

## Solución total QTRAP<sup>®</sup> en Espectrometría de Masas en la detección de aditivos en 68 productos para la Salud comunmente usados en China

### *Solucion total de QTRAP en la detección de farmacos de productos para la salud*

Yu Jie, Cheng Haiyan, Li Lijun, Jin Wenhai  
SCIEX, Asia Pacific Application Support Center, Shanghai, China

### Introducción

Con el aumento de los niveles de vida, también lo ha hecho el mercado de productos de salud. Con una feroz competencia en el mercado, en un esfuerzo por proporcionar resultados rápidos a los consumidores, algunos fabricantes han agregado farmacos a los productos de salud para acelerar los resultados. Por ejemplo, los aditivos como la sibutramina y la fenolftaleína se encuentran en muchos productos para perder peso. Los productos para la salud adulterados pueden proporcionar a los consumidores resultados rápidos, pero también pueden encontrar efectos secundarios como farmacodependencia, daño hepático y taquicardia. Las directrices nacionales de implementación de muestreo y supervisión de inocuidad alimentaria en China (versión 2017) han establecido parámetros de monitoreo para productos de salud. Esta guía cubre el monitoreo de 68 medicamentos en 6 categorías diferentes de productos para la salud.

En la espectrometría de masas tradicional, el modo MRM a menudo produce efectos de matriz en la práctica debido a la complejidad de la matriz. Esto conduce a discrepancias en el tiempo de retención y la relación de iones provocando "falsos picos" y "falsos positivos" que interfieren con las determinaciones. Para superar los desafíos del modo MRM en la espectrometría de masas tradicional, el sistema QTRAP de espectrometría de masas SCIEX utiliza un modo de escaneo MRM-IDA-EPI integrado de forma única. Los escaneos MRM cuantitativos del canal referente al ion cromatográfico del pico y el espectro secundario diferencial generado por energía complementaria del escaneo EPI, forman un espectro de "huella digital". La búsqueda en bibliotecas y su verificación, sobrepasan efectivamente los desafíos tradicionales en la espectrometría de masas y aumentan la precisión en las pruebas y análisis realizados.

El siguiente método fue desarrollado en la plataforma QTRAP para detectar los 68 productos para la salud en las Directrices Nacionales de implementación de la supervisión y muestreo de inocuidad alimentaria de 2017. También incluye una biblioteca secundaria para ayudar a los usuarios a buscar, identificar y mejorar la eficiencia en el monitoreo y el análisis. Este protocolo de monitoreo incluye estas ventajas:

1. Cubriendo todos los tipos de farmacos, este método incluye todos los aditivos de farmacos para productos de salud que deben ser detectados por directrices nacionales de la

implementación de muestreo y supervisión de inocuidad alimentaria de 2017.

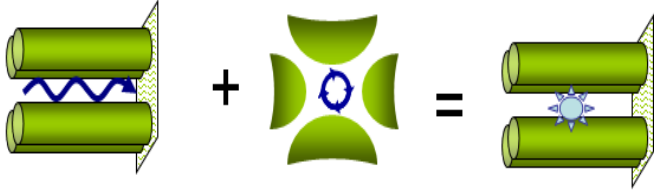
2. Con una sola inyección de muestra, y realizando escaneos en modo positivo y negativo simultáneamente, es rápido y sencillo.
3. Este método incluye preprocesamiento de muestras, datos de pares de iones MRM, métodos de instrumentación y bibliotecas de búsqueda secundarias. La solución integral QTRAP incluye la ventaja de la validación cuantitativa y cualitativa simultánea con una sola inyección de muestra.
4. La solución integral QTRAP satisface las necesidades de múltiples usuarios; en uso, mejora la eficiencia del trabajo y ahorra tiempo.
5. Las bases de datos de búsqueda secundarias tienen espectros de fragmentos generados a partir de energías de colisión alta, media, baja y combinada. Contienen una gran cantidad de información de fragmentos y excluyen efectivamente los falsos positivos.

### Proceso experimental

1. La espectrometría de masas integrada con QTRAP implica una inyección de muestra para cuantificación y calificación simultáneas. Cuando se detecta la "huella digital" de un "aditivo ilegal", también se puede obtener información sobre el contenido, así como datos de validación cuantitativa y cualitativa. Esto proporciona un flujo de trabajo novedoso de análisis.

**Espectrometría de masas con QTRAP® implica sola inyección de muestra para cuantificación y calificación simultáneas.**

### serie QTRAP



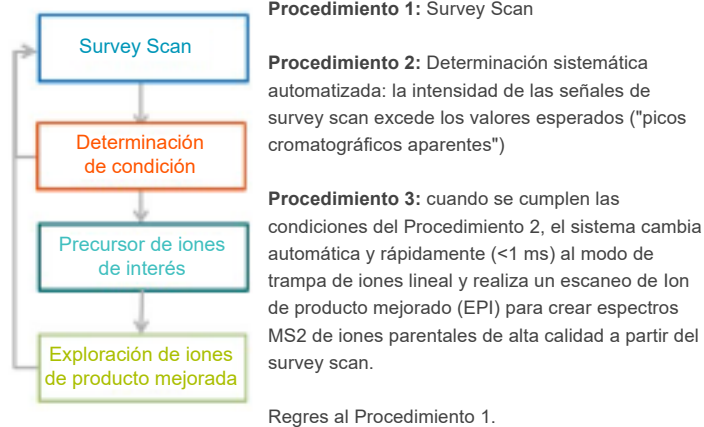
Triple cuadrupolo cumple el requisito legal internacional para dos pares de MRM y MRM Ratio

Trampa de iones Puede almacenar iones, aumentar las cantidades de iones. El espectro mejorado satisface la necesidad de validación.

QTRAP La calificación y cuantificación simultáneas excluyen falsos positivos

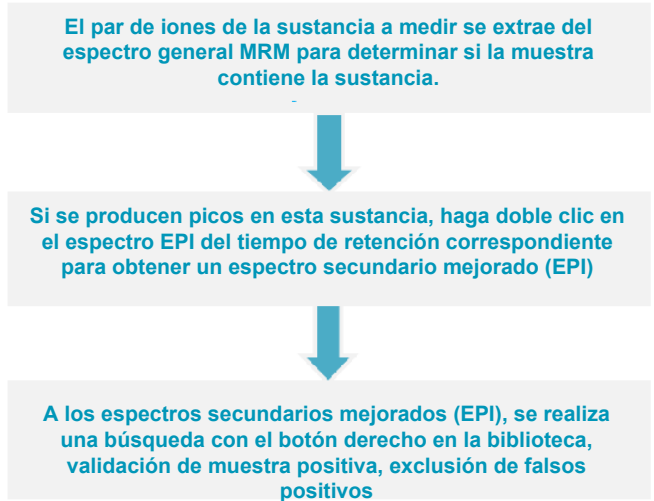
- El exclusivo flujo de trabajo MRM-IDA-EPI de QTRAP es la solución necesaria para identificar fármacos.

### Principio IDA activado por MRM



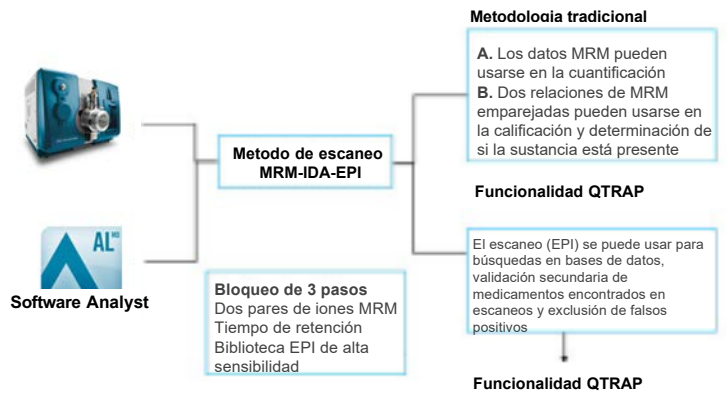
- Utilizando la búsqueda en la biblioteca, con coincidencia positiva e inversa, determina el grado general de coincidencia. Elimina eficientemente los resultados falsos positivos.

### Diagrama de flujo de búsqueda en la biblioteca



### El screening como flujo de trabajo en el uso del espectrómetro de masas QTRAP.

QTRAP screening, Flujo de trabajo-- Software Analyst + base de datos



## Condiciones de la fase líquida

Columna Cromatográfica:

Phenomenex Kinetex C18, 2.6u, 50x2.1mm

Fase móvil:

A: Acetonitrilo

B: solución acuosa de 5 mmol / L de acetato de amonio

La elución en gradiente se realizó como se muestra a continuación:

Tiempo (min)	A%	B%
0	90	10
10.0	10	90
12.0	10	90
12.1	90	10
15.0	90	10

Caudal: 250 µ L / min ; Temperatura de columna: 40 °C

Cantidad inyectada: 10 µL

## Método de espectrometría de masas.

SCIEX QTRAP 4500 Triple Cuadrupolo con trampa iones

Lineal

Metodo de escaneo: MRM full scanning mode

Exploración simultánea positiva y negativa en modo MRM programado

Fuente de iones: fuente Turbo V™ ESI

## Parámetros de espectrometría de masas

Parámetros de la fuente de iones ESI:

Cortina de aire de gas CUR: 30psi;

Gas de colisión CAD: Alto

Voltaje de IS: 5500V/ -4500V

Temperatura de la fuente de iones: 550 °C

Gas de ionización GAS1: 55psi.

Gas auxiliar GAS2: 55psi.

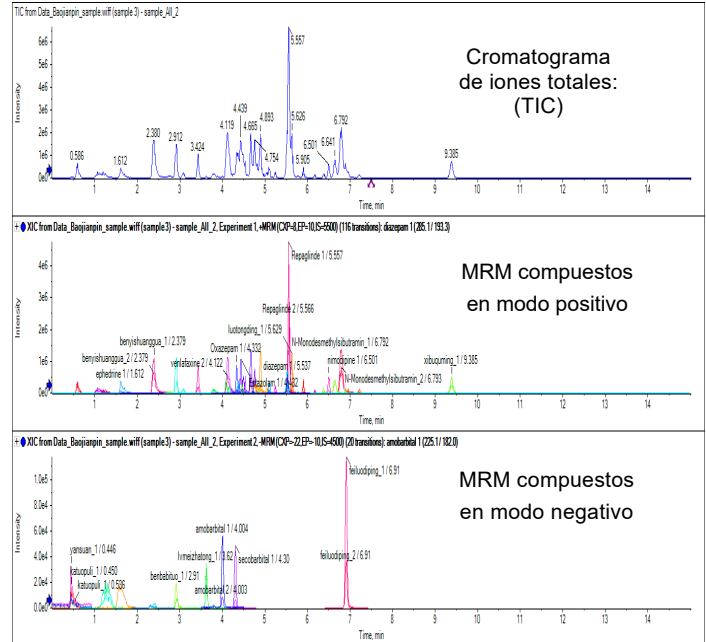
Energía de colisión: 35 ± 15V

Ventana de detección de MRM: 60 segundos

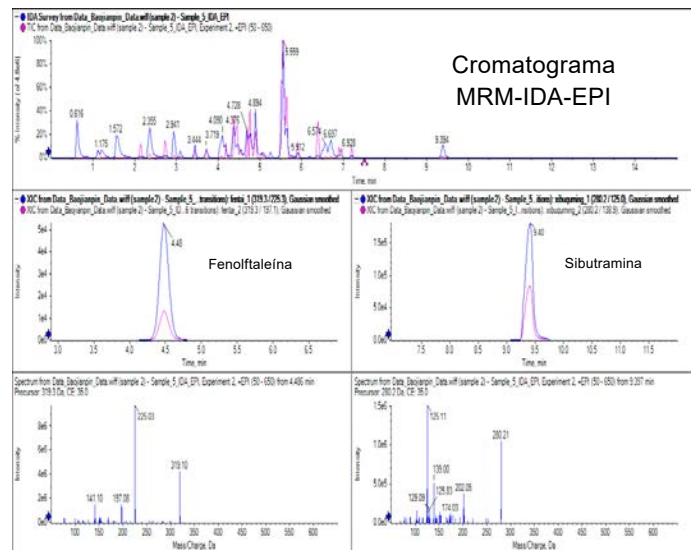
Tiempo de escaneo objetivo: 0.25 segundos

## Resultados experimentales

Inyección de una muestra de 10 ppb de mezcla de fármacos, exploración simultánea en modo positivo y negativo. Extraer cromatogramas de iones de la siguiente manera:



El cromatograma de iones extraídos con compuestos MRM y el cromatograma EPI son los siguientes:



## Escaneo mejorado de Iones Producto (EPI)

### Base de Datos

Este protocolo experimental estableció simultáneamente una base de datos del Escaneo Mejorado de Iones Producto (EPI) de 68 fármacos. Esta base de datos incluye espectros de energía baja, media, alta y combinada con grandes cantidades de información de fragmentos y validación integral.

Compound Name	Formula	Molecular Weight (Da)	CAS Number	Num of Spec.
1 Nor-acetildenafil	C24H32N	452.2000	949091-38-7	4
2 Gimepiride	C24H34N	490.2000	93479-97-1	5
3 Venlafaxine	C17H27N	277.2000	93413-69-5	5
4 Amlodipine	C26H31Cl	566.1000	88150-42-9	4
5 Felodipine	C18H19Cl	383.0000	86189-69-7	4
6 Thioaldenafil	C22H30N	490.1000	856190-47-1	4
7 Lorazepam	C15H10Cl	320.0000	846-49-1	5
8 Phenformin hydrochl	C10H16Cl	241.1000	834-28-6	5
9 Acetildenafil	C25H34N	466.2000	831217-01-7	4
10 Chlormezanone	C11H12Cl	273.0000	80-77-3	4
11 Simvastatin	C25H38O	418.2000	79902-63-9	5
12 Phenolphthalein	C20H14O	318.0000	77-09-8	4
13 Secobarbital	C12H18N	238.1000	76-73-3	4
14 Lovastatin	C24H36O	404.2000	75330-75-5	5
15 Melatonin	C13H16N	232.1000	73-31-4	5
16 Nimodipine	C21H26N	418.1000	66085-59-4	5
17 Homo Sildenafil	C23H32N	488.2000	642928-07-2	4

Total: 68 records in: (default)

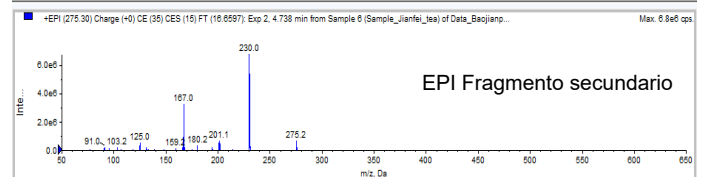
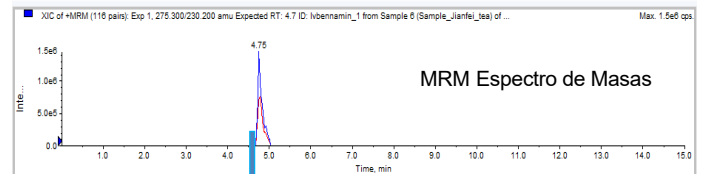
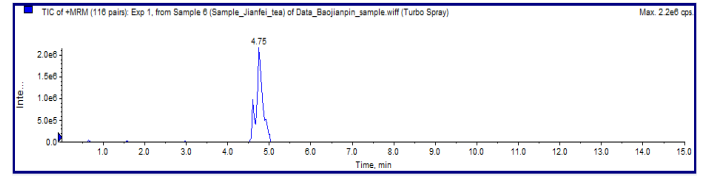
## Resultados en la Detección de Muestras:

Preprocesamiento: las muestras de té para bajar de peso se toman directamente después de remojarlas.

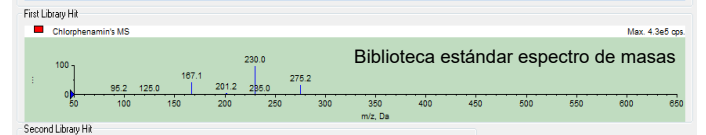
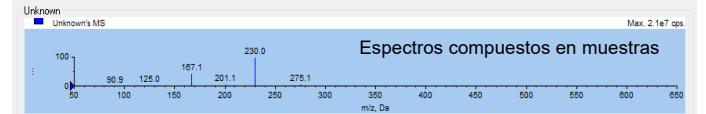
Cápsulas y tabletas: eliminar 10 mg del contenido de la cápsula (o moler las tabletas hasta obtener un polvo fino), Ultrasonicar con 10 mL de metanol, centrifugar y retirar el sobrenadante directamente como muestra.

Se ha encontrado clorfenamina en algunas muestras de té para bajar de peso. Las búsquedas en la biblioteca con el botón derecho basadas en resultados de coincidencia positiva e inversa han verificado la presencia de clorfenamina. La clorfenamina es un medicamento utilizado principalmente para el alivio rápido de alergias.

Se ha encontrado clorfenamina en algunas muestras de té para bajar de peso como se muestra a continuación:



Subtract Help Print View Manager Close

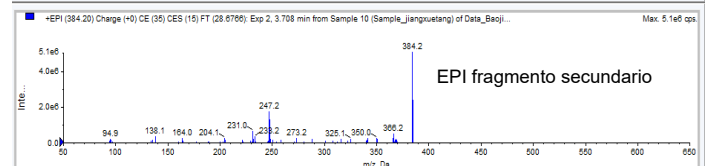
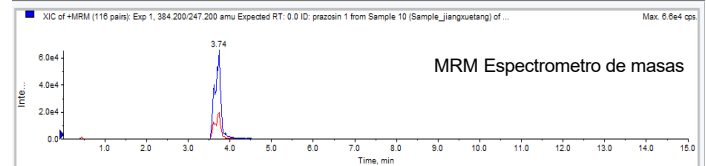
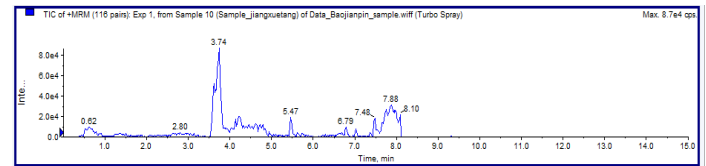


Positiva, coincidencia inversa Pureza 85%

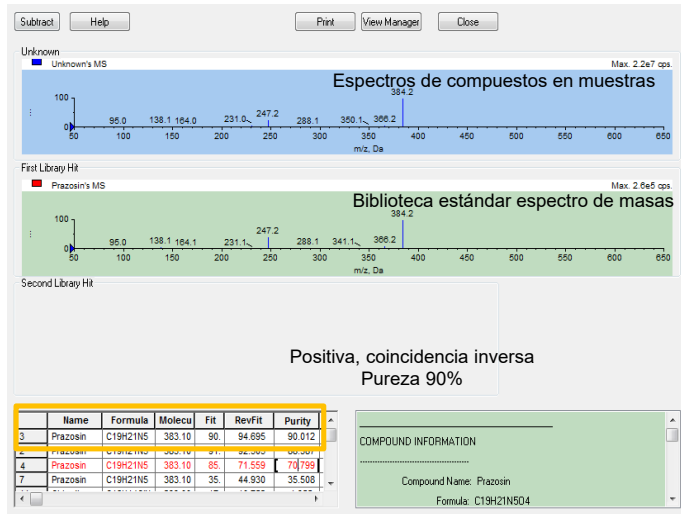
Name	Formula	Molecula	Fit	RevFit	Purity
5 Chlorphenamin	C16H19CN	274.1000	96.927	89.075	85.579
2 Chlorphenamin	C16H19CN	274.1000	95.062	66.886	64.696
1 Clonidine hydro	CSH10CN	264.9000	97.888	63.533	62.191

Compound Name: Chlorphenamin  
Formula: C16H19CN2

La prazosina se ha detectado en cápsulas reductoras de azúcar en la sangre como se muestra:



La búsqueda con el botón derecho en la biblioteca basada en resultados de coincidencia positiva e inversa han verificado la presencia de prazosina. Es un medicamento recetado que se usa principalmente para la presión arterial alta y puede causar desmayos, mareos, dolor de cabeza y otras reacciones secundarias adversas.



## Conclusiones

El espectrómetro de masas SCIEX QTRAP utiliza una sola inyección de muestra para completar tanto la evaluación cualitativa como la cuantificación.

La sensibilidad espectral secundaria del EPI es al menos 500 veces mayor que la del escaneo MRM tradicional. Los espectros de alta, baja, media, alta y energía combinada de gran sensibilidad por tener más fragmentos y compensan el efecto tradicional de pérdida de calidad cuando se utiliza una trampa de iones, por lo que los fragmentos terminales de baja masa son abundantes. Los espectros secundarios de alta sensibilidad mejorados con EPI ayudan efectivamente a validar las detecciones de puntos de baja concentración de matrices complejas, que son propensas a falsos positivos. Esto hace que los resultados sean más precisos y confiables. El espectrómetro de masas con trampa de iones de triple cuadrupolo genera un modo exclusivo de escaneo MRM-IDA-EPI propio de la plataforma QTRAP, es un método eficaz y completo para resolver falsos positivos y validar detecciones de drogas.

Este método es una solución integral basada en la plataforma SCIEX QTRAP para monitorear 68 productos de salud en las Directrices de implementación de muestreo y supervisión nacional de seguridad alimentaria de 2017. Este protocolo incluye preprocesamiento de muestras, cromatografía líquida-espectrometría de masas y bibliotecas de validación secundaria. Es conveniente y rápido de usar.

## Parámetros MRM en modo positivo para los compuestos químicos:

No.	Q1	Q3	RT	ID	DP	EP	CE	CXP
1	285.1	193.3	5.55	Diazepam 1	80	10	45	8
	285.1	154.1	5.55	Diazepam 2	80	10	45	8
2	287.2	241.2	4.33	Oxazepam 1	50	10	31	8
	287.2	269.3	4.33	Oxazepam 2	50	10	31	8
3	321.1	275.1	4.48	Lorazepam 1	60	10	30	8
	321.1	303.1	4.48	Lorazepam 2	60	10	30	8
4	295.2	267.3	4.45	Estazolam 1	70	10	34	8
	295.2	205.2	4.45	Estazolam 2	70	10	34	8
5	309.1	281.1	4.66	Alprazolam 1	80	10	33	8
	309.1	274.2	4.66	Alprazolam 2	80	10	33	8
6	343.2	308.2	4.76	Triazolam 1	80	10	36	8
	343.2	315.2	4.76	Triazolam 2	80	10	36	8
7	316.2	270.2	4.54	Clonazepam 1	75	10	36	8
	316.2	214.1	4.54	Clonazepam 2	75	10	49	8
8	267.2	145.2	1.04	Atenolol 1	60	10	38	8
	267.2	190.3	1.04	Atenolol 2	60	10	26	8
9	278.3	58.1	4.04	Venlafaxina 1	40	10	40	8
	278.3	259.9	4.04	Venlafaxina 2	40	10	17	8
10	347.3	315.2	5.25	Nifedipina 1	60	10	12	8
	347.3	271.4	5.25	Nifedipina 2	60	10	16	8
11	361.3	315.1	6.17	Nitrendipina 1	80	10	13	8
	361.3	329.2	6.17	Nitrendipina 2	80	10	20	8
12	419	343.1	6.51	Nimodipina 1	60	10	13	8
	419	359.1	6.51	Nimodipina 2	60	10	22	8
13	232.2	159.3	4.33	Fenflutamina 1	20	10	32	8
	232.2	187.3	4.33	Fenflutamina 2	20	10	20	8
14	446.2	321.2	3.43	Glipizida 1	85	10	20	8
	446.2	103	3.43	Glipizida 2	85	10	62	8
15	453.3	230.2	5.56	Repaglinda 1	100	10	38	8
	453.3	162	5.56	Repaglinda 2	100	10	27	8
16	367.1	170.2	4.39	Glibornurida 1	82	10	24	8
	367.1	152.2	4.39	Glibornurida 2	82	10	27	8
17	206	60.2	2.36	Clorhidrato de fenformina 1	80	10	31	8
	206	105	2.36	Clorhidrato de fenformina 2	80	10	36	8
18	357.4	193	5.66	Clorhidrato de pioglitazona 1	108	10	38	8
	357.4	165	5.66	Clorhidrato de pioglitazona 2	108	10	34	8
19	266	125	6.7	N-monodesmetilsibutramina 1	62	10	32	8

	266	138.9	6.7	N-monodesmetilsibutramina 2	62	10	20	8
20	158.1	60.2	1.18	Clorhidrato de butil-biguanida 1	75	10	23	8
	158.1	116.1	1.18	Clorhidrato de butil-biguanida 2	75	10	23	8
21	130.3	60.2	0.58	Clorhidrato de metformina 1	45	10	20	8
	130.3	71.2	0.58	Clorhidrato de metformina 2	45	10	30	8
22	489.2	312.3	5.56	Vardenafilo 1	130	10	53	8
	489.2	151	5.56	Vardenafilo 2	130	10	53	8
23	489.2	72.3	5.93	Homo sildenafil 1	130	10	90	8
	489.2	113.3	5.93	Homo sildenafil 2	130	10	41	8
24	467.4	111.1	4.75	Acetildenafil 1	130	10	42	8
	467.4	127.1	4.75	Acetildenafil 2	130	10	42	8
25	505.3	113.3	7.2	Tioildenafil 1	115	10	44	8
	505.3	327.1	7.2	Tioildenafil 2	115	10	41	8
26	609.4	195.1	6.93	Reserpina 1	170	10	52	8
	609.4	397.2	6.93	Reserpina 2	170	10	38	8
27	355.9	192	5.64	Tetrahidropalmatina 1	115	10	39	8
	355.9	165	5.64	Tetrahidropalmatina 2	115	10	36	8
28	358.4	135.1	4.88	Maleato de rosiglitazona 1	90	10	36	8
	358.4	107.1	4.88	Maleato de rosiglitazona 2	90	10	51	8
29	275.3	230.2	4.68	Clorfenamina 1	60	10	24	8
	275.3	167	4.68	Clorfenamina 2	60	10	51	8
30	453.2	113.3	4.74	Noracetildenafil 1	130	10	44	8
	453.2	297.3	4.74	Noracetildenafil 2	130	10	53	8
31	460.3	283.1	6.9	Norneosildenafil 1	105	10	48	8
	460.3	299.3	6.9	Norneosildenafil 2	105	10	47	8
32	505.3	99.2	4.83	Hidroxi homosildenafil 1	108	10	61	8
	505.3	299.2	4.83	Hidroxi homosildenafil 2	108	10	56	8
33	330.2	181.1	2.72	Sinomenina 1	106	10	46	8
	330.2	239	2.72	Sinomenina 2	106	10	34	8
34	252.2	125	6.55	N, N-didesmetilsibutramina 1	50	10	30	8
	252.2	139	6.55	N, N-didesmetilsibutramina 2	50	10	16	8
35	460.3	283.3	6.39	Pseudovardenafilo 1	105	10	49	8
	460.3	299.3	6.39	Pseudovardenafilo 2	105	10	52	8
36	280.2	125	9.4	Sibutramina 1	50	10	33	8
	280.2	138.9	9.4	Sibutramina 2	50	10	22	8
37	475.2	100	5.47	Sildenafil 1	130	10	42	8
	475.2	283.1	5.47	Sildenafil 2	130	10	53	8
38	389.3	245	4.1	Zopiclona 1	62	10	23	8
	389.3	217	4.1	Zopiclona 2	62	10	44	8
39	390.1	268.2	4.72	Tadalafilo 1	100	10	20	8

	390.1	169.2	4.72	Tadalafilo 2	100	10	52	8
40	409.3	238	5.41	Amlodipino 1	116	10	16	8
	409.3	294.2	5.41	Amlodipino 2	116	10	15	8
41	319.3	225.3	4.46	Fenoltaleína 1	90	10	29	8
	319.3	197.1	4.46	Fenoltaleína 2	90	10	41	8
42	528.6	403.2	5.76	Gliquidona 1	98	10	19	8
	528.6	386.3	5.76	Gliquidona 2	98	10	31	8
43	324	110	3.72	Gliclazida 1	95	10	28	8
	324	127.1	3.72	Gliclazida 2	95	10	30	8
44	419.5	199.2	7.78	Simvastatina 1	90	10	18	8
	419.5	243.2	7.78	Simvastatina 2	90	10	19	8
45	306.2	236.2	4.15	Zaleplon 1	96	10	36	8
	306.2	264.2	4.15	Zaleplon 2	96	10	30	8
46	496.5	371.2	4.85	Glibenclamida 1	77	10	22	8
	496.5	171.2	4.85	Glibenclamida 2	77	10	38	8
47	405.5	199.3	7.32	Lovastatina 1	79	10	19	8
	405.5	285.3	7.32	Lovastatina 2	79	10	15	8
48	389.5	240	6.72	Nisoldipina 1	73	10	35	8
	389.5	194.9	6.72	Nisoldipina 2	73	10	30	8
49	230	160	2.1	Clorhidrato de clonidina 1	80	10	47	8
	230	145	2.1	Clorhidrato de clonidina 2	80	10	51	8
50	233.3	174.1	2.92	Melatonina 1	68	10	18	8
	233.3	158.9	2.92	Melatonina 2	68	10	34	8
51	271.3	155.2	3.07	Tolbutamida 1	71	10	25	8
	271.3	74.1	3.07	Tolbutamida 2	71	10	24	8
52	391.2	169	4.25	Amino tadalafilo 1	104	10	45	8
	391.2	268.9	4.25	Amino tadalafilo 2	104	10	21	8
53	166.1	148.1	1.55	Efedrina 1	40	10	18	8
	166.1	133.1	1.55	Efedrina 2	40	10	26	8
54	491.3	125.9	5.08	Glimepirida 1	50	10	35	8
	491.3	352.1	5.08	Glimepirida 2	50	10	35	8
55	300	283.1	4.6	Clordiazepóxido 1	80	10	25	8
	300	227.1	4.6	Clordiazepóxido 2	80	10	25	8
56	326.2	291.4	5.52	Maleato de midazolam 1	65	10	37	8
	326.2	244.2	5.52	Maleato de midazolam 2	65	10	35	8
57	282.2	236.2	4.38	Nitrazepam 1	70	10	32	8
	282.2	180.2	4.38	Nitrazepam 2	70	10	52	8
58	384.2	247.2	3.74	Prazosina 1	60	10	39	8
	384.2	138.2	3.74	Prazosina 2	60	10	43	8



## Parámetros para compuestos Aniónicos:

No.	Q1	Q3	RT	ID	DP	EP	CE	CXP
59	183.1	140	1.48	Barbital 1	-50	-10	-16	-22
	183.1	95.9	1.48	Barbital 2	-50	-10	-20	-22
60	122.2	77.8	0.43	Ácido nicotínico 1	-45	-10	-16	-22
	122.2	122.2	0.43	Ácido nicotínico 2	-45	-10	-10	-22
61	230.9	144.2	2.88	Fenobarbital 1	-57	-10	-22	-22
	230.9	85	2.88	Fenobarbital 2	-57	-10	-16	-22
62	225.1	182	4	Amobarbital 1	-30	-10	-17	-22
	225.1	85	4	Amobarbital 2	-30	-10	-19	-22
63	237.1	194	4.29	Secobarbital 1	-40	-10	-17	-22
	237.1	85	4.29	Secobarbital 2	-40	-10	-17	-22
64	295.9	268.9	1.16	Hidroclorotiazida 1	-101	-10	-26	-22
	295.9	204.9	1.16	Hidroclorotiazida 2	-101	-10	-32	-22
65	329	204.9	2.38	Furosemida 1	-109	-10	-26	-22
	329	284.9	2.38	Furosemida 2	-109	-10	-21	-22
66	382.1	144.8	6.92	Felodipina 1	-69	-10	-14	-22
	382.1	236	6.92	Felodipina 2	-69	-10	-20	-22
67	216	182	0.44	Captopril 1	-58	-10	-17	-22
	216	113.8	0.44	Captopril 2	-58	-10	-16	-22
68	271.9	179.8	3.62	Cloromezanona 1	-51	-10	-21	-22
	271.9	208	3.62	Cloromezanona 2	-51	-10	-16	-22

AB Sciex está haciendo negocios como SCIEX

© 2017 AB Sciex. Para uso exclusivo en investigación. No debe utilizarse en los procedimientos de diagnóstico. Las marcas registradas aquí mencionadas son propiedad de AB Sciex Pte. Ltd. o sus respectivos dueños.

AB SCIEX™ se está utilizando bajo licencia.

Número de documento: Related to RUO-MKT-02-6399-A