

GC-MS 法测定药用复合包装袋中异氰酸酯

张清, 邱月, 余秋玲, 龙梅, 陈豪, 张永梅
(重庆市计量质量检测研究院, 重庆 401121)

摘要: **目的** 利用气相色谱-质谱(GC-MS)技术建立同时测定药用复合包装袋中8种异氰酸酯含量的方法。**方法** 将药用复合包装袋剪成尺寸(长×宽)不大于5 mm×5 mm的小碎片,采用二氯甲烷超声萃取40 min;萃取液经氮吹浓缩后,采用GC-MS法分析。采用TG-5MS色谱柱,将进样口温度设为200 °C,柱温箱初温设为40 °C,在程序升温条件下可实现8种异氰酸酯的有效分离。**结果** 8种异氰酸酯在质量浓度为0.02~5.0 mg/L时,线性关系良好,相关系数 R^2 均大于0.997,检出限为0.001~0.006 mg/kg。药用复合包装袋中的异氰酸酯在低、中、高等3个浓度水平下的加标回收率为80.3%~111.7%,相对标准偏差为0.6%~5.1%。**结论** 该方法操作简便、灵敏度高、准确度高,可为药用复合包装袋中异氰酸酯的检测分析提供技术支持。

关键词: 气相色谱-质谱法;药用复合包装袋;异氰酸酯;药品包装材料

中图分类号: O657.6; TB484 文献标识码: A 文章编号: 1001-3563(2021)09-0177-07

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2021.09.024

Determination of Isocyanates in Medicinal Composite Packaging Bag by Gas Chromatography-Mass Spectrometry

ZHANG Qing, QIU Yue, YU Qiu-ling, LONG Mei, CHEN Hao, ZHANG Yong-mei

(Chongqing Academy of Metrology and Quality Inspection, Chongqing 401121, China)

ABSTRACT: A method for simultaneous determination of eight isocyanates in medicinal composite packaging bags was established by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The composite packaging bag was cut into small pieces no larger than 5 mm×5 mm, and then extracted by dichloromethane for 40 min. The extraction solution was analyzed by GC-MS after concentration by nitrogen blowing. Eight isocyanates could be separated and detected using TG-5MS column with injection temperature of 200 °C and initial temperature of column incubator of 40 °C. Eight isocyanates had a good linear relationships in the range of 0.02 to 5.0 mg/L with the correlation coefficient greater than 0.997. The detection limit was in the range of 0.001~0.006 mg/kg. The recovery for accuracy at low, medium and high concentration levels was ranged from 80.3% to 111.7%, and the relative standard deviation for repeatability was between 0.6% and 5.1%. This method is simple, sensitive and accurate, which can provide technical support for the detection and analysis of isocyanate in medicinal composite packaging bag.

KEY WORDS: gas chromatography-mass spectrometry; medicinal composite packaging bag; isocyanate; drug package materials

收稿日期: 2020-08-12

基金项目: 重庆市市场监督管理局项目(CQSJKJ2019005);重庆市计量质量检测研究院自立项目(2019(研)-09)

作者简介: 张清(1987—),女,硕士,工程师,主要研究方向为食品及药品包装材料检测。

通信作者: 邱月(1990—),女,博士,工程师,主要研究方向为食品及药品包装材料检测及分析技术。

异氰酸酯类物质是重要的有机化工原料和添加剂,被广泛应用于制备合成塑料、橡胶、包装涂料、胶粘剂、弹性体等产品^[1]。异氰酸酯具有一定的刺激性和毒性,通过接触或摄入体会刺激皮肤、眼睛、呼吸道,甚至会致敏和损伤免疫系统^[2]。聚氨酯胶粘剂是聚酯或聚醚多元醇与多异氰酸酯聚合起来的一类胶粘剂,具有耐低温、耐煮沸、粘接力强、透明度高优点,常被用作药用复合包装材料的粘合剂^[3]。药用复合包装袋与药品长期接触,残留在胶粘剂中的游离异氰酸酯可能会迁移至药品,从而影响人体健康。YBB00132002—2015《药用复合膜、袋通则》(国家药包材标准)虽然明确了药用复合膜袋的检测项目及方法,但未明确药用复合材料中异氰酸酯含量的测定方法及限量要求^[4]。

目前,国内外学者主要采用气相色谱(GC)法^[5-6]、气相色谱-质谱(GC-MS)法^[7-8]、高效液相色谱(LC)法^[9-10]、高效液相色谱-质谱(LC-MS)法^[11-12]等研究异氰酸酯类物质。LC法和LC-MS法需要对样品进行衍生化前处理,不仅烦琐耗时,而且目标物易损失。虽然GC法是目前较为成熟的检测手段,但目标物在复杂基质中易受杂质干扰,进而得到假阳性结果^[13]。GC-MS法结合了气相和质谱的优点,可通过保留时间和特征离子对目标化合物进行双重定性。近年来异氰酸酯的检测研究主要集中于胶粘剂^[6-7]、食品接触材料^[8-9]、塑胶跑道^[14-15]、空气^[16-17]等基质,针对药品包装材料中异氰酸酯的研究关注度较低。兰婉玲^[18]建立了测定药用复合硬片中甲苯二异氰酸酯单体残留量的高效液相色谱方法,其前处理需要衍生化,操作复杂,且目标物只有2,4-甲苯二异氰酸酯。由于异氰酸酯种类繁多,实际药品包装材料中可能同时含有多种异氰酸酯化合物,因此,开发同时检测药品包装材料中多种异氰酸酯的方法是非常有必要的。

文中拟通过探究异氰酸酯的色谱分离条件和药用复合包装袋的萃取条件,建立同时测定药用复合包装袋中残留的8种异氰酸酯的GC-MS方法。

1 实验

1.1 仪器设备

主要仪器设备:Trace 1310-ISQ7000气相色谱-质谱仪,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;MS105DU电子天平,梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司;BILON-2000CT超声波清洗器,上海比朗仪器有限公司;MD200-2氮吹仪,杭州奥盛仪器有限公司。

1.2 试剂与材料

主要试剂与材料:苯基异氰酸酯(纯度为99%),山东西亚化学股份有限公司;环己基异氰酸酯(纯度

为99%),上海安谱实验科技股份有限公司;2,4-甲苯二异氰酸酯(纯度为98%),西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;异佛尔酮二异氰酸酯(纯度为99%)、二甲基联苯二异氰酸酯(纯度为98%),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;二苯醚-4,4'-二异氰酸酯(纯度为95%),多伦多研究化学品公司;二苯基甲烷二异氰酸酯(纯度为98%),北京百灵威科技有限公司;十八烷基异氰酸酯(纯度为98%),阿达玛斯试剂有限公司;二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷,色谱纯,均购于美国天地有限公司;市售的药用复合包装袋20组,购于重庆市各药房。

1.3 标准溶液的配制

1) 异氰酸酯单标储备液(1 g/L)的制备。分别准确称取0.01 g异氰酸酯标准品(精确至0.1 mg)于10 mL容量瓶中,用二氯甲烷定容,混匀得到异氰酸酯单标储备液,将其置于-20℃下避光干燥保存。

2) 异氰酸酯混合标准中间液(10 mg/L)的制备。分别移取适量的8种异氰酸酯单标储备液于25 mL容量瓶中,用乙酸乙酯定容,混匀得到10 mg/L的异氰酸酯混合标准中间液,将其置于-20℃下避光干燥保存。

3) 异氰酸酯系列标准工作液的制备。分别移取0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0和5.0 mL的异氰酸酯混合标准中间液于10 mL容量瓶中,用乙酸乙酯定容,混匀后得到0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0和5.0 mg/L的异氰酸酯系列标准工作液。

1.4 样品前处理

将从药房购买的药用复合包装袋剪口,将药物全部移除,用超纯水冲洗至无污物。再将自然晾干的药用复合包装袋剪成尺寸(长×宽)不大于5 mm×5 mm的小碎片,混匀后准确称取1.0 g(精确至0.1 mg)置于25 mL的比色管中,加入10 mL二氯甲烷,密封后避光超声萃取40 min。萃取液转移至干净的氮吹管中,常温氮吹浓缩至近干,用乙酸乙酯定容至1 mL,超声混匀后使用0.22 μm有机滤膜过滤,提取液采用GC-MS分析。

1.5 GC-MS 参数

1) 色谱条件。色谱柱为TG-5MS(30 m×0.25 mm×0.25 μm);进样口温度为200℃;在初温(40℃)下保持1 min,以10℃/min的速度升至100℃,随后以20℃/min的速度升至200℃,再以5℃/min的速度升至240℃,最后以50℃/min的速度升至280℃,保持5 min;进样量为1 μL,不分流进样;流量为1.2 mL/min;载气为高纯氦气(纯度为99.999%)。

2) 质谱条件。电子轰击离子源(EI);离子源温

度为 280 °C; 质谱接口温度为 250 °C; 电子能量为 70 eV; 溶剂延迟时间为 4 min; 全扫描 (SCAN) 范围 (m/z) 为 40~400; 选择离子监测 (SIM), 采集参数见表 1。

图 1—7 中序号对应的化合物名称均同表 1 一致。由于异佛尔酮二异氰酸酯具有顺式和反式 2 种异构体, 因此在定量研究时, 以 2 个峰面积之和进行计算。

2 结果与分析

2.1 色谱柱的选择

文中研究了极性不同的色谱柱 TG-5MS, TG-17MS, TG-WAXMS 对异氰酸酯分离效果的影响。按 1.5 节的仪器参数分别测定异氰酸酯标准工作溶液 (1.0 mg/L), 不同色谱柱对 8 种异氰酸酯分离效果见图 1。当使用 TG-5MS 柱时, 8 种异氰酸酯的峰形良

表 1 8 种异氰酸酯的 SIM 参数
Tab.1 SIM parameters of eight isocyanates

序号	名称	CAS 号	保留时间/ min	定性参考离子 质荷比	定性参考丰度比	定量离子 质荷比
1	苯基异氰酸酯	103-71-9	6.89	119, 91, 64	100 : 42 : 24	119
2	环己基异氰酸酯	3173-53-3	7.49	67, 97, 82	100 : 90 : 89	67
3	2,4-甲苯二异氰酸酯	91-08-7	11.21	174, 146, 118	100 : 47 : 41	174
4	异佛尔酮二异氰酸酯	4098-71-9	12.66, 12.83	110, 123, 81	100 : 62 : 48	110
5	二苯醚-4,4'-二异氰酸酯	4128-73-8	16.97	252, 90, 106	100 : 45 : 21	252
6	二苯基甲烷二异氰酸酯	101-68-8	17.62	250, 208, 221	100 : 78 : 52	250
7	十八烷基异氰酸酯	112-96-9	18.53	99, 43, 55	100 : 52 : 50	99
8	二甲基联苯二异氰酸酯	91-97-4	19.52	264, 235, 265	100 : 12 : 18	264

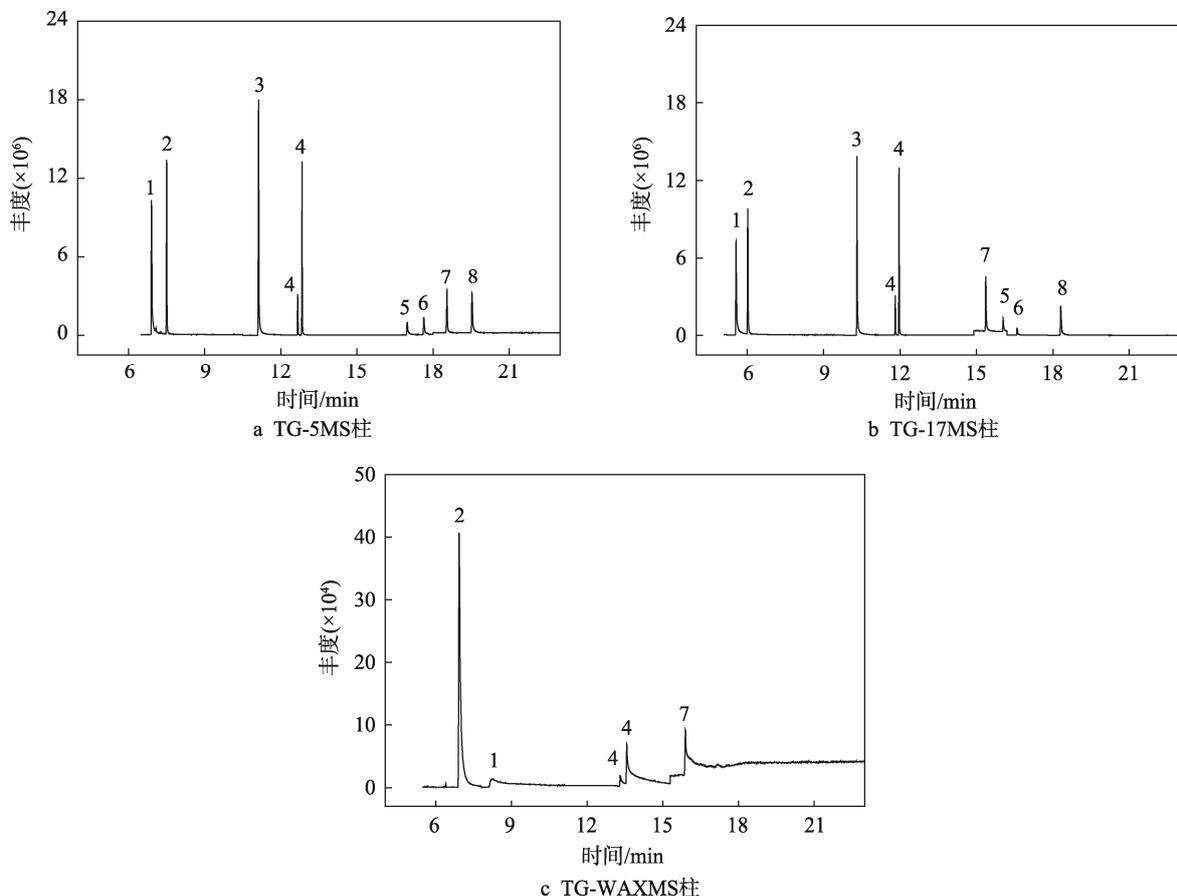


图 1 色谱柱对 8 种异氰酸酯分离效果的影响

Fig.1 Effect of different chromatographic columns on the separation of eight isocyanates

好,且具有较好的分离效果。当使用 TG-17MS 柱时,8 种异氰酸酯的峰响应值稍低于 TG-5MS 柱下的异氰酸酯峰响应值。当使用 TG-WAXMS 柱时,只有 4 种异氰酸酯出峰,色谱峰拖尾严重,且峰响应值较低。随着色谱柱极性的增强,异氰酸酯的分离效果变差,且峰响应值降低,这可能是由于异氰酸酯类物质比较活泼,易与色谱柱中的极性涂层发生反应,因此,宜选用弱极性色谱柱分析异氰酸酯。综上所述,文中选择 TG-5MS 为最佳色谱柱。

2.2 进样口温度的选择

异氰酸酯类物质的沸点差别较大,当进样口温度太低时,不能使其完全气化;当温度太高时,其氨基键可能会断裂,进而发生分解。文中研究了不同进样口温度对 8 种异氰酸酯峰面积响应的影响。在 1.5 节的仪器参数下测定异氰酸酯标准工作溶液 (1.0 mg/L), 每组实验平行测定 6 次, 结果见图 2。随着进样口温度从 130 °C 升到 230 °C, 待测的 8 种异氰酸酯峰面积逐渐增加, 在 200 °C 之后变化不明显, 趋于平衡, 因此, 文中选择进样口温度为 200 °C。

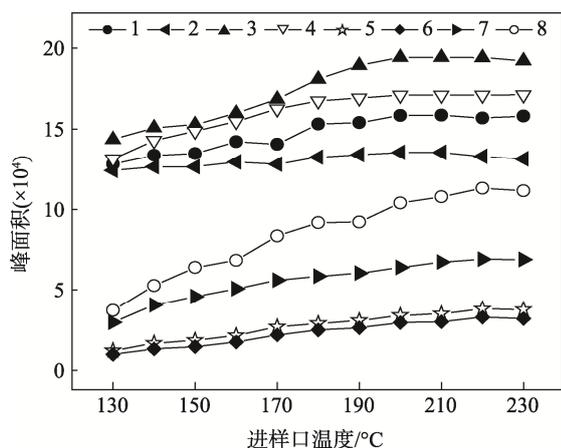


图 2 进样口温度对 8 种异氰酸酯峰面积的影响
Fig.2 Effect of inlet temperature on peak areas of eight isocyanates

2.3 柱温箱初温的选择

文中研究了柱温箱初始温度 (40, 50, 60, 70 °C) 对异氰酸酯色谱的影响。在 1.5 节的仪器参数下测定异氰酸酯标准工作溶液 (1.0 mg/L), 每组实验平行测定 6 次。随着初温的升高, 虽然 8 种异氰酸酯的保留时间整体前移, 但各待测物的峰面积响应几乎没有变化。考虑到柱温的增加, 各组分的分配系数变小, 可能会使目标物的分离度下降, 因此, 文中选择柱温箱的初温为 40 °C。

2.4 萃取溶剂的选择

异氰酸酯类物质极易与含有活泼氢原子的化合物反应, 因此, 不能用含有羟基或氨基的溶剂进行样

品前处理。文中选取药用复合包装袋进行加标回收实验 (加标含量为 1.0 mg/kg), 研究了二氯甲烷、乙酸乙酯和正己烷对 8 种异氰酸酯回收率的影响, 每组实验平行测定 6 次, 结果见图 3。由图 3 可知, 采用二氯甲烷做溶剂时目标物的回收率较高, 这可能是二氯甲烷的溶解能力较强所致。此外, 二氯甲烷的沸点较低, 约为 40 °C, 可节省氮吹浓缩时间。综上所述, 文中选择最佳萃取溶剂为二氯甲烷。

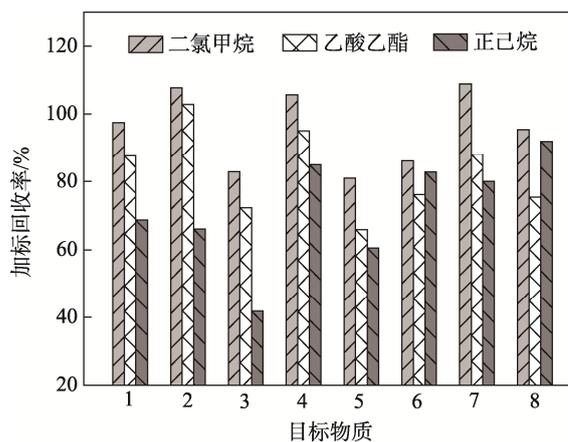


图 3 萃取溶剂对 8 种异氰酸酯回收率的影响
Fig.3 Effect of extraction solvent on recovery of eight isocyanates

2.5 萃取时间的选择

文中选取药用复合包装袋进行加标回收实验 (加标含量为 1.0 mg/kg), 考察了超声萃取时间 (10, 20, 30, 40, 50, 60 min) 对待测物回收率的影响, 每组实验平行测定 6 次, 见图 4。由图 4 可知, 8 种异氰酸酯的回收率随着萃取时间的增加整体呈增大趋势, 在萃取时间达 40 min 后, 回收率有降低趋势。这可能是因为异氰酸酯结构中含有不饱和键, 具有高活性, 随着超声萃取时间的增加, 会与空气中的水分发生反应。综上所述, 文中选择样品的超声萃取时间为 40 min。

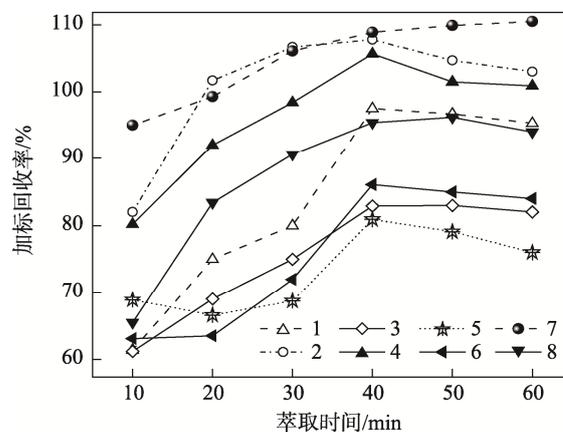


图 4 萃取时间对 8 种异氰酸酯回收率的影响
Fig.4 Effect of extraction time on recovery of 8 isocyanates

2.6 萃取次数的选择

文中选取含有二苯基甲烷二异氰酸酯的药用复合包装袋研究超声萃取次数对定量结果的影响, 每组实验平行测定 3 次, 并取平均值, 结果见表 2。以二氯甲烷为萃取溶剂, 对阳性样品分别超声萃取 1 次和 2 次。萃取 2 次时, 每次用 10 mL 二氯甲烷超声萃取 40 min, 合并萃取液后再进行氮吹浓缩。由表 2 可知, 当样品经萃取 1 次和 2 次时, 2 组提取液中的二苯基甲烷二异氰酸酯含量相近。这是因为残留在药用复合包装袋的异氰酸酯来源于聚氨酯胶粘剂, 含量比较低, 经超声萃取 1 次便可提取完全。综上所述, 为节约样品前处理时间, 文中选择超声萃取样品的次数为 1。

表 2 萃取次数对定量结果的影响

Tab.2 Influence of extraction times on quantitative results

样品	提取液中二苯基甲烷二异氰酸酯的含量/ (mg·kg ⁻¹)	
	萃取 1 次	萃取 2 次
1 [#]	0.032	0.033
2 [#]	0.031	0.031
3 [#]	0.030	0.029

2.7 线性关系、检出限和定量限

在 1.5 节的仪器参数下分别测定 1.3 节中的异氰酸酯系列标准工作液, 每个浓度平行测定 6 次, 取平均值。以各待测物峰面积 (y) 对其质量浓度 (x) 进行线性回归, 得到线性回归方程, 见表 3。由表 3 可知, 各组分在 0.02~5.0 mg/L 的线性关系良好, 其相关系数 (R^2) 均大于 0.997。

将最低浓度点的标准工作液逐级稀释, 随后采用 GC-MS 法测定, 每个浓度平行测定 6 次。根据 3 倍信噪比和 10 倍信噪比, 分别计算各待测物的方法检出限和定量限。由表 3 可知, 8 种异氰酸酯的检出限和定量限分别为 0.001~0.006 mg/kg 和 0.005~0.02 mg/kg, 表明该方法的灵敏度较高。

2.8 加标回收率和精密度

选用不含上述 8 种异氰酸酯的药用复合包装袋为空白样品, 制备 3 个含量 (0.02, 1.0, 5.0 mg/kg) 的加标样品, 每个加标样品重复测定 6 次, 取平均值, 结果见表 4。由表 4 可知, 8 种异氰酸酯的加标回收率为 80.3%~111.7%, 相对标准偏差为 0.6%~5.1%, 表明该方法具有较高的准确度和精密度, 可满足实际样品中多种异氰酸酯含量的同时检测需求。

表 3 线性方程、相关系数、检出限和定量限

Tab.3 Linear equation, correlation coefficient, detection limit and limit of quantification

物质	线性方程	相关系数	检出限/(mg·kg ⁻¹)	定量限/(mg·kg ⁻¹)
苯基异氰酸酯	$y=160\ 116x-1622$	0.9986	0.002	0.005
环己基异氰酸酯	$y=136\ 344x-714$	0.9981	0.001	0.005
2,4-甲苯二异氰酸酯	$y=197\ 603x-3251$	0.9990	0.001	0.005
异佛尔酮二异氰酸酯	$y=174\ 262x-3226$	0.9987	0.005	0.01
二苯醚-4,4'-二异氰酸酯	$y=34\ 397x-474$	0.9979	0.006	0.02
二苯基甲烷二异氰酸酯	$y=29\ 919x-432$	0.9973	0.006	0.02
十八烷基异氰酸酯	$y=64\ 702x-780$	0.9971	0.005	0.01
二甲基联苯二异氰酸酯	$y=105\ 412x-1432$	0.9995	0.005	0.01

表 4 加标回收率与精密度结果

Tab.4 Results of recovery and precision

物质	加标量/(mg·kg ⁻¹)					
	0.02		1.0		5.0	
	回收率/%	相对标准偏差/%	回收率/%	相对标准偏差/%	回收率/%	相对标准偏差/%
苯基异氰酸酯	87.3	1.1	97.5	2.2	106.6	1.4
环己基异氰酸酯	85.4	5.1	107.8	2.8	111.7	0.7
2,4-甲苯二异氰酸酯	82.1	0.7	82.9	1.9	81.2	3.1
异佛尔酮二异氰酸酯	98.1	4.3	107.7	0.6	106.5	1.1
二苯醚-4,4'-二异氰酸酯	84.3	0.6	80.9	2.2	84.1	2.9
二苯基甲烷二异氰酸酯	80.3	4.7	86.1	2.4	83.3	4.6
十八烷基异氰酸酯	99.3	2.6	108.9	4.1	110.7	3.1
二甲基联苯二异氰酸酯	86.7	4.4	95.4	2.3	105.9	2.2

2.9 实际样品的分析

按 1.4 节所述,对从药房购买的 20 组药用复合包装袋进行处理,每组样品在最优实验条件下重复测定 6 次。结果发现,有 1 组药用复合包装袋检出了二苯基甲烷二异氰酸酯,其含量为 0.03 mg/kg。典型样品的全扫描色谱见图 5,阳性样品中二苯基甲烷二异氰酸酯的全扫描质谱见图 6。

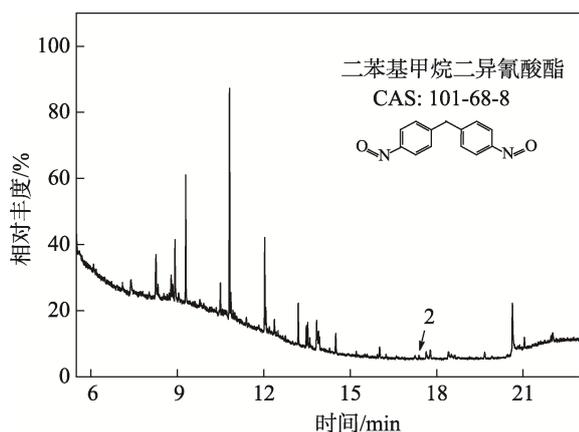


图 5 典型样品的全扫描色谱

Fig.5 Full scan chromatograms of typical samples

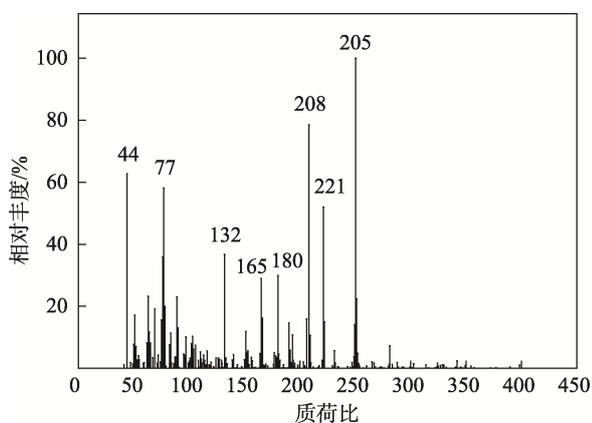


图 6 阳性样品中二苯基甲烷二异氰酸酯的全扫描质谱

Fig.6 Full scan mass spectra of diphenylmethane diisocyanate in positive samples

3 结语

通过优化色谱柱、进样口温度、萃取溶剂、萃取时间等条件,建立了同时测定药用复合包装袋中 8 种异氰酸酯的 GC-MS 方法。在最优条件下,8 种异氰酸酯在 0.02~5.0 mg/L 的线性关系良好,方法检出限为 0.001~0.006 mg/kg,加标回收率为 80.3%~111.7%,相对标准偏差为 0.6%~5.1%。该方法操作简便、灵敏准确、重复性好,可对下一步药品包装材料中异氰酸酯检测方法的开发提供数据参考和技术支持。

参考文献:

- [1] 李志平,吴雄杰,赵康,等.食品塑料包装材料中常见有毒有害单体介绍[J].塑料包装,2016,26(5):56—60.
LI Zhi-ping, WU Xiong-jie, ZHAO Kang, et al. The Introduction of Main Harmful Monomer for Plastic Materials for Food Packaging[J]. Plastics Packaging, 2016, 26(5): 56—60.
- [2] BELLO A, XUE Y L, GORE R, et al. Exposures and Urinary Biomonitoring of Aliphatic Isocyanates in Construction Metal Structure Coating[J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2020, 226: 113495.
- [3] CUNNINGHAM M F, CAMPBELL J D, FU Z W, et al. Future Green Chemistry and Sustainability Needs in Polymeric Coatings[J]. Green Chemistry, 2019, 18(21): 4919—4926.
- [4] YBB00132002—2015,药用复合膜、袋通则[S]. YBB00132002—2015, General Requirement for Laminated Films and Pouches for Pharmaceutical Packaging[S].
- [5] XIE W Q, CHAI X S. Determination of Isocyanate Groups in the Organic Intermediates by Reaction-based Headspace Gas Chromatography[J]. Journal of Chromatography A, 2016, 1468: 241—244.
- [6] 韩伟,王利兵,赵青,等.聚氨酯涂料中 13 种二异氰酸酯类单体的气相色谱检测方法[J].分析化学,2010,38(9):1337—1341.
HAN Wei, WANG Li-bing, ZHAO Qing, et al. Simultaneous Determination of Thirteen Diisocyanates in Polyurethane Paints by Gas Chromatography[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2010, 38(9): 1337—1341.
- [7] 苏红伟,陈秀.气相色谱-质谱法测试胶粘剂中甲苯二异氰酸酯[J].分析测试技术与仪器,2019,25(1):28—32.
SU Hong-wei, CHEN Xiu. Study on Gas Chromatography-Mass Spectrometry Testing Method for Toluene Diisocyanate in Adhesives[J]. Analysis and Testing Technology and Instruments, 2019, 25(1): 28—32.
- [8] 邵秋荣,方邢有,李天宝,等.气相色谱-质谱法测定食品接触材料聚对苯二甲酸乙二醇酯塑料中间苯二甲基异氰酸酯的残留量[J].理化检验(化学分册),2018,54(11):1260—1263.
SHAO Qiu-rong, FANG Xing-you, LI Tian-bao, et al. GC-MS Determination of Residual Amount of M-xylene Diisocyanate in Food Contact Materials of PET Plastic[J]. Physical Testing and Chemical Analysis (Part B: Chemical Analysis), 2018, 54(11): 1260—1263.
- [9] 熊中强,王利兵,李宁涛,等.高效液相色谱/荧光检测法同时测定高分子材料中 6 种异氰酸酯[J].分析测试学报,2012,31(1):104—108.

- XIONG Zhong-qiang, WANG Li-bing, LI Ning-tao, et al. Determination of Six Isocyanates in Polymer Material by High Performance Liquid Chromatographic Method with Fluorimetric Detection[J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2012, 31(1): 104—108.
- [10] NIEMINEN E H, SAARINEN L H, LAAKSO J T. Simultaneous Determination of Aromatic Isocyanates and Some Carcinogenic Amines in the Work Atmosphere by Reversed-phase High-performance Liquid Chromatography[J]. *Journal of Liquid Chromatography*, 1983, 6(3): 453—469.
- [11] 杨静, 李珮斯, 聂炎炎, 等. 超高效液相色谱串联质谱法-柱前衍生同时测定食品接触产品中的 5 种异氰酸酯[J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(3): 635—640.
- YANG Jing, LI Pei-si, NIE Yan-yan, et al. Simultaneous Determination of 5 Kinds of Isocyanates in Food Contact Materials by Ultra Performance Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry with Pre-column Derivatization[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2018, 9(3): 635—640.
- [12] LEPINE M, SLENOL L, LESAGE J, et al. A Validated UPLC-MS/MS Method for the Determination of Aliphatic and Aromatic Isocyanate Exposure in Human Urine[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2020, 412: 753—762.
- [13] 张清, 邱月, 余秋玲, 等. GC-FID 和 GC-MS 法测定塑胶跑道非固体原料中 TDI[J]. *中国标准化*, 2020(4): 201—204.
- ZHANG Qing, QIU Yue, YU Qiu-ling, et al. Determination of Toluene Diisocyanate in Non-Solid Raw Materials of Plastic Runway by GC-FID and GC-MS[J]. *China Standardization*, 2020(4): 201—204.
- [14] 周良春, 张晓飞, 马俊辉, 等. GC-MS 法测定塑胶跑道面层中的 6 种有害物质[J]. *塑料*, 2020, 49(1): 134—138.
- ZHOU Liang-chun, ZHANG Xiao-fei, MA Jun-hui, et al. Determination of 6 Harmful Substances in Surface Layer of Plastic Runway by Gas Chromatography-Mass Spectrometry[J]. *Plastics*, 2020, 49(1): 134—138.
- [15] WU X X, LI N, JI H X, et al. Determination and Analysis of Harmful Components in Synthetic Running Tracks from Chinese Primary and Middle Schools[J]. *Scientific Reports Volume*, 2019, 9: 12743.
- [16] BEKKI K, UCHIYAMAL S, KUNUGITA N. A Novel Analytical Method for Simple and Low-cost Detection of Isocyanates in Ambient Air[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2020, 412: 103—111.
- [17] HEGEDUS O, SMOTLAKOVA Z, HEGEDUSOVA A, et al. Determination of Isocyanates in Workplace Atmosphere by HPLC[J]. *Revista De Chimie*, 2018, 69(2): 533—538.
- [18] 兰婉玲, 蒲小聪, 游延军, 等. 药用复合硬片中甲苯二异氰酸酯单体残留检测[J]. *包装工程*, 2018, 39(1): 53—57.
- LAN Wan-ling, PU Xiao-cong, YOU Yan-jun, et al. 2,4-TDI Monomer Residue Detection of Drug Composite Sheet[J]. *Packaging Engineering*, 2018, 39(1): 53—57.