

GC - MS 分析羟丙基二淀粉磷酸酯中基因毒性杂质氯丙醇*

叶秀金, 胡淑君, 陈英, 王淼, 李艺**, 王彩媚**

(广东省药品检验所, 国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室, 广州 510663)

摘要 目的: 建立羟丙基二淀粉磷酸酯(HPDSP)中基因杂质氯丙醇检测方法。方法: 使用气相色谱-质谱联用仪(GC-MS), 采用 Agilent VF-WAX 毛细管色谱柱, 柱温为程序升温(起始温度为 80 °C, 保持 8 min, 再以 35 °C · min⁻¹ 的速率升至 220 °C, 保持 5 min), 流速 2 mL · min⁻¹, 进样口温度 200 °C, 不分流进样, 进样量 1 μL。检测器为电子轰击源(EI)质谱检测器, 离子源温度为 230 °C, 检测模式为选择性离子监测(SIM), 1-氯-2-丙醇定性离子的 m/z 为 45、43、79、81, 定量离子的 m/z 为 79, 2-氯-1-丙醇定性离子的 m/z 为 58、62、63、64、65, 定量离子的 m/z 为 62。结果: 1-氯-2-丙醇质量浓度在 20.04 ~ 1 002 ng · mL⁻¹ 范围内线性关系良好($r=0.9998, n=7$); 回收率为 93.7%~117.1%; 9 批样品检测出氯丙醇含量范围为 0.000 006%~0.000 08%。结论: 该方法的检测灵敏度高, 精密度好, 准确度高, 线性关系良好, 可用于 HPDSP 中基因杂质氯丙醇的测定。

关键词: 羟丙基二淀粉磷酸酯(HPDSP); 基因杂质检测; 气相色谱-质谱联用; 1-氯-2-丙醇; 2-氯-1-丙醇; 氯丙醇

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)01-0109-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024.01.11

Analysis of genotoxic impurity chloropropanol in hydroxypropyl distarch phosphate by GC - MS*

YE Xiu-jin, HU Shu-jun, CHEN Ying,
WANG Miao, LI Yi**, WANG Cai-mei**

(Guangdong Institute for Drug Control, CFDA Key Laboratory of Quality Control and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Guangzhou 510663, China)

Abstract Objective: To establish a method for the detection of genetic impurity chloropropanol in hydroxypropyl distarch phosphate (HPDSP). **Methods:** The method was performed with Agilent VF-WAX capillary column and temperature programmed by GC-MS. The initial temperature was 80 °C for 8 min, then increased to 220 °C at the rate of 35 °C · min⁻¹ and maintained for 5 min with the flow rate of 2 mL · min⁻¹. The temperature of inlet was 200 °C, and the injection volume was 1 μL without split. The detector was electron impact (EI) with selected ion monitoring (SIM) mode and ion source temperature at 230 °C. The m/z of qualitative ions of 1-chloro-2-propanol were 45, 43, 79, 81, and the m/z of quantitative ion was 79. The m/z of qualitative ions of 2-chloro-1-

* 广东省科技计划项目(2018B020207008); 广东省药品监督管理局科技创新项目(2021YDZ01)

** 通信作者 李艺 Tel: (020)81853846; E-mail: liyi@gdide.org.cn

王彩媚 Tel: (020)81853846; E-mail: wangcaimei@gdide.org.cn

第一作者 Tel: (020)81853846; E-mail: 88238536@qq.com

propanol were m/z 58, 62, 63, 64, 65, and m/z of the quantitative ion was 62. **Results:** Good linear was achieved in the range of $20.04 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ to $1\ 002 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.999\ 8, n=7$) and the recovery rate ranged from 93.7% to 117.1% for 1-chloro-2-propanol. The contents of chloropropanol in 9 batches were within the range of 0.000 006% - 0.000 08%. **Conclusion:** The method shows the advantages of high sensitivity, good accuracy, linearity and can be used for the detection of genetic impurities in HPDSP.

Keywords: hydroxypropyl distarch phosphate (HPDSP); detection of genetic impurity; GC-MS; 1-chloro-2-propanol; 2-chloro-1-propanol; chloropropanol

羟丙基二淀粉磷酸酯 (hydroxypropyl distarch phosphate, HPDSP) 系由原淀粉在碱性条件下与三偏磷酸钠或磷酸氯 ($\leq 0.5\%$) 及环氧丙烷 ($\leq 10\%$) 反应, 并调 pH 后经洗涤、过滤、干燥、粉碎而得^[1-3], 在制剂中可作为增稠剂和混悬剂等使用。目前文献报道多集中于 HPDSP 的性能研究^[4-6], 也有对其功能团的测定研究^[7-8], 但对其含有的基因毒性杂质研究较少。

HPDSP 的合成工艺中, 需用环氧丙烷作为醚化剂, 盐酸作为 pH 调节剂, 但二者可经双分子亲核取代反应 (SN_2 反应) 生成 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇, 经单分子亲核取代反应 (SN_1 反应) 生成 2-氯-1-丙醇, 过程见图 1~3。据文献报道, 氯丙醇具有基因毒性, 在没有活化系统条件下, 致突变剂量为 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 畸变主要为染色单体断裂^[9]。基于氯丙醇 (1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇) 的基因毒性, 需严格控制其含量。氯丙醇的含量检测方法研究较多, 但多集中在 3-氯-1,2-丙二醇、2-氯-1,3-丙二醇、1,3-二氯-2-丙醇和 2,3-二氯-1-丙醇的检测研究^[10-13], 对 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇的检测研究较少。目前报道方法主要为气相色谱法^[13-14], 也有使用气质联用的方法^[15], 但该方法操作烦琐, 灵敏度低, 且氯丙醇提取不完全。

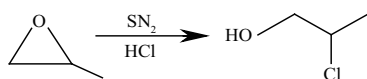


图 1 SN_2 反应生成 2-氯-1-丙醇过程

Fig. 1 The process of producing 2-chloro-1-propanol by SN_2 reaction

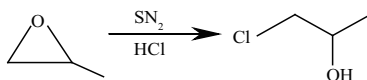


图 2 SN_2 反应生成 1-氯-2-丙醇过程

Fig. 2 The process of producing 1-chloro-2-propanol by SN_2 reaction

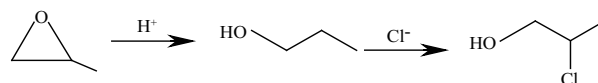


图 3 SN_1 反应生成 2-氯-1-丙醇过程

Fig. 3 The process of producing 2-chloro-1-propanol by SN_1 reaction

本文采用 GC-MS, 建立一种简便易行、结果准确可靠的方法, 用于检测 HPDSP 中氯丙醇 (1-氯-2-丙醇和 2-氯-1-丙醇) 的含量, 为基因杂质氯丙醇的测定提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 7890B 气相色谱仪, 串联 Agilent 7000D 四极杆质谱仪, Agilent VF-WAX 毛细管色谱柱 ($30 \text{ m} \times 250 \text{ } \mu\text{m}, 0.25 \text{ } \mu\text{m}$), 赛普利斯 CP225D 电子天平 (十万分之一), KQ-500DE 数控超声波清洗器 (输出功率 500 W)。

1.2 试剂

HPDSP (A 厂, 批号 FFS1070、LGB2301; B 厂, 批号 20171114、20171115、20180125、20181023、20181126、20181219、20190504), 对照品 1-氯-2-丙醇 (上海麦克林生化科技股份有限公司, 批号 C10174376, 含量 99.63%)、1-氯-2-丙醇 (梯希爱化学试剂有限公司, 批号 A6S5K-AE, 含约 25% 的 2-氯-1-丙醇), 无水乙醇 (广州化学试剂厂, 批号 20190601), 蜡质玉米淀粉 (嘉吉生化有限公司, 批号 190413Y01)。

2 方法与结果

2.1 色谱-质谱条件

2.1.1 色谱条件 采用 Agilent VF-WAX 毛细管色谱柱 ($30 \text{ m} \times 250 \text{ } \mu\text{m}, 0.25 \text{ } \mu\text{m}$), 柱温为程序升温 (起始温度 $80 \text{ } ^\circ\text{C}$, 保持 8 min, 再以 $35 \text{ } ^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率升至 $220 \text{ } ^\circ\text{C}$, 保持 5 min), 流速 $2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样口温度 $200 \text{ } ^\circ\text{C}$, 不分流进样, 进样量 $1 \text{ } \mu\text{L}$ 。

2.1.2 质谱条件 检测器为电子轰击源(EI)质谱检测器,电离能量为70 eV,离子源温度为230 ℃,载气为氦气,检测模式为SIM,1-氯-2-丙醇定性离子的 m/z 为45、43、79、81,定量离子的 m/z 为79,2-氯-1-丙醇定性离子的 m/z 为58、62、63、64、65,定量离子的 m/z 为62。

2.2 溶液的制备

2.2.1 供试品溶液 取本品粉末约2 g,精密称定,置锥形瓶中,精密加入无水乙醇10 mL,称量,超声(500 W,40 kHz)150 min,放冷,再称量,用无水乙醇补足减失量,摇匀,过滤,取续滤液,即得。

2.2.2 阴性对照溶液 取蜡质玉米淀粉约2 g,按“2.2.1”项下方法操作,即得。

2.2.3 对照品储备液 取1-氯-2-丙醇(上海麦克林生化科技股份有限公司)的对照品约10.56 mg,精密称定,置100 mL量瓶中,用无水乙醇稀释到刻度,摇匀,即得。

2.2.4 对照品溶液 精密移取对照品储备液1 mL置500 mL量瓶中,用无水乙醇稀释到刻度,摇匀,即得。

2.2.5 系统适用性溶液 取1-氯-2-丙醇(梯希爱化学品试剂有限公司)的对照品约10.73 mg,精密称定,置100 mL量瓶中,用无水乙醇稀释到刻度,摇匀,精密移取25 mL置100 mL量瓶中,用无水乙醇稀释到刻度,摇匀,精密移取1 mL置100 mL量瓶中,用无水乙醇稀释到刻度,摇匀,即得。

2.3 专属性与系统适用性试验

精密量取系统适用性溶液1 μ L,注入气相色谱仪,记录色谱图。在总离子流色谱图中,1-氯-2-丙醇与2-氯-1-丙醇分离度 >1.5 。再分别精密量取阴性对照溶液、系统适用性溶液、对照品溶液和供试品溶液各1 μ L,按“2.1”项下条件进行分析。结果表明,该色谱条件和质谱条件下系统适用性较好,样品中其他成分对氯丙醇的检测无干扰,见图4。

2.4 线性与范围

取“2.2.3”项下对照品储备液适量,用无水乙醇稀释成20.04、50.00、100.2、200.4、300.6、500.9、1 002 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,按“2.1”项下条件进行测定。以浓度(X)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得1-氯-2-丙醇的

回归方程:

$$Y = 82.41X + 22.14 \quad r = 0.9998$$

结果表明,1-氯-2-丙醇质量浓度在20.04 ~ 1 002 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。

2.5 精密度

取“2.2.4”项下对照品溶液1 μ L,按“2.1”项下条件连续进样6次,记录质谱图,计算1-氯-2-丙醇峰面积的RSD为2.4%,结果表明,仪器精密度良好。

2.6 定量限与检测限

取“2.2.4”项下对照品溶液适量,用无水乙醇逐级稀释,按“2.1”项下条件进行测定。以信噪比 $S/N = 10$ 时的浓度作为定量限(LOQ),信噪比 $S/N = 3$ 时的浓度作为检测限(LOD)。结果检测限质量浓度为20.04 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,定量限质量浓度为50.09 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.7 校正因子

方法中1-氯-2-丙醇作为定量的指标,因在质谱图中,定量离子选择不同,响应值会出现差异,故2-氯-1-丙醇的含量应加入校正因子进行计算。取1-氯-2-丙醇(含约25%的2-氯-1-丙醇)适量,用无水乙醇稀释成含1-氯-2-丙醇316.8、633.5、791.9、1 583.7、918 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及含2-氯-1-丙醇107.6、215.2、269.0、538.0、2 690 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 系列浓度的对照溶液,按“2.1”项下条件,分别进样,以浓度 X 为横坐标,峰面积 Y 为纵坐标进行线性回归,分别得1-氯-2-丙醇及2-氯-1-丙醇回归方程:

$$Y = 78.54X - 5648$$

$$Y = 39.24X - 1032$$

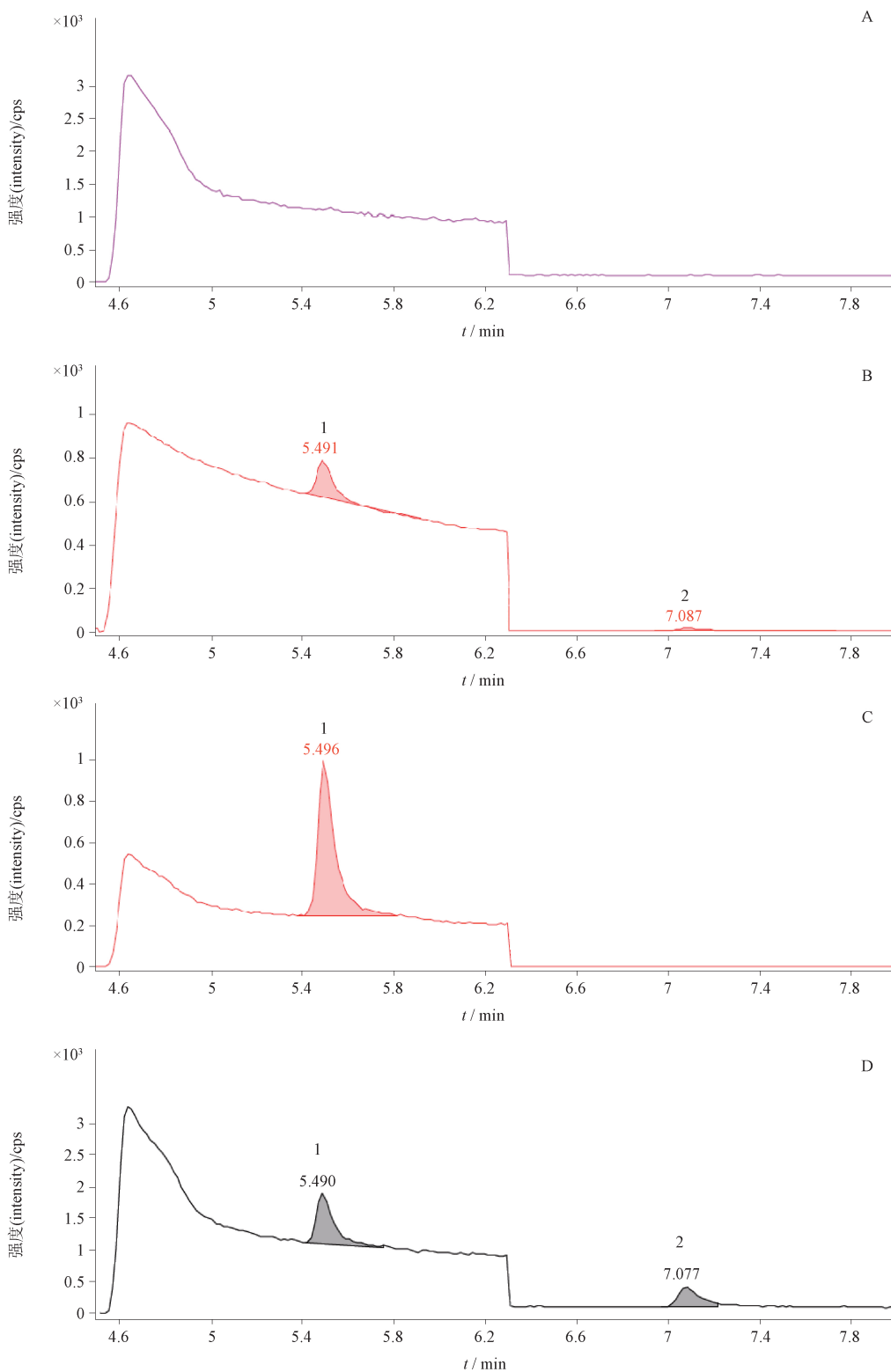
计算得校正因子为2.0。

2.8 重复性试验

取批号为20181126的样品,按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液6份。按“2.1”项下条件进行测定,计算氯丙醇的含量。20181126号样品中氯丙醇的平均含量($n=6$)为0.00006%,RSD为2.8%。结果表明,该方法重复性良好。

2.9 加样回收试验

取批号为20181126的样品约2 g共6份,分别加入质量浓度为2104 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对照品溶液1 mL,按“2.2.1”项下方法制备加样回收溶液。按“2.1”项下条件进行测定,计算加样回收率。结果见表1,表明该方法准确度良好。



1. 1-氯-2-丙醇(1-chloro-2-propanol) 2. 2-氯-1-丙醇(2-chloro-1-propanol)

A. 阴性对照溶液(negative reference solution) B. 系统适用性溶液(system suitability solution) C. 对照品溶液(reference solution) D. 供试品溶液(sample solution)

图4 专属性色谱图

Fig. 4 The specificity chromatograms

表 1 加样回收试验结果
Tab. 1 Results of recovery test

编号 (No.)	测得量 (measurement)/ng	样品的量 (content)/ng	加入量 (added)/ng	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
1	3 194	1 223	2 104	93.7	103.1	7.4
2	3 389	1 221	2 104	103.0		
3	3 363	1 222	2 104	101.7		
4	3 354	1 221	2 104	101.4		
5	3 367	1 224	2 104	101.8		
6	3 690	1 226	2 104	117.1		

2.10 样品检测

取各批次 HPDSP 样品,按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下条件进行测定,外标法计算氯丙醇的含量。结果 HPDSP 样品中氯丙醇含量为 0.000 008%~0.000 06%。

3 讨论

3.1 杂质来源

1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇是合成环氧丙烷的起始物料^[16-17],也是环氧丙烷在盐酸条件下的反应产物^[18]。在 HPDSP 的合成工艺中,需用到环氧丙烷作为醚化剂和盐酸作为 pH 调节剂,但二者可经 SN_2 反应生成 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇,经 SN_1 反应生成 2-氯-1-丙醇。为印证氯丙醇的产生途径,试验中取少量环氧丙烷和盐酸加入至 HPDSP 中,在高温条件下反应。结果表明,在高温条件下,环氧丙烷与盐酸可反应产生 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇。而仅盐酸加入 HPDSP 后在高温条件下未产生氯丙醇杂质,进一步证明氯丙醇为环氧丙烷与盐酸反应生成的工艺杂质。

3.2 前处理方法考察

实验中曾采用 GB29931-2013^[14] 中样品前处理方法,经过酸加热溶解、碱中和、加无水硫酸钠搅拌过滤、无水乙醚萃取、水浴浓缩等步骤,结果回收率约为 15.3%。分析原因主要为以下几方面:a. 氯丙醇在水及乙醚两相中均可溶解,氯丙醇可在两相中分配;b. 无水硫酸钠加入的目的为吸收多余的水分,但因加入乙醚,溶液迅速冷却,导致硫酸钠析出,可能包裹部分氯丙醇,难以释放;c. 前处理比较烦琐,造成氯丙醇的损失。采用文献报道^[15] 的涡旋提取,发现氯丙醇提取不完全。根据待测物的性质,采用多次无水乙醇超声提取后浓缩的方法,结果提取出

杂质较多,加样回收率为 66.6%,可能是因为溶液太少,氯丙醇易与乙醇一起蒸出。本实验中加大取样量,采用超声提取,考察了超声 1、1.5、2、2.5、3 h 对提取效果的影响,对比发现,在 2.5 h 时,HPDSP 中氯丙醇提取完全,回收率为 101.8%,满足测定要求。

3.3 色谱条件选择

在选择仪器时,基于文献报道^[13-15] 以及气相色谱仪的普遍性,优先考虑气相色谱仪,但在实验中使用 2 台气相色谱仪作对比发现仪器灵敏度较低,定量限分别为 1、0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,目前前处理方法达不到该浓度,且干扰物质较多,故不采用气相色谱法。

气质联用方法灵敏度较高,可以排除干扰的杂质,故采用该法。考察条件:分流进样、不分流进样;起始柱温 80、85、90 $^{\circ}\text{C}$;进样口温度 150、200、250 $^{\circ}\text{C}$ 。结果发现,供试品溶液在分流进样条件下未检出,80 $^{\circ}\text{C}$ 的出峰时间与灵敏度都优于其他条件,进样口 150 $^{\circ}\text{C}$ 会使目标物冷凝,峰面积变小,进样口 200 $^{\circ}\text{C}$ 基本与 250 $^{\circ}\text{C}$ 的检测结果一致。

综上所述,色谱条件定为气质联用,不分流进样,起始柱温 80 $^{\circ}\text{C}$,流速 2 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样口温度 200 $^{\circ}\text{C}$ 。

3.4 滤膜的吸附性考察

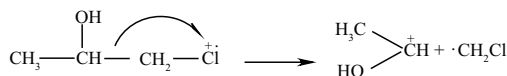
因氯丙醇含量较低,滤膜可能对其有吸附。经考察未过滤、过滤取滤液中氯丙醇峰面积的变化,结果发现滤膜对氯丙醇无吸附。

3.5 质谱分析

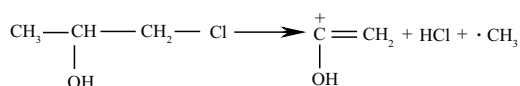
NIST MS 质谱图库中检索到的 1-氯-2-丙醇及 2-氯-1-丙醇质谱标准质谱图和对照品质谱图对比,显示 1-氯-2-丙醇主要碎片离子的 m/z 为 45、43、79、81;2-氯-1-丙醇主要碎片离子的 m/z 为 58、62、63、64、65,丰度较低的 m/z 94 及 m/z 96 的

离子为分子离子。

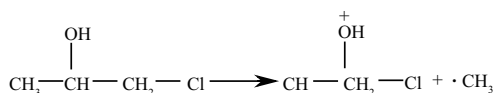
经分析, m/z 45 的碎片离子是因为 1-氯-2-丙醇离电荷中心较远的键有较易极化的电子, 易发生电子转移, 发生 i 断裂, 脱去甲基氯而产生的, 裂解反应如下:



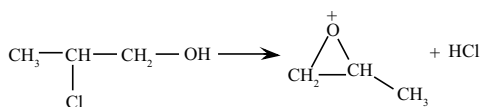
m/z 43 的碎片离子可能是因为 1-氯-2-丙醇失去中性分子 HCl 进而甲基断裂产生的, 裂解反应如下:



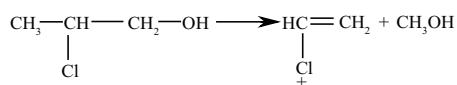
1-氯-2-丙醇为饱和烃, 取代度越高的碳, 其 σ 键越容易被电离, 其 C^+ 离子也越稳定, 在杂原子 O 的 α -C 的一侧断开, 正电荷在含杂原子碎片的一侧, 故 m/z 79、81 的离子为脱去甲基后产生的碎片离子。因氯为同位素, 相对原子质量为 35、37, 比例约为 3:1, 故出现同位素峰, 具有较强特征性, 裂解反应如下:



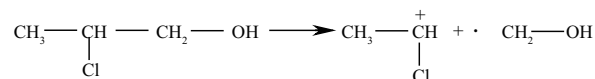
m/z 58 的离子为 2-氯-1-丙醇脱去 HCl, 环合形成环氧丙烷分子离子, 裂解反应如下:



m/z 62、64 的离子可能是 2-氯-1-丙醇失去中性分子 CH_3OH 后产生的碎片离子。因氯为同位素, 相对原子质量为 35、37, 比例约为 3:1, 故出现同位素峰, 具有较强特征性, 裂解反应如下:



m/z 63、65 的离子可能是 2-氯-1-丙醇发生 i 断裂, 脱去羟甲基后产生的碎片离子。因氯为同位素, 相对分子质量为 35、37, 比例约为 3:1, 故出现同位素峰, 具有较强特征性, 裂解反应如下:



综上所述, 1-氯-2-丙醇选取 m/z 为 45、43、79、81 的离子, 2-氯-1-丙醇选取 m/z 为 58、62、63、64、65 的离子为定性离子。一般选取丰度最大的为定量离子, 但因 1-氯-2-丙醇丰度较大的是 m/z 45 的碎片离子, 与溶剂分子离子一致, 干扰结果测定, 故选择专属性较强的 m/z 79 的碎片离子作为定量离子; 2-氯-1-丙醇中 m/z 62 的碎片离子丰度较大, 专属性强, 故选 m/z 62 的碎片离子作为定量离子。

3.6 小结

本文采用气质联用方法, 经验证, 该方法灵敏度高, 重复性好, 准确度好, 可用于 HPDSP 中氯丙醇的含量检测, 为基因杂质氯丙醇的检测研究提供参考。

参考文献

- [1] 张燕萍, 周世英, 樊文涛. 食用羟丙基二淀粉磷酸酯的制备及应用[J]. 粮食与饲料, 1998, 12: 40
ZHANG YP, ZHOU SY, FAN WT. Preparation and application of edible hydroxypropyl distarch phosphate [J]. Cereal Food Ind, 1998, 12: 40
- [2] 四平市帝达变性淀粉有限公司. 预糊化羟丙基二淀粉磷酸酯的制备方法: 中国, 02160795. 8 [P]. 2004-07-14
SipingDida Modified Starch Co., Ltd.. The Method for Preparation of Pregelatinized Hydroxypropyl Distarch Phosphate: China, 02160795. 8 [P]. 2004-07-14
- [3] 张力田. 变性淀粉[M]. 广州: 华南理工大学, 1992: 199
ZHANG LT. Modified Starch [M]. Guangzhou: South China University of Technology, 1992: 199
- [4] 何绍凯, 田映良, 曹余, 等. 交联和羟丙基改性对蜡质玉米淀粉糊性能的影响[J]. 中国食品添加剂, 2014(2): 75
HE SK, TIAN YL, CAO Y, et al. Effects of crosslinking and hydroxypropylated modification on properties of waxy starch [J]. China Food Addit, 2014(2): 75
- [5] 何绍凯, 刘文娟, 曹余, 等. 影响马铃薯羟丙基二淀粉磷酸酯黏度特性的因素研究[J]. 中国食品添加剂, 2016(1): 52
HE SK, LIU WJ, CAO Y, et al. Study of modification factors affect

- ing viscosity of potato hydroxypropyl distarch phosphate[J]. *China Food Addit*, 2016(1): 52
- [6] 何绍凯,郭振福,杨文英,等. 不同原料羟丙基二淀粉磷酸酯性能比较及在酸乳中应用[J]. *食品科技*, 2014, 39(11): 274
HE SK, GUO ZF, YANG WY, *et al.* Difference in the properties among the hydroxypropyl distarch phosphates from various raw starches and their applications in yoghurt production [J]. *Food Sci Technol*, 2014, 39(11): 274
- [7] 叶秀金,陈英. 羟丙基二淀粉磷酸酯中羟丙氧基的含量测定研究[J]. *中国药品标准*, 2021, 22(1): 10
YE XJ, CHEN Y. Determination of hydroxypropoxy in hydroxypropyl distarch phosphate[J]. *Drug Stand China*, 2021, 22(1): 10
- [8] 叶秀金,陈英. 离子色谱法测定羟丙基二淀粉磷酸酯中游离磷和总磷的含量[J]. *中国食品添加剂*, 2020, 31(12): 79
YE XJ, CHEN Y. Determination of free phosphorus and total phosphorus in hydroxypropyl distarch phosphate by ion chromatography [J]. *China Food Addit*, 2020, 31(12): 79
- [9] BILES RW, PIPER CE. Mutagenicity of chloropropanol in a genetic screening battery[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1983, 3(1): 27
- [10] 黄琦,贾沪宁,叶春林. 微乳毛细管电动色谱法检测鸡精中的3种氯丙醇[J]. *食品科技*, 2014, 39(2): 287
HUANG Q, JIA HN, YE CL. Detection of three chloropropanols in chicken essence by microemulsion capillary electrokinetic chromatography[J]. *Food Sci Technol*, 2014, 39(2): 287
- [11] SARAH H, COLIN C, NICHOLAS P, *et al.* Determination of 1, 3-dichloropropanol in soy sauce and related products by head-space gas chromatography with mass spectrometric detection: inter-laboratory study[J]. *J AOAC Int*, 2005, 88(5): 1404
- [12] 易青,苗虹,吴永宁. 在线凝胶渗透色谱-气相色谱-串联质谱非衍生化测定食品中氯丙醇[J]. *分析化学*, 2016, 44(5): 678
YI Q, MIAO H, WU YN. Derivatization-free method for chloropropanols determination in food by online gel permeation chromatography-gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry[J]. *Chin J Anal Chem*, 2016, 44(5): 678
- [13] 郭雅楠. 气相色谱法检测淀粉微球中的氯丙醇残留量[J]. *应用化工*, 2017, 46(2): 392
GUO YN. Determination of residual chloropropanols in starch microspheres by gas chromatography[J]. *Appl Chem Ind*, 2017, 46(2): 392
- [14] GB29931-2013 食品安全国家标准食品添加剂羟丙基二淀粉磷酸酯[S]. 2013
GB29931-2013 National Standard Food Additive for Food Safety Hydroxypropyl Distarch Phosphate[S]. 2013
- [15] 何敏恒,张瑞瑞,刘信嘉,等. 固相萃取-气相色谱-质谱联用法检测羟丙基变性淀粉中氯丙醇含量[J]. *广东化工*, 2015, 42(13): 263
HE MH, ZHANG RR, LIU XJ, *et al.* Determination of propylene chlorohydrin in modified hydroxypropyl starch by solid-phase extraction-gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Guangdong Chem Ind*, 2015, 42(13): 263
- [16] 刘永忠. 环氧丙烷工艺优化[J]. *化学工程与装备*, 2018(10): 47
ZHANG YZ. Propylene oxide process optimization[J]. *Chem Eng Equip*, 2018(10): 47
- [17] 李春耕,凌世明. 环氧丙烷生产工艺研究[J]. *中国氯碱*, 2019(5): 23
LI CG, LING SM. Study of PO production method[J]. *China Chlor Alkali*, 2019(5): 23
- [18] 谢永居,胡望明,言浩. 2-氯-1-丙醇合成工艺研究[J]. *高校化学工程学报*, 2008, 21(3): 528
XIE YJ, HU WM, YAN H. Synthesis of 2-chloro-1-propanol from propylene oxide by ring-opening reaction[J]. *J Chem Eng Chin Univ*, 2008, 21(3): 528

(本文于2023年12月13日修改回)