

## 使用单四极杆质谱仪分析阿托伐他汀中的杂质

01-00261-CN

K. Koterawasa, K. Mukaibatake, A. Toyama

### 特点描述

- ◆ 易于获得药品中含有的 API 和杂质的分子量信息。
- ◆ 检测到的 API 和杂质的质量可以直接在紫外色谱图上查看，便于解读。
- ◆ 化合物结构可以通过源内 CID 获得的假阳性 MS/MS 图进行推测。

### 简介

除了 API 之外，原料药还含有微量杂质，如副反应产物、未反应残留物和降解产物。当杂质含量超过 ICH-Q3 中规定的阈值时，必须确认杂质的结构和安全性。

HPLC-UV 方法一般用于评估纯度，如果检测到杂质，需要确认其身份。在这种分析情况下的标准方法是进一步连接质量检测器 (LC-MS)，以获得有助于杂质鉴定的分子量信息。使用 LC-MS 系统能够通过 MS/MS 分析进一步推断分子结构。

在本报告中，我们介绍了一个使用 LCMS-2050 高效液相色谱-质谱联用仪来分析含杂质药物的例子。我们将展示如何将质量信息自动添加到吸光度检测器的数据中以便进行峰鉴别，并将展示如何使用源内 CID 来分析和鉴别杂质。

### 分析条件和样品

用市售的阿托伐他汀钙（纯度 ≥98%，图 1）制备 1mg/mL 的溶液，作为药物样品。阿托伐他汀的杂质信息参考 EP10.4。

我们使用 Nexera™ HPLC 和 LCMS-2050 联用系统进行分析，如图 2 所示。分析条件见表 1 和表 2。

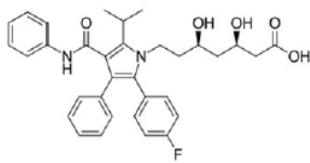


图 1 阿托伐他汀的结构式



图 2 Nexera™ 和 LCMS™-2050 系统

表 1 LC 分析条件

系统	: Nexera XR
色谱柱	: Shim-pack™ XR-ODS <sup>†1</sup> (50 mm x 2.0 mm I.D., 2.2 μm)
流动相	: A: 10 mM 乙酸铵溶液 B: 乙腈
流速	: 0.3 mL/min
梯度	: B 浓度 10% (0-2 min) → 30% (4-6 min) → 100% (20 min)
柱温	: 40 °C
进样量	: 1 μL
检测器	: PDA 190-800 nm

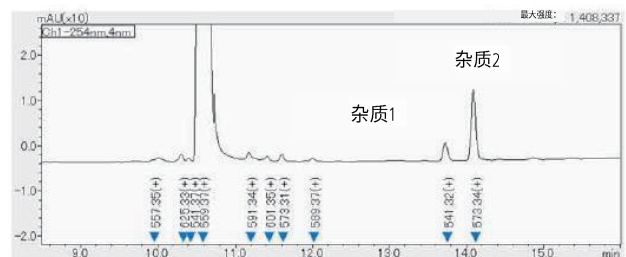
<sup>†1</sup>P/N: S228-41605-92

表 2 MS 分析条件

离子源	: ESI/APCI (DUIS™)
扫描模式	: SCAN (m/z 100-1000)
雾化气流量	: 2.0 L/min
干燥气流量	: 5.0 L/min
加热气流量	: 7.0 L/min
DL 温度	: 200 °C
脱溶剂温度	: 450 °C
接口电压	: 3.0 kV
Qarray 电压	: 20/120 V

### LC 分析结果

同时使用紫外和质量检测器对阿托伐他汀钙溶液进行分析，得到的紫外色谱图如图 3 所示。API（即阿托伐他汀）在 10.5 min 时被洗脱，并且在 API 被洗脱前后检测到多个杂质峰。从 LCMS-2050 获得的质量信息随保留时间叠加到紫外色谱图上（Mass-it™ 功能）。从这个谱图来看，可以直观地了解主成分和杂质的质量信息，并且很容易检查是否存在具有低紫外吸收的隐藏成分。



## MS 分析结果

在紫外色谱图中，相对于 API 面积大于 0.10% 的两个峰被标记为杂质 1 和 2（杂质 1: 0.20%，杂质 2: 0.78%）。在 LCMS-2050 得到的 TIC 色谱图中，这些峰也能被明显的检测到（图 4）。

图 5 显示了杂质 1 和 2 在洗脱时间内的平均质谱图。根据这些质谱图的结果，可以推算出每种杂质的分子量以及是否存在共洗脱现象。

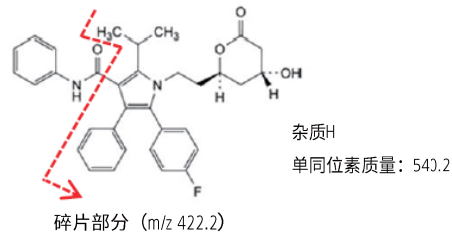
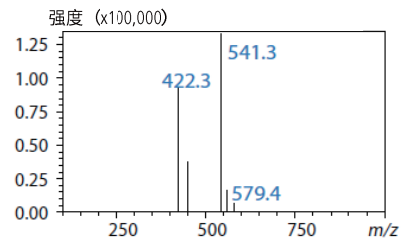
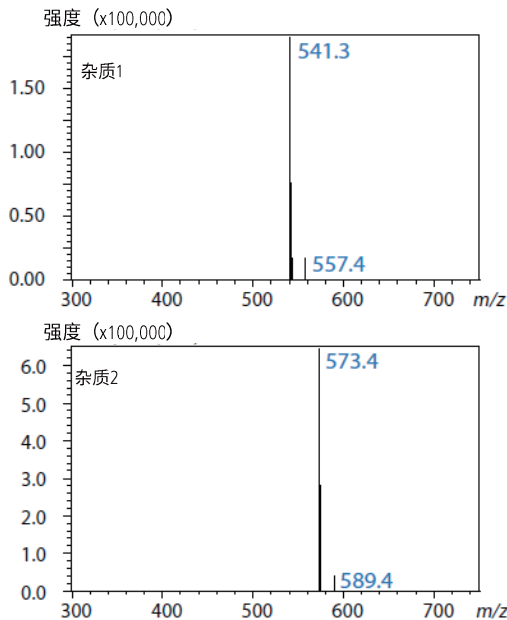
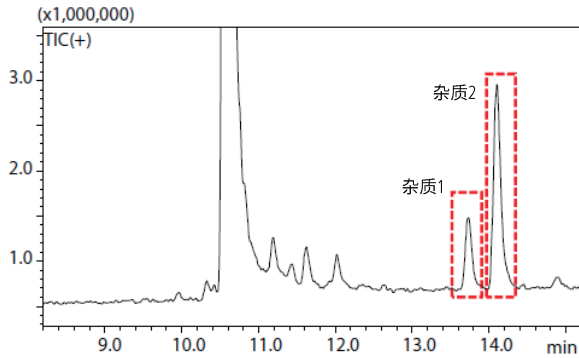


图 7 杂质 H 的结构式和预测碎片

表 4 杂质 H 分子离子和碎片离子的理论值和实测值

被测离子的分子式	理论值	实测值
质子化分子: C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (+)	541.3	541.3
碎片离子: C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> (+)	422.2	422.3

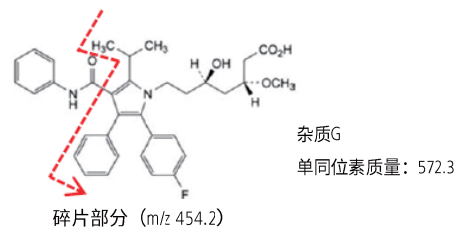
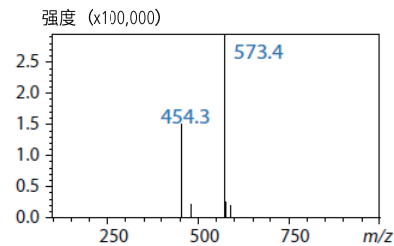


图 9 杂质 G 的结构式和预测碎片

表 5 杂质 G 分子离子和碎片离子的理论值和实测值

被测离子的分子式	理论值	实测值
质子化分子离子: C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (+)	573.3	573.4
碎片离子: C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>4</sub> (+)	454.2	454.3

## 通过源内 CID 进行结构分析

LCMS-2050 可以在分析物分子进入质量分析器之前诱导分子的碰撞解离来测量假阳性 MS/MS 谱图。这种测量离子碎片以进行结构分析的技术被称为源内 CID。使用源内 CID 获得的上述两种杂质的质谱图如图 6 和图 8 所示。为分析结构，将检测到的碎片的 m/z 与 ACD/Labs MS Workbook Suite 软件模拟生成的已知杂质的碎片进行了匹配。结果表明，杂质 1 和 2 分别是 EP10.4 中列出的杂质 H 和 G（图 7、9，表 4、5）。

## 结论

证明了在 Nexera HPLC 中添加质谱检测器以分析 API 和杂质的益处。

分子量信息可轻易获取，且特征质量信号直接叠加在标准紫外色谱图上，使操作人员能够直观地解读整个分析情况。此外，可以通过源内 CID 推测杂质的结构。

岛津应用云



Nexera 和 Shim-pack 是岛津制作所在日本和 / 或其他国家的商标。



岛津企业管理（中国）有限公司  
岛津（香港）有限公司

http://www.shimadzu.com.cn

用户服务热线电话: 800-810-0439  
400-650-0439

免责声明:

\* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售;  
\* 本资料中的所有信息仅供参考, 不予任何保证。  
如有变动, 恕不另行通知。

第一版发行日: 2022 年 6 月