

# LC-MS/MS 法定量测定人血浆中的沙坦类药物

宋 波, 陈笑艳, 钟大放

(中国科学院上海药物研究所药物代谢研究中心, 上海 201203)

## Determination of Sartans in Human Plasma by LC-MS/MS

SONG Bo, CHEN Xiao-yan, ZHONG Da-fang

(Research Center for Drug Metabolism, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** LC-MS/MS methods for determination of telmisartan, candesartan, valsartan and irbesartan in human plasma were developed, respectively. The differences in mass, chromatography and exaction were discussed at determining the sartans. According to the properties of the drugs, sensitive, rapid and robust methods are developed and validated. It is proved suitable for pharmacokinetics study in human.

**Key words:** liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS); telmisartan; candesartan; valsartan; irbesartan

中图分类号: O657.63 文献标识码: A 文章编号: 1004-2997 (2007) 增刊-60-03

上世纪 90 年代出现的血管紧张素 II 受体拮抗剂(AIIA) [沙坦类(sartans)] 是一类作用极强, 而不良作用与安慰剂相似的抗高血压药。目前临床使用的沙坦类药物, 依据结构可分为三类: 联苯四氮唑类、非联苯四氮唑类和非杂环类<sup>[1]</sup>。本研究通过对替米沙坦、坎地沙坦、缬沙坦和厄贝沙坦 4 种沙坦类药物血药浓度测定, 讨论液相色谱串联质谱法测定此类药物的异同。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器与装置

TSQ 液相色谱-串联质谱联用仪: 美国 Thermo Finnigan 公司产品, 配有大气压化学离子源(APCI 源)和电喷雾离子源(ESI 源)以及 Xcalibur 1.4 数据处理系统; Agilent 1100 液相系统(包括 G1311A 型四元输液泵, G1367A 型自动进样器, G1316A 型柱温箱和 G1322A 型脱气机); 美国 Agilent 公司产品。

### 1.2 主要材料与试剂

替米沙坦对照品 (含量 99.8%): 由黑龙江润通生物制药有限公司提供; 坎地沙坦对照品 (含量 >99%): 由昆明源瑞制药有限公司提供; 厄贝沙坦对照品 (含量 99.7%): 由内蒙古元和药业有限公司提供; 缬沙坦对照品 (含量 99.2%): 由山东兖州益健制药有限公司提供; 盐酸苯海拉明 (含量 99.7%): 由中国药品生物制品检定所提供; 多索茶碱对照品 (含量 >99%): 由沈阳华泰药物研究有限公司提供。甲醇、乙腈、甲酸和醋酸铵为色谱纯; 其他试剂为分析纯。

### 1.3 试验条件

替米沙坦, 坎地沙坦, 缬沙坦和厄贝沙坦的测定方法列于表 1。

表 1 替米沙坦、坎地沙坦、缬沙坦和厄贝沙坦的测定方法

Table 1 LC-MS/MS methods for determination of telmisartan, candesartan, valsartan and irbesartan in human plasma

	替米沙坦	坎地沙坦	缬沙坦	厄贝沙坦
离子源	ESI			
检测方式	正离子检测			
扫描方式	选择反应监测 (SRM)			
离子反应	515→276	441→263	436→207,235,291	429→207
CID	45 eV	20 eV	25 eV	20 eV
质谱条件	源喷射电压为 4.0 kV 加热毛细管温度为 320 °C 鞘气 (N <sub>2</sub> ) 压力 35 Arb 辅助气 (N <sub>2</sub> ) 流量 5 Arb 碰撞气 (Ar) 压力 1.2 mTorr			
内标	苯海拉明	多索茶碱	坎地沙坦	替米沙坦
流动相	甲醇: 水: 甲酸 (80: 20: 0.5, V/V)	甲醇: 5 mmol·L <sup>-1</sup> 醋酸铵 (80: 20, V/V)	甲醇: 5 mmol·L <sup>-1</sup> 醋酸铵 (80: 20, V/V)	乙腈-水-甲酸 (90: 10: 0.25, V/V)
色谱柱	Zorbax XDB C <sub>8</sub>	Zorbax SB C <sub>18</sub> 150×4.6 mm, 5 μm	Zorbax SB C <sub>18</sub>	Zorbax SB C <sub>18</sub>
流速	0.6 mL·min <sup>-1</sup>	0.5 mL·min <sup>-1</sup>	0.5 mL·min <sup>-1</sup>	0.5 mL·min <sup>-1</sup>
保留时间	2.6 min	2.1 min	2.2 min	3.2 min
血浆样品处理	LLE	LLE	LLE	PPT
酸化试剂	无	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 溶液 (0.5 mol·L <sup>-1</sup> )	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 溶液 (0.5 mol·L <sup>-1</sup> )	
提取溶剂	乙醚-二氯甲烷 (3: 2, V/V)	乙醚-二氯甲烷 (4: 1, V/V)	乙醚-二氯甲烷 (4: 1, V/V)	
线性范围	0.48~1 000 μg·L <sup>-1</sup>	0.50~400 μg·L <sup>-1</sup>	4.0~8 000 μg·L <sup>-1</sup>	2.0~5 000 μg·L <sup>-1</sup>

## 2 结果与讨论

已有文献报道采用液相色谱串联质谱法测定人血浆中的替米沙坦<sup>[2]</sup>和缬沙坦<sup>[3-4]</sup>。沙坦类化合物结构式中都含有酸性羧基和碱性氮原子, 在正负离子检测方式下都有质谱响应, 经考察后认为正离子方式检测相对于负离子方式检测的响应更好, 因此在测定时均选用正离子方式检测。在离子源的选择中, 发现这 4 种化合物在 ESI 源下的响应和线性关系要优于 APCI 源。由于结构和性质的差异, 在使用液相色谱串联质谱法测定时, 在提取条件和流动相的选择上有很大差别。坎地沙坦和缬沙坦性质接近, 它们对酸敏感, 流动相中不能含酸, 加入酸后它们的响应降低, 而在血浆样品预处理时, 加入酸化试剂, 可以提高回收率。替米沙坦和厄贝沙坦性质接近, 样品预处理时无需加入酸化试剂, 而在流动相中需要加入酸, 以提高质谱的灵敏度和重现性。厄贝沙坦样品预处理时尝试采用液液萃取, 但发现线性不好, 因此最后采用沉淀蛋白处理样品。本研究采用 HPLC-MS/MS 法定量测定人血浆中 4 种沙坦类药物, 灵敏度高、重现性好, 已成功用于人体药动学研究。

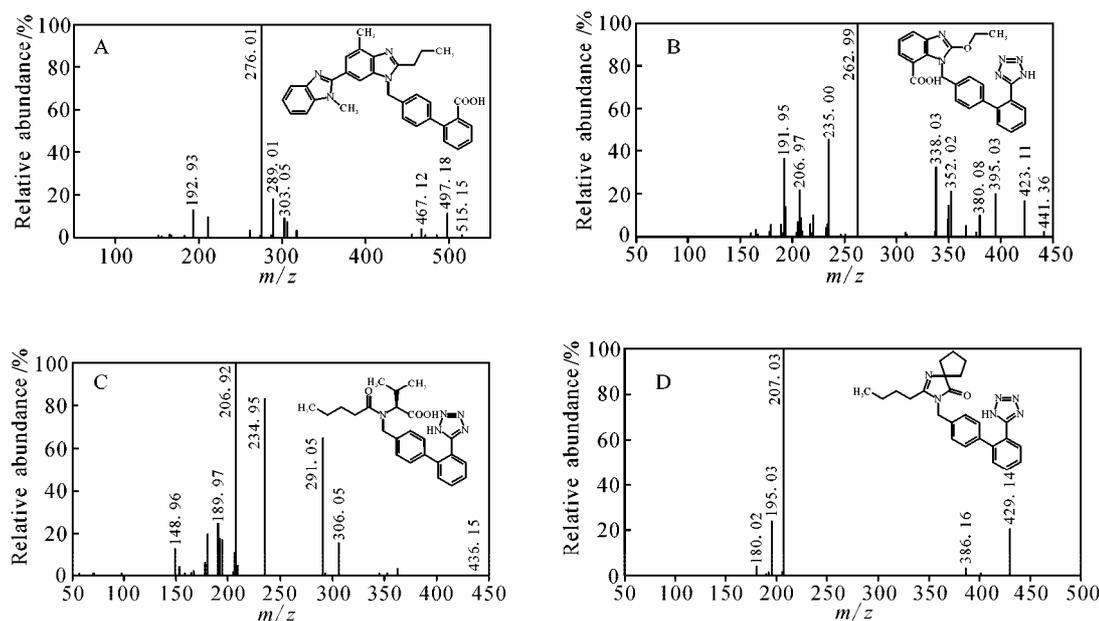


图 1 待测化合物 $[M + H]^+$ 产物离子全扫描质谱图 (A.替米沙坦; B.坎地沙坦; C.缬沙坦; D.厄贝沙坦)

Fig. 1 Full scan of product ion mass spectra of  $[M + H]^+$  of temisaratin (A), candesartan (B), valsartan (C) and irbesartan (D)

#### 参考文献:

- [1] 黎文志, 贾庆忠, 曹维克. 血管紧张素II受体拮抗剂研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2007, 1 (20): 50-53.
- [2] LI P F, WANG Y W, WANG Y, et al. Determination of telmisartan in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B, 2005, 828: 126-129.
- [3] LI H, WANG Y W, JIANG Y, et al. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of valsartan and hydrochlorothiazide in human plasma[J]. J Chromatogr B, 2007, 852: 436-442.
- [4] NOZOMU K, HIROTO K, HISANORI H, et al. Development and validation of a method for quantitative determination of valsartan in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 43: 1 769-1 774.

#### 《分析试验室》技术期刊

《分析试验室》是中文核心期刊, 月刊, 大 16 开, 128 页, 国内外公开发刊。

《分析试验室》1982 年创刊, 目前已成为我国著名的分析化学专业刊物。影响遍及冶金、地质、石油化工、环保、药物、食品、农业、商品检验和海关等社会各行业及各学科领域。《分析试验室》以突出创新性和实用性为办刊宗旨, 作者来自全国各行业的生产、科研第一线; 在国际上常年被“CA”等国内外多家检索数据库、文摘收录, 影响因子连续多年列化学类前列。本刊常设“研究报告”、“研究简报”、“仪器装置与设备”等栏目。“定期评述”栏目系统发布特邀知名专家学者撰写的国内外分析化学各领域的综合评述, 连续跟踪学术发展前沿。“国际会议”栏目每期介绍影响广泛的分析化学领域国际学术交流会议。

2008 年《分析试验室》每期定价 15 元, 全年 12 期, 180 元。

全国各地邮局征订, 邮发代号 82-431。漏订的读者可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 北京新街口外大街 2 号; 邮编: 100088; 电话: 010-82013328;

E-mail: analysislab@263.net; ana-info@263.net。