

串联四极杆质谱法测定中药降糖制剂中掺入吡格列酮的研究

邱颖姮¹, 梁智渊¹, 刘中博², 王铁杰¹, 李军¹ (1. 深圳市药品检验所, 广东 深圳 518029; 2. 沈阳药科大学, 沈阳 110016)

摘要:目的 建立检测中药降糖制剂中非法掺入的吡格列酮专属性方法。方法 采用串联四极杆质谱法。通过相对分子量、二级质谱碎片信息二方面信息, 对中药降糖制剂的提取液进行串联四极杆质谱分析。通过与对照品的质谱行为相比较, 对中药降糖制剂中非法掺入的合成降糖药进行定性鉴别。结果 在 34 种受试中药降糖制剂中, 2 种被检测到掺有吡格列酮。结论 该方法选择性强, 灵敏度高, 可作为分析检测中药降糖制剂中非法掺入吡格列酮的比较有效方法。

关键词: 中药降糖制剂; 吡格列酮; 串联四极杆质谱法

中图分类号: R977.15; R917.103

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2008)03-0247-02

Detection of Pioglitazone Illegally Mixed into Traditional Chinese Medicine Antidiabetic Preparations by the Quadrupole Mass Spectrometry Method

QIU Ying-heng¹, LIANG Zhi-yuan¹, LIU Zhong-bo², WANG Tie-jie¹, LI Jun¹ (1. Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518029, China; 2. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Liaoning 110016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a specific method for the identification of pioglitazone illegally added into traditional Chinese medicine antidiabetic preparations. **METHODS** The quadrupole mass spectrometry method was used. After separated by mass spectrometry, the organic extraction of the traditional Chinese medicine antidiabetic preparations was analyzed by the relative molecular

作者简介: 邱颖姮, 女, 副主任药师

Tel: (0755) 25874442

E-mail: qyhl111@126.com

mass and the MS² spectra fragment. The compounds illegally added into the traditional Chinese medicine antidiabetic preparations were identified according to the mass spectral data by comparison with those of reference substances. **RESULTS** Pioglitazone was found in two formulations. **CONCLUSION** The method is selective and sensitive and can be used to detect the illegal traditional Chinese medicine antidiabetic preparations.

KEY WORDS: traditional Chinese medicine antidiabetic preparations; pioglitazone; quadrupole mass spectrometry

吡格列酮为近年来应用的一种噻唑烷二酮类 (TZD_s) 胰岛素增敏剂,是核转录因子过氧化酶增殖受体 γ 的配体,其机制是增强胰岛素的作用,减少胰岛素抵抗,临床上用于糖尿病的治疗^[1-2]。它在有效控制血糖的同时也具有不良反应,如致心力衰竭、肝脏毒性、肺水肿、低血糖等^[3];治疗期间应密切监测。近来发现市场上存在中药降糖制剂中非法掺入这种合成降糖药的情况,若患者在不知情的情况下长期、大量服用这样所谓的纯中药降糖制剂,极易引起生命危险。因此,有必要建立灵敏、可靠的分析方法对中药降糖制剂中非法掺入的合成降糖药进行鉴定。笔者建立了直接电喷雾串联四极杆质谱法,可以快速、准确地对中药降糖制剂中是否非法掺有吡格列酮作出准确判断。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

吡格列酮精制品 (批号 041101,北京太平洋药业有限公司),34批降血糖“纯中药胶囊”均为深圳市药监局稽查大队抽样。甲醇为色谱纯 (德国 Merck 公司),其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

1.2 仪器

美国 Waters 公司 Alliance + Quattro microTM 型液相色谱-串联四极杆质谱联用仪,配有 2695 系统 (四元泵、自动进样器、柱温箱)、2996 二极管阵列检测器 (DAD)、电喷雾离子化源 (ESI)、Masslynx 数据处理系统。

2 MS、MS-MS 条件

MS 条件:注射泵流速:20 $\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$,电喷雾离子化正离子检测方式 (ESI+),质荷比范围:50 ~ 900 amu;毛细管电压:3.0 kV;脱溶剂气 (N_2):350 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$;锥孔反吹气:50 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$;锥孔电压:30 V。

MS-MS 条件:碰撞室能量 (A_2):10 V 22 V 10 V;

检测方式:全扫描一级质谱,选择离子二级全扫描质谱监测方式。

3 对照溶液配制

精密称取吡格列酮精制品适量,加甲醇溶解并制成每 1 mL 中含吡格列酮 40 μg 的溶液,作为吡格列酮对照溶液,用于 MS 和 MS-MS 分析。

4 供试品溶液的配制

分别取待测样品各 20 粒胶囊的内容物置三角瓶中,精密加入甲醇 50 mL,超声 20 min 使溶解,摇匀。过滤,精密量取续滤液 1 mL,加甲醇稀释至 100 mL,摇匀,用于 MS 和 MS-MS 分析。

5 最低检出限

取对照品溶液,以不同比例稀释后测定,结果最低检出限为 0.6 ng (S/N = 3)。

6 吡格列酮精制品的质谱行为

采用正离子检测方式对吡格列酮精制品溶液进行 MS 和 MS-MS 分析,准分子离子 $[M+H]^+$ 峰为 m/z 357;对 m/z 357 进行二级全扫描质谱分析,产生的主要碎片离子有 m/z 119, 134, 241, 286,推测其质谱裂解途径如图 1 所示。

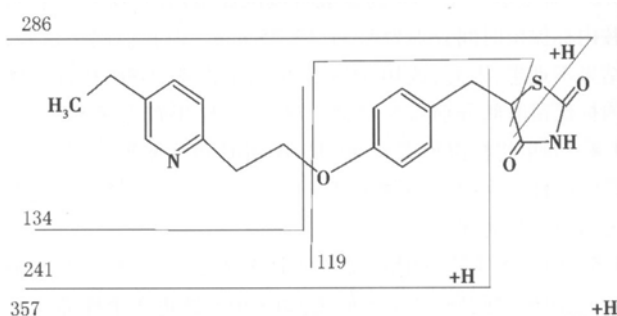


图 1 吡格列酮的电喷雾四极杆质谱结构式裂解

Fig 1 Fragmentation of pioglitazone by electrospray quadrupole mass spectrometry

7 供试品的定性检测

在相同的质谱条件下对 34 种中药降糖制剂的甲醇提取液进行 MS 和 MS-MS 分析,在 2 种样品中均检测到吡格列酮的准分子离子即 m/z 357,对 m/z 357 进行二级全扫描质谱分析,产生与吡格列酮精制品完全一致的碎片离子。

结合准分子离子和二级质谱裂解碎片二方面的信息,可以证实 34 种中药降糖制剂中,2 种样品被非法掺入合成药吡格列酮,其余样品没有掺入。

8 讨论

中药降糖制剂通常都含有多味中药,每味中药又含有多种化学成分,因此在测定时对分析方法的选择性提出了更高的要求。笔者所采用的串联四极杆质谱法,可以通过对质荷比的筛选获得复杂基质中单一组分的色谱图,不需要实现其与干扰组分完全的色谱分离,同时,通过二级质谱分析还可对待测物进行结构确证,以保证药物定性分析的结果准确、可靠,操作更为简便、快速,对于控制中药降糖制剂的质量,保证临床用药安全具有现实意义。

REFERENCES

- [1] CHEN X L, JIN Y Y, TANG G. Materia Medica New Edition (新编药物学) [M]. 15th ed, Beijing: People's Health Press, 2003: 617.
- [2] LIU H H. Intensifier of New Insulin: Application and Progress of Pioglitazone [J]. Chin J Pharmacopidemiol (药物流行病学杂志), 2004, 13 (5): 240-242.
- [3] SUAN Z S, ZHU Z. Adverse Drug Reaction of Intensifier of TZD_s [J]. Chin Hosp Reevaluation and Analysis in Using Drug (中国医院用药评价与分析), 2005, 5 (1): 55-57.

收稿日期: 2007-07-17