

药品检测中的质谱技术应用及其发展趋势

王倩

乌鲁木齐市检验检测中心(乌鲁木齐市粮油质量监测站)

DOI:10.32629/fcmr.v8i2.20929

[摘要] 质谱技术以其高灵敏度、高特异性和快速分析的特点,在药品检验中发挥越来越大的作用。该文介绍了质谱法基本原理及其仪器组成,对质谱法在药品中进行定性鉴别、定量测定以及杂质检测方面的应用进行了概述,并展望了质谱法在药品检验中的发展。总之,质谱法已广泛应用于药品的质量控制及新药的研发、药物代谢领域,在保证药品的安全性和有效性方面发挥了重要的作用。

[关键词] 质谱技术; 药品检测; 定性分析; 含量测定; 发展趋势

中图分类号: R97 **文献标识码:** A

Application and Development Trend of Mass Spectrometry Technology in Drug Testing

Qian Wang

Urumqi Inspection and Testing Center (Urumqi Grain and Oil Quality Monitoring Station)

[Abstract] Mass spectrometry technology plays an increasingly important role in drug inspection due to its high sensitivity, high specificity, and rapid analysis. This article introduces the basic principles and instrument composition of mass spectrometry, summarizes the application of mass spectrometry in qualitative identification, quantitative determination, and impurity inspection of drugs, and looks forward to the development of mass spectrometry in drug inspection. In summary, mass spectrometry has been widely used for quality control of drugs, research and development of new drugs, and drug metabolism, playing an important role in ensuring the safety and efficacy of drugs.

[Key words] mass spectrometry technology; Drug testing; Qualitative analysis; Content determination; development trend

引言

药品检测是保障药品质量和用药安全的关键环节,在当前医药行业快速发展的背景下以及严格化的药物监管需求下,对药物检验工作的敏感性、精准性及时效性也提出了更高的要求。质谱法是以离子的质量与电荷之比来进行分离并测定的技术方法。因其具有高特异性、高灵敏度、分析速度快等特点,在药品检测中得到广泛的应用。从最初小分子药物分析到现在生物大分子药物的表征,从原料药质量控制到复杂制剂中微量杂质的鉴定,质谱已成为药品检测必不可少的工具。本文介绍了质谱技术应用于药品检测中的现状,并对今后的发展趋势作一展望,希望能为药品检测工作者提供借鉴。

1 质谱技术的基本原理与仪器组成

1.1 质谱技术的基本原理

质谱技术将样品分子转化为离子,并按其质荷比(m/z)分离、检测,形成质谱图;由于每一种化合物都有自己特有的“分子指纹”,故质谱具有很高的专属性及结构鉴定能力,能够同时提供分子量及结构的信息,联用色谱分离可以对复杂样品中含

量甚微的组分进行定性及定量分析。

1.2 质谱仪的主要组成

质谱仪由进样系统、离子源、质量分析器、检测器和数据处理系统组成。进样系统负责引入样品,常与色谱联用;离子源将中性分子转化为离子,药品检测中常用电喷雾离子源和大气压化学电离源;质量分析器按质荷比分离离子,四极杆适于定量,离子阱可做多级质谱,飞行时间适合大分子,轨道阱等提供超高分辨率;检测器常用电子倍增器,数据处理系统控制仪器并处理数据^[1]。

2 质谱技术在药品定性分析中的应用

2.1 精确质量测定法

精确质量测定是利用高分辨率质谱仪测定离子的精确质荷比,通过与理论精确质量的比对,推断元素组成和化学结构的方法。高分辨质谱仪的质量测量精度可达百万分之一(ppm)级别,能够区分仅相差0.001 Da的离子。在药品定性分析中,通过测定待测物质分子离子或碎片离子的精确质量,可以推测其分子式和可能的结构。与保留时间法相比,精确质量测定提供了更丰富

的结构信息,显著提高了定性分析的可靠性。对于没有对照品的未知杂质或降解产物,精确质量测定是最常用的初步鉴定手段^[2]。

2.2 多级质谱分析法

多级质谱分析(MSⁿ)是指对母离子进行碎裂后再分析子离子的技术,能够揭示化合物的结构片段信息。离子阱质谱和轨道阱质谱可以实现多级质谱分析。在药品定性分析中,首先选择目标物质的准分子离子作为母离子,通过碰撞诱导解离或高能碰撞解离等方式使其碎裂,得到子离子谱图;然后可以进一步选择某个子离子进行下一级碎裂,获得更深层次的结构信息。通过比较待测物质与对照品的多级质谱图,可以确认化合物的一致性;对于未知物质,多级质谱图提供了丰富的结构推断依据。多级质谱技术在药品中微量杂质的结构鉴定、药物代谢产物的解析以及中药复杂成分的归属等方面具有独特优势^[3]。

2.3 联用技术

色谱-质谱联用技术将色谱的高效分离能力与质谱的高特异性鉴定能力相结合,是目前药品定性分析中最强大的技术手段。液相色谱-质谱联用适用于极性、热不稳定或分子量较大的药物及其相关物质,尤其适合抗生素、生物碱、肽类药物等的分析。气相色谱-质谱联用适用于挥发性、热稳定性好的药物,如残留溶剂、挥发性杂质等。毛细管电泳-质谱联用适用于极性极强的离子型药物和手性药物分离分析。联用技术可以同时获得保留时间、分子量和结构信息,大幅提升了定性分析的准确性和可靠性。在药物杂质谱分析中,联用技术可以同时鉴定数十种微量杂质;在中药活性成分筛选中,联用技术能够从复杂基质中快速识别目标化合物^[4]。

3 质谱技术在药品含量测定中的应用

3.1 外标法

外标法是质谱定量分析中最基础的方法。将一系列已知浓度的对照品标准溶液分别进行分析,以对照品浓度为横坐标、相应的质谱响应为纵坐标,绘制标准曲线。然后在相同条件下分析样品溶液,测得待测物质的质谱响应,根据标准曲线计算其浓度或含量。外标法操作简便,适用于对照品易得、样品基质简单且对待测物质无显著基质效应的情况。然而,质谱分析中基质效应普遍存在,当样品基质复杂时,外标法的准确性可能受到影响。因此,在药品含量测定中,外标法通常与合适的样品前处理相结合,以减轻基质干扰。

3.2 内标法

内标法是在样品处理前加入已知量的内标物质,通过测定待测物质与内标物质的质谱响应比值来计算待测物质含量。内标物质应具有与待测物质相似的理化性质、在样品中不存在、不干扰待测物质的分析,并且最好使用稳定同位素标记的类似物。同位素内标与待测物质具有近乎相同的保留时间和质谱行为,能够最大程度地补偿样品前处理、色谱分离和质谱检测过程中的误差,并有效校正基质效应。内标法是质谱定量分析中的“金标准”,特别适用于复杂生物样品中药物浓度的测定。尽管

同位素内标价格昂贵、获取不易,但其带来的准确性和精密度的提升使其在新药研发和临床药物监测中被广泛采用。

3.3 标准加入法

标准加入法是将已知量的对照品梯度加入样品中,通过测定添加前后待测物质响应的变化来推算样品中待测物质含量的方法。该方法可以有效消除基质效应对定量结果的影响,适用于样品数量少、基质复杂且难以获取合适内标的情况。操作时,将样品分成若干等份,分别加入不同量的对照品,所有样品经过相同的前处理和分析后,以待测物质响应为纵坐标、添加浓度为横坐标绘制曲线,将曲线外推至响应为零处,横坐标截距的绝对值即为样品中待测物质的浓度。标准加入法的缺点是对每个样品都需要进行多个添加点的分析,工作量大、耗时较长,因此通常用于方法验证或特殊样品的分析。

4 质谱技术在药品杂质检测中的应用

4.1 有机杂质的检测

有机杂质包括药品合成和储存中引入的起始原料、中间体、副产物及降解产物等,可能影响药品安全有效,必须严格控制。质谱技术特别适用于无紫外吸收或弱吸收的杂质检测。分析时,先通过液相色谱-高分辨质谱获取杂质的精确质量、同位素分布及多级质谱信息,推断结构;再结合合成路线和降解机理确认来源;最后用主成分自身对照或杂质对照品法定量。对于限度极低的基因毒性杂质,串联质谱凭借超高灵敏度成为首选检测手段,在痕量筛查和定量中发挥不可替代的作用^[5]。

4.2 无机杂质的检测

无机杂质包括药品中残留的金属催化剂、重金属元素和无机盐等。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)以等离子体为离子源,将元素原子化并电离后按质荷比分离检测,具有灵敏度极高、可同时检测多元素、线性范围宽等优点,广泛应用于药品中重金属及残留钨、铂、铑等贵金属催化剂的超痕量定量分析。此外,离子色谱-质谱联用可用于检测某些无机离子。ICP-MS已成为药品元素杂质控制的核心技术,满足药典及ICH相关指导原则要求。

4.3 残留溶剂的检测

残留溶剂检测常规采用气相色谱法,但极性大、沸点高或热不稳定的溶剂可能难以分析。气相色谱-质谱联用技术选择性好,能避免基质干扰,提高定性准确性;全扫描模式可筛查多种未知溶剂,选择离子监测模式灵敏度更高,满足痕量分析。对于水溶性好、不易挥发的残留溶剂,可采用液相色谱-质谱联用技术。质谱技术为残留溶剂检测提供了更高效、更准确的手段。

5 质谱技术在药品检测中的发展趋势

5.1 超高分辨率质谱技术

超高分辨质谱是质谱发展的方向之一,分辨率和质量精度不断提高,使得质谱可以区分质量十分相近的离子,大大降低了假阳性率。轨道阱质谱及傅里叶变换单电荷离子回旋共振质谱已能达到上百万的分辨率,对于复杂药品基质中痕量物质的测定具有前所未有的能力。展望未来,在仪器的设计优化和数据处

理算法进步的基础上,超高分辨质谱将会在药品中痕量杂质准确鉴定、生物药完整质量分析及药物代谢产物的高通量筛查等方面发挥更大的作用;同时,小型化、智能化也是质谱仪器发展的方向,手持式的质谱仪也将应用于药品现场快速检测等领域^[6]。

5.2 敞开式离子化质谱技术

敞开式离子化质谱是常压敞开环境下无需或仅需极少量样品前处理即可直接对样品进行离子化分析的技术,代表性的有实时直接分析、解吸电喷雾电离、纸喷雾电离等。在药品检测方面,敞开式离子化质谱可以实现药片、胶囊、注射剂等剂型的直接分析,在几秒钟之内就可以得到质谱信息,大幅提升了检测速度。比如用纸喷雾电离质谱可以实现药品的快速真伪鉴别及含量测定;用解吸电喷雾电离质谱可以对药物片剂表面进行成像,探究药物成分的空间分布。随着离子化效率和稳定性的不断提升,开放型离子化MS技术将会在药品快速筛查、药品生产过程中的在线监测及药品质量控制方面发挥广泛的作用。

5.3 质谱成像技术

质谱成像是结合了质谱分析技术和空间分辨信息的一种新技术,通过对样品表面的逐点扫描分析,得到特定分子在组织或者制剂中的二维或三维分布图,在药品分析领域可以用于考查药物在组织切片中的分布和代谢情况,为药物靶向性及毒性的评价提供直观的信息;还可用于表征药物制剂中活性成分和辅料分布是否均匀,指导制剂工艺改进。基质辅助激光解吸电离质谱成像则是目前最成熟的手段之一,在药动学和毒理药动力学研究方面具有独特优势。相信在将来更高的空间分辨率及更强的数据分析能力下,综上所述,质谱成像可作为新药开发及药物质量控制的新检测手段。

5.4 人工智能与质谱数据处理

随着质谱数据量的爆炸式增长,传统质谱数据分析方式已很难实现对海量数据的有效快速、精准可靠地分析。而人工智能尤其是机器学习及深度学习正逐渐改变着质谱的数据处理分析方式,在药品检测领域可以通过AI辅助完成质谱谱图的自动解读以及未知杂质的结构预测;可构建质谱数据库及谱图检索库以进行快速物质鉴定;可对质谱分析参数进行优化,实现方法

开发自动化;亦可预测物质质谱碎裂行为并辅助推断其代谢物结构。相信在质谱数据共享平台及标准化数据库建设的基础上,人工智能与质谱的深度结合将大大提高药品检验工作的智能化程度与工作效率。

6 结语

综上,质谱法具有灵敏度高、专属性强以及能够提供丰富的结构信息等特点,在一般药物及制剂含量测定时的应用越来越广泛,并且也在越来越多地被用于微量杂质的定性定量分析及结构确证,甚至对某些化学药进行质量评价或者对一些生物制品进行结构表征;此外,其应用范围也逐步拓展到了体内药物浓度测定领域。相信随着超高分辨质谱、敞开式离子化质谱、质谱成像及人工智能数据处理等新技术的发展完善,质谱技术在药品检测领域的应用将会越来越广、更快、更智能。身为药品检验工作者,应不断学习和掌握质谱新技术、新方法,不断提高药品检验工作的科学性、准确性,为保障公众用药安全和推动医药产业高质量发展作出贡献。

参考文献

- [1]王建军,李敏.液相色谱-质谱联用技术在药物杂质分析中的应用进展[J].药物分析杂志,2022,42(5):753-762.
- [2]张丽华,陈志强.高分辨质谱技术在药品质量控制中的研究进展[J].中国药学杂志,2023,58(8):671-679.
- [3]赵明,周涛.敞开式离子化质谱技术在药品快速检测中的研究进展[J].质谱学报,2023,44(2):181-190.
- [4]韦环,张菁,叶玉凤,等.ICP-MS技术在药品重金属及其他元素分析中的应用[J].大众科技,2024(5).
- [5]刘小娟,史云龙,常亚芳,等.高效液相色谱-串联质谱法同时检测厄贝沙坦原料药及其片剂中3种N-亚硝胺类基因毒性杂质[J].药物分析杂志,2021,41(4):11.
- [6]谢春燕,伍思韵,张宏建,等.电感耦合等离子体-质谱法测定复杂注射剂中多种元素的含量[J].药物分析杂志,2023,43(2):14.

作者简介:

王倩(1989—),女,汉族,河南省驻马店市正阳县人,硕士研究生,副高级工程师,管理岗八级,研究方向:药品质量控制与评价。