

# 离子迁移谱法快速测定 *L*-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒中有效成分含量

耿志旺 杨永健\*

(上海市食品药品检验所, 上海 201203)

**摘要** 目的: 建立快速测定 *L*-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒中有效成分含量的离子迁移谱方法。方法: 采用离子迁移谱正模式测定 *L*-谷氨酰胺含量, 电离源电压 3 kV; 呱仑酸钠测定时为负模式, 电离源电压 2.6 kV; 迁移管电压均为 8 kV, 电离源和迁移管温度均为 180 °C。结果: *L*-谷氨酰胺和呱仑酸钠质量浓度均在 10 ~ 200  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内与峰面积线性关系良好, 相关系数分别为 0.998 2 和 0.997 4; 定量限分别为 10  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  和 6  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; *L*-谷氨酰胺和呱仑酸钠高、中、低 3 个浓度平均回收率均在 97% ~ 103% 之间。每批样品连续测定 6 次, *L*-谷氨酰胺的平均含量分别为 100.4%、101.0% 和 98.8%, RSD 分别为 2.2%、2.2% 和 2.3%; 呱仑酸钠的平均含量分别为 100.7%、101.7% 和 99.1%, RSD 分别为 2.7%、2.3% 和 2.7%。结论: 离子迁移谱法适用于 *L*-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒中有效成分含量测定。

**关键词:** 离子迁移谱; *L*-谷氨酰胺; 呱仑酸钠; 电喷雾; 含量快速分析

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2015)07-1209-04

doi: 10.16155/j.0254-1793.2015.07.14

## Rapid determination of active pharmaceutical ingredients of *L*-glutamine and sodium gualenate granules by ion mobility spectrum method

GENG Zhi-wang, YANG Yong-jian\*

(Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

**Abstract Objective:** To establish a rapid method for active pharmaceutical ingredients (APIs) detection in *L*-glutamine and sodium gualenate granules. **Methods:** A positive mode ion mobility spectrum (IMS) method was employed to detect the content of *L*-glutamine. The electrospray ionization (ESI) source voltage was 3.0 kV. Sodium gualenate was detected at the negative mode with source voltage at 2.6 kV. At the two modes, the drift tube voltages were both 8.0 kV. The ESI source and drift tube were both at the temperature of 180 °C. **Results:** The linearity of *L*-glutamine and sodium gualenate was fine with the range of 10–200  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  and the correlation coefficients were 0.998 2 and 0.999 7. And their LOQs were 10  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  and 6  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively. The recoveries of *L*-glutamine and sodium gualenate in high, middle and low levels were all between 97%–103%. The samples of three batches were tested for six times continuously. The average contents of *L*-Glutamine were 100.4%, 101.0% and 98.8%, and the RSDs were 2.2%, 2.2% and 2.3%, respectively. And the average contents of sodium gualenate were 100.7%, 101.7% and 99.1%, and the RSDs were 2.7%, 2.3% and 2.7%, respectively. **Conclusion:** The established IMS method is suitable to detect the APIs of *L*-glutamine and sodium gualenate granules.

**Keywords:** ion mobility spectrum; *L*-glutamine; sodium gualenate; ESI; content rapid analysis

麦滋林颗粒为 *L*-谷氨酰胺和呱仑酸钠的复合颗粒剂,前者具有抗炎、抗过敏及促进肉芽形成和组织修复的功能,后者具有促进胃粘膜防御因子-己糖胺与粘蛋白生物合成的功能,是粘膜多种防御因子增强剂之一,对胃炎和消化性溃疡有一定的治疗作

用<sup>[1]</sup>。颗粒剂中 *L*-谷氨酰胺可用定氮法和高效液相色谱法测定;呱仑酸钠含量可由高效液相色谱法测定,但该方法耐用性不好<sup>[2-3]</sup>。定氮法操作烦琐是一种间接测定法,无专属性。高效液相色谱法测定 *L*-谷氨酰胺含量时,理论塔板数低,色谱条件较为

\* 通讯作者 Tel: 13517686103; E-mail: yongjianyang@163.com

第一作者 Tel: 13517686103; E-mail: 384500662@qq.com

严格<sup>[4-5]</sup>。

离子迁移谱(ion mobility spectrum, IMS)是20世纪70年代初发展起来的一种微量化学物质分析技术,早期也称为等离子色谱。该方法是基于气相离子在电场中迁移速度的差异来对化学离子物质进行表征的一项分析技术,也是一种离子尺寸大小的分析技术<sup>[6-7]</sup>。当样品分子能够成功地转化成气相离子时,就可以利用离子的迁移率和迁移谱来测量和判断样品的组成。离子迁移谱具有灵敏度高,速速快,操作方便成本低等优点<sup>[8]</sup>。该仪器早期电离源为放射源,主要用于反恐和化学战试剂检测。电喷雾电离源(ESI)用于离子迁移谱,可直接对液体样品进行分析<sup>[9]</sup>,使离子迁移谱在药品检测,食品安全等领域的运用逐渐广泛。

本文用电喷雾电离源-离子迁移谱(ESI-IMS)测定麦滋林颗粒中L-谷氨酰胺和瓜仑酸钠含量。

## 1 材料与仪器

GA2100 离子迁移谱仪(Excellims 公司),XS205 电子分析天平(梅特勒-托利多公司)。

甲醇为色谱纯,购于Merk公司;实验用水均为去离子水。

瓜仑酸对照品(批号A21R,纯度100.0%),L-谷氨酰胺对照品(批号A09R,纯度100.0%),L-谷氨酰胺瓜仑酸钠颗粒(批号A03P、A04R、A05Q,规格为0.67g:L-谷氨酰胺663.3mg,瓜仑酸钠2.0mg)均由寿制药株式会社提供。

## 2 测试条件

L-谷氨酰胺测定时为正模式,迁移管电压8.0kV,温度180℃;电离源电压3.0kV,温度180℃;离子栅电压60V,宽度100μs;流动泵进样速度为3μL·min<sup>-1</sup>。

瓜仑酸钠测定时为负模式,迁移管电压8.0kV,温度180℃;电离源电压2.6kV,温度180℃;离子栅电压60V,宽度80μs;流动泵进样速度为3μL·min<sup>-1</sup>。

## 3 方法和结果

### 3.1 溶液制备

**3.1.1 对照品储备液** 精密称取L-谷氨酰胺对照品100.0mg,置100mL量瓶中,用甲醇-水(80:20,含乙酸0.5%)(溶剂I)溶解并稀释至刻度,摇匀,即得L-谷氨酰胺对照品储备液;精密称取瓜仑酸钠对照品100.0mg,置100mL量瓶中,用甲醇-水(80:20)(溶剂II)溶解并稀释至刻度,摇匀,即得瓜仑酸钠对照品储备液。

**3.1.2 供试品溶液** 精密称取L-谷氨酰胺瓜仑酸

钠颗粒10.0mg,置100mL量瓶中,用溶剂I溶解并稀释至刻度,摇匀,作为L-谷氨酰胺测定的供试品溶液。精密称取L-谷氨酰胺瓜仑酸钠颗粒3.35g(含瓜仑酸钠约为10mg),置100mL量瓶中,加溶剂II约50mL,超声(功率500W,频率40kHz)20min,放冷用溶剂II稀释至刻度,摇匀,4000r·min<sup>-1</sup>离心10min,取上清液作为瓜仑酸钠测定的供试品溶液。

### 3.2 线性关系和定量限

精密量取L-谷氨酰胺对照品储备液0.1、0.5、1、1.5、2mL,分别置于10mL量瓶中,用溶剂I稀释至刻度,摇匀,制得10、50、100、150、200μg·mL<sup>-1</sup>L-谷氨酰胺对照品线性溶液;同法用溶剂II制得10、50、100、150、200μg·mL<sup>-1</sup>瓜仑酸钠对照品线性溶液。分别在“2”项测试条件下测定。

以峰面积Y为纵坐标,对照品溶液质量浓度X为横坐标,绘制曲线。质量浓度在10~200μg·mL<sup>-1</sup>范围内与峰面积成良好线性关系。L-谷氨酰胺和瓜仑酸钠相应回归方程:

$$Y=0.0104X+0.0076 \quad r=0.9982$$

$$Y=0.0124X+0.0007 \quad r=0.9974$$

取L-谷氨酰胺和瓜仑酸钠对照品线性溶液适量,稀释后测定,定量限(S/N=10)分别为10μg·mL<sup>-1</sup>和6μg·mL<sup>-1</sup>。

### 3.3 精密度

照“2”项中测定条件,取供试品溶液(A03P号样品)连续测定6次,L-谷氨酰胺和瓜仑酸钠峰面积的RSD分别为2.2%和2.5%

### 3.4 重复性

照“3.1.2”项下方法制备批号为A03P样品的供试品溶液6份,进行测定。L-谷氨酰胺的平均含量为100.3%,RSD为2.8%;瓜仑酸钠的平均含量为100.4%,RSD为2.8%

### 3.5 回收率

精密称取样品质粒5mg,置100mL量瓶中,分别加入L-谷氨酰胺对照品储备液适量,用溶剂I溶解并稀释至刻度,制成含L-谷氨酰胺80、100、120μg·mL<sup>-1</sup>的溶液,每浓度平行3份。按“2”项测定条件测定,低、中、高3个浓度水平的平均回收率(n=3)分别为101.9%、97.5%、101.6%,RSD分别为2.1%、1.0%、1.8%。平均回收率(n=9)100.4%,RSD为2.6%。

精密称取L-谷氨酰胺瓜仑酸钠颗粒0.35g(含瓜仑酸钠约为1.0mg),置20mL量瓶中,分别精密

加入瓜仑酸钠对照品储备液 0.6、1.0、1.4 mL,加溶剂Ⅱ约 10 mL,超声(功率 500 W,频率 40 kHz) 20 min 放冷,再用溶解Ⅱ稀释至刻度,摇匀  $4\ 000\ r \cdot \min^{-1}$  离心 10 min,取上清液,制得含瓜仑酸钠分别为 80、100、120  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液。按“2”项测定条件测定,低、中、高 3 个浓度水平的平回收率( $n=3$ ) 分别为 102.2%、102.7%、97.5%,RSD 分别为 1.7%、0.9%、1.5%。平均回收率( $n=9$ ) 100.8%, RSD 为 2.8%。

### 3.6 样品测定

按“3.1.2”项下方法制备 2 种供试品溶液,按

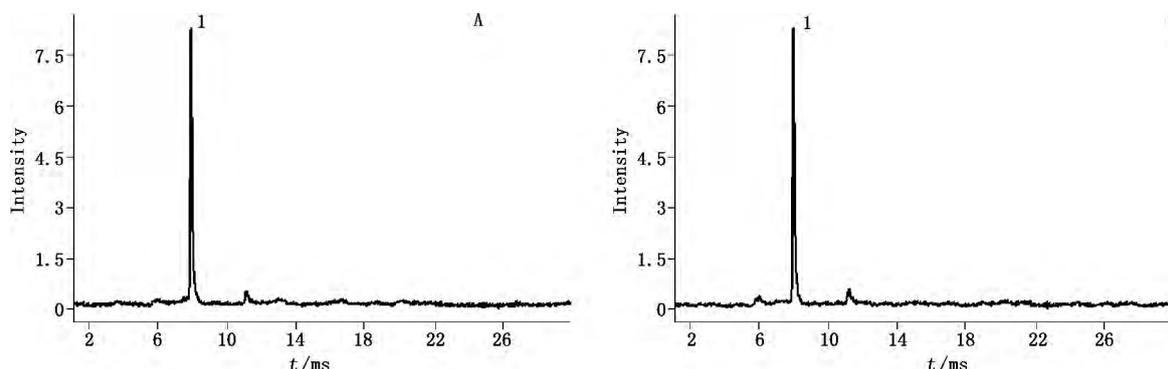


图 1 *L*-谷氨酰胺对照品(A)和样品(B)离子迁移谱图

Fig. 2 Ion mobility spectrum of *L*-glutamine reference standard(A) and sample(B)

1. *L*-谷氨酰胺(*L*-glutamine)

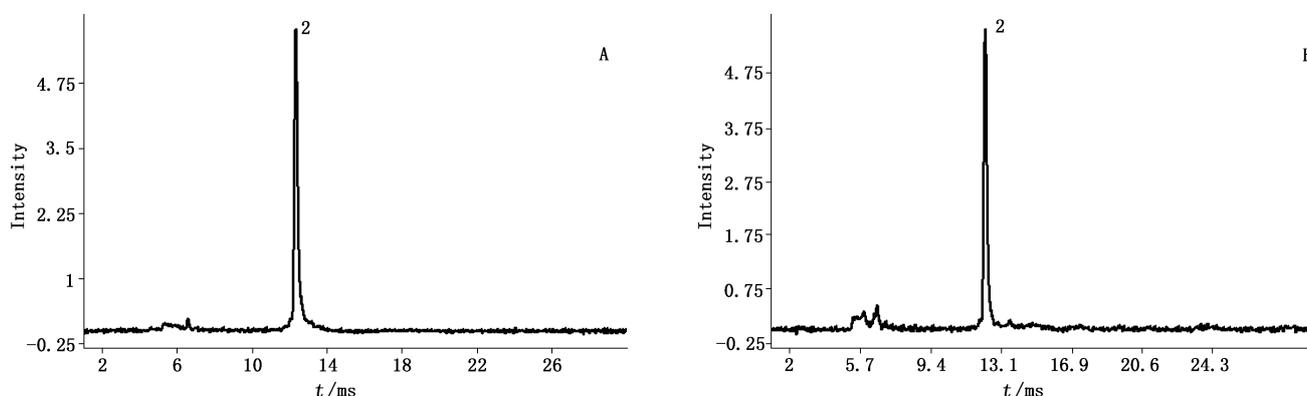


图 2 瓜仑酸钠对照品(A)、供试品(B)溶液离子迁移谱图

Fig. 2 Ion mobility spectrum of sodium gualenate reference standard(A) and sample(B)

2. 瓜仑酸钠(sodium gualenate)

## 4 讨论

离子迁移谱具有检测速度快的优点,是目前快检中应用最多的技术。该法完成 1 次检测一般只需几十 ms。电喷雾电离源通过高电位处的针筒或毛细管将细小液滴流喷射到针尖处的惰性气体或气流中形成小雾滴,热气去掉溶剂后变成气相离子,生成的气相离子进入迁移管中进行迁移表征<sup>[10]</sup>。*L*-谷氨酰胺中有氨基和酰胺结构,在酸性介质中易带正电荷,因此适合于离子迁移谱正模式分析。通常

“2”项的测试条件,每批样品连续测定 6 次,按“3.2”项中各自回归方程,计算其含量。结果见表 1。A03P、A04R、A05Q 号样品中 *L*-谷氨酰胺的平均含量( $n=6$ ) 分别为 100.4%、101.0% 和 98.8%, RSD 分别为 2.2%、2.2% 和 2.3%;瓜仑酸钠的平均含量分别为 100.7%、101.7% 和 99.1%,RSD 分别为 2.7%、2.3% 和 2.7%。

对照品溶液和供试品溶液的离子迁移谱图如图 1、2 所示 *L*-谷氨酰胺迁移时间为 7.9 ms,瓜仑酸钠迁移时间为 12.3 ms。

在正模式分析时溶剂中会加入少量乙酸或甲酸以提高电喷雾的电离效率。瓜仑酸钠是强极性的离子化合物,在介质中电离成瓜仑酸根和钠离子,因此需用负模式检测瓜仑酸根。离子迁移谱不但可以快速检测 *L*-谷氨酰胺和瓜仑酸钠的含量,还可以通过约化迁移率  $K_0$  对它们的结构进行分析<sup>[11]</sup>。计算公式如下:

$$K = L^2 / t_d V$$

$$K_0 = K(273/T) (P/760)$$

式中  $K$  为迁移率 ( $\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ),  $K_0$  为约化迁移率 ( $\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ )  $L$  为迁移管长度 (cm)  $P$  为大气压 (mmHg)  $T$  为绝对温度 (K)。根据迁移时间, 计算得  $L$ -谷氨酰胺和瓜仑酸钠的  $K_0$  值分别为  $1.74 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  和  $1.12 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。

和定氮法以及高效液相色谱法相比, 离子迁移谱快速、简便, 可提供更多的样品结构信息。瓜仑酸钠为磺酸盐, 在反相色谱柱上的保留较弱, 且受 pH 影响很大, 用高效液相色谱法分析时, 耐受性不好。 $L$ -谷氨酰胺反相色谱柱上保留也较弱, 需加离子对试剂改善保留, 且理论塔板数低<sup>[12]</sup>。离子迁移谱法无须使用流动相, 节约了试剂的消耗, 分析速度快, 准确度和精密度达到定量分析要求。此外, 离子迁移谱仪结构简单, 使用方便, 可用于该制剂的现场快检。

## 5 结论

本文建立了一种用离子迁移谱快速测定  $L$ -谷氨酰胺瓜仑酸钠颗粒中有效成分含量的方法。该方法简便、快速、准确, 可用于该制剂的质量控制和市场监管。

## 参考文献

- [1] SONG SG(宋树果), ZHOU M(周敏). Effect of Marzulene-s combined with ranitidine in treatin peptic ulcer(麦滋林-s 加雷尼替丁治疗消化性溃疡) [J]. New Drug Clin Remed(新药与临床), 1997, 16(3): 77
- [2] XU JX(许晋星). Determination of sodium gualenate in  $L$ -glutamine and sodium gualenate granules(麦滋林颗粒中瓜仑酸钠含量测定方法的研究) [J]. China Trop Med(中国热带医学), 2009, 5(9): 885
- [3] ZHANG ZH(张占辉), LIU QB(刘庆彬). Determination of sodi-

- um gualenate in compoud glutamine by RP-HPLC(反相高效液相色谱法测定复方谷氨酰胺中瓜仑酸钠的含量) [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志) 2003, 23(3): 152
- [4] SONG Y(宋一), PAN YQ(潘永泉). Determination of  $L$ -glutamine and sodium gualenate rapidly disintegrating tablets by HPLC(HPLC法测定  $L$ -谷氨酰胺瓜仑酸钠速崩片中  $L$ -谷氨酰胺组分的含量) [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2007, 21(5): 330
- [5] WEN JC(文加才), LIU WF(刘文凤), YU L(俞仑). Determination of  $L$ -Glutamine( $L$ -谷氨酰胺的含量测定方法) [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2002, 11(5): 385
- [6] SERGIO A, MANEL A, MARCELO B. A review of recent unconventional applications of ion mobility spectrometry(IMS) [J]. Anal Chim Acta 2011, 703(5): 114
- [7] O' DONNELL RM, SUN XB, HARRINGTON PB. Pharmaceutical applications of ion mobility spectrometry [J]. Trends Anal Chem, 2008, 27(1): 44
- [8] STRACHAN NJC, NICHOLSON FJ, OGDEN ID. An automated sampling system using ion mobility spectrometry for rapid detection of bacteria [J]. Anal Chim Acta, 1995, 319(1/2): 63
- [9] MIDEY AJ, PATEL A, MORAFF C, et al. Improved detection of drugs of abuse using high-performance ion mobility spectrometry with electrospray ionization (ESI-HPIMS) [J]. Talanta, 2013, 116(15): 77
- [10] BRUINS AP. Mechanistic aspects of electrospray ionization [J]. J Chromatogr A, 1998, 794(1/2): 245
- [11] MANS DJ, CALLAHAN RJ, DUNN JD. Rapid-screening detection of acetildenafil, sildenafil and avanafil by ion mobility spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal 2013, 75(5): 153
- [12] ZHANG F(张帆), LUO YC(罗域城). RP-HPLC simultaneous determination of  $L$ -glutamine and sodium gualenate granules(反相高效液相色谱法同时测定  $L$ -谷氨酰胺瓜仑酸钠颗粒中  $L$ -谷氨酰胺和瓜仑酸钠的含量) [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志) 2010, 30(8): 1448

(本文于2014年10月7日收到)