

利用Xevo TQ-S增加低暴露量化合物的生物分析灵敏度

Paul D. Rainville和Robert S. Plumb

美国, 米尔福德, 马萨诸塞州, 沃特世公司

应用优势

这款新型的串联四极杆质谱系统大大增加了低浓度组织样品的药物化合物分析的灵敏度。

沃特世解决方案

Xevo™ TQ-S

MassLynx™与TargetLynx™的联合使用

ACQUITY UPLC®

ACQUITY UPLC BEH色谱柱化学品

关键词

StepWave™、T-Wave™、生物分析、药物化合物、丙酸氟替卡松、沙美特罗琥珀酸盐

简介

对生物体液中的药物进行准确定量有助于准确测定药物的药代动力学参数。低暴露量组织样品中的化合物(如: 吸入型药品或强代谢型药品)需要灵敏度非常高的分析, 才可准确地确定药代动力学曲线的消除相。这对于现代的LC/MS/MS仪器灵敏度而言无疑是个挑战。

Xevo TQ-S是一款超高灵敏度的串联四极杆质谱仪。它具备以创新离轴离子源设计为特色的StepWave离子传输技术。这项设计显著提高了从离子源到四极杆分析器的离子传输效率, 同时其离轴离子通路还可将中性污染物排除。这两个特点的结合大幅度增加了LC/MS/MS系统的灵敏度。

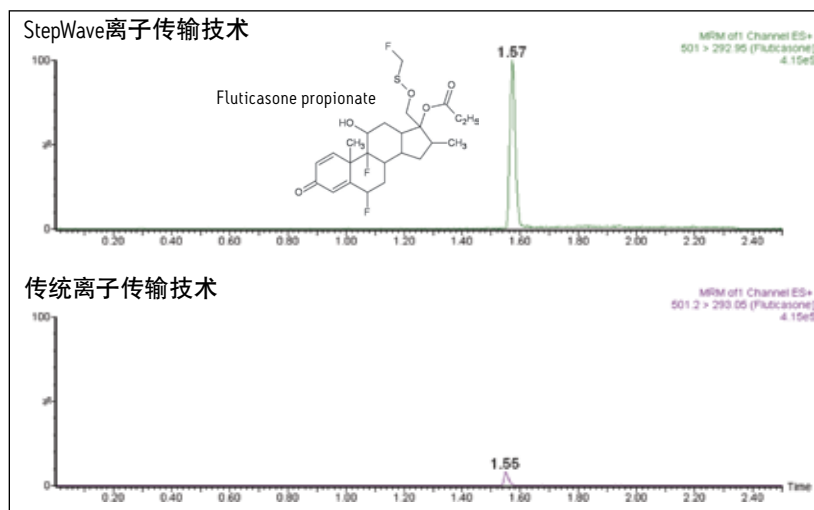


图-1. 分别采用StepWave离子传输技术(上图)和传统四极杆离子传输技术(下图)在MRM模式下通过UPLC®/MS/MS分析的丙酸氟替卡松的峰值响应的比较。

本应用纪要中, 我们对2类药物化合物, 丙酸氟替卡松和沙美特罗琥珀酸盐的分析灵敏度的增加进行了描述, 这些药物均为吸入型药物, 且在人体循环系统中表现为极低水平的浓度。Xevo TQ-S的数据高捕获率特性可允许快速收集大量的多反应监测(MRM)迁移离子, 并同时采集全扫描/MRM数据。

实验

色谱条件

液相色谱 (LC) 系统: ACQUITY UPLC (二元溶剂管理系统、样品管理器、HT色谱柱恒温箱)

液相色谱柱: ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱, 1.7微米, 2.1 × 50毫米

梯度: A: 0.1% 氨水 (Aq)
B: 甲醇5~95%B
洗脱1.5分钟以上

流速: 600 微升/分钟

进样量: 10 微升

质谱条件

质谱系统: Xevo TQ-S和Xevo TQ于电喷雾正离子模式下操作

MRM数据采集: 501=>292.95 氟替卡松
416.15=>380 沙美特罗

电压: 每个质谱仪及锥孔气流的毛细管、锥孔和碰撞电压都进行了最优化

源温度: 140°C

脱溶剂温度: 625°C

喷雾气体流量: 1200升/小时

数据管理

MassLynx 4.1

使用TargetLynx 应用管理系统进行定量分析

结果和讨论

凭借从背景噪声中对目标峰的识别能力, 对生物体液中的药物化合物进行精确定量。Xevo TQ-S中的StepWave源专为优化这项功能而设计。它包括两个差分抽取的离子传输阶段; 两个阶段均启用了T-Wave³技术 (多层环RF装置)。当离子束通过源抽样孔时, 离子束会进行一定程度的扩散。因StepWave的进口设计得足够大, 它可以有效地捕获扩散离子云中的所有离子。第一阶段的设计确保了所有离子均有效聚集并进入第二阶段。这项离轴设计确保了进入到源抽样孔的中性物质主动从系统中排出 (如图-2所示)。

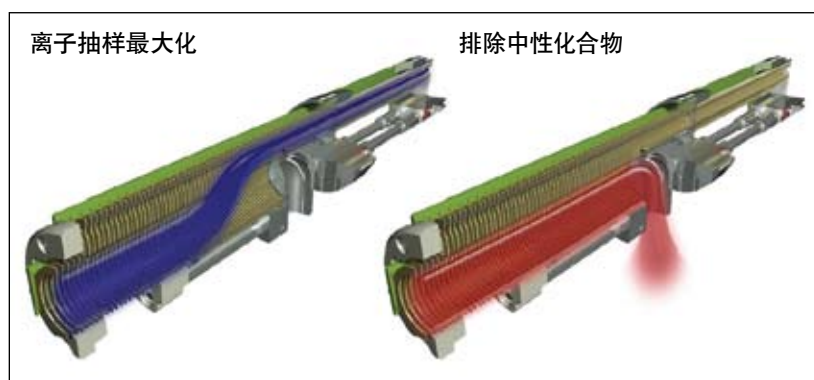


图-2. StepWave离子传输技术的示意图, 显示关注的带电分析物离子 (左) 和排出丢弃的中性化合物 (右) 的通路。

在图-2中, 我们可以看到: 当离子云进入MS迁移区时是如何扩散的, 而之后当其转移到四极杆分析器区时又是如何聚集为一狭窄的离子束的。不带电的中性化合物因无法穿过这个离轴通路而被排出丢弃。这大大提高了检测限, 使生物分析学者们可对血浆、血清和尿液的分析组分在曾经无法达到的水平下进行定量分析。

通过这项StepWave设计, 根据所分析的化合物, 我们发现灵敏度竟增加了约10~25倍。例如: 治疗哮喘和鼻炎的现代药物 (如: β 2激动剂和类固醇激素类药物) 不会进入到循环系统且通常都是经吸入给药。这些药物化合物被有意使得在人体全身系统中以极低浓度水平存在, 因此适合使用Xevo TQ-S系统进行分析。

用甲醇将丙酸氟替卡松和沙美特罗琥珀酸盐溶解, 然后以不同的生理相关水平注入至血浆中。之后, 用2: 1的乙腈使血浆样品沉淀并离心分离, 将离心后的上清液注入色谱系统。

图-1中所示数据显示：使用 Xevo TQ-S对丙酸氟替卡松进行分析时灵敏度增加；图-3中的数据显示：对沙美特罗琥珀酸盐分析所获取的峰值响应增加。丙酸氟替卡松的峰高增加了12倍，沙美特罗琥珀酸盐的峰值响应增加了15倍。

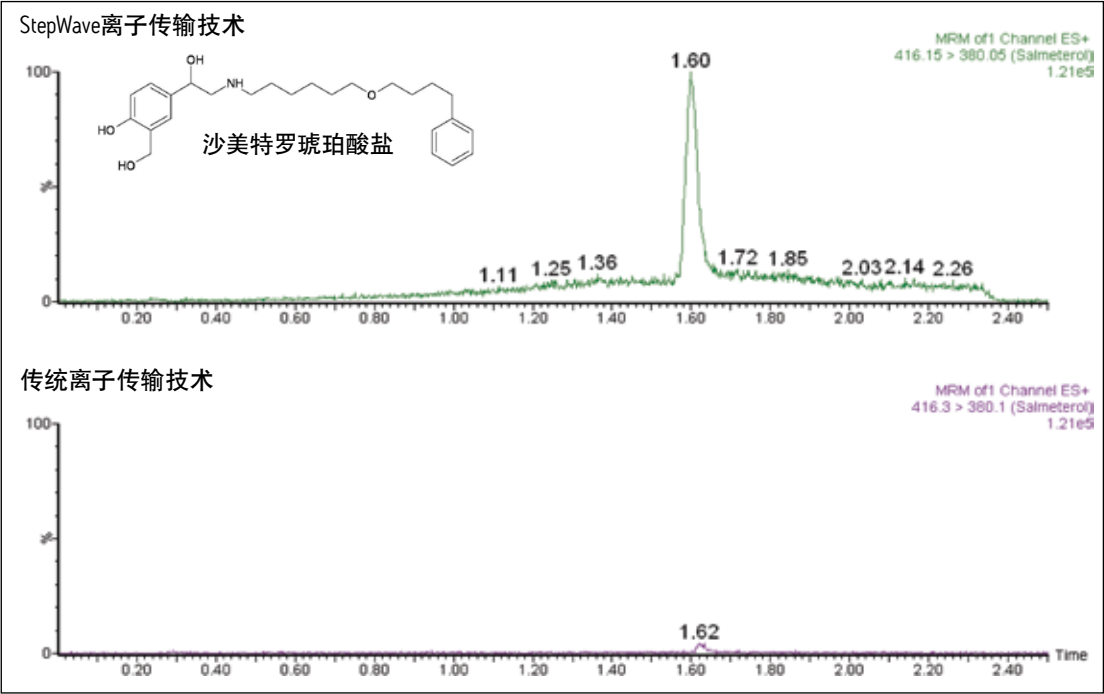


图-3. 分别采用StepWave离子传输技术（上图）和传统四极杆离子传输技术（下图）在MRM模式下通过UPLC/MS/MS分析的沙美特罗琥珀酸盐的峰值响应的比较。

表-1中给出了这两类药物化合物及其它类型药物在峰值响应上的总体增加水平。这里我们可以看到，峰值响应增加了12~25倍不等。

化合物	化合物类别	响应增加
氟替卡松	丙酸类固醇	12
沙美特罗	琥珀酸盐β2激动剂	15
阿普唑仑	苯二氮	13
福莫特罗	β2激动剂	20
去氨加压素	多肽	25
萘法唑酮	抗抑郁剂	16

表-1. 利用Xevo TQ-S的StepWave离子传输技术对多种药物化合物进行分析时的峰值响应增加的对比

除了增加峰灵敏度之外, 还有其他优点。更大的峰值响应使所述的检测限无需复杂的方法开发即可获得, 从而使方法开发速度更快。峰高的增加还能更加简化峰的积分, 使一般应用情况下的分析重现性更好。

结论

Xevo TQ-S中的StepWave离子传输技术显著提高了离子源中离子抽样的效率。其创新的离轴几何学设计还可阻止您不需要的中性化合物进入仪器的分析器阶段。这项新的设计致使灵敏度显著增加, 增加幅度从10至25倍不等。该分析灵敏度的增加有以下功能:

- 提高低暴露量化合物的检测限水平
- 加速方法开发
- 简化峰的积分
- 更好的分析重现性

¹此处描述的行波设备与美国专利5206506; 1993中Kirchner所描述的类似。

Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.™

沃特世科技(上海)有限公司
沃特斯中国有限公司

上海: 021 - 6156 2665
北京: 010 - 5209 3866
广州: 020 - 2829 6555
香港: 852 - 2964 1800

免费售后服务热线: 800 (400) 820 2676
www.waters.com



Waters、ACQUITY UPLC和UPLC是沃特世公司的注册商标。Xevo、StepWave、T-Wave、MassLynx、TargetLynx和The Science of What's Possible是沃特世公司的商标。所有其他商标属于各自所有者。

©2010沃特世公司 中国印刷
2010年7月 720003419ZH