

四重極飛行時間型質量分析計LCMS-9030を用いた医薬品中不純物の構造解析

中園 純菜、飯田 哲生

ユーザーベネフィット

- ◆ 本システムを用いて、精密質量による医薬品中不純物の構造解析ができます。
- ◆ 解析ソフトウェアLabSolutions Insight Explore™を用いて、組成推定、化合物探索、フラグメント帰属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證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LC/MS/MS等の質量分析計を用いた構造解析が有用な手段として注目されています。

本報告では、四重極飛行時間（Q-TOF）型質量分析計LCMS-9030（図1）と解析ソフトウェアLabSolutions Insight Exploreを用い、モンテルカストナトリウム中の不純物を精密質量にて構造解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。



図1 Nexera™ X3とLCMS™-9030の外観図

■モンテルカストナトリウムの分析

JP記載のモンテルカストナトリウム（図2）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に示します。

図3に得られたUVクロマトグラムを示します。保持時間約10分に主成分であるモンテルカストが溶出しており、その前後に不純物ピーク①～⑤が確認されました。

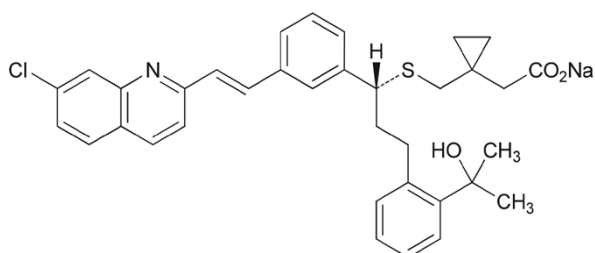


図2 モンテルカストナトリウムの構造式

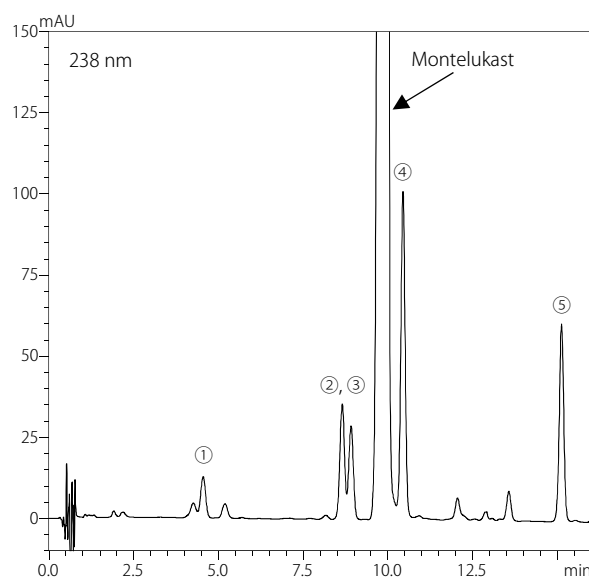


図3 試験溶液AのUVクロマトグラム

表1 分析条件

[UHPLC conditions (Nexera X3)]	
Column	: Shim-pack Scepter™ Phenyl-120, 50 mm×2.1 mm I.D., 1.9 μm*1
Mobile phase A	: Water/Formic acid = 2000/3
Mobile phase B	: Acetonitrile/Formic acid = 2000/3
Flow rate	: 0.25 mL/min
Time program (%B)	: 45% (0-3 min) → 65% (16 min) → 45% (16.1-25 min)
Column temp.	: 30 °C
Injection volume	: 10 μL
Detection	: UV 238 nm

[MS conditions (LCMS-9030)]	
Ionization	: ESI positive
Mode	: MS, MS/MS scan
Nebulizing gas flow	: 3.0 L/min
Drying gas flow	: 10.0 L/min
Heating gas flow	: 10.0 L/min
DL temp.	: 250 °C
BH temp.	: 400 °C
Interface temp.	: 300 °C

*1 : P/N 227-31063-03

■ 不純物の組成推定

質量分析では、UVクロマトグラム上の不純物ピークに対応した m/z 602.2126, 732.2579, 570.1864, 568.2072の成分が確認されました。試験溶液Aのトータルイオンクロマトグラム (TIC) と各不純物の抽出イオンクロマトグラム (XIC) を図4に示します。

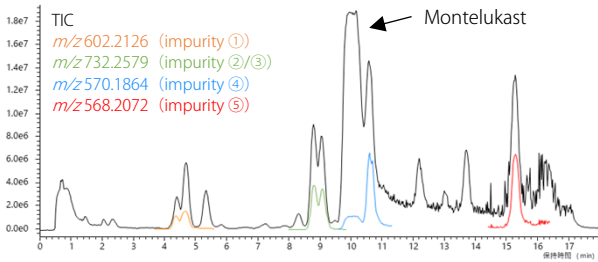


図4 試験溶液Aのマスキングクロマトグラム

得られたMSスペクトル情報を基に、Insight Exploreを用いて組成推定を行いました。ここでは例として、不純物ピーク④ (m/z 570.1864) の組成推定結果を図5に示します。最もスコアが高い組成式は $C_{34}H_{32}NO_3SCl$ でした。

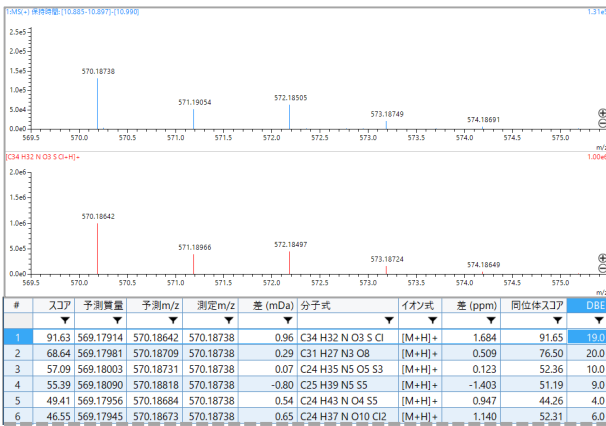


図5 不純物④の組成推定結果

(上：測定MSスペクトル、中：理論スペクトル、下：組成式候補)

■ 化合物探索とフラグメント帰属

さらに不純物ピーク④の構造式および化合物名を確認するために、Insight Exploreのアサイン機能を用いました。まず、ChemSpiderデータベースへのオンライン検索により組成式と合致する化合物がリストアップされます。つぎに、得られた化合物についてアサインを実行することで、フラグメント予測で得られたプロダクトイオンと測定されたMS/MSスペクトルに観察されるプロダクトイオンの一致度(帰属率)が計算されます。

組成式 $C_{34}H_{32}NO_3SCl$ についてオンライン検索を行った結果、6個の化合物が提示されました(図6)。上位1位の化合物はMontelukast methyl ketone (ChemSpider ID 17623689) でした。この化合物は、JP記載の類縁物質E; (1-[[[(1 α)-3-(2-アセチルフエニル)-1-[[3-[[1 β]-2-(7-クロロキノリン-2-イル)エテニル]フェニル]プロピル]スルファニル]メチル]シクロプロピル)酢酸と同じ化合物でした。

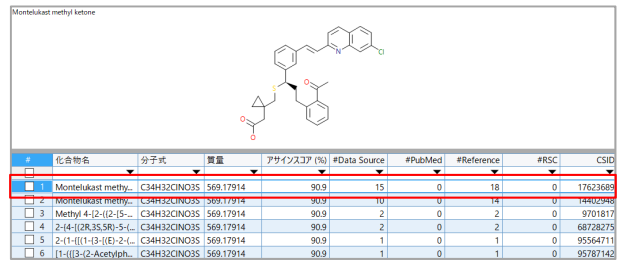


図6 組成式 $C_{34}H_{32}NO_3SCl$ のオンライン検索 (ChemSpider) 結果

続いて、アサイン機能によりフラグメントイオンを自動帰属した例を図7に示します。

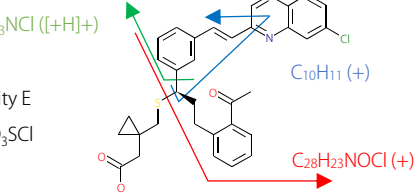
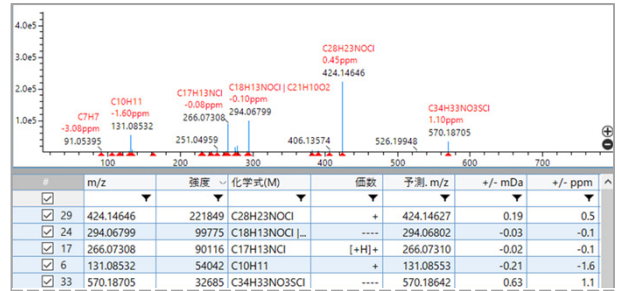


図7 不純物Eのフラグメント帰属結果

最後に、各不純物のLCMS-9030 測定結果のまとめを表2に示します。不純物ピーク④以外についても、それぞれJP記載の類縁物質に相当し、理論質量値と比較して質量誤差1 mDa以内の高い質量精度で測定できました。

表2 各不純物のLCMS-9030 測定結果

Impurity peak	HPLC RT (min)	JP listed impurities	[M+H] ⁺ theoretical	[M+H] ⁺ observed	Error (mDa)
①	4.55	A	602.2126	602.2132	0.59
②/③	8.65/8.92	C/D	732.2579	732.2584	0.52
-	9.97	Montelukast	586.2177	586.2179	0.15
④	10.45	E	570.1864	570.1874	0.96
⑤	15.13	F	568.2072	568.2079	0.70

■ まとめ

四重極飛行時間型液体クロマトグラフ質量分析計LCMS-9030 と解析ソフトウェアLabSolutions Insight Explore を用いることで、医薬品中に含まれる不純物の構造解析が可能です。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。

LCMS、Nexera、Shim-pack Scepter、およびLabSolutions Insight Explore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。

▶ 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-9030

四重極飛行時間型質量分析計

関連分野

▶ 低分子医薬品

▶ 食品・飲料

▶ 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