

HPLC-Q-TOF-MS/MS 法检测降压类中成药中非法添加的 24 种化学物质^Δ

凌海燕*, 汤燕, 朱宁, 杨军, 文筱, 杨安东*(四川省中医药科学院, 成都 610041)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4712-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.35

摘要 目的:建立检测降压类中成药中非法添加的 24 种化学物质的方法。方法:采用高效液相色谱-飞行时间串联质谱法。色谱条件:色谱柱为 Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈, 流动相为 0.05% 甲酸溶液-甲醇(梯度洗脱), 流速为 0.3 ml/min, 柱温为 30 ℃, 进样量为 5 μl。质谱条件:离子源为电喷雾电离源, 毛细管电压为 4.0 kV, 毛细管出口电压为 135 V, 锥孔电压为 65 V, 脱溶剂温度为 350 ℃, 干燥气流速为 10 L/min, 雾化器压力为 40 psi, 碰撞能量为 8~45 V, 扫描范围为 *m/z* 100~1 700, 检测方式为正离子模式(ESI⁺)。结果:卡托普利、硝苯地平、氢氯噻嗪、盐酸可乐定、利血平检测质量浓度线性范围为 2.0~32 μg/L, 苯磺酸氨氯地平、非洛地平、缬沙坦、拉西地平、坎地沙坦酯检测质量浓度线性范围为 3.0~48 μg/L, 其余 14 种化学物质检测质量浓度线性范围为 2.5~40 μg/L($r \geq 0.995$); 定量限 ≤ 2.944 ng, 检测限 ≤ 0.988 ng; 精密度、稳定性、重复性试验的 RSD $\leq 5.1\%$; 回收率为 81.5%~115.5% (RSD = 1.81%~4.86%, $n=9$)。结论:该方法专属性强、灵敏度高、简便快捷, 适用于降压类中成药中非法添加化学物质的检测。

关键词 高效液相色谱-飞行时间串联质谱法; 降压类中成药; 化学物质; 非法添加

Detection of 24 Chemical Substances that Illegally Added into Antihypertensive Traditional Chinese Patent Medicines by HPLC-Q-TOF-MS/MS

LING Haiyan, TANG Yan, ZHU Ning, YANG Jun, WEN Xiao, YANG Andong (Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the detection of 24 chemical substances that illegally added into antihypertensive traditional Chinese medicines. METHODS: HPLC-Q-TOF-MS/MS was adopted. The chromatographic conditions were as follows, the column was Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈ with mobile phase of 0.05% formic acid-methanol (gradient elution) at a flow rate of 0.3 ml/min, column temperature was 30 ℃, injection volume was 5 μl. MS conditions were as follows, ion source was an electrospray ionization source, capillary voltage was 4.0 kV, capillary exit voltage was 135 V, cone voltage was 65 V, desolvation temperature was 350 ℃, drying gas flow rate was 10 L/min, nebulizer pressure was 40 psi, collision energy was 8-45 V; scanning range was *m/z* 100-1 700; and detection method was positive ion mode (ESI⁺). RESULTS: The linear range was 2.0-32 μg/L for captopril nifedipine, hydrochlorothiazide, clonidine hydrochloride, reserpine, 3.0-48 μg/L for amlodipine besylate, felodipine, valsartan, lacidipine, candesartan cilexetil and 2.5-40 μg/L for the other 14 chemical substances ($r \geq 0.995$); limit of quantification was not higher than 2.944 ng, the limit of detection was not higher than 0.988 ng; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were no higher than 5.1%; recoveries were 81.5%-115.5% (RSD were 1.81%-4.86%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is specific, sensitive, simple and rapid, and suitable for the detection of chemical substances that illegally added into antihypertensive traditional Chinese medicines.

KEYWORDS HPLC-Q-TOF-MS/MS; Antihypertensive traditional Chinese patent medicine; Chemical substances; Illegal added

由于我国高血压患病率逐年攀升,使得治疗高血压的药物几乎成为每个家庭的必备药。不少患者倾向于选择毒副作用小的中药复方制剂,不法分子利用这种心理,在降压中成药中非法掺入疗效确切、价廉的降压化学物质,服用者虽可收到立竿见影的效果,但会造成化学药品用法用量的无法控制、重复用药,对患者身体带来极大损害。由于中成药成分和生产

工艺的复杂性,不可能与化学物质同时进行全程检测,所以添加的化学物质不易被识别,具有隐蔽性。目前,用于检测中成药中非法添加化学物质的方法主要有薄层色谱法、高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱联用法、气相色谱-质谱联用法^[1-3]等,随着质谱技术的发展,高分辨质谱越来越受到人们的关注,与串联四级杆质谱相比,高分辨质谱具有扫描速度快、分辨率高等优点^[4-5]。

本试验建立的 HPLC-飞行时间串联质谱法(Q-TOF-MS/MS)具有高灵敏度、高选择性的特点,可以获得高质量质谱图和化学物质精确分子质量,操作简便、快速、准确,结果可靠。

1 材料

1.1 仪器

LC-Q-TOF 联用仪(美国 Agilent 公司); KQ5200DB 型数控

Δ 基金项目:四川省公益性科研院所基本科研项目(No. A-2015N-7)

* 助理研究员, 硕士。研究方向:中药及天然产物新产品开发。电话:028-85257327。E-mail:hyan1012@126.com

通信作者:研究员, 博士。研究方向:中药及天然产物新产品开发、中药质量标准 and 中药材综合应用与成套技术开发。E-mail:ady-05@163.com

超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率:100 W,频率:40 kHz)。

1.2 药品与试剂

试验所用样品均为市售降压类丸剂、片剂、胶囊剂中成药(编号:1~12);卡托普利对照品(批号:100318-201103)、氯沙坦钾对照品(批号:100597-201102)、缬沙坦对照品(批号:100651-201203)、替米沙坦对照品(批号:100629-201202)、坎地沙坦酯对照品(批号:100685-200401)、奥美沙坦酯对照品(批号:100864-201302)、酒石酸美托洛尔对照品(批号:100084-201102)、阿替洛尔对照品(批号:100117-201105)、富马酸比索洛尔对照品(批号:100711-200401)、盐酸普萘洛尔对照品(批号:100783-201202)、尼莫地平对照品(批号:100270-200002)、尼群地平对照品(批号:100585-201104)、苯磺酸氨氯地平对照品(批号:100374-201204)、硝苯地平对照品(批号:100338-201404)、拉西地平对照品(批号:100741-200802)、盐酸尼卡地平对照品(批号:100586-201102)、非洛地平对照品(批号:100717-201403)、甲磺酸多沙唑啉对照品(批号:100566-200401)、盐酸胍屈嗪对照品(批号:100263-200301)、氢氯噻嗪对照品(批号:100309-201404)、盐酸可乐定对照品(批号:100071-201106)、利血平对照品(批号:100041-201213)、吲达帕胺对照品(批号:100257-201204)、盐酸哌唑嗪(批号:100147-201206)均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、甲酸为色谱纯,水为超纯水(18.25 mΩ/cm)。

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈(100 mm×2.1 mm,2.7 μm);流动相:0.05%甲酸溶液(A)-甲醇(B),梯度洗脱(0 min,10%B;0~5 min,10%→60%B;5~15 min,60%→95%B;15~20 min,95%B;20~25 min,10%B);流速:0.3 ml/min;柱温:30 ℃;进样量:5 μl。

2.1.2 质谱条件 离子源:电喷雾电离(ESI)源;毛细管电压:4.0 kV;毛细管出口电压:135 V;锥孔电压:65 V;脱溶剂温度:350 ℃;干燥气流速:10 L/min;雾化器压力:40 psi;碰撞能量:8~45 V;扫描范围:100~1 700 m/z;检测方式:正离子模式(ESI+)。在ESI+模式下,各化学物质有较好的分离度,并且24种化学物质在20 min内出峰,检测时间较短,在进行非法添加筛查时可以大大提高效率。总离子流见图1。

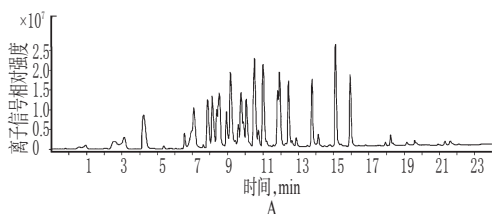


图1 总离子流图

Fig 1 Total ion chromatograms

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 分别取坎地沙坦酯、卡托普利、氯沙坦钾、奥美沙坦酯、尼群地平、替米沙坦、缬沙坦、阿替洛尔、非

洛地平、酒石酸美托洛尔、盐酸普萘洛尔、硝苯地平、尼莫地平、盐酸可乐定、苯磺酸氨氯地平、利血平、拉西地平、盐酸哌唑嗪、盐酸尼卡地平、吲达帕胺、甲磺酸多沙唑啉、氢氯噻嗪、盐酸胍屈嗪、富马酸比索洛尔对照品10.05、9.97、9.52、10.23、10.12、10.54、10.09、9.14、9.69、10.48、9.89、10.20、10.27、9.60、10.17、10.15、9.62、9.24、9.77、9.62、9.19、10.23、10.32、10.16 mg,精密称定,分别置于25 ml量瓶中,加甲醇溶解并定容,作为单一对照品贮备液。精密量取上述单一对照品贮备液1 ml,置于50 ml量瓶中,加甲醇溶解并定容,作为混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取片剂或丸剂样品研细,混匀,或取胶囊剂,取出内容物连同胶囊壳细致研磨粉碎,取一次口服剂量,精密称定,置于具塞锥形瓶中,加甲醇50 ml,称定质量,超声处理30 min,取出,放冷至室温,用甲醇补足减失的质量,滤过,取滤液1.00 ml,置于10 ml量瓶中,加0.05%甲酸-甲醇(90:10, V/V)定容,作为供试品溶液。

2.2.3 空白样品溶液 缺样品,按“2.2.2”项下方法制备空白样品溶液。

2.3 24种化学物质的标准谱库信息

建立24种化学物质的分子式、精确质量数、二级特征碎片离子以及保留时间等信息数据库(见表1),通过分析软件分别对待测成分的一级和二级质谱图与数据库中质谱图进行对比,同时结合保留时间进行进一步实证。

表1 标准谱库信息

Tab 1 Information of standard reference library

编号	化学物质	保留时间, min	准分子离子 [M+H] ⁺	碎片离子	碰撞能量, eV
1	氢氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)	3.592	297.971 3	280.944 8 268.944 9	12 16
2	盐酸普萘洛尔(Propranolol hydrochloride)	9.504	260.165 6	183.079 9 116.106 8	25 22
3	卡托普利(Captopril)	7.939	218.084 9	200.073 6 172.078 5	10 12
4	替米沙坦(Timisartan)	12.069	515.244 7	497.234 1 276.137 0	42 45
5	尼莫地平(Nimodipine)	13.468	419.275 5	343.128 8 301.081 9	8 10
6	拉西地平(Lacidipine)	16.166	456.238 7	310.170 0 354.133 9	21 11
7	酒石酸美托洛尔(Metoprolol tartrate)	8.089	268.189 6	191.105 1 116.105 9	20 20
8	坎地沙坦酯(Candesartan cilexetil)	17.015	611.261 5	567.235 2 423.156 0	8 14
9	盐酸可乐定(Clonidine hydrochloride)	5.274	230.024 8	171.872 4 159.971 3	35 38
10	苯磺酸氨氯地平(Amlodipine besylate)	11.103	409.152 1	377.126 3 238.062 6	8 10
11	甲磺酸多沙唑啉(Doxazosin mesylate)	10.154	452.193 6	344.170 2 247.117 1	35 38
12	氯沙坦钾(Losartan potassium)	11.553	423.171 5	405.161 5 377.152 5	16 11
13	富马酸比索洛尔(Bisoprolol fumarate)	9.155	326.231 1	222.147 7 116.105 7	15 20
14	非洛地平(Felodipine)	14.817	384.076 4	338.035 3 306.021 4	10 16
15	利血平(Reserpine)	10.787	609.280 7	448.198 2 397.214 1	30 28
16	尼群地平(Nitrendipine)	12.968	361.139 4	329.113 3 315.097 8	12 12

续表 1
Continued tab 1

编号	化学物质	保留时间, min	准分子离子 [M+H] ⁺	碎片离子	碰撞能量, eV
17	缬沙坦(Valsartan)	12.868	436.234 3	418.224 5 362.223 1	12 8
18	吲达帕胺(Indapamide)	9.904	366.067 4	132.080 5 117.057 2	15 8
19	奥美沙坦酯(Olmesartan medoxomil)	10.920	559.230 0	429.161 4 541.126 5	19 12
20	盐酸哌唑嗪(Prazosin hydrochloride)	8.888	384.166 6	366.145 1 247.150 0	28 25
21	盐酸胍屈嗪(Hydralazine hydrochloride)	1.927	161.082 2	116.049 5 88.961 4	16 25
22	阿替洛尔(Atenolol)	4.142	267.170 3	225.081 9 189.961 2	17 18
23	盐酸尼卡地平(Nicardipine hydrochloride)	10.204	480.212 9	359.142 1 315.141 6	25 24
24	硝苯地平(Nifedipine)	11.486	347.123 8	315.110 2 271.096 4	8 12

2.4 线性关系考察

分别精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液0.1、0.4、0.8、1.2、1.6 ml,分别置于50 ml量瓶中,加0.05%甲酸-甲醇(90:10, V/V)定容,制成系列混合对照品溶液。精密量取上述系列混合对照品溶液各5 μl,按“2.1”项下试验条件进样测定,记录峰面积。以待测成分质量浓度(x, μg/ml)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程,详见表2。结果表明,卡托普利、硝苯地平、氢氯噻嗪、盐酸可乐定、利血平检测质量浓度线性范围为2.0~32 μg/L;苯磺酸氨氯地平、非洛地平、缬沙坦、拉西地平、坎地沙坦酯检测质量浓度线性范围为3.0~48 μg/L;其余14种化学物质检测质量浓度线性范围为2.5~40 μg/L。

表2 回归方程与定量限、检测限

Tab 2 Regression equations, limits of detection and limits of quantification

待测成分	回归方程	r	定量限, ng	检测限, ng
氢氯噻嗪	$y=5.91 \times 10^4 x - 2.61 \times 10^4$	0.999 9	0.015 5	0.004 8
盐酸普萘洛尔	$y=1.51 \times 10^5 x - 2.77 \times 10^4$	0.999 4	0.004 5	0.001 6
卡托普利	$y=1.68 \times 10^5 x - 3.13 \times 10^4$	0.999 2	0.017 5	0.005 8
替米沙坦	$y=3.44 \times 10^4 x - 9.18 \times 10^4$	0.999 4	0.004 2	0.001 3
尼莫地平	$y=8.23 \times 10^4 x + 2.99 \times 10^4$	0.998 9	0.013 6	0.004 5
拉西地平	$y=1.41 \times 10^5 x + 9.6 \times 10^4$	0.999 4	0.006 8	0.002 1
酒石酸美托洛尔	$y=1.99 \times 10^4 x + 4.61 \times 10^4$	0.998 9	0.188 5	0.062 5
坎地沙坦酯	$y=1.99 \times 10^4 x + 4.61 \times 10^4$	0.998 8	0.229 8	0.079 8
盐酸可乐定	$y=2.46 \times 10^4 x + 2.71 \times 10^4$	0.999 1	0.003 6	0.001 1
苯磺酸氨氯地平	$y=1.59 \times 10^4 x - 2.12 \times 10^4$	0.999 7	0.008 0	0.002 6
甲磺酸多沙唑嗪	$y=1.31 \times 10^5 x - 2.11 \times 10^5$	0.999 5	0.021 2	0.006 8
氯沙坦钾	$y=1.34 \times 10^5 x + 6.06 \times 10^4$	0.998 9	0.022 6	0.007 5
富马酸比索洛尔	$y=2.47 \times 10^4 x + 5.10 \times 10^4$	0.999 6	0.004 3	0.001 5
非洛地平	$y=7.58 \times 10^4 x - 1.49 \times 10^5$	0.998 9	0.300 1	0.099 5
利血平	$y=1.47 \times 10^5 x + 7.47 \times 10^4$	0.995 9	0.014 5	0.004 8
尼群地平	$y=2.41 \times 10^5 x + 5.7 \times 10^4$	0.998 8	0.266 7	0.085 6
缬沙坦	$y=7.51 \times 10^4 x + 2.45 \times 10^5$	0.998 9	0.011 2	0.003 6
吲达帕胺	$y=5.19 \times 10^4 x + 9.26 \times 10^4$	0.999 3	0.025 6	0.007 9
奥美沙坦酯	$y=8.98 \times 10^4 x + 2.01 \times 10^5$	0.999 0	0.015 5	0.004 6
盐酸哌唑嗪	$y=1.46 \times 10^5 x - 2.07 \times 10^4$	0.999 5	0.022 5	0.007 9
盐酸胍屈嗪	$y=8.73 \times 10^4 x - 2.36 \times 10^4$	0.999 2	2.788 5	0.955 6
阿替洛尔	$y=6.30 \times 10^4 x - 1.61 \times 10^4$	0.999 1	2.944 1	0.988 5
盐酸尼卡地平	$y=1.73 \times 10^5 x + 1.54 \times 10^4$	0.999 6	0.026 5	0.009 9
硝苯地平	$y=1.46 \times 10^5 x - 2.36 \times 10^4$	0.998 9	0.022 9	0.008 6

2.5 定量限与检测限考察

分别精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液,等倍逐步稀释,按“2.1”项下试验条件进样测定,记录峰面积。当信噪比为10:1时,得定量限;当信噪比为3:1时,得检测限,详见表2。

2.6 精密度试验

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下试验条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,24种化学物质峰面积的RSD=2.6%~4.9%(n=6),表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下供试品溶液(编号:6)适量,分别于室温下放置0、2、4、6、12、18、24 h时按“2.1”项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果,24种化学物质峰面积的RSD=2.3%~5.1%(n=7),表明供试品溶液在24 h内基本稳定。

2.8 重复性试验

精密称取同一批样品(编号:6)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,共6份,再按“2.1”项下试验条件进样测定,记录氢氯噻嗪峰面积。结果,氢氯噻嗪的添加量为3.50 g/kg, RSD=4.0%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.9 回收率试验

取空白样品适量,共9份,分别加入低、中、高质量的待测成分对照品,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下试验条件进样测定,记录峰面积并计算回收率,结果见表3。

表3 回收率试验结果(n=9)

Tab 3 Results of recovery tests(n=9)

待测成分	加入量, ng/ml	测得量, ng/ml			回收率, %			平均回收率, %	RSD, %
		1	2	3	1	2	3		
氢氯噻嗪	20.0	17.5	16.3	18.5	87.5	81.5	92.5	97.44	4.05
	50.0	49.6	53.1	52.6	99.2	106.2	105.2		
	100.0	102.8	103	99.1	102.8	103.0	99.1		
盐酸普萘洛尔	20.0	19.6	18.1	20.4	98.0	90.5	102.0	100.74	4.10
	50.0	52.1	53.0	49.2	104.2	106.0	98.4		
	100.0	100.2	105.1	102.3	100.2	105.1	102.3		
卡托普利	20.0	19.4	18.7	19.8	97.0	93.5	99.0	101.77	2.72
	50.0	51.3	52.6	55.4	102.6	105.2	110.8		
	100.0	102.5	104	101.3	102.5	104.0	101.3		
替米沙坦	20.0	21.6	19.8	20.3	108.0	99.0	101.5	102.59	2.99
	50.0	51.3	53.0	49.8	102.6	106.0	99.6		
	100.0	102.3	103.5	100.8	102.3	103.5	100.8		
尼莫地平	20.0	21.5	23.6	20.7	107.5	118.0	103.5	103.96	3.49
	50.0	49.8	50.6	51.2	99.6	101.2	102.4		
	100.0	101.5	98.7	103.2	101.5	98.7	103.2		
拉西地平	20.0	21.6	22.8	23.1	108.0	114.0	115.5	105.84	2.51
	50.0	52.6	51.7	49.9	105.2	103.4	99.8		
	100.0	103.2	102.8	100.7	103.2	102.8	100.7		
酒石酸美托洛尔	20.0	22.6	19.6	20.5	113.0	98.0	102.5	101.36	3.24
	50.0	49.8	50.2	48.9	99.6	100.4	97.8		
	100.0	99.2	100.5	101.2	99.2	100.5	101.2		
坎地沙坦酯	20.0	21.3	19.4	19.0	106.5	97.0	95.0	99.39	2.87
	50.0	49.2	50.4	49.3	98.4	100.8	98.6		
	100.0	100.6	99.1	98.5	100.6	99.1	98.5		
盐酸可乐定	20.0	19.7	19.0	20.4	98.5	95.0	102.0	99.37	2.71
	50.0	51.2	49.8	48.6	102.4	99.6	97.2		
	100.0	98.1	99.5	102.0	98.1	99.5	102.0		
苯磺酸氨氯地平	20.0	18.7	19.2	18.6	93.5	96.0	93.0	95.93	1.81
	50.0	49.5	48.1	47.6	99.0	96.2	95.2		

续表3

Continued tab 3

待测成分	加入量,ng/ml	测得量,ng/ml			回收率,%			平均回收率,%	RSD,%
		1	2	3	1	2	3		
甲磺酸多沙唑啉	100.0	98.1	97.4	95.0	98.1	97.4	95.0	98.49	3.15
	20.0	20.4	19.0	18.5	102.0	95.0	92.5		
	50.0	48.6	49.2	51.6	97.2	98.4	103.2		
氯沙坦钾	100.0	100.5	98.2	99.4	100.5	98.2	99.4	97.18	2.23
	20.0	19.6	18.4	19.0	98.0	92.0	95.0		
	50.0	49.8	48.0	47.6	99.6	96.0	95.2		
富马酸比索洛尔	100.0	98.5	99.6	100.7	98.5	99.6	100.7	98.69	3.53
	20.0	19.6	18.5	21.7	98.0	92.5	108.5		
	50.0	48.6	49.0	47.9	97.2	98.0	95.8		
非洛地平	100.0	100.5	98.0	99.7	100.5	98.0	99.7	103.07	2.34
	20.0	21.6	22.5	20.5	108.0	112.5	102.5		
	50.0	51.0	49.8	50.2	102.0	99.6	100.4		
利血平	100.0	102.1	100.7	99.8	102.1	100.7	99.8	103.27	4.86
	20.0	21.8	19.0	22.7	109.0	95.0	113.5		
	50.0	51.4	52.6	48.5	102.8	105.2	97.0		
尼群地平	100.0	102.4	100.9	103.6	102.4	100.9	103.6	102.57	4.59
	20.0	23.0	19.8	20.7	115.0	99.0	103.5		
	50.0	48.6	49.0	52.3	97.2	98.0	104.6		
缬沙坦	100.0	103.2	102.9	99.7	103.2	102.9	99.7	100.82	4.30
	20.0	21.5	19.6	18.6	107.5	98.0	93.0		
	50.0	52.6	50.7	49.8	105.2	101.4	99.6		
吲达帕胺	100.0	100.5	103.8	98.4	100.5	103.8	98.4	101.48	3.77
	20.0	22.6	21.7	19.5	113.0	108.5	97.5		
	50.0	48.6	49.3	47.9	97.2	98.6	95.8		
奥美沙坦酯	100.0	102.8	98.2	101.7	102.8	98.2	101.7	102.91	3.76
	20.0	21.5	22.6	19.7	107.5	113.0	98.5		
	50.0	51.4	52.8	49.7	102.8	105.6	99.4		
盐酸哌唑啉	100.0	101.2	99.7	98.5	101.2	99.7	98.5	98.92	4.11
	20.0	21.5	18.7	18.9	107.5	93.5	94.5		
	50.0	48.9	50.5	47.9	97.8	101.0	95.8		
盐酸胍屈嗪	100.0	99.5	98.7	102.0	99.5	98.7	102.0	100.14	4.29
	20.0	19.6	17.8	20.9	98.0	89.0	104.5		
	50.0	52.4	53.0	49.8	104.8	106.0	99.6		
阿替洛尔	100.0	99.1	98.7	101.6	99.1	98.7	101.6	100.12	3.68
	20.0	21.5	19.7	18.6	107.5	98.5	93.0		
	50.0	51.4	49.8	52.0	102.8	99.6	104		
盐酸尼卡地平	100.0	97.5	98.0	100.2	97.5	98.0	100.2	99.77	4.69
	20.0	18.5	19.0	21.5	92.5	95.0	107.5		
	50.0	52.0	49.7	48.0	104.0	99.4	96.0		
硝苯地平	100.0	103.2	100.8	99.5	103.2	100.8	99.5	100.07	4.58
	20.0	21.6	18.5	19.8	108.0	92.5	99.0		
	50.0	52.6	48.9	49.2	105.2	97.8	98.4		
100.0	98.6	99.1	102.0	98.6	99.1	102.0			

2.10 样品中化学物质的测定

取12种市售降压中成药各适量,分别按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下试验条件进样检测,若检出,则计算化学物质含量,结果见表4。

3 讨论

国家食品药品监督管理局颁发的补充批件(编号

表4 样品中非法添加化学物质检测结果(n=3)

Tab 4 Detection results of the chemical substances that illegally added in samples(n=3)

编号	化学物质	浓度,g/kg
1	氢氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)	10.80
2	氢氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)	3.50
3	阿替洛尔(Atenolol)	2.56
	氢氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)	15.90
	氯沙坦钾(Losartan potassium)	6.54

2009032)^[6]仅对降压中成药中的7种降压类化学物质(阿替洛尔、盐酸可乐定、氢氯噻嗪、卡托普利、哌唑啉、利血平、硝苯地平)进行筛查和验证,筛查的对象远远少于本研究所选择的24种化学物质,故本研究方法的适用范围更广。这24种化学物质极性差别大,要在同一个色谱系统中实现色谱分离需要较长时间,且有部分成分的色谱保留行为相似,分离度较差,例如尼莫地平、尼群地平、硝苯地平、非洛地平、苯磺酸氨氯地平等。因此,采用EC-C₁₈(100 mm×2.1 mm,2.7 μm)填料的色谱柱,建立的HPLC-Q-TOF-MS/MS法测定降压中成药中非法添加的化学物质的定性定量检验方法,能够在20 min内完成24种降压类化学物质的有效分析,并排除了中成药中复杂成分的干扰,且从保留时间、一级及二级质谱的一致性等方面保证了定性定量的准确,简便和高灵敏度。在缺乏对照品的情况下,可以将未知样品的特征谱图与谱库信息进行匹配,以此实现短时间内对未知成分进行初步筛查和确认的目的。这是一个开放的系统,可以随时增加新的化学物质,只要将相应的数据录入质谱数据库,便可进行日常检验筛查,为用药安全提供技术支持。

参考文献

- [1] 陈惠玲,封令霞.HPLC检测中药中非法添加化学降压药物[J].中国现代应用药学,2011,28(13):1346.
- [2] 陈海滨,吴春敏.降压类中成药非法添加化学药物研究近况[J].海峡药学,2010,22(10):1.
- [3] 李涛,朱小红,林芳.GC-MS联用方法检测降压类中成药及保健食品中非法添加的化学药物[J].药物分析杂志,2010,30(11):2212.
- [4] 吴宁鹏,班付国,彭丽,等.超高效液相色谱-串联四级杆飞行时间质谱法筛查饲料中11种镇静剂类药物[J].质谱学报,2012,33(2):94.
- [5] 谢寒冰,周明莹,赵海峰,等.高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱法同时检测豆芽中的3种外源植物激素残留[J].色谱,2014,32(5):493.
- [6] 国家食品药品监督管理局.药品检验补充检验方法和检验项目批准件[S].2009.

(收稿日期:2016-03-28 修回日期:2016-07-14)

(编辑:张静)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅