

利用简化工作流程扩展BioAccord LC-MS系统功能用于合规的多属性方法(MAM)

Nilini Ranbaduge, Ying Qing Yu

Waters Corporation

这是一份应用简报，不包含详细的实验部分。

摘要

BioAccord LC-MS系统与新型信息学工作流程结合用于肽分析MAM。

优势

- 解决常规MAM工作流程中遇到的难题
- 展示MAM数据的重现性和新峰检测功能
- 详细介绍从多个生物治疗药物表征平台导入MAM属性的过程

简介

近年来，制药行业一直致力于在产品生命周期的不同阶段（例如临床材料表征、稳定性测试和QC产品放行）部署多属性方法(MAM)。但是，MAM能否成功部署受到诸多问题的限制，例如系统层面的易用性、方法耐用性以及部署此方法的系统的可靠性等。肽属性跟踪、相对定量和新峰检测(NPD)等工作流程步骤也需要满足严格的合规性和可用性要求。本技术简报介绍了一个新的MAM工作流程，通过在waters_connect合规信息学平台下运行专门的肽

分析MAM应用，扩展BioAccord LC-MS系统的功能。这个全新的分析工作流程使组织能够实现可靠的pCQA（产品关键质量属性）相对定量，并检测到肽水平的潜在未知杂质。一体化端到端工作流程设计通过简化的仪器操作和自动化的MAM数据处理，同时为受管制和非管制实验室环境提供一体化数据采集、处理和报告功能，改善了整体用户体验。

结果与讨论

BioAccord LC-MS系统是率先采用SmartMS技术的系统，在合规的waters_connect信息学平台下运行（图1）。waters_connect平台支持多个用于生物治疗药物分析的一体化应用工作流程，包括完整蛋白质质量数分析、游离寡糖分析以及肽属性表征和监测。图1说明了肽分析MAM的工作流程步骤，展示了从LC-MS方法开发到肽属性监测和定量分析方法执行的过程。肽分析MAM应用旨在小心应对数据处理的挑战，从管理系统适应性测试(SST)进样到处理空白、对照/参比和分析样品均适用。SST旨在确保LC-MS系统准备好执行分析工作流程。该应用还可跟踪感兴趣的肽属性，并报告每个样品目标pCQA的相对修饰水平%。可在系统适应性测试和肽监测数据中使用用户自定义阈值，清楚标记超过预定义限制的属性和分析。在纯度评估过程中，新峰检测算法可通过对比参比标准品识别分析样品中明显变化的新型杂质和离子。

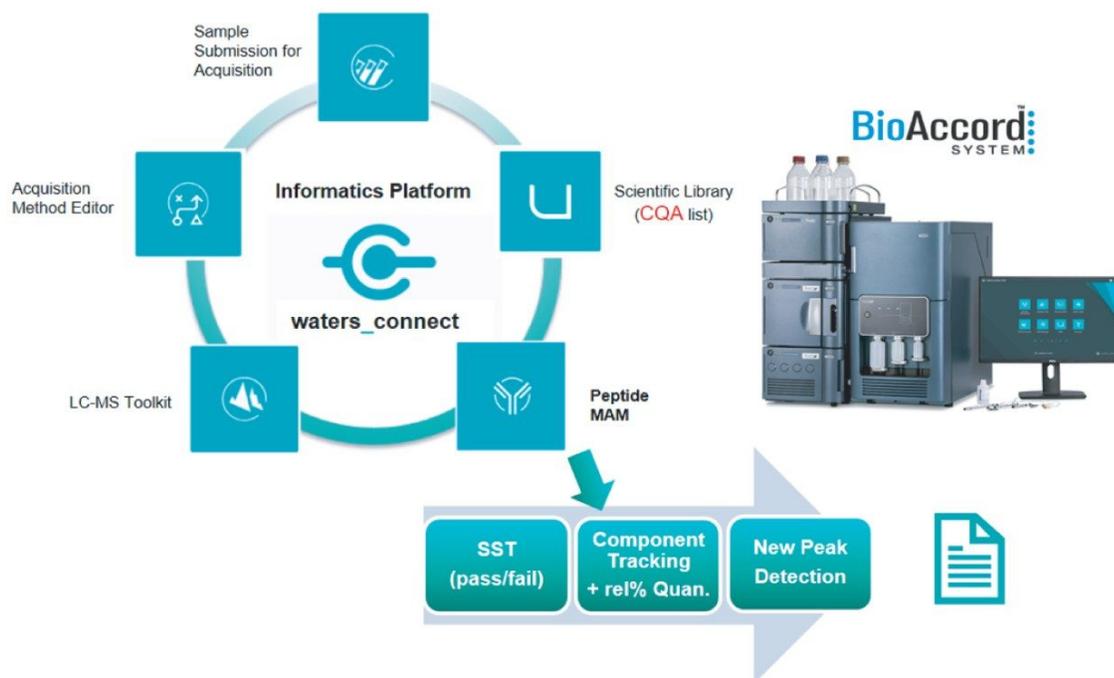


图1. BioAccord系统占地面积小，并且拥有自动校准、调谐和智能仪器健康状态监控功能。该系统由 *waters_connect* 信息学平台控制。该平台包含多个内置应用，旨在为多种分析工作流程（包括肽图分析和MAM）提供自动化样品提交、数据采集、数据处理和数据报告功能。该一体化系统提供端到端合规工作流程，易于部署，适用于各种水平的用户。

MAM平台解决方案的重现性

组织能否部署MAM取决于不同操作员能否在同一系统内乃至不同系统间生成可重现数据。为衡量BioAccord系统与 *waters_connect* 平台联用执行肽分析MAM工作流程的性能，我们对一组肽进行了系统适应性分析：1a) 对照样品，NISTmAb参比标准品的胰蛋白酶酶解物，1b) 用定量肽混合物加标的对照样品；2a) 降解样品，经受热、pH降解及胰蛋白酶酶解处理的NISTmAb参比标准品；2b) 用定量肽混合物加标的降解样品。在两个单独的BioAccord系统上，相隔两周到三个月不等重复进行MAM分析。图2显示了这两个系统的分析结果，所监测%pCQA的系统间和系统内重现性的相对标准偏差(%RSD)小于6%，表明MAM研究可在多个系统中完整重现。

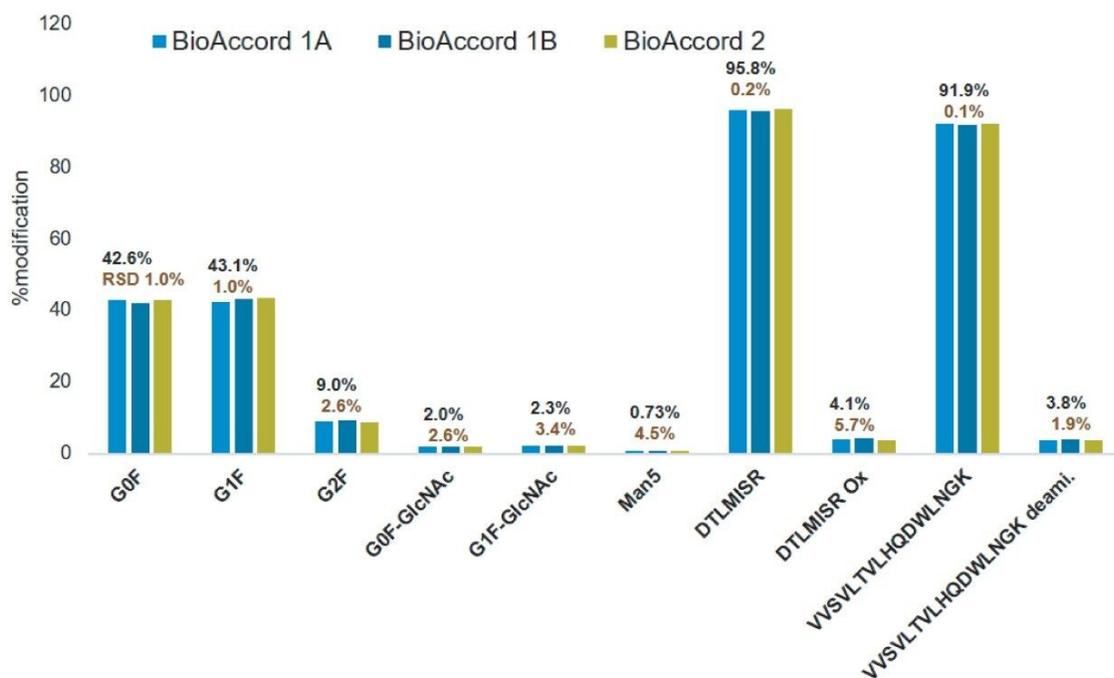


图2. *NISTmAb* 胰蛋白酶酶解样品中十个选定肽的修饰水平% ($pH\ 8.0$ 、 $40\ ^\circ C$ 的环境下温育8天)。数据来自两个 *BioAccord* 系统 (*BioAccord 1*和2)。*BioAccord 1A*和1B数据集来自同一系统, 收集时间相隔三周。三个月后, 将MAM方法从*BioAccord 1*转移到*BioAccord 2*, 并对相同的样品重新进行分析。在*waters_connect*肽分析MAM应用中分别处理数据, 确定六个N-糖肽、DTLMISR氧化以及VVSVLTVLHQDWLNGK肽脱酰胺的修饰水平%。

新峰检测

选择使用肽分析MAM方法测定生物治疗药物的纯度时, 新峰检测(NPD)是一项重要工具。NPD处理可通过对比参比标准品标记出分析样品中明显变化的新型杂质。不同实验室、不同分子之间的新峰检测标准经常会有变化, 因此, NPD数据处理需要能够在用户定义的设置中灵活设定阈值参数。数据处理后可以进一步修改参数, 以从潜在的假阳性结果中筛选出新峰。新引入的同位素匹配%标准筛选功能可大幅减少假阳性结果的检测, 并增加标记峰为潜在杂质的可信度 (图3)。

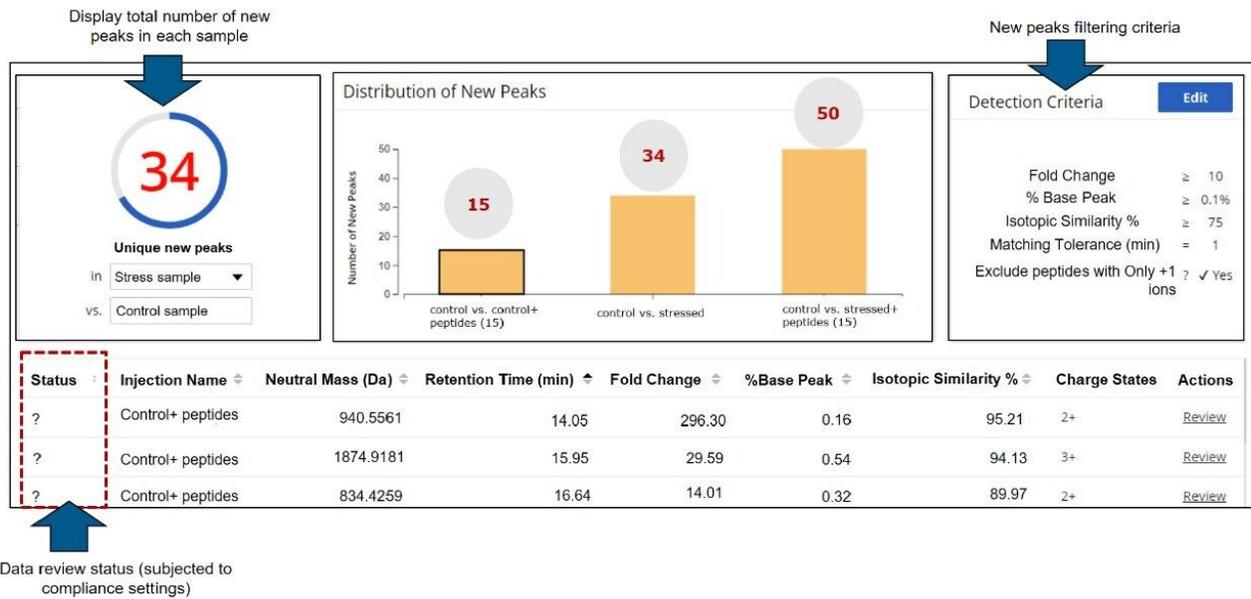


Figure 3. The new peak detection (NPD) results for NISTmAb control (NPD reference), control spiked in with 15 quantitative peptide mix, stressed sample and stressed sample spiked in with and 15 quantitative peptide mix digests are shown here. The detection criteria selected included a fold change of greater than 10-fold, %base peaks at 0.1% level, isotopic similarity at 75% (calculated compared to a theoretical model) with a retention time window of 1 min and excluding +1 charge states. The peptide MAM application allows manual data review capability of new peaks with data review status (accepted \checkmark , not reviewed?). The accept/reject new peaks is subject to permission-based access set up by the system administrator.

在受管制和非管制环境中管理用于MAM分析的肽属性列表

可以通过“添加”或“导入”功能将肽图分析表征研究中定义的pCQA属性跟踪和监控引入肽分析MAM处理方法中。利用“导入”功能可以简化方式形成肽的监测列表，因为pCQA可以直接从表征分析中填充的waters_connect科学库导入到MAM方法。此一体化流程还可满足受管制组织对数据可追溯性和潜在合规性的要求。但是，要支持从多个信息学平台或供应商系统导入属性列表，还可以使用.csv导入文件功能在科学库中填充CQA库（图4）。

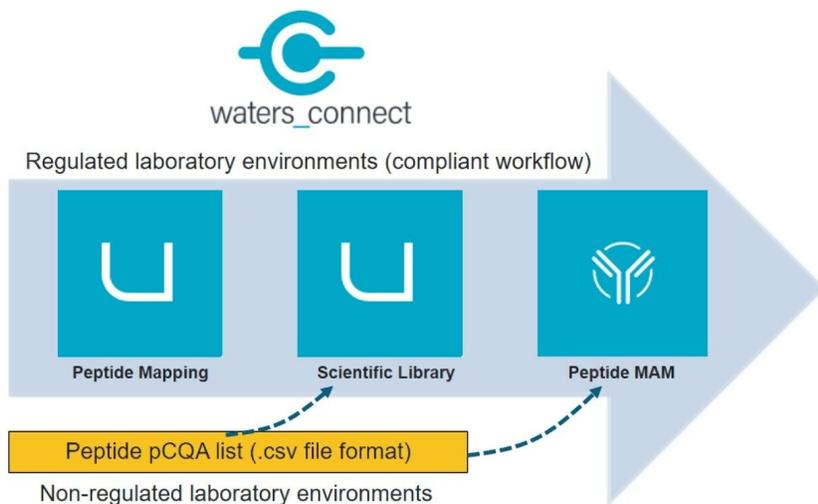


图4.肽分析MAM应用允许通过两种途径将肽属性列表导入处理方法。在合规的实验室环境中，可以利用waters_connect科学库存储和维护肽图分析表征研究中鉴定的pCQA，并将其直接导入肽分析MAM方法，无需传输文件。在非管制实验室环境中，用户如果希望从MassLynx或其他供应商的信息学平台导入属性列表，可以使用.CSV导入肽pCQA，构建MAM方法。

结论

本文介绍了全新肽分析MAM工作流程的关键要素，通过与新型waters_connect信息学平台联用扩展BioAccord LC-MS系统的功能。此创新平台拥有多个一体化应用，可用于属性表征和监测，进一步扩展SmartMS赋能型BioAccord仪器系统的可用范围。此工作流程还可缩短生成结果所需的周转时间，让分析人员能够轻松访问更多丰富的信息，从而更快制定更好的决策。

特色产品

生物制药专用BioAccord LC-MS系统 <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135005818>>

720006963ZH, 2020年7月



© 2023 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[使用条款](#) [隐私](#) [商标](#) [网站地图](#) [招聘](#) [Cookie](#) [Cookie设置](#)

[沪ICP备06003546号-2](#) [京公网安备 31011502007476号](#)