

采用 GC/MSD 系统分析压力定量吸入气雾剂 (pMDI) 中的可萃取化合物

应用简报

制药

作者

Diana M. Wong 和 Roger L. Firor
安捷伦科技有限公司

Wilmington, DE, USA

David Weil
安捷伦科技有限公司
Schaumburg, IL, USA

摘要

压力定量吸入气雾剂 (pMDI) 是一种将活性药物成分 (API) 直接输送至呼吸道以治疗呼吸系统疾病的吸入装置。pMDI 中的橡胶和塑料组件经 API/推进剂作用后是潜在的可萃取物来源。因此，本文采用两台 5977 GC/MSD 系统研究这些组件中的挥发性和半挥发性可萃取化合物。本应用简报重点介绍利用互补的顶空 GC/MS 和 MMI GC/MS 鉴定 pMDI 中的可萃取化合物。



Agilent Technologies

前言

药品生产企业的监管预期是对生产过程中医疗器械中可能存在的可浸出物和可萃取物进行安全性风险评估。可萃取物是指可以从药品包装材料组分中萃取出的化学物质，这些物质在最坏的高温环境下会浸入或被溶剂萃取至类似的药物产品中。可浸出物是包装材料中可渗入药品的化学物质。可浸出物通常属于可萃取物中的一部分，在包装材料与药物发生相互作用时还可能形成新的化合物。化合物转移将涉及到可萃取物与可浸出物之间的关联。可萃取物决定了可能的化合物转移，而可浸出物则决定了实际的化合物转移。如果鉴定出了可浸出物，那就有必要向美国食品药品监督管理局 (FDA) 和毒理学安全指南咨询可接受含量。可浸出物/可萃取物的来源包括塑料和弹性体组件、标签中的油墨和粘合剂、生产过程中产生的残留杂质以及加工、储存和灭菌过程中产生的降解产物 [1,2]。

行业指南和工作组为给药系统和医疗器械中可萃取物/可浸出物的测试分析提供了依据。产品质量研究学会 (PQRI) 是专为建立可萃取物/可浸出物分析法规指导而设立的领导工作组。PQRI 也受到了 FDA 的认可，并已发布了一份包含经口和鼻吸入药品 (OINDP) 安全阈值的推荐文件。其他一些关于可萃取物和可浸出物测试的指南和评估包括 USP<661>、USP<1663>、USP<1664>、USP<1665> 中的章节以及国际组织 EP 3.2.2.1 和 EP 3.2.8 中的法规。本应用简报的目的并不在于提供安全性影响或毒理学信息。近期由 Dennis Jenke [3]、PQRI 工作组 [4,5] 以及可萃取物/可浸出物安全信息交流 (ELSIE) 组发布的文章中已经解决了这些问题 [6]。

压力定量吸入气雾剂 (pMDI) 是一种属于高风险类别的给药装置 (表 1)。吸入气雾剂/溶液剂与给药途径高度相关。通过患者自行吸入，pMDI 以雾化药物混悬液的短脉冲形式精确释放一定药量直达肺部以治疗哮喘和呼吸道疾病。

表 1. 与各种包装类型相关的风险评级

包装材料组分与制剂的相互作用趋势			
与给药途径的相关程度	高	中等	低
最高	吸入气雾剂和溶液 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。

pMDI 中的弹性体、塑料和金属组件因密切接触而能够使化合物浸入 API 制剂中。最有可能与 API/推进剂发生相互作用的组件包括：罐体（金属）、喷嘴杯（塑料）、两个垫片（橡胶）、计量阀（塑料）、O 形圈（橡胶）、阀杆（塑料）、弹簧（金属）和致动器喷嘴（塑料）（图 1）。API 制剂储存在罐体中，其中喷嘴杯在重力作用下达到足够的精确剂量。当患者按压罐体时，计量阀将精确剂量的药物通过阀杆输送至致动器喷嘴。橡胶组件（垫片和 O 形圈）紧贴在阀杆周围以避免阀处于关闭位置时 API 制剂发生渗漏。喷雾口将 API 制剂导入患者肺部（图 1B）。

pMDI 的弹性体组件被看作是可萃取物的主要来源。橡胶密封垫可由于与推进剂相溶而发生膨胀。七氟烷烃 (HFA) 推进剂已经被鉴定为传统剂氯氟烃 (CFC) 推进剂的合适替代物，后者与平流层臭氧耗竭有关。HPA 推进剂与配制 API 制剂必需的表面活性剂之间不相溶。因此，表面活性剂和乙醇（助溶剂）通常配合使用以增大溶解性。然而，乙醇会导致弹性体膨胀、增加垫片材料的可萃取物含量并影响阀杆和垫片间的润滑剂含量。相关人员正在努力研发 HFA 推进剂的新配方并制造可萃取物/可浸出物含量更低的阀。

本应用简报重点介绍利用两套 GC/MS 系统鉴定过期 pMDI 设备中的挥发性和半挥发性可萃取化合物。文中采用了两种分析类型：顶空进样和大体积液体进样。采用强萃取条件研究塑料和橡胶组件，目的在于对化学添加剂进行定量测定而非对药品可浸出物特性进行模拟。采用不同溶剂和高温对 pMDI 组件中的化合物进行萃取。

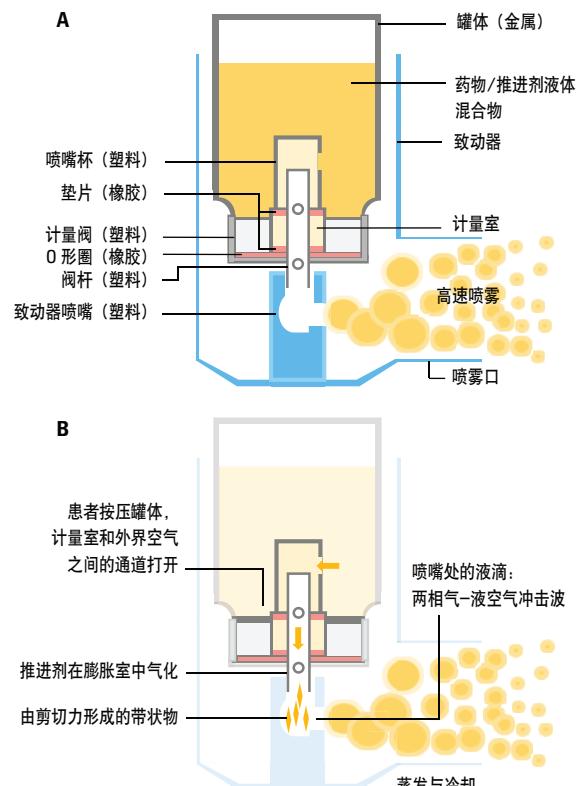


图 1. (A) 压力定量吸入气雾剂的设计和 (B) 计量阀的工作原理

实验方法

实验方法

本研究中使用的 pMDI 已过期六个月，是由一家领先的制药公司所生产的产品。罐体中装有溶于 HFA-134a 推进剂中的丙酸氟替卡松。使用 Agilent 7697A 顶空进样器以及 Agilent 7890A 系列 GC 与 Agilent 5977A MSD 的联用系统（顶空 GC/MS）在高温下分析 pMDI 组件中的可萃取物。使用二氯甲烷 (DCM) (650463)、己烷 (34859) 和乙醇 (459844) 作为萃取溶剂，这些溶剂均购自 Sigma-Aldrich。使用 Agilent 7693A 自动液体进样器 (ALS) 以及 7890 系列 GC 与 5977A MSD 的联用系统分析溶剂萃取物。ALS 配备有多模式进样口 (MMI)，在溶剂排空模式下运行大体积液体进样 (MMI GC/MS)。

样品前处理

使用 MMI GC/MS 分析可萃取物

将橡胶和塑料 pMDI 组件 (1 cm² 薄片) 分别放置在样品瓶中进行分析。用水冲洗组件，以尽可能减少 API 制剂的残留。使用乙醇、DCM 和己烷作为弹性体组件萃取溶剂。使用 DCM 和己烷作为塑料组件萃取溶剂。使用 3.0 mL 溶剂萃取弹性体密封垫 (80 - 90 mg)。使用 2 mL 溶剂萃取阀杆 (100 - 120 mg)。使用 3 mL 溶剂萃取喷嘴杯 (230 - 270 mg)。使用 5 mL 溶剂萃取计量阀 (270 - 280 mg)。使用 5 mL 溶剂萃取致动器喷嘴 (140 - 170 mg)。在 12 mL 棕色样品瓶中利用溶剂对组件超声萃取 5 小时，并在室温下静置 1 - 2 天。将有机层转移至棕色自动进样器样品瓶的玻璃内插管中，用于 GC/MS 分析。通过 MMI 进样口在溶剂排空模式下进样 10 μL 萃取物。溶剂排除向导可用于建立 DCM、己烷和乙醇萃取物的具体分析参数。所有萃取物分析均采用相似的 GC 和 MSD 参数（表 2）。

使用顶空 GC/MS 分析可萃取物

在单独的 10 mL 顶空样品瓶中分析 pMDI 的组件 (1 cm² 薄片)。这些组件包括密封垫 (90 mg)、喷嘴杯 (440 mg)、阀杆 (230 mg)、计量阀 (410 mg) 和致动器喷嘴 (320 mg)。使用氮气吹扫顶空样品瓶、用高性能 PTFE 钳口盖将其密封，并在 250 °C 的顶空平衡温度下进行分析。表 3 列出了系统参数。

表 2. 使用 MMI GC/MS 分析 DCM 萃取物的 GC 和 MSD 仪器参数

气相色谱仪	Agilent 7890 系列 GC
进样口	多模式进样口 (MMI)，CO ₂ 冷却
模式	溶剂排空
进样口程序*	-5 °C 保持 0.7 min，然后以 600 °C/min 的速率升至 325 °C，并保持 5 min
衬管	内径 2 mm 的浅凹坑超高惰性衬管 (部件号 5190-2297)
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 350 °C，保持 5 min
色谱柱	Agilent HP-5msUI, 30 m × 250 μm, 0.25 μm (部件号 19091S-433UI)
MSD	Agilent 5977A MSD
传输线	280 °C
质谱离子源	300 °C
质谱四极杆	175 °C
调谐	atune.u
扫描	29 - 700 amu, 2.2 次扫描/s
阈值	150
增益因子	1.0
软件	Agilent MassHunter B.07.00

*初始温度和初始保持时间根据溶剂萃取物不同而改变。

表 3. 顶空 GC/MS 的仪器参数

Agilent 7697A 顶空进样器	
样品瓶加压气体	氦气
定量环规格	1.0 mL
样品瓶待机流速	50 mL/min
传输线	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
顶空传输线温度	270 °C
样品瓶平衡时间	25 min, 振幅 2 级
GC 运行时间	80 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
萃取后排空	开启
进样后吹扫	100 mL/min 下 1 min
气相色谱仪	Agilent 7890 系列 GC
Agilent 5977A MSD	
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	30:1
载气	氦气
柱温箱升温程序	35 °C 保持 2 min, 然后以 8 °C/min 的速率升 至 320 °C, 并保持 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 MSD
传输线	280 °C
质谱离子源	280 °C
质谱四极杆	180 °C
调谐	atune.u
扫描	15 - 700 amu, 2.5 次扫描/s
阈值	0
增益因子	1.0
软件	Agilent MassHunter B.07.01

化合物鉴定

使用 MSD Chemstation 数据分析软件 F.01.01、AMDIS 2.72 和 Agilent MassHunter 未知物分析工具 B.07.00 对化合物进行表征。所有化合物的质谱图均与 NIST14 谱库 2.2 进行匹配。匹配分数 ≥ 80 的化合物被列入分析范围内, 最终选择最佳匹配化合物进行研究。

结果与讨论

弹性体 (橡胶) 密封垫

使用顶空 GC/MS 对橡胶密封垫中的挥发性半挥发性化合物的分析结果表明, 谱峰分别归属于 (图 2A) :

- 软化剂 (1,3-二氧戊环)
- 润滑剂中的抗氧化剂 (1-萘酚)
- 释放剂 (棕榈酸)
- 橡胶组合物 (硬脂酰胺、硬脂腈)
- 成型材料 (十二甲基环己硅氧烷)

使用 MMI GC/MS 对橡胶密封垫溶剂萃取物中的半挥发性化合物的检测结果表明, 可萃取物图谱中包括 (图 2B) :

乙醇萃取物

- 硅橡胶体系中的固化剂 (Dynasil A)
- 残留溶剂 (苯乙酮)
- 表面活性剂 (肉豆蔻酸)
- 橡胶制品中的成分 (油酸)
- 润滑剂 (硬脂酸)
- 助滑剂 (油酰胺)
- 密封剂 (13-芥酰胺)
- 稳定剂 (三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯)

DCM 萃取物

- 热降解产物 (壬醛)
- 抗氧化剂 (2,4-二叔丁基苯酚)
- 单体 (丙烯酸十二烷基酯)

己烷萃取物

- 橡胶硫化过程中的蜡 (二十二烷)
- 抗氧化剂 (Irganox 1076)

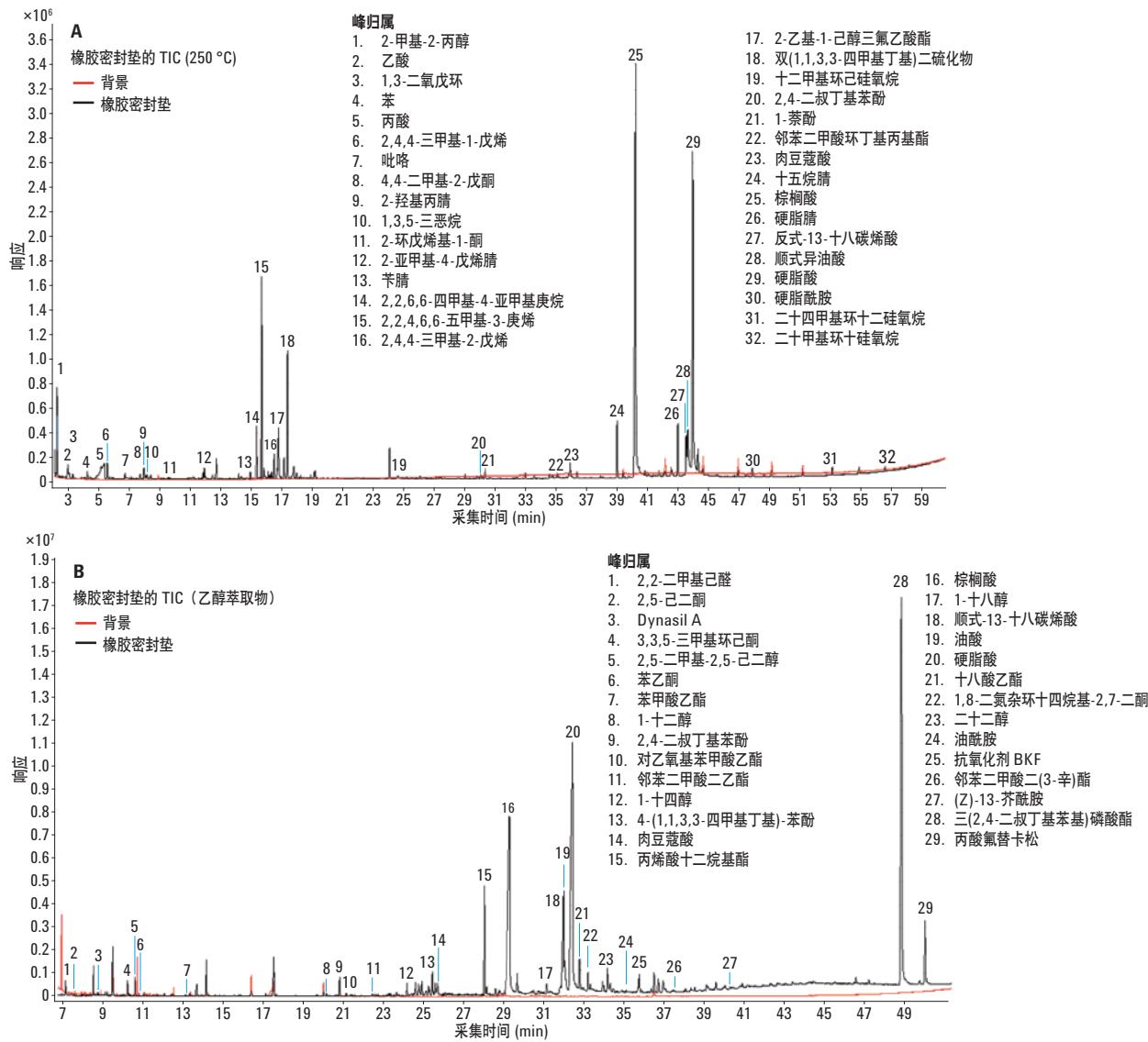


图 2. (A) 使用 250 °C 的顶空平衡温度分析橡胶密封垫中的可萃取物以及 (B) 采用 MMI GC/MS 分析乙醇萃取物的结果

喷嘴杯

使用顶空 GC/MS 对喷嘴杯中的挥发性半挥发性化合物的分析结果表明, 谱峰分别归属于 (图 3A) :

- 香精/香料 (2,3-丁二酮)
- 软化剂 (1,3-二氧戊环)
- 热塑性组合物 (二十甲基环十硅氧烷)

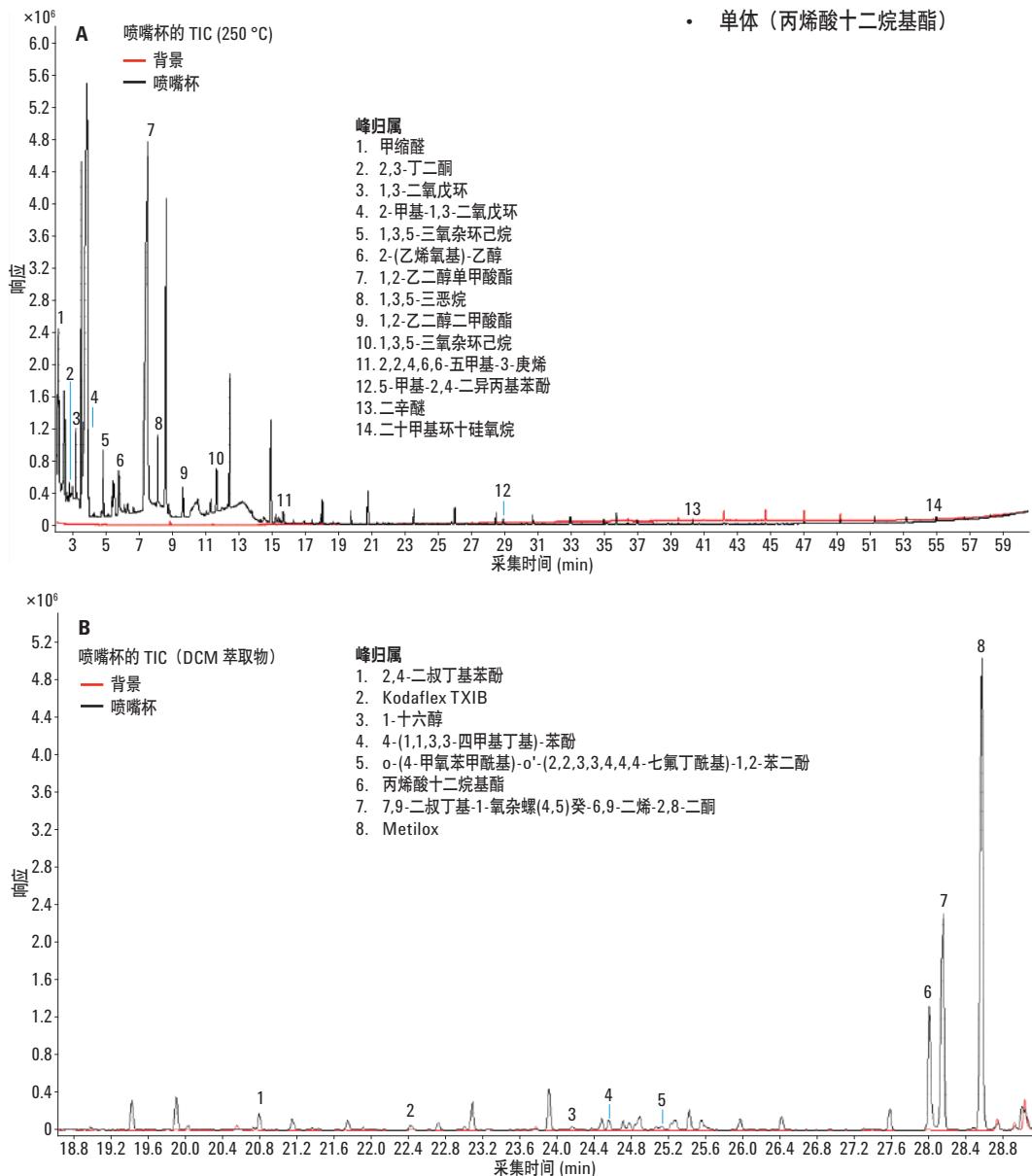


图 3. (A) 使用 250°C 的顶空平衡温度分析喷嘴杯中的可萃取物以及 (B) 采用 MMI GC/MS 分析 DCM 萃取物的结果

使用 MMI GC/MS 对喷嘴杯溶剂萃取物中的半挥发性化合物的检测结果表明, 可萃取物图谱中包括 (图 3B) :

DCM 萃取物

- 抗氧化剂 (2,4-二叔丁基苯酚)
- 增塑剂 (Kodaflex TXIB)
- 润滑剂 (1-十六醇)
- 稳定剂 (Metilox)

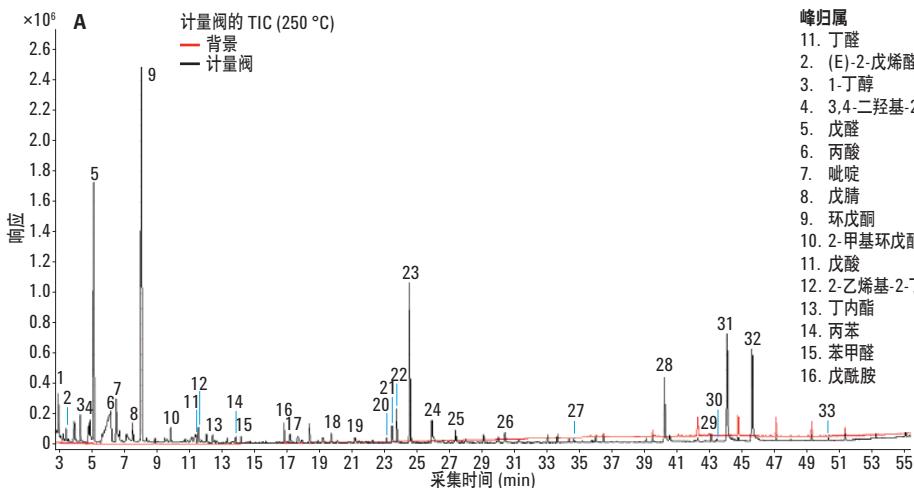
己烷萃取物

- 催化剂 (对乙氧基苯甲酸乙酯)
- 邻苯二甲酸酯增塑剂 (邻苯二甲酸二乙酯)
- 单体 (丙烯酸十二烷基酯)

计量阀

使用顶空 GC/MS 对塑料计量阀中的挥发性和半挥发性化合物的分析结果表明, 谱峰分别归属于下列化合物 (图 4A)。在弹性体密封垫的顶空 GC/MS 分析中, 在相近的保留时间处也检测到了硬脂腈 (图 2A), 表明该化合物可能发生了转移。

- 溶剂 (吡啶)
- 加工助剂 (丁内酯)
- 催化剂 (丙苯)
- 单体 (琥珀酰亚胺)
- 气味剂 (2-戊基环戊酮)
- 润滑剂中的抗氧化剂 (1-萘酚)
- 释放剂 (棕榈酸)
- 润滑剂 (硬脂酸)
- 增塑剂 (邻苯二甲酸二异辛酯)
- 橡胶组分 (硬脂腈)



使用 MMI GC/MS 对塑料计量阀溶剂萃取物中的半挥发性化合物的检测结果表明, 可萃取物图谱中包括 (图 4B) :

己烷萃取物

- 增塑剂 (Kodaflex TXIB)
- 热塑性分解产物 (二十甲基环十硅氧烷)
- 抗氧化剂 (抗氧化剂 BKF)
- 稳定剂 (三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯)

DCM 萃取物

- 增塑剂 (Kodaflex TXIB)
- 催化剂 (对乙氧基苯甲酸乙酯)
- 聚合物副产物 (苯乙烯丙烯腈三聚体)
- 润滑剂 (13-芥酰胺)

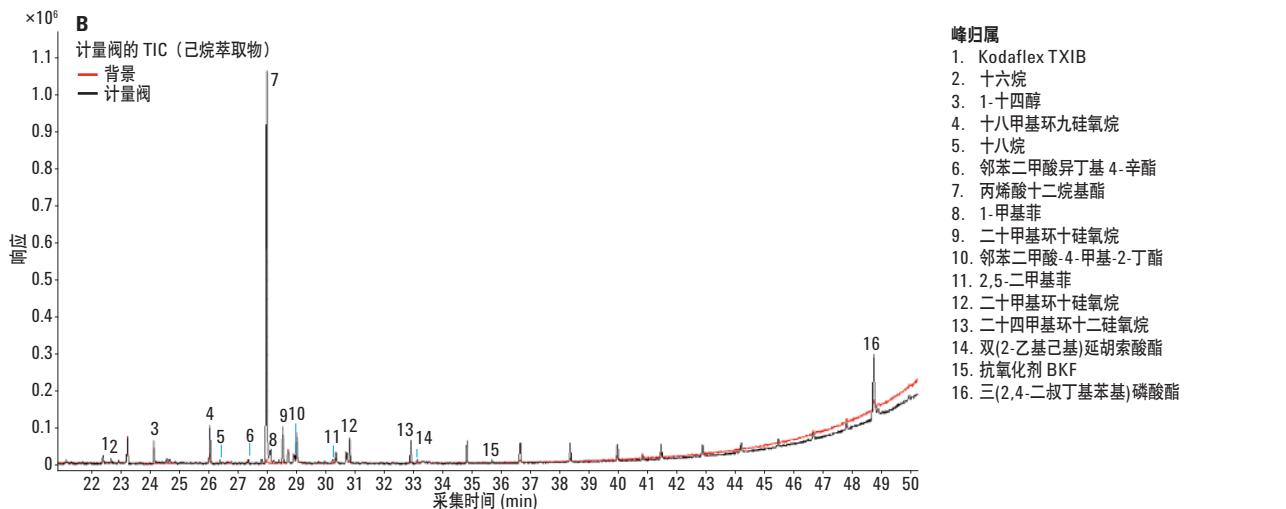


图 4. (A) 使用 250 °C 的顶空平衡温度分析计量阀中的可萃取物以及 (B) 采用 MMI GC/MS 分析己烷萃取物的结果

阀杆

使用顶空 GC/MS 对阀杆中的挥发性和半挥发性化合物的检测结果表明, 可萃取物图谱中包括 (图 5A) :

- 防腐剂 (甲酸)
- 软化剂聚合物 (1,3-二氧戊环)
- 多元醇生产过程中的产物 (羟丙酮)
- 催化剂 (对乙氧基苯甲酸乙酯)
- 热塑性组合物 (二十甲基环十硅氧烷)
- 树脂 (十六甲基环八硅氧烷)

使用 MMI GC/MS 对阀杆溶剂萃取物中的半挥发性化合物的分析结果表明, 谱峰分别归属于 (图 5B) :

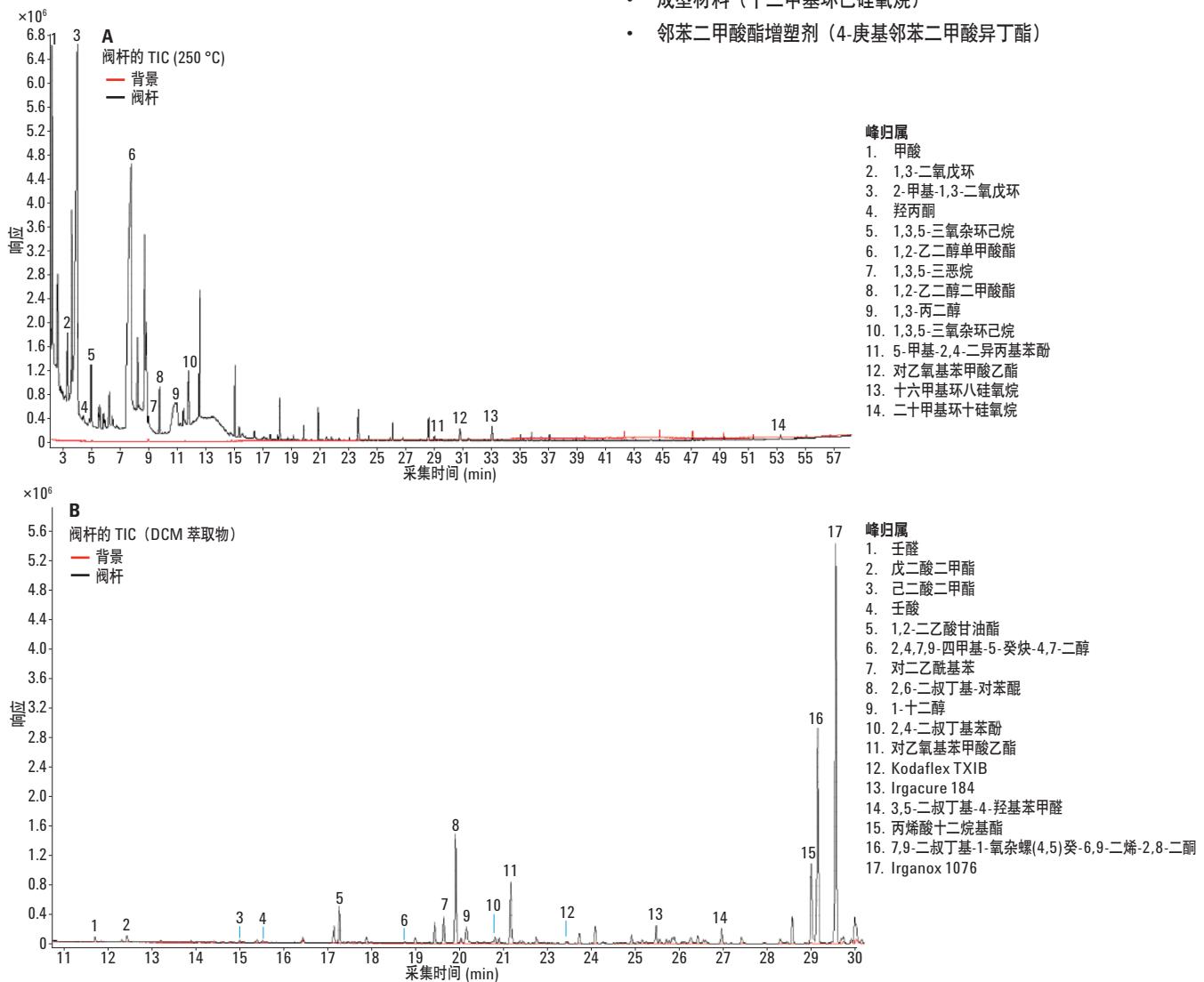


图 5. (A) 使用 250 °C 的顶空平衡温度分析阀杆中的可萃取物以及 (B) 采用 MMI GC/MS 分析 DCM 萃取物的结果

致动器喷嘴

使用顶空 GC/MS 对致动器喷嘴中的挥发性和半挥发性化合物的分析结果表明, 谱峰分别归属于下列化合物 (图 6A)。染料添加剂可归属于致动器中的色素。

- 单体 (乙酸)
- 染料生产过程中的产物 (羟丙酮)
- 油漆/涂料 (2-戊酮)
- 用于聚合物的溶剂 (甲基异丁基甲酮)
- 香料 (4-甲基-4-戊烯-2-酮)
- 紫外线稳定剂 (2,4-二叔丁基苯酚)
- 催化剂 (对乙氧基苯甲酸乙酯)
- 释放剂 (棕榈酸)
- 润滑剂 (硬脂酸)
- 抗氧化剂 (Irgafos 168)
- 稳定剂 (三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯)

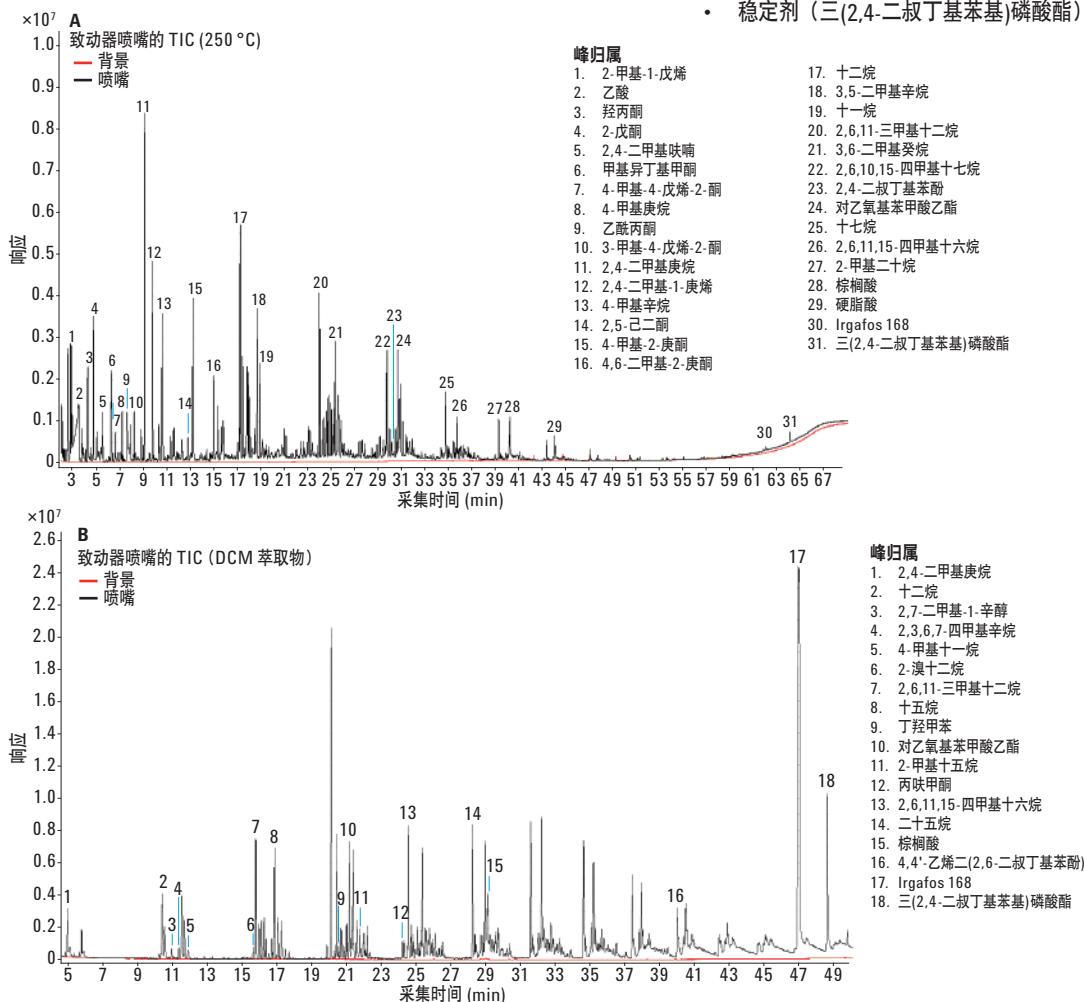


图 6. (A) 使用 250 °C 的顶空平衡温度分析致动器喷嘴中的可萃取物以及 (B) 采用 MMI GC/MS 分析 DCM 萃取物的结果

使用 MMI GC/MS 对致动器喷嘴溶剂萃取物中的半挥发性化合物的检测结果表明, 谱峰分别归属于 (图 6B) :

DCM 萃取物

- 气味剂 (2,7-二甲基-1-辛醇)
- 抗氧化剂 (丁羟甲苯、Irgafos 168、4,4'-乙烯二(2,6-二叔丁基苯酚))
- 催化剂 (对乙氧基苯甲酸乙酯)
- 释放剂 (棕榈酸)
- 稳定剂 (三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯)

己烷萃取物

- 润滑剂 (植烷)
- 抗氧化剂 (丁羟甲苯)
- 催化剂 (对乙氧基苯甲酸乙酯)
- 单体 (丙烯酸十二烷基酯)
- 塑料的热转化产物 (二十一烷)
- 蜡 (三十一烷)
- 抗氧化剂 (Irgafos 168)
- 稳定剂 (三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯)

在 pMDI 组件中鉴定出的挥发性和半挥发性可萃取化合物包括单体、聚合物、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、气味剂、油漆添加剂、涂料添加剂、增塑剂、树脂、中间体、抗氧化剂、紫外线稳定剂、稳定剂、香精和香料副产物、色素、调节剂、加工助剂、热塑性组合物、橡胶硫化过程中的蜡、防腐剂、光引发剂、橡胶成分、固化剂、整理剂、染料和残留溶剂。表 4 列出了 pMDI 中鉴定出的所有可萃取物。

多数可萃取物仅可通过溶剂萃取或高温顶空进样得到鉴定。例如，助滑剂/润滑剂油酰胺通过乙醇萃取得到了鉴定。抗氧化剂 Irganox 1076 通过己烷萃取得到了鉴定。聚酯生产中所用的 3-氯苯辛基对苯二甲酸酯通过 DCM 萃取得到了鉴定。油漆/涂料添加剂 2-戊酮通过高温顶空进样得到鉴定。表 4 列出了用于鉴定特定可萃取物的萃取技术和 pMDI 组件。

表 4. pMDI 装置中鉴定出的可萃取物

化合物 ^a	萃取 (组件) ^b	来源 ^c
[1,1'-联环戊烷]-2-酮	HS(V)	
<i>o</i> -(4-甲氧苯甲酰基)- <i>o</i> '-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰基)-1,2-苯二酚	D(C)	
1,2-乙二醇二甲酸酯	HS(C);HS(S)	
1,2-乙二醇单甲酸酯	HS(C);HS(S)	
1,3,5-三氧杂环己烷	HS(C);HS(S)	
1,3,5-三恶烷	HS(R);HS(C);HS(S)	
1,3-二氧戊环	HS(R);HS(C);HS(S)	软化剂聚合物 (PA 和 PVC)
2-甲基-1,3-二氧戊环	HS(C);HS(S)	
1,3-丙二醇	HS(S)	聚酯聚合物
1,8-二氮杂环十四烷基-2,7-二酮	E(R); D,HS(V)	聚合物中的成分
(Z)-13-芥酰胺	E(R),D(V)	粘合剂、密封剂、润滑剂
1-丁醇	HS(V)	聚合物、火棉、塑料的生产过程
1-十二醇	D(S), E(R)	表面活性剂、润滑剂、聚合物
1-十六醇	D(C), H(R)	润滑剂、气味剂、油漆和涂料添加剂、增塑剂
1-萘酚	HS(R,V)	润滑剂中抗氧化剂的中间体
1-正己基金刚烷	H(R)	
1-十八醇	E(R)	润滑剂、树脂
2,7-二甲基-1-辛醇	D(N)	气味剂
2,4,4-三甲基-1-戊烯	HS(R)	
2-甲基-1-戊烯	HS(N)	
1-苯氧基-2-丙醇	H(S)	
1-十四醇	E(R),H(C);H(V);H(S)	
2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯	D(C);D,H(V);D(S)	增塑剂
2,3-丁二酮	HS(C)	香精
2,4,7,9-四甲基-5-癸炔-4,7-二醇	D(S)	添加剂、表面活性剂
2,4-二甲基-1-庚烯	HS(N)	
2,4-二甲基呋喃	HS(N)	
2,4-二叔丁基苯酚	D(C,S); HS(N); E,H,D,HS(R)	紫外线稳定剂、潜在的转移物
2,6-双(1,1-二甲基乙基)-2,5-环己二烯-1,4-二酮;	D(S)	
2,6-二叔丁基-对苯醌		
2,5-二甲基-2,5-己二醇	E,D(R)	中间体
2,5-己二酮	E(R);HS(N)	除臭剂

化合物 ^a	萃取 (组件) ^b	来源 ^c
2-[1-(4-氰基-1,2,3,4-四氢萘基)]丙腈; 苯乙烯丙烯腈三聚体	D(V)	丙烯腈苯乙烯塑料中的副产物
2-溴十二烷	D(N)	
2-乙烯基-2-丁烯醛	HS(V)	
2-丁烯二酸 (E)-双(2-乙基己基)酯; 双(2-乙基己基)延胡索酸酯	H(V)	
2-环戊烯基-1-酮	HS(R)	
2-乙基-1-己醇三氟乙酸酯	HS(R)	
4,6-二甲基-2-庚酮	HS(N)	
4-甲基-2-庚酮	HS(N)	
3,4-二羟基-2H-吡喃	HS(V)	
四羟基-2H-吡喃-2-酮; <i>δ</i> -戊内酯	HS(V)	聚酯的中间体 (共聚物)
2-戊酮	HS(N)	油漆和涂料添加剂
4,4-二甲基-2-戊酮	HS(R)	
(E)-2-戊烯醛	HS(V)	香精和香料
2,4,4-三甲基-2-戊烯	HS(R)	
2-戊基环戊酮	HS(V)	气味剂
2-哌啶酮	HS(V)	中间体 (共聚物)
2-甲基-2-丙醇	HS(R)	
1-羟基-2-丙酮; 羟丙酮	HS(S);HS(N)	多元醇、丙烯醛和染料的生产过程
3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲醛	D(C,S)	
3-[1-(4-氰基-1,2,3,4-四氢萘基)]丙腈	D(V)	
2,2,4,6,6-五甲基-3-庚烯	HS(C); H,D,HS(R)	
(E)-3-十八烯	HS(V)	
3-甲基-4-戊烯-2-酮	HS(N)	香精和香料
4,4'-乙烯二(2,6-二叔丁基苯酚)	D(N)	用于聚烯烃的稳定剂和抗氧化剂
4-甲基-4-戊烯-2-酮	HS(N)	香精和香料
2-亚甲基-4-戊烯腈	HS(R)	
5-甲基-2,4-二异丙基苯酚	HS(C,S)	
7,9-二叔丁基-1-氧杂螺(4,5)癸-6,9-二烯-2,8-二酮	D(C,S)	聚丙烯中的抗氧化剂
(Z)-9-十八碳烯酰胺; 油酰胺	E(R)	助滑剂、润滑剂、防腐剂; 可能浸出
乙酸	HS(R,N)	乙酸乙烯酯的生产过程
苯乙酮	E(R)	用于塑料和树脂的溶剂
乙酰丙酮	HS(N)	
二十二醇	E,H(R)	润滑剂
苯甲醛	HS(V)	塑料添加剂的前体
苯	HS(R)	
丙苯	HS(V)	烯烃聚合催化剂
苯基丁醛	HS(V)	
苯丁醇	HS(V)	
3,5-二(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯丙酸甲酯; Irganox 1076	D(C);D(S); H(R)	聚合物稳定剂
4-乙酰氧基-苯甲酸乙酯; 对乙酰基苯甲酸乙酯	E(R);H(C);D(V);D,HS(S); D,H,HS(N)	烯烃聚合催化剂
苯甲酸乙酯; 乙基苯甲酸酯	E(R)	香料
苯腈	HS(R)	
丁醛	HS(V)	中间体

化合物 ^a	萃取 (组件) ^b	来源 ^c
丁羟甲苯 (BHT)	D,H(N)	抗氧化剂
丁内酯	HS(V)	色素; 中间体、工艺调节剂、加工助剂、溶剂
己内酰胺	HS(V)	尼龙 6 的前体, 一种广泛使用的合成聚合物
顺式-13-十八碳烯酸	E,H,D(R)	塑料和涂料中的润滑剂
顺式异油酸	HS(R)	
二十甲基环十硅氧烷	HS(R);HS(C);H(V);HS(S)	热塑性塑料
十四甲基环庚硅氧烷	H(S)	树脂
3,3,5-三甲基环己酮	E(R)	聚碳酸酯的单体; 聚合反应引发剂、涂料、油漆、抛光和表面处理
十二甲基环己硅氧烷	HS(R);H(S)	中间体、溶剂、成型材料
十八甲基环九硅氧烷	H(C);H(V);H(S)	聚合物合成
1,4-二甲基-反式环辛烷	H(N)	
十六甲基环八硅氧烷	H,HS(S)	热塑性塑料、树脂
环戊酮	HS(V)	香料
2-亚环戊基环戊酮	D(V)	
2-甲基环戊酮	HS(V)	
苄基环丙烷	HS(V)	
3,6-二甲基癸烷	HS(N)	
邻苯二甲酸二丁酯	H(C)	可能有毒的增塑剂
邻苯二甲酸二乙酯	E,H(R);H(C)	可能有毒的增塑剂
邻苯二甲酸二异辛酯	HS(V)	可能有毒的增塑剂
双(1,1,3,3-四甲基丁基)二硫化物	HS(R)	
二十二烷	H(R)	橡胶硫化过程中的蜡
十二烷	D,H,HS(N)	
2,6,11-三甲基十二烷	D,H,HS(N)	
丙烯酸十二烷基酯	E,D(R);D,H(C);H(V);D,H(S);	中间体、共聚单体
2-甲基二十烷	H(N)	
2-(乙烯氧基)-乙醇	HS(N)	
1,1'-(1,4-亚苯基)二乙酮; 对二乙酰苯	HS(C)	
丙酸氟替卡松	D(S)	
甲酸	E(R);D(V)	用于治疗哮喘的皮质类固醇
1,2-二乙酸甘油酯	HS(S)	防腐剂和抗菌剂
二十一烷	D(S)	塑料的热转化
三十一烷	H(N)	
十七烷	HS(N)	蜡
2,6,10,15-四甲基十七烷	HS(N)	
2,2,6,6-四甲基-4-亚甲基庚烷	HS(R)	
2,4-二甲基庚烷	D,H,HS(N)	
4-甲基庚烷	HS(N)	
十六烷	H(V)	塑料的热裂解
2,6,10,14-四甲基十六烷; 植烷	H(N)	增塑剂、润滑剂
2,6,11,15-四甲基十六烷	D,HS(N)	
十六酸; 棕榈酸	E,H,D,HS(R);HS(V); D,HS(N)	释放剂、增塑剂

化合物 ^a	萃取 (组件) ^b	来源 ^c
2,2-二甲基己醛	E(R)	
己二酸二甲酯; 二甲基己二酸酯	D(S)	
己烷雌酚	D(R)	
间苯二甲酸 3,5-二氟苯基辛酯; 3,5-二氟苯基间苯二甲酸酯	D(R)	
间苯二甲酸乙基十三-2-炔基酯; 乙基十三-2-炔基间苯二甲酸酯	D(R)	
(1-羟基环己基)苯甲酮; Irgacure 184	D(S)	光引发剂
甲基异丁基甲酮	HS(N)	用于漆料、聚合物和树脂的溶剂
硬脂酸甲酯	HS(V)	润滑剂和表面活性剂
甲缩醛	HS(C)	PU 泡沫体系中的发泡剂
壬醛	D(R);D,H(S)	由聚烯烃容器的热降解引起嗅味, 因此通常向计数器中加入抗氧化剂
壬酸	D(S)	增塑剂、润滑剂、油漆和涂料、塑料和橡胶制品
硬脂酰胺	HS(R)	橡胶中的添加剂
十八烷	H(V)	PVC 中的增塑剂
硬脂腈	HS(R);HS(V)	橡胶组合物
2-丙烯基硬脂酸酯; 硬脂酸丙酯	H(R)	润滑剂
硬脂酸乙酯; 十八酸乙酯	E(R)	香料、增塑剂、润滑剂
十八酸; 硬脂酸	E,H,D,HS(R);HS(V);HS(N)	润滑剂、软化剂、释放剂; 软化 PVC; 可能发生转移
二辛酰	HS(C)	
2,3,6,7-四甲基辛烷	D(N)	
3,5-二甲基辛烷	HS(N)	
4-甲基辛烷	H,HS(N)	
油酸	E(R)	增塑剂; 橡胶中的成分
二十五烷	D,H(N)	增塑剂
十五烷	D(N)	可能转移的脂肪烃增塑剂
2-甲基十五烷	D(N)	
十五烷腈	HS(R)	
戊醛	HS(V)	气味剂
戊酰胺	HS(V)	PA-6 添加剂 (可能发生转移)
戊二酸 (2,4-二叔丁基苯基) 单酯	H(C)	
戊二酸二甲酯; 二甲基戊二酸酯	D(S)	粘性树脂
戊腈	HS(V)	
戊酸; 缬草酸	HS(V)	润滑剂
1-甲基菲	H(V)	
2,5-二甲基菲	H(V)	
2,2'-亚甲基双[6-(1,1-二甲基乙基)-4-甲基苯酚; 抗氧化剂 BKF	E,D(R);H(V)	橡胶和塑料中的抗氧化剂
苯酚:2,4-双(1,1-二甲基乙基)-亚磷酸酯 (3:1); Irgafos 168	D,H,HS(N)	抗氧化剂, 可能转移
4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚	E,H,D(R);D(C)	
丁基-4-甲基-2-戊基-邻苯二甲酸酯; 邻苯二甲酸-4-甲基-2-戊酯	H(V)	邻苯二甲酸酯增塑剂; 有潜在毒性
二(3-辛基)邻苯二甲酸酯; 邻苯二甲酸二(3-辛基)酯	E(R)	邻苯二甲酸酯增塑剂; 有潜在毒性
4-庚基异丁基邻苯二甲酸酯; 4-庚基邻苯二甲酸异丁酯	H(S)	邻苯二甲酸酯增塑剂; 有潜在毒性
4-辛基异丁基邻苯二甲酸酯; 4-辛基邻苯二甲酸异丁酯	H(V)	邻苯二甲酸酯增塑剂; 有潜在毒性
2-羟基丙腈	HS(R)	
丙酸	HS(R);HS(V)	抗微生物包装材料

化合物 ^a	萃取 (组件) ^b	来源 ^c
2-甲基-3-羟基-2,2,4-三甲基戊基丙酸酯	D(V)	增塑剂
2,4,4-三甲基-1,3-戊二醇单异丁酸酯 (Kodaflex TXIB)		
毗啶	HS(V)	溶剂和试剂
毗咯	HS(R)	单体
二乙基庚氧基十八烷氧基硅烷	D(N)	
琥珀酰亚胺	HS(V)	单体
对苯二甲酸 3-氯苯基辛酯	D(R)	单体
3-氯苯基辛基对苯二甲酸酯		
二十四甲基环十二硅氧烷	HS(R);H(C);H(V);H(S)	
二十四烷	H(R)	塑料分解: 从橡胶中扩散出来
十四酸; 肉豆蔻酸	E,D,HS(R)	粘合剂、密封剂、整理剂、润滑剂、表面活性剂
硅酸四乙酯; Dynasil A	E(R)	固化剂; 硅橡胶体系中的交联剂
反式-13-十八碳烯酸	HS(R)	
丙呋甲酮	D,H(N)	有毒化合物
三(2,4-二叔丁基苯基)磷酸酯	E,H(R);H(V);D,H,HS(N)	聚合物稳定剂
十一烷	HS(N)	润滑剂
4-甲基十一烷	D(N)	

^a 化合物根据 NIST14 谱库中列出的名称依字母顺序排列。常用名以蓝色表示

^b 溶剂萃取: 乙醇 (E)、二氯甲烷 (D) 和己烷 (H); 高温顶空进样 (HS); pMDI 组件: 橡胶密封垫 (R)、喷嘴杯 (C)、阀杆 (S)、计量阀 (V) 和致动器喷嘴 (N)

^c 化合物的来源基于参考文献内容 [3]

结论

顶空 GC/MS 和 MMI GC/MS 的互补实现了对 pMDI 中萃取化合物的全面可萃取物分析。仅采用特定高温顶空进样或溶剂萃取技术时才可实现多数化合物的鉴定。溶剂排空模式中的 MMI 可通过大体积进样对低浓度可浸出物/可萃取物进行检测。顶空进样简化了样品前处理，因为可将 pMDI 组件直接放置在顶空样品瓶中进行分析。MMI GC/MS 和顶空 GC/MS 提供了一种测定可萃取物/可浸出物特性的非目标方法。接下来将采用 GC/Q-TOF 和 GC/MS/MS 进行目标化合物分析。本应用简报的目的并非在于对可萃取物和可浸出物组分进行定量分析。参考文献中包含使用 GC/MS 和 GC/MSMS 对潜在内分泌干扰物（例如从 pMDI 装置中萃取出的邻苯二甲酸酯）进行定量分析的内容 [7,8]。

参考文献

1. D. J. Ball, *et al.* Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products. In *Leachables and Extractables Handbook*, John Wiley & Sons (2012)
2. A. Feilden. Update on Undertaking Extractable and Leachable Testing 1st ed. Smithers-Rapra (2011)
3. D. Jenke, T. Carlson. "A Compilation of Safety Impact Information for Extractables Associated with Materials Used in Pharmaceutical Packaging, Delivery, Administration, and Manufacturing Systems" *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **68**, 407-455 (2014)
4. D. L. Norwood, *et al.* Best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products: an overview of the PQRI recommendations. *Pharm. Res.* **25**, 727-739 (2008)
5. L. Dick. Best Practices of Routine Extractables Testing [Webinar]. IPAC-RS Materials Webinar (2012, Sept 13). 来源于 http://solutions.3m.com/3MContentRetrievalAPI/BlobServlet?lmd=1352355247000&locale=en_WW&assetType=MMM_Image&assetId=1319241566419&blobAttribute=ImageFile
6. L. M. Nagao, *et al.* The ELSIE Extractables and Leachables Database. Pharmaceutical Outsourcing, *Journal of Pharmaceutical & Biopharmaceutical Contract Services* (2011, Nov 01). 来源于 <http://www.pharmoutsourcing.com>
7. J. Chan, F. Shuang, 采用快速、灵敏而稳定的 GC/MS 或 LC/MS 方法检测食品中的邻苯二甲酸酯类化合物, 安捷伦科技公司应用简报, 出版号 5990-9510CHCN (2012)
8. X. Ye, *et al.* "Analysis of 21 phthalate leachables in metered dose inhalers by gas chromatography tandem mass spectrometry" *Anal. Methods.* **6**, 4083-4089 (2014)

更多信息

这些数据仅代表典型的结果。有关我们的产品与服务的详细信息, 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 10 月 9 日, 中国出版
5991-6142CHCN



Agilent Technologies