

可变窗SWATH®采集技术在药包材橡胶塞提取物定性中的应用

Application of Unbiased SWATH® Acquisition in the Qualitative Analysis of Rubber Plug Extract of Drug Packaging Materials

陈金梅, 司丹丹, 龙志敏, 郭立海

Chen Jinmei, Si Dandan, Long Zhimin, Guo Lihai

SCIEX应用支持中心, 中国

SCIEX, China

Key Words: TripleTOF® 5600+ LC-MS/MS System, Unbiased SWATH® Acquisition, Rubber plug, Pharmaceutical packaging materials

药包材系指药品企业生产的药品和医疗机构配制的制剂所使用的直接与药品接触的包装材料和容器。作为药品的一部分, 药包材本身的质量、安全性、使用性能以及药包材与药物之间的相容性对药品质量有着十分重要的影响^[1]。化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)中明确指出要重点对制剂的降解产物进行研究, 包括原料药的降解产物或者原料药与辅料和/或内包材的反应产物。橡胶材料作为药包材中重要一类, 主要用于制造药品包装容器的塞、垫片及垫圈, 瓶塞在于药物接触的过程中, 橡胶中的杂质及添加剂会迁移到瓶塞表面或被药物抽提出来, 污染或破坏药物, 降低药效^[2]。因此, 采用快速高效针对橡胶提取物筛查手段, 控制杂质及添加剂种类, 对保障药品安全具有十分重要的现实意义。本文使用TripleTOF® 5600+ 系统可变窗SWATH®采集技术结合包材高分辨二级谱库, 可以快速对橡胶提取物进行准确鉴定。

仪器设备

SCIEX ExionLC™系统+TripleTOF® 5600+系统



样品前处理

依照药包材规定的提取溶剂和温度对胶塞进行提取, 溶剂作为空白与提取液一同进样分析。

液相方法

色谱柱: Phenomenex F5 2.6 μm, 100 × 3.0 mm

流速: 0.4 mL/min

柱温: 40 °C

流动相: 正离子模式: A: 水 (含0.1%甲酸, 2 mM甲酸铵)

B: 甲醇

负离子模式: A: 水 (含0.01%氨水)

B: 甲醇

表1. 液相梯度。

Time(min)	A.Conc(%)	B.Conc(%)
0.00	95	5
5.00	35	65
18.00	1	99
21.00	1	99
21.10	95	5
25.00	95	5

质谱方法

CDS自动校正系统

离子源: DuoSpray™ Turbo V离子源 (ESI+/-)

扫描模式：可变窗SWATH®数据采集模式

扫描范围：m/z 50-1800

离子源参数：

ISVF电压：5500V/-4500 V 气帘气 CUR: 35 psi

雾化气 GS1: 50 psi 辅助气 GS2: 55 psi

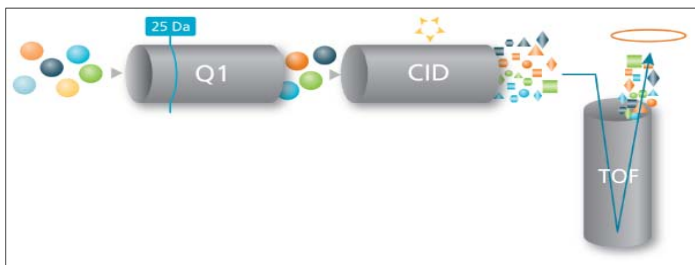
碰撞气 CAD: 8 源温度：550 °C

DP电压：± 80 V 碰撞能量：± 35 ± 15 V

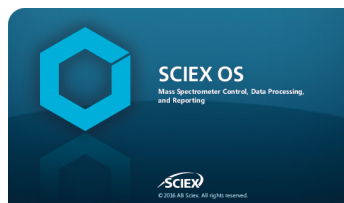
实验思路

本实验采用可变窗SWATH®数据采集模式，一针进样获得全面、有效的高分辨一级和二级质谱信息，数据处理应用SCIEX OS软件结合含有类别大于20种，近1000个化合物包材高分辨二级谱库，分别采用靶向和非靶向流程完成成分分析，鉴定实验流程图如图1所示。

1. 可变窗SWATH®数据采集，得到高质量的一级和二级质谱数据



2. SCIEX OS软件自动解卷积，通过靶向检索本地数据库和非靶向链接ChemSpider鉴定化学成分



3. 得到通过二级质谱数据鉴定的准确结果

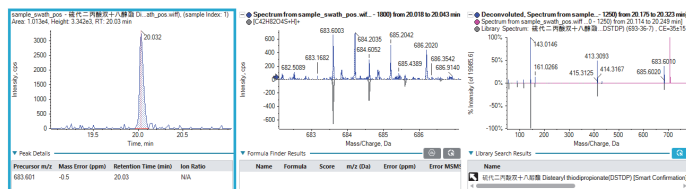


图1. 胶塞中成分鉴定实验流程图。

实验结果

采用SCIEX OS软件两个处理流程：靶向检索包材高分辨二级谱库和非靶向链接ChemSpider数据库鉴定分析胶塞中提取物成分，共鉴定出165个化合物，多为聚合物、增塑剂、抗氧化剂等，提取物和空白中共有20个化合物，部分鉴定结果列表见表2。

1. 靶向检索包材高分辨二级谱库

使用软件导入包材高分辨二级谱库化合物列表进行峰提取和数据库匹配，SCIEX OS软件可以自动完成解卷积，即使响应很低的化合物依旧可以获得高质量的二级。通过一级质量准确度，二级质量准确度，保留时间，同位素丰度，二级谱库匹配得分五个维度给出可靠的鉴定结果，结果如图2所示，可根据不同需求对结果进行筛选，从而大大节省对分析结果的验证时间，提高数据处理效率。

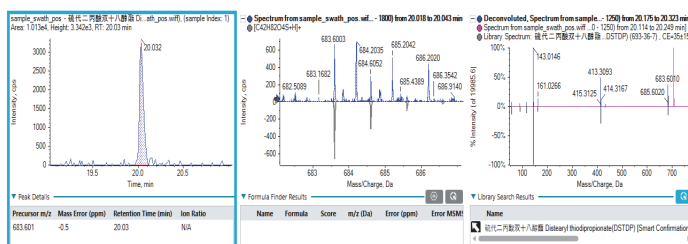


图2. 数据库匹配图谱。

2. 非靶向数据处理链接ChemSpider数据库

使用非靶向数据处理流程应用SCIEX OS软件自动提取样品和空白中差异较大的色谱峰，根据一级质谱数据的精确质量和同位素比例自动拟合分子式组成，根据拟合结果链接ChemSpider数据库检索成分列表，FragmentPanels功能辅助完成结构解析。

表2. 橡胶塞提取物部分化学成分列表。

Component Name	Area	Rt(min)	M/Z	Mass Error	Library Score	Type
Bis(2,4-di-tert-butylphenyl) pentaerythritol diphosphate	1.08E+05	14.41	637.305	-4.6	100	other
Antioxidant 168	4.08E+04	18.19	647.459	-1.0	100	antioxidant
Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate	2.08E+05	17.77	663.454	-3.0	99.8	antioxidant
Glyceryl monopalmitate	1.22E+06	12.92	348.311	-0.8	99.5	Plasticizer
PEG4-(CH2)11-CH3	4.56E+06	11.32	380.337	-0.4	99.4	polymer
PEG4-(CH2)13-CH3	3.27E+05	13.43	408.368	-1.5	99.1	polymer
3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldehyde	4.69E+06	9.46	235.169	0.0	98.7	other
PEG12-(CH2)15-CH3	5.89E+04	15.08	788.609	-3.2	98.7	polymer
PEG3-(CH2)11-CH3	3.28E+06	11.22	336.311	-0.6	98.6	polymer
PEG6-(CH2)11-CH3	1.09E+07	11.58	468.389	-0.2	98.0	polymer
Nylon 11 n=2	4.26E+05	6.43	367.212	-4.7	98.0	polymer
Hexamethylcyclotrisiloxane	3.92E+04	13.83	223.096	0.5	98.0	Shrinkage treatment
HX-3 1,3,2,4-bis(3,4-Dimethylbenzylidene)sorbitol	1.82E+03	8.36	415.144	-1.3	97.5	Polymer modifier
Oleamide	7.95E+06	12.84	282.279	0.6	97.4	lubricant
N-Ethyl-p-toluenesulfonamide	2.37E+05	5.95	200.074	-0.1	97.2	Plasticizer
Erucamide	3.34E+06	15.15	338.342	-0.5	97.1	Antiadhesive agent
Hexamethylcyclotrisiloxane	4.30E+04	19.5	223.096	-2.0	97.1	crosslinking agent
N,N-Bis(2-hydroxyethyl) dodecylamine	2.57E+05	8.70	274.274	0.1	97.0	other
PEG5	1.00E+05	3.40	256.175	0.5	97.0	polymer
PEG10	6.20E+05	4.88	476.307	-1.0	96.9	polymer
PEG9	6.72E+05	4.67	432.28	0.4	96.6	polymer
PEG3-(CH2)12-CH3	7.95E+06	11.88	350.326	0.1	96.5	polymer
Glyceryl monostearate	4.86E+05	14.23	376.342	-0.6	96.3	Plasticizer
Nylon 66 degradant-387	4.54E+04	10.86	388.254	-1.0	96.1	adhesive
PEG13-(CH2)12-CH3	8.46E+05	12.84	790.589	-1.6	95.8	polymer

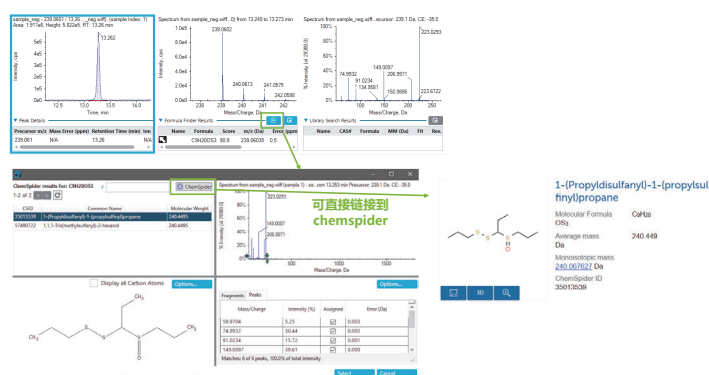


图3. 非靶向数据处理过程。

结论

本实验采用可变窗SWATH®采集技术对药包材橡胶塞提取物化学成分进行鉴定，应用SCIEX OS软件并结合SCIEX 包材高分辨二级谱库快速、准确的鉴定出165个化学成分，SCIEX 包材高分辨二级谱库包括增塑剂、抗氧化剂、硫化剂、荧光剂、光敏剂、紫外稳定剂、全氟类、双酚类、芳香胺、亚硝胺、分散染料等十几大类近千种化合物，可变窗SWATH®采集技术能够保证在有限的时间内采集到全面的有效信息，一针进样同时获得高分辨一级和二级质谱图，SCIEX OS软件自动解卷积功能大大提高了我们鉴定结果的准确性，为药包材杂质控制及添加剂种类提供了很好的解决方案。

参考文献

- [1] 李茂忠, 孙会敏, 谢兰桂, 等. 中国药包材的监管和质量控制[D]. , 2012.
- [2] 周健丘, 梅丹. 药品包装材料对药品质量和安全性的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 27-5.

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。

© 2020 DH Tech. Dev. Pte. Ltd. RUO-MKT-02-11822-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：021-2419-7200
传真：021-2419-7333
官网：sciex.com.cn

广州分公司
广州市天河区珠江西路15号
珠江城1907室
电话：020-8510-0200
传真：020-3876-0835
官方微信：[ABSciex-China](https://www.absciex.com.cn)