

LC-MS/MS 法测定盐酸雷尼替丁胶囊中 N-亚硝基二甲胺

1 前言

N-亚硝胺二甲胺（NDMA）是一种具有 N-N=O 结构的化合物，该化合物能与 DNA 反应使其烷基化，进而致癌。在盐酸雷尼替丁原料胶囊和片剂中检出过 N-亚硝胺二甲胺，美国 FDA 爆出成品胃药雷尼替丁中含有超过限量要求的亚硝胺类致癌物 N-亚硝胺二甲胺，随后多种品牌的雷尼替丁成品被下架召回。因此，监管机构以及生产商需要一种分析检测方法，来检测该类药物中的 N-亚硝胺二甲胺。本文使用谱育科技 EXPEC 5210 三重四极杆液质联用系统，开发适用于 APCI 源的 LC-MS/MS 方法，用于测试和定量雷尼替丁原料胶囊和片剂中的 N-亚硝胺二甲胺。

2. 实验部分

2.1 标准品、试剂和设备

标准品：N-亚硝胺二甲胺标准品购自中国食品药品检定院，于-20℃冰箱保存。

样品：盐酸雷尼替丁胶囊，标号 136#、105#、104#、61#、12#

试剂：甲醇为色谱级，购自默克、甲酸为 LC-MS 级，购自安谱。

仪器：ULC 510 超高效液相色谱仪（具体配有二元超高压输液泵、超高压自动进样器、柱温箱）、EXPEC 5210 三重四极杆串联质谱仪。



2.2 液相和质谱条件

LC 条件	流动相	A 相(0.1%甲酸水)和 B 相(0.1%甲酸甲醇), 梯度洗脱		
	流速	0.4mL/min		
	色谱柱	纳谱 ChromCore C18 3um, 2.1*100mm		
	进样量	2μL		
	运行时间	10min		
	梯度方法	Time (min)	A (%)	B (%)
		0	95	5
1		95	5	
5		2	98	
8		2	98	
10		95	5	
MS 条件	运行模式	APCI+		
	电晕针电流	4.2 uA		
	去溶剂气流量	0.1 L/min		
	反吹气流量	1.2 L/min		
	雾化气温度	320 °C		
	碰撞气流量	0.55 mL/min		
	雾化气流量	2 L/min		

自动切换阀		
	切换时间(min)	出水口(1~2)
▶ 1	0	1
2	0.5	2
3	2	1

监测模式为多反应监测(MRM), N-亚硝基二甲胺化合物监测离子对、锥孔电压、碰撞能量等参数见下图。

方法片段信息	开始时间(min)	结束时间(min)	离子化模式	扫描模式	化合物名称	母离子质量	子离子质量	驻留时间(s)	锥孔电压	碰撞能量	分辨率
▶ 1	0	2	APCI+	MRM	NDMA	75.1	58	0.15	50	10	Unit-Unit
					NDMA	75.1	43	0.15	50	12	Unit-Unit

2.3 样品前处理

参考质谱法(中国药典 2015 年版四部通则 0431)测定, 具体前处理步骤如下:

盐酸雷尼替丁胶囊供试品溶液制备: 取胶囊内容物适量, 相当于雷尼替丁 300mg, 至 50mL 离心管中, 精密加入甲醇 10mL, 涡旋混匀 1min, 再振荡 40min, 离心, 取上清液滤过, 取续滤液即得。

3. 结果

3.1 线性

精密称取 N-亚硝基二甲胺对照品适量，加甲醇溶解并定量稀释制成 1mL 中含 1、2、5、10、50、100、250、500ng 的溶液。按照上述方法依次进样分析，以各目标物的定量离子色谱峰面积为纵坐标(Y)，目标物标准溶液的质量浓度(X)为横坐标，采用外标法拟合后的标准曲线如下图 1 所示，线性的浓度范围见表 1，不同浓度 N-亚硝基二甲胺谱图叠加图如图 2 所示。

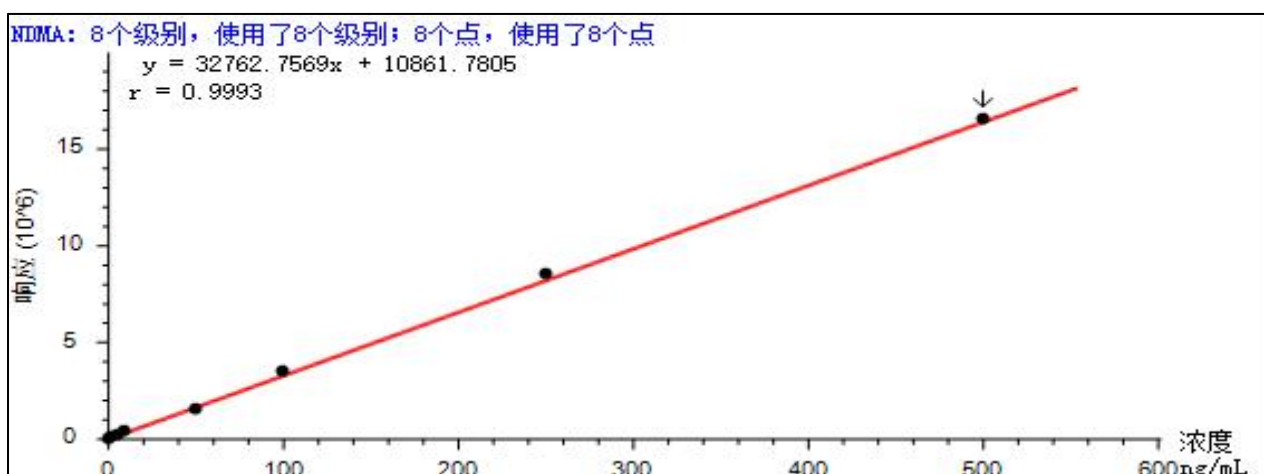


图 1 N-亚硝基二甲胺标准曲线

表 1 N-亚硝基二甲胺标准曲线信息

化合物	线性范围(ng/mL)	标准工作曲线	线性系数
N-亚硝基二甲胺	1-500	$y = 32762.7569x + 10861.7805$	$r = 0.9993$

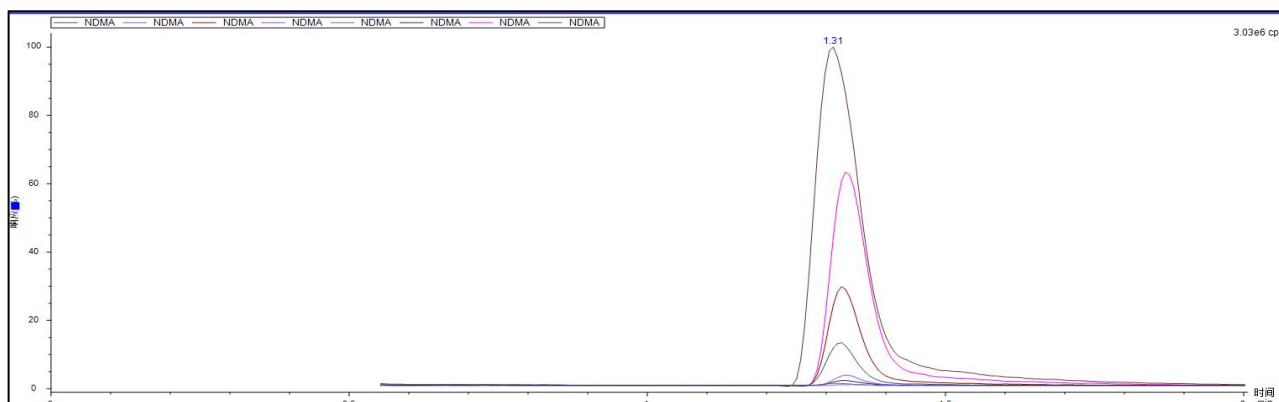


图 2 N-亚硝基二甲胺色谱叠加图（线性不同浓度）

3.2 灵敏度

精密称取 N-亚硝基二甲胺对照品适量，加甲醇溶解并定量稀释制成 1mL 中含 1ng 的溶液，该溶液进样测试色谱主峰的信噪比不低于 10。

表 2 1ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺对照品溶液测试的信噪比

	样品信息						NDMA	
	数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	信噪比	
1	NDMA-1ppb-17	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 09:40	2022/6/27 11:03:15	NDMA曲线	1.33	13.1	
2	NDMA-1ppb-18	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 09:49	2022/6/27 11:03:15	NDMA曲线	1.34	22.5	
3	NDMA-1ppb-19	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 09:58	2022/6/27 11:03:15	NDMA曲线	1.33	28.0	
4	NDMA-1ppb-20	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 10:07	2022/6/27 11:03:15	NDMA曲线	1.33	26.3	
5	NDMA-1ppb-21	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 10:16	2022/6/27 11:03:15	NDMA曲线	1.35	21.5	
Min						1.33	13.1	
Max						1.35	28.0	
▶AVG						1.34	22.3	

由上表测试结果可知 1ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺色谱主峰信噪比平均值为 22.3。

3.3 稳定性

精密称取 N-亚硝基二甲胺对照品适量，加甲醇溶解并定量稀释制成 1mL 中含 2ng 的溶液，重复进样 6 次，峰面积的 RSD 值为 2.34%，符合所得峰面积的相对标准偏差不得超过 10% 的要求。

表 3 2ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺稳定性

	样品信息						NDMA	
	数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	
1	NDAM2ppb-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼...	2022-06-23 15:13	2022/6/23 16:22:24	NDMA-2ppb稳定性	1.34	82670.02	
2	NDAM2ppb-3	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼...	2022-06-23 15:24	2022/6/23 16:22:24	NDMA-2ppb稳定性	1.32	85960.98	
3	NDAM2ppb-4	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼...	2022-06-23 15:35	2022/6/23 16:22:24	NDMA-2ppb稳定性	1.33	81333.69	
4	NDAM2ppb-5	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼...	2022-06-23 15:46	2022/6/23 16:22:24	NDMA-2ppb稳定性	1.33	84914.95	
5	NDAM2ppb-6	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼...	2022-06-23 15:57	2022/6/23 16:22:24	NDMA-2ppb稳定性	1.33	85028.63	
6	NDAM2ppb-7	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼...	2022-06-23 16:08	2022/6/23 16:22:24	NDMA-2ppb稳定性	1.34	81635.10	
Min						1.32	81333.69	
Max						1.34	85960.98	
AVG						1.33	83590.56	
SD						0.01	1959.88	
▶RSD						0.62	2.34	
IDL						0.00	0.00	

3.4 样品测试

盐酸雷尼替丁胶囊按照上述样品前处理和仪器方法，样品平行 3 次，每个平行样品连续进样 2 次，最终取平均值作为测试结果，测试结果汇总如下表 4 所示，详细批处理如表 5，具体图谱如附图。

表 4 盐酸雷尼替丁胶囊样品中 N-亚硝基二甲胺测试结果汇总表

样品名称	N-亚硝基二甲胺含量 (ng/mL)	样品中的含量 (ppm)
136#	<ND*	0
105#	20.61	0.69
104#	58.51	1.95

61#	47.43	1.58
12#	116.61	3.89

*ND=Not Detected

表 5 盐酸雷尼替丁胶囊样品中 N-亚硝基二甲胺测试结果

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	定性比率	比率范围	计算浓度		
1	样品136#I-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 18:57	2022/6/24 9:05:10	NDMA曲线						
2	样品136#I-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 19:08	2022/6/24 9:05:10	NDMA曲线						
3	样品136#II-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 19:19	2022/6/24 9:05:10	NDMA曲线						
4	样品136#II-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 19:30	2022/6/24 9:05:10	NDMA曲线						
5	样品136#III-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 19:41	2022/6/24 9:05:10	NDMA曲线						
6	样品136#III-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 19:52	2022/6/24 9:05:10	NDMA曲线						

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	定性比率	比率范围	计算浓度		
1	样品105#I-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 20:25	2022/6/24 9:08:09	NDMA曲线	1.31	680508.60	26.85	20.14,33.56	20.44	
2	样品105#I-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 20:36	2022/6/24 9:08:09	NDMA曲线	1.31	702551.10	26.42	19.82,33.03	21.11	
3	样品105#II-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 20:47	2022/6/24 9:08:09	NDMA曲线	1.31	708790.70	26.04	19.53,32.55	21.30	
4	样品105#II-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 20:58	2022/6/24 9:08:09	NDMA曲线	1.31	676061.40	29.25	21.94,36.57	20.30	
5	样品105#III-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 21:09	2022/6/24 9:08:09	NDMA曲线	1.31	682004.20	28.14	21.10,35.17	20.48	
6	样品105#III-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 21:20	2022/6/24 9:08:09	NDMA曲线	1.31	666755.20	28.84	21.63,36.05	20.02	
Min							1.31	666755.20	26.04	20.02	
Max							1.31	708790.70	29.25	21.30	
AVG							1.31	686111.90	27.59	20.61	
SD							0.00	16177.40	1.34	0.49	
RSD							0.27	2.36	4.85	2.40	
IDL							0.00	0.00	0.00	0.00	

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	定性比率	比率范围	计算浓度		
1	样品104#I-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 21:52	2022/6/24 9:09:09	NDMA曲线	1.31	1896934.00	28.71	21.53,35.89	57.57	
2	样品104#I-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 22:03	2022/6/24 9:09:09	NDMA曲线	1.31	1934561.00	27.12	20.34,33.90	58.72	
3	样品104#II-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 22:14	2022/6/24 9:09:09	NDMA曲线	1.32	1895583.00	27.58	20.69,34.48	57.53	
4	样品104#II-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 22:25	2022/6/24 9:09:09	NDMA曲线	1.30	1887132.00	26.29	19.72,32.86	57.27	
5	样品104#III-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 22:36	2022/6/24 9:09:09	NDMA曲线	1.28	1990024.00	25.05	18.79,31.31	60.41	
6	样品104#III-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-23 22:47	2022/6/24 9:09:09	NDMA曲线	1.31	1963510.00	26.19	19.64,32.74	59.60	
Min							1.28	1887132.00	25.05	57.27	
Max							1.32	1990024.00	28.71	60.41	
AVG							1.30	1927957.00	26.82	58.51	
SD							0.01	42040.75	1.27	1.28	
RSD							0.86	2.18	4.74	2.19	
IDL							0.00	0.00	0.00	0.00	

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	定性比率	比率范围	计算浓度		
1	61#样品I-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 12:06	2022/6/24 13:28:27	NDMA曲线	1.31	1578979.00	30.11	22.59,37.64	47.86	
2	61#样品I-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 12:17	2022/6/24 13:28:27	NDMA曲线	1.31	1555767.00	25.11	18.83,31.39	47.15	
3	61#样品II-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 12:28	2022/6/24 13:28:27	NDMA曲线	1.30	1611357.00	25.71	19.28,32.13	48.85	
4	61#样品II-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 12:39	2022/6/24 13:28:27	NDMA曲线	1.30	1610801.00	27.05	20.29,33.81	48.83	
5	61#样品III-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 12:50	2022/6/24 13:28:27	NDMA曲线	1.31	1530521.00	25.55	19.16,31.93	46.38	
6	61#样品III-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 13:01	2022/6/24 13:28:27	NDMA曲线	1.30	1501782.00	26.25	19.69,32.81	45.51	
Min							1.30	1501782.00	25.11	45.51	
Max							1.31	1611357.00	30.11	48.85	
AVG							1.30	1564868.00	26.63	47.43	
SD							0.00	44073.97	1.83	1.35	
RSD							0.29	2.82	6.88	2.84	
IDL							0.00	0.00	0.00	0.00	

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	定性比率	比率范围	计算浓度		
1	样品12#I-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 00:48	2022/6/24 9:12:35	NDMA曲线	1.30	4022601.00	27.70	20.78,34.63	122.45	
2	样品12#I-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 00:59	2022/6/24 9:12:35	NDMA曲线	1.31	4005975.00	29.00	21.75,36.25	121.94	
3	样品12#II-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 01:10	2022/6/24 9:12:35	NDMA曲线	1.30	3678839.00	26.27	19.70,32.83	111.96	
4	样品12#II-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 01:21	2022/6/24 9:12:35	NDMA曲线	1.31	3437884.00	27.90	20.92,34.87	104.60	
5	样品12#III-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 01:32	2022/6/24 9:12:35	NDMA曲线	1.31	3898789.00	25.37	19.03,31.72	118.67	
6	样品12#III-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 01:43	2022/6/24 9:12:35	NDMA曲线	1.31	3944699.00	25.92	19.44,32.40	120.07	
Min							1.30	3437884.00	25.37	104.60	
Max							1.31	4022601.00	29.00	122.45	
AVG							1.30	3831465.00	27.03	116.61	
SD							0.00	229147.10	1.39	6.99	
RSD							0.27	5.98	5.13	6.00	
IDL							0.00	0.00	0.00	0.00	

3.5 加标回收率

盐酸雷尼替丁胶囊样品 136#中 N-亚硝基二甲胺含量未检出作为空白样品，精密称取 300 mg 后分别加入不同浓度的标品，按照 3.6 的前处理步骤进行前处理平行处理 6 个，进样测试后计算回收率。加标后溶液中 N-亚硝基二甲胺浓度分别为：2 ng/mL、10 ng/mL、100 ng/mL。回收率测试结果如下图所示，2 ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺加标回收率为 94.94%-110.66%，10 ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺加标回收率为 101.41%-109.14%，100 ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺加标回收率为 115.00%-116.86%，批处理表如下所示。

表 6 N-亚硝基二甲胺加标回收率批处理表

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	计算浓度	回收率			
样品回收率I-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 02:26	2022/6/24 8:57:43	NDMA曲线	1.33	83370.18	2.21	110.66			
样品回收率I-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 02:37	2022/6/24 8:57:43	NDMA曲线	1.31	81079.02	2.14	107.16			
样品回收率I-3	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 02:48	2022/6/24 8:57:43	NDMA曲线	1.33	80230.38	2.12	105.87			
样品回收率I-4	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 02:59	2022/6/24 8:57:43	NDMA曲线	1.31	73071.27	1.90	94.94			
样品回收率I-5	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 03:10	2022/6/24 8:57:43	NDMA曲线	1.28	80177.88	2.12	105.78			
样品回收率I-6	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 03:21	2022/6/24 8:57:43	NDMA曲线	1.31	79214.00	2.09	104.31			
Min					1.28	73071.27	1.90	94.94			
Max					1.33	83370.18	2.21	110.66			
AVG					1.31	79523.79	2.10	104.79			
SD					0.02	3460.39	0.11	5.28			
RSD					1.17	4.35	5.04	5.04			
IDL					0.08	0.29	0.34	0.34			

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	计算浓度	回收率			
样品回收率II-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 03:54	2022/6/24 9:00:58	NDMA曲线	1.32	362025.30	10.72	107.18			
样品回收率II-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 04:05	2022/6/24 9:00:58	NDMA曲线	1.30	363403.50	10.76	107.60			
样品回收率II-3	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 04:16	2022/6/24 9:00:58	NDMA曲线	1.31	368428.30	10.91	109.14			
样品回收率II-4	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 04:27	2022/6/24 9:00:58	NDMA曲线	1.31	249790.20	10.34	103.45			
样品回收率II-5	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 04:38	2022/6/24 9:00:58	NDMA曲线	1.31	367010.40	10.87	108.71			
样品回收率II-6	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 04:49	2022/6/24 9:00:58	NDMA曲线	1.31	343106.00	10.14	101.41			
Min					1.30	343106.00	10.14	101.41			
Max					1.32	368428.30	10.91	109.14			
AVG					1.31	358960.60	10.62	106.25			
SD					0.01	10188.56	0.31	3.11			
RSD					0.51	2.84	2.93	2.93			
IDL					0.17	0.96	0.98	0.98			

样品信息							NDMA				
数据文件	文件路径	采集时间	分析时间	定量方法	保留时间	峰面积	计算浓度	回收率			
样品回收率III-1	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 05:22	2022/6/24 9:03:14	NDMA曲线	1.32	3778642.00	115.00	115.00			
样品回收率III-2	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 05:33	2022/6/24 9:03:14	NDMA曲线	1.32	3869062.00	117.76	117.76			
样品回收率III-3	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 05:44	2022/6/24 9:03:14	NDMA曲线	1.31	3844183.00	117.00	117.00			
样品回收率III-4	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 05:55	2022/6/24 9:03:14	NDMA曲线	1.31	3814092.00	116.08	116.08			
样品回收率III-5	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 06:06	2022/6/24 9:03:14	NDMA曲线	1.32	3794631.00	115.49	115.49			
样品回收率III-6	D:\MassExpert.P004.V01A.004\Project\default.PRO\Data\雷尼替丁中N-亚硝基二甲胺测试	2022-06-24 06:17	2022/6/24 9:03:14	NDMA曲线	1.31	3899162.00	118.68	118.68			
Min					1.31	3778642.00	115.00	115.00			
Max					1.32	3899162.00	118.68	118.68			
AVG					1.31	3833295.00	116.67	116.67			
SD					0.01	46015.00	1.40	1.40			
RSD					0.51	1.20	1.20	1.20			
IDL					1.72	4.04	4.05	4.05			

4 结论

本文使用谱育科技 EXPEC 5210 LC-MS/MS 对盐酸雷尼替丁胶囊中 N-亚硝基二甲胺含量进行检测，考察方法的线性、灵敏度、稳定性、加标回收率。采用外标法定量，标准曲线线性相关系数 r 值为 0.9993。1ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺的信噪比大于 22，2ng/mL 的 N-亚硝基

二甲胺峰面积 RSD 值 2.34%，2ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺加标回收率为 94.94%-110.66%，10 ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺加标回收率为 101.41%-109.14%，100 ng/mL 的 N-亚硝基二甲胺加标回收率为 115.00%-118.68%。盐酸雷尼替丁胶囊 136#样品中 N-亚硝基二甲胺含量未检出，105#样品中 N-亚硝基二甲胺含量为 20.61ng/mL，104#样品中 N-亚硝基二甲胺含量为 58.51ng/mL，61#样品中 N-亚硝基二甲胺含量为 47.43ng/mL，12#样品中 N-亚硝基二甲胺含量为 116.61ng/mL。

5 附图

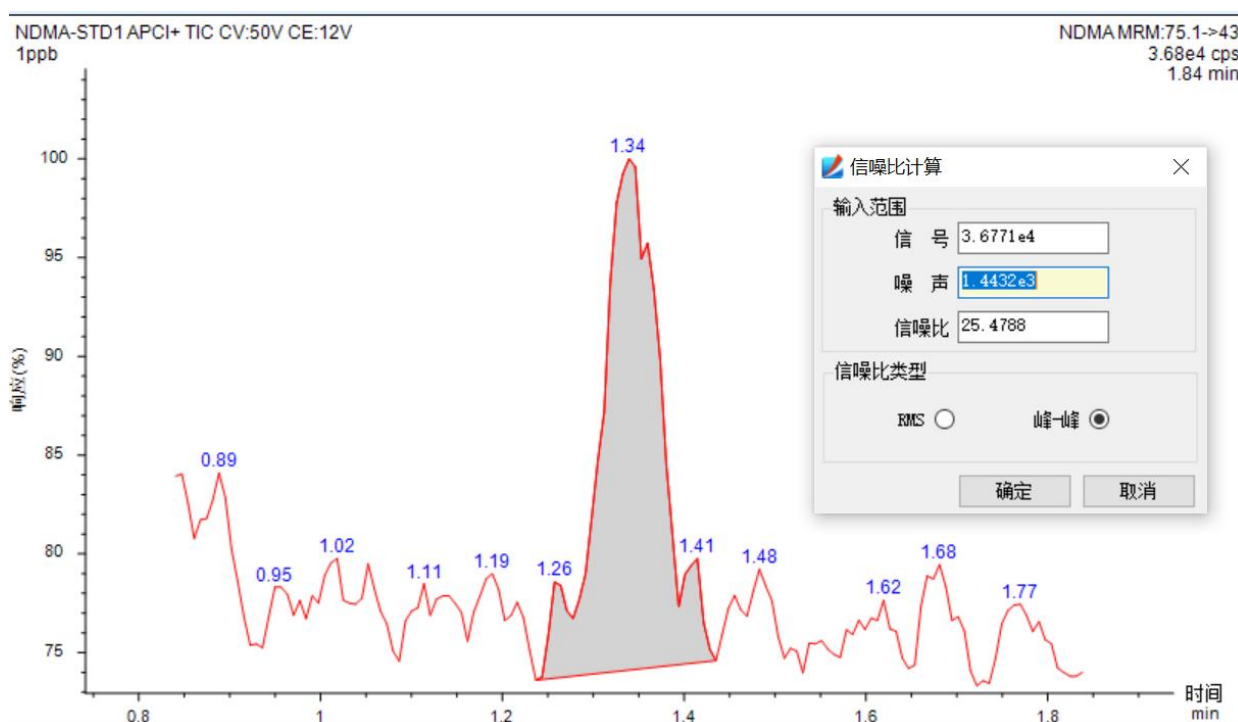
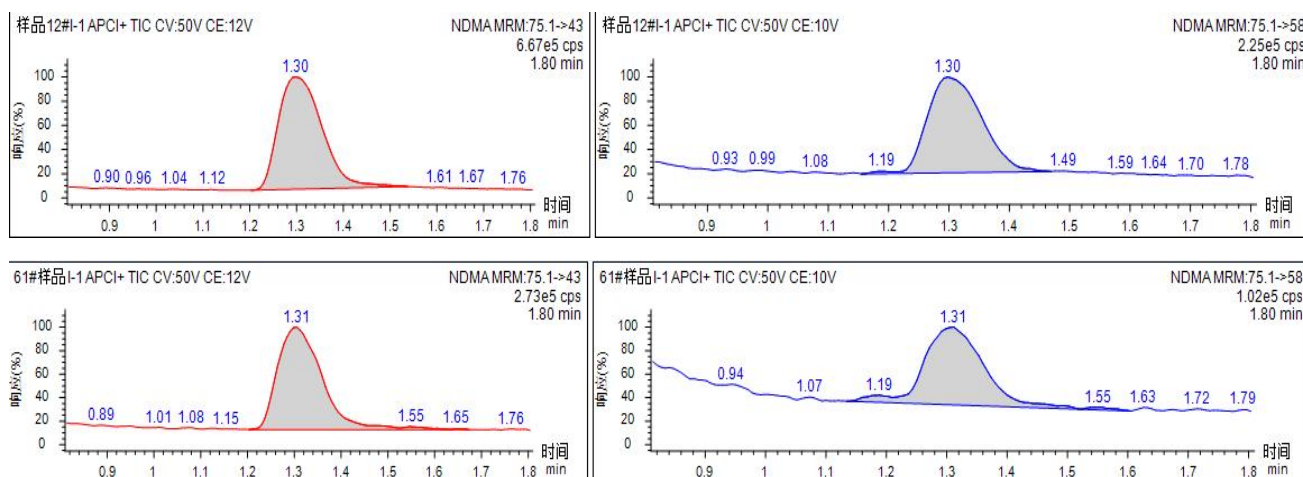


图 3 盐酸雷尼替丁胶囊样品中 N-亚硝基二甲胺测试谱图



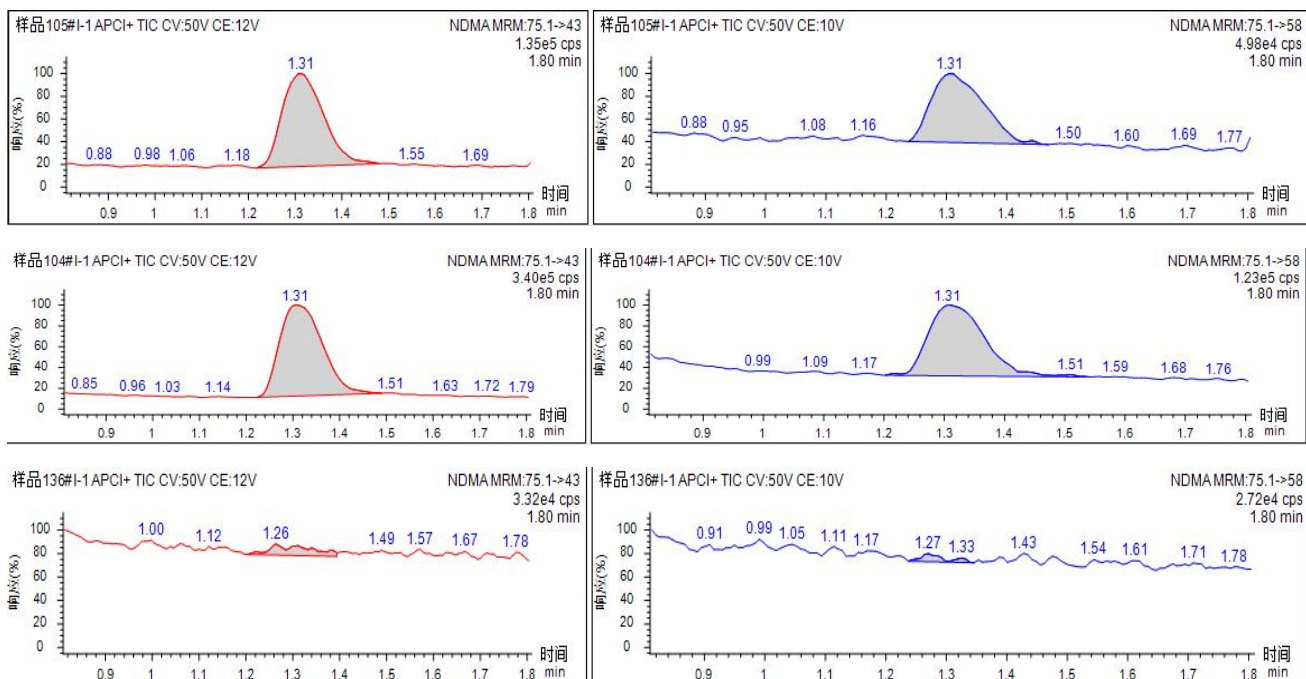


图 4 盐酸雷尼替丁胶囊样品中 N-亚硝基二甲胺测试谱图

● 附录

设备与耗材方案

一、EXPEC 5210 配置详情

配件类型	货号	名称	规格
配置			
毛细管	P00490-0502	离子源毛细管(APCI)	
色谱柱	A001-030018-02110S	C18 液相色谱柱	3 μ m, 2.1*100mm
耗材			
液相自动进样器进样针	P01177-0108	15 μ L 进样针	
液相泵单向阀	P01177-0103	液相泵单向阀阀芯	
液相泵密封圈	P01177-0104	柱塞泵密封圈	
进样瓶	P01177-0133	2mL 透明样品瓶	100 只/盒
进样瓶盖	P01177-0134	2mL 样品瓶瓶盖及垫片	100 只/盒

二、标准品

产品类型	货号	名称	规格
标准品	1ST4920-100M	N-亚硝基二甲胺	