

X500R高分辨质谱对聚丙烯输液瓶浸出物的成分鉴定

Composition Identification of Leachable from Polypropylene Infusion Bottle by X500R High Resolution Mass Spectrometry

程龙¹, 聂蕾², 赵祥龙¹, 李立军¹, 郭立海¹

Cheng Long¹, Nie Lei², Zhao Xianglong¹, Li Lijun¹, Guo Lihai¹

¹ SCIEX中国应用支持中心 北京; ²云南省医疗器械检验研究院 云南昆明

¹ SCIEX China, Beijing; ² Yunnan medical device inspection institute, Kunming Yunnan

Key Words: X500R; medicament packing material; polypropylene infusion bottle, leachable

引言

聚丙烯输液瓶输液容器由于质轻、携带方便、交叉污染小等优点,已逐渐取代玻璃瓶、PVC软袋等传统输液包装,成为我国新型包装输液容器的主流方向^[1]。其主要成分为聚丙烯,是一种优质高性能塑料,是高压消毒溶液用的专门材料,在国内外应用比较广泛。然而聚丙烯在常温下是非常不稳定的,在生产过程中要加入一些添加剂如抗氧化剂、除酸剂、阻燃剂、增塑剂等添加剂。这些添加剂在药品包装材料中,可能会与其所包装药品有可能发生相互影响,例如可吸收药品中的有效成分而降低其疗效,也可释出一些有害物质而损害机体组织。因此,应加强药品包装材料的质量控制,根据药品特性正确的选用包装材料,对包装材料相关的药品安全问题需要格外关注。聚丙烯输液瓶是高风险的输液类包装容器,本文重点研究聚丙烯输液瓶中浸出物的成分鉴定。

四极杆飞行时间(QTOF)质谱的灵敏度和选择性鉴定流程正逐步成为包材领域浸出物成分解析日益需求的一项技术。这项技术克服了传统技术面临的许多挑战。SCIEX X500R QTOF高分辨质谱仪,一针进样,强大的信息依赖(IDA)采集功能,获得高分辨的TOF MS和TOF MS/MS图,结合业内领先的最大最全的包材领域高分辨可萃取物和可浸出物(Extractables&Leacheables,缩写为E&L)数据库,软件自动计算理论分子量、同位素分布,并同时和数据库中的MS/MS进行匹配,通过综合得分,能直观、快速、准确地得到聚丙烯输液瓶浸出物的成分鉴定结果。

SCIEX E&L 数据库高分辨数据库涵盖了包材领域需要检测的所

有种类,如:塑化剂、抗氧化剂、抗氧化剂降解产物、硫化剂、全氟化合物、荧光剂、芳香胺、润滑剂、阻燃剂、聚合物等近千种化合物。

本文阐述了X500R QTOF高分辨质谱结合超高效的OS数据处理软件及包材高分辨E&L数据库对聚丙烯输液瓶浸出物成分鉴定分析的工作流程。

该方法的优势如下:

- 1、X500R仪器使用简单,行业领先的耐用性的Turbo V™离子源和Curtain Gas™气帘气接口设计,具有很强的抗污染能力;
- 2、SCIEX OS软件是一款集数据采集、处理并出示报告功能于一体的全新一代智能平台;
- 3、SCIEX OS软件界面直观,易于上手,一键式全自动调谐校正的功能,确保任何水平的分析化合物均可获取高质量和可靠的数据;
- 4、使用SCIEX OS软件,包材浸出物鉴定数据处理流程简便,可快速提取有用的信息,提高效率;
- 5、拥有业内领先的最全最大的带有MS/MS谱图的E&L数据库,确保鉴定结果更加准确、可靠;
- 6、通过使用定制的标记和结果过滤器,能够快速地进行数据浏览和报告。

实验思路:

- 1、先通过TOF MS-IDA-MS/MS模式,可以一针进样,实现同时获得

一级TOF MS及对应的二级MS/MS谱图；

- 通过SCIEX OS软件靶向目标物的筛查流程，确认目标物。二级MS/MS谱图智能搜索包材高分辨E&L数据库，并智能匹配，确保结果的准确性，大大提高工作效率。
- 通过SCIEX OS软件非靶向目标物的鉴定流程，可通过库搜索和完全未知成分ChemSpider搜索相结合的确证方式，尽可能鉴定出更多的成分，流程简便。

e) 进样量：5 μ L。

洗脱梯度如下：总梯度时间20 min

Flow program - Table

Time [min]	Flow [mL/min]	B. Conc [%]	B. Curve
10.00	0.3000	95.0	0
15.00	0.3000	95.0	0
15.01	0.3000	5.0	0

2、质谱方法

扫描方式：TOF-IDA-MS/MS 定性筛查

离子源：ESI+/-

TOF MS：m/z 100-1000

TOF MS/MS：m/z 50-1000

TOF MS was followed by 10 product ion scan

Dynamic background subtraction on (DBS on)

离子源参数：

电压 IS：5500 V/-4500V

源温度 TEM：550 $^{\circ}$ C

气帘气 CUR：30 psi

碰撞气 CAD：Medium

雾化气 GS1：55 psi

辅助气 GS2：60 psi

3、快速样品前处理

用15%乙醇对聚丙烯输液瓶的瓶盖、瓶身两个部位按照包材指导原则分别进行了提取，待LC-MS/MS上机测定。

采集的数据离子流图：

- 正离子和负离子模式下的BPC图：

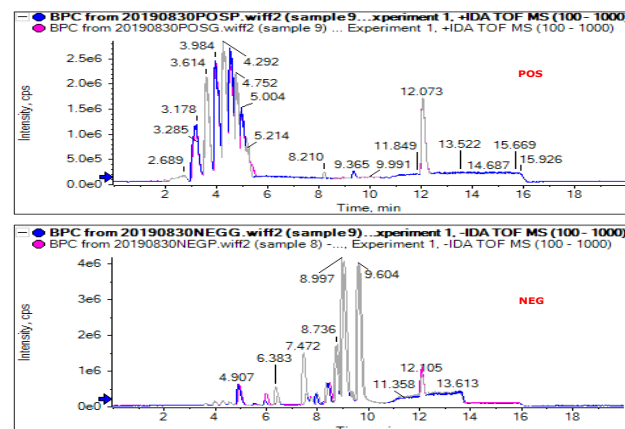


图2. 聚丙烯输液瓶浸出物的正、负离子采集BPC图。

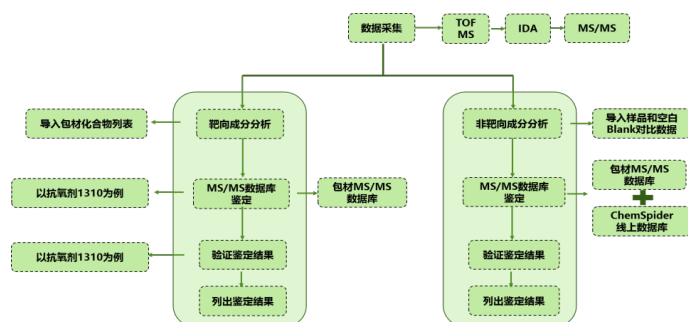


图1. SCIEX包材领域成分靶向鉴定与非靶向鉴定工作流程。

液质检测平台：SCIEX ExionLC™ 液相 + SCIEX X500R QTOF全新一代高分辨质谱系统



全新平台——突破性的串联高分辨质谱平台

实验方法

1、色谱条件

- 色谱柱：Kinetex C18 100 \times 2.1 mm 2.6 μ m，或性能相当者。
- 流动相：ESI+：A为0.1%甲酸水溶液，B为甲醇
ESI-：A为0.02%氨水溶液，B为甲醇
- 流速：300 μ L/min。
- 柱温：40 $^{\circ}$ C。

简便的包材浸出物成分鉴定流程:

1、目标成分鉴定流程

由SCIEX OS软件的Analytics数据处理选项，编辑高分辨数据处理方法。采用靶向成分分析方法，可以导入数据库已有或拷贝已知包材成分化合物到Components选项中，包括名称和分子组成，如图3所示。

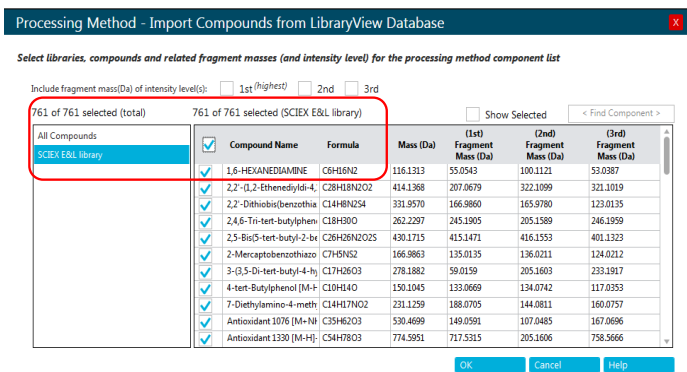
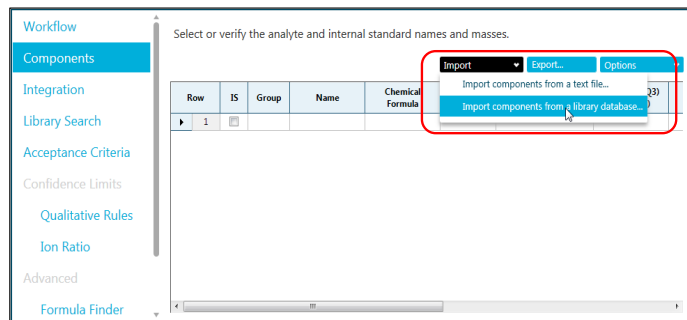


图3. SCIEX E&L 数据库高分辨数据库直接导入。

同时，选择需要搜索的数据库（本实验中使用的数据库为SCIEX E&L 数据库）及对置信度进行设置，如图4。

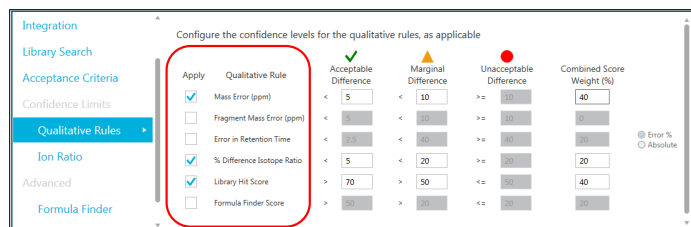
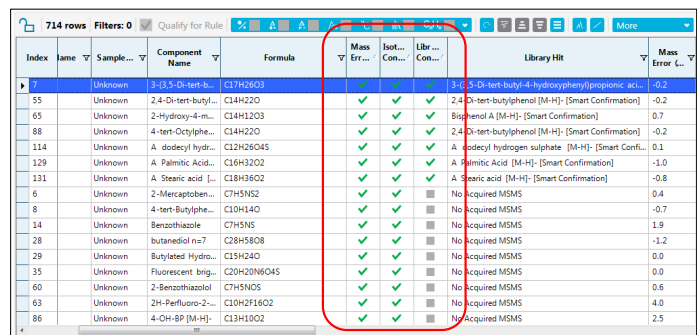


图4. OS软件中置信度的设置。

置信区间主要用于成分鉴定和确证，包括理论质量数、同位素分布、保留时间（如没有该信息，可忽略）、谱库中MS/MS质谱图匹配，根据设置会计算各自得分，结果列表中会根据四个参数的权重给出综合得分。

2. 数据处理，查看数据处理结果

聚丙烯在空气中容易氧化降解，因此在生产过程中加入少量的抗氧化剂可以保证聚丙烯原料及其制品在储存期和使用期内化学性质的稳定。抗氧化剂的作用是消除聚丙烯分子链的断裂。用已建好的数据处理方法单独打开需要处理的数据，点击处理，软件会根据已设定好的四个置信度快速给出结果列表，通过“信号灯”能直观获取数据的处理结果，包括与二级谱图的匹配情况，结果一目了然（如图5）。



Index	Name	Sample	Component Name	Formula	Mass Err...	Isot... Con...	Libr... Con...	Library Hit	Mass Error (L)
7	Unknown	3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoic acid	C17H26O3		✓	✓	✓	3-C-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanoic acid	-0.2
55	Unknown	2,4-Di-tert-butylphenol	C14H22O		✓	✓	✓	2,4-Di-tert-butylphenol (M-H) [Smart Confirmation]	0.7
65	Unknown	2-Hydroxy-4-methylphenol	C14H22O		✓	✓	✓	Bisphenol A (M-H) [Smart Confirmation]	-0.2
88	Unknown	4-tert-Octylphenol	C14H22O		✓	✓	✓	2,4-Di-tert-butylphenol (M-H) [Smart Confirmation]	-0.2
114	Unknown	A, didecyl hydrogen sulphate	C12H26O4S		✓	✓	✓	A, didecyl hydrogen sulphate (M-H) [Smart Confirmation]	0.1
129	Unknown	A, Palmitic Acid	C16H32O2		✓	✓	✓	A, Palmitic Acid (M-H) [Smart Confirmation]	-1.0
131	Unknown	A, Stearic acid	C18H36O2		✓	✓	✓	A, Stearic acid (M-H) [Smart Confirmation]	-0.8
6	Unknown	2-Mercaptothiazolo[5,4-c]pyridine	C7H5NS2		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	0.4
8	Unknown	4-tert-Butylphenol	C10H14O		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	-0.7
14	Unknown	Benzothiazole	C7H5NS		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	1.9
28	Unknown	butanediol n=7	C28H58O8		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	-1.2
29	Unknown	Butylated Hydroxytoluene	C15H24O		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	0.0
35	Unknown	Fluorescent brightener 28	C20H20N6O4S		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	0.0
60	Unknown	2-Benzothiazolone	C7H5NSO		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	0.6
63	Unknown	2H-Perfluoro-2-ethyl-1,1-difluoroethane	C10H2F16O2		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	4.0
86	Unknown	4-OH-BP (M-H)	C13H10O2		✓	✓	✗	No Acquired MS/MS	2.5

图5. OS软件数据结果“红绿灯”智能显示。

鉴定结果以抗氧化剂1310为例，抗氧化剂1310(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基丙酸)是抗氧化剂1010(四[β-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)季戊四醇酯]的降解产物。其中A图展示的为提取离子流色谱图，保留时间对化合物的确证有作用；B图展示的为所测到的质量数与同位素分布图，实际测得值与理论值两者匹配较好。C图展示的是MS/MS谱库匹配结果的镜像图，上面蓝色部分为浸出物采集所得到的MS/MS图，下面灰色部分为E&L数据库的MS/MS图，结果对比清晰，同时右下角显示搜库结果，综合得分在95分以上，库匹配结果较好。如图6所示。

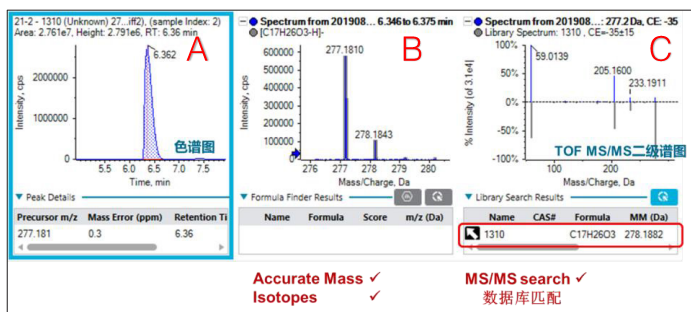


图6. 抗氧化剂1310鉴定结果。

在非靶向鉴定时，可以设置浸出物与空白溶剂进行对照数据处理，自动搜索更多化合物。同时，可以与靶向鉴定的结果进行相互对比验证。SCIEX OS软件还可以直接关联ChemSpider数据库，依托强大的网络数据库为保障。如图7。

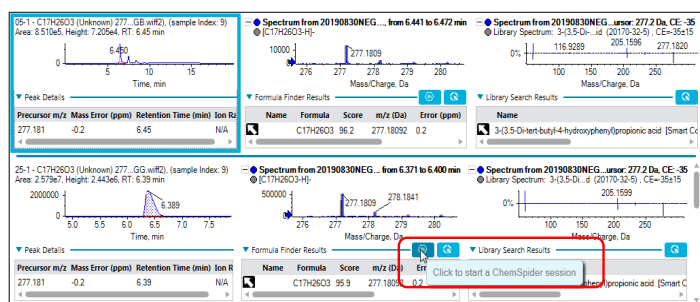


图7. SCIEX OS软件可以直接关联ChemSpider数据库。

3. 鉴定结果确证

聚丙烯输液瓶浸出物在ESI负离子模式下一级质谱图中，对抗氧化剂1310进行结构解析。运用SCIEX OS软件强大的Fragment Pane功能，帮助我们进行碎片解析，其所有的二级碎片都可以得到合理的解释，匹配度达到100%。如图8所示。

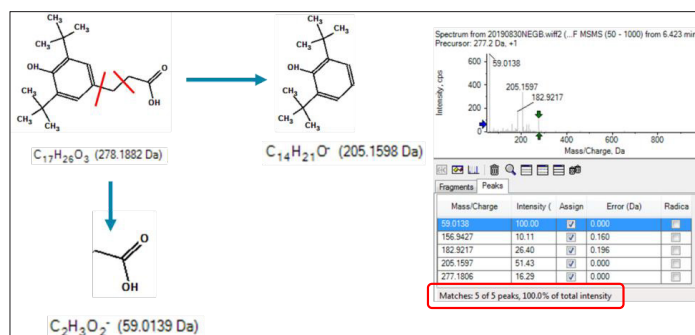


图8. 抗氧化剂1310二级碎片匹配以及裂解过程。

结论：

运用全新的高分辨质谱X500R QTOF系列及强大的OS系统软件，一次进样，获取到聚丙烯输液瓶浸出物的高分辨一级MS、二级MS/MS所有信息，结合SCIEX高分辨专业的E&L数据库，自动获取数据库匹配得分。实现简单、快速的对聚丙烯输液瓶浸出物的成分鉴定。在正离子模式下共鉴定成分共14种，负离子模式下鉴定出成分有5种，综合得分都在80分以上。其中有抗氧化剂、抗静电的乳化剂、润滑剂等，比如PEG聚乙二醇，具有优良的润滑性、保湿性、分散性，常用于粘接剂、抗静电剂及柔软剂等。成分鉴定结果如下：

Component Name	Formula	Found at Mass	RT (min)	Adduct/charge	Mass Error (ppm)
抗氧化剂1310	C ₁₇ H ₂₆ O ₃	277.1809	6.39	[M-H]-	-0.2
2,4-二叔丁基苯酚	C ₁₄ H ₂₂ O	205.1598	9.73	[M-H]-	0.3
硫酸月桂基酯	C ₁₂ H ₂₆ O ₄ S	265.1479	7.95	[M-H]-	0
棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	255.2327	9	[M-H]-	-0.9
硬脂酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	283.264	9.61	[M-H]-	-0.9
DMDBS	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	415.2115	8.53	[M+H]+	0.1
(Z)-11-二十烯酰胺	C ₂₀ H ₃₉ NO	310.3107	11.45	[M+H]+	0.8
芥酸酰胺	C ₂₂ H ₄₃ NO	338.3414	12.08	[M+H]+	-1
N-月桂基二乙醇胺	C ₁₆ H ₃₅ NO ₂	274.2741	8.21	[M+H]+	0.2
油酸酰胺	C ₁₈ H ₃₅ NO	282.279	10.96	[M+H]+	-0.4
PEG n=6	C ₁₂ H ₂₆ O ₇	283.1749	3.16	[M+H]+	-0.8
PEG n=7	C ₁₄ H ₃₀ O ₈	327.2014	3.59	[M+H]+	0.2
PEG n=8	C ₁₆ H ₃₄ O ₉	371.2273	3.97	[M+H]+	-0.8
PEG n=9	C ₁₈ H ₃₈ O ₁₀	415.2536	4.24	[M+H]+	-0.4
PEG n=10	C ₂₀ H ₄₂ O ₁₁	459.2798	4.55	[M+H]+	-0.5
PEG n=11	C ₂₂ H ₄₆ O ₁₂	503.3058	4.75	[M+H]+	-0.8
PEG n=12	C ₂₄ H ₅₀ O ₁₃	547.3319	4.96	[M+H]+	-0.9
PEG n=13	C ₂₆ H ₅₄ O ₁₄	591.3582	5.17	[M+H]+	-0.8
PEG n=14	C ₂₈ H ₅₈ O ₁₅	635.3854	5.35	[M+H]+	0.9

参考文献

- [1] 马晓红,吴振军,王鹏飞,等.影响聚丙烯输液瓶瓶形因素[J].齐鲁药事,2011,30(6):362-363

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。AB SCIEX™ 商标经许可使用。

© 2019 DH Tech. Dev. Pte. Ltd. RUO-MKT-02-10670-ZH-A



SCIEX中国公司

北京分公司

地址：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

全国免费垂询电话：800 820 3488，400 821 3897

上海公司及中国区应用支持中心

地址：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

网址：sciex.com.cn

官方微信：ABSciex-China

广州分公司

地址：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