

SCIEX QTRAP®质谱应用于氯胺酮样品中17种特征杂质的检测

SCIEX QTRAP Mass Spectrometry for Determination of 17 Impurities in Ketamine Samples

陈玉锟, 杨总, 刘冰洁, 郭立海
Chen Yukun, Yang Zong, Liu Bingjie, Guo Lihai
SCIEX中国应用技术中心

Key Words: QTRAP, Ketamine, Impurities

1. 前言

氯胺酮是可用于麻醉、止痛和抗抑郁治疗的一种重要药物。但其滥用会使人产生幻觉, 并通常伴随着长久的惊惧和焦虑。氯胺酮作为毒品已在全世界不同地区泛滥。

为了控制其滥用与传播, 对所查获毒品的特征及特征分析被视为对日常执法调查工作的宝贵补充。通过将来自不同地方缉获的毒品分类到不同组别, 可以建立样品之间的化学联系, 从而确定样品的来源。在查获的氯胺酮样品中检出的常见杂质包括易制毒化学品、前体化合物的前体材料, 以及源自制造过程的中间体和副产品。这些杂质可以提供有关合成条件和纯化程度的信息^[1]。

由于经过提纯等工艺, 氯胺酮中杂质的含量要远低于其主成分。因而杂质检测对仪器灵敏度要求很高。液相色谱-串联质谱的多反应监测(MRM)模式具有高特异性和高灵敏度的特点, 能满足杂质检测的要求。

SCIEX QTRAP®质谱系统是将行业标准的三重四极杆质谱技术与专利的线性加速离子阱技术完美结合; 不仅具有这两类质谱的所有扫描模式, 还提供多种独特的复合功能。其质量分析器可在两类质谱的工作模式之间进行瞬时切换, 故可智能化的实现一针进样, 同时获得不同扫描模式下的数据。本实验应用QTRAP®质谱系统独有的MRM_IDA_EPI的扫描模式, 实现一针进样, 同时进行定性及高灵敏度的半定量分析。

2. 实验方法

2.1 样品前处理

样品经均质化后, 称取5 mg置于具盖离心管中, 加入10 mL甲醇, 密封并振荡10 min, 过滤膜后上机分析。

2.2 液相条件

液相色谱仪: SCIEX ExionLC™系统

色谱柱: C18柱

流速: 0.4 mL/min

流动相A: 水(含5 mM 甲酸铵和0.1%甲酸); 流动相B: 乙腈

柱温: 40°C

洗脱程序: 梯度洗脱(如表1)

表1. 流动相洗脱程序

Time (min)	A%	B%
0	95	5
0.2	95	5
2.6	80	20
6.2	5	95
7.9	5	95
8.0	95	5
10	95	5

2.3 质谱条件

电离模式: ESI源, 正离子模式。

扫描模式: MRM_IDA_EPI

离子源参数:

气帘气(CUR): 30 psi 离子源温度(TEM): 600 °C

离子喷雾电压(IS): 1500 V 雾化气(Gas1): 55 psi

辅助加热气(GS2): 60 psi

表2. 离子对信息表及参考丰度比

名称	分子式	Q1	Q3	DP	CE	RT (min)	参考丰度比
目标物 1	C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ Cl	254.1	125.1	60	39	2.10	43%
		254.1	205.1	60	22	2.10	
目标物 2	C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ Cl	254.1	141.1	40	39	2.60	12%
		254.1	195.1	40	24	2.60	
目标物 3	C ₁₃ H ₁₇ NO	204.1	173.1	50	18	3.06	98%
		204.1	91.1	50	36	3.06	
目标物 4	C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ Cl	254.1	141.1	60	35	2.80	49%
		254.1	195.1	60	25	2.80	
目标物 5	C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ Cl	254.1	141.1	40	38	3.04	6%
		254.1	236.1	40	19	3.04	
目标物 6	C ₁₄ H ₁₈ NOCl	252.1	125.1	60	40	3.80	44%
		252.1	207.1	60	21	3.80	
目标物 7	C ₁₄ H ₁₈ NOCl	252.1	125.1	60	42	3.98	31%
		252.1	179.1	60	27	3.98	
目标物 8	C ₁₃ H ₁₅ NOCl ₂	272.1	177.1	40	26	4.05	98%
		272.1	205.1	40	26	4.05	
目标物 9	C ₁₄ H ₁₈ NOCl	252.1	125.1	30	38	4.15	62%
		252.1	234.1	30	23	4.15	
目标物 10	C ₁₃ H ₁₅ NOCl ₂	272.1	159.1	30	39	4.19	71%
		272.1	254.1	30	22	4.19	
目标物 11	C ₁₄ H ₁₈ NOCl	252.1	125.1	30	38	4.25	25%
		252.1	221.1	30	21	4.25	
目标物 12	C ₁₄ H ₁₈ NOCl	252.1	125.1	30	36	4.35	30%
		252.1	151.1	30	33	4.35	
目标物 13	C ₁₃ H ₁₅ NOCl ₂	272.1	159.1	30	31	4.38	70%
		272.1	254.1	30	25	4.38	
目标物 14	C ₁₃ H ₁₅ NOCl ₂	272.1	159.1	60	33	4.55	46%
		272.1	241.1	60	21	4.55	
目标物 15	C ₁₃ H ₁₄ NOCl ₃	306	193.1	60	34	5.20	59%
		306	288	60	23	5.20	
目标物 16	C ₁₈ H ₂₄ NOCl	306.2	207.1	60	25	6.20	15%
		306.2	69.1	60	35	6.20	
目标物 17	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂ Cl ₂	444.1	207.1	60	28	6.36	49%
		444.1	139.1	60	45	6.36	

注：每个化合物第一个离子对为半定量离子对，第二对为定性离子对。离子丰度比 = 定性离子对峰面积/半定量离子对峰面积。

3 实验结果

3.1. 17个目标物提取离子流图

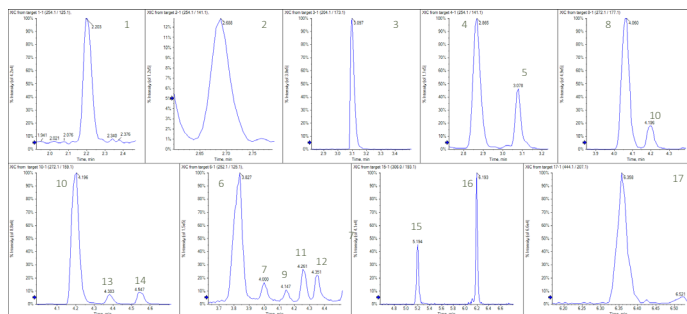


图1. 17个目标物的提取离子色谱图

3.2 方法重复性

质控样品（经分析确认含17种目标特征杂质的氯胺酮样品）连续进样6针，17个目标化合物的峰面积标准偏差均在2%以内（表3），表明仪器的稳定性良好。

3.3 定性结果

OS软件凭借其强大的数据处理功能，可以自动根据化合物的保留时间和二级碎片谱图进行目标化合物准确性。氯胺酮17种特征杂质中有3组同分异构体——C₁₄H₁₈NOCl（m/z 252.1；目标物6、7、9、11、12），C₁₃H₁₆NO₂Cl（m/z 254.1；目标物1、2、4、5）和C₁₃H₁₅NOCl₂（m/z 272.1；目标物8、10、13、14）。根据EPI采集的二级谱图能轻易区分不同的同分异构体。如图2，根据软件结果显示，在某份氯胺酮样本中检测出质荷比为254.1的目标物，通过二级谱图比对，实测二级谱图与质控样品中目标物2二级匹配Purity得分为96.3分，其余3个同分异构体匹配得分均不超过60，因此该

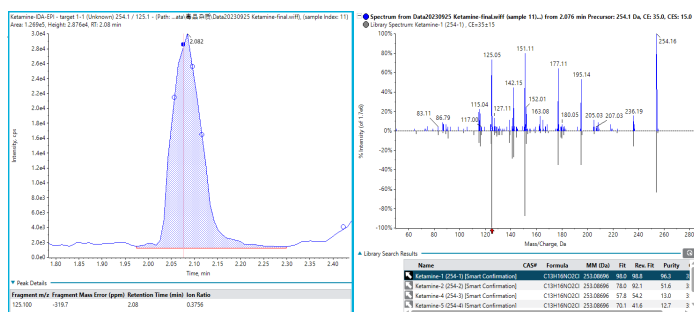


图2. 某氯胺酮样本阳性检出的目标物1色谱图及实测二级谱图与质控样本二级匹配情况。

色谱峰属于目标物1。这体现QTRAP®质谱的EPI的独有优势，即便是低浓度杂质仍可得到高灵敏度的二级碎片全谱。样本实测二级全谱与谱库的自动比对，可帮助更好的排判别假阳性和假阴性，区分同分异构体，保证定性结果的准确无误。

总结

该方法基于SCIEX QTRAP®系统的MRM_IDA_EPI复合扫描模式建立了氯胺酮样品中17种特征杂质的快速定性及半定量方法。一针进样能同时得到高质量的MRM和EPI数据，省时省力。质控样品中17种杂质均能通过该方法被检测得到，且方法重复性好，能充分满足GA/T 2054-2023《法庭科学 氯胺酮样品间关联性判别 液相色谱-质谱法》的检测要求。

参考文献

1. Liu C M, Hua Z D, Jia W, et al. Characterization of 17 unknown ketamine manufacturing by-product impurities by UHPLC-QTOF-MS[J]. Drug Testing and Analysis, 2022.
2. GA/T 2054-2023法庭科学 氯胺酮样品间关联性判别 液相色谱-质谱法 [S].

表3. 17个目标物连续进样重复性

名称	峰面积RSD% (n = 6)
目标物 1	1.29
目标物 2	1.96
目标物 3	1.84
目标物 4	1.93
目标物 5	1.23
目标物 6	1.65
目标物 7	1.39
目标物 8	1.75
目标物 9	1.73
目标物 10	1.64
目标物 11	1.93
目标物 12	1.20
目标物 13	1.88
目标物 14	1.82
目标物 15	1.73
目标物 16	1.93
目标物 17	1.82

SCIEX临床诊断产品线仅用于体外诊断。仅凭处方销售。这些产品并非在所有国家地区都提供销售。获取有关具体可用信息，请联系当地销售代表或查阅<https://sciex.com.cn/diagnostics>。所有其他产品仅用于研究。不用于临床诊断。本文提及的商标和/或注册商标，也包括相关的标识、标志的所有权，归属于AB Sciex Pte. Ltd. 或在美国和/或某些其他国家地区的各权利所有人。

© 2023 DH Tech. Dev. Pte. Ltd. RUO-MKT-02-15783-ZH-A



SCIEX中国

北京分公司
北京市朝阳区酒仙桥中路24号院
1号楼5层
电话: 010-5808-1388
传真: 010-5808-1390
全国咨询电话: 800-820-3488, 400-821-3897

上海公司及中国区应用支持中心
上海市长宁区福泉北路518号
1座502室
电话: 021-2419-7201
传真: 021-2419-7333
官网: sciex.com.cn

广州办公室
广州国际生物岛星岛环北路1号
B2栋501、502单元
电话: 020-8842-4017

官方微信: [SCIEX-China](https://www.sciex.com.cn)