

GC-MS法测定硫酸庆大霉素滴眼液中17种邻苯二甲酸酯类

卢玉凤, 李洁*, 梅芊 (河南省食品药品检验所, 郑州 450018)

摘要 目的: 建立硫酸庆大霉素滴眼液中17种邻苯二甲酸酯类增塑剂残留量的GC-MS测定方法。方法: 采用Agilent HP-5MS气相色谱柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm), 载气为高纯度氦气(He), 进样口温度为260 °C, 脉冲不分流进样, 程序升温, 进样量为1 μL, 离子源为电子轰击源(EI), 电离电压为70 eV, 离子源温度为300 °C, 质谱传输接口温度为280 °C, 四级杆温度为180 °C, 质谱监测模式为选择离子(SIM)模式, 外标法定量。结果: 17种邻苯二甲酸酯类增塑剂均在相应的浓度范围内线性关系良好, 方法精密度、重复性、回收率、稳定性均符合相关规定。原辅料中检出4种邻苯二甲酸酯类增塑剂, 包材中检出6种邻苯二甲酸酯类增塑剂, 硫酸庆大霉素滴眼液中检出6种邻苯二甲酸酯类增塑剂。结论: 所建立的方法灵敏度高、准确性高、重复性好、速度快, 同时提取方法简单, 可用于硫酸庆大霉素滴眼液中17种邻苯二甲酸酯类增塑剂迁移情况的监测和溯源。

关键词: 气相色谱-质谱联用法; 17种邻苯二甲酸酯类; 硫酸庆大霉素滴眼液; 原辅料; 包材

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)07-0818-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.07.011

Determination of 17 Kinds of Phthalates in Gentamicin Sulfate Eye Drops by GC-MS

Lu Yufeng, Li Jie*, Mei Qian (Henan Provincial Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450018, China)

Abstract Objective: To establish a GC-MS method for determining the content of 17 kinds of phthalate plasticizer residues in gentamicin sulfate eye drops. **Methods:** GC-MS was performed on Agilent HP-5MS column (30 m×0.25 mm, 0.25 μm) by using high purity He as carrier gas. The injector temperature was 260 °C by using pulse splitless injection technique under temperature rising program. The sample volume was 1 μL. The ion source temperature was 300 °C, the ionization energy was 70 eV, the temperature of MS transmission interface was 280 °C and the MS quard temperature was 180 °C. The mass spectrometry monitoring mode was SIM, which was quantified by external reference method. **Results:** The 17 kinds of phthalate ester plasticizers showed good linear relationship in the corresponding concentration range. The precision, repeatability, recovery and stability of the method were all in line with the relevant provisions. Four phthalate plasticizers were detected in raw auxiliary materials, six phthalate plasticizers were detected in packaging materials, and six phthalate plasticizers were detected in gentamicin sulfate eye drops. **Conclusion:** The established method has the advantages of high

sensitivity, high accuracy, good repeatability, fast speed and the extraction method is simple, therefore it can be used to monitor and trace the migration of 17 kinds of phthalate plasticizers in gentamicin sulfate eye drops.

Keywords: GC-MS; 17 kinds of phthalates; gentamicin sulfate eye drops; raw and auxiliary materials; packaging materials

硫酸庆大霉素滴眼液包材为低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶。由于低密度聚乙烯材质较软,因此常广泛使用邻苯二甲酸酯(Phthalic Acid Ester, PAEs)类增塑剂提高其柔韧性、弹性和包装灵活性等。其残留的增塑剂会释放到药物中,影响药物的使用安全,还会对澄明度等造成影响。并且PAEs具有生殖发育毒性^[1-4]、肝脏毒性^[5],世界卫生组织、欧盟、美国、日本与中国^[6-7]都先后将PAEs列入“优先控制污染物名单”,并对相关PAEs禁用或限用。目前我国还缺少关于药品塑料包材及药物制剂中增塑剂残留的标准。因此,本研

究参考GB/T 5009.271-2016食品中邻苯二甲酸酯类的测定^[8]、GB/T 31604.30-2016食品接触材料及制品邻苯二甲酸酯类的测定和迁移量的测定^[9]及相关文献^[10-16],建立了GC-MS法测定硫酸庆大霉素滴眼液中17种邻苯二甲酸酯(PAEs)类增塑剂,对代表性样品中增塑剂进行含量测定,为控制药品中增塑剂的残留量及建立相关的标准提供试验依据。

1 仪器、试剂与玻璃器皿

Agilent 7010B GC-MS Triple Quad气质联用仪, Mettler XPE 205型电子天平, IKA公司 MS3 basic型涡旋振荡器。标准物质信息见表1。

表1 标准物质信息

对照品名称	批号	组分名称	含量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	纯度 /%	来源
正己烷中17种邻苯二甲酸酯类增塑剂混合标准溶液	D0010004	邻苯二甲酸二甲酯(DMP)	1000.0	99.5	北京曼哈格生物科技有限公司
		邻苯二甲酸二乙酯(DEP)	1001.0	99.7	
		邻苯二甲酸二烯丙酯(DAP)	1000.6	98.1	
		邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)	1000.8	99.3	
		邻苯二甲酸二正丁酯(DBP)	1000.6	99.4	
		邻苯二甲酸二(甲氧基)乙酯(DMEP)	1001.3	96.4	
		邻苯二甲酸二(4-甲基-2-戊基)酯(DMPP)	1000.5	99.8	
		邻苯二甲酸二(乙氧基)乙酯(DEEP)	1000.6	91.7	
		邻苯二甲酸二戊酯(DPP)	999.6	99.3	
		邻苯二甲酸二己酯(DHXP)	1000.0	99.2	
		邻苯二甲酸丁基苄基酯(BBP)	1000.6	99.2	
		邻苯二甲酸二(丁氧基)乙酯(DBEP)	1000.3	95.5	
		邻苯二甲酸二环己酯(DCHP)	1000.3	99.8	
		邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(DEHP)	1001.4	99.8	
		邻苯二甲酸二苯酯(DPhP)	1000.5	99.5	
		邻苯二甲酸二正辛酯(DNOP)	1000.7	99.8	
		邻苯二甲酸二壬酯(DNP)	1000.7	99.5	

辅料：硼砂（批号190502），硼酸（批号180501），羟苯乙酯（批号103620200802），均由A、B两家企业提供。样品：2021年国家药品计划抽验样品23批次，企业调研收集样品3批次，日本和美国对照制剂2批次。试剂：正己烷（色谱纯，含量 $\geq 97\%$ ，VBS Biologic公司，批号872253），水为采用正己烷多次提取过的去离子水。玻璃器皿：试验中均使用玻璃器皿，移液管和容量瓶用正己烷多次润洗并挥干之后备用，试管和其他玻璃仪器用去离子水洗净，在200℃烘烤4h，放冷后备用。

2 方法与结果

2.1 气质联用仪分析条件

气相条件：色谱柱：Agilent HP-5MS气相

色谱柱（30 m \times 0.25 mm，0.25 μ m）；进样口温度：260℃；载气：氦气（He），流速：1.0 mL \cdot min⁻¹；碰撞气：氮气（N₂），流速：1.5 mL \cdot min⁻¹；脉冲不分流进样；进样体积：1 μ L；柱温：初始柱温为60℃，保持1 min；以20℃ \cdot min⁻¹的速率升温至220℃，保持1 min；再以5℃ \cdot min⁻¹的速率升温至250℃，保持1 min；再以20℃ \cdot min⁻¹的速率升温至290℃，保持7.5 min。

质谱条件：离子源：EI；离子源温度：300℃；四级杆温度：180℃；传输接口温度：280℃；检测模式：选择离子（SIM）模式，分段扫描时间见表2；溶剂延迟时间：7 min；质谱检测关闭时间：26 min。

表2 分段扫描时间

名称	分段扫描时间(保留时间) /min	定性离子 (<i>m/z</i>)	定量离子 (<i>m/z</i>)
邻苯二甲酸二甲酯 (DMP)	7.00 ~ 9.20 (7.689)	163、77、194、133	163
邻苯二甲酸二乙酯 (DEP)	7.00 ~ 9.20 (8.550)	149、177、105、222	149
邻苯二甲酸二烯丙酯 (DAP)	9.20 ~ 11.15 (9.450)	41、132、149、189	149
邻苯二甲酸二异丁酯 (DIBP)	9.20 ~ 11.15 (10.254)	149、223、104、167	149
邻苯二甲酸二正丁酯 (DBP)	9.20 ~ 11.15 (10.980)	149、223、205、104	149
邻苯二甲酸二(甲氧基)乙酯 (DMEP)	11.15 ~ 12.60 (11.304)	59、149、104、176	149
邻苯二甲酸二(4-甲基-2-戊基)酯 (BMPP)	11.15 ~ 12.60 (12.044)	149、167、85、251	149
邻苯二甲酸二(乙氧基)乙酯 (DEEP)	11.15 ~ 12.60 (12.352)	72、149、104、193	149
邻苯二甲酸二戊酯 (DPP)	12.60 ~ 15.70 (12.711)	149、237、219、104	149
邻苯二甲酸二己酯 (DHXP)	12.60 ~ 15.70 (14.809)	149、251、104、233	149
邻苯二甲酸丁基苄基酯 (BBP)	12.60 ~ 15.70 (14.951)	149、91、206、104	149
邻苯二甲酸二(丁氧基)乙酯 (DBEP)	15.70 ~ 16.70 (16.400)	149、101、85、193	149
邻苯二甲酸二环己酯 (DCHP)	16.70 ~ 18.60 (17.105)	149、167、249、104	149
邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 (DEHP)	16.70 ~ 18.60 (17.362)	149、167、279、113	149
邻苯二甲酸二苯酯 (DPhP)	16.70 ~ 18.60 (17.459)	225、77、104、153	225
邻苯二甲酸二正辛酯 (DNOP)	18.60 ~ 21.00 (19.097)	149、279、104、261	149
邻苯二甲酸二壬酯 (DNP)	18.60 ~ 21.00 (20.719)	149、293、167、275	149

2.2 溶液制备

2.2.1 企业提供的滴眼液

A企业硫酸庆大霉素滴眼液[规格: 8 mL: 40 mg (4万单位)]处方: 硫酸庆大霉素原料500万单位, 辅料: 硼酸16 g、硼砂2.4 g、羟苯乙酯0.3 g, 注射用水适量, 调剂量至1000 mL。

B企业硫酸庆大霉素滴眼液[规格: 8 mL: 40 mg (4万单位)]处方: 硫酸庆大霉素500万单位, 辅料: 硼酸15.6 g、硼砂3.125 g、羟苯乙酯0.3 g, 注射用水适量, 调剂量至1000 mL。

2.2.2 混合标准溶液

精密量取正己烷中17种PAEs类增塑剂混合标准溶液1 mL, 置100 mL量瓶中, 用正己烷稀释制成每1 mL中约含10 μ g的溶液, 作为混合标准贮备溶液。再精密量取2 mL, 置200 mL量瓶中, 用正己烷稀释制成每1 mL中约含100 ng的溶液, 作为混合标准溶液S12。分别精密量取混合标准溶液S12并用正己烷稀释制成每1 mL中分别约含1、2、3、5、6、10、20、30、50、60、80 ng的混合标准溶液S1~S11。

2.2.3 系统适用性溶液

取“2.2.2”项下混合标准溶液S7作为系统适用性溶液。

2.2.4 空白溶液

采用正己烷做空白溶液。

2.2.5 原料溶液

按处方称取硫酸庆大霉素原料适量, 加水溶解并定容至50 mL, 得浓度为5 mg \cdot mL⁻¹的庆大霉素相当于庆大霉素5 mg \cdot mL⁻¹溶液, 分别取8 g, 精密称定, 置具塞玻璃试管中, 再精密加入正己烷2 mL, 涡旋振荡2 min后, 静置2 min, 取正己烷层作为原料溶液。

2.2.6 辅料溶液

综合两家企业的处方, 按处方分别称取各辅料适量, 加水溶解并定容至50 mL, 分别取8 g, 精密称定, 置具塞玻璃试管中, 再精密加入正己烷2 mL, 涡旋振荡2 min后, 静置2 min, 取正己烷层作为辅料溶液。

2.2.7 供试品溶液

分别取硫酸庆大霉素滴眼液1 g和8 g, 精密

称定, 置具塞玻璃试管中, 再分别精密加入正己烷2 mL, 涡旋振荡2 min后, 静置2 min, 取正己烷层作为供试品溶液1和供试品溶液2。(供试品溶液1用来测定PAEs类增塑剂DMEP的残留量, 供试品溶液2用来测定其他16种PAEs类增塑剂的残留量。)

2.2.8 包材溶液

参考GB/T 31604.30-2016食品接触材料及制品邻苯二甲酸酯类测定和迁移量测定^[9]中的方法, 取包材10套, 剪成大小约1 cm²的块状物, 混匀。取0.3 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加入正己烷20 mL, 超声提取30 min后过滤, 残渣再用正己烷20 mL重复提取1次, 合并滤液置50 mL量瓶中, 用正己烷稀释至刻度, 即得, 同法制备空白溶液。

2.3 专属性试验

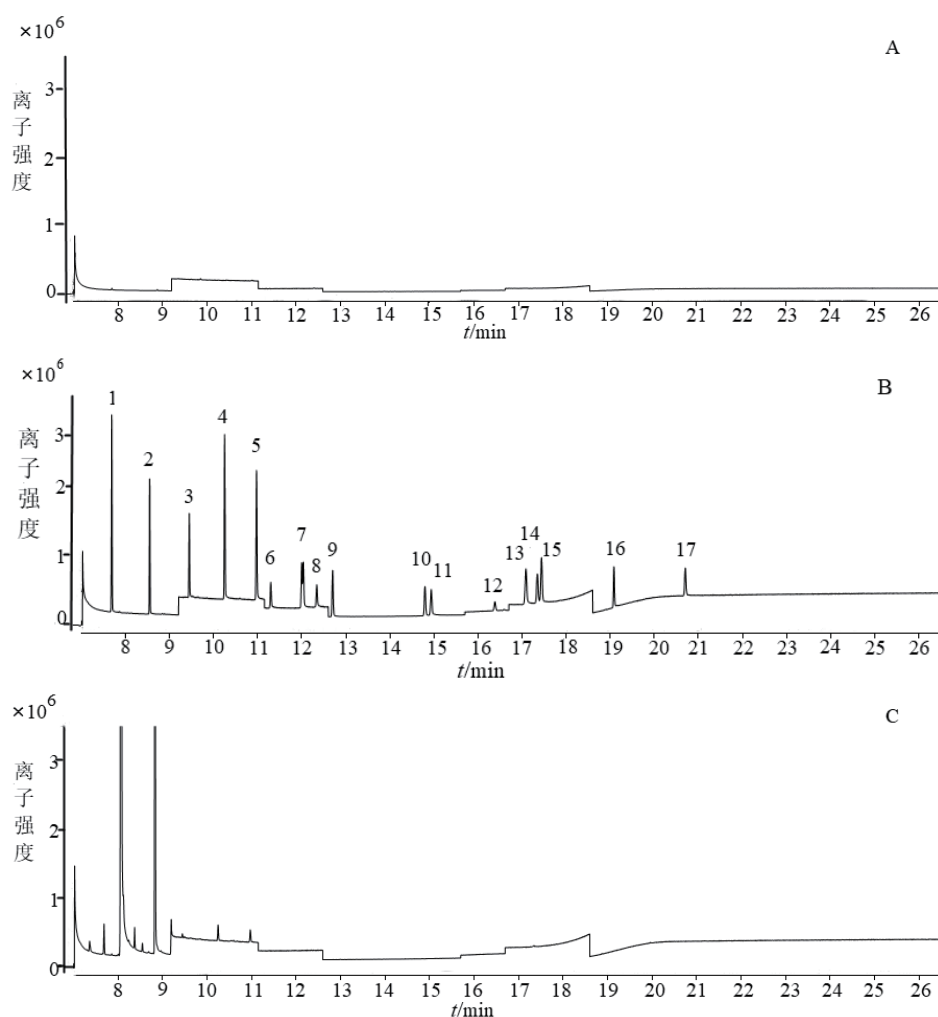
分别精密量取空白溶液、系统适用性溶液和供试品溶液1 μ L, 注入气相色谱质谱联用仪, 得到17种PAEs类增塑剂的混合标准溶液总离子流色谱图 (Total Ion Flow Chromatogram, TIC), 出峰顺序^[1]依次为: DMP、DEP、DAP、DIBP、DBP、DMEP、BMPP、DEEP、DPP、DHXP、BBP、DBEP、DCHP、DEHP、DHP、DNOP、DNP, 提取出每个峰的质谱图, 再在谱库中进行检索, 确证每一种增塑剂, 总离子流图见图1。结果为17种PAEs类增塑剂均能有效分离, 空白溶液(正己烷)和硫酸庆大霉素滴眼液中原辅料对测定无干扰。

2.4 线性关系

分别精密量取“2.2.2”中系列混合标准溶液各1 μ L, 注入气相色谱质谱联用仪, 记录原始数据, 结果为17种PAEs类增塑剂的浓度与响应值在线性范围内的线性关系均良好, 具体结果见表4。

2.5 检测限与定量限检测

取“2.2.2”项下混合标准溶液S6用正己烷逐级稀释, 进样1 μ L, 注入气相色谱质谱联用仪, 记录原始数据, 精密量取混合标准溶液S6用正己烷逐级稀释, 以信噪比S/N约为3:1计为检测限, 以信噪比S/N约为10:1计为定量限, 检测限与定量限结果见表4。



A.空白溶液; B.混合标准溶液; C.供试品溶液; 1-DMP; 2-DEP; 3-DAP; 4-DIBP; 5-DBP; 6-DMEP; 7-BMPP; 8-DEEP; 9-DPP; 10-DHXP; 11-BBP; 12-DBEP; 13-DCHP; 14-DEHP; 15-DPhP; 16-DNOP; 17-DNP。

图1 总离子流图

表4 线性范围和检测限与定量限

名称	线性方程	线性系数/ r	线性范围/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	检测限 (LOD) / μg	定量限 (LOQ) / μg
DMP	$Y=31625X-264724$	0.9998	1.0000 ~ 100.000	0.10	0.30
DEP	$Y=22670X-200974$	0.9995	1.0010 ~ 100.100	0.10	0.30
DAP	$Y=11646X-101010$	0.9996	1.0006 ~ 100.060	0.30	1.00
DIBP	$Y=44190X-345703$	0.9996	1.0008 ~ 100.080	0.10	0.30
DBP	$Y=49152X-398306$	0.9995	1.0006 ~ 100.060	0.10	0.30
DMEP	$Y=3957.1X-70810$	0.9944	5.0065 ~ 100.130	6.00	20.03
BMPP	$Y=30484X-244276$	0.9995	1.0005 ~ 100.050	0.30	0.60
DEEP	$Y=7309.1X-126470$	0.9952	6.0036 ~ 100.060	6.00	20.01

续表 4

名称	线性方程	线性系数/ <i>r</i>	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	检测限 (LOD) /pg	定量限 (LOQ) /pg
DPP	Y=30675X-320294	0.9994	0.9996 ~ 99.960	0.30	1.00
DHXP	Y=27456X-256714	0.9994	1.0000 ~ 100.000	0.30	1.00
BBP	Y=11675X-126758	0.9994	1.0006 ~ 100.060	1.00	3.00
DBEP	Y=8679.5X-128422	0.9954	5.0015 ~ 100.300	3.00	10.00
DCHP	Y=29591X-275601	0.9994	1.0003 ~ 100.030	1.00	2.00
DEHP	Y=21303X-208228	0.9987	2.0028 ~ 100.140	0.30	1.00
DPhP	Y=25632X-386677	0.9987	1.0005 ~ 100.050	1.00	3.00
DNOP	Y=26347X-312129	0.9987	1.0007 ~ 100.070	1.00	3.00
DNP	Y=18961X-231138	0.9985	1.0007 ~ 100.070	2.00	6.00

注：表中 X 为浓度，Y 为响应值。

2.6 精密度试验

精密量取“2.2.2”项下混合标准溶液 S7 1 μL，连续进样，结果为17种邻苯二甲酸酯类增塑剂响应值的RSD%在0.65%~2.67% (n=6)，均远小于15%，精密度均良好。

2.7 重复性试验

取同一批次硫酸庆大霉素滴眼液6瓶，按“2.3”项下方法分别制备供试品溶液并进行测定，结果供试品溶液中均检出DMP、DEP、DAP、DIBP、DBP和DEHP 6种PAEs类增塑剂，且各峰响应值的RSD%在2.18%~6.02%，均小于15%，其他11种PAEs类增塑剂的迁移量均未检出，重复性良好。

2.8 加样回收率试验

取同一批次硫酸庆大霉素滴眼液9瓶，分别称取1 g和8 g置具塞试管中，再分别精密加入“2.2.2”项下混合标准品溶液 (10 ng·mL⁻¹)、混合标准溶液 (20 ng·mL⁻¹) 和混合对照品溶液 (30 ng·mL⁻¹) 各2.0 mL，涡旋振荡2 min后静置2 min，取正己烷层作为加样回收率溶液1~3 (测定PAEs类增塑剂DMEP) 和加样回收率溶液4~6 (测定其他16种PAEs类增塑剂)。加样回收率溶液1~3、4~6各浓度平行配制3份，分别共9份。17种PAEs类增塑剂的平均回收率在80.7%~118.1%之间，RSD%在2.57%~11.92%之间，回收率良好，结果见表5。

表 5 回收率结果 (n=9)

名称	DMP	DEP	DAP	DIBP	DBP	DMEP	BMPP	DEEP	DPP
平均回收率 /% (n=9)	80.7	118.1	114.7	115.2	115.2	105.3	111.0	91.2	111.0
RSD/%	6.29	3.77	4.69	4.72	5.42	2.57	4.94	7.36	3.64
名称	DHXP	BBP	DBEP	DCHP	DEHP	DPhP	DNOP	DNP	
平均回收率 /% (n=9)	109.4	111.1	101.1	112.5	102.1	110.6	108.0	106.7	
RSD/%	3.75	5.47	11.92	4.12	7.07	4.23	2.98	2.86	

2.9 稳定性试验

将混合标准溶液S6和供试品溶液在室温下放置,分别在0、2、4、6、8、10、12 h进样测定,混合标准溶液中17种PAEs类增塑剂峰响应值的RSD%在5.69%~9.66%之间,表明对照品溶液在12h内稳定性良好。供试品溶液中均检出DMP、DEP、DAP、DIBP、DBP和DEHP 6种PAEs类增塑剂,且各峰响应值的RSD%在1.80%~6.48%之间,其他11种PAEs类增塑剂均未检出,表明供试品溶液在室温12 h内稳定性良好。

3 样品测定结果

3.1 原辅料测定

按“2.2.5”“2.2.6”项下方法配制原辅料溶液,分别进样测定,结果为A企业和B企业提供的硫酸庆大霉素原料、硼砂、硼酸和羟苯乙酯中检出4种PAEs类增塑剂,分别是DEP、DIBP、DBP和DEHP,其残留量按处方量相当于 $\leq 0.011 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,其他13种PAEs类增塑剂的残留量均未检出。

3.2 制剂测定

取2021年国家药品计划抽检样品23批次,企业调研收集样品3批次,日本和美国对照制剂2批次。按“2.2.7”项下方法配制供试品溶液1和供试品溶液2,分别进样测定(供试品溶液1用来测定PAEs类增塑剂DMEP的残留量,供试品溶液2用来测定其他16种PAEs类增塑剂的残留量)。结果为制剂中检出6种PAEs类增塑剂(DMP、DEP、DAP、DIBP、DBP和DEHP),单个残留量最大为 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,6种累计残留量最大为 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。由本品说明书推算单眼每日最大使用量为10滴,约相当于 $0.5 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,则6种PAEs类增塑剂累计最大摄入量为 $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。参考美国高级医学技术学会于2001年研究的无毒副反应水平,应用不确定因子之后得出DEHP的肠外可耐受摄入量数值为 $0.6 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,50 kg成人最大耐受量为 $30000 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (肠外)。本次检出的6种增塑剂,均为邻苯二甲酸酯类,累计最大摄入量为 $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,远低于参考的DEHP的限度规定。

3.3 包材测定

按“2.2.8”项下制备包材溶液,分别进样测定,结果为包材中均检出PAEs类增塑剂DMP、DEP、DAP、DIBP、DBP和DEHP,DEHP含量范围为 $0.026 \sim 16.72 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

3.4 影响因素试验

取硫酸庆大霉素滴眼液(A企业,批号210302)和对照制剂(日本尼藤,批号L20A9G;美国艾尔健,批号T0274),置高温(60°C)、高湿(25°C ,硝酸钾饱和溶液,相对湿度:92.5%)、强光(照度:4500lx)环境下在0、5、10 d分别取样,并在置高温(60°C)30 d时分别取样。按“2.2.7”项下供试品溶液配制方法制备供试品溶液1和2,分别进样测定。结果显示,当硫酸庆大霉素滴眼液分别置高温(60°C)、高湿(25°C ,硝酸钾饱和溶液,相对湿度:92.5%)、强光(照度:4500 lx)环境0、5、10 d和高温(60°C)环境30 d,17种PAEs类增塑剂的残留种类和残留量均基本不变,不受高温、高湿和强光照的影响。

4 讨论

4.1 质谱条件的优化

参考GB/T 5009.271-2016 食品中邻苯二甲酸酯类的测定^[8]中质谱条件,发现取系统适用性溶液进样后,峰的响应值较低。经多次优化质谱条件后,发现将离子源温度设为 300°C ,MS四级杆温度设为 180°C ,并分段设置峰的增益因子后,峰的响应值明显增高,各成分的检测限和定量限均显著改善。

4.2 提取溶剂的选择

由于硫酸庆大霉素滴眼液中原辅料不溶于正己烷,而PAEs类增塑剂易溶于正己烷,因此采用正己烷提取硫酸庆大霉素滴眼液、原辅料和包材中的PAEs类增塑剂。具有前处理简单、专属性好、重复性好等特点。

4.3 供试品溶液制备

回收率试验中发现,当供试品取样量为8 g时,PAEs类增塑剂DMEP的加样回收率约为50%。即使提高加入的混合标准溶液浓度,DMEP的回收率约为60%。经多次试验,发现将供试品取样量改为1 g时,DMEP的加样回收率约为100%。因此,采用取供试品1g制备供试品溶液1测定DMEP,取供试品8g制备供试品溶液2测定其他16种PAEs类增塑剂。查询美国国立医学图书馆(National Library of Medicine, NLM) ChemIDplus数据库^[16],可知17种PAEs类DMP、DEP、DAP、DIBP、DBP、DMEP、BMPP、DEEP、DPP、DHXP、BBP、DBEP、DCHP、DEHP、DPhP、DNOP、DNP的正辛醇-水

分配系数 (N-octanol /Water Partition Coefficient, K_{ow}) 的对数值($\lg K_{ow}$)分别为1.6、2.42、3.23、4.11、4.5、1.11、6.43、2.1、5.62、6.82、4.73、4.06、6.2、7.6、4.1、8.1、9.52。其中DMEP的 $\lg K_{ow}$ 值最小,为1.11,可知DMEP的脂溶性较差,因此在非极性溶剂正己烷中提取率相对较低,建议可根据供试品的特性,确定供试品的取样量。

4.4 注意事项

首先试验中应避免使用塑料材质的各种试验器皿等,其次参考GB/T 5009.271-2016食品中邻苯二甲酸酯类的测定方法^[8]“注:所用玻璃器皿洗净后,用重蒸水淋洗3次,丙酮浸泡1h,在200℃下烘烤2h,冷却至室温备用。”对玻璃器皿进行前处理。但丙酮对人体危害较大,浸泡玻璃器皿时丙酮用量较大,因此本次试验中所用的非精密玻璃器皿先用纯化水洗净晾干后,在200℃烘烤4h或以上,冷却后备用。精密的玻璃器皿如移液管、量瓶等不可烘烤,则先用纯化水洗净晾干后,再用空白溶剂(正己烷)多次润洗晾干后备用,否则会由试验器皿引入PAEs类增塑剂,严重影响线性试验结果和供试品的测定。

参考文献:

- [1] 曹龙,张朝升,陈秋丽,等.邻苯二甲酸酯的环境污染和生态行为及毒理效应研究进展[J].生态毒理学报,2018,13(2):34-46.
- [2] Kleinsasser NH, Wallner BC, Kastenbauer ER, et al. Genotoxicity of Dibutyl-phthalate and Di-iso-butyl-phthalate in Human Lymphocytes and Mucosal Cells[J]. Teratog Carcinog Mutagen, 2001, 21(3):189-196.
- [3] Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The Plasticizer Diethylhexyl Phthalate Induces Malformations by Decreasing Fetal Testosterone Synthesis During Sexual Differentiation in the Male Rat[J]. ToxicolSci, 2000, 58(2):339-349.
- [4] 马林,马明月.邻苯二甲酸酯类对生殖毒性的影响及其机制的研究进展[J].沈阳医学院学报,2017,19(4):359-363.
- [5] 刘乃榕,王少鹏,杨光.邻苯二甲酸酯类毒性作用研究进展[J].大连医科大学学报,2016,38(5):492-495.
- [6] 关于公布食品中可能违法添加的非食用物质和易滥用的食品添加剂名单(第六批)的公告(2011年第16号)[EB/OL].(2011-06-01)[2021-11-26].<http://www.nhc.gov.cn/sps/s7891/201106/39bee4fe171b4ec4b82df40b61dcea6e.shtml>.
- [7] 卫生部办公厅关于通报食品及食品添加剂邻苯二甲酸酯类物质最大残留量的函[EB/OL].(2011-06-14)[2021-11-26].<http://www.nhc.gov.cn/sps/s3594/201211/2b4831f001a740a48086fad152117286.shtml>.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GB 5009.271-2016 食品安全国家标准食品中邻苯二甲酸酯的测定[S]. 2016:1-13.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GB 31604.30-2016 食品安全国家标准食品接触材料及制品邻苯二甲酸酯的测定和迁移量的测定[S]. 2016:1-12.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准食品接触材料及制品用添加剂使用标准[S]. GB 9685-2016:74-75.
- [11] 王敬,艾连峰,马育松,等.气相色谱-三重四极杆质谱法测定液体乳及乳粉中的17种邻苯二甲酸酯类增塑剂[J].食品安全质量检测学报,2019,10(4):1009-1017.
- [12] 陈希,段和祥,刘绪平. GC-MS法测定盐酸金霉素眼膏中的15种邻苯二甲酸酯[J].中国抗生素杂志,2019,44(3):389-393.
- [13] 潘宏华,胡铁娟.药品塑料包材中邻苯二甲酸酯类增塑剂向药品迁移的规律研究[J].中国现代医生,2018,56(34):38-42,170.
- [14] 中华人民共和国药典:二部[S].2020:1580-1581.
- [15] 中华人民共和国药典:四部[S].2020:480-483.
- [16] 美国国立医学图书馆(NLM) ChemIDplus数据库[EB/OL]. [2021-11-26]. <http://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>.

(收稿日期 2021年11月28日 编辑 李亚微)