

Усовершенствованный скрининг с помощью системы ГХ/МС/АФД с базой данных DRS, содержащей 725 соединений для судебно-медицинской токсикологии

Применение

Судебно-медицинская токсикологическая экспертиза

Автор

Брюс Д. Квимби (Bruce Quimby)
Agilent Technologies
2850 Centerville Road
Wilmington, DE 19808,
США

Аннотация

Лаборатории, выполняющие токсикологический скрининг, сталкиваются с необходимостью поиска в пробах большого числа целевых соединений и устранения влияния посторонних компонентов проб. Широкое применение для подобного анализа получили методики ГХ-МС. Сканирование в широком диапазоне методом с ионизацией электронным ударом дает целый ряд преимуществ, в частности отсутствие ограничения по количеству целевых веществ, подтверждение совпадения по полному спектру и поиск по библиотеке для идентификации нецелевых веществ. С учетом последних достижений в технологии ГХ-МС существует ряд возможностей, позволяющих существенно увеличить количество обнаруживаемых целевых веществ и одновременно сократить время анализа одной пробы.

С помощью описанной здесь системы был выполнен скрининг 725 соединений в пробах с использованием библиотеки базы данных для судебно-медицинской токсикологии G1674AA компании Agilent. Программный пакет распознавания индивидуальных спектров Agilent значительно сокращает время обработки данных. Интенсивный нагрев колонки после анализа проб со сложной матрицей заменен более быстрой обратной продувкой, благодаря чему упрощается обслуживание системы. Скоростной ГХ-анализ (9,75 мин между вводами проб) и параллельный сбор данных сканирования, мониторинга выбранного иона и азотно-фосфорного детектора (АФД) позволяют сократить время анализа. После деконволюции данные сканирования используются для идентификации любого из 725 целевых соединений. Данные мониторинга выбранного иона SIM позволяют определять конкретные соединения в низкой концентрации, необнаруживаемые в режиме сканирования. Отклик азота на азотно-фосфорном детекторе (АФД) используется для выделения нецелевых соединений азота

и подтверждения совпадения, а при необходимости и для количественного анализа. Система находит все соединения в пробах с экстрактами цельной крови, обнаруживаемые с помощью обычной методики, за значительно меньшее время.

Введение

Скрининг с использованием методик ГХ-МС имеет особое значение для токсикологических лабораторий. В связи с непрерывным появлением новых лекарственных препаратов и токсинов количество целевых соединений для скрининга может исчисляться сотнями. Данная методика идеально подходит для тех соединений, которые пригодны для анализа методом ГХ или ГХ-МС в режиме сканирования в полном диапазоне с применением ионизации электронным ударом (ЭИ). Преимущества методики:

- использование простого, надежного и знакомого оборудования;
- возможность отслеживания произвольного числа целевых веществ;
- список целевых веществ не ограничивается количеством мониторинга множественных реакций как в технологии МС-МС;
- возможность проверки наличия новых целевых веществ в архивных данных сканирования спустя годы;
- подтверждение соответствия на основе полного спектра;
- возможность идентификации нецелевых неизвестных соединений путем поиска спектра в NIST и других коммерческих библиотеках;
- ионная супрессия, связанная с влиянием матрицы, представляет значительно меньшую проблему, чем в случае применения методик ЖХ-МС.



Хотя методы ГХ-МС предлагают перечисленные выше преимущества, традиционный подход накладывает определенные ограничения. По мере увеличения числа целевых соединений для скрининга очень быстро возрастает объем задач, связанных с разработкой, техническим обслуживанием и внедрением методик. Эти соображения зачастую ограничивают область применения методов скрининга, используемых в токсикологических лабораториях.

Методики ГХ-МС обычно рассчитаны на анализ от 10 до 100 отдельных соединений. Считается, что целевое соединение обнаружено, если целевой ион и два или три иона, по которым проводятся качественные расчеты/подтверждение, с определенными соотношениями интенсивности сигнала находятся в пределах заданного интервала времени удерживания. Идентичность целевого вещества может быть дополнительно подтверждена путем сравнения результата сканирования на вершине пика с эталонным спектром в библиотеке.

Влияние посторонних компонентов пробы обычно сводится к минимуму в результате сочетания параметров пробоподготовки, ГХ и МС. Для методик, которые применяются только для нескольких типов матриц, можно выбрать ионы для идентификации таким образом, чтобы их количество в матрице было сведено к минимуму. При ограничении числа целевых веществ, которые подлежат обнаружению с помощью методики, можно выполнить калибровку коэффициентов отклика, времен удерживания и соотношений распространенности ионов-квалификаторов путем ввода нескольких калибровочных смесей.

Методики скрининга очень большого числа целевых веществ в разнообразных и сложных матрицах представляют новый набор задач для разработчиков. При скрининге сотен целевых веществ необходимо учесть несколько факторов.

- Применение пробоподготовки для уменьшения влияния посторонних компонентов пробы в данном случае ограничено, поскольку радикальные шаги по очистке могут привести к непреднамеренному удалению целевых веществ. Такая минимальная степень очистки может привести к значительно более высоким уровням влияния посторонних компонентов пробы, с которыми приходится считаться.
- Калибровка коэффициентов отклика, времен удерживания и соотношений распространенности ионов-квалификаторов затруднена из-за большого числа целевых веществ.
- Методики могут быть внедрены в нескольких лабораториях, не имеющих непосредственного доступа к стандартам для всех целевых веществ.
- Время, необходимое для обработки данных сотен целевых веществ в сложных матрицах, становится недопустимо большим.
- Даже при очень больших базах данных целевых веществ возможна такая ситуация, когда в пробе могут присутствовать важные соединения, отсутствующие в списке целевых веществ.

В последние годы появилось несколько методик, которые способны решить перечисленный выше набор проблем. ПО фиксации времени удерживания (RTL) создает значения времен удерживания, которые точно воспроизводятся от прибора к прибору и соответствуют значению в базе данных [1]. Это позволяет избежать калибровки отдельных значений времен удерживания и регулируемых по времени событий, таких как группы SIM. Внедрение надежных инертных микропотоковых делителей (CFT) дает возможность параллельного сбора масс-спектральных данных и данных азотно-фосфорного детектора (АФД) [2]. На хроматограмме АФД отображаются азотсодержащие соединения, в том числе те, которые отсутствуют в списке целевых веществ МС. Это полезно при подтверждении наличия азотсодержащего целевого соединения и может служить альтернативным средством количественного анализа.

Внедрение режима SIM/Scan позволяет одновременно получать данные масс-развертки и селективного ионного мониторинга для одного ввода пробы [2, 3]. Данные сканирования могут быть использованы для скрининга полного списка целевых веществ в базе данных, в то время как данные мониторинга выбранного иона служат для поиска подмножества соединений с высоким приоритетом (например, фентанила) с очень низкими уровнями концентрации.

Одним из наиболее значительных средств, разработанных для сокращения времени обработки данных, является программный пакет распознавания индивидуальных спектров (DRS) компании Agilent [4]. Для отделения спектров целевых веществ от перекрывающихся пиков посторонних компонентов в нем используются передовые вычислительные методы (деконволюция). Затем извлеченный спектр сравнивается с библиотекой для определения присутствия целевого вещества. Также при необходимости можно подтвердить совпадения с помощью поиска по главной эталонной библиотеке МС NIST. Процесс полностью автоматизирован и обеспечивает значительную экономию времени при интерпретации данных. Использование DRS существенно снижает количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Поскольку DRS использует весь спектр, а не только четыре иона, программа зачастую может правильно идентифицировать целевое вещество в присутствии посторонних компонентов, где типичный подход потерпит неудачу. Кроме того, поскольку для идентификации вместо точных соотношений иона целевого вещества/иона-квалификатора используется весь спектр, частое обновление соотношений не требуется. Это используется для целевых веществ, которые редко встречаются, но тем не менее включены в скрининг.

В данной методической информации описано сочетание перечисленных выше методов с новой базой данных, включающей 725 соединений, с библиотекой базы данных по судебно-медицинской токсикологии G1674AA компании Agilent, которые будут использоваться для скрининга. Библиотека базы данных содержит:

- методики с фиксацией времен удерживания для колонок DB-5MS и DB-35MS;

- библиотеки спектров для DRS и MSD ChemStation;
- готовые методики с фиксацией времен удерживания для разных скоростей со временем анализа 30, 15, 10, 7 или 5 минут в зависимости от комплектации прибора;
- методики как для непосредственного подключения МСД (вакуум), так и для микропотоковых делителей CFT (26,3 кПа);
- три базы данных по количественному анализу для каждого метода:
 - четыре самых больших иона – это ионы целевого вещества и квалификаторов;
 - ионы оптимизированы для получения оптимального соотношения «сигнал – шум»;
 - ионы оптимизированы для получения оптимального соотношения «сигнал – шум» по сравнению с общим количеством жирных кислот в крови.

Названия всех соединений в базе данных приведены в приложении в конце этой методики. Соединения в библиотеке базы данных включают лекарственные препараты и отдельные продукты распада, триметилсилильные производные и производные ацетилена. Соединения, указанные как производные, как правило, являются ацетилированными первичными и вторичными аминсоединениями (в том числе алифатическими и ароматическими). Гидроксильные группы (спирты, фенолы/карбоновые кислоты и т. п.) преобразуются в триметилсилильные производные с использованием BSTFA (N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид). Соединения, имеющие несколько функциональных групп (например, фенилпропаноламин, который содержит первичный алифатический амин и спирт), были ацетилированы без дальнейшей модификации.

Методики разработаны для двух неподвижных фаз для подтверждения на двух колонках и выполнения других методик, для которых требуется использовать одну и ту же колонку на одном и том же оборудовании. В общем случае методы DB-5MS являются предпочтительными из-за более низкой конечной температуры термостата.

Хроматографические условия, выбранные для разработки базы данных, являются универсальными по своей сущности и совместимы с анализом других соединений, помимо тех, что перечислены в таблице. Поскольку ни один список целевых веществ, каким бы обширным он ни был, не может удовлетворить потребностям каждой лаборатории, можно добавлять в скрининг новые соединения.

Для соединений в базе данных указано время удерживания как для колонки, подключенной непосредственно к МСД, так и для давления на выходе колонки 26,3 кПа с использованием микропотокового делителя CFT. Это сделано для того, чтобы значения времен удерживания, наблюдаемые при анализе пробы, точно совпадали со значениями в базе данных независимо от конфигурации прибора.

Для базы данных были выбраны хроматографические условия, совместимые с процедурой переноса методик

компании Agilent. В испарителе ГХ применялся режим постоянного давления, поэтому перенос методики позволяет ускорить начало работы путем определения точной последовательности событий методики [5]. Файлы в библиотеке базы данных по судебно-медицинской токсикологии компании Agilent позволяют выполнять анализ точно в два (2x), в три (3x), в четыре (4x) и в шесть (6x) раз быстрее, чем по первичной базе данных (1x). Выбор скорости определяется требуемой степенью хроматографического разрешения и аппаратными возможностями используемой системы ГХ/МСД.

Для систем с термостатом ГХ 120 В, МСД с диффузионным насосом и колонкой, соединенной непосредственно с МСД, можно использовать только методики 1x или 2x. Для методов 3x, 4x и 6x требуется термостат с быстрым нагревом (240 В) и турбонасос повышенной эффективности, поскольку скорости потока через колонку превышают 2 мл в минуту. Для этих методик предпочтительно также использовать электронику с высокими характеристиками. Для методик 6x необходим одновременно и термостат 240 В, и специальный вкладыш-подушка, позволяющий достичь скорости подъема температуры 60 °С/мин. Обратите внимание, что при использовании вкладыша МСД испаритель и АФД (если используется) должны быть расположены в задней части ГХ.

В зависимости от ионов, выбранных в базе данных количественного анализа, предусмотрены три различные версии каждого набора методик. В комплект поставки входит методика, в которой используются четыре крупнейших иона в спектре. Ион целевого вещества – это ион с максимальной интенсивностью сигнала. Тремя квалификаторами (ионами, по которым проводятся качественные расчеты/подтверждение) служат следующие три крупнейших иона, назначенные в порядке убывания интенсивности сигнала. Эти наборы методик предоставляются с учетом традиционных методов и могут использоваться в некоторых более современных подходах.

Недостаток методики с использованием четырех крупнейших ионов состоит в том, что в некоторых случаях страдает соотношение «сигнал – шум». Например, если наибольший ион соединения имеет массу 207 и неподвижная фаза также имеет наибольший ион уноса фазы с массой 207, соотношение «сигнал – шум» при этом значении массы может быть значительно снижено. Аналогичная проблема наблюдается при низких массах, например при 44, где CO₂ и другие фоновые газы могут вызвать помехи и повышенный уровень шума. Для нейтрализации этой проблемы предусмотрен второй набор методик, в котором ионы для базы данных количественного анализа отбираются так, чтобы обеспечить оптимальные соотношения «сигнал – шум» по сравнению с уносом неподвижной фазы из колонки и фоновыми газами. Обычно применяются именно эти методики, так как они, как правило, позволяют получить оптимальную общую производительность.

Предусмотрен также третий тип методик, в которых выбор ионов оптимизирован для проб с высоким содержанием жирных кислот, обычно наблюдаемым

в пробах крови. Эти методики обеспечивают лучшее соотношение «сигнал — шум» в матрицах с высоким содержанием жирных кислот. Они не являются оптимальным выбором для проб с низким уровнем помех, вносимых жирными кислотами.

Экспериментальная часть

Конфигурация системы

Используемая конфигурация системы показана на рис. 1. Использовался ГХ Agilent 7890A (G3440A).

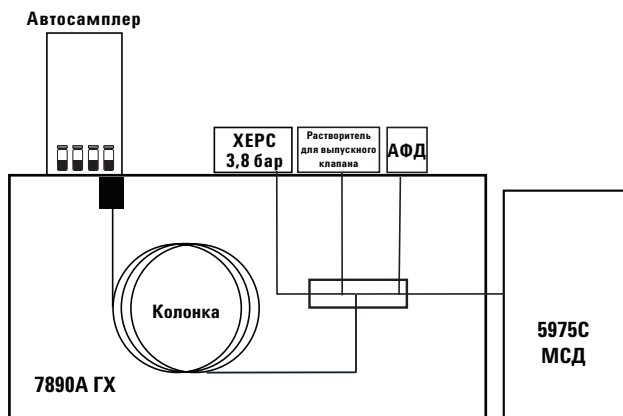


Рис. 1 Конфигурация системы ГХ-МС-АФД, использованная для скрининга экстрактов крови

Ключевые компоненты:

Термостат с быстрым нагревом В основной методике Их применяется колонка длиной 30 м со скоростью нагрева 10 °С/мин, для которой достаточно термостата на 120 В. При использовании хроматографа 7890A с термостатом на 240 В (опц. 002) скрининг может выполняться в 4 раза быстрее с колонкой длиной 15 м. Если ГХ с термостатом на 240 В оснащен также опциями 199 и 202 (порт для ввода пробы с делением и без деления потока и интерфейс МСД, размещаемые в задней позиции термостата) и вкладшем термостата G2646-60500, скорость может быть увеличена в 6 раз (60 °С/мин) с использованием колонки длиной 10 м. При использовании азотно-фосфорного детектора с делителем потока опция 299 подразумевает его размещение в задней позиции термостата для применения с вкладшем.

АФД Азотно-фосфорный детектор — опц. 251 для ГХ 7890A. Сигнал от АФД регистрируется, сохраняется и обрабатывается ПО MSD ChemStation одновременно с данными МС. Азотно-фосфорные детекторы обладают высокой селективностью и чувствительностью к азот- и фосфорсодержащим соединениям с пределами обнаружения в низком пикограммовом диапазоне. Данные АФД можно использовать разными способами. Поскольку в них выделены нецелевые азот- и фосфорсодержащие соединения, обработчик данных может дополнительно подтвердить идентификацию при наличии отклика при заданном времени удерживания идентифицированного соединения. Отклик на азотно-фосфорном детекторе может использоваться также для количественного анализа, но только после калибровки со стандартом, так как коэффициенты чувствительности зависят от

конкретного соединения и могут меняться в зависимости от класса соединений. Компонент АФД несовместим с галогенсодержащими растворителями и чрезмерно силанизирующими реагентами. Если необходимо использовать их с АФД, для делителя потока должна быть предусмотрена возможность отдувки растворителя.

Делители потока CFT Компания Agilent предлагает два различных делителя потока, которые могут использоваться совместно с ГХ 7890A для этой прикладной методики. Опция 889 представляет собой двухканальный делитель, который делит поток после колонки между МСД и АФД. Опция SP1 (7890-0363) для 7890A выполняет аналогичную функцию, но, в отличие от предыдущей, в ней предусмотрена возможность отдувки растворителя. В основу устройств положена технология диффузно связанных тарелок, которая в сочетании с металлическими обжимными феррулами для колонки позволяет создать инертные, удобные и герметичные высокотемпературные делители потока. Для поддержания постоянного давления в делителях используется вспомогательный электронный регулятор давления (ЭРД) (7890A, опц. 301). Вспомогательный электронный регулятор давления может быть запрограммирован таким образом, что в конце анализа давление повышается, тогда как входное давление в то же самое время понижается до значения, близкого к давлению в окружающей среде. Это приводит к изменению направления потока через колонку на обратное и обратной продувке тяжелых компонентов. Обратная продувка значительно снижает время анализа проб, содержащих высококипящие компоненты матрицы, и уменьшает длину отрезаемой части колонки и частоту очистки источника МСД [6]. Вспомогательный электронный регулятор давления позволяет также производить замену колонки и техническое обслуживание без сброса вакуума в МСД. В методиках, где используются растворители, совместимые с АФД, и пробы не содержат силанизирующих реагентов, можно использовать стандартный двухканальный делитель. При использовании галогенсодержащих (или других несовместимых с АФД) растворителей или силанизирующих реагентов, для защиты компонентов АФД следует выбрать двухканальный делитель с отдувкой растворителя, 7890A, опция SP1 (7890-0363). В данной работе использовалась именно такая конфигурация.

Система МСД Применяется модель МСД 5975C Inert с турбомолекулярным насосом (G3243A) или МСД 5973N Inert с турбомолекулярным насосом (G2579A) и ионизацией электронным ударом. Эти конфигурации обеспечивают высокие скорости полного сканирования без ущерба для чувствительности. Скорости сканирования сопоставимы с более узкими пиками, полученными при помощи скоростной хроматографии. Турбомолекулярный насос требуется для работы с более высокими скоростями потока, например с системами, в которых используются делители потока. Он также необходим для более скоростных версий методики скрининга (3х, 4х и 6х), где колонка подсоединяется непосредственно к МСД. Для более медленных версий методики (1х и 2х) можно использовать стандартный турбонасос. Оба турбонасоса, как повышенной, так и стандартной производительности, подходят для обратной продувки. Обратная продувка невозможна в системах с диффузионным насосом.

Режим одновременного селективного ионного мониторинга и сканирования (SIM/Scan) Используется версия ПО MSD ChemStation D.02.00 (или выше) компании Agilent, поскольку в нем предусмотрена возможность одновременного селективного ионного мониторинга и масс-развертки. В режиме одновременного селективного ионного мониторинга SIM и сканирования SCAN в каждом втором цикле на протяжении всей хроматограммы осуществляется сбор данных мониторинга выбранного иона, а в чередующихся циклах — данных сканирования. Как и в традиционных методиках мониторинга выбранного иона, не все 725 целевых веществ можно отслеживать в одном анализе, поскольку требуется разделение по временам между группами SIM. Как правило, сбор данных SIM используется для определения целевых веществ с высоким приоритетом при очень низких концентрациях. Примерами могут служить фентанил и фенциклидин.

Программное обеспечение для распознавания индивидуальных спектров (DRS) (G1716AA) Спектральная деконволюция данных МС позволяет проводить идентификацию аналитов при наличии перекрывающихся пиков матрицы [4, 7]. Это значительно снижает требования к хроматографическому разрешению, что позволяет обнаруживать целевые вещества в матрице с высоким содержанием или может использоваться в скоростной хроматографии для сокращения времени анализа. DRS использует программу деконволюции AMDIS из NIST, изначально разработанную для обнаружения следов химического оружия в пробах сложного состава. DRS предоставляет аналитику три различных уровня идентификации соединений: (1) ChemStation, на основе времени удерживания и соотношения четырех ионов; (2) AMDIS, на основе полного соответствия ионов «очищенного спектра» и фиксированного времени удерживания; (3) поиск NIST05a с использованием библиотеки, содержащей 163000 соединений.

Таблица 1 Условия для газового хроматографа и масс-спектрометра

ГХ	
Agilent Technologies 7890A с автосамплером и лотком	
Испаритель	ЭРД с делением потока/без деления потока
Режим	Постоянное давление
Тип ввода пробы	Без деления потока
Объем вводимой пробы	1,0 мкл
Температура испарителя	280 °С
Лайнер, деактивированный, с двойной конусностью Agilent	Кат № 5181-3315
Давление, номинальное	102,7 кПа
Соединение, по которому фиксируется время удерживания	Проадифен (SKF-525a)
Время удерживания соединения, по которому фиксируется время удерживания	4,285 мин
Поток продувки	50 мл/мин
Режим продувки	С переключением
Время продувки	0,4 мин
Тип газа	Гелий
Давление обратной продувки	6,89 кПа

Термостат	
Напряжение (В, перем. ток)	240*
Начальная температура термостата	100 °С
Время выдержки при начальной температуре	0,25 мин
Скорость нагрева	40 °С /мин
Конечная температура	325 °С
Время выдержки при конечной температуре	1,25 мин
Общее время анализа	7,13 мин
Время установления равновесия	0,5 мин
Время обратной продувки	0,5 мин
Температура обратной продувки	325 °С

Колонка	
Тип	DB-5MS
Кат. № Agilent	Польз.
Длина	10 м
Диаметр	0,25 мм
Толщина пленки	0,25 мкм
Номинальный начальный поток	2,52 мл/мин
Давление на выходе	26,2 кПа

Двухканальный микропотоковый делитель с отдувкой растворителя

7890A SP-1 7890-0363	
Длина рестриктора для МСД	0,69 м
Диаметр рестриктора для МСД	0,15 мм
Длина рестриктора для АФД	0,36 м
Диаметр рестриктора для АФД	0,15 мм
Коэффициент разделения МСД:АФД	1,4:1
Диапазон времени отдувки растворителя	0–0,75 мин
Давление в делителе во время анализа	26,2 кПа
Давление в делителе во время обратной продувки	524 кПа

АФД	
Расход водорода	3 мл/мин
Расход воздуха	60 мл/мин
Поток подпитки азотом	8 мл/мин
Температура	300 °С

МСД	
Модель Agilent Technologies 5975 или 5973 Inert	
Вакуумный насос	Турбомолекулярный насос
Файл настройки	Atune.U**
Режим	SIM/Scan
Задержка растворителя	0,7 мин
Напряжение на электронном умножителе автоматической настройкой	Предусмотренное
Нижний предел масс	40 а.е.м.
Верхний предел масс	570 а.е.м.
Порог	0
Режим TID	Выкл.
Частота отбора проб	1
Температура квадруполя	180 °С
Температура источника	300 °С
Температура транспортной линии	300 °С

* Порт для ввода пробы и интерфейс МСД: задняя часть термостата и вкладыш термостата G2646-60500

** С нормализацией по коэффициенту усиления; 1x

Библиотека базы данных по судебно-медицинской токсикологии G1674AA Содержит библиотеку масс-спектров, методики и файлы DRS для методик скрининга 725 соединений.

Рабочие параметры прибора

Сбор данных

В табл. 1 приведены используемые рабочие параметры прибора (если не указано иное).

В качестве неподвижной фазы для текущей системы была выбрана колонка DB-5MS. Конечная температура, необходимая для элюирования последнего соединения в скрининге, равна 325 °С, тогда как для DB-35MS требуется 345 °С. Благодаря этому сокращается время анализа и продлевается срок службы колонки.

Параметры метода были выбраны таким образом, чтобы добиться оптимального компромисса между хроматографическим разрешением и пробопотоком. Для анализируемых здесь проб крови методика 4x позволила получить достаточное разрешение при относительно малом времени анализа. Хотя в методике 4x можно использовать стандартную 15-метровую колонку, была выбрана 10-метровая колонка, позволяющая получить аналогичное разрешение при более низкой скорости потока через колонку.

Обратная продувка также позволяет экономить время, необходимое на кондиционирование колонки после анализа для удаления тяжелых соединений матрицы пробы. Обратная продувка является более эффективной, быстрой и позволяет избежать попадания тяжелых соединений и уноса неподвижной фазы в источник МСД и АФД. В текущей конфигурации все тяжелые вещества удалялись из колонки в течение 0,5-минутной обратной продувки. Более короткая колонка (10 м) приводит к сокращению времени обратной продувки по сравнению с 15-метровой колонкой.

Методика 4x может выполняться с термостатом на 240 В без дополнительного вкладыша. В данной работе использовался вкладыш, поскольку он позволяет несколько сократить время охлаждения термостата и снизить количество электроэнергии, потребляемой прибором.

Дополнительное сокращение времени цикла прибора было достигнуто благодаря настройке наложения вводов пробы в автосамплере. При использовании этой функции автосамплер подготавливает следующую пробу для ввода и наполняет шприц, пока термостат остывает после текущего ввода. Эта функция может сэкономить приблизительно 1 минуту времени цикла в зависимости от параметров, используемых для ввода пробы.

Таблица 2. Группы SIM, используемые в режиме одновременного селективного мониторинга ионов и сканирования

Группа SIM (число)	Время начала (мин)	Соединение	ВУ (мин)	Целевое (а.е.м.)	Квалификатор1 (а.е.м.)	Квалификатор2 (а.е.м.)
1	0	Амфетамин	0,900	44	91	65
2	0,97	Метамфетамин	1,050	58	91	65
3	1,5	Метилendioксиамфетамин (МДА)	1,978	136	135	51
4	2,06	Метилendioксиметамфетамин (МДМА)	2,147	58	135	77
4		Экголина метиловый эфир	2,222	94	82	96
4		Этилэксгонин	2,223	94	82	96
5	2,52	Меперидин	2,826	246	218	247
6	2,96	Кетамин	3,138	180	182	209
6		Фенциклидин	3,249	243	242	200
6		Трамадол	3,389	58	263	59
7	3,64	Метадон	3,866	72	57	165
7		Декстрометорфан	3,895	271	212	270
8	3,98	Кокаин	4,042	182	82	94
8		Коказтилен	4,175	196	82	94
9	4,53	Диазепам	4,598	258	286	257
9		Тетрагидроканнабинол	4,666	299	300	231
9		6-ацетилморфин	4,773	268	327	328
10	4,85	Оксикодон	4,801	315	230	115
10		Темазерам	4,922	271	273	272
10		Диацетилморфин	4,992	310	268	327
10		Фентанил	5,177	245	146	189
11	5,25	Золпидем	5,332	235	236	219
11		Клоназепам-М (амино-)	5,433	285	258	286
12	5,53	Алпразолам	5,630	308	279	280
12		Залепон	5,695	305	263	248
13	5,8	Зопиклон	5,905	112	99	139
13		Лизергид (ЛСД)	6,000	323	324	222

(время задержки для всех—5 мс)

Одновременный сбор данных мониторинга выбранного иона, сканирования и данных АФД экономит значительное количество времени по сравнению со сбором данных в отдельных анализах. Соединения и соответствующие отслеживаемые группы SIM приведены в табл. 2. Поскольку пики, получаемые с помощью методики 4х, относительно узкие, для времени задержки ионов SIM было установлено значение 5 миллисекунд.

При выполнении описанных выше шагов по экономии времени время цикла от ввода до ввода составляет 9,6 минуты.

Анализ данных

На основе проведенных экспериментов с анализом 50 экстрактов крови была разработана схема анализа данных, включая данные DRS, SIM и АФД.

Итоговая схема анализа данных заключалась в следующем.

- Были получены результаты деконволюции из программы распознавания индивидуальных спектров (DRS) и проанализированы для определения присутствующих соединений. Для программы AMDIS был установлен минимальный коэффициент совпадения 50. Любые совпадения с коэффициентом менее 65 или разницей времени удерживания более 4 секунд считались подозрительными (например, отсутствующими, если не были подтверждены другими данными, такими как отношения целевых ионов/ионов-квалификаторов). Для «подозрительных» идентификаций проверялся сигнал АФД на наличие соответствующего отклика с той же формой пика и временем удерживания. Если «подозрительное» соединение является азотсодержащим (как подавляющее большинство соединений в таблице), отклик АФД подтверждает присутствие соединения.
- Соединения, идентифицированные программой AMDIS, но не найденные ПО MSD ChemStation, из-за того что соотношения квалификаторов не попали в диапазон, проверялись вручную в QEdit. Если программа AMDIS показывала приемлемое соответствие по спектру и времени удерживания, выполнялся количественный анализ.
- Для анализа результатов SIM для 27 соединений, перечисленных в табл. 2, использовалась отдельная методика анализа данных Chemstation. Поскольку селективный мониторинг ионов позволяет обнаруживать соединения в концентрациях ниже тех, которые могут быть подтверждены спектральными данными, идентификация проводилась на основе соотношений иона целевого вещества/квалификатора и данных АФД.
- Сигнал АФД проверялся для выявления любых пиков с повышенной интенсивностью, не соответствующих идентифицированным целевым веществам. Спектр после деконволюции проверялся на соответствие по библиотеке NIST 05а по временам удерживания этих пиков. На практике проверка некоррелированных небольших пиков АФД не проводилась из-за их многочисленности и слишком малого соотношения «сигнал – шум» из соответствующих данных сканирования, что делает их непригодными.

За исключением оговоренных случаев, для анализа данных Chemstation использовалась методика 4х с применением ионов, оптимизированных с учетом уноса неподвижной фазы колонки. Приблизительные коэффициенты отклика, заданные в методике, были скорректированы с использованием в качестве стандарта 5 нг/мкл проадифена (фиксирующее соединение). Отклики всех соединений в базе данных количественного анализа умножались на коэффициент, соответствующий эквивалентному значению для стандарта (проадифена) 5 нг/мкл. Это позволяет рассчитать концентрацию идентифицированного целевого вещества, если соединение не было откалибровано отдельно.

Приблизительные коэффициенты отклика, приведенные в методике, предназначены только для оценки концентрации некалиброванных аналитов. Поскольку для допустимого количественного анализа требуется калибровка коэффициентов отклика на конкретном приборе, на котором выполняется анализ, расчетная концентрация ни в коем случае не может использоваться для представления количественных результатов. Ошибка в этих значениях может превышать 1000%. Назначение расчетных значений состоит в том, чтобы получить приблизительное количество, которое можно использовать для стандартной подготовки количественной калибровки соединения, если в этом есть необходимость. Для всех аналитов, включаемых в отчет, должна проводиться индивидуальная калибровка.

Был разработан метод анализа данных SIM для 27 соединений с использованием целевого вещества и первых двух ионов-квалификаторов из оптимизированной методики 4х для жирных кислот. Это позволило свести к минимуму помехи от компонентов матрицы в пробах крови.

В ПО MSD ChemStation были заданы интервалы распознавания $\pm 0,150$ мин для данных сканирования, $\pm 0,075$ мин для данных мониторинга выбранного иона и ± 6 с в AMDIS. Эти интервалы оказались достаточно широкими, чтобы допустить некоторый дрейф времен удерживания, но достаточно узкими, чтобы свести к минимуму количество ложноположительных результатов.

Для сравнения данные были также проанализированы с использованием двух традиционных методов.

Первый из них заключается в использовании стандартного ПО для количественного анализа, которое извлекает и интегрирует хроматограмму по выделенному иону для целевого иона для каждого соединения из базы данных количественного анализа. Если во временном интервале распознавания пиков обнаруживается пик, измеряются соотношения квалификаторов к целевому веществу. Существуют дополнительные формы отчетов. В данной работе использовались следующие отчеты: 1) отчет, содержащий только соединения, для которых обнаружен пик в хроматограмме по выделенному иону для целевого иона и у которых все квалификаторы находятся в пределах допустимого диапазона соотношений; 2) отчет, включающий только соединения, для которых обнаружен пик в хроматограмме по выделенному иону для целевого иона независимо от статуса квалификаторов. Результаты отчета можно затем проанализировать

в QEdit с наложением хроматограмм по выделенному иону для иона целевого вещества и ионов-квалификаторов для удобства проверки. Отображается также эталонный спектр соединения и спектр в вершине пика для рассматриваемого пика количественного анализа. На основании анализа хроматограммы по выделенному иону и спектров исследователь имеет возможность включить соединение в отчет или исключить его.

Второй способ анализа данных заключается в использовании ПО ChemStation Screener. Программа почти идентична QEdit, за исключением того, что она предоставляет также значение взаимной корреляции (XCR) спектра в вершине пика и эталонного спектра из библиотеки. Коэффициент XCR является показателем качества совпадения спектрограмм и может использоваться как дополнительный параметр для поиска целевых веществ. Программой Screener предусмотрен вывод результатов, аналогичных получаемым при использовании QEdit, и те же самые два типа отчетов. Обратите внимание на то, что программа Screener предназначена лишь для качественного анализа; вещества, идентифицированные с помощью этой программы, должны затем быть количественно проанализированы с помощью QEdit.

Пробы

Экстракты из цельной крови, подготовленные к анализу методом ГХ-МС, были предоставлены фирмой NMS Labs (Willow Grove, шт. Пенсильвания, США). Подготовка цельной крови сводилась к одноэтапной жидкость-жидкостной экстракции растворителем, испарению досуха и разбавлению толуолом до 1/10 исходного объема.

Результаты и обсуждение

На рис. 2А показаны результаты хроматографического разделения одного экстракта цельной крови, параллельный сбор сигналов в режимах сканирования, мониторинга выбранного иона и азотно-фосфорного детектора. Согласно хроматограммам проба кажется обманчиво простой. На рис. 2В показаны те же самые сигналы общей ионной хроматограммы в режиме сканирования и АФД, но в увеличенном масштабе. С учетом откликов низкого уровня на этих хроматограммах обнаружено более 400 индивидуальных веществ.

Данные для этой пробы были проанализированы с использованием традиционных подходов. В первом отчете, полученном с помощью стандартного программного обеспечения для количественного анализа, перечислены соединения, для которых все соотношения целевых ионов и ионов-квалификаторов попадали в довольно большой диапазон относительных допусков (50%). Без применения отбора вручную было сообщено о наличии 28 соединений, для 22 результаты были ложноположительными (т. е. эти соединения фактически отсутствовали). Из 11 целевых соединений, фактически присутствующих в пробе, в отчет были включены лишь шесть, остальные пять оценены как ложноотрицательные.

Такая ситуация является нормальной, обычно в результаты необходимо включать все соединения с откликом для целевого иона независимо от статуса соотношения ионов-квалификаторов. Подобные «недостовверные обнаружения» затем должны быть проанализированы вручную с помощью QEdit. Поскольку интегрирующее устройство должно быть

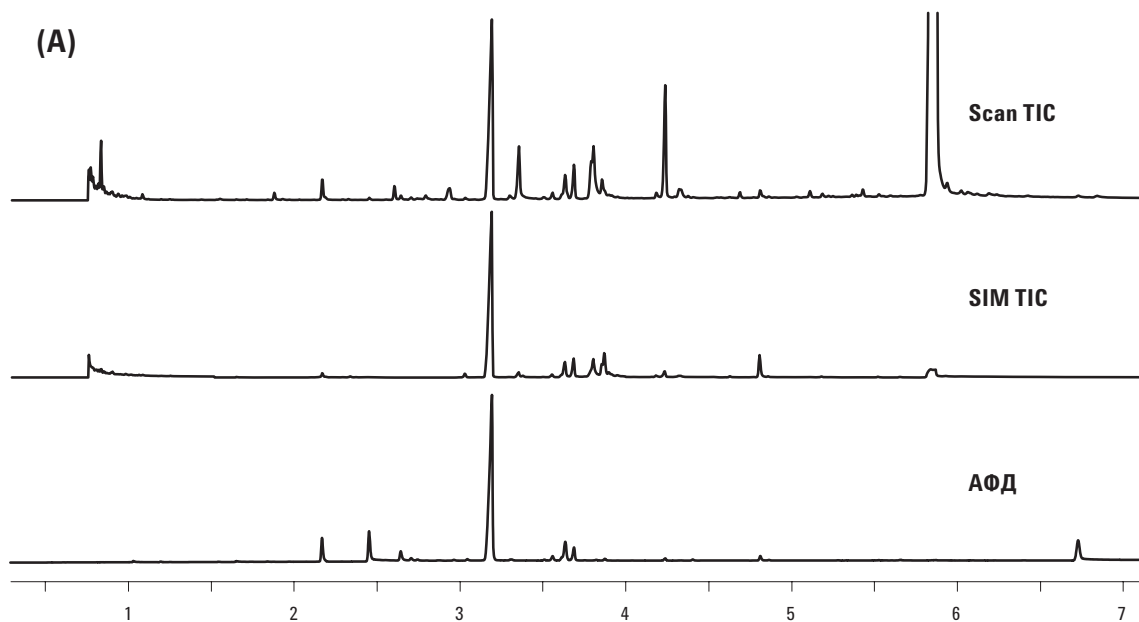


Рис. 2А Хроматограммы, полученные в ходе анализа экстракта крови в режимах сканирования, мониторинга выбранного иона и сигнала с азотно-фосфорного детектора

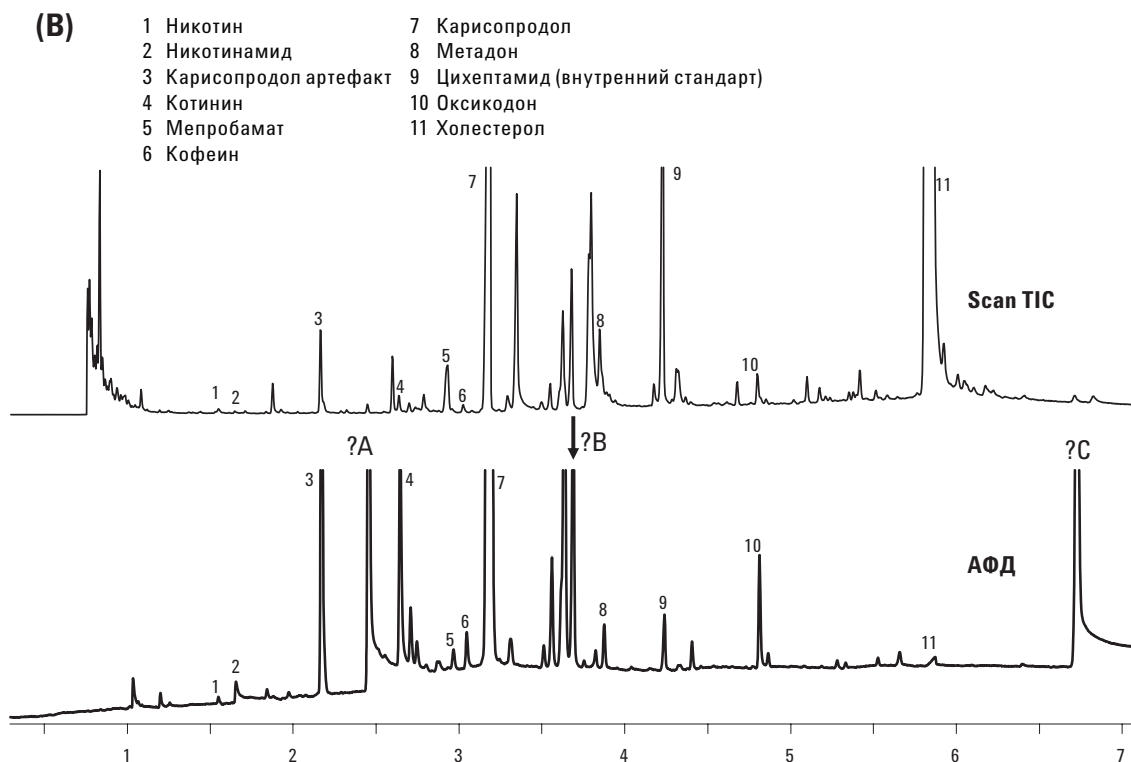


Рис. 2В Хроматограммы для общей ионной хроматограммы в режиме сканирования и сигнала с АФД, представленные в увеличенном масштабе (продолжение)

настроено для регистрации очень малых пиков, получено значительное количество откликов в результате интегрирования шумов базовой линии. Для рассматриваемой пробы было найдено 367 соединений (т. е. был отклик, соответствующий целевому иону). Из них 356 оказались ложноположительным результатом. Все 11 соединений, фактически присутствующих в пробе, были обнаружены, поэтому ложноотрицательные результаты отсутствуют. Таким образом, во избежание ложноотрицательных результатов, исследователю необходимо вручную оценить 367 соединений, чтобы найти 11 присутствующих.

Данные для этой пробы были затем проанализированы с использованием программы ChemStation Screener. Как и ожидалось, отчеты программы Screener, основанные только на соотношениях целевых ионов и ионов-квалификаторов, дали результаты, аналогичные полученным с помощью QEdit. Единственный способ избежать ложноотрицательных результатов сводится к оценке сотен откликов целевых ионов для обнаружения 11 фактически присутствующих.

Чтобы сократить количество ложноположительных данных, требующих оценки, все 273 соединения из отчета Screener были отсортированы в порядке убывания коэффициента взаимной корреляции (XCR). Несколько реально присутствующих соединений оказались сгруппированы в верхней части списка. Тем не менее одно реально присутствующее вещество с наименьшим коэффициентом взаимной корреляции оказалось в списке 162^м. Этот результат показывает, что коэффициент взаимной корреляции повышает

вероятность получения правильных результатов поиска целевых соединений, но по-прежнему может привести к ложноотрицательным обнаружениям без тщательной проверки всех соединений, имеющих отклики, соответствующие целевым ионам.

Для обсуждаемого здесь типа проб правильная идентификация присутствующих в них целевых веществ с помощью традиционного подхода оказывается одним из наиболее трудоемких этапов всего процесса анализа. Именно поэтому очень удобно пользоваться деконволюцией и программным обеспечением DRS.

После оценки той же самой пробы с помощью программного обеспечения DRS программой AMDIS было обнаружено 12 веществ с коэффициентом совпадения свыше 50 (для спектра после деконволюции) и времени удерживания в пределах 6 секунд относительно фиксированного времени удерживания. После анализа 12 перечисленных соединений одно было удалено, поскольку для него коэффициент совпадения оказался слишком низким. Были идентифицированы все 11 реально присутствующих соединений только с одним ложноположительным результатом. Весь процесс анализа с помощью программы DRS и проверки правильного выявления реально присутствующих веществ занял примерно пять минут вместо одного часа при использовании только целевого вещества QEdit или программы Screener. После идентификации соединений, присутствующих в пробе, с помощью программного обеспечения DRS и количественного анализа целевых веществ с использованием QEdit был создан заключительный отчет.

Отчет о деконволюции МСД

Название пробы: CA5995

Файл с данными: C:\msdchem\1\Appnote\FT5_4 x 10m_SamplesSimScan\CA5995_mss.D

Дата/время: среда, 2 апреля 2008 г., 11:39

По библиотеке NIST не производился поиск соединений, найденных в библиотеке целевых веществ AMDIS.

Вр. уд.	№ CAS	Название соединения	Agilent	AMDIS	
			ChemStation Кол-во (~нг)	Совпа- дение	Разница ВУ, с
1,539	54115	Никотин	0,03	59	-0,5
1,6446	98920	Никотинамид	0,27	93	-0,9
2,1631	999401024	Карисопродол артефакт	64,87	93	-0,5
2,6367	486566	Котинин	1	96	-0,4
2,928	57534	Мепробамат	4,11	99	0,0
3,033	58082	Кофеин	0,04	82	-0,5
3,1832	78444	Карисопродол	127,4	96	1,0
3,8653	76993	Метадон	0,39	74	-0,1
4,2279	7199293	Цихептамид	22,5	98	0,1
4,8014	76426	Оксикодон	2,37	82	0,0
5,850	57885	Холестерол	922,73	97	3,4

Рис. 3 Отчет DRS для анализа на рис. 2

На рис. 3 показан отчет DRS для пробы. Для каждого идентифицированного соединения указаны время удерживания (R.T.), регистрационный номер в журнале Chemical Abstracts (№ CAS) и название соединения. Каждая строка в отчете создается при обнаружении соединения программой Agilent ChemStation, AMDIS или одновременно обеими.

Этот отчет показывает, что соединение было определено программным обеспечением Agilent ChemStation как присутствующее, если его количество появилось в столбце Agilent ChemStation Amount. Это означает, что были выполнены критерии идентификации, заданные в разделе методики DATA ANALYSIS (Анализ данных). Типичные критерии: присутствует (и проинтегрирован) пик целевого иона и все три иона-квалификатора присутствуют в соотношениях, которые попадают в процент погрешности для этого соединения. Соединение появится в отчете и в том случае, если исследователь вручную выполняет принудительное интегрирование пика целевого иона.

Значение коэффициента совпадения, указанное в столбце AMDIS, показывает степень совпадения извлеченного спектра (после деконволюции) пика при заданном времени удерживания (RT) с соответствующим спектром в библиотеке целевых веществ программы AMDIS. Чем выше это значение (максимальное значение 100), тем выше степень совпадения спектров. В столбце R.T. Diff sec (Разница ВУ, с) указана разница (в секундах) между наблюдаемым временем удерживания и значением в библиотеке целевых веществ программы AMDIS. Чем меньше это число, тем выше степень совпадения значений времени удерживания.

Дополнительной третьей функцией этого отчета является столбец поиска в библиотеке NIST (не показан). В столбце NIST содержится обратный показатель качества совпадения извлеченного спектра со спектром из главной библиотеки NIST под тем же номером CAS. В текущей настройке существует большое количество соединений, для которых номер CAS недоступен. В базе данных по судебно-медицинской токсикологии существуют отдельные вымышленные номера CAS, которые отсутствуют в библиотеке NIST. Поэтому в рассматриваемом анализе функция поиска по NIST была отключена.

На рис. 2B на хроматограмме азотно-фосфорного детектора имеются три пика с метками ?А, ?В и ?С. Эти три относительно больших пика отсутствуют в списке целевых веществ, включающем 725 соединений. Спектры после деконволюции, соответствующие каждому из трех откликов АФД, были обнаружены программой AMDIS, после чего был произведен поиск в главной библиотеке NIST. Пик ?А был идентифицирован как трибутилфосфат, фосфорсодержащее соединение, обычно обнаруживаемый как артефакт в результате обработки пробы. Пик ?В был идентифицирован как 10,11-дигидробенз(б,ф)(1,4)оксазепин-11-он. Позднее было обнаружено, что это вещество использовалось в качестве второго внутреннего стандарта, добавляемого во время пробоподготовки. Пик ?С остался неидентифицированным. Он отсутствует в библиотеке NIST 05а (наилучшее совпадение не выше 38), однако обнаруживается во многих пробах.

Представляется полезным пройти процесс идентификации некоторых соединений, включенных в отчет, и ознакомиться с подробностями

идентификации. Идентификация оксикодона не вызвала никаких затруднений, поскольку коэффициент совпадения в столбце AMDIS оказался очень высок, а разница во времени удерживания очень мала. На рис. 4А показаны хроматограммы по выделенному иону (EIC), отображаемые в QEdit. Все ионы четко видны без наложений, а соотношения ионов-квалификаторов и целевого иона попадают в допустимый диапазон. Кроме того, на этом рисунке показаны хроматограммы извлеченных ионов для режима мониторинга выбранного иона. Они также четко видны без наложений, и соотношения ионов-квалификаторов и целевого иона тоже попадают в допустимый диапазон. На нижней хроматограмме АФД, показанной на рис. 4А, показан отклик такой же формы и с таким же временем удерживания, что и

отклик оксикодона в сигналах МСД. На рис. 4В сравнивается спектр после деконволюции, найденный для времени удерживания, соответствующего оксикодону, с эталонным спектром из библиотеки целевых веществ. Коэффициент совпадения весьма высок (82). Таким образом, идентификация оксикодона не вызвала никаких затруднений, поскольку все параметры четко указывали на его присутствие.

На рис. 5 показана несколько более сложная ситуация. Здесь приведен спектр метадона, который содержит один большой ион с m/z 72 (интенсивность других ионов очень мала). Хроматограммы по выделенному иону, показанные на рис. 5А, получены из данных мониторинга выбранного иона. Хроматограммы в режиме сканирования были идентичными (за исключением меньшего отношения «сигнал — шум»).

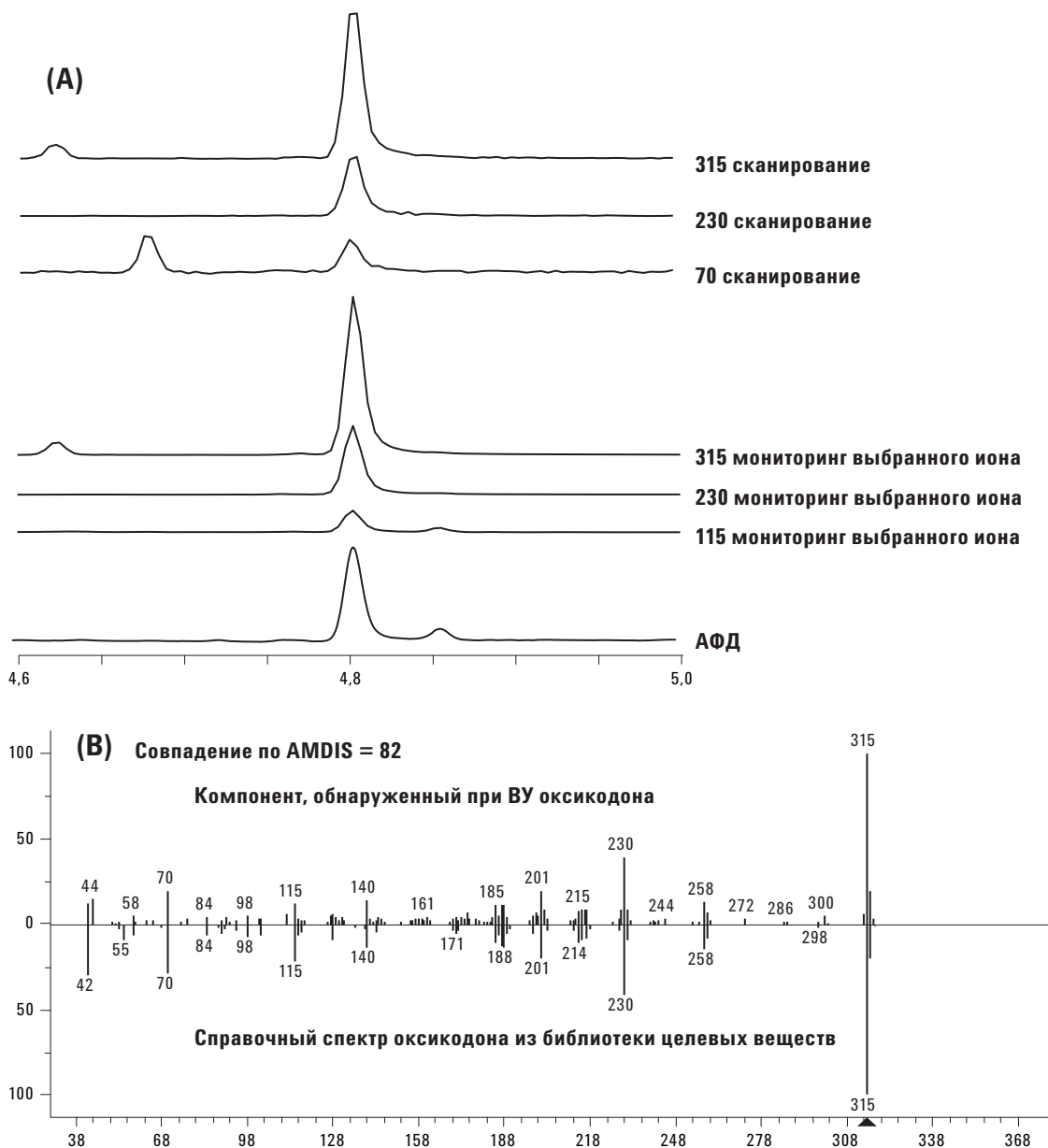


Рис. 4 (А) Параллельно созданные хроматограммы для оксикодона в режимах сканирования, мониторинга выбранного иона и азотно-фосфорного детектора.
(В) Сравнение спектров оксикодона после деконволюции с эталонным спектром из библиотеки.

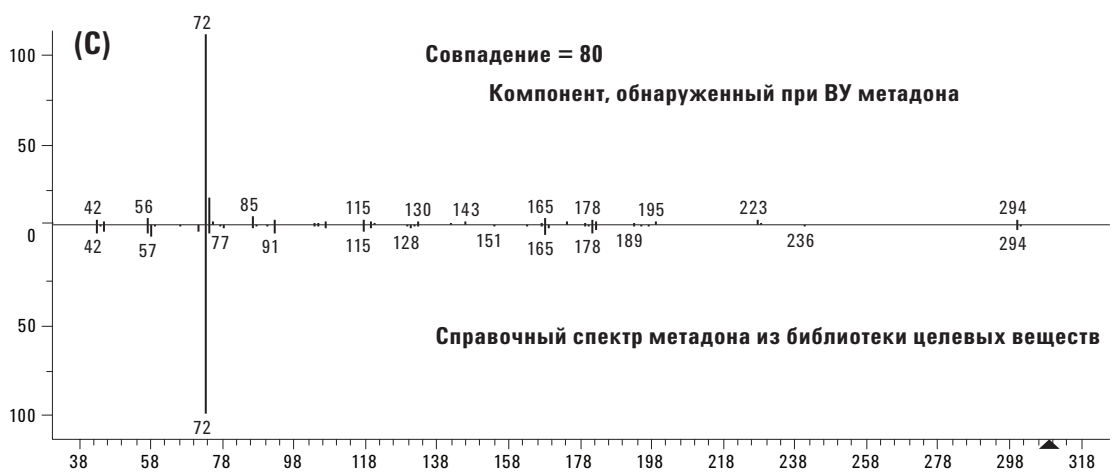
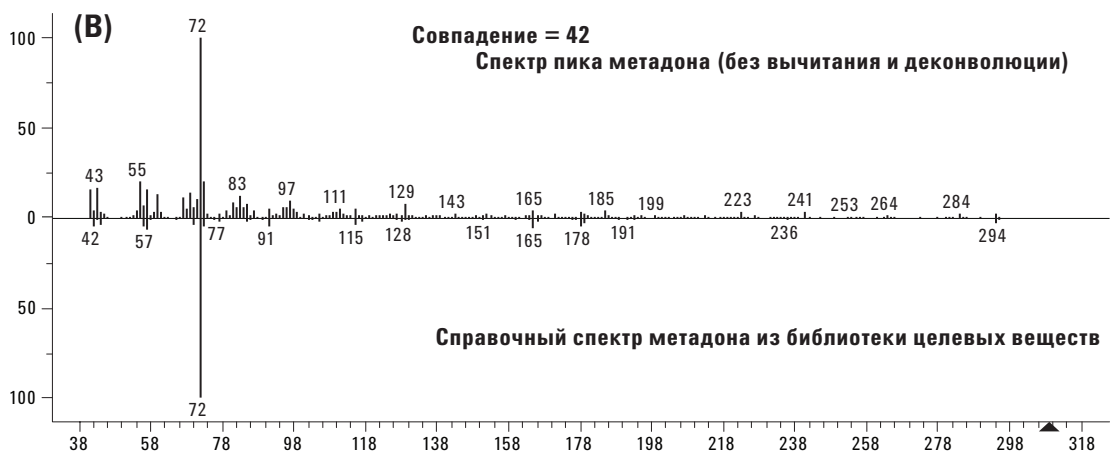
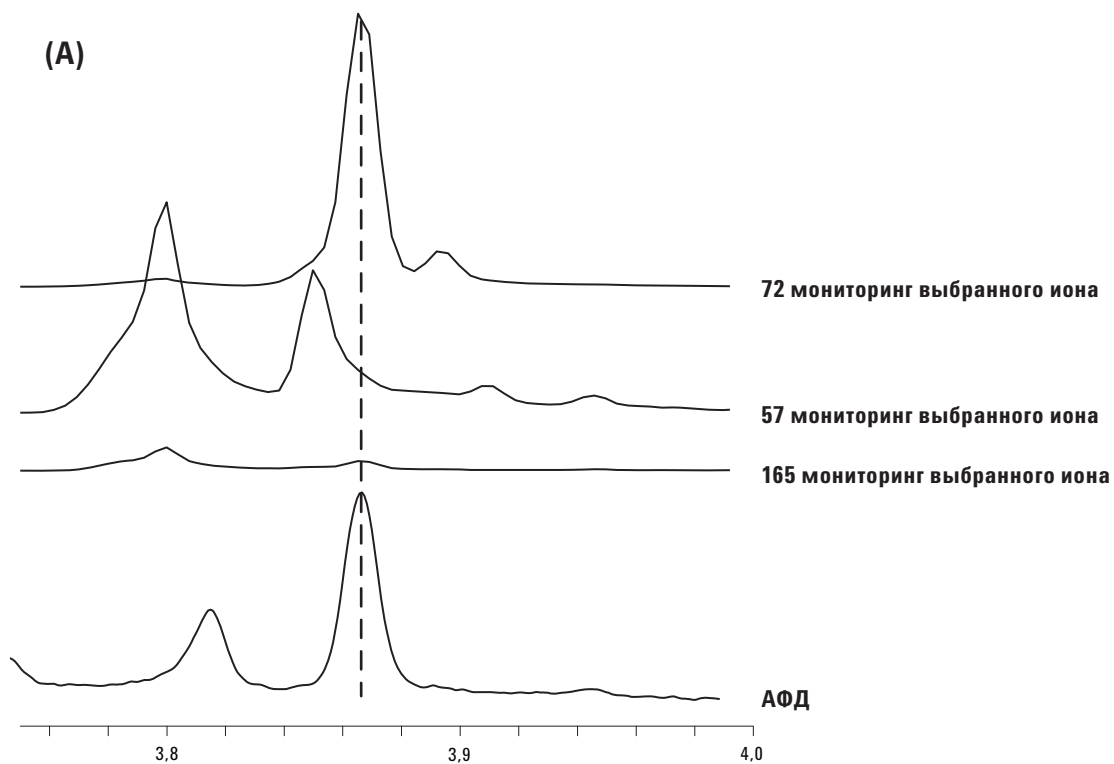


Рис. 5 (А) Хроматограммы метадона в режимах мониторинга выбранного иона и АФД.
(В) Сравнение эталонного спектра со спектром метадона без вычитания или деконволюции.
(С) Сравнение спектра метадона после деконволюции с найденным в библиотеке целевых веществ.

При четком пике целевого иона средний квалификатор (с m/z 57) имел существенную помеху из-за перекрывающегося пика октадекановой кислоты. При использовании только данных хроматограмм по выделенному иону идентификация сомнительна в результате потери одного из квалификаторов из-за помехи. Отклик АФД, показанный под хроматограммами, полученными в режиме SIM, подтверждает факт обнаружения азотсодержащего вещества с тем же временем удерживания.

На рис. 5В показан спектр в вершине пика метадона без вычитания фона или деконволюции, который сравнивается с эталонным спектром из библиотеки целевых веществ. Коэффициент совпадения недопустимо мал (равен 42) из-за перекрывания с пиком октадекановой кислоты. Несмотря на то что пик иона с m/z 72 четко виден, другие ионы метадона скрыты. На рис. 5С спектр после деконволюции для времени удерживания метадона

сравнивается с эталоном. Деконволюция успешно устранила помеху в виде октадекановой кислоты, и теперь коэффициент соответствия равен 80, что четко свидетельствует о наличии метадона в пробе. Присутствие метадона подтверждается также наличием двух четко видимых ионов из трех с правильным соотношением и откликом АФД с таким же временем удерживания и формой пика.

Хотя кофеин не относится к целевым соединениям с высоким приоритетом, пример, представленный на рис. 6, показателен. Как показывает низкое соотношение «сигнал – шум» на четырех хроматограммах по выделенному иону в режиме сканирования (рис. 6А), концентрация кофеина (если он присутствует в пробе) слишком мала. Для двух ионов (с m/z 109 и 82) также существуют проблемы из-за помехи в виде большого перекрывающегося пика, как показано на верхней общей ионной хроматограмме. Сигнал от АФД показывает

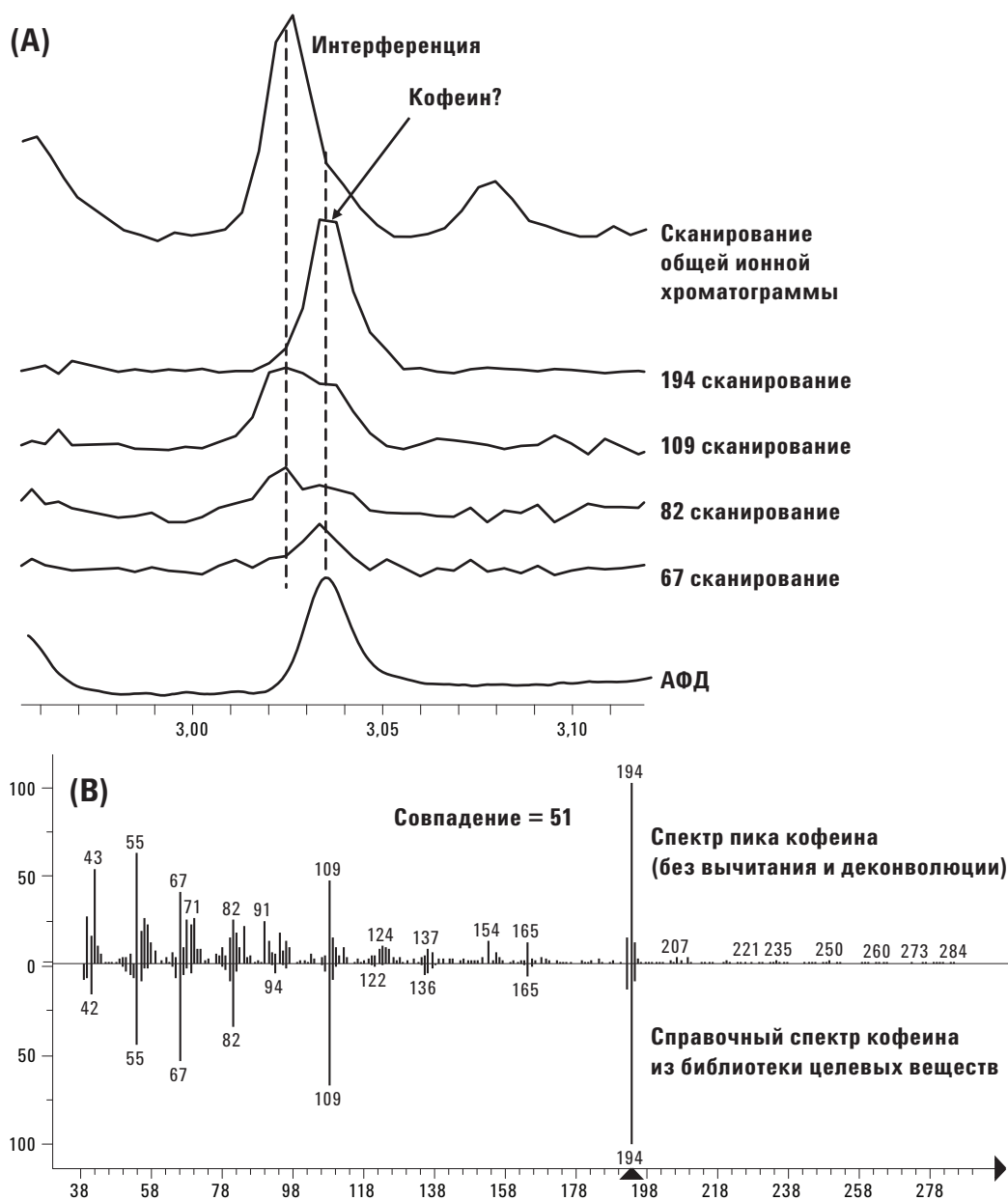


Рис. 6 (А) Общая ионная хроматограмма, хроматограммы по выделенному иону, полученные в режиме сканирования и сигнала с АФД для кофеина. (В) На спектре кофеина без вычитания или деконволюции показаны помехи от соединения матрицы.

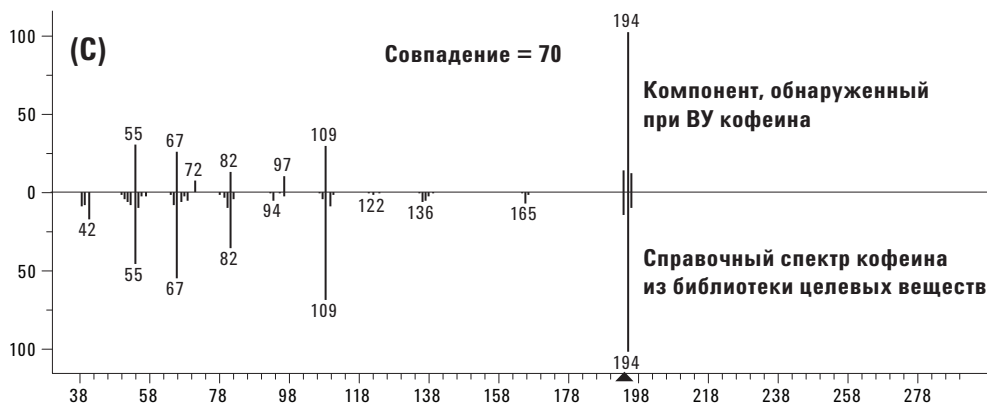


Рис. 6С. Сравнение спектра кофеина после деконволюции с найденным в библиотеке целевых веществ (продолжение)

азотсодержащее вещество с формой пика и временем удерживания, соответствующими кофеину. Перекрывающийся пик был идентифицирован как 6,10,14-триметил-2-пентадеканон путем поиска спектра после деконволюции в главной библиотеке NIST. Это соединение также имеет общие с кофеином ионы с m/z 109 и 82, чем и обусловлена помеха.

На рис. 6В показан спектр в вершине пика кофеина, не подвергнутый вычитанию фона или деконволюции. При сравнении с эталонным спектром кофеина коэффициент совпадения мал (равен только 51). На рис. 6С показан спектр после деконволюции, соответствующий времени удерживания кофеина, в сравнении с эталонным спектром. Теперь коэффициент совпадения значительно улучшился (достиг 70). Этот пример показывает, что процесс деконволюции хорошо работает даже в случае малых пиков при низком соотношении «сигнал – шум».

Пример, показанный на рис. 7, взят из другой пробы и приводится для демонстрации ограничений деконволюции по сравнению с ограничениями традиционного подхода. Они практически аналогичны, поскольку и в том, и в другом случае ограничением является соотношение «сигнал – шум». На рис. 7А показаны хроматограммы по выделенному иону в режимах сканирования и мониторинга выбранного иона и сигнал АФД для алпрозолама. В данных сканирования три из четырех ионов едва видны, а четвертый ион теряется на уровне шума. Данные мониторинга выбранного иона четко показывают наличие пика со временем удерживания, совпадающим со временем удерживания алпрозолама, и соотношениями в правильном диапазоне. Кроме того, сигнал от азотно-фосфорного детектора показывает отклик с таким же временем удерживания и с аналогичной формой. На рис. 7В показано сравнение спектра после деконволюции со спектром алпрозолама из библиотеки NIST 05а. Коэффициент совпадения составляет всего 57,5. Совпадение неочевидно, поскольку программе AMDIS удалось найти лишь часть ионов алпрозолама из-за крайне низкого уровня концентрации соединения. Таким образом, снова демонстрируется, что подход с учетом

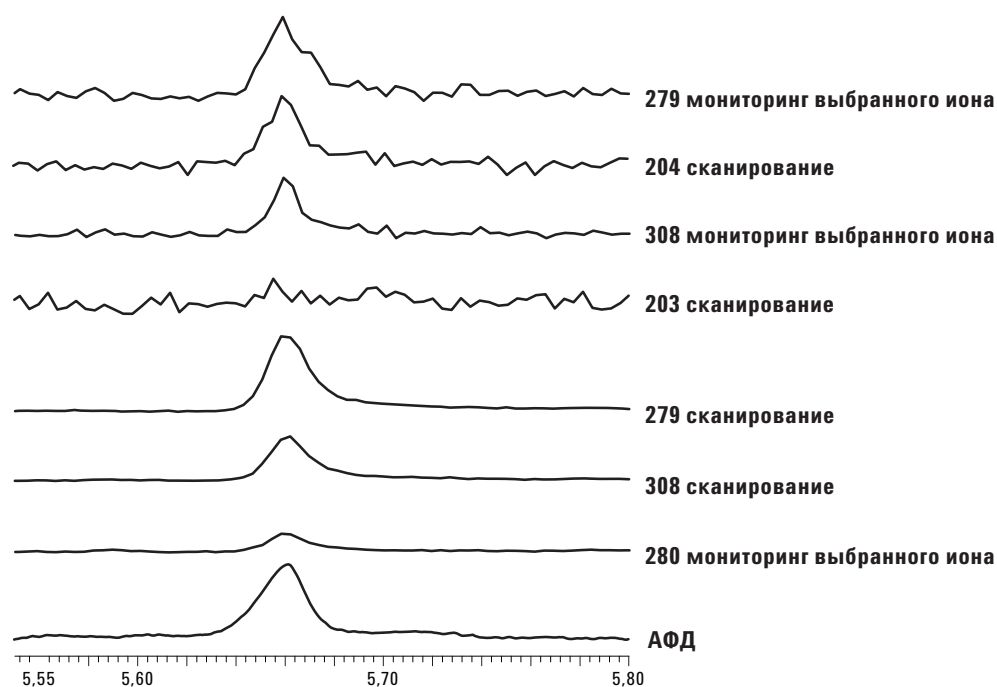
соотношения целевого иона и ионов-квалификаторов, использующий данные сканирования и деконволюцию, обречен на неудачу примерно при том же самом соотношении «сигнал – шум». В данном примере очень полезны данные мониторинга выбранного иона и азотно-фосфорного детектора. Если бы были доступны только данные сканирования пробы, идентификация алпрозолама была бы сомнительной и данные об обнаружении этого вещества, скорее всего, отсутствовали бы. Используя их совместно с данными мониторинга выбранного иона и косвенным доказательством в виде отклика азотно-фосфорного детектора, можно сделать более уверенное заключение о возможном присутствии алпрозолама, хотя и с очень низким уровнем концентрации.

Последний рассматриваемый пример соответствует пробе, содержащей чрезвычайно высокий уровень помех в виде жирных кислот. Эти помехи четко видны на рис. 8А. На рис. 8В показан пик в QEdit со временем удерживания 3,007 мин, свидетельствующий о присутствии мепробамата. Хотя соотношения ионов-квалификаторов и целевого иона попали в использованные здесь относительно широкие интервалы, идентификация была сомнительной. Изучение хроматограмм по выделенному иону показывает, что при времени удерживания, найденном с помощью QEdit, существует несколько пиков. Это время удерживания было существенно смещено (+0,080 мин) относительно ожидаемого (2,928 мин), типичного для используемой методики. Кроме того, отсутствует четкая форма пиков в четырех хроматограммах при времени удерживания, равном 3,007 мин. Если учитывать только эти результаты, обнаружение мепробамата кажется ложноположительным результатом. Показанные здесь хроматограммы по выделенному иону были получены с помощью методики, оптимизированной с учетом уноса фазы из колонки. Если в качестве целевого иона используется m/z 83, очевидно наличие помех в этой пробе, связанных с высоким содержанием жирных кислот. При применении методики с ионами, оптимизированными по жирным кислотам, картина становится немного более четкой. В этой методике в качестве целевого используется ион с m/z 62,

поскольку степень помех для него значительно ниже. Судя по хроматограмме для этого иона (62), показанной на рис. 8, пик появляется при времени удерживания 2,948 мин, что существенно ближе к ожидаемому времени удерживания 2,928 мин. Хотя отклик для иона 62 выглядит более похожим на фактический пик, другие ионы в методике, оптимизированной по жирным кислотам, по-прежнему вызывают сомнения из-за уровня помех, и это наводит на мысль, что результат все еще может оказаться ложноположительным. Сигнал от азотно-фосфорного детектора (не показан на рисунке) не решает вопроса, поскольку на нем наблюдаются пики АФД со временем удерживания 2,928 и 3,007 мин.

Вопрос был легко решен с помощью нового выпуска программного обеспечения DRS A.04. Эта версия позволяет импортировать в QEdit профиль пика, извлеченного программой AMDIS из данных деконволюции, и наложить его на хроматограмму по выделенному иону QEdit. Кроме того, импортируется спектр после деконволюции для сравнения со спектром, вычтенным с помощью QEdit, и с эталонным библиотечным спектром. Эти возможности упрощают процесс анализа за счет отображения сведений о деконволюции в QEdit. Сопоставление профиля пика, извлеченного программой AMDIS, с хроматограммами по выделенному иону из данных сканирования показывает, что отклик для целевого иона в методике, оптимизированной по жирным кислотам, действительно соответствует мепробамату. Профиль пика, извлеченного AMDIS, очень похож на профиль пика иона с m/z 62. При необходимости можно

(A)



(B)

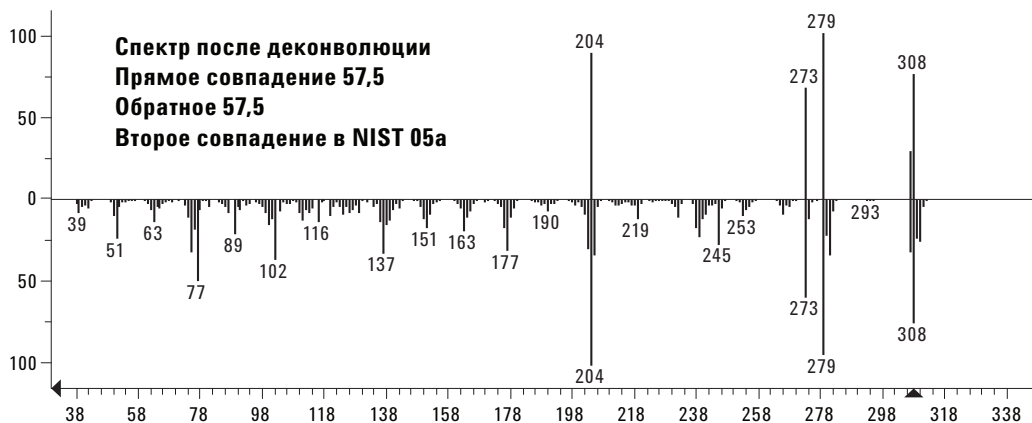


Рис. 7 (A) Отклик алпрозолама на хроматограммах в режиме мониторинга выбранного иона, сканирования и АФД. (B) Сравнение спектра алпрозолама после деконволюции с найденным в библиотеке NIST 05a.

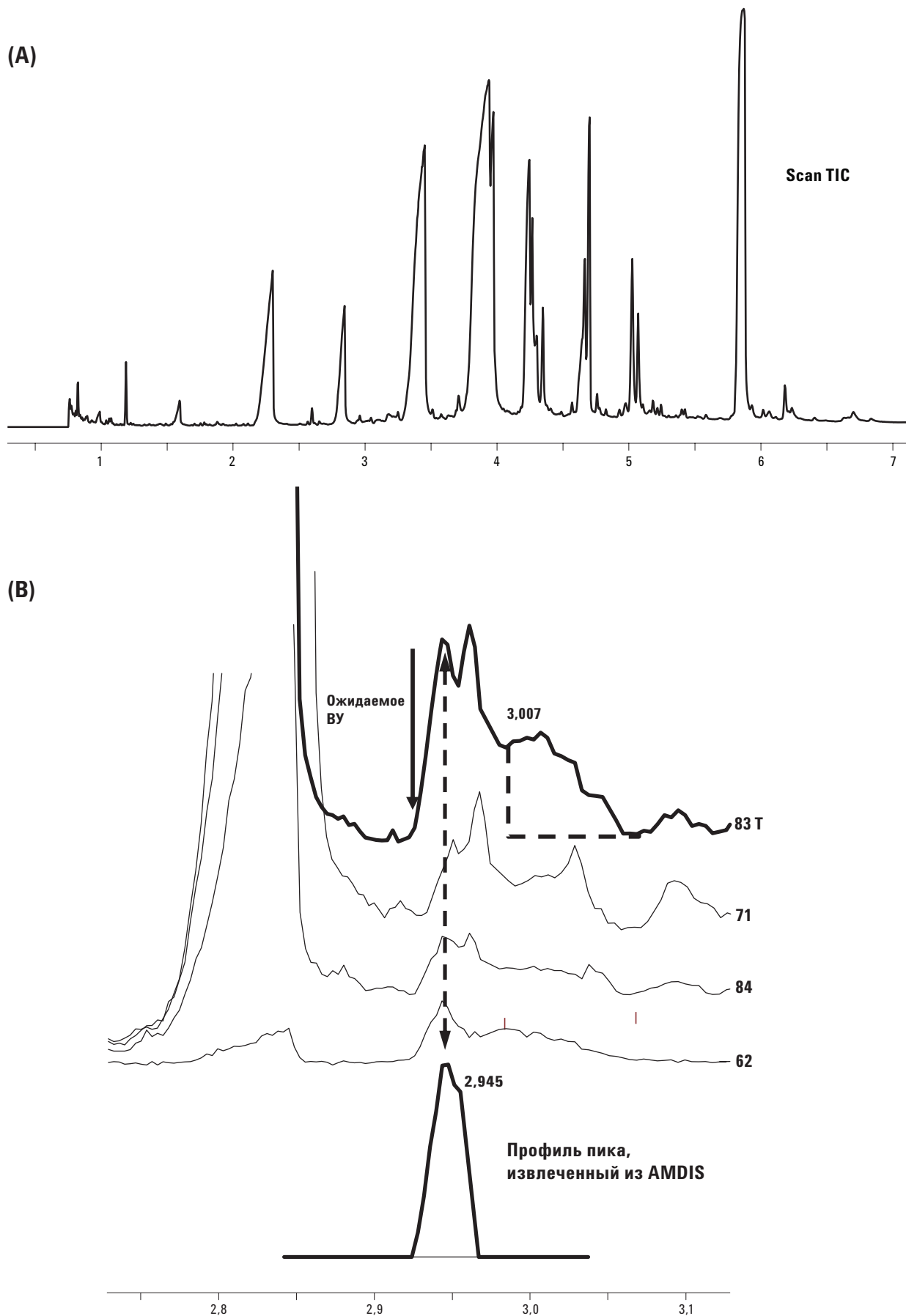


Рис. 8 (А) Общая ионная хроматограмма пробы, полученная в режиме сканирования, с высоким уровнем содержания жирных кислот. (В) Хроматограммы по выделенному иону, полученные в режиме сканирования с использованием методики, оптимизированной по уносу фазы из колонки, с наложением профиля пика, извлеченного программой AMDIS.

(C)

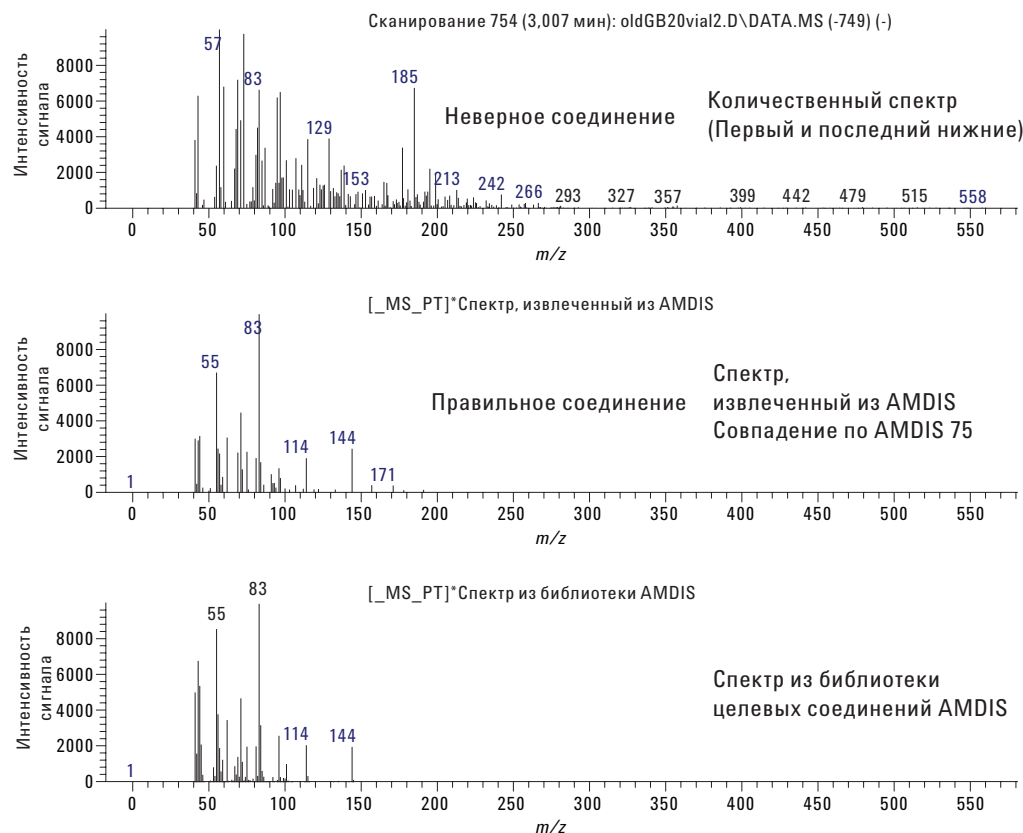


Рис. 8С. Три спектра мепробамата, представленные в QEdit, для сравнения во время анализа данных с использованием DRS A.04 (продолжение)

проинтегрировать профиль пика, извлеченного программой AMDIS, для количественного анализа при наличии проблем с помехами от посторонних компонентов для целевого иона.

Лучшее подтверждение дает спектр после деконволюции. На рис. 8С для сравнения показаны три спектра, представленные в QEdit. Эти спектры были получены с помощью методики, оптимизированной по уносу неподвижной фазы из колонки. Эта методика дает неправильный выбор пика со временем удерживания 3,007 мин в качестве возможно соответствующего мепробамату, где самый верхний спектр получен вычитанием из спектра, соответствующего времени удерживания 3,007, спектра, полученного на пять сканирований ранее, поскольку в этой методике применяется способ вычитания «наименьший первый и последний». Поскольку был найден пик, соответствующий неверному времени удерживания, спектр относится к неправильно выбранному соединению и, конечно, не соответствует мепробамату. При поиске в главной библиотеке NIST мепробамат не попадает в список первой сотни совпадений.

Средний спектр относится к компоненту после деконволюции, найденному программой AMDIS. Коэффициент совпадения с эталонным спектром, показанным внизу, равен 75, что подтверждает наличие мепробамата. Данный пример иллюстрирует пользу деконволюции для обнаружения веществ, которые легко могли быть пропущены при использовании традиционных подходов.

Выводы

Описанная здесь система дает ряд преимуществ при скрининге токсикологических проб. Эти преимущества обеспечиваются сочетанием методик, позволяющим ускорить получение более точных результатов скрининга.

- База данных, содержащая 725 соединений, с фиксацией времен удерживания для скрининга с помощью MS (библиотека базы данных по судебно-медицинской токсикологии G1674AA).

- Микропоточковый делитель CFT – Использует данные АФД и МС для дополнительного подтверждения, поиска нецелевых «подозрительных» соединений и для альтернативного количественного анализа.
 - Одновременный селективный мониторинг ионов и сканирование (SIM/Scan) – Сбор данных по целевым веществам в режиме мониторинга выбранного иона одновременно со сканированием. Экономит время, которое затрачивалось бы на последовательный анализ проб в двух режимах.
 - DRS – Автоматическая деконволюция повышает точность идентификации целевых веществ даже при работе с наиболее сложными матрицами. Особенно важным преимуществом является то, что интерпретация данных занимает не часы, а менее 10 минут.
 - Скоростная хроматография с использованием более коротких колонок, скоростных термостатов и обратной продувки существенно сокращает длительность хроматографического анализа.
4. Philip Wylie, Michael Szelewski, Chin-Kai Meng, and Christopher Sandy, Comprehensive Pesticide Screening by GC/MSD Using Deconvolution Reporting Software, публикация Agilent Technologies 5989-1157EN
 5. B. D. Quimby, L. M. Blumberg, M. S. Klee, and P. L. Wylie, Precise Time-Scaling of Gas Chromatographic Methods Using Method Translation and Retention Time Locking, публикация Agilent Technologies 5967-5820E
 6. Michael J. Szelewski and Bruce Quimby, New Tools for Rapid Pesticide Analysis in High Matrix Samples, публикация Agilent Technologies 5989-1716EN
 7. Bruce D. Quimby and Michael J. Szelewski, Screening for Hazardous Chemicals in Homeland Security and Environmental Samples Using a GC/MS/ECD/FPD with a 731 Compound DRS Database, публикация Agilent Technologies 5989-4834EN

Значительно выгоднее пользоваться одной системой, сочетающей все перечисленные методики. Однако добавление любой из описанных выше методик отдельно или в различных сочетаниях может оказаться очень полезным. Наиболее существенного совершенствования можно добиться при использовании программного обеспечения DRS. Экономия времени на этапе анализа данных легко оправдывает усилия и средства, затраченные на его внедрение.

Литература

1. Vince Giarrocco, Bruce Quimby and Matthew Klee, Retention Time Locking: Concepts and Applications, публикация Agilent Technologies 5966-2469E
2. Chin Kai-Meng and Bruce Quimby, Identifying Pesticides with Full Scan, SIM, uECD, and FPD from a Single Injection, публикация Agilent Technologies 5989-3299EN
3. Chin-Kai Meng, Improving Productivity with Synchronous SIM/Scan, публикация Agilent Technologies 5989-3108EN

Дополнительная информация

Дополнительную информацию о продуктах и услугах нашей компании см. на веб-сайте www.agilent.com/chem.

Приложение

Название соединения	Номер CAS*	Название соединения	Номер CAS
10,11-дигидро-10-гидроксикарбазепин	999402-02-7	Ампирон-диацетил	999240-02-7
10,11-дигидро-10-гидроксикарбазепин, ТМС	999423-02-8	Ангидрозгонин, метиловый эфир	043021-26-7
10,11-дигидрокарбазепин	003564-73-6	Анилеридин	000144-14-9
5-амино-2-хлорпиридин	005350-93-6	Анизиндион	000117-37-3
5-метокси-дипропилтриптамин	999001-02-4	Антазолин	000091-75-8
6-ацетилморфин	002784-73-8	Антазолин, ацетил	999408-02-5
6-ацетилморфин, ТМС	999155-02-1	Антипирин	000060-80-0
7-аминофлунизепам	034084-50-9	Апоморфин, 2-ТМС	074841-68-2
7-аминофлунизепам, ТМС	999176-02-2	Апробарбитал	000077-02-1
7-гидроксиамоксапин	037081-76-8	Апробарбитал, 2-ТМС	999180-02-8
8-метоксилоксапин	070020-54-1	Атенололформил, артефакт	999459-02-8
Ацепромазин	000061-00-7	Атомоксетин	083015-26-3
Ацетаминофен	000103-90-2	Атомоксетин, ацетил	999257-02-2
Ацетаминофен, 2-ТМС	055530-61-5	Атовакуон	953233-18-4
Ацетанилид	000103-84-4	Атовакуон, ТМС	999409-02-8
Адифенин	000064-95-9	Атропин	000051-55-8
Адифенин-М/артефакт (МЕ)	003469-00-9	Атропин, ТМС	055334-03-7
Алфетанил	071195-58-9	Азациклонол	000115-46-8
Аллобарбитал	000052-43-7	Азатадин	003964-81-6
Аллопуринол, ТМС	999178-02-8	Барбитал	000057-44-3
Алфепродин	000077-20-3	4-бром-2,5-диметоксифенилэтанамин (BDMPEA)	066142-81-2
Алфенал	000115-43-5	BDMPEA, ацетил	999357-02-7
Алпразолам	028981-97-7	BDMPEA, формил, артефакт	999378-02-8
Алпренолол, ТМС	999381-02-1	Бемегрид	000064-65-3
Алверин	000150-59-4	Бензокаин	000094-09-7
Амантадин	000768-94-5	Бензоилэргонин	000519-09-5
Амантадин, ацетил	999127-02-5	Бензоилэргонин, ТМС	999462-02-1
Амброхол	018683-91-5	Бензфетамин	000156-08-1
Амброхол, диацетил	999341-02-5	Бензхинамид	000063-12-7
Аминоглутетимид	000125-84-8	Бензтропин	000086-13-5
Аминопирин	000058-15-1	Бензидамин	000642-72-8
Амитриптилин	000050-48-6	Бензилпиперазин	002759-28-6
Амлодипин, ацетил	999299-02-4	Бензилпиперазин, ацетил	999129-02-1
Амобарбитал	000057-43-2	Бетахистин	005579-84-0
Амобарбитал, 2-ТМС	999179-02-1	Бетахистин, ацетил	999439-02-0
Амоксапин	014028-44-5	Бетаксолон	063659-18-7
Амоксапин, ацетил	999128-02-8	Бетаксолон, формил, артефакт	999436-02-1
Амфетамин	000060-15-1	Бипериден	000514-65-8
Амфетамин, ацетил	999107-02-7	Бисакодил	000603-50-9
Ампирон	000083-07-8	Бисопролол	066722-44-9
Ампирон-ацетил	000083-15-8	Бромазепам	001812-30-2

* Соединения, для которых не удалось найти настоящий номер CAS, даны с вымышленными номерами, которые начинаются с 999. Они не являются реальными номерами CAS.

Название соединения	Номер CAS	Название соединения	Номер CAS
Бромазепам, ТМС	999158-02-0	Хлормезанон, артефакт	999245-02-2
Бромдифенгидрамин	000118-23-0	Хлорамфетамин	000064-12-0
Бромокриптин, продукты распада	025614-03-3	Хлорамфетамин, ацетил	999414-02-7
Бромперидол	010457-90-6	Хлорфенилпиперазин	038212-33-8
Бромфенирамин	000086-22-6		
Бруцин	000357-57-3	Хлорфенилпиперазин, ацетил	999486-02-1
Буклизин	000082-95-1	Хлорпрокаин, 2-	000133-16-4
Бупивакаин	002180-92-9	Хлорохин	000054-05-7
Бупренорфин	052485-79-7	Хлорфенирамин	000132-22-9
Бупренорфин, ТМС	999159-02-3	Хлорфенизин	000104-29-0
Бупропион	034911-55-2	Хлорфентермин	000461-78-9
Буспирон	036505-84-7	Хлорфентермин, ацетил	999130-02-8
Бутабарбитал	000125-40-6	Хлорпропамид, артефакт-2	999246-02-5
Бутабарбитал, 2-ТМС	052988-92-8	Хлорпротиксен	000113-59-7
Бутакаин	000149-16-6	Хлорзоксазон	000095-25-0
Буталбитал	000077-26-9	Холестерол	000057-88-5
Буталбитал, 2-ТМС	052937-70-9	Холестерол, ТМС	001856-05-9
Бутетал	000077-28-1	Циннаризин	000298-57-7
Буторфанол	042408-82-2	Цизаприд	081098-60-4
Буторфанол, ТМС	100013-72-3	Циталопрам	059729-33-8
Кофеин	000058-08-2	Клемастин	015686-51-8
Канренон	000976-71-6	Клемизол	000442-52-4
Канренон, ТМС	999413-02-4	Кленбутерол	037148-27-9
Кантаридин	000056-25-7	Кленбутерол, ацетил	999360-02-0
Карбамазепин	000298-46-4	Клобазам	022316-47-8
Карбамазепин-М (формил-акридин)	999243-02-6	Клофибрат	000637-07-0
Карбиноксамин	000486-16-8	Кломипрамин	000303-49-1
Карбромал-М/артефакт	999196-02-0	Клоназепам	001622-61-3
Каризопродол	000078-44-4	Клоназепам, ТМС	999184-02-0
Каризопродол, артефакт	999401-02-4	Клоназепам-М (амино-)	004959-17-5
Катинон, ацетил	999485-02-8	Клоназепам-М (амино-)-ТМС	999175-02-9
Целекоксиб	169590-42-5	Клонидин	004205-90-7
Цетиризин метанол, аддукт	083881-46-3	Клонидин, диацетил	999131-02-1
Цетиризин, ТМС	999183-02-7	Клонидин, ацетил	999132-02-4
Хлофедианол	000791-35-5	Клопидогрел	113665-84-2
Хлофедианол, ТМС	999464-02-7	Клозапин	005786-21-0
Хлорамфеникол, 2-ТМС	021196-84-9	Клозапин, ацетил	999133-02-7
Хлорциклизин	000082-93-9	Коказтилен	000529-38-4
Хлордiazепоксид	000058-25-3	Кокаин	000050-36-2
Хлордiazепоксид, артефакт (дезоксо)	999197-02-3	Кодеин	000076-57-3
Хлормезанон	000080-77-3	Кодеин, ТМС	074367-14-9

Название соединения	Номер CAS	Название соединения	Номер CAS
Колхицин	000064-86-8	Дицикломин	000077-19-0
Колхицин, продукты распада	999532-02-4	Диэтилтриптамин	000061-51-8
Кониин	000458-88-8	Дигидрокодеин	000125-28-0
Кониин, ацетил	999361-02-3	Дигидрокси-4-метилкумарин, 7, 8 - TMS	999236-02-1
Котинин	000486-56-6	Дийодогидроксихин	000083-73-8
Цикланделат	000456-59-7	Дилтиазем	042399-41-7
Цикланделат, TMS	999442-02-3	Диметадион	000695-53-4
Циклизин	000082-92-8	Дифенадион	000082-66-6
Циклобензаприн	000303-53-7	Дифенгидрамин	000058-73-1
Циклофосфамид	000050-18-0	Дифенидол	000972-02-1
Циклофосфамид-HCL	999379-02-1	Дифенидол, TMS	999417-02-6
Цигептамид	007199-29-3	Дифеноксилат	000915-30-0
Ципрогептадин	000129-03-3	Дифенилпипралин	000147-20-6
Дапсон	000080-08-0	Дизопирамид	003737-09-5
Дебризохин, ацетил	999415-02-0	Донепезип	120014-06-4
Дезалкилфлуразепам, ацетил	999298-02-1	Дотиепин	000113-53-1
Дезэтиллидокаин (MegX)	999044-02-9	Доксапрам	000309-29-5
Дезэтиллидокаин, ацетил (MegX)	999263-02-4	Доксепин (цис)	999515-02-5
Дезипрамин	000050-47-5	Доксепин (транс)	001668-19-5
Дезипрамин, ацетил	999108-02-0	Доксиламин	000469-21-6
Дезметилкломипрамин	000303-48-0	Дифиллин	000479-18-5
Дезметилкломипрамин, ацетил	999134-02-0	Дифиллин, TMS	999446-02-5
Дезметилклозапин	006104-71-8	Экгонин, метиловый эфир	106293-60-1
Дезметилдоксепин (цис)	999516-02-8	Экгонин, метиловый эфир, TMS	999162-02-6
Дезметилдоксепин (цис), ацетил	999517-02-1	Эфавиренз	154598-52-4
Дезметилдоксепин (транс)	001225-56-5	Эфавиренз, ацетил	999489-02-0
Дезметилдоксепин (транс), ацетил	999443-02-6	Эфавиренз, TMS	999505-02-1
Дезметилселегилин	999072-02-5	Эметин	000483-18-1
Дезметилселегилин, ацетил	999147-02-3	Энканид	999034-02-5
Дезметилсертралин	091797-58-9	Эфедрин	000299-42-3
Дезметилтрамадол, O-	999018-02-9	Эфедрин, диацетил	055133-90-9
Дезметилтрамадол, O-, 2-TMS	999444-02-9	Эпинефрин, ацетил	999111-02-3
Дезметилтримипрамин	999019-02-2	Эргоновил, ацетил	999447-02-8
Дезметилтримипрамин, ацетил	999445-02-2	Эстазолам	029975-16-4
Декстрометорфан	000125-71-3	Этакриновая кислота, TMS	999227-02-0
Диацетилморфин	000561-27-3	Этамбутол, ацетил	999261-02-8
Диазепам	000439-14-5	Этамиван	000304-84-7
Дихлорофен	000097-23-4	Этинамат	000126-52-3
Дихлорофен, TMS	999237-02-4	Этопропазин	000522-00-9
Диклофенак-H2O	999200-02-1	Этосуксимид	000077-67-8
Диклофенак, TMS	999222-02-5	Этогоин	000086-35-1

Название соединения	Номер CAS	Название соединения	Номер CAS
Этил-2-малонамид, 2-	068692-83-1	Флуразепам	017617-23-1
Этил-2-малонамид, 2, ТМС	999418-02-9	Флуразепам-М (дезалкил-)	002886-65-9
Этиламфетамин	000457-87-4	Флуразепам-М (НО-этил-)	020971-53-3
Этиламфетамин, ацетил	999148-02-6	Флублипрофен	005104-49-4
Этилэргонин	999037-02-4	Флутамид	013311-84-7
Этилэргонин, ТМС	999448-02-1	Флутамид, ТМС	999467-02-6
Этилморфин	000076-58-4	Флувоксамин	054739-18-3
Этилморфин, ТМС	999221-02-2	Флувоксамин, ацетил	999262-02-1
Этодолак, ТМС	999212-02-1	Фуразолидон	000067-45-8
Этофиллин	000519-37-9	Фуросемид, 2-ТМС	999214-02-7
Этофиллин, ТМС	077630-35-4	Гемфиброзил	025812-30-0
Этомидат	033125-97-2	Гемфиброзил, ацетил	999389-02-5
Зукатропин, изомер 1	999038-02-7	Глютетимид	000077-21-4
Зукатропин, изомер 1, ТМС	999278-02-3	Гризеофулвин	000126-07-8
Зукатропин, изомер 2	999277-02-0	Гвайфенезин	000093-14-1
Зукатропин, изомер 2, ТМС	999518-02-4	Гвайфенезин, 2ТМС	107966-19-8
Фелбамат, артефакт 1	999250-02-1	Гуанетидин	000055-65-2
Фелбамат, артефакт 2	999251-02-4	Галоперидол	000052-86-8
Фелбамат, артефакт 3	999252-02-7	Гармалин	000304-21-2
Фелодипин	072509-76-3	Гармалин, ацетил	999301-02-9
Фелодипин-М/артефакт (дегидро-)	999296-02-5	Гармин	000442-51-3
Фенфлурамин	000458-24-2	Гексобарбитал	000056-29-1
Фенфлурамин, ацетил	999139-02-5	Гексобарбитал, ТМС	999469-02-2
Фенопрофен	031879-05-7	Гексипрезорцинол	000136-77-6
Фенопрофен, ТМС	999310-02-0	Гексипрезорцинол, 3ТМС	999422-02-5
Фентанил	000437-38-7	Гоматропин	000087-00-3
Финастерид	098319-26-7	Гоматропин, ТМС	999282-02-9
Флавоксат	015301-69-6	Гидрастин	000118-08-1
Флавоксат-М/артефакт(НООС-) МЕ	999279-02-6	Гидрокодон	000125-29-1
Флекаинид	054143-55-4	Гидроморфон	000466-99-9
Флекаинид, ацетил	999140-02-2	Гидроморфон энол, 2ТМС	999513-02-9
Флумазенил	078755-81-4	Гидроморфон, ТМС	221209-08-1
Флунаризин	052468-60-7	Гидроксихлорохин, ацетил	999512-02-6
Флунитразепам	001622-62-4	Гидроксиэтилфлуразепам, ТМС	999204-02-3
Флуоксетин	054910-89-3	Гидроксилоксапин, 8-	999053-02-0
Флуоксетин, ацетил	999141-02-5	Гидроксизин	000068-88-2
Флупентиксол	002709-56-0	Гидроксизин, ацетил	999113-02-9
Флупентиксол, ТМС	999387-02-9	Ибупрофен	015687-27-1
Флуфеназин	000069-23-8	Ибупрофен, ТМС	999165-02-5
Флуфеназин, ТМС	999280-02-3	Иминостилбен	000256-96-2
Флуфеназин-М (кольцо)	000092-30-8	Имипрамин	000050-49-7

Название соединения	Номер CAS	Название соединения	Номер CAS
Индометацин, ТМС	999318-02-4	Мефлохин	053230-10-7
Изокарбосазид	000059-63-2	Мемантин	019982-08-2
Изометептен, ацетил	999265-02-0	Мемантин, ацетил	999115-02-5
Изониазид	000054-85-3	Меперидин	000057-42-1
Изониазид, диацетил	999266-02-3	Мефенизин	000059-47-2
Изониазид, ацетил	999254-02-3	Мефенизин, 2ТМС	999325-02-9
Изопротеренол, 2ТМС	999424-02-1	Мефентермин	000100-92-5
Изосуприн	000395-28-8	Мефентермин, ацетил	999143-02-1
Изосуприн, ТМС	999319-02-7	Мефентоин	000050-12-4
Кетамин	006740-88-1	Мефобарбитал	000115-38-8
Кетамин, ацетил	999114-02-2	Меливакаин	000096-88-8
Кетопрофен, ТМС	999320-02-4	Мепробамат	000057-53-4
Кеторолак, ТМС	999215-02-0	Мескалин	000054-04-6
Кетотифен	034580-13-7	Мескалин, ацетил	999511-02-3
Ламотригин	084057-84-1	Мескалин, формил, артефакт	999284-02-5
Ламотригин, диацетил	999255-02-6	Месуксимид-М (нор)	001497-17-2
Лаудоназин	020412-65-1	Метапротеренол, ацетил	999391-02-5
Леваллорфан	000152-02-3	Метаксалон	001665-48-1
Леваллорфан, ТМС	999321-02-7	Метаксалон, ацетил	999116-02-8
Леветирацетам	102767-28-2	Метадон	000076-99-3
Леворфанол	000077-07-6	Метадон-М (EDDP)	999058-02-5
Леворфанол, ТМС	999223-02-8	Метамфетамин	000537-46-2
Лидокаин	000137-58-6	Метамфетамин, ацетил	999117-02-1
Лоратадин	079794-75-5	Метапиррилен	000091-80-5
Лоразепам	000846-49-1	Метаквалон	000072-44-6
Лоразепам, 2ТМС	999202-02-7	Метарбитал	000050-11-3
Лоркаинид	059729-31-6	Метарбитал, ТМС	999186-02-6
Лорметазепам	000848-75-9	Метазоламид	000554-57-4
Локсапин	001977-10-2	Меткатинон, ацетил	999300-02-6
Ly170222	999123-02-3	Меткатинон-М (НО-) диацетил	005650-44-2
Лизергид (ЛСД)	000050-37-3	Метдилазин	001982-37-2
Мапротилин	010262-69-8	Метимазол	000060-56-0
Мапротилин, ацетил	999366-02-8	Метимазол, ацетил	999368-02-4
Мазиндол	022232-71-9	Метоккарбамол, 2ТМС	999285-02-8
MBDB	100031-29-2	Метогекситап	000151-83-7
MBDB, ацетил	999142-02-8	Метогекситап, ТМС	999425-02-4
Мекамилламин	000060-40-2	Метотримпепразин	000060-99-1
Меклизин	000569-65-3	Метоксиверапамил	016662-47-8
Меклофенамовая кислота, ТМС	999322-02-0	Метсуксимид	000077-41-8
Медазепам	002898-12-6	Метиламинорекс, 4-	029493-77-4
Мефенамовая кислота, ТМС	999324-02-6	Метиламинорекс, 4-, диацетил	999508-02-0

Название соединения	Номер CAS
Метиламинорекс, 4-, ацетил	999510-02-0
Метилендиоксиамфетамин, ацетил	999479-02-6
Метилендиоксиамфетамин (МДА)	004764-17-4
Метилендиоксизетиламфетамин	014089-52-2
Метилендиоксизетиламфетамин, ацетил	999481-02-6
Метилендиоксиметамфетамин, ацетил	999480-02-3
Метилендиоксиметамфетамин (МДМА)	042542-10-9
Метилэфедрин	000552-79-4
Метилэфедрин, ацетил	999370-02-4
Метилникотин	999065-02-0
Метилфенидат	000113-45-1
Метилфенидат, ацетил	999144-02-4
Метилфенобарбитал	999509-02-3
Метилпримидон	059026-32-3
Метилпримидон, 2ТМС	999286-02-1
Метиприлон	000125-64-4
Метоклопрамид	000364-62-5
Метоклопрамид, ацетил	999145-02-7
Метопролол, диацетил	999306-02-4
Метронидазол	000443-48-1
Метронидазол, ТМС	999450-02-1
Мексилетин	031828-71-4
Мексилетин, ацетил	999146-02-0
Миансерин	024219-97-4
Миансерин-М (нор-)	999015-02-0
Миансерин-М (нор-), ацетил	999364-02-2
Мидазолам	059467-70-8
Миртазапин	061337-67-5
Моклобемид	071320-77-9
Молиндон	007416-34-4
Морфин	000057-27-2
Морфин, 2ТМС	055449-66-6
Муконовая кислота, ТМС	999166-02-8
N,N-диметил-5-метокситриптамин	001019-45-0
N,N-диметилтриптамин	000061-50-7
Набуметон	042924-53-8
N-ацетилпрокаинамид	999070-02-9
Надолол, 3ТМС	999287-02-4
Налбуфин	020594-83-6
Налбуфин, 2ТМС	999167-02-1
Налидиксовая кислота	000389-08-2

Название соединения	Номер CAS
Налидиксовая кислота, ТМС	999238-02-7
Налорфин	000062-67-9
Налорфин, 2ТМС	999473-02-8
Налоксон	000465-65-6
Налоксон, ТМС	999427-02-0
Налтрексол, бета-	999406-20-9
Налтрексол, бета-, 2ТМС	999405-02-6
Налтрексол, бета-, 3ТМС	999520-02-4
Налтрексон	016590-41-3
Налтрексон, 2ТМС	999328-02-8
Налтрексон, 3ТМС	999523-02-3
Налтрексон, ТМС	999522-02-0
Напроксен (МЕ)	999295-02-2
Напроксен, ТМС	074793-83-2
Невиралапин	129618-40-2
Невиралапин, ТМС	999451-02-4
Никлозамид	000050-65-7
Никотинамид	000098-92-0
Никотин	000054-11-5
Нифедипин	021829-25-4
Никетамид	000059-26-7
Нимодипин	066085-59-4
Нимодипин-М/артефакт	999340-02-2
Нитразепам	000146-22-5
Нитразепам, ТМС	999288-02-7
Номифензин	024526-64-5
Номифензин, ацетил	999371-02-7
Норанфентанил	061086-18-8
Норанфентанил, ацетил	999150-02-6
Норхлордиазепоксид	016300-25-7
Норхлордиазепоксид, ацетил	999525-02-9
Норхлордиазепоксид, продукт распада	999524-02-6
Норхлордиазепоксид, продукт распада, ацетил	999372-02-0
Норклозапин, диацетил	999135-02-3
Норклозапин, ацетил	999136-02-6
Норкодеин	000467-15-2
Норкодеин, диацетил	999118-02-4
Нордиазепам	001088-11-5
Нордиазепам, ТМС	999207-02-2
Норэпинэфринин, диацетил	999119-02-7
Норэпинэфринин, триацетил	999528-02-8

Название соединения	Номер CAS	Название соединения	Номер CAS
Норфенфлурамин	001886-26-6	Папаверин	000058-74-2
Норфенфлурамин, ацетил	999120-02-4	Параметадион	000115-67-3
Норфентанил	999076-02-7	Паргилин	000555-57-7
Норфентанил, ацетил	999272-02-5	Пароксетин	061869-08-7
Норфлуоксетин	999077-02-0	Пароксетин, ацетил	999124-02-6
Норфлуоксетин, ацетил	999121-02-7	Пемолин	002152-34-3
Норкетамин	999078-02-3	Пентахлорфенол	000087-86-5
Норкетамин, ацетил	999494-02-9	Пентазоцин	000359-83-1
Нормепередин	000077-17-8	Пентазоцин, ТМС	100013-72-2
Нормепередин, ацетил	999122-02-0	Пентобарбитал	000076-74-4
Норметанефрин, ацетил	999373-02-3	Пентобарбитал, 2ТМС	052937-68-5
Норметсуксимид, ТМС	999429-02-6	Пентоксифиллин	006493-05-6
Нороксиодон	057664-96-7	Пентилентетразол	000054-95-5
Нороксиодон, ацетил	999495-02-2	Перголид	066104-22-1
Норпропоксифен	999079-02-6	Перфеназин, ТМС	999291-02-0
Норпропоксифен, продукт распада 1	999530-02-8	Фенацеид	000063-98-9
Норпропоксифен, продукт распада 2	999531-02-1	Фенацетин	000062-44-2
Норпропоксифенамид	999080-02-3	Фенацетин, ацетил	999496-02-5
Норпсевдозэфедрин	000492-41-1	Фенацетин, ТМС	999504-02-8
Норпсевдозэфедрин, ацетил	999081-02-6	Феназопиридин	000094-78-0
Норпсевдозэфедрин, артефакт	999478-02-3	Феназопиридин, ацетил	999303-02-5
Нортриптилин	000072-69-5	Фенциклидин	000077-10-1
Нортриптилин, ацетил	999151-02-9	Фенциклидин, артефакт	000771-98-2
Норвенлафаксин	130198-38-8	Фендиметразин	000634-03-7
Норверапамил	067018-85-3	Фенелзин, ацетил	999304-02-8
Норверапамил, ацетил	999488-02-7	Фениндион	000083-12-5
Оланзапин	132539-06-1	Фенирамин	000086-21-5
Опирамол, ТМС	999226-02-7	Фенметразин	000134-49-6
Орфенадрин	000083-98-7	Фенметразин, ацетил	999090-02-7
Ортототинин	999083-02-2	Фенобарбитал	000050-06-6
Оксазепам	000604-75-1	Фенобарбитал, 2ТМС	052937-73-2
Оксазепам, 2ТМС	999168-02-4	Фенолфталеин	000077-09-8
Оксарбамазепин	028721-07-5	Фенолфталеин, 2ТМС	999292-02-3
Окспренолол, диацетил	999374-02-6	Феноксibenзамин	000059-96-1
Оксибутинин	005633-20-5	Фенсуксимид	000086-34-0
Оксикодон	000076-42-6	Фентермин	000122-09-8
Оксикодон энол, 2ТМС	999514-02-2	Фентермин, ацетил	999152-02-2
Оксикодон, ТМС	221209-10-5	Фенилацетамид	000103-81-1
Оксиморфон	000076-41-5	Фенилбутазон	000050-33-9
Оксиморфон, 2ТМС	999521-02-7	Фенилбутазон, артефакт	999338-02-2
Оксиморфон, ТМС	999208-02-5	Фенилбутазон, артефакт, ТМС	999198-02-6

Название соединения	Номер CAS
Фенилбутазон, ТМС	074810-87-0
Фенилэфринин, триацетил	999091-02-0
Фенилэтиламин, бета-	000064-04-0
Фенилэтиламин, бета-, ацетил	999343-02-1
Фенилпропаноламин	999498-02-1
Фенилпропаноламин, ацетил	999092-02-3
Фенилтолоксамин	000092-12-6
Фенитоин	000057-41-0
Фенитоин, 2ТМС	063435-72-3
Пилокарпин	000092-13-7
Пиндолол	013523-86-9
Пиндолол, формил, артефакт	999458-02-5
пара-Метоксиамфетамин (ПМА), ТМС	999172-02-0
пара-Метоксиамфетамин	000064-13-1
Празепам	002955-38-6
Прилокаин	000721-50-6
Примидон	000125-33-7
Пробенецид, ТМС	999294-02-9
Прокаинамид	000051-06-9
Прокаин	000059-46-1
Прохлорперазин	000058-38-8
Проциклидин	000077-37-2
Проциклидин, артефакт (дегидро-)	999460-02-5
Проциклидин, ТМС	999454-02-3
Промазин	000058-40-2
Прометазин	000060-87-7
Пропантелин бромид	000050-34-0
Пропиомазин	000362-29-8
Пропрофол	002078-54-8
Пропоксур	000114-26-1
Пропоксур-М/артефакт	999393-02-1
Пропоксифен	000469-62-5
Пропиламфетамин	051799-32-7
Пропиламфетамин, ацетил	999302-02-2
Протриптилин	000438-60-8
Протриптилин, ацетил	999273-02-8
Псевдозэфедрин	000090-82-4
Псевдозэфедрин, диацетил	999500-02-6
Псевдозэфедрин, формил, артефакт	999483-02-2
Псилоцин, 2ТМС	999192-02-8
Псилоцибин, 3ТМС	999193-02-1

Название соединения	Номер CAS
Пиразинамид	000098-96-4
Пириламин	000091-84-9
Пириметамин	000058-14-0
Кветиапин	999097-02-8
Кветиапин, ТМС	999527-02-5
Квинакрин	000083-89-6
Квинидин	000056-54-2
Квинин	000130-95-0
Рамелтеон	999274-02-1
Ребоксетин	098769-81-4
Ригодрин, 3ТМС	999218-02-9
Рофеноксид	162011-90-7
Ропивакаин	132112-35-7
Салбутамол, 3ТМС	999394-02-4
Салициламид	000065-45-2
Салициламид, 2ТМС	055887-58-6
Салициловая кислота, 2ТМС	003789-85-3
Салициловая кислота, этилэфир	000118-61-6
Салициловая кислота, метилэфир	000119-36-8
Скополамин	000051-34-3
Скополамин, ТМС	999194-02-4
Секобарбитал	000076-73-3
Секобарбитал, 2ТМС	052937-71-0
Селегилин	014611-51-9
Селегилин-М (НО-) АС	999482-02-9
Сертралин	079617-96-2
Сертралин, ацетил	999125-02-9
Сертралин-М (нор-) ацетил	999109-02-3
Силденафил, ТМС	999213-02-4
SKF-525a (проадифен)	000302-33-0
Стрихнин	000057-24-9
Суфентанил	056030-54-7
Сульфадиазин	000068-35-9
Сульфадиметоксин	000122-11-2
Сульфаметазин	000057-68-1
Сульфаметазин, ацетил	999501-02-9
Сульфаметоксазол	000723-46-6
Сульфаниламид	000063-74-1
Сульфапиридин	000144-83-2
Сульфатиазол	000072-14-0
Сульфинпиразон	000057-96-5

Название соединения	Номер CAS	Название соединения	Номер CAS
Такрин	000321-64-2	Триазолам	028911-01-5
Талбутал	000115-44-6	Трифлуоперазин	000117-89-5
Тамоксифен	010540-29-1	Трифлупромазин	000146-54-3
Темазерам	000846-50-4	Тригексифенидил	000144-11-6
Темазерам, артефакт-2	020927-53-1	Тримепразин	000084-96-8
Темазерам, ТМС	035147-95-6	Триметобензамид	000138-56-7
Тербинафин	091161-71-6	Триметоприм	000738-70-5
Терфенадин, ТМС	999220-02-9	Тримипрамин	000739-71-9
Терифлуномид, ацетил	999502-02-2	Трипеленамин	000091-81-6
Тетракаин	000094-24-6	Трипролидин	000486-12-4
Тетрагидроканнабиол	001972-08-3	Тропакокаин	000537-26-8
Тетрагидроканнабиол, ТМС	999529-02-1	Триптамин	000061-54-1
Тетрагидрозолин	000084-22-0	Триптамин, диацетил	999352-02-2
Тетрагидрозолин, ацетил	999398-02-6	Триптамин, ацетил	999353-02-5
Тебаин	000115-37-7	Триптофан, ацетил	999519-02-7
Теобромин	000083-67-0	Вальпроевая кислота	000099-66-1
Теофиллин	000058-55-9	Венлафаксин	093413-69-5
Тиамилал	000077-27-0	Венлафаксин, ТМС	999173-02-3
Тиэтилперазин	001420-55-9	Верапамил	000052-53-9
Тиопентал	000076-75-5	Вигабатрин, ацетил	999376-02-2
Тиоридазин	000050-52-2	Варфарин	000081-81-2
Тонзиламин	000091-85-0	Варфарин, артефакт	000122-57-6
Тиклопидин	055142-85-3	Варфарин, ТМС	036307-79-6
Тилетамин	014176-49-9	Ксантинол, ТМС	999239-02-0
Тимолол, ТМС	999399-02-9	Ксилазин	007361-61-7
Токаинид	041708-72-9	Йохимбин	000146-48-5
Токаинид, ацетил	999375-02-9	Йохимбин, ТМС	999457-02-2
Топазолин	000059-98-3	Залеплон	151319-34-5
Топирамат, артефакт (-SO ₂ NH)	020880-92-6	Золазепам	031352-82-6
Топирамат, продукт распада	097240-79-4	Золпидем	082626-48-0
Трамадол	027203-92-5	Зомепирак-CO ₂	999355-02-1
Трамадол, ТМС	999336-02-6	Зонизамид	068291-97-4
Транилципромин	000155-09-9	Зонизамид, ацетил	999354-02-8
Транилципромин, ацетил	999305-02-1	Зопиклон	043200-80-2
Тразодон	019794-93-5	Зотепин	026615-21-4
Триамтерен	000396-01-0		

Компания Agilent не несет ответственности за возможные ошибки в настоящем документе, а также за убытки, связанные или являющиеся следствием получения настоящего документа, ознакомления с ним и его использования.

Информация, описания и спецификации в настоящем документе могут быть изменены без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc., 2008

Напечатано в США
13 мая 2008 г.
5989-8582RU