

Хроматография и тандемная хромато- масс-спектрометрия как инструменты в идентификационных исследованиях новых сильнодействующих препаратов

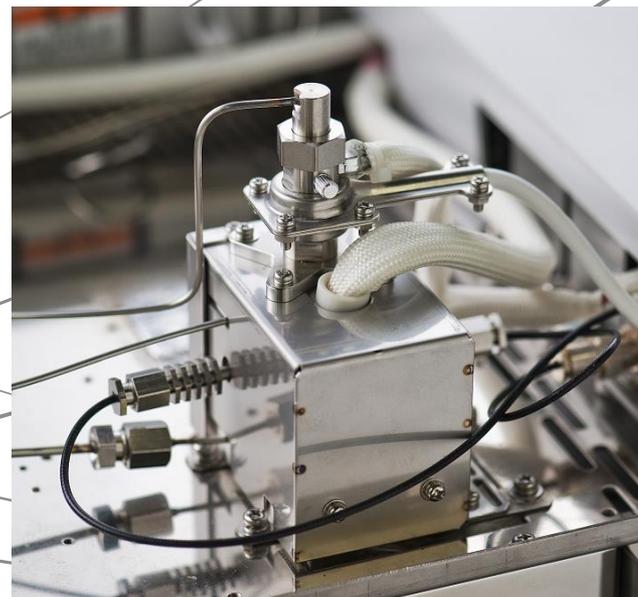
***Родин И.А.
МГУ имени М.В. Ломоносова
Варзиев Г.Б.
ГК «Интераналит»***

Tracera

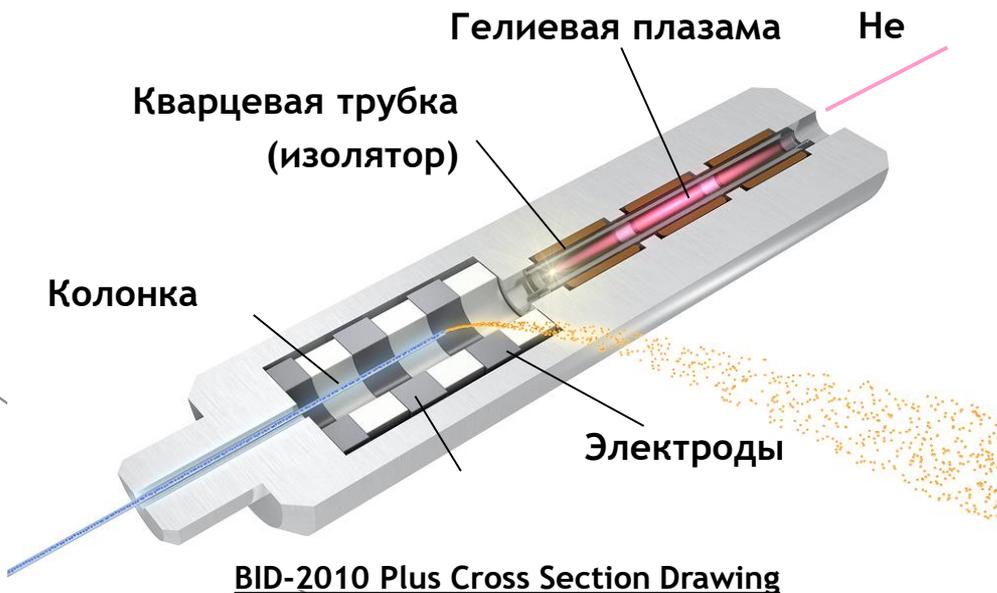
GC-2010 уникальным детектором барьерного разряда BID-2010 Plus.



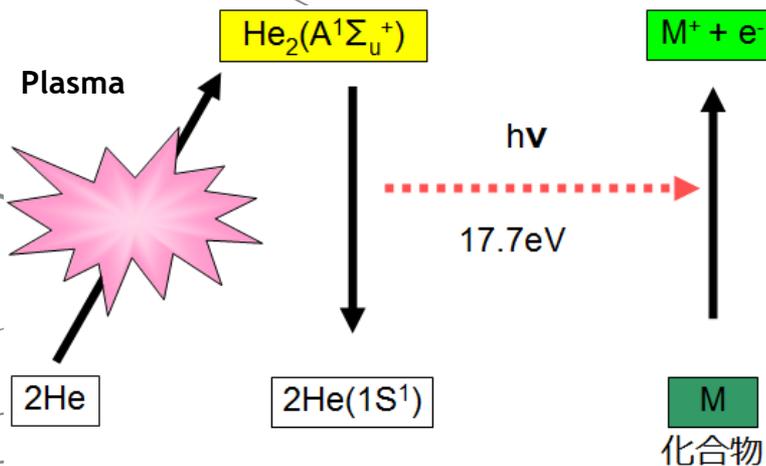
BID-2010 Plus
BARRIER DISCHARGE IONIZATION DETECTOR
SHIMADZU



Принцип работы

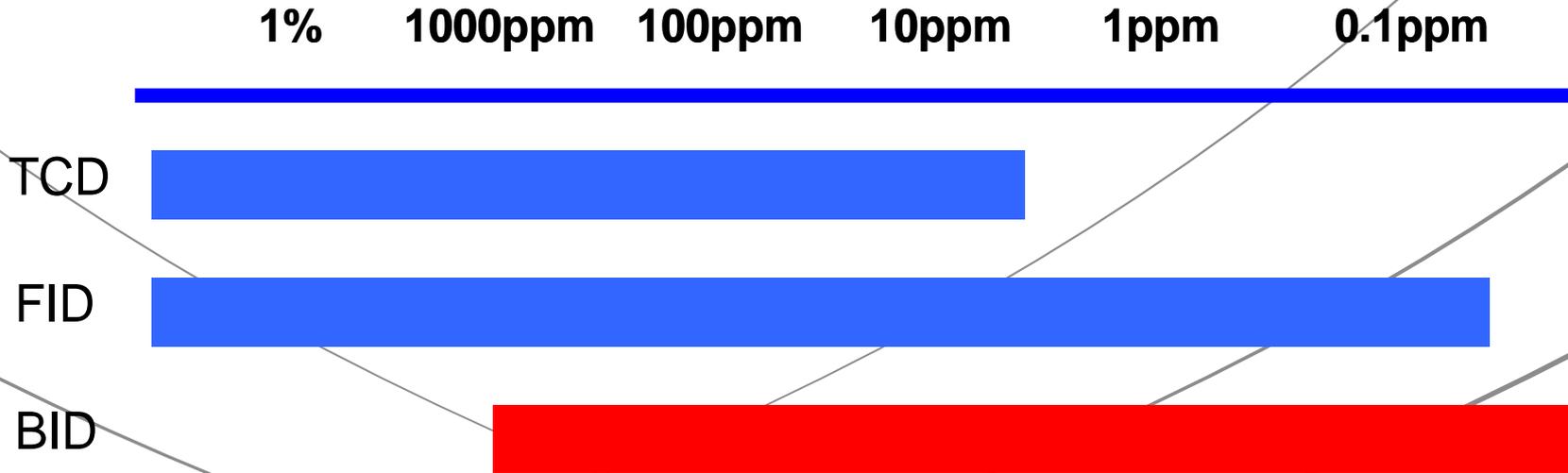


	Энергия ионизации(eV)
Ne	21.6
N ₂	15.6
H ₂	15.4
CO	14.0
CO ₂	13.8
CH ₄	12.5
O ₂	12.1
MeOH	10.9
Hexane	10.2
Acetone	9.7
Benzene	9.3



BID – диапазон рабочих концентраций

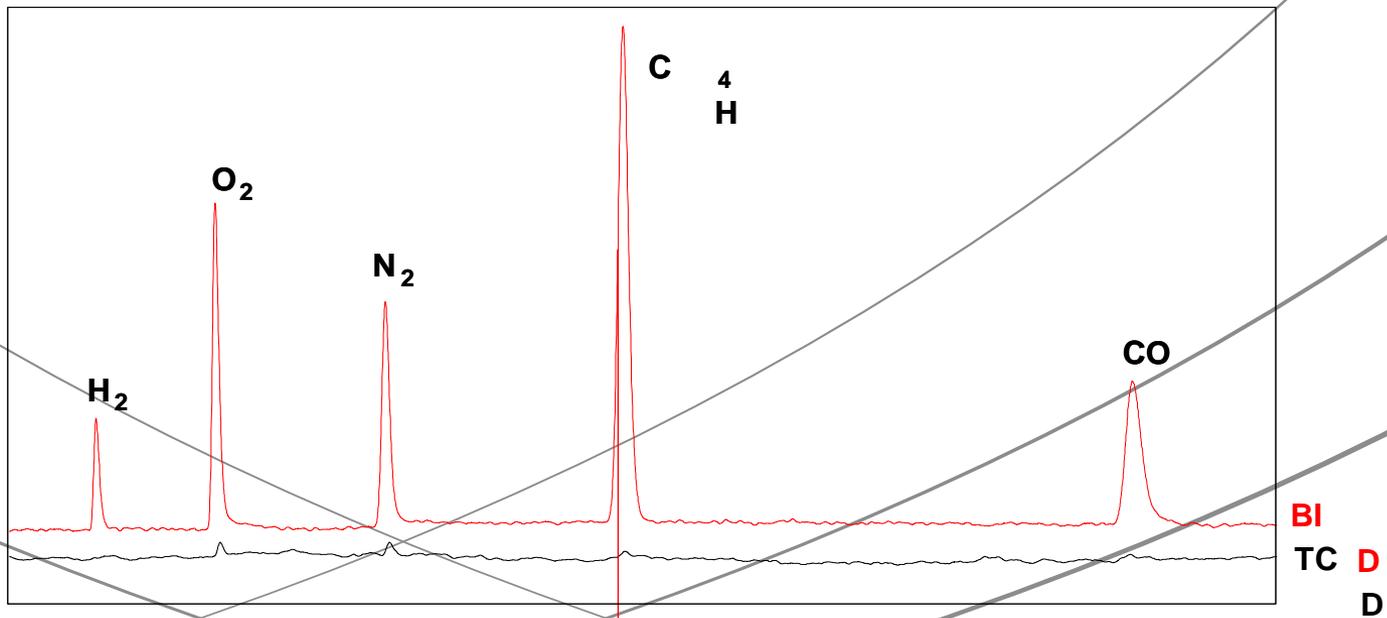
Сравнение детекторов



Высокая чувствительность и универсальность

Сравнение с TCD: смесь газов

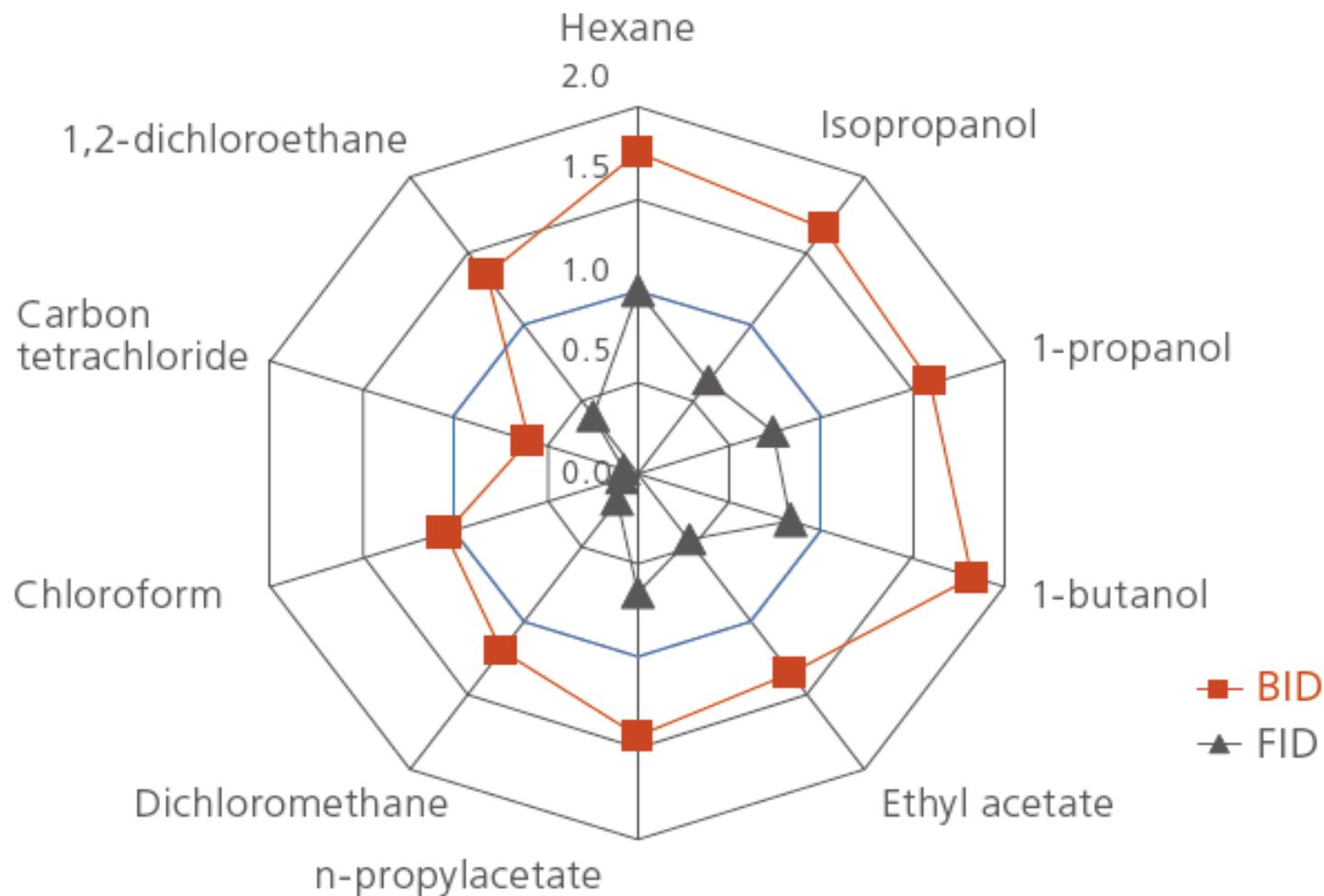
В 200 раз лучше соотношение сигнал/шум



10 ppm concentration each component in He
1:30 split analysis, 500 μ L sample volume

Новый универсальный детектор

Сравнение чувствительности



Газовые хроматомасс-спектрометры Shimadzu

QP-2020 – высочайшая чувствительность (**S/N > 2000:1, 1 пг ОФН**) и быстродействие (**20'000 а.е.м./сек**) в классе квадрупольных приборов. Три системы ионизации



TQ-8050 – самый быстродействующий (**>800 MRM/сек, 20'000 а.е.м./сек**) и чувствительный (**S/N > 2000:1, 1 пг ОФН, Scan; >40000:1, 100 фг ОФН, MRM**) тройной квадрупольный газовый масс-спектрометр. Три системы ионизации



QP-2010SE –инструмент для рутинного анализа с ионизацией электронным ударом, поддерживает только тонкие капиллярные колонки



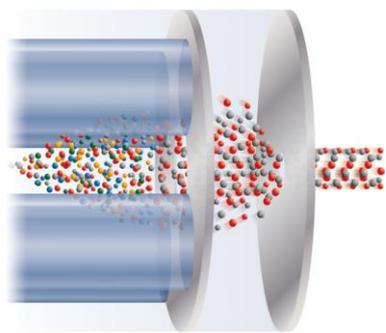
На всех приборах возможна установка дополнительных ГХ детекторов.

GCMS-QP2020

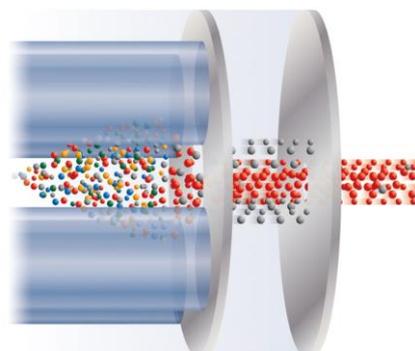


Удаление шума

Overdrive lenses (US6737644):



Overdrive lens off



Overdrive lens on

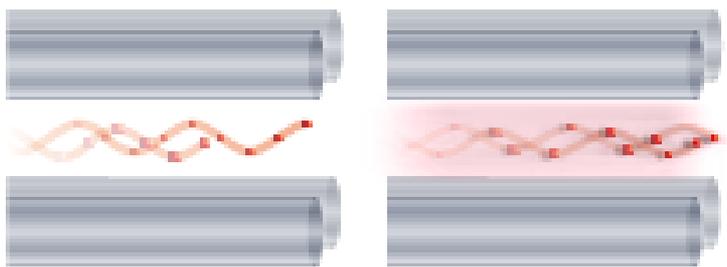


- Удаление случайных шумов
- Снижение «белого шума»
- Повышение эффективности фокусировки
- ИОНОВ

→ **Улучшение соотношения
сигнал/шум**

ASSP™ – Patent: US6610979

Advanced Scanning Speed Protocol (ASSP)

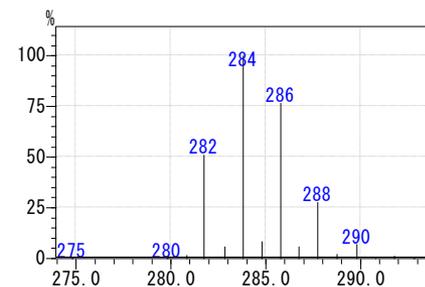
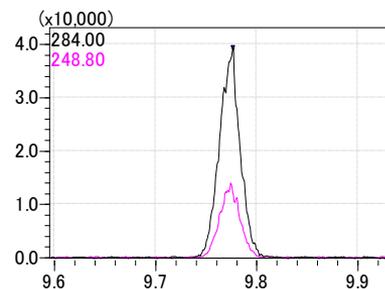


- Оптимизировано управление
- Увеличена скорость переноса
- ИОНОВ

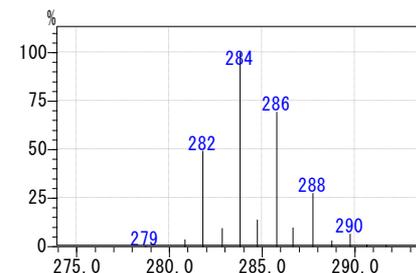
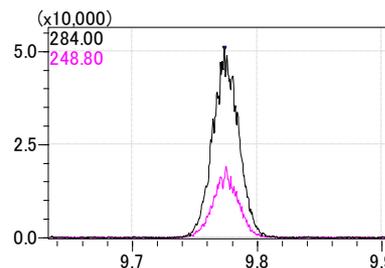
- Нет снижения сигнала на скорости 10000 μ /sec
- Нет искажения
- (дескриминации) в спектре

ASSP ON: 1ppb HCB

10000 μ /sec

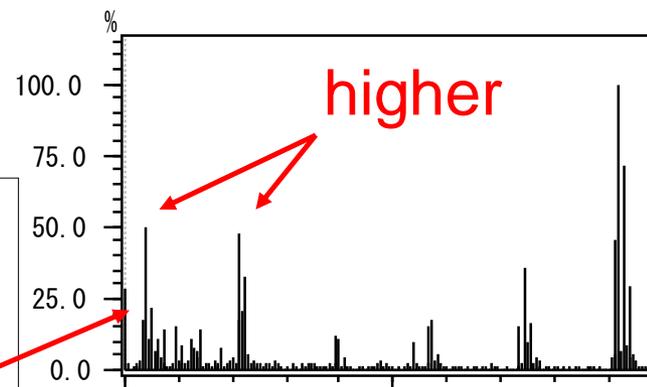
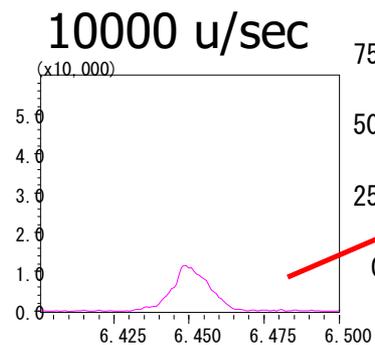
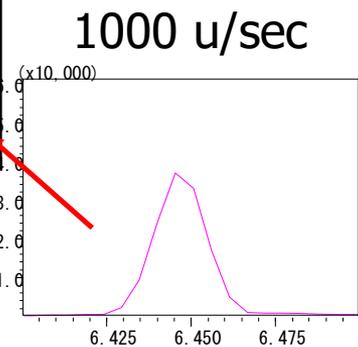
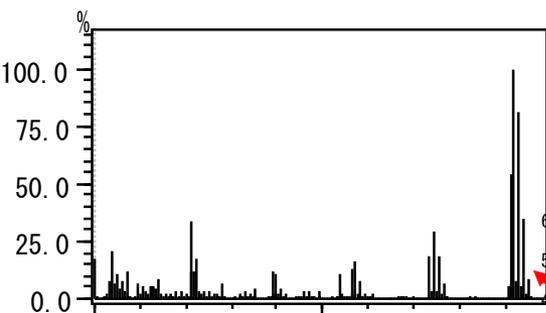
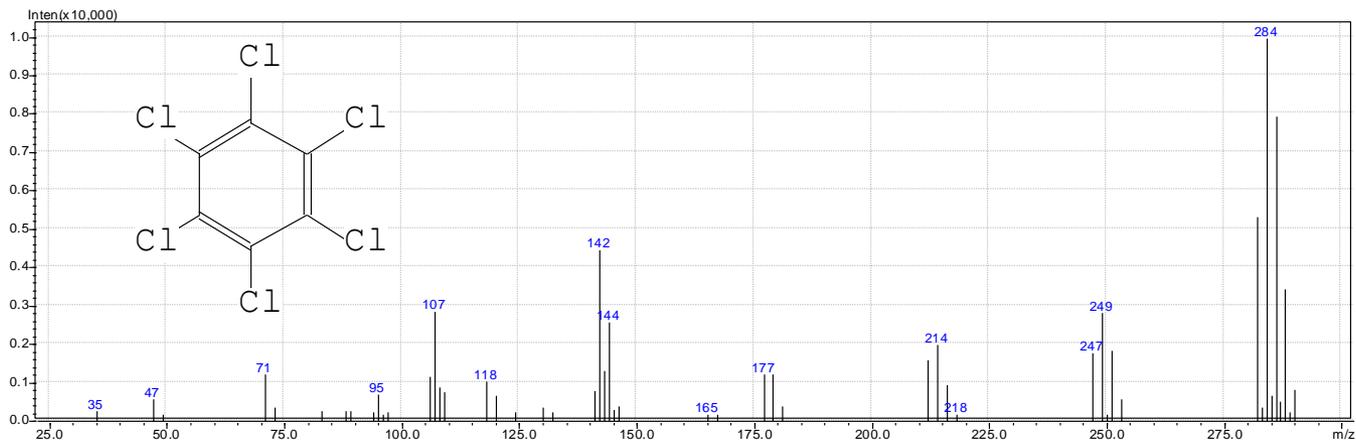


20000 μ /sec



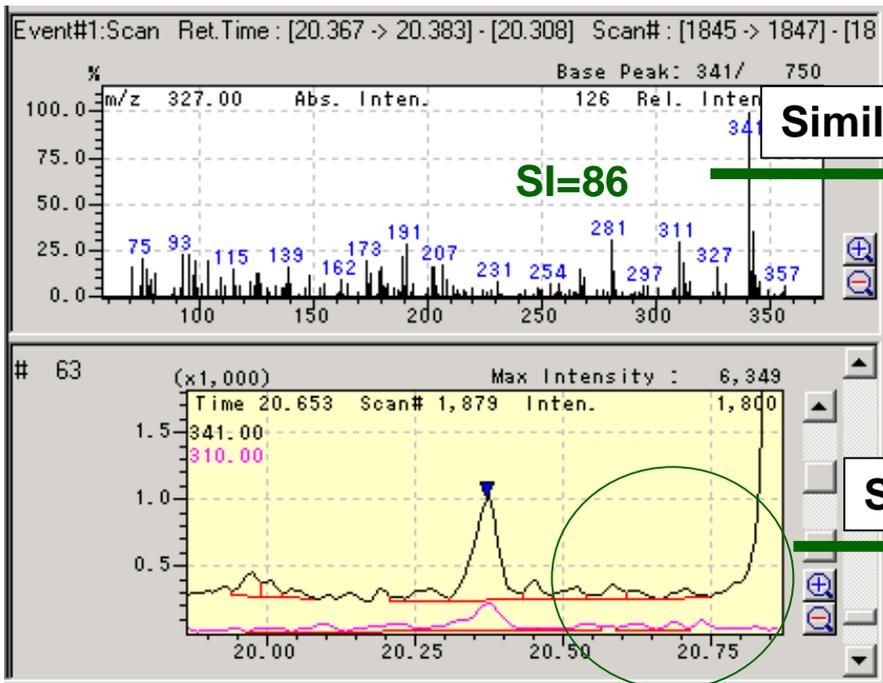
ASSP™ – Patent: US6610979

- без ASSP → Искажения в спектрах

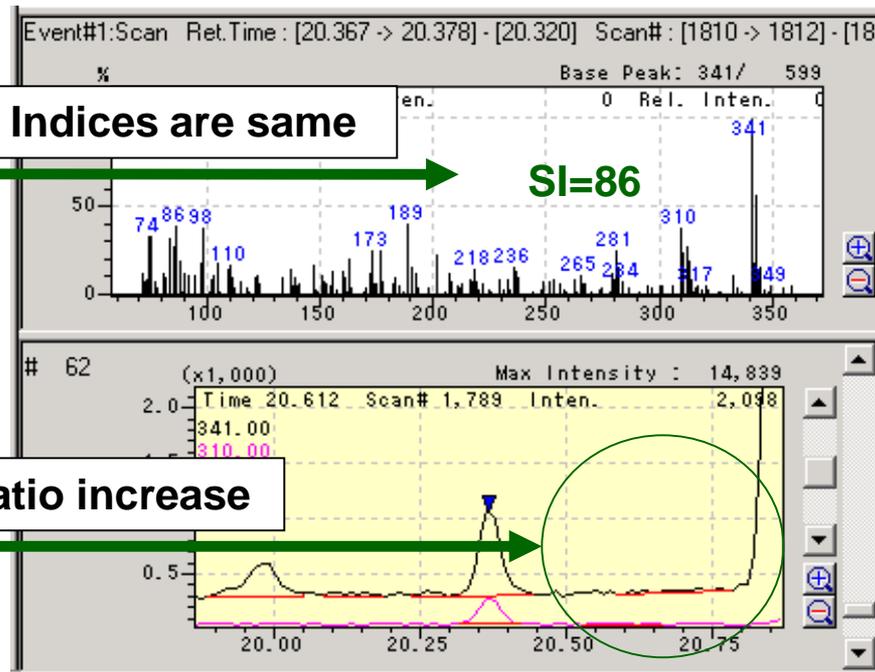


Улучшение чувствительности в комбинированном режиме Scan/SIM

Bifenox



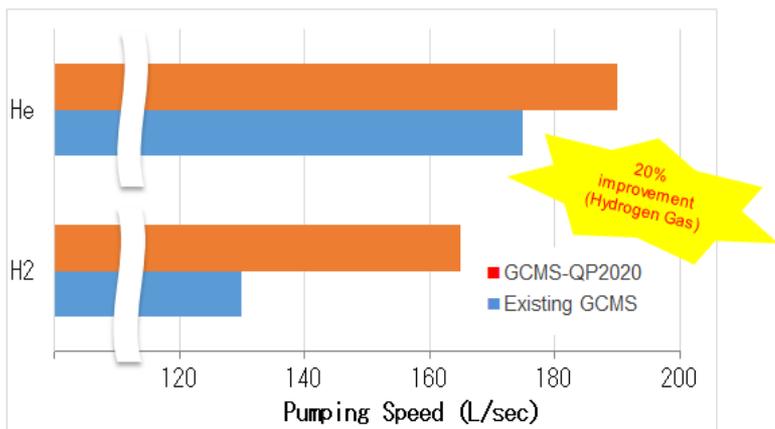
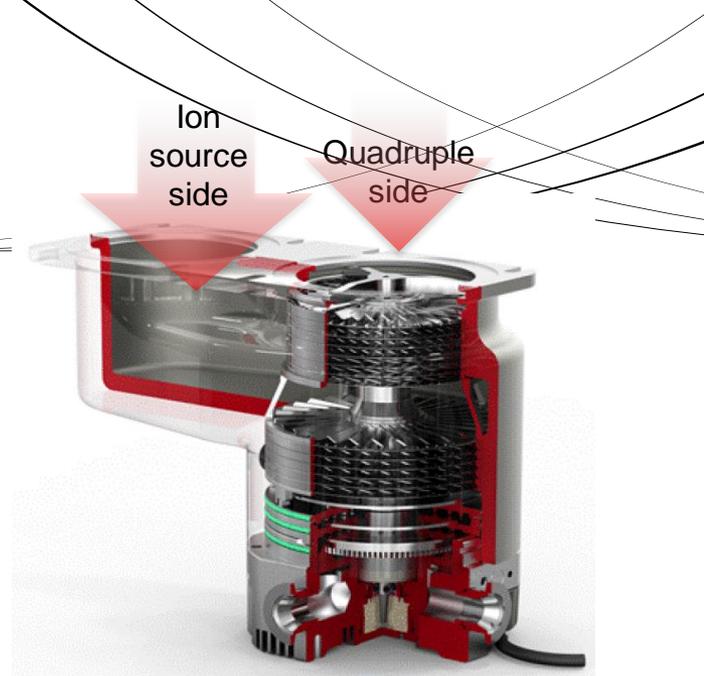
Scan Mode



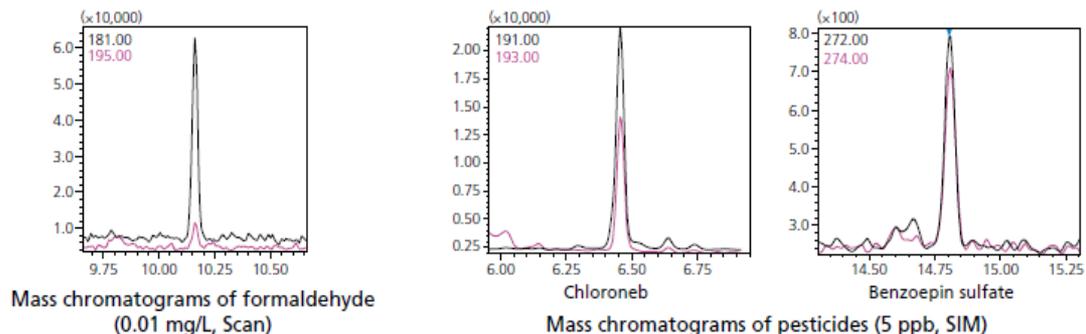
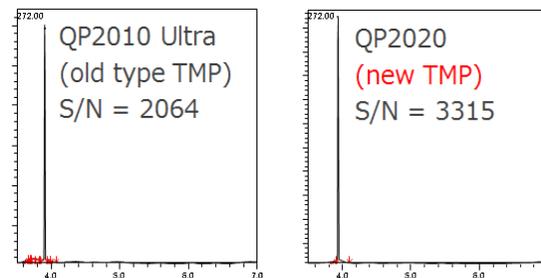
Scan/SIM

ГХ-МС на азоте в качестве газа носителя

- Новый турбомолекулярный насос
 - Возможно использование азота
 - Улучшение сигнала на гелие и водороде



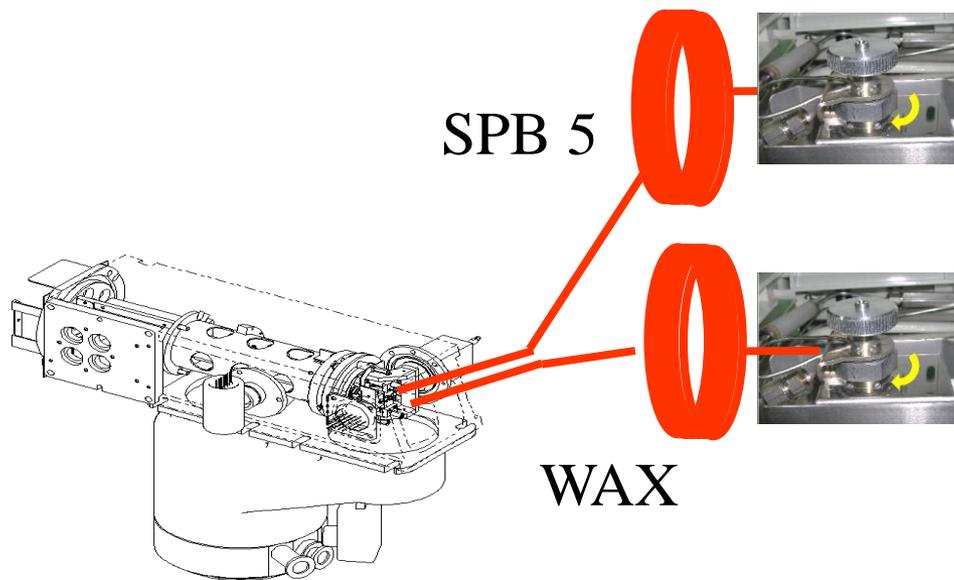
He carrier gas



Analysis Result with Hydrogen Carrier Gas

Два ГХ канала в один масс-спектрометр По настоящему

- Одновременная установка двух разных колонок в один детектор
 - GCMS-QP2020:
 - поток газа носителя до 15 мл/мин
 - работа с двумя колонками
 - Переключение между каналами без замены колонки



Устройства ввода пробы



AOC-6000



GCxGCMS



HS-20



TD-20



Py-3030D



Optic-4



DI-2010

Квадрупольный хроматомасс-спектрометр с тройным квадруполем – следовой анализ в сложных матрицах

Основная проблема анализа сложных матриц:
наличие мешающих компонентов

Способы решения:

- *устранение на стадии пробоподготовки*

Недостатки: затраты времени, затраты на расходные материалы, риск потери целевых компонентов

- *использование более селективных детекторов*

Преимущества: Высокая производительность, надежность результатов, более низкие пределы детектирования



GCMS-TQ8040/8050

TQ8050 - Особенности



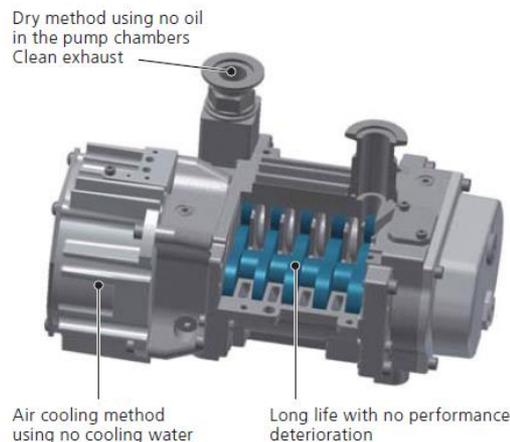
● Чувствительность

- IDL 0.5fg (same as AT7010)
- MRM: S/N>40000:1, 0.1pg OFN
- Scan: S/N>2000, 1pg OFN

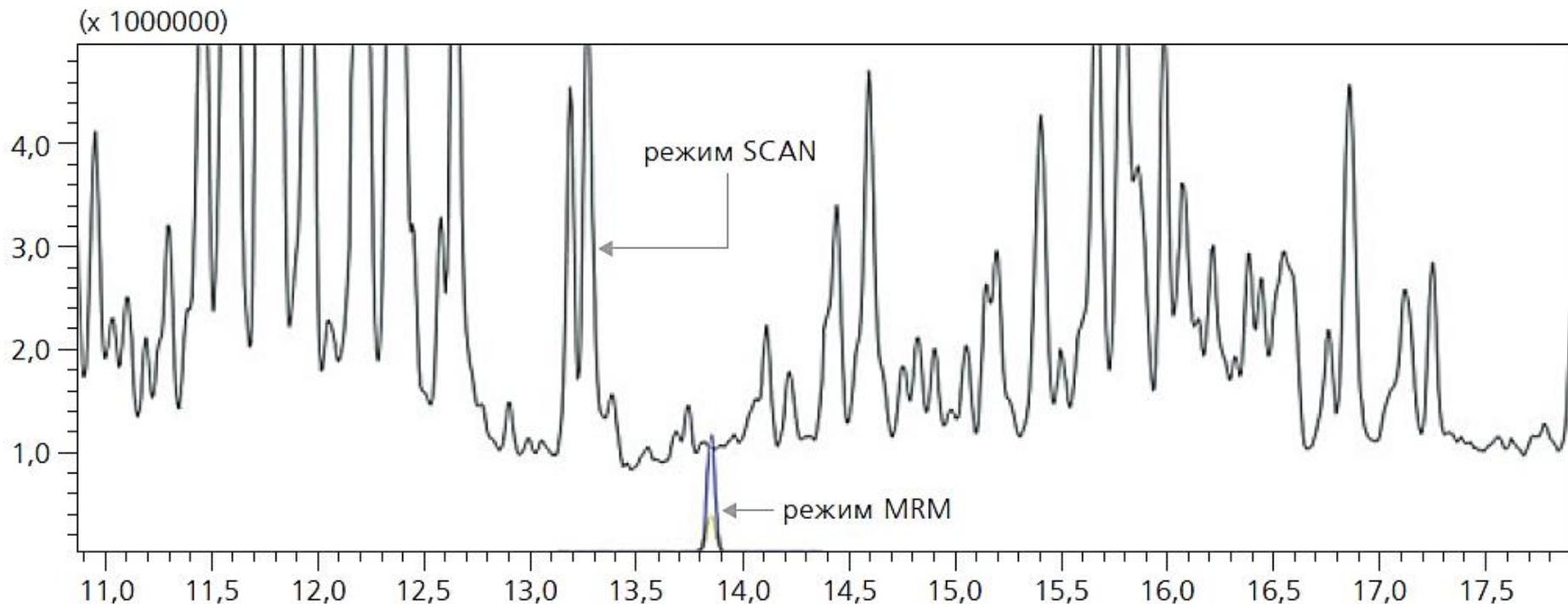
● Уникальные эксплуатационные особенности

- **Безмаслянный форвакуумный насос**
- **Новый детектор с увеличенным в 5 раз сроком службы**

**Безмаслянный
Форвакуумный
насос**
(Kashiyama NeoDry 7E)



Повышение селективности в режиме MRM

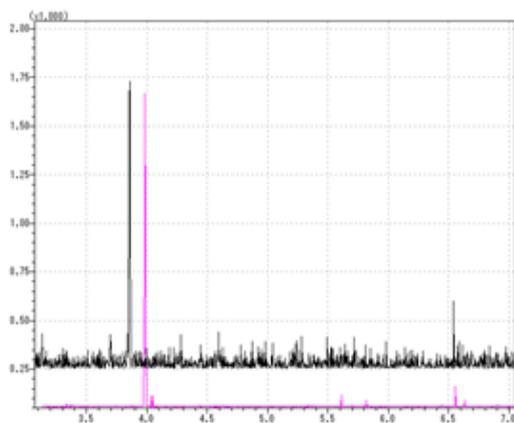


TQ-8050 новая ионная оптика

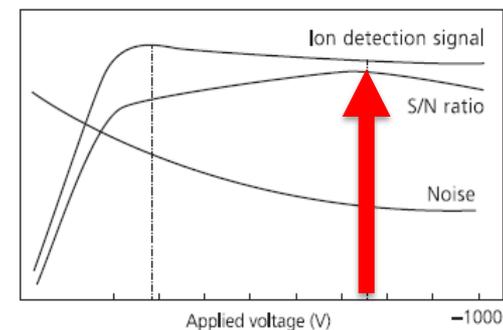
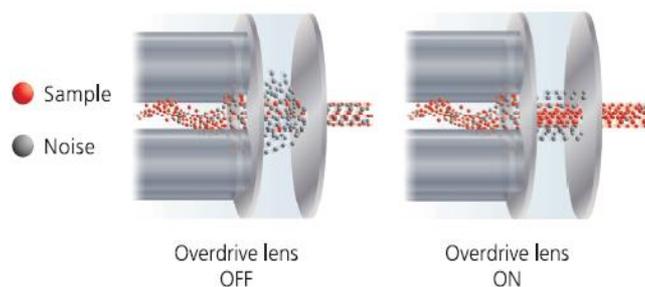
- Тройная система снижения шума



1. Off-Axis



2. Over Drive Lens

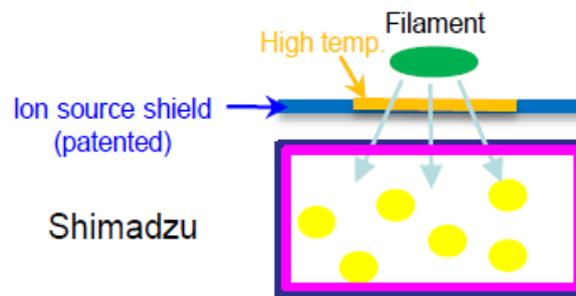
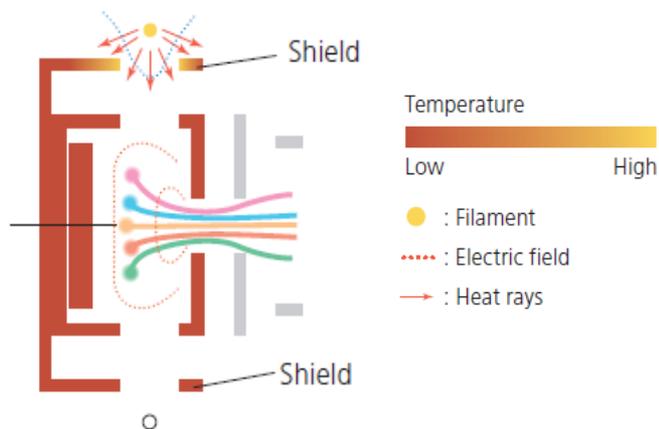


Relationship between voltage applied to overdrive lenses and S/N

Снижение шума за счет удаления незаряженных частиц

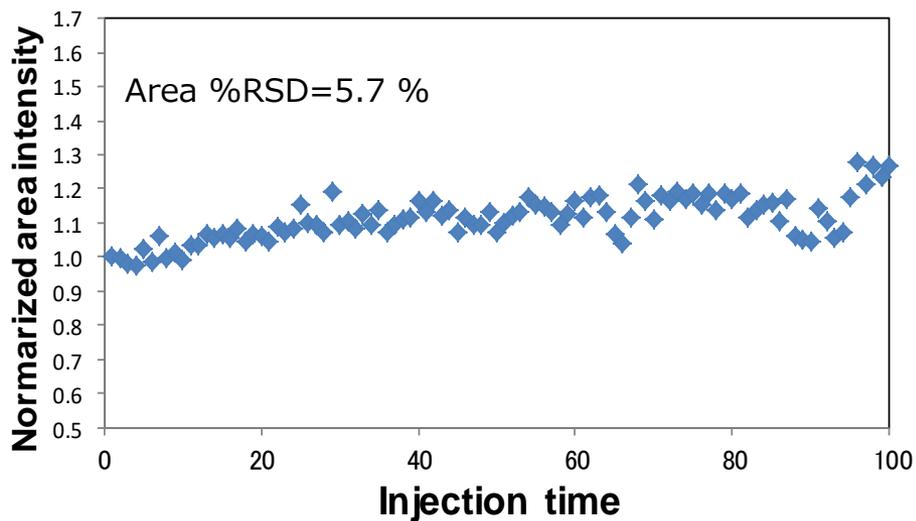
Стабильность

- Устойчивый к загрязнениям источник ионов



Защитный щиток в источнике
Снижает загрязнение

Fenitorthion in sesami oil extract



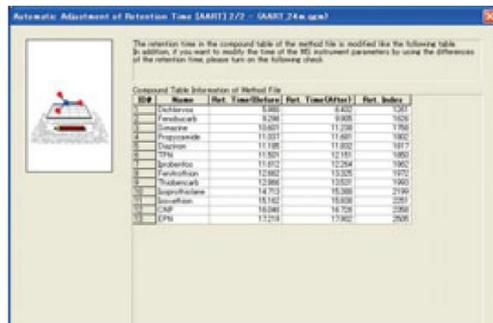
Автоматическая корректировка времен удерживания

● Automatic Adjustment of Retention Times (AART):

1 n-alkane analysis

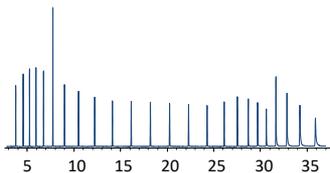
2 AART execution

3 Adjustment of retention times

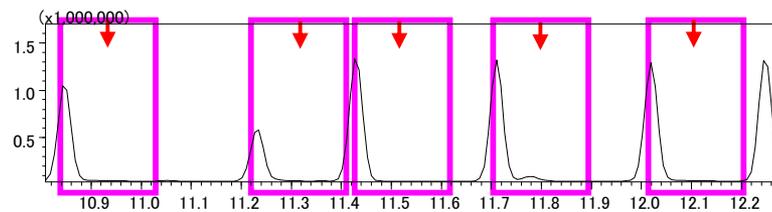


Compound Name	Predicted RT	Measured RT	RT Error
Mono-BDE (BDE-001)	1.561	1.564	-0.003
Mono-BDE (BDE-002)	1.745	1.746	-0.001
Mono-BDE (BDE-003)	1.968	1.960	0.008
Di-BDE (BDE-010)	5.192	5.174	0.018
Di-BDE (BDE-007)	6.292	6.267	0.025
Di-BDE (BDE-008&BDE011)	6.782	6.761	0.021
Di-BDE (BDE-012)	7.098	7.075	0.023
Di-BDE (BDE-013)	7.157	7.132	0.025
Di-BDE (BDE-015)	7.542	7.517	0.025
Tri-BDE (BDE-030)	9.588	9.554	0.034
Tri-BDE (BDE-032)	10.857	10.822	0.035
Tri-BDE (BDE-017)	11.299	11.263	0.036
Tri-BDE (BDE-025)	11.379	11.344	0.035

Updating compound retention times for low- to high-boiling compounds is simple and accurate.



n-alkane data



Библиотеки масс-спектров и базы данных для ГХМС

NIST 14 Library: 276 248 спектров, инф-я о LRI

Pfleger/Maurer/Weber Drugs and Pesticides 2011: библиотека наркотических, лекарственных, ядовитых, загрязняющих веществ, пестицидов и их метаболитов

Wiley Library 10 ред.: 719 000 спектров

FAME library: 240 компонентов, вкл. LRI

FFNSC: 3000 спектров природных и синтетических ароматов

Pesticide Library: 925 EI спектров, вкл. LRI

Pesticide Library вкл. NCI библиотеку; содержит EI спектры 578 пестицидов и NCI спектры 383 пестицидов

Mass Spectra of Designer Drugs 2015: 21.013 спектров дизайнерских наркотич. соединений

VW-Shimadzu Additive MS library: спектры 700 фрагментов пиролиза (550°C) различных полимерных добавок

Method Package for Residual Pesticides: скрининг > 540 пестицидов

Quick-DB: база данных скрининга около 500 пестицидов

Smart Pesticides Database: база данных количественного определения 480 пестицидов

Smart Environmental Database: > 500 природных загрязнителей

Smart Forensic Database: 201 наркотических соединений

Smart Metabolite Database: база данных 475 метаболитов

GC/MS Forensic Toxicology Database: 1.476 спектров наркотических соединений

Compound Composer: 942 спектров соединений природных загрязнителей

TOX.I.S. II = **TOX**icological **I**dentification **S**ystem



Диагностика острых интоксикаций

- **Алкалоиды**
(псилоцин, скополамин, гиоциамин, ...)
- **Лекарства** с коротким периодом полураспада в крови (морфин, кодеин, ...)
- **Наркотики**
(производные амфетамина, опиаты, ...)

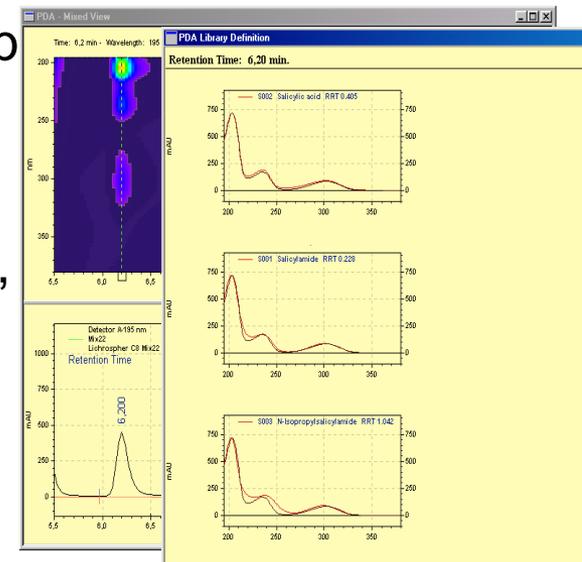


TOX.I.S. II = TOXicological Identification System

- Photodiode Array UV Spectra Library for HPLC-DAD
- 2682 УФ-спектра веществ, важных для токсикологии: наркотики; лекарственные препараты, вызывающие зависимость; антиэпилептики; важнейшие классы лекарств (анальгетики, стероиды, антибиотики, антигистаминные и др.); растительные яды; пестициды, фунгициды; гербициды; ПАУ, ПХБ и др экологические загрязнители
- Спектры получены в интервале 195 – 380 нм, подвижная фаза: ацетонитрил/фосфатный буфер, рН 2.3

2860 соединений

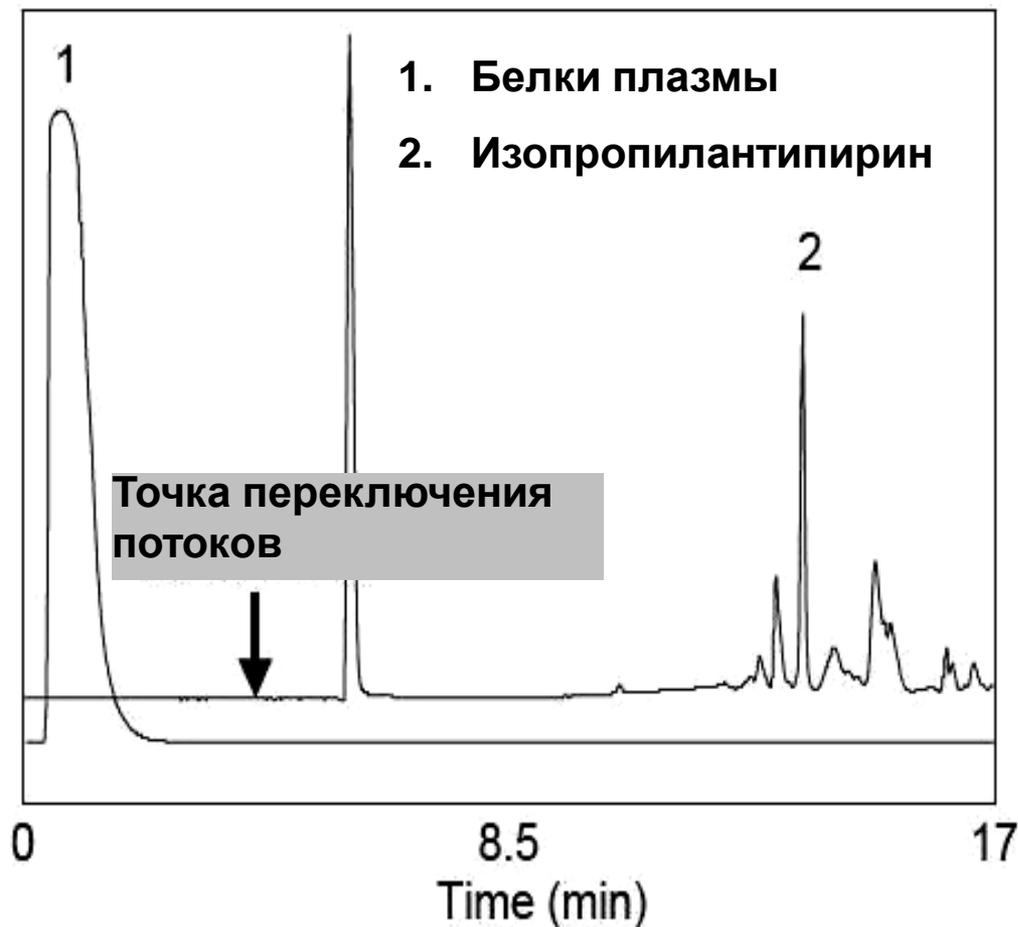
Inst. Forensic Medicine, Berlin



«CoSense» для анализа биологических жидкостей



«CoSense»: эффективная очистка от высокомолекулярных компонентов



Условия анализа:

А. Ввод пробы, очистка от белков
Колонка - Shim-pack MAYI-ODS (10 x 4,6 мм)
Подвижная фаза – 0.1% Фосфорная к-та/
Ацетонитрил= 95/5
Скорость потока - 2.0 мл/мин
Фактор разбавления – 8
Детектор - SPD-20A, 280 нм

Б. Разделение на аналитической колонке
Колонка - Shim-pack VP-ODS (150 x 4,6 мм)
Подвижная фаза – А. Вода, В. Ацетонитрил
Линейный градиент - В 5% →95%
Скорость потока - 1.0 мл/мин
Температура – 40°C
Детектор - SPD-20A, 275 нм.

Линейка хроматомасс-спектрометров *UFMS*



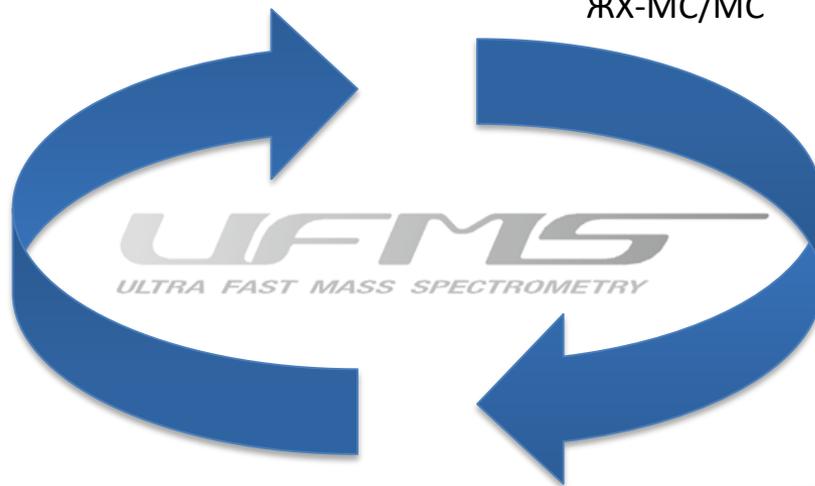
LCMS-8040
ЖХ-МС/МС



LCMS-8050
ЖХ-МС/МС



LCMS-8030
ЖХ-МС/МС



LCMS-8060
ЖХ-МС/МС



LCMS-2020
ЖХ-МС



LCMS-IT-TOF
Гибридный ЖХ-МС IT-TOF

LCMS-8060

1. Высочайшая чувствительность
2. Технологии Ultra Fast
3. Непревзойденная надежность

Повышение эффективности транспорта ионов

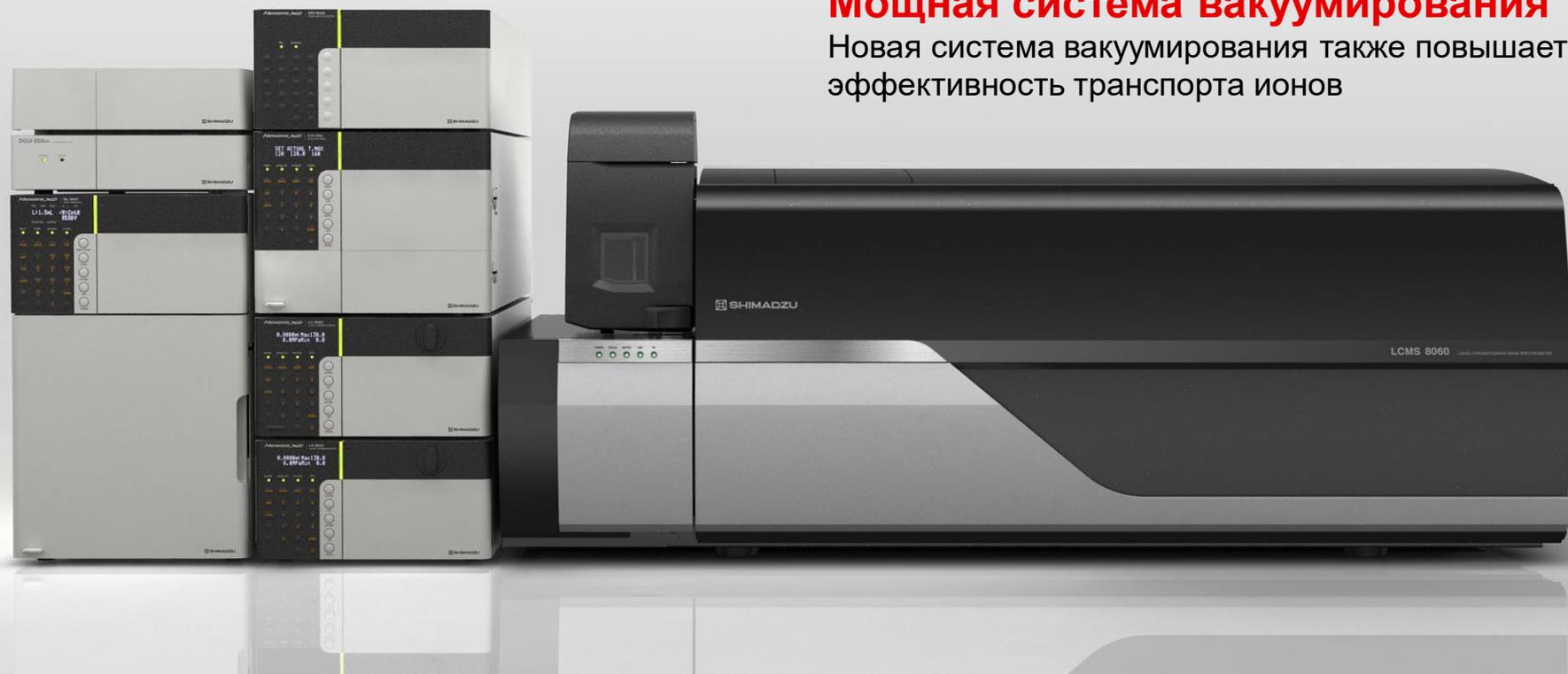
Новая линия десольватации увеличивает эффективность переноса ионов в три раза

Ионная оптика UF Qarray

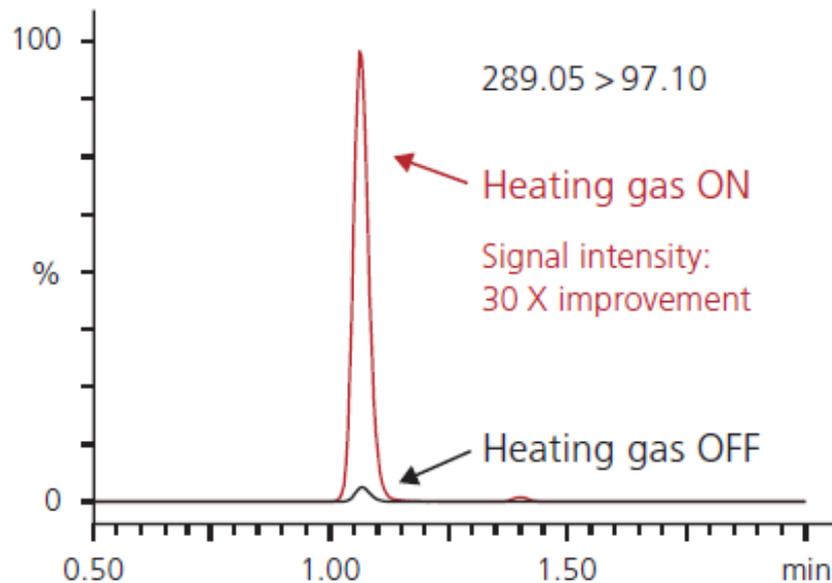
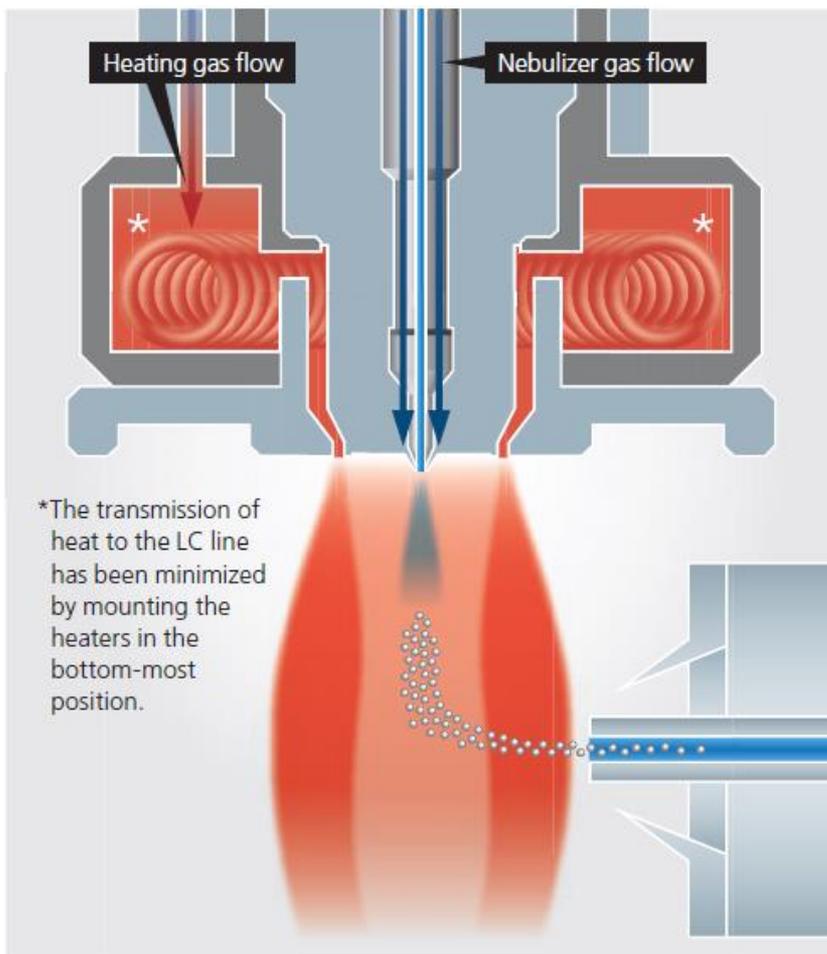
Усовершенствованная конструкция обеспечивает сфокусированный поток ионов без потерь

Мощная система вакуумирования

Новая система вакуумирования также повышает эффективность транспорта ионов



Электроспрей с нагреваемым газом



MRM Chromatogram of Testosterone

Электроспрей с нагреваемым газом:

- увеличение эффективности десольватации
- увеличение эффективности ионизации
- увеличение чувствительности

«Method Packages»: наборы готовых методик

➤ **Контроль качества воды: 80 определяемых соединений**

➤ **Агрехимикаты: 167 определяемых соединений**

➤ **Ветеринария: 42 лекарственных средства**

➤ **Наркология и судебная медицина: 386 наркотических и токсичных соединений**

➤ **Токсикологический скрининг: 106 токсичных соединений**

➤ **Метаболомика: 55 первичных метаболитов**

➤ **Липидомика: 130 медиаторов липидов**

➤ **ПО для LCMS неонатального скрининга**

Drugs of Abuse Method Package

ГОТОВЫЙ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОД, ВКЛЮЧАЮЩИЙ:

- Условия ВЭЖХ
- Параметры MRM
- Параметры сканирования дочерних ионов
- Библиотеку масс-спектров

#	Category	No.	Remarks
1	Hypnotics	70	68 benzodiazepines and 2 other hypnotics (zopiclone and zolpidem) and its metabolites
2	Illicit drugs	305	Narcotics and stimulants
3	Psychotropic	105	
4	Top 100 Digests	100	30: illicit drugs, 18: psychotropic, 37: hypnotics and 15: others

Rapid Tox Screening Package

MP включает процедуру пробоподготовки основанную на технологии QuEChERS и оптимизированную для использования в судебной медицине и токсикологии

Вода 0,5 мл

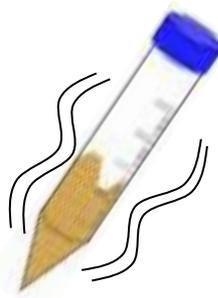
ACN 1,5 мл

Диазепан-d5 (IS) 100 нг

Гранулы из нержавеющей стали



Q-sep
QuEChERS
соль



Отбор супернатанта
Добавление 100 мкл
0,1% TFA

↓
Сушка

↓
Растворение в
200 мкл MeOH

↓
ЖХ-МС/МС анализ



Образец
0,5 мл

(MgSO₄, NaOAc)

[Встряхивание]

→ [Центрифугирование]

Rapid Tox Screening Package



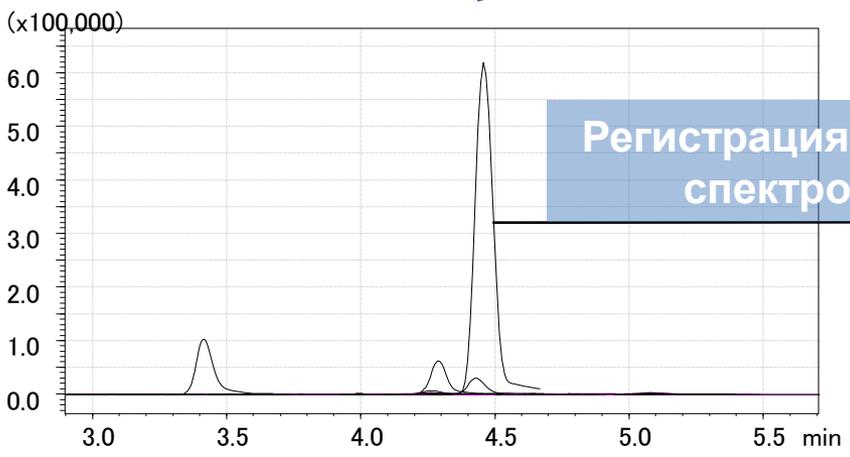
Ввод



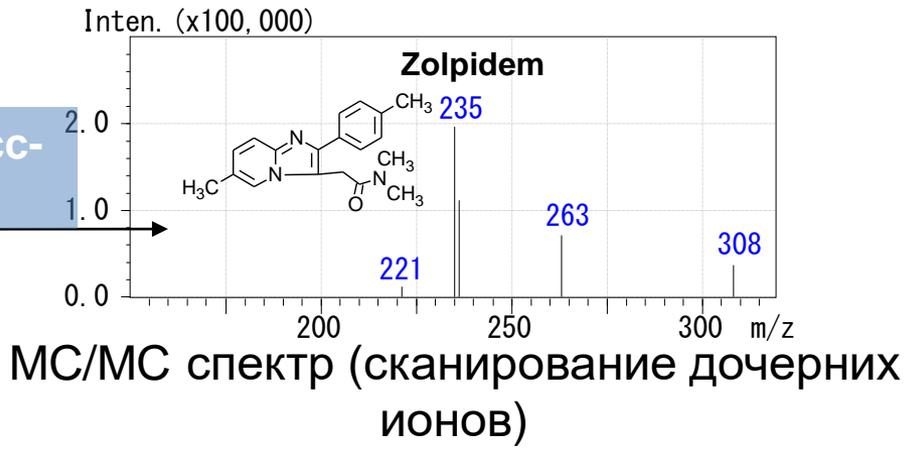
Кровь, плазма, моча
QuEChERS



Сбор данных



Регистрация масс-спектров



Поиск по библиотеке

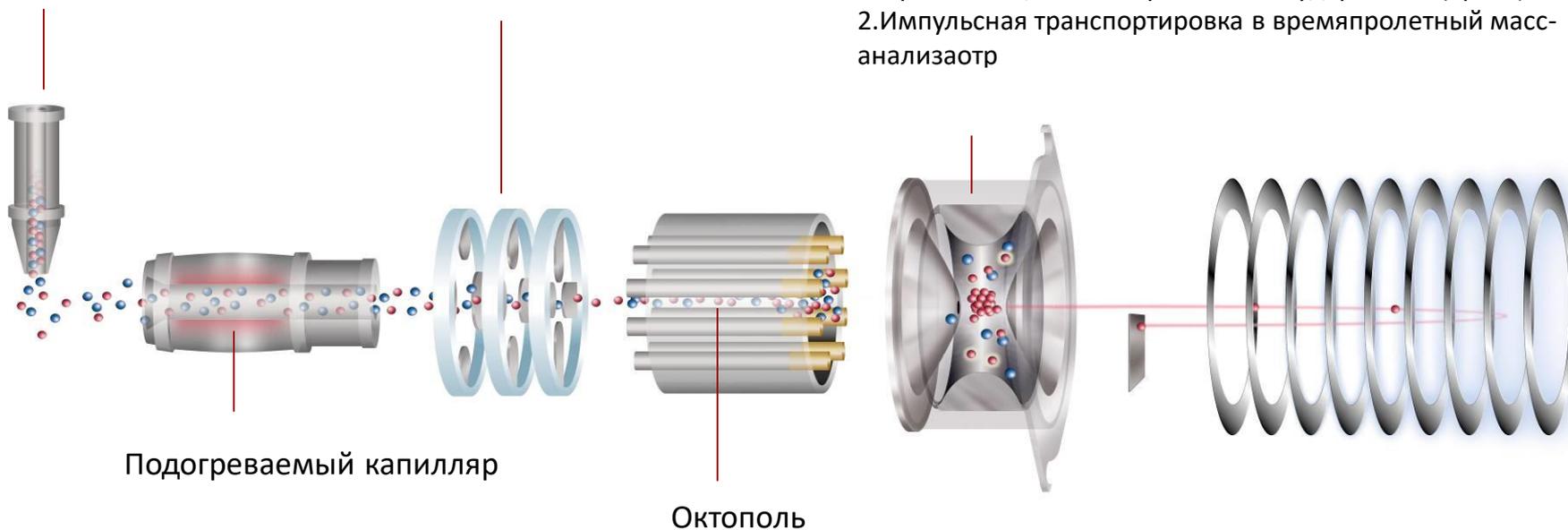


Источник ионизации при атмосферном давлении

Квадруполь для предварительной фокусировки

Ионная ловушка

1. Фрагментация активированная соударением (аргон)
2. Импульсная транспортировка в времяпролетный масс-анализатор



Совместная лаборатория химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова и ГК «Интераналит»

С июня 2018 г.



SHIMADZU

Excellence in Science

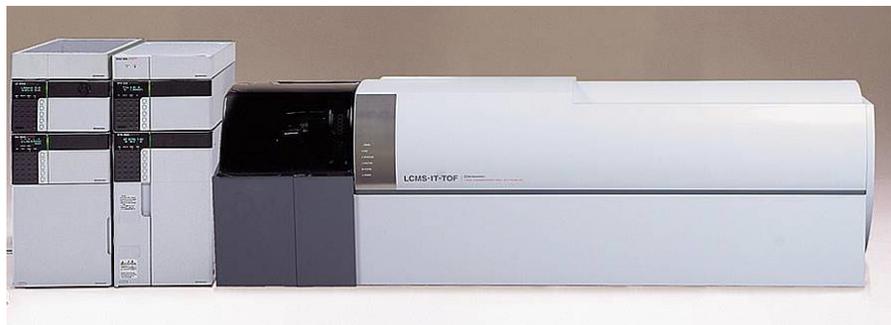


Совместная лаборатория химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова и ГК «Интераналит»



Методы

- ГХ
- ВЭЖХ
- ГХ-МС
- ВЭЖХ-МС



Задачи

- Демонстрация
- Обучение
- Разработка методик
- Научные исследования



Спасибо за внимание!

