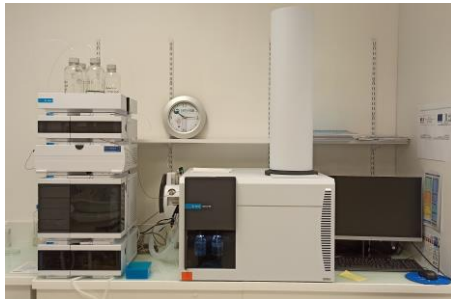


## HPLC TOF MS

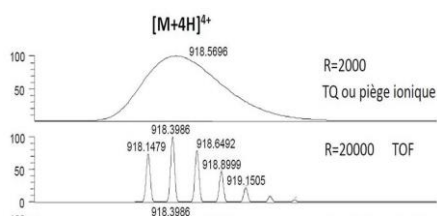
### Principe :

La chromatographie liquide haute performance (CLHP ou *HPLC*) est une technique de séparation de molécules présentes dans un mélange.

Les molécules séparées sont ensuite détectées par spectrométrie de masse à temps de vol (*TOF MS: time of flight mass spectrometry*). C'est une technique de détection haute résolution qui permet de déterminer le rapport  $m/z$  (masse/charge) des différentes molécules avec une très grande précision (1 ppm).



Chaîne LC TOF MS Agilent



Comparaison de la résolution entre un quadripôle et un TOF

### Caractéristiques techniques :

Le système disponible au CTTM est constitué des modules suivants :

#### HPLC Agilent 1260 Infinity II

- Pompe quaternaire
- Pressions jusqu'à 800 bars
- Débit jusqu'à 5mL/min
- Colonnes thermostatées (de 13°C à 85°C)
- Passeur d'échantillons 108 positions, thermostaté, de 5 à 100  $\mu$ l

#### Détecteur UV à barrette de diode (*DAD Diode array detector*)

- Détecteur haute fréquence (120Hz)
- Longueurs d'ondes de 190 à 950 nm

#### TOF MS Agilent 6230 Accurate-Mass (système orthogonal)

- Précision en masse jusqu'à 1 ppm
- Large gamme de masses : de 25 jusqu'à 20 000  $m/z$
- Sensibilité : 1 pg (réserpine)
- Ionisation :
  - AJS Dual ESI (*Dual Electrospray ionization with Agilent Jet Stream Technology*)
  - APCI (*Atmospheric Pressure Chemical Ionization*)
- Base de donnée Extractibles et Relargables (masses réelles, adduits, massifs isotopiques).

### Echantillons :

Toute molécule en solution, ionisable ou répondant en UV (semi volatiles, non volatiles)

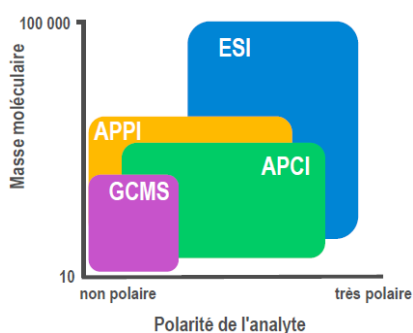
Pour les échantillons solides nous réalisons les extractions.

### Cette HPLC TOF MS vient compléter le parc d'analyses du CTTM

- GC-MS
- CES (GPC)
- IRTF et micro IR
- MEB + EDX
- ...

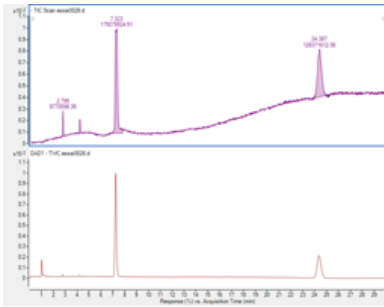
Erreur	Nombre de composition proposé	Composition élémentaire	Masse théorique
0,0001 Da (0,3 ppm)	2	$C_{30}H_{40}N_2O_2P_1$ $C_{30}H_{40}N_2O_2P_1$	306,04965 306,04966
0,0003 Da (1 ppm)	3	$C_{30}H_{40}N_2O_2P_1$ $C_{30}H_{40}N_2O_2P_1$ $H_{12}O_{12}$	306,04965 306,04966 306,04986
0,0005 Da (1,5 ppm)	5	$C_{30}H_{40}N_2O_2$ $C_{30}H_{40}N_2O_2$ .....	306,04935 306,04934 .....
0,001 Da (3 ppm)	5	$C_{30}H_{40}N_2O_2$ $C_{30}H_{40}N_2O_2$ .....	306,04935 306,04934 .....
0,002 Da (6 ppm)	15	$C_{30}H_{40}N_2P_1$ $C_{30}H_{40}N_2O_1$ .....	306,04781 306,04800 .....

Nombre de formules brutes possibles en fonction de la précision en masse

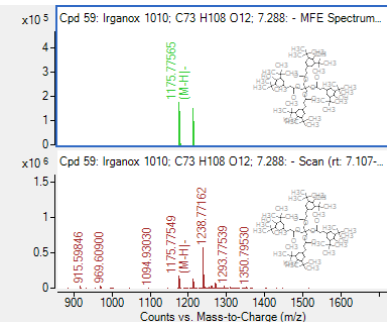


- Modes d'ionisation en fonction de la masse moléculaire et de la polarité des molécules.**
- ESI Ionisation électrospray
  - APPI Photo-ionisation à pression atmosphérique
  - APCI Ionisation chimique à pression atmosphérique
  - GC/MS Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse

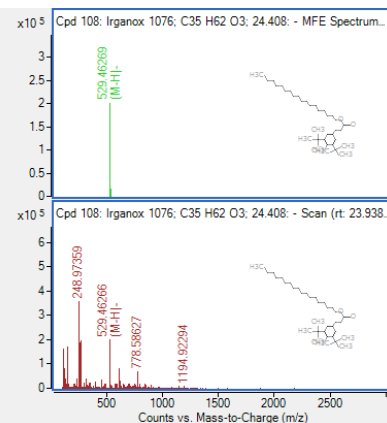
Comparaison des domaines de la Chromatographie Gazeuse, de la Chromatographie Liquide ainsi que des modes d'ionisation



Recherche d'antioxydants par HPLC  
Chromatogrammes en courant total (masse) et  
en longueur d'onde totales (UV)



Identification de l'irganox 1010 (spectre de  
masse théorique et spectre échantillon)



Identification de l'irganox 1076 (spectre de  
masse théorique et spectre échantillon)

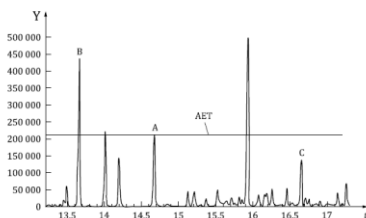


Figure E.1 — Application de l'AET dans le cadre d'une analyse chromatographique

Détermination du seuil analytique sur un  
chromatogramme (norme ISO10993-18))

## Possibilités :

Cet équipement, couplé à d'autres méthodes, permet par exemple :

- D'analyser des formulations de polymères et élastomères (déformulations), notamment les **additifs (plastifiants, antioxydants, molécules antimicrobiennes, ...)**
- De rechercher certaines substances indésirables : **phtalates, Bisphénol A, etc...**
- D'analyser des peptides, des molécules pharmaceutiques
- De rechercher et quantifier des **substances ciblées**
- D'identifier des **non ciblés** (extractibles et relargables)
- De rechercher des contaminants
- De suivre les interactions entre contenant et contenu
- De répondre à certaines problématiques de substances non intentionnellement ajoutées (éléments émis lors des procédés, pollutions, produits de dégradations...) **NIAS**
- D'analyser des extractibles et relargables avec la possibilité d'identifier les composés inconnus
- D'approfondir des études de vieillissements
- D'aller plus loin dans la compréhension matière.

## Domaines d'applications

Dispositifs médicaux  
Emballage Cosmétique (DIS)  
Emballage Pharmaceutique  
Emballage alimentaire  
Analyse des eaux

## FOCUS sur la norme 10993-18 spécifique aux dispositifs médicaux.

Dans le cadre de l'évaluation de la sécurité biologique des dispositifs médicaux (« biocompatibilité »), il est demandé aux fabricants d'identifier parfaitement les substances présentes au niveau de leur dispositif, qu'il s'agisse de la composition des matériaux de base mais également de tous les éléments apportés par les différents procédés (mise en œuvre, stérilisation...).

Cet outil permet donc de répondre plus efficacement aux enjeux de sécurité biologique liée aux **extractibles et relargables** abordés dans la norme ISO 10993-18 : 2020. Cette nouvelle version est plus exigeante, plus précise mais elle permet également de limiter l'analyse à ce qui est utile via la détermination d'un seuil analytique (AET : Analytical Evaluation Threshold).

*Nous pouvons dès lors contribuer à une plus grande pertinence du dossier qualité en matière de choix des matériaux et également connaître les impacts des opérations de production d'un DM. Il est de plus possible d'établir des protocoles de vieillissement pour montrer la stabilité des matériaux du dispositif.*