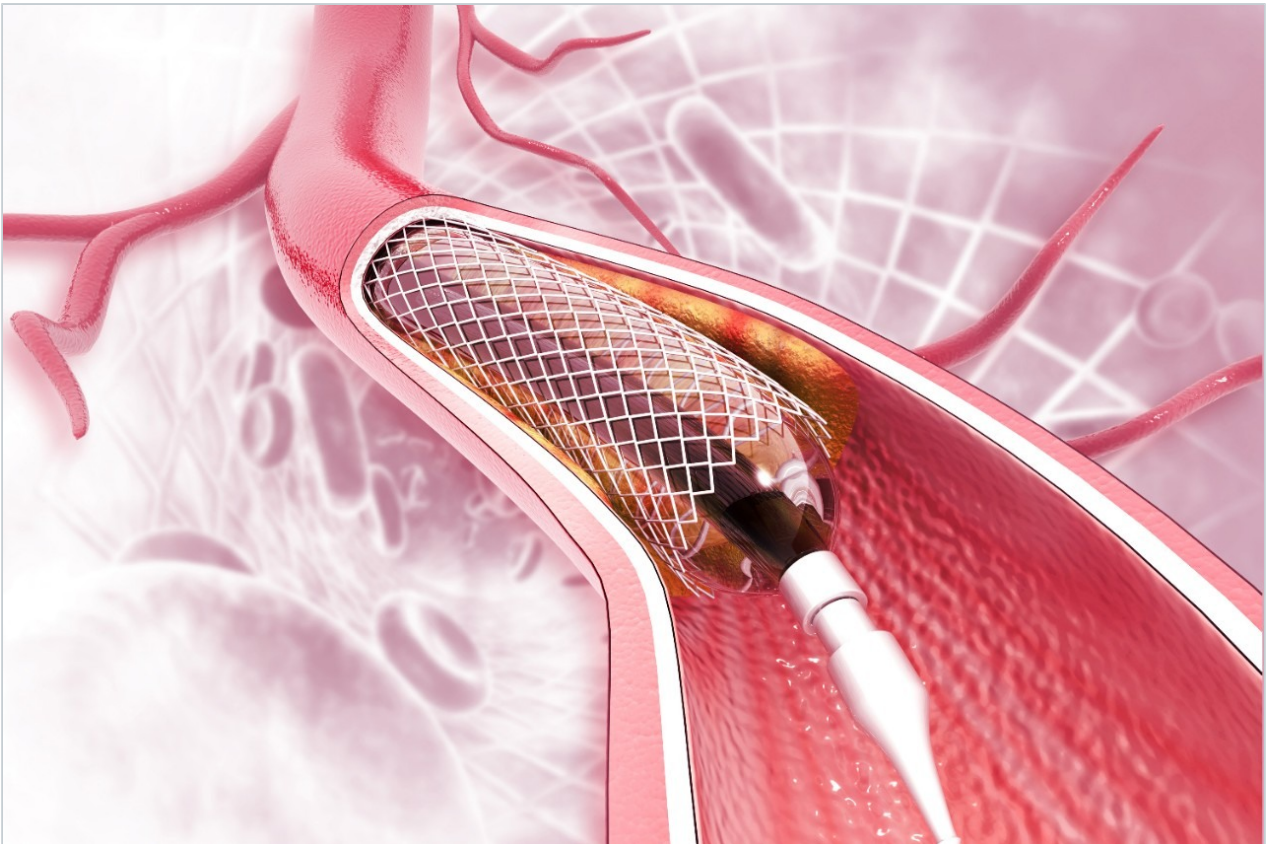


应用纪要

使用UNIFI科学信息系统进行医疗器械萃取物筛查检测的工作流程

Baiba Cabovska

Waters Corporation



这是一份应用简报，不包含详细的实验部分。

摘要

本应用简报介绍了UNIFI科学信息系统，该系统为分析人员提供了一套成熟的工作流程用于医疗器械萃取物筛查分析，并符合ISO 10993-18等标准。

优势

- 采用高分辨率质谱(HRMS)技术的简单MS方法，可用于分析医疗器械、组合设备和包装材料萃取物
- 在单一软件平台上利用有关精确质量数母离子和碎片离子信息的MS^E数据，简化提取物的结构解析过程
- 对可能的元素组成进行排序，然后在数据库中搜索按照碎片匹配度排序的可能结构，从而实现快速、自动的未知组分信息(m/z)评估

简介

由于ISO 10993等全球法规和标准不断增加，对医疗器械行业中使用的医疗器械、组合设备和包装材料进行表征变得越来越重要。包装材料萃取物表征的初始步骤是靶向筛查，也就是检测萃取物中的已知化合物。此分析流程已经非常成熟，我们可采用包括GC-FID-MS和LC-UV-MS在内的多种分析技术。然而，最终包装材料中还可能含有原料带入的杂质以及其他降解产物（例如，模塑工艺中形成的降解产物）。未知物的结构解析一直以来都是一个非常复杂且耗时的过程，而且要求分析人员具备较高的专业知识水平。Waters UNIFI科学信息系统的精简工作流程集成了科学数据库创建、多变量统计分析、解析和报告功能，是一款单平台信息学解决方案，能简化数据审查并有利于决策制定，帮助分析人员更高效地评估复杂数据。

结果与讨论

如图1所示，在此工作流程中，我们首先利用四极杆飞行时间质谱仪(QToF)或离子淌度QToF质谱仪(IMS-QToF)进行非靶向、非数据依赖型分析（MS^E或HDMS^E）。由于MS^E技术可在一次分析中通过两种模式的MS扫描进行数据采集，因此我们将QToF MS设置为MSE交替扫描模式（其中的“E”表示高碰撞能量）。第一种扫描功能利用低碰撞能量采集MS数据，并收集样品的母离子信息。第二种扫描功能的碰撞能量由低增高，可收集较宽m/z范围内的碎片离子。IMS-QToF的离子淌度技术能够为分析增加另一个分离参数，实现High Definition Mass Spectrometry^E（高清质谱，HDMS^E）。这些数据采集技术可同时收集母离子和碎片离子信息，所获得的信息对于未知化合物解析而言非常关键。在萃取物检测中，一般很难获得关于样品萃取物的完整

信息。因此，对于任何高于分析评估阈值(AET)的分析物，完成靶向筛查之后在非靶向筛查中实施解析步骤至关重要。

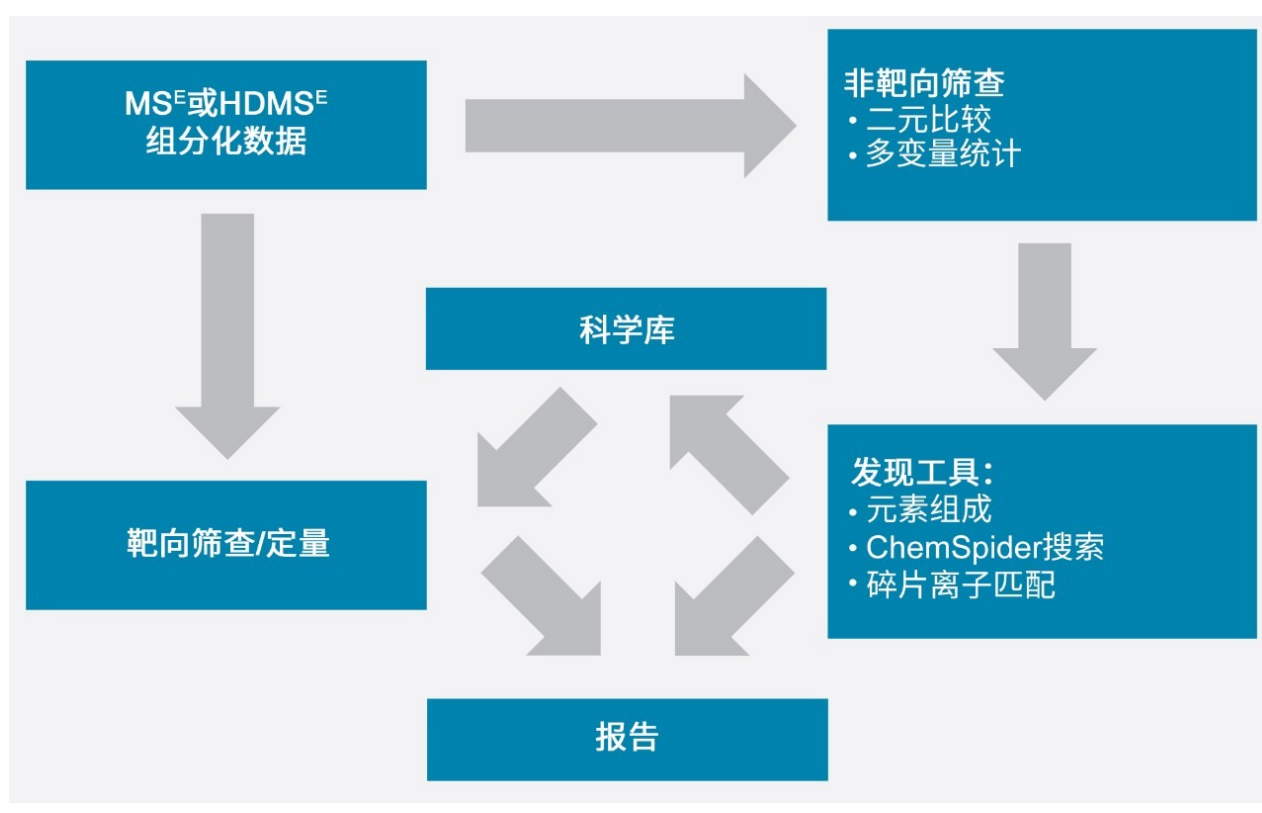


图1.UNIFI筛查工作流程

MS分析之前的样品分离步骤可使用UPLC（液相色谱）、APGC（气相色谱）或UPC（合相色谱）进行²。

开始分析数据之前，用户可以预期样品萃取物中可能存在的化合物（即，在塑料材料配方中起始化合物已知的前提下，或通过文献检索获得类似包装材料中的典型化合物列表），然后根据这些信息创建科学数据库。此外，相关法规也列出了医疗器械中允许或禁止出现的化合物。

科学数据库（图2）能够尽可能多地包含化合物的可用信息。最常用的信息通常包括化合物名称、分子式、结构、项目标签和碎片信息。对于离子淌度数据，筛查过程中还需要提供碰撞截面值(CCS)¹。为谱库中的每种化合物添加详细的信息有助于减少靶向筛查分析中的假阳性结果。用户还可向UNIFI科学数据库中添加更多信息，例如MS谱图和其他相关文档（例如，MSDS、文献、SOP）。

The screenshot displays the UNIFI software interface. On the left, a search results list shows 'Irganox 1098' as the top result. The main panel shows the compound's details, including its chemical structure and InChI string. Below this, a 'Detection results' table is visible, listing several peaks with their respective masses and retention times.

Neutral Mass (Da)	Adduct	Charge	Expected m/z	Expected RT (min)	Observed CCS (Å²)	Ionization technique	Detail type
636.4866	+H	+1	637.4939	5.280	190.28	ESI+	MSe
			100.1121	5.280	190.28	ESI+	MSe
			507.3581	5.280	190.28	ESI+	MSe
			581.4313	5.280	190.28	ESI+	MSe
			248.1645	5.280	190.28	ESI+	MSe

图2.UNIFI科学数据库屏幕截图

采集数据之后，UNIFI将使用户通过数据库创建的目标列表来处理原始数据，搜索符合可接受标准的化合物。此外，用户还可以根据需要手动创建目标列表，保留时间和质量精度容差等处理标准均可设置。随后用户即可查看软件推测的鉴定结果，除了其他基本参数之外，这些结果的分析标准还包括预期的碎片离子数对比实际检出的预期碎片离子数、IMS数据（预计CCS值、实测CCS值以及CCS Δ (%)）、同位素强度匹配（ppm或%）。

UNIFI能够为每位用户定制工作流程，根据用户的喜好在面板中显示待查看的信息（图3）。用户不仅能够查看母离子和碎片离子谱图，还可查看所有母离子和碎片离子的提取离子色谱图(XIC)。汇总图可用于确认其他进样中是否存在目标分析物，或目标分析物的强度是否发生变化。

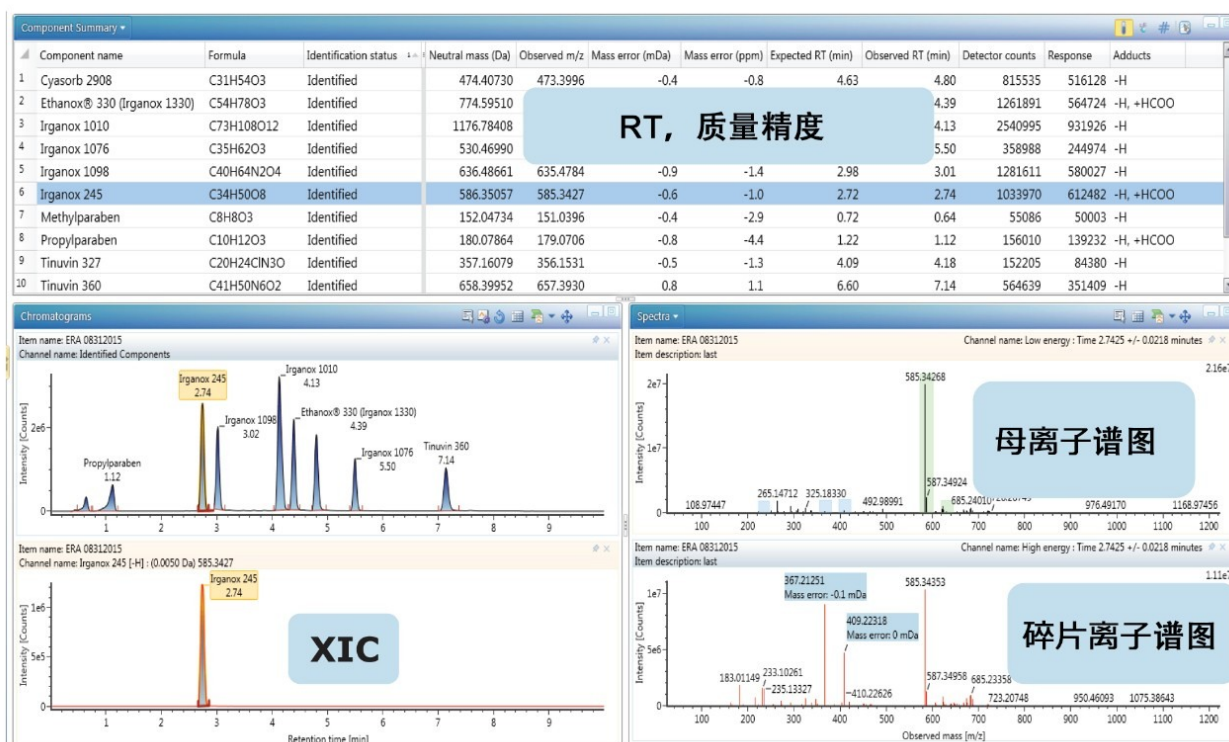


图3.数据查看窗口示例

如果在样品运行过程中分析了相应的标准品并生成了校准曲线，则可以在分析的同时对鉴定出的目标分析物进行定量。

查看鉴定出的目标分析物，找出假阳性结果并将其从已鉴定列表中删除之后，接下来的问题是“我的样品中还有其他化合物吗？”，或者“空白提取物和样品提取物之间或者两个样品之间有什么差异？”。UNIFI内置有两款用于比较和统计分析的工具。第一款是“二元比较”工具，用户可利用它比较两次进样。比较时，必须将其中一次进样标记为参比样品，在本例中，我们标记的是空白提取样。

如果参比谱图和未知谱图中化合物的质量在指定的质量容差和保留时间容差范围之内，则可将它们视为同一组分。比较结果可以用图表形式显示为基峰强度色谱图(BPI)、总离子计数色谱图(TIC)的镜像图，也可显示为候选质量表格（图4）。此外，还可采用对比形式显示参比样品中化合物的谱图与未知样品的谱图。Match Type（匹配类型）列将显示候选物是仅存在于未知样品或参比样品中，还是同时存在于两个样品中，与此对应的匹配类型分别为Unknown Unique（未知样品独有）、Reference Unique（参比样品独有）或Common（共有）。实际分析中的关注点通常是样品中独有而参比样品中不存在的化合物，高于AET的化合物需要依据ISO 10993-18进行解析。

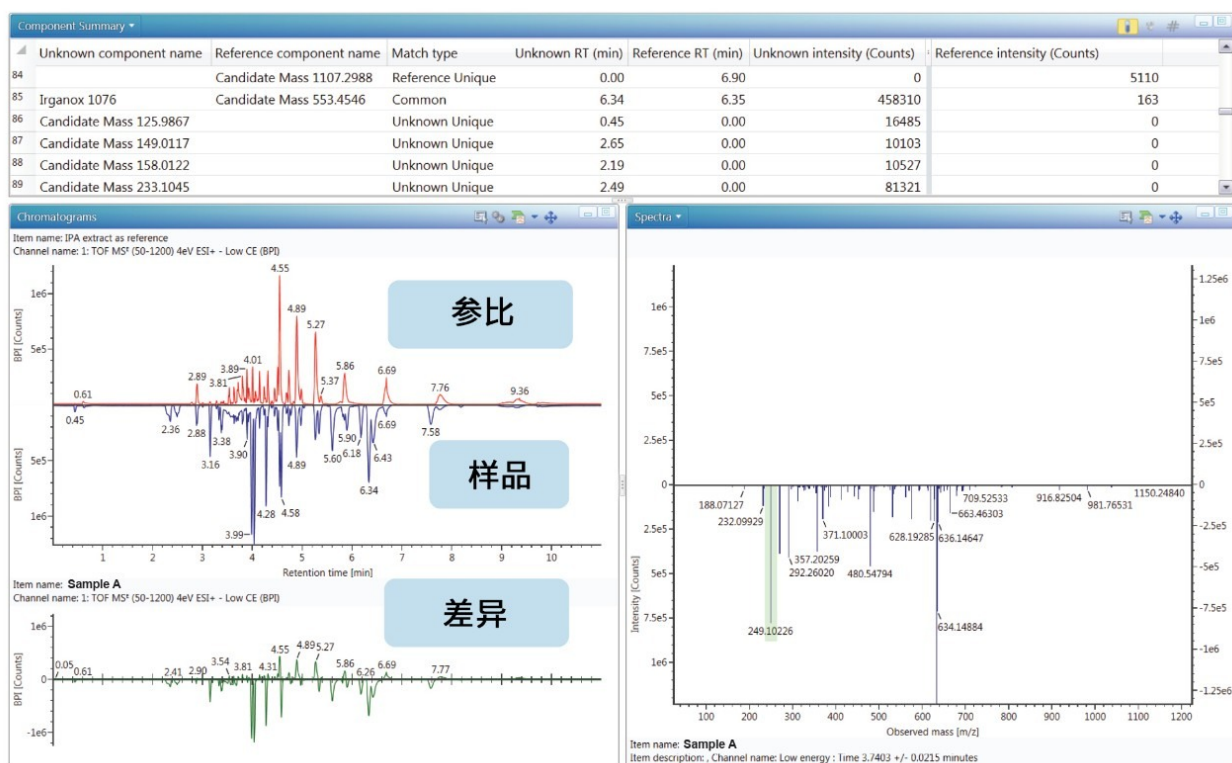


图4. “二元比较”图、表和谱图

如果需要比较两个以上样品或需要比较样品组，UNIFI与统计软件包EZInfo共同提供的集成工作流程为用户准备了主成分分析(PCA)以及其他数据简化和数据评估模型。PCA是一种统计分析工具，能够将庞大的多变量数据集约简为独立变量，即“主成分”。对于指定的样品组，此工具可采用“投影潜在结构判别分析”(PLS-DA)模型(图5)重点分析样品组之间的差异。PLS-DA将模拟所有样品组的变量X(预测)和Y(响应)之间的定量关系，然后，正交投影潜在结构判别分析(OPLS-DA)图将展示两个样品组之间的差异²。Loadings plot和S-plot中的数据点(标记点)被称为精确质量/保留时间对(AMRT)。分析人员可选择Loadings plot和S-plot中表示样品之间差异最大的单个标记点，并将其传输回发现工具进行解析。传输选定标记点时，分析人员可为其添加标记，以便对数据进行排序以及跟踪不同样品组的标记点。当分析人员选中标记点矩阵表中的单个标记点时，系统将显示TrendPlot，帮助分析人员快速评估所选化合物是否还存在于其他样品或进样中(图6)。

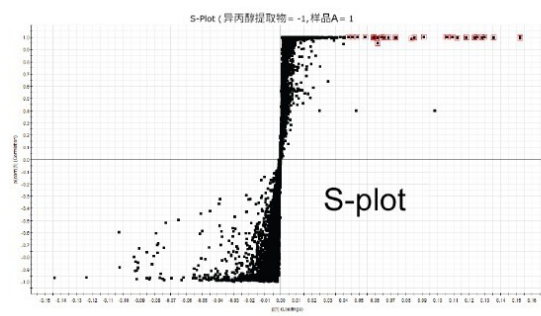
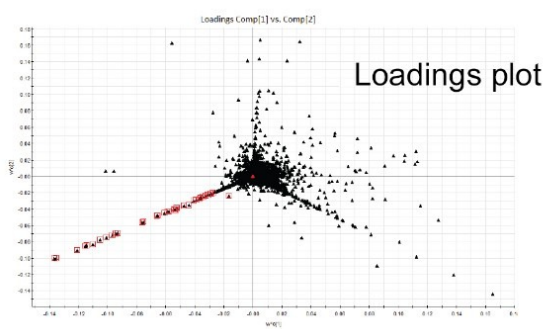
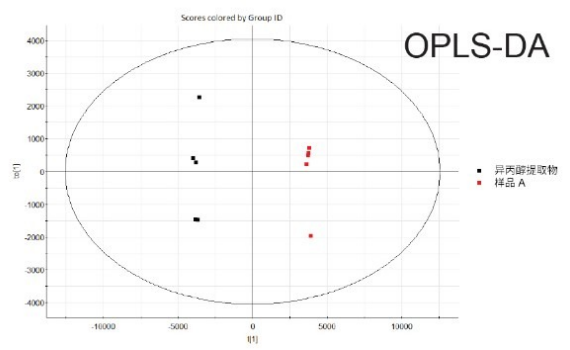
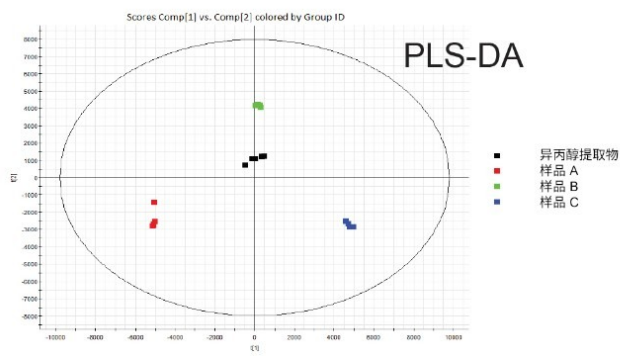


图5.UNIFI多变量分析工具提供的统计图示例

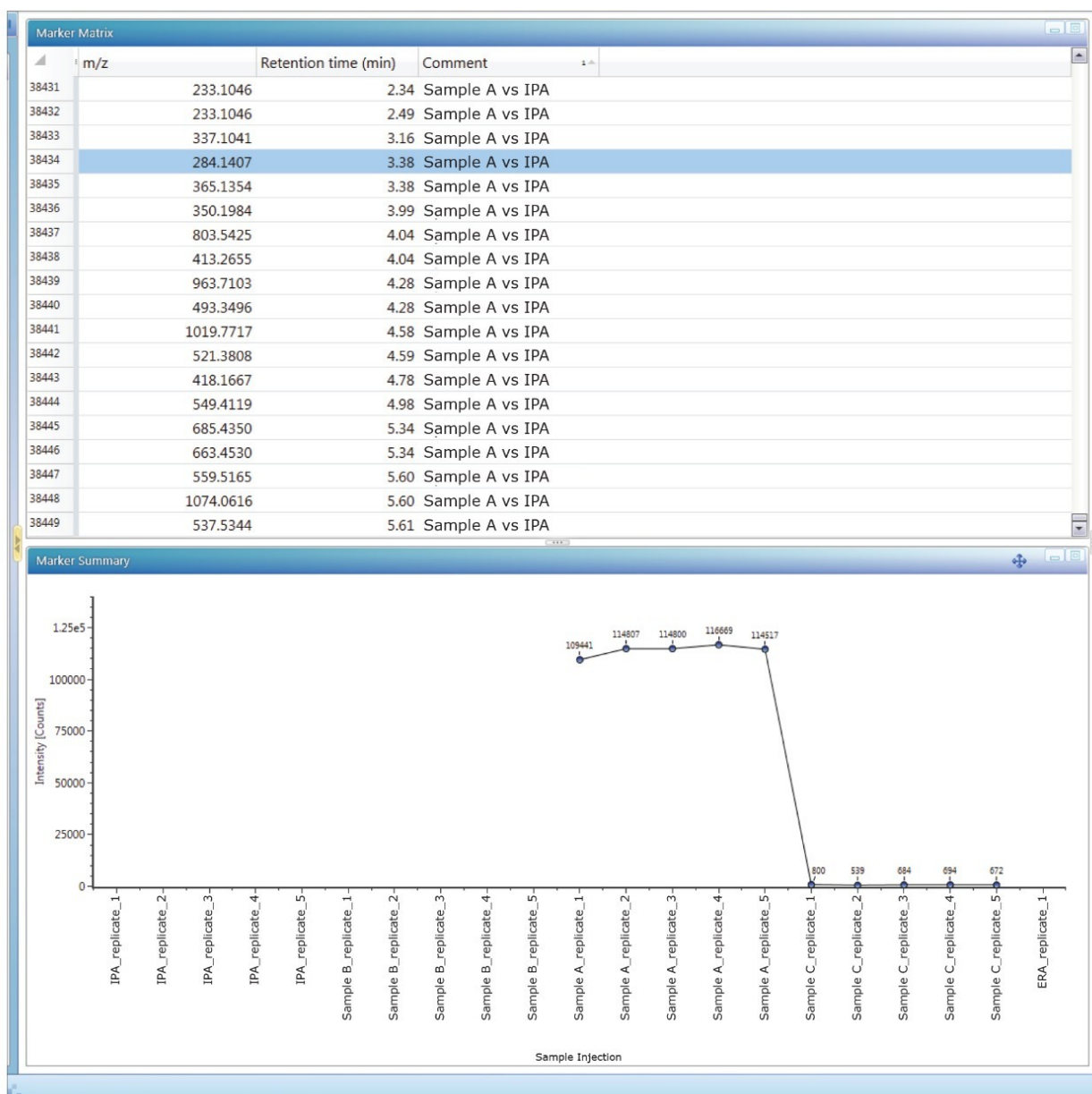


图6.统计分析和TrendPlot中的标记点

利用“二元比较”或MVA分析选定标记点之后，即可使用UNIFI发现工具来鉴定离子。发现工具可通过结构数据库检索自动整合数据中包含的所有分析信息：精确质量数、同位素模式、高碰撞能量通道中的碎片离子。结果表将显示离子可能的分子式、通过ChemSpider检索获得的相应结构，以及根据碎片离子数据得出的与每种结构相匹配的几种碎片离子。检索返回的信息（图7）还包括每种结构的引用数和别名。许多聚合物添加剂都有常用名（例如Irganoxes和Tinuvins等），这有助于进一步缩小待鉴定化合物的范围。

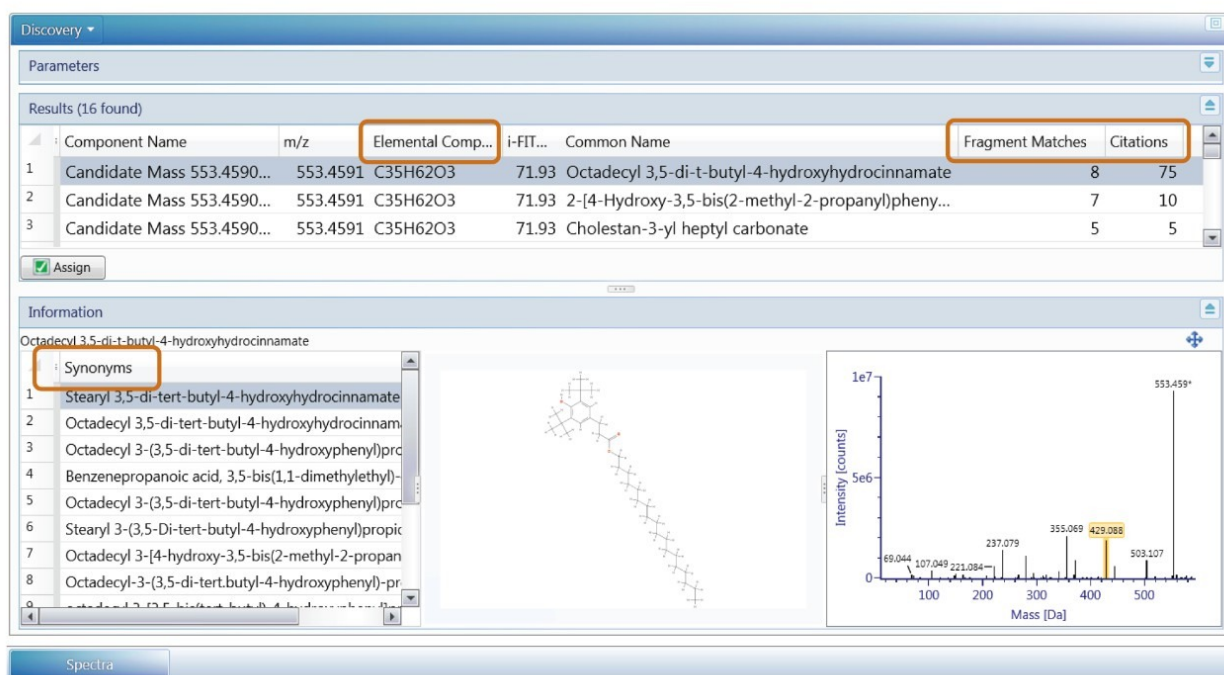


图7.UNIFI发现工具集汇总表

一旦确认化合物，即可为候选质量离子分配选定的结构和名称。分配完成之后，候选物的鉴定状态将更改为“已鉴定”。所有已解析的化合物都可添加到UNIFI科学数据库中，以便用于今后的靶向筛查分析。

分析的最终步骤之一是创建报告。UNIFI分析方法中可添加报告模板，用于相似类型的分析（图8）。用户可自定义设置报告模板，使其包含所有相关信息，例如分析方法、处理参数、色谱图、质谱图和鉴定所得的化合物汇总表等等。

Analysis Information			
Item name:	Medical Device Screening	Analysis Method Item name:	Medical Device Screening
Version:	5	Analysis Method Version:	3
Modified date:	Feb 11, 2016 07:46:24 Eastern Standard Time	Sample Set Created date:	Oct 19, 2015 10:16:07 Eastern Daylight Time
Modified by:	Administrator, UNIFI	Sample Set Instrument	Xevo G2QTof w I class no PDA
Folder:	Company		

Analysis injection list			
.	Sample name	Sample type	Replic number
1	Blank	Blank	2
2	Blank	Blank	3
3	System suit start	Standard	1
4	System suit start	Standard	2
5	Blank	Blank	1
6	Blank	Blank	2

Targeted review					
Item name: Sample B, Sample position: 1:C,3, Replicate number: 1					
.	Component name	Formula	Observed RT (min)	Detector counts	Adducts
1	Bis(2-ethylhexyl) isophthalate(DOIP)	C24H38O4	4.05	417928	+Na, +H, +K
2	Bis(4-methylpentyl) phthalate	C20H30O4	3.75	52893	+Na
3	Bis(8-methylnonyl) phthalate	C28H46O4	4.48	16846	+Na, +H, +K
4	Butyl isodecyl phthalate	C22H34O4	3.87	43461	+Na
5	Diisobutyl phthalate(DIBP)	C16H22O4	3.42	31405	+Na, +H
6	Dinonyl Phthalate(DINP)	C26H42O4	4.27	21501	+Na, +H
7	Erucamide	C22H43NO	4.18	426727	+Na, +H, +K
8	Irgafos 168	C42H63O3P	8.20	182270	+H, +Na
9	Irgafos 168 oxidized	C42H63O4P	5.35	1022530	+Na, +H, +K
10	Irganox 1010	C73H108O12	4.55	89050	+Na, +NH4
11	Isodecyl octyl phthalate(ODP)	C26H42O4	4.21	33666	+Na, +H, +K
12	stearamide	C18H37NO	3.94	316181	+H, +Na

图8.分析信息和目标汇总的报告示例

结论

UNIFI科学信息系统为分析人员提供了一套成熟的工作流程用于医疗器械萃取物筛查分析，并符合ISO 10993-18等标准。UNIFI工作流程首先利用科学数据库执行靶向筛查，然后通过统计分析确定标记点或相关化合物。发现工具可使用信息量丰富的原始数据自动得出元素组成，然后执行结构数据库检索和碎片离子分配。这一集成的工作流程有效缩短了包含结构解析流程的萃取物筛查分析所需的时间。

参考资料

1. M McCullagh, V Hanot, S Gosciny. Use of Ion Mobility Spectral Cleanup and Collision Cross Section Values to Increase Confidence and Efficiency in Pesticide Residues Screening Strategies. Waters Application Note 720005080EN <
<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2014/use-of-ion-mobility-spectral-cleanup-and-collision-cross-section-values-to-increase-confidence-and-efficiency-in->

[pesticide-residues-screening-strategies.html](#)> .June, 2014.

2. B Cabovska.使用UNIFI科学信息系统对包装材料提取物进行非靶向筛查分析.沃特世应用纪要, 720005326ZH <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2015/non-targeted-screening-analysis-of-packaging-extracts-using-unifi.html>> .2015年3月.

特色产品

UNIFI科学信息系统 <<https://www.waters.com/134801648>>

720007255ZH, 2021年5月