

超高效液相色谱三重四极杆质谱联用 测定感冒药中的右美沙芬

LCMSMS-028

摘要： 本文使用岛津超高效液相三重四极杆质谱仪 LCMS-8030 建立了感冒药中右美沙芬的快速检测方法。该法前处理用甲醇为萃取剂，使用多反应监测 (MRM) 正离子方式对右美沙芬进行含量测定。建立了 20.00 ~ 800 ng/mL 浓度范围的标准曲线，线性相关系数达 0.9983；三水平加标保留时间重复性在 0.070% 以下；峰面积重复性在 1.95% 以下，具有良好的精密度。

关键词： 感冒药 右美沙芬 三重四极杆质谱

右美沙芬 (Dextromethorphan) 又称甲吗喃，其结构式如图 1 所示，分子式为 C₁₈H₂₅NO。

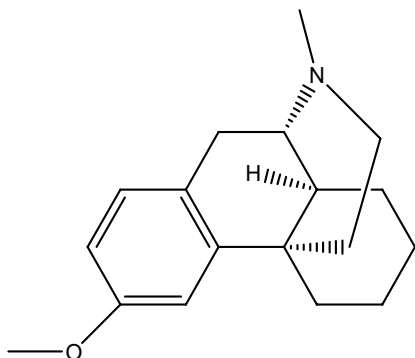


图1 右美沙芬(Dextromethorphan)

右美沙芬是大多数感冒类药品都含有的止咳成分，如白加黑 (氨麻苯美片) 等均含有不同剂量的氢溴酸右美沙芬成分。用药人群从儿童到老人，范围广泛。许多国家都将其列入最小限制级别，目前，在我国属于甲类非处方药，在药品市场不用凭医师处方即可买到。

近年来国外右美沙芬滥用屡见报道，甚至导致死亡。右美沙芬一般是由药贩自己装成胶囊，并对外出售。这实际上已经超出了正常的药品概念和使用方式，类似情况在我国还未见报道，也尚未监测到。但这提醒我们应重视此类药品的监管，避免这一现象在我国出现。任何药物长期、大剂量或不合理使用都会带来安全隐患。

本文在岛津 LCMS-8030 三重四极杆质谱仪上建立了感冒药中右美沙芬的含量测定方法。方法检测限为 1.0 ng/mL。

■ 实验部分

1.1 试剂与仪器

1.1.1 试剂：

甲醇，乙腈为 HPLC 级

右美沙芬标准储备液 (400 μg/mL)：准确称取 2.6 mg 氢溴酸右美沙芬标准品 (相当于 2.0 mg 右美沙芬)，用甲醇定容至 5 mL，作为右美沙芬的标准储备液，在 4℃ 冰箱中保存。

1.1.2 仪器

本实验使用岛津超高效液相色谱三重四极杆质谱仪 LCMS-8030 系统。具体配置为 LC-30AD×2 输液泵，DGU-20A5 在线脱气机，SIL-30AC 自动进样器，CTO-30AC 柱温箱，CBM-20A 系统控制器，LCMS-8030 三重四极杆质谱仪，LabSolutions Ver. 5.41 色谱工作站。

1.2 分析条件

液相条件

色谱柱：Shim-pack XR-ODSII 2.0 mm I.D. × 100 mm L., 2.2 μm

流动相: 0.1% 乙酸, 10 mM 甲酸铵水溶液/乙腈 (A/B v/v)

梯度程序

Time(min)	BConc
0.01	5
3	30
6	60
6.01	5
10	5

流速: 0.4 mL/min

柱温: 40°C

进样量: 3 μ L

质谱条件

离子化模式: ESI 源, 正离子

离子喷雾电压: 4.5 kV

雾化气: 氮气 3.0 L/min

干燥气: 氮气 15 L/min

碰撞气: 氩气

DL 温度: 250°C

加热模块温度: 400°C

扫描模式: 多反应监测 (MRM)

驻留时间: 20 ms

延迟时间: 2 ms

碰撞能量: 见表 1

1.3 样品处理

1.3.1 右美沙芬标准品的配制

用甲醇稀释成浓度分别为 20、40、80、200、400 和 800 ng/mL 的标准工作溶液。

1.3.2 试样的制备

取药品 5 片, 捣碎, 混匀。取样品约 0.2 g (精确至 1 mg) 于 10 mL 塑料离心管中, 加入 5 mL 甲醇后, 称重。涡旋 60 s 后, 超声 15 min, 放冷后, 再称重, 用甲醇补足减失的重量。4500 rpm 离心 10 min。取样品溶液 20 μ L, 加 80% 甲醇稀释至 1 mL, 涡旋 30 s 后, 13000 rpm 离心 10 min。取上清液转入液相小瓶中, 进样 5 μ L, 进行 HPLC-MS/MS 分析。超出线性范围的样品稀释后进行 HPLC-MS/MS 分析。

表 1 MRM 参数列表

名称	前体离子	产物离子	作用	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
右美沙芬	272.2	215.1	定量分析	-29	-25.0	-15.0
		171.1	定性分析	-29	-45.0	-17.0

结果讨论

2.1 标准溶液的色谱图

20 ng/mL 的标准工作液色谱图如图 2 所示, 本实验中以 m/z 215.1 的碎片离子的峰面积做定量分析, m/z 171.1 的碎片离子为定性离子。

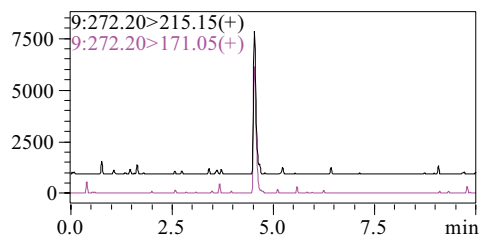


图 2 20ng/mL 的右美沙芬色谱图

2.2 线性关系

将浓度为 20、40、80、200、400 和 800 ng/mL 的标准工作溶液按 1.2 中的分析条件进行测定，以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，绘制校准曲线。所得校准曲线线性关系良好，标准曲线方程 $Y = (746.172)X + (15133.7)$ ，线性相关系数 $r=0.9983$ 。

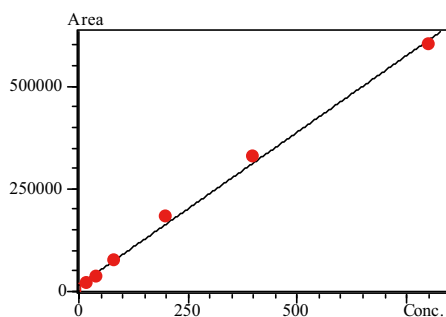


图3 右美沙芬的标准曲线

2.3 重复性试验

用降压药为空白基质，低，中，高三个浓度 20 ng/mL，40 ng/mL 和 400 ng/mL 加标实验。分别连续测定 6 次，考察右美沙芬保留时间和峰面积的重复性，结果良好，如表 2 所示。

表2 右美沙芬保留时间与峰面积的重复性 (n=6)

20ng/mL	保留时间 (min)	峰面积
1	4.525	18883
2	4.527	19679
3	4.526	19899
4	4.526	19851
5	4.526	19367
6	4.526	19386
平均	4.526	19511
RSD (%)	0.014	1.95

40 ng/mL	保留时间 (min)	峰面积
1	4.522	40030
2	4.522	40314
3	4.523	39908
4	4.517	40286
5	4.517	39313

6	4.516	40034
平均	4.519	39981
RSD (%)	0.070	0.90

400 ng/mL	保留时间 (min)	峰面积
1	4.522	391298
2	4.519	390392
3	4.515	397998
4	4.521	388583
5	4.518	394023
6	4.515	397124
平均	4.518	393236
RSD (%)	0.065	0.96

2.4 方法检测限

样品按 1.3.2 方法制备浓缩，空白药品中右美沙芬的检测限为 1.0 ng/mL

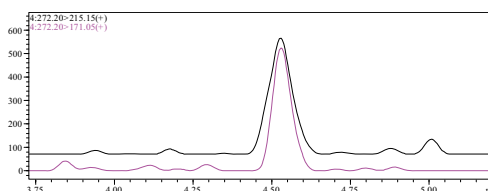


图4 1.0ng/mL右美沙芬基质加标色谱图

结论

建立了使用岛津超高效液相色谱三重四极杆质谱 LCMS-8030 测定感冒药中右美沙芬的方法。该方法分析速度快，灵敏度高，重复性好；线性范围宽 (20.0 ~ 800 ng/mL)，校准曲线的相关系数在 0.9983 以上；感冒药中右美沙芬含量测定的方法检测限为 1.0 ng/mL。