙二醇的质量控制和其中的二甘醇的检查。

关键词:气相色谱－质谱联用;丙二醇;二甘醇

中图分类号:R917 **文献标识码**:A **文章编号**:0254－1793(2008)06－0942－03

Quality control and diethylene glycol test of propylene glycol by GC－MS

JIN Peng－fei, HE Xiao－rong, ZOU Ding, WU Xue－jun, JIANG Wen－qing, MA Jie

(Pharmaceutical Science Department, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract **Objective**: To establish a method for quality control and diethylene glycol test of propylene glycol. **Method**: Propylene glycol and diethylene glycol were simultaneously analyzed by GC－MS; The column temperature was advanced gradually; initial temperature was 40 ℃ for 5 minutes, then upgraded with a rate of 20 ℃·min^{-1} to 80 ℃ remaining 1 minute, and the final temperature was promoted to 250 ℃ by a rate of 30 ℃·min^{-1} and remained 5 minutes. After injected by a splitless mode, the identification and impurity test of propylene glycol were generated according to the TIC and EI－MS spectrograms. **Results**: This method was satisfactory specificity, sensitivity and precision for propylene glycol and diethylene glycol analysis. **Conclusion**: It can be used for quality control of propylene glycol and diethylene glycol test.

Key words: GC－MS; propylene glycol; diethylene glycol

丙二醇(propylene glycol)是一种无色澄清的粘稠液体,毒性和刺激性都较小,在食品和药品行业中广泛用作乳化剂和稀释剂[1,2]。二甘醇(diethylene glycol)也是一种无色粘稠的液体,性状和丙二醇相似,但毒性较丙二醇强,人体大量摄入后可引起严重的胃肠道反应和急性肾衰竭[3－5]。2006年我国就曾出现使用二甘醇代替丙二醇用于药品生产而导致严重医疗事故的"齐二药事件"。为杜绝此类事件的再次发生,除了需要药监部门加强管理之外,运用现代分析技术,建立丙二醇中二甘醇的快速检测方法也十分必要。本文通过优化实验条件,实现了丙二醇和二甘醇的GC－MS法同时分析,为丙二醇的鉴别、杂质检查以及其中二甘醇的检测提供了一种新的方法。

1 仪器与试药

气相色谱－质谱联用系统:Agilent 6890N气相－Waters Quattro macro™质谱;Agilent 7683B自动进样系统;MassLynx™色谱工作站;丙二醇对照品(≥99.7%,批号12279)和二甘醇对照品(≥99.5%,批号03128),购自Sigma－Aldrich公司;医药级丙二醇样品(批号050515),美国利安德公司;高纯氩气(≥99.999%),购自北京华元气体有限公司;三氯甲烷(批号20060330),分析纯,北京化学试剂公司生产。

2 方法与结果

2.1 色谱和质谱条件 色谱柱为DB－17毛细管柱(30 m×0.25 mm×0.25 μm);载气:高纯氩气,

第一作者 Tel:(010)85133621;E－mail:j790101@sohu.com

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

恒流模式,柱流量:1.0 mL·min^{-1};进样口温度:250 ℃,不分流进样,进样体积:1 μL,色谱柱起始温度:40 ℃,维持时间5 min,以20 ℃·min^{-1}速率升至80 ℃,维持1 min,再以30 ℃·min^{-1}升至250 ℃,维持5 min,接口温度:260 ℃;EI源温度:220 ℃,电离能:70 eV,扫描范围:10~110 u,溶剂延滞时间:5 min。

2.2 方法专属性和系统适应性 精密称取丙二醇和二甘醇对照品适量,用三氯甲烷逐级稀释成浓度均约为200 μg·mL^{-1}的混合对照溶液。分别取三氯甲烷空白溶液以及混合对照溶液,进样1 μL,记录总离子流色谱图(见图1)。三氯甲烷空白溶液在t_R = 5.58 min处有1个杂质峰(峰3),而在丙二醇(峰1,t_R = 5.94 min)和二甘醇(峰2,t_R = 10.24 min)的保留时间处未见色谱峰,丙二醇(峰1)和溶剂杂质峰(峰3)的分离度R = 2.04,表明以三氯甲烷作为溶剂时,本方法具有良好的专属性。色谱柱的理论塔板数按丙二醇计为30440,以二甘醇计为118000。分别提取混合标准溶液总离子流色谱图中丙二醇和二甘醇的质谱图(见图2),检索NIST标准质谱图库,两者的质谱图和标准谱图的匹配度都在90%以上。

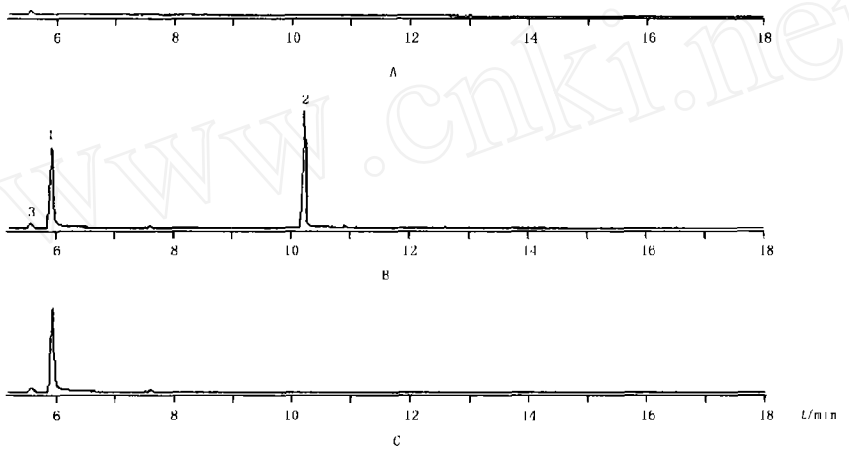

图1 三氯甲烷空白(A),混合对照溶液(B),供试品溶液(C)的总离子流色谱图

Fig 1 TIC of solvent blank (A), mixed standards (B) and sample (C)

1. 丙二醇(propylene glycol) 2. 二甘醇(diethylene glycol) 3. 溶剂杂质(solvent impurity)

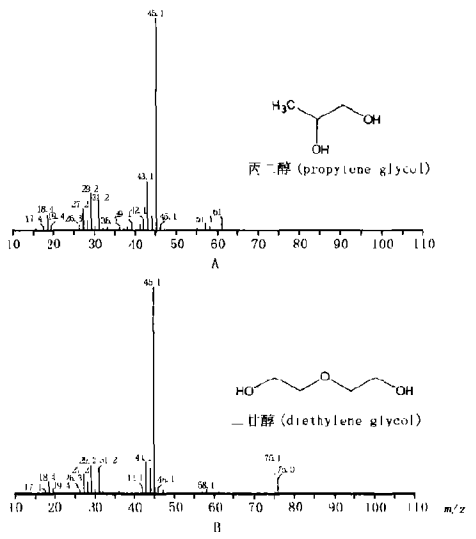

图2 混合对照溶液总离子流色谱图中丙二醇(A)和二甘醇(B)的提取质谱图

Fig 2 EI-MS of propylene glycol (A) and diethylene glycol (B) in TIC of mixed standards

2.3 最低检测限 精密量取"2.2"项下的混合对照溶液适量,用三氯甲烷逐级稀释,进样1 μL,记录不同浓度溶液的总离子流色谱图。当色谱峰的峰高约为噪音的3倍时(S/N = 3),测得丙二醇和二甘醇的最低检测限分别为2.5 ng和1.0 ng。

2.4 精密度 取"2.2"项下的混合对照溶液,每次进样1 μL,连续进样5次,测得的丙二醇和二甘醇峰面积的RSD分别为3.7%和3.5%。

2.5 溶液放置稳定性 混合对照溶液在室温下放置3 d,于0,4,8,12,24,48,72 h分别进样1 μL,记录总离子流色谱图,计算丙二醇和二甘醇峰面积的RSD分别为3.18%和2.32%,表明溶液在3 d内稳定。

2.6 药用丙二醇的鉴别及二甘醇检查 取药用丙二醇适量,用三氯甲烷逐级稀释成浓度约为200 μg·mL^{-1}的供试品溶液,进样1 μL,记录总离子流色谱图(见图1)并提取主峰质谱图。主峰的保留时间和质谱图应与丙二醇对照品的保留时间和质谱图一

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

致,除主峰外,不得出现和二甘醇对照品具有相同保留时间和提取质谱图的色谱峰。如没有丙二醇和二甘醇对照品,则要求主峰的提取质谱图和 NIST 标准谱库中丙二醇质谱图的匹配度在 80% 以上,并在主峰外不得出现质谱图和二甘醇质谱图匹配度在 80% 以上的杂质峰。

2.7 药用丙二醇的杂质检查　取药用丙二醇适量,用三氯甲烷逐级稀释成浓度约为 2000 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 的供试品溶液。精取供试品溶液适量,用三氯甲烷稀释 200 倍,得到的浓度约为 10 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 的溶液作为对照溶液。取对照溶液 1 μL 进样,记录总离子流色谱图,并调节窗口量程,使丙二醇色谱峰的峰高约为满量程的 20%;再取供试品溶液 1 μL 进样,记录总离子流色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍。供试品溶液色谱图中主成分峰外的非溶剂峰的面积总和不得超过对照溶液色谱图中主成分峰的峰面积。

3　讨论

3.1 丙二醇的定性鉴别　2005 年版中国药典对丙二醇原料药的鉴别使用的是红外光谱(IR)法。红外光谱是一种基于官能团的定性技术,专属性相对较差。丙二醇和二甘醇官能团类似,其红外图谱的区别也不明显。而通过 GC – MS 法对丙二醇进行定性鉴别时,综合考虑了色谱峰的保留时间和质谱图,因而具有很强的专属性。

3.2 丙二醇的杂质检查　2005 年版中国药典对丙二醇原料药的含量及杂质检查都未做规定。美国药典(USP 29 – NF 24)要求丙二醇原料药的含量不低于 99.5%,含量测定方法采用的是 GC 分离后的峰面积归一化法[6]。归一化法由于样品浓度的限制,不宜应用于微量杂质的检查。本文尝试使用主成分自身对照法对丙二醇原料药的微量杂质进行控制。

3.3 二甘醇的毒性　二甘醇在工业上广泛用作防冻剂、增塑剂和助溶剂,但由于有较强的毒性,因此严禁使用于制药行业。研究表明[7,8],二甘醇在人体内的血清浓度超过 20 $mg \cdot dL^{-1}$ 即可引起各种毒性反应,中毒初期主要发生胃肠道症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻,并可能伴有情绪波动、呼吸急促、心动过速、全身不适等症状,病情诊断较晚或治疗不及时的患者可致代谢性酸中毒和急性肾功能衰竭,甚至死亡。本文建立丙二醇原料药中二甘醇的检查方法,并控制其含量不高于 0.5%,对于安全用药是完全必要的。

3.4 溶剂的选择　在实验过程中,曾经尝试丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯等挥发性溶剂作为空白溶剂,但在丙二醇或二甘醇的保留时间附近都有不同程度的溶剂杂质峰,故未予选用。

3.5 关于监测时间　由于化学成分在气相色谱的保留时间主要和柱温有关系,所以杂质检查时应在高柱温下监测足够长的时间,尽量使样品中所有可能存在的高沸点杂质都能得到检测。本实验中,柱温在 250 ℃维持 5 min。

3.6 关于溶剂延滞　GC – MS 法分析时,为防止质谱离子源的灯丝氧化,均要求设定溶剂延滞时间。本实验溶剂延滞时间为 5 min,因此,溶剂延滞时间内出峰的低沸点杂质无法得到监测。

3.7 方法应用前景　本文建立的二甘醇检查方法,具有良好的专属性、灵敏度和精密度,不仅可应用于丙二醇中二甘醇的检查,还为其他食品和药品中二甘醇的检查和定量提供了参考。

参考文献

1　Maryadele J. O'Neil, Ann Smith, Patricia E. Heckman, *et al*. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemical, Drugs, and Biologicals. 13th ed. New Jersey: Merck Res Lab Division of Merck & Co., Inc. 2001. 1405

2　ChP (中国药典) 2005. Vol Ⅰ(一部):896

3　O'Brien KL, Selanikio JD, Heedlver C. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *JAMA*, 1998, 279 (15): 1175

4　Eder Anne F, McGrath Cindy M, Dowdy Yonne G. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem*, 1998, 44: 168

5　O'Neil MJ, Smith Ann, Heckman PE, *et al*. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemical, Drugs, and Biologicals. 13th ed. New Jersey: Merck Res Lab Division of Merck & Co., Inc. 2001. 549

6　USP 29 – NF 24. 2006. Asian edition. 1850

7　Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, *et al*. American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *Ad Hoc Committee J Toxicol Clin Toxicol*, 1999, 37 (5): 537

8　Boyer EW, Mejia M, Woolf A, *et al*. Severe ethylene glycol ingestion treated without hemodialysis. *Pediatrics*, 2001, 107 (1): 172

(本文于 2007 年 6 月 20 日收到)

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net