

Application News

高速液体クロマトグラフ質量分析計 LCMSTM-2050

シングル四重極質量分析計を用いた モンテルカストナトリウム中の不純物解析

大矢知佳、井星大雅、細井千尋

ユーザーベネフィット

- ◆ LCMS-2050によって医薬品中に含まれる主成分、不純物の分子量情報を得ることが可能です。
- ◆ インソースCIDにより、LC/MS/MSを用いることなく化合物の構造解析を行うことができます。

■はじめに

日本薬局方（JP）、欧州薬局方（EP）、米国薬局方（USP）などの公定書には医薬品中不純物の構造式が記載されており、医薬品中の微量不純物の同定は品質を保証する上で重要になります。一般に、不純物管理ではHPLC-UV法が広く採用されていますが、検出された不純物の同定には質量分析計をさらに接続して分子量情報を得る分析が有効です。

本報告では、高速液体クロマトグラフNexeraTMシリーズと高速液体クロマトグラフ質量分析計LCMS-2050を組み合わせたシステムを使用し、モンテルカストナトリウム中の不純物を分析した例をご紹介します。モンテルカストナトリウムは、第十七改正日本薬局方に収載されており、気管支ぜんそくやアレルギー性鼻炎の治療薬として用いられています。本測定では不純物の分子量確認だけでなく、インソースCIDを用いた構造解析も実施しました。

■モンテルカストナトリウムの分析条件

JP記載のモンテルカストナトリウム（図1）の調製手順に基づき、システム適合性試験用モンテルカストナトリウム標準品を用いて試験溶液A（1 mg/mL）を調製しました。分析条件を表1、表2に示します。使用したLCMS-2050は、LCユニットと同程度のサイズです。Nexera seriesやi-Seriesといった既存LCシステムの一部として組み入れていただくことができます。

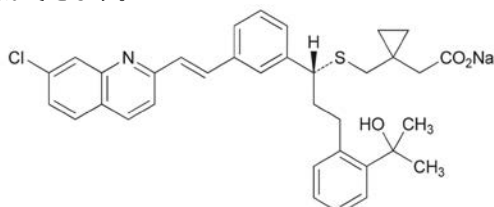


図1 モンテルカストナトリウムの構造式



図2 NexeraTM, LCMSTM-2050システム

表1 LC分析条件

System	: Nexera XR
Column	: Shim-pack Scepter TM Phenyl-120 ^{*1} (50 mm × 2.1 mm I.D., 1.9 μm)
Mobile phases	: A: Water/formic acid = 2000:3 B: Acetonitrile/formic acid = 2000:3
Flow rate	: 0.25 mL/min
Time program	: B Conc. 45 % (0-3 min) → 65 % (16 min) → 45 % (16.1-25 min)
Column temp.	: 30 °C
Injection volume	: 10 μL
Vial	: SHIMADZU LabTotal TM for LC 1.5 mL, Glass ^{*2}
Detection	: 238 nm (SPD-M40)

*1 P/N: 227-31063-03 *2 P/N: 227-34001-01

表2 MS分析条件

Ionization Mode	: ESI/APCI (DUIS TM), Positive mode
Mode	: MS scan (<i>m/z</i> 100-1000)
Nebulizing gas flow	: 3.0 L/min
Drying gas flow	: 5.0 L/min
Heating gas flow	: 7.0 L/min
DL temperature	: 250 °C
Desolvation temperature	: 400 °C
Interface voltage	: 3.0 kV
Qarray voltage	: 80 V

■LCの分析結果

本システムを用いてモンテルカストナトリウム溶液を分析し、得られた UV クロマトグラムを図3に示しました。保持時間約9.7分に主成分であるモンテルカストが溶出しており、その前後に複数の不純物ピークを検出しました。

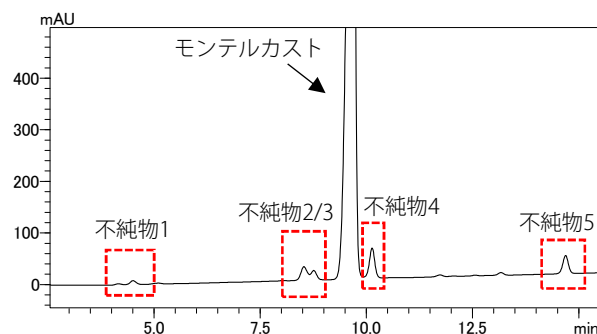


図3 モンテルカストナトリウムのUVクロマトグラム

■ MSの分析結果

ここでは、LCMS-2050により取得されたデータを元に、不純物成分の分子量確認および考察を行った例を示します。

図4は、図3と同じ分析におけるMSスキャン測定でのTIC（全イオンクロマトグラム）です。ここでも不純物1~5の顕著なピークを検出することができました（図4）。

JPにはモンテルカストの類縁物質が6種類記載されており、それぞれモンテルカストに対する相対保持時間が報告されています。表3に、不純物1~5と相対保持時間が概ね一致する類縁物質の一覧を示します。図5より不純物4は m/z 570、不純物5は m/z 568と示唆され、JP記載の類縁物質EおよびFの分子式情報と矛盾しませんでした。不純物1~3についても同様にJPの情報と一致していました。

表3 モンテルカストとその類縁物質

JP記載 類縁物質	不純物	相対保持時間	分子式
A	1	0.4	$C_{35}H_{36}NO_4SCl$
C/D	2/3	0.9	$C_{41}H_{46}NO_5S_2Cl$
Montelukast	-	-	$C_{35}H_{36}NO_3SCl$
E	4	1.2	$C_{34}H_{32}NO_3SCl$
F	5	1.9	$C_{35}H_{34}NO_2SCl$

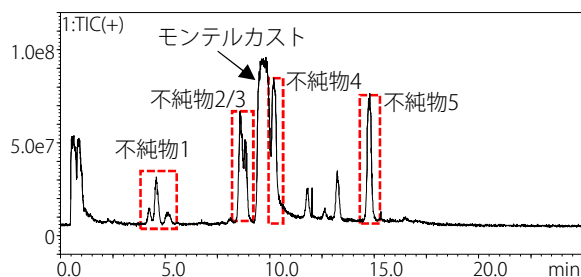


図4 モンテルカストナトリウムのTIC

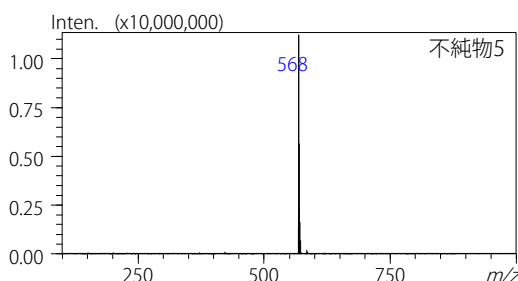
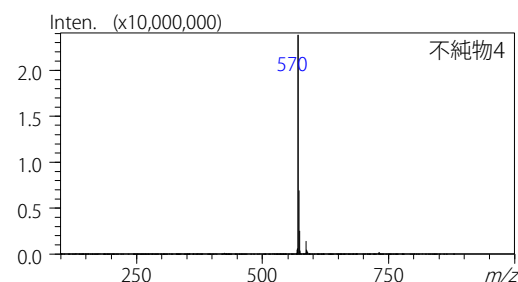


図5 モンテルカストナトリウム中の不純物4,5のマススペクトル

■ インソースCIDによる構造解析

LCMS-2050ではQarray電圧を調整しイオンを加速させることにより意図的に解離させ（インソースCID）、分子量情報だけでなく分子構造情報を得ることができます。開裂した各イオンをフラグメントイオンと呼びます。

不純物4についてインソースCIDによって得られたマススペクトルを図6に示します。JP記載の類縁物質Eの構造式（図7）より、各フラグメントイオンの推定を行いました（表4）。質量理論値と実測値に乖離がないことが確認できました。

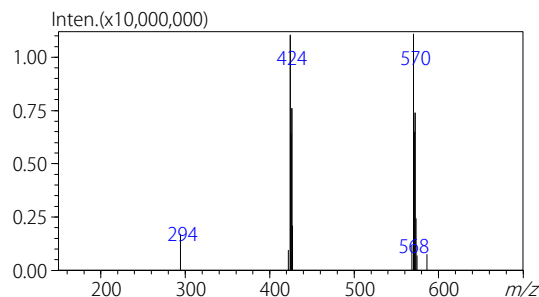


図6 不純物4のインソースCID時のマススペクトル

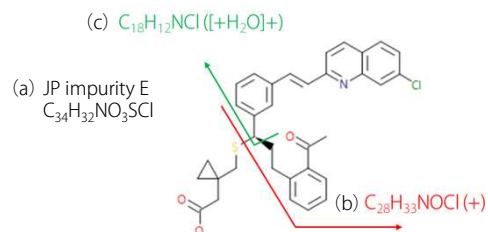


図7 類縁物質Eの構造式及び推定されるフラグメント

表4 類縁物質Eのプロトン付加分子、フラグメントイオンの理論値と実測値

推定されたイオンの分子式	理論値	実測値
(a) プロトン付加分子： $C_{34}H_{32}NO_3SCl$	570	570
(b) フラグメントイオン： $C_{28}H_{23}NOCl (+)$	424	424
(c) フラグメントイオン： $C_{18}H_{12}NCl ([+H_2O]^+)$	294	294

■ まとめ

シングル四重極質量分析計LCMS-2050によって、医薬品中に含まれる主成分、不純物の分子量確認が可能です。また、インソースCIDにより不純物成分の構造解析を行う事ができました。本ワークフローは他分野における微量不純物解析にも貢献できることが期待されます。

Nexera、LCMS、Shim-pack ScepterおよびSHIMADZU LabTotalは、株式会社 島津製作所の日本およびその他の国における商標です。

株式会社 島津製作所 分析計測事業部
グローバルアプリケーション開発センター

01-00319-JP 初版発行：2022年 2月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

本文中に記載されている会社名および製品名は、各社の商標および登録商標です。
本文中では「TM」、「®」を明記していない場合があります。

本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。

最新版は、島津製作所>分析計測機器の以下のサイトより閲覧できます。

<https://www.an.shimadzu.co.jp/apl/index.htm>

会員制情報サービス Shim-Solutions Club に登録いただきますと、毎月の最新情報をメールでご案内します。

新規登録は、<https://solutions.shimadzu.co.jp/> よりお願いします。

© Shimadzu Corporation, 2022

＞ アンケート

関連製品 一部の製品は新しいモデルにアップデートされている場合があります。



＞ LCMS-2050
シングル四重極質量分析計

関連分野

＞ 低分子医薬品

＞ 価格お問い合わせ

＞ 製品お問い合わせ

＞ 技術お問い合わせ

＞ その他お問い合わせ