附件17

化妆品中地氯雷他定等51种原料的检验方法

Determination of desloratadine and other 50 kinds of components in cosmetics

1 范围

 本方法规定了采用高效液相色谱-质谱法测定化妆品中的地氯雷他定等51种原料，包括定性与定量。

本方法适用于膏霜乳液类、液态水基类、液态油基类、凝胶类、面膜类、粉类、蜡基类等化妆品中地氯雷他定等51种原料的定性与定量。

2 方法提要

样品以10 mmol/L乙酸铵甲醇为溶剂提取，采用高效液相色谱仪分离，质谱检测器检测，根据保留时间和特征离子对的相对丰度比定性，定量离子对峰面积定量，以标准曲线法计算含量。

本方法对地氯雷他定等51种原料的检出限均为1 ng/mL，定量下限均为2 ng/mL，如以取样品0.2 g，定容体积50 mL计，检出浓度均为0.250 μg/g，最低定量浓度均为0.500 μg/g。

3 试剂和材料

除另有规定外，本方法所用试剂均为分析纯或以上规格，水为GB/T 6682规定的一级水。

3.1 甲醇，色谱纯。

3.2 乙酸铵，色谱纯。

3.3 10 mmol/L乙酸铵溶液：称取乙酸铵（3.2）0.77 g，加水1000 mL溶解，用0.22 μm滤膜过滤。

3.4 10 mmol/L乙酸铵甲醇溶液：称取乙酸铵（3.2）0.77 g，加甲醇（3.1）1000 mL溶解，摇匀。

3.5 标准储备溶液

分别称取地氯雷他定等51种原料的标准品（附表1）10 mg（精确到0.00001 g）置于10 mL棕色容量瓶中，加甲醇（3.1）使溶解并定容至刻度，摇匀，即得质量浓度为1.0 mg/mL的标准储备溶液。置于-18 ℃冰箱中贮存。

3.6 混合标准储备溶液

分别精密移取各待测组分标准储备溶液（3.5）1.0 mL于100 mL棕色容量瓶中，用甲醇（3.1）稀释并定容至刻度，作为混合标准储备液。置于-18 ℃冰箱中贮存。

4 仪器和设备

4.1 液相色谱-三重四极杆质谱联用仪。

4.2 分析天平。

4.3 离心机。

4.4 超声波清洗仪。

4.5 涡旋混合仪。

注：①由于部分吩噻嗪类原料在个别液相色谱-三重四极杆质谱联用仪上有残留现象，这可能与其中的管道种类和仪器清洗有关，因此在实验时应确认仪器没有影响实验结果的残留存在。

②异丙嗪、罗沙替丁醋酸酯等不稳定，储备溶液避光-18℃保存。仅作定性判定时，可根据实验室具体储存条件，在不影响定性判定前提下制定储存时间。在定量测定时，临用新制标准储备溶液（3.5）。

5 分析步骤

5.1 筛查用混合标准系列溶液的制备

分别取混合标准储备液（3.6）适量，用10 mmol/L乙酸铵甲醇溶液（3.4）进行稀释，配制成各待测组分浓度依次为2、4、10、20、50 ng/mL 的筛查用混合标准系列溶液。

5.2 基质标准工作溶液的制备

取与待测化妆品配方相同或相近的基质空白样品5份于50 mL 具塞比色管中（0.2 g/份），分别加入混合标准品储备溶液（3.6）适量，按样品处理操作步骤处理，配制成各待测组分浓度为2、4、10、20、50 ng/mL 的系列溶液（浓度范围可根据实际情况进行调整）。

5.3 样品处理

准确称取化妆品样品（实际样品或基质空白样品）0.2 g（精确到0.0001 g），置于50 mL具塞比色管中，加入10 mmol/L乙酸铵甲醇溶液（3.4）20 mL（蜡基、油基等样品先加入1~2 mL四氢呋喃，涡旋分散样品）涡旋30 s，使样品分散，冰浴超声20 min，用10 mmol/L乙酸铵甲醇溶液（3.4）定容至刻度，摇匀。必要时以10000 r/min离心5 min。取上清液经0.22 μm微孔滤膜过滤，续滤液作为待测溶液。待测溶液需在4 ℃条件下24 h内完成测定。

5.4 仪器参考条件

5.4.1 色谱条件

色谱柱：C18柱（3.0 mm×100 mm，1.8 μm），或等效色谱柱；

流动相：溶液A：10 mmol/L乙酸铵溶液(3.3)，溶液B：甲醇（3.1），梯度洗脱程序见表1；

表1 流动相的梯度洗脱程序

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间/min | V（流动相A）/% | V（流动相B）/% |
| 0 | 90 | 10 |
| 4 | 50 | 50 |
| 6 | 35 | 65 |
| 14 | 0 | 100 |
| 20 | 0 | 100 |
| 20.1 | 90 | 10 |
| 25 | 90 | 10 |

流速：0.3 mL/min；

柱温：30 ℃；

进样量：2 μL;

样品盘温度：4 ℃。

5.4.2 质谱参考条件

离子源：电喷雾离子源（ESI源）；

监测模式：正离子、负离子多离子反应监测模式，监测离子对及相关参数设定见表2（可根据仪器情况调整）；

0~4 min：不进入质谱仪分析，4~18 min：进入质谱仪分析，18~25 min：不进入质谱仪分析。

表2 地氯雷他定等51种原料的监测离子对及相关参数设定表

| 序号 | 组分 | 母离子（m/z） | 子离子（m/z） | Frag（V） | CE（V） |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 法莫替丁 | 338.1 | 189.1\* | 90 | 15 |
| 259.1 | 8 |
| 2 | 雷尼替丁 | 315.2 | 176.0\* | 105 | 15 |
| 130.0 | 25 |
| 3 | 西咪替丁 | 253.1 | 159.2\* | 95 | 10 |
| 117.0 | 13 |
| 4 | 尼扎替丁 | 332.1 | 155.0\* | 115 | 18 |
| 232.1 | 15 |
| 5 | 罗沙替丁醋酸酯 | 349.2 | 222.1\* | 135 | 23 |
| 107.0 | 45 |
| 6 | 非尼拉敏 | 241.2 | 196.1\* | 100 | 10 |
| 167.0 | 50 |
| 7 | 多西拉敏 | 271.1 | 182.2\* | 95 | 12 |
| 167.1 | 36 |
| 8 | 依匹斯汀 | 250.1 | 193.0\* | 165 | 38 |
| 131.0 | 35 |
| 9 | 阿伐斯汀 | 349.2 | 278.0\* | 110 | 13 |
| 260.0 | 28 |
| 10 | 美沙吡林 | 262.2 | 217.1\* | 95 | 10 |
| 119.3 | 22 |
| 11 | 曲尼司特 | 326.1 | 266.0\* | -125 | -20 |
| 282.0 | -13 |
| 12 | 奥洛他定 | 338.2 | 165.0\* | 130 | 25 |
| 247.1 | 25 |
| 13 | 二氧丙嗪 | 317.2 | 86.2\* | 135 | 25 |
| 272.1 | 20 |
| 14 | 贝托斯汀 | 389.1 | 202.0\* | 125 | 18 |
| 167.0 | 50 |
| 15 | 依美斯汀 | 303.3 | 246.0\* | 145 | 25 |
| 174.0 | 35 |
| 16 | 曲吡那敏 | 256.2 | 211.1\* | 95 | 10 |
| 91.1 | 38 |
| 17 | 氯苯那敏 | 275.1 | 230.1\* | 100 | 14 |
| 167.1 | 45 |
| 18 | 非索非那定 | 502.3 | 466.0\* | 125 | 28 |
| 171.0 | 42 |
| 19 | 溴苯那敏 | 319.1 | 273.9\* | 105 | 15 |
| 167.0 | 49 |
| 20 | 曲普利啶 | 279.2 | 208.0\* | 95 | 10 |
| 193.0 | 35 |
| 21 | 苯海拉明 | 256.2 | 167.1\* | 85 | 9 |
| 165.0 | 47 |
| 22 | 地氯雷他定 | 311.1 | 259.1\* | 135 | 22 |
| 294.1 | 18 |
| 23 | 酮替芬 | 310.2 | 96.1\* | 135 | 25 |
| 82.0 | 44 |
| 24 | 拉呋替丁 | 432.2 | 351.2\* | 115 | 15 |
| 193.1 | 28 |
| 25 | 西替利嗪 | 389.1 | 201.0\* | 115 | 20 |
| 166.1 | 50 |
| 26 | 氮卓斯汀 | 382.1 | 112.0\* | 100 | 25 |
| 58.2 | 60 |
| 27 | 二苯拉林 | 282.2 | 167.1\* | 95 | 25 |
| 152.1 | 50 |
| 28 | 美喹他嗪 | 323.2 | 83.1\* | 135 | 28 |
| 212.0 | 30 |
| 29 | 咪唑斯汀 | 433.2 | 109.0\* | 110 | 50 |
| 308.0 | 22 |
| 30 | 去氯羟嗪 | 341.2 | 167.0\* | 105 | 15 |
| 165.0 | 60 |
| 31 | 赛克利嗪 | 267.1 | 167.1\* | 85 | 12 |
| 152.1 | 45 |
| 32 | 氯苯沙明 | 304.2 | 215.1\* | 80 | 10 |
| 179.1 | 30 |
| 33 | 异丙嗪 | 285.1 | 86.2\* | 100 | 15 |
| 198.0 | 25 |
| 34 | 赛庚啶 | 288.2 | 96.2\* | 140 | 25 |
| 191.0 | 30 |
| 35 | 氯马斯汀 | 344.2 | 215.0\* | 100 | 14 |
| 130.0 | 8 |
| 36 | 羟嗪 | 375.2 | 201.0\* | 115 | 20 |
| 166.1 | 45 |
| 37 | 阿司咪唑 | 459.3 | 135.1\* | 160 | 42 |
| 218.1 | 26 |
| 38 | 司他斯汀 | 358.2 | 215.0\* | 100 | 15 |
| 144.1 | 8 |
| 39 | 氯丙嗪 | 319.1 | 86.2\* | 120 | 17 |
| 58.0 | 45 |
| 40 | 特非那定 | 472.3 | 436.3\* | 165 | 26 |
| 454.3 | 20 |
| 41 | 氯环利嗪 | 301.2 | 201.0\* | 80 | 10 |
| 166.0 | 35 |
| 42 | 奋乃静 | 404.2 | 171.1\* | 150 | 24 |
| 143.2 | 30 |
| 43 | 氯雷他定 | 383.1 | 337.0\* | 150 | 25 |
| 267.0 | 36 |
| 44 | 克立咪唑 | 326.2 | 84.1\* | 125 | 25 |
| 255.0 | 15 |
| 45 | 卢帕他定 | 416.2 | 309.0\* | 125 | 15 |
| 282.0 | 20 |
| 46 | 氟奋乃静 | 438.2 | 171.1\* | 160 | 25 |
| 143.1 | 35 |
| 47 | 洛美利嗪 | 469.2 | 181.0\* | 125 | 15 |
| 166.0 | 45 |
| 48 | 氟桂利嗪 | 405.2 | 405.2\* | 100 | 0 |
| 203.0 | 12 |
| 49 | 桂利嗪 | 369.2 | 167.0\* | 100 | 20 |
| 152.0 | 62 |
| 50 | 依巴斯汀 | 470.3 | 167.0\* | 135 | 28 |
| 203.0 | 31 |
| 51 | 美克洛嗪 | 391.2 | 201.0\* | 80 | 12 |
| 165.0 | 60 |

注：\*定量离子对。曲尼司特为负离子模式。

5.5 定性判定

取样品溶液与筛查用混合标准系列溶液（5.1），在相同试验条件下测定，样品中如呈现定量离子对和定性离子对的色谱峰，被测组分的特征离子峰保留时间与标准溶液对应的保留时间一致，且选择的定性离子的相对丰度比与相当浓度标准品溶液的定性离子的相对丰度比的最大偏差不超过表3的规定，则可以判定样品中存在对应的地氯雷他定等51种原料。

表3 定性确证时相对离子丰度的最大允许偏差

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 相对离子丰度（k） | k>50% | 50%≥k>20% | 20%≥k>10% | k≤10% |
| 允许的最大偏差 | ±20% | ±25% | ±30% | ±50% |

5.6 定量测定

对5.5筛查结果为阳性的样品，需测定含量。取基质标准工作溶液（5.2）依次测定，以待测成分的系列浓度为横坐标，待测成分的峰面积为纵坐标，进行线性回归，建立基质标准曲线，其线性相关系数（r）应不小于0.99。取样品溶液测定，将对应的定量离子色谱峰面积代入线性回归方程，按“6.1计算”项下公式，计算样品中各成分的含量。

注：采用基质标准曲线定量测定阳性样品时，可通过加标回收试验等方法来选择合适的基质制备基质标准工作溶液。如没有合适的基质，可采用标准加入法测定待测组分的含量。如无明显基质效应，可不用制备基质标准工作溶液，采用溶液标准曲线测定待测组分的含量。

6 分析结果的表述

6.1 计算



式中： *ω* ——化妆品中的地氯雷他定等51种原料质量分数，μg/g；

*ρ* ——样品溶液中地氯雷他定等51种原料的质量浓度，μg/mL；

*V* ——样品定容体积，mL；

*m* ——样品取样量，g；

*D* ——稀释倍数（不稀释则为1）。

相同条件下获得的两次独立测试结果的绝对差值不得超过算术平均值的15%。

6.2 回收率和精密度

多家实验室验证回收率为80.1～114.1%，相对标准偏差小于11%。

7 图谱













图1 混合标准溶液HPLC-MS/MS色谱图

1. 法莫替丁（5.28min）；2. 雷尼替丁（5.60min）；3. 西咪替丁（6.23min）；4. 尼扎替丁（6.55min）； 5. 罗沙替丁醋酸酯（7.47min）； 6. 非尼拉敏（7.92min）； 7. 多西拉敏（8.09min）；8. 依匹斯汀（8.23min）；9. 阿伐斯汀（8.66min）；10. 美沙吡林（8.67min）；11. 曲尼司特（8.69min）；12. 奥洛他定（8.73min）；13. 二氧丙嗪（8.99min）；14. 贝托斯汀（9.13min）；15. 依美斯汀（9.15min）；16. 曲吡那敏（9.17min）；17. 氯苯那敏（9.42min）；18. 非索非那定（9.63min）； 19. 溴苯那敏（9.74min）； 20. 曲普利啶（9.94min）； 21. 苯海拉明（10.04min）；22. 地氯雷他定（10.05min）；23. 酮替芬（10.19min）；24. 拉呋替丁（10.33min）；25. 西替利嗪（10.90min）； 26. 氮卓斯汀（11.00min）；27. 二苯拉林（11.10min）；28. 美喹他嗪（11.36min）； 29. 咪唑斯汀（11.53min）； 30. 去氯羟嗪（11.55min）；31. 赛克利嗪（12.04min）；32. 氯苯沙明（12.36min）； 33. 异丙嗪（12.57min）； 34. 赛庚啶（12.91min）； 35. 氯马斯汀（12.97min）； 36. 羟嗪（13.07min）； 37. 阿司咪唑（13.26min）； 38. 司他斯汀（13.30min）；39. 氯丙嗪（13.44min）；40. 特非那定（13.54min）；41. 氯环利嗪（13.72min）；42. 奋乃静（13.77min）； 43. 氯雷他定（13.87min）； 44. 克立咪唑（13.94min）； 45. 卢帕他定（13.95min）； 46. 氟奋乃静（13.96min）；47. 洛美利嗪（14.92min）； 48. 氟桂利嗪（15.69min）； 49. 桂利嗪（15.78min）； 50. 依巴斯汀（15.81min）； 51. 美克洛嗪（16.84min）

附录 A

附表1 地氯雷他定等51种原料标准品信息表

| 序号 | 中文名称 | 英文名称 | CAS号 | 分子式 | 相对分子质量 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 法莫替丁 | Famotidine | 76824-35-6 | C8H15N7O2S3 | 337.45 |
| 2 | 雷尼替丁 | Ranitidine |  66357-35-5 | C13H22N4O3S | 314.40 |
| 3 | 西咪替丁 | Cimetidine | 51481-61-9 | C10H16N6S | 252.34 |
| 4 | 尼扎替丁 | Nizatidine | 76963-41-2 | C12H21N5O2S2 | 331.46 |
| 5 | 罗沙替丁醋酸酯 | Roxatidine Acetate | 78628-28-1 | C19H28N2O4 | 348.44 |
| 6 | 非尼拉敏 | Pheniramine | 86-21-5 | C16H20N2 | 240.34 |
| 7 | 多西拉敏 | Doxylamine | 469-21-6 | C17H22N2O | 270.37 |
| 8 | 依匹斯汀 | Epinastine | 80012-43-7 | C16H15N3 | 249.31 |
| 9 | 阿伐斯汀 | Acrivastine | 87848-99-5 | C22H24N2O2 | 348.44 |
| 10 | 美沙吡林 | Methapyrilene | 91-80-5 | C14H19N3S | 261.39 |
| 11 | 曲尼司特 | Tranilast | 53902-12-8 | C18H17NO5 | 327.34 |
| 12 | 奥洛他定 | Olopatadine | 113806-05-6 | C21H23NO3 | 337.41 |
| 13 | 二氧丙嗪 | Dioxopromethazine | 13754-56-8 | C17H20N2O2S | 316.42 |
| 14 | 贝托斯汀 | Bepotastine | 125602-71-3 | C21H25ClN2O3 | 388.89 |
| 15 | 依美斯汀 | Emedastine | 87233-61-2 | C17H26N4O | 302.41 |
| 16 | 曲吡那敏 | Tripelennamine | 91-81-6 | C16H21N3 | 255.36 |
| 17 | 氯苯那敏 | Chlorpheniramine |  132-22-9 | C16H19ClN2 | 274.79 |
| 18 | 非索非那定 | Fexofenadine  | 83799-24-0 | C32H39NO4 | 501.66 |
| 19 | 溴苯那敏 | Brompheniramine | 86-22-6 | C16H19BrN2 | 319.24 |
| 20 | 曲普利啶 | Triprolidine | 486-12-4 | C19H22N2 | 278.39 |
| 21 | 苯海拉明 | Diphenhydramine | 58-73-1 | C17H21NO | 255.35 |
| 22 | 地氯雷他定 | Desloratadine | 100643-71-8 | C19H19ClN2 | 310.83 |
| 23 | 酮替芬 | Ketotifen | 34580-13-7 | C19H19NOS | 309.42 |
| 24 | 拉呋替丁 | Lafutidine | 118288-08-7 | C22H29N3O4S | 431.55 |
| 25 | 西替利嗪 | Cetirizine | 83881-51-0 | C21H25ClN2O3 | 388.89 |
| 26 | 氮卓斯汀 | Azelastine | 58581-89-8 | C22H24ClN3O | 381.90 |
| 27 | 二苯拉林 | Diphenylpyraline | 147-20-6 | C19H23NO | 281.39 |
| 28 | 美喹他嗪 | Mequitazine |  29216-28-2 | C20H22N2S | 322.47 |
| 29 | 咪唑斯汀 | Mizolastine | 108612-45-9 | C24H25FN6O | 432.49 |
| 30 | 去氯羟嗪 | Decloxizine | 3733-63-9 | C21H28N2O2 | 340.46 |
| 31 | 赛克利嗪 | Cyclizine | 82-92-8 | C18H22N2 | 266.38 |
| 32 | 氯苯沙明 | Chlorphenoxamine | 77-38-3 | C18H22ClNO | 303.83 |
| 33 | 异丙嗪 | Promethazine | 60-87-7 | C17H20N2S | 284.42 |
| 34 | 赛庚啶 | Cyproheptadine  | 129-03-3 | C21H21N | 287.40 |
| 35 | 氯马斯汀 | Clemastine | 15686-51-8 | C21H26ClNO | 343.89 |
| 36 | 羟嗪 | Hydroxyzine | 68-88-2 | C21H27ClN2O2 | 374.90 |
| 37 | 阿司咪唑 | Astemizole | 68844-77-9 | C28H31FN4O | 458.58 |
| 38 | 司他斯汀 | Setastine | 64294-95-7 | C22H28ClNO | 357.92 |
| 39 | 氯丙嗪 | Chlorpromazine | 50-53-3 | C17H19ClN2S | 318.86 |
| 40 | 特非那定 | Terfenadine | 50679-08-8 | C32H41NO2 | 471.70 |
| 41 | 氯环利嗪 | Chlorcyclizine | 82-93-9 | C18H21ClN2 | 300.83 |
| 42 | 奋乃静 | Perphenazine |  58-39-9 | C21H26ClN3OS | 403.97 |
| 43 | 氯雷他定 | Loratadine | 79794-75-5 | C22H23ClN2O2 | 382.89 |
| 44 | 克立咪唑 | Clemizole | 442-52-4 | C19H20ClN3 | 325.84 |
| 45 | 卢帕他定 | Rupatadine | 158876-82-5 | C26H26ClN3 | 415.96 |
| 46 | 氟奋乃静 | Fluphenazine | 69-23-8 | C22H26F3N3OS | 437.52 |
| 47 | 洛美利嗪 | Lomerizine | 101477-55-8 | C27H30F2N2O3 | 468.54 |
| 48 | 氟桂利嗪 | Flunarizine | 52468-60-7 | C26H26F2N2 | 404.50 |
| 49 | 桂利嗪 | Cinnarizine |  298-57-7 | C26H28N2 | 368.51 |
| 50 | 依巴斯汀 | Ebastine | 90729-43-4 | C32H39NO2 | 469.66 |
| 51 | 美克洛嗪 | Meclizine | 163837-49-8 | C25H27ClN2 | 390.95 |

注：标准品可能存在不同形式，其CAS号也会不同，当与目标成分不同时需进行必要的折算。