

利用SCIEX X500R高分辨质谱对医疗导管乙醇萃取物化学表征

The chemical characterization of the medical catheter ethanol extracts with SCIEX X500R

龙志敏 (Zhimin Long) , 冷向阳 (Xiangyang Leng) , 郭立海 (Lihai Guo)

SCIEX, 亚太应用支持中心, 中国

Key Words: characterization, medical catheters, X500R

前言

生物医用材料是一类用于诊断治疗或替换人体组织器官或增进其功能的新型高技术材料,是材料科学技术中的一个正在发展的新领域,具有巨大的市场需求。但是这些直接与人体接触的各种医用材料中所含的化学物质可能会对人的生命安全造成潜在的威胁。这些化学物质通常包括萃取物、可浸出物以及非有意添加物 (NISA)。随着全球法规日益严格,对于制药、医疗行业的材料供应商而言,为了避免出现产品质量安全问题,维护品牌形象,这些材料的表征分析变得越来越重要。

SCIEX 公司的高性能质谱及其解决方案,可帮助客户快速、准确的鉴定材料萃取物、可浸出物和 NIAS 污染物。本文采用 SCIEX 高分辨 X500R 系统,结合快速、准确的靶向筛查的方案,对某市售的介入治疗导管的乙醇萃取物进行化学成分表征,为其安全性评价提供科学依据。

样品信息及前处理

该样品属于心脏介入治疗的医疗导管,主要材质为尼龙弹性体类的高分子材料。尼龙简称 PA,主链上含有重复酰胺基团 (-NH₂-CO-),由内酰胺开环聚合而成,简称 PAn,如 PA6、PA10、PA12 等等;由二元胺和二元酸缩聚得到的聚合物称为 PAmn,如 PA1212、PA610。结构如图 1 所示。

尼龙弹性体由两段结构组成,一段为尼龙组成的硬段、一段为聚二醇等多聚物组成的软段,结构如图 1 所示,该结构就是由 PA610 为硬段,聚乙二醇 (PEG2000) 为软段的尼龙弹性体。

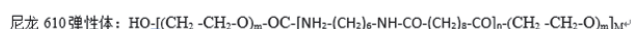
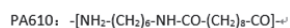


图1. 尼龙弹性体结构。

根据 GB/T16886.12-2005 表 1,该样品属于管材,厚度小于 0.5 mm,选择样品内外总表面积 40.78 cm²,加入浸提液 6.8 mL,在 (37 ± 1) °C 浸提 48 h。取上清,离心,待进样分析。

采用同样的前处理方法,在空瓶中,加入浸提液 6.8 mL,处理得一份空白对照样品。

实验思路

利用 X500R 高分辨质谱 (图 2) 具有超快的扫描速度 (100 Hz)、高的分辨率、以及高的质量准确度,采用 SCIEX 独有的 IDA+DBS (动态背景扣除) 的数据采集方式,对乙醇萃取物进行数据采集,一次进样,同时获得该样品中化合物的 MS 和 MSMS 信息。结合专业的 SCIEX OS 软件,采用非靶向和靶向的分析方法,对样品中的成分进行表征 (图 3)。



图2. X500R系统。



图3. 实验思路。

液相方法

色谱柱: Phenomenex Kinetex 2.6 μm F5 100A

流动相: A 相: 水 (0.1% 甲酸)

B 相: 乙腈

流速: 0.4 ml/min

柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$;

流动相梯度:

Time(min)	A (%)	B (%)
1.5	50	50
7.0	20	80
10	2	98
12	2	98
12.1	50	50
15	50	50

质谱方法

采用数据依赖性采集结合 SCIEX 独有动态背景扣除 DBS 功能对数据进行采集, 即 TOFMS-IDA-10MSMS。

质谱参数如下:

离子源: ESI 源, 正离子模式

一级质谱扫描累积时间: 100 ms

扫描范围: 100-1250 m/z

二级质谱扫描累积时间: 50 ms

扫描范围: 50-1250 m/z

离子源参数:

电喷雾电压 IS: 5500V

气帘气 CUR: 35 psi; 碰撞气: 8 psi;

雾化气 GS1: 55 psi; 干燥气 GS2: 55 psi;

源温度 TEM: 550 $^{\circ}\text{C}$;

去簇电压 DP: 80.000;

碰撞能 CE: 35 $\pm$ 15。

实验结果

对空白对照样品、尼龙管材乙醇提取物样品进行数据采集, 谱图结果如图 4 所示。

1. 非靶向筛查: SCIEX OS 软件可以对样品进行快速 non-target 筛查。把空白样品、待测样品导入软件中, 软件会自动对待测样品进行峰提取、自动预测分子式、自动链接到 ChemSpider 检索结构式。

OS 软件自动给出非目标筛查结果列表, 该表包含了保留时间 RT、m/z、分子式等信息, 如图 5 所示, 点击表中任意一行, 如 m/z235.1896\0.68 min, 即会显示该 m/z 的化合物在 control 样本和 sample 样本中的 XIC 提取离子流图、MS 和 MSMS 信息, 并且会自动计算该 m/z 准确的分子式。

点击 ChemSpider 按钮, 软件自动链接到 ChemSpider 搜索结构式, 软件会自动把采集得到的 MSMS 信息与结构式关联, 自动去匹配碎片离子进行质谱解析, 匹配到碎片离子越多, 结构越可信。如图 6 所示。C₁₂H₂₆O₄ 通过 ChemSpider 搜索到多个结构, 但通过二级质谱解析, 丁二醇的 3 聚物与采集的二级质谱图中碎片匹配度 100%, 且能得到合理的碎片结构, 故可以推测 C₁₂H₂₆O₄ 为丁二醇的 3 聚结构。

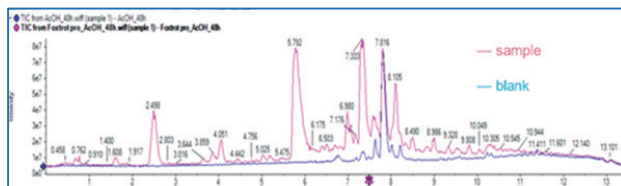


图4. 样品与空白的TIC图。

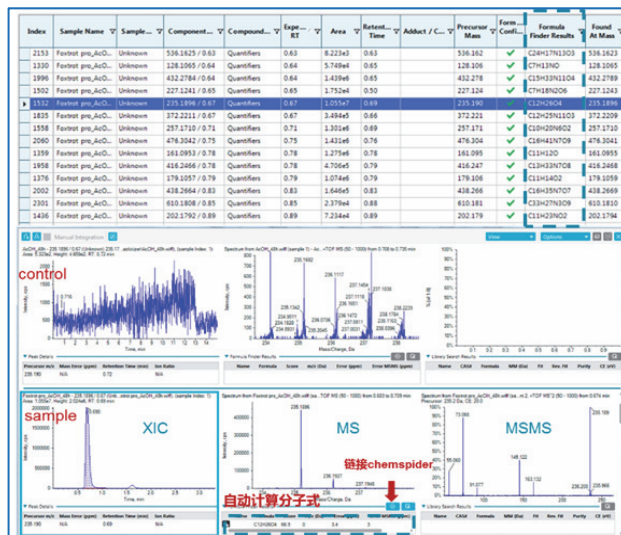
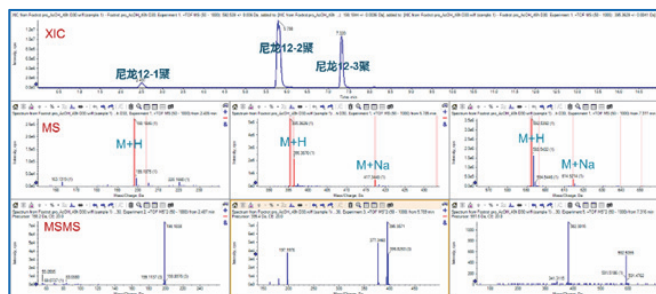


图5. 非目标筛查示意图。



通过非靶向筛查的方法，鉴定出 TIC 图中 RT 2.49、5.79、7.33 min 三个主要色谱峰为尼龙 12、尼龙 12-2 聚、尼龙 12-3 聚，如图 7 所示。结合我们鉴定得到的丁二醇 3 聚物，故可以推测该尼龙弹性体管材主要材质可能为尼龙 12 高聚 + 丁二酸 + 丁二醇高聚物。乙醇提取物中，可能存在这种结构的低聚物。



分相关的低聚物。该鉴定结果可为后续的安全性评价提供科学依据。

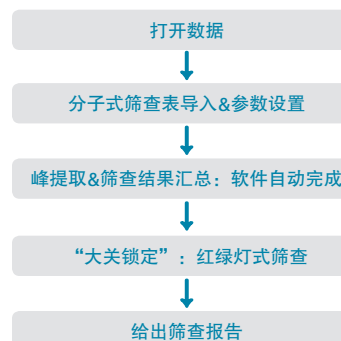


图8. 靶向筛查流程。

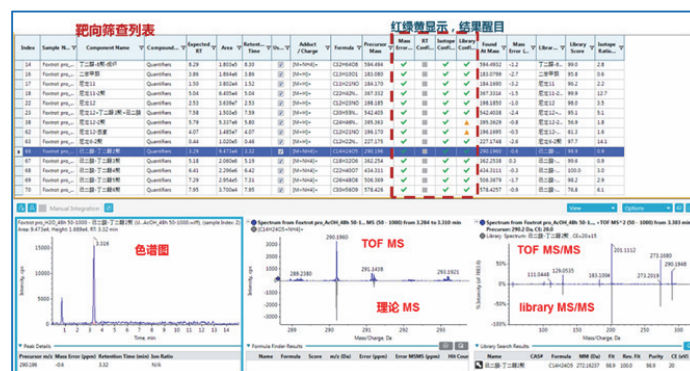


图9. 靶向筛查结果示意图。

2. 靶向筛查: 从非靶向性分析得出该样品主要成分为尼龙 12 高聚 + 丁二酸 + 丁二醇高聚物，故查阅文献，收集可能存在的化合物的名称和分子式，包括塑化剂、抗氧化剂以及弹性体低聚物，然后导入 OS 软件进行靶向性分析。分析流程如图 8 所示。软件会根据一级质量准确度、同位素峰匹配以及 MSMS 信息对目标化合物进行鉴定筛查，并且以绿、黄、红三种颜色表示，绿色结果最可信，如图 9 所示，表中显示目标筛查结果，点击己二酸 + 丁二醇 2 聚物，即会显示该化合物 XIC 图，TOF MS 和 TOF MSMS 质谱图，并且显示谱库中的 MSMS 匹配结果，得分结果以绿√表示，即表示匹配度很好。

通过靶向性筛查，鉴定出丁二醇低聚物、丁二酸 + 丁二醇低聚物、尼龙低聚物、尼龙 + 丁二醇低聚物等等，如图 10 所示。

通过非靶向和靶向性筛查，从尼龙弹性体材质的医疗导管中共鉴定出 74 个化学成分，结果如表所示，这些化合物都是与主成

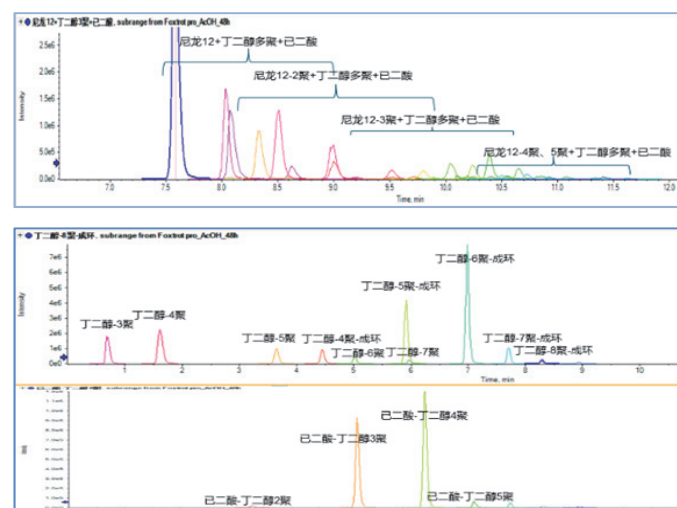


图10. 化合物色谱图。

总结

X500R 高分辨质谱具有超快的扫描速度，采用独特 IDA+DBS 采集方式，一次进样，获得所有待测物的 MS 和 MSMS 信息。

结合专业的 SCIEX OS 软件，对样品进行非靶向和靶向性分析，可对样品进行全面的化学表征分析。

参考文献

1. GB/T 16886.12-2005
2. 吕小龙. 热塑性尼龙 610 弹性体合成及结构与性能研究[D]. 浙江: 浙江理工大学, 2017

名称	formular	adduct	found mass	RT	Erro(ppm)	Erro(mDa)
丁二醇 -10 聚 - 成环	C ₄₀ H ₈₀ O ₁₀	+NH ₄	738.6084	9.59	-0.8	-0.6
丁二醇 -11 聚 - 成环	C ₄₄ H ₈₈ O ₁₁	+NH ₄	810.6664	10.21	-0.1	-0.1
丁二醇 -12 聚 - 成环	C ₄₈ H ₉₆ O ₁₂	+NH ₄	882.7238	10.66	-0.2	-0.2
丁二醇 -13 聚 - 成环	C ₅₂ H ₁₀₄ O ₁₃	+NH ₄	954.7807	11.01	-0.9	-0.9
丁二醇 -3 聚	C ₁₂ H ₂₆ O ₄	+H	235.1897	0.69	-2.8	-0.7
丁二醇 -4 聚	C ₁₆ H ₃₄ O ₅	+H	307.2475	1.61	-1.2	-0.4
丁二醇 -4 聚 - 成环	C ₁₆ H ₃₂ O ₄	+NH ₄	306.2633	4.45	-2	-0.6
丁二醇 -5 聚	C ₂₀ H ₄₂ O ₆	+H	379.3047	3.65	-2	-0.8
丁二醇 -5 聚 - 成环	C ₂₀ H ₄₀ O ₅	+NH ₄	378.321	5.91	-1	-0.4
丁二醇 -6 聚	C ₂₄ H ₅₀ O ₇	+H	451.3622	5.02	-1.6	-0.7
丁二醇 -6 聚	C ₂₈ H ₅₈ O ₈	+H	523.4187	5.96	-3.4	-1.8
丁二醇 -6 聚 - 成环	C ₂₄ H ₄₈ O ₆	+NH ₄	450.3783	6.99	-1.4	-0.6
丁二醇 -6 聚 - 成环	C ₂₈ H ₅₆ O ₇	+NH ₄	522.4353	7.71	-2.1	-1.1
丁二醇 -8 聚 - 成环	C ₃₂ H ₆₄ O ₈	+NH ₄	594.4931	8.29	-1.4	-0.8
丁二醇 -9 聚 - 成环	C ₃₆ H ₇₂ O ₉	+NH ₄	666.5504	8.93	-1.7	-1.1
二苯甲酮	C ₁₃ H ₁₀ O ₁	+H	183.0805	3.87	-1	-0.2
尼龙 11	C ₁₁ H ₂₁ NO	+H	184.1683	1.49	-3.2	-0.6
尼龙 11-2 聚	C ₂₂ H ₄₂ N ₂ O ₂	+H	367.3319	5.04	-0.9	-0.3
尼龙 11-3 聚	C ₃₃ H ₆₃ N ₃ O ₃	+H	550.4925	6.72	-3.2	-1.7
尼龙 11-4 聚	C ₄₄ H ₈₄ N ₄ O ₄	+H	733.6554	7.55	-1.5	-1.1
尼龙 11-5 聚	C ₅₅ H ₁₀₅ N ₅ O ₅	+2H	458.9124	8.13	-1.5	-0.7
尼龙 12	C ₁₂ H ₂₃ NO	+H	198.1849	2.48	-1.5	-0.3
尼龙 12+ 丁二醇 3 聚 + 己二酸	C ₃₀ H ₅₅ NO ₇	+H	542.4025	7.59	-1.4	-0.8
尼龙 12+ 丁二醇 4 聚 + 己二酸	C ₃₄ H ₆₃ NO ₈	+H	614.4623	8.08	-0.6	-0.4
尼龙 12+ 丁二醇 5 聚 + 己二酸	C ₃₈ H ₇₁ NO ₉	+H	686.5188	8.63	-2	-1.4
尼龙 12+ 丁二醇 6 聚 + 己二酸	C ₄₂ H ₇₉ NO ₁₀	+H	758.5767	9.2	-1.4	-1
尼龙 12+ 丁二醇 7 聚 + 己二酸	C ₄₆ H ₈₇ NO ₁₁	+H	830.6355	9.77	0.4	0.3
尼龙 12+ 丁二醇 8 聚 + 己二酸	C ₅₀ H ₉₅ NO ₁₂	+H	902.6935	10.29	0.9	0.8
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 2 聚 + 己二酸	C ₃₈ H ₇₀ N ₂ O ₇	+H	667.5223	8	-2.5	-1.7
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 3 聚 + 己二酸	C ₄₂ H ₇₈ N ₂ O ₈	+H	739.5812	8.5	-2.5	-1.9
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 3 聚 + 己二酸	C ₄₂ H ₇₈ N ₂ O ₈	+H	739.5812	8.9	-2.8	-2.1
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 4 聚 + 己二酸	C ₄₆ H ₈₆ N ₂ O ₉	+H	811.6382	9	-2.8	-2.3
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 4 聚 + 己二酸	C ₄₆ H ₈₆ N ₂ O ₉	+H	811.6382	9.4	-0.7	-0.6
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 5 聚 + 己二酸	C ₅₀ H ₉₄ N ₂ O ₁₀	+H	883.6977	9.5	-0.9	-0.8
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 5 聚 + 己二酸	C ₅₀ H ₉₄ N ₂ O ₁₀	+H	883.6977	10.5	-1	-0.5
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 6 聚 + 己二酸	C ₅₄ H ₁₀₂ N ₂ O ₁₁	+H	955.7553	10.04	-0.4	-0.3
尼龙 12-2 聚 + 丁二醇 7 聚 + 己二酸	C ₅₈ H ₁₁₀ N ₂ O ₁₂	+2H	514.413	9.7	5.5	2.8

名称	formular	adduct	found mass	RT	Erro(ppm)	Erro(mDa)
尼龙 12-2 聚	$C_{24}H_{46}N_2O_2$	+H	395.3611	5.79	-1.2	-0.5
尼龙 12-2 聚 + 月桂 2 酸	$C_{36}H_{68}N_2O_4$	+H	593.5238	8.32	0.6	0.4
尼龙 12-3 聚	$C_{36}H_{69}N_3O_3$	+H	592.5392	7.3	-1.3	-0.8
尼龙 12-3 聚 + 丁二醇 3 聚 + 己二酸	$C_{54}H_{101}N_3O_9$	+H	936.7573	9.8	-2.5	-2.4
尼龙 12-3 聚 + 丁二醇 4 聚 + 己二酸	$C_{58}H_{109}N_3O_{10}$	+2H	504.9118	10.2	-1.2	-0.6
尼龙 12-3 聚 + 丁二醇 5 聚 + 己二酸	$C_{62}H_{117}N_3O_{11}$	+2H	540.9412	10.5	-6	-3.8
尼龙 12-3 聚 + 丁二醇 6 聚 + 己二酸	$C_{66}H_{125}N_3O_{12}$	+2H	576.9706	10.8	0.3	0.2
尼龙 12-4 聚	$C_{48}H_{92}N_4O_4$	+H	789.7177	8.1	-0.7	-0.5
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 10 聚 + 己二酸	$C_{94}H_{180}N_4O_{17}$	+2H	819.6712	12.21	-3.9	-3.2
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 11 聚 + 己二酸	$C_{98}H_{188}N_4O_{18}$	+2H	855.7032	12.57	0	0
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 2 聚 + 己二酸	$C_{62}H_{116}N_4O_9$	+2H	531.4431	10.05	-2.4	-1.3
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 3 聚 + 己二酸	$C_{66}H_{124}N_4O_{10}$	+2H	567.4731	10.4	-0.9	-0.5
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 4 聚 + 己二酸	$C_{70}H_{132}N_4O_{11}$	+2H	603.5008	10.65	-1.8	-1.1
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 5 聚 + 己二酸	$C_{74}H_{140}N_4O_{12}$	+2H	639.528	10.85	-4.1	-2.6
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 6 聚 + 己二酸	$C_{78}H_{148}N_4O_{13}$	+2H	675.5552	11.08	-6.3	-4.3
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 7 聚 + 己二酸	$C_{82}H_{156}N_4O_{14}$	+2H	711.5859	11.34	-3.3	-2.3
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 8 聚 + 己二酸	$C_{86}H_{164}N_4O_{15}$	+2H	747.6115	11.62	-7.3	-5.4
尼龙 12-4 聚 + 丁二醇 9 聚 + 己二酸	$C_{90}H_{172}N_4O_{16}$	+2H	783.6422	11.9	-4.5	-3.5
尼龙 12-5 聚	$C_{60}H_{115}N_5O_5$	+2H	493.9512	8.8	-1.5	-0.7
尼龙 12-5 聚 + 丁二醇 2 聚 + 己二酸	$C_{74}H_{140}N_5O_{10}$	+2H	630.5335	10.5	24.8	22
尼龙 12-5 聚 + 丁二醇 3 聚 + 己二酸	$C_{78}H_{147}N_5O_{11}$	+2H	666.0599	10.7	-2.9	-1.9
尼龙 12-5 聚 + 丁二醇 4 聚 + 己二酸	$C_{82}H_{156}N_5O_{12}$	+2H	702.5902	10.92	-6.6	-4.7
尼龙 12-5 聚 + 丁二醇 5 聚 + 己二酸	$C_{86}H_{164}N_5O_{13}$	+2H	738.62	11.12	-4.8	-3.5
尼龙 12-5 聚 + 丁二醇 6 聚 + 己二酸	$C_{90}H_{172}N_5O_{14}$	+2H	774.6621	11.41	12.6	9.8
尼龙 12- 去氢	$C_{12}H_{21}NO$	+H	196.169	4.04	-1.6	-0.3
尼龙 6-2 聚	$C_{12}H_{22}N_2O_2$	+H	227.1748	0.44	-2.6	-0.6
尼龙 6-3 聚	$C_{18}H_{33}N_3O_3$	+H	340.2585	1.3	-2.9	-1
尼龙 6-4 聚	$C_{24}H_{44}N_4O_4$	+H	453.3433	2.78	-0.6	-0.3
己二酸 - 丁二醇 2 聚	$C_{14}H_{24}O_5$	+NH ₄	290.1956	3.3	-2	-0.6
己二酸 - 丁二醇 3 聚	$C_{18}H_{32}O_6$	+NH ₄	362.2532	5.19	-1.4	-0.5
己二酸 - 丁二醇 4 聚	$C_{22}H_{40}O_7$	+NH ₄	434.31	6.4	-2.9	-1.3
己二酸 - 丁二醇 5 聚	$C_{26}H_{48}O_8$	+NH ₄	506.3681	7.29	-1.3	-0.7
己二酸 - 丁二醇 6 聚	$C_{30}H_{56}O_9$	+NH ₄	578.4246	7.94	-2.9	-1.7
己二酸 - 丁二醇 7 聚	$C_{34}H_{64}O_{10}$	+NH ₄	650.4829	8.54	-1.4	-0.9
己二酸 - 丁二醇 8 聚	$C_{38}H_{72}O_{11}$	+NH ₄	722.5409	9.19	-0.6	-0.4

Answers for Science. Knowledge for Life.™

AB Sciex is doing business as SCIEX.

© 2018 AB Sciex. For research use only. Not for use in diagnostic procedures. The trademarks mentioned herein are the property of the AB Sciex Pte. Ltd. or their respective owners. AB SCIEX™ is being used under license.

RUO-MKT-02-8594-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

上海公司及亚太区应用支持中心

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：www.sciex.com.cn

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

微博：@SCIEX