

岛津 LCMS-2050 定性分析阿托伐他汀杂质

LCMS-030

摘要： 本文建立了使用超高效液相串联 LCMS-2050 分析阿托伐他汀钙片中杂质的方法，展示了 LCMS-2050 新功能在杂质分析中的应用。Mass-it 技术的引入，可以直观的了解色谱峰中的质量信息，并且不会遗漏低紫外吸收的成分；同时可以使用源内 CID 辅助对杂质结构的解析。

关键词： 单四极杆质谱仪 杂质分析 阿托伐他汀

杂质是指药物在生产和贮存过程中产生的影响药物纯度的物质，杂质无治疗作用，且可能会影响药物的疗效和稳定性，对用药安全带来很大的威胁。随着药物杂质逐渐受到人们的重视，药物质量的定义也发生了新的变化。不仅要进行药物研发，还要对药物可能产生的杂质进行研究。传统的药物杂质分析技术已经越来越无法适应当前的发展需求，高效液相色谱-质谱联用技术 (HPLC-MS) 具有高灵敏度，高选择性，

分离效率高，分析速度快等特点，同时能够给出有关化合物的质量信息，已成为药物杂质定性分析及鉴定中强有力的工具。

本文建立了超高效液相与质谱 LCMS-2050 联用分析阿托伐他汀钙片中杂质的方法，该方法分析速度快、稳定性好，同时介绍了 LCMS-2050 新功能在杂质分析中的应用，为制药行业对药物中杂质的分析提供参考。

■ 实验部分

1.1 仪器

本实验采用岛津 LC-40 与单杆质谱仪 LCMS-2050 联用系统。

具体配置为：

输液泵：LC-40B X3

柱温箱：CTO-40S

自动进样器：SIL-40C X3

检测器：SPD-M40

质谱仪：LCMS-2050

色谱工作站：LabSolutions Ver. 5.114

1.2 分析条件

液相条件

色谱柱：Shim-pack XR-ODS II 2.0 mm I.D.×100 mm L, 2.2 μm (岛津 (上海) 实验器材有限公司, P/N: 228-41623-92)

流动相：A 相 -20 mmol/L 醋酸铵溶液 (冰醋酸调节 pH 值至 4.4)；B 相 - 乙腈

流速：0.3 mL/min

柱温：50°C

进样体积：1 μL

洗脱方式：梯度洗脱，初始浓度为 B 相 38%，洗脱程序见表 1。



高效液相色谱质谱联用 “LCMS-2050”

表 1 梯度洗脱程序

Time	Module	Command	Value
10.00	Pumps	Pump B Conc.	44
16.00	Pumps	Pump B Conc.	95
19.00	Pumps	Pump B Conc.	95
19.10	Pumps	Pump B Conc.	38
22.00	Pumps	Pump B Conc.	38

质谱条件

离子源：ESI+/-

雾化气流速：3.0 L/min

加热气流速：7.0 L/min

Scan 参数：100 ~ 800

脱溶剂温度：500°C

DL 温度：250°C

干燥气流速：5.0 L/min

扫描模式：Scan

1.3 样品前处理

样品溶液制备：取阿托伐他汀钙与杂质 I、杂质 II、杂质 III、杂质 IV、杂质 V、杂质 VI、杂质 VII 对照品各约 2.5 mg，置 50 mL 量瓶中，加二甲基甲酰胺稀释至刻度，摇匀。

■ 结果与讨论

2.1 Mass-it 功能

通过质量签名技术 (Mass-it) 技术，可自动提取 MS 数据，在紫外色谱图中显示 m/z 信息；因此可以直观的了解各色谱峰的质谱信息，并且还可以检测是否有低紫外吸收的成分。

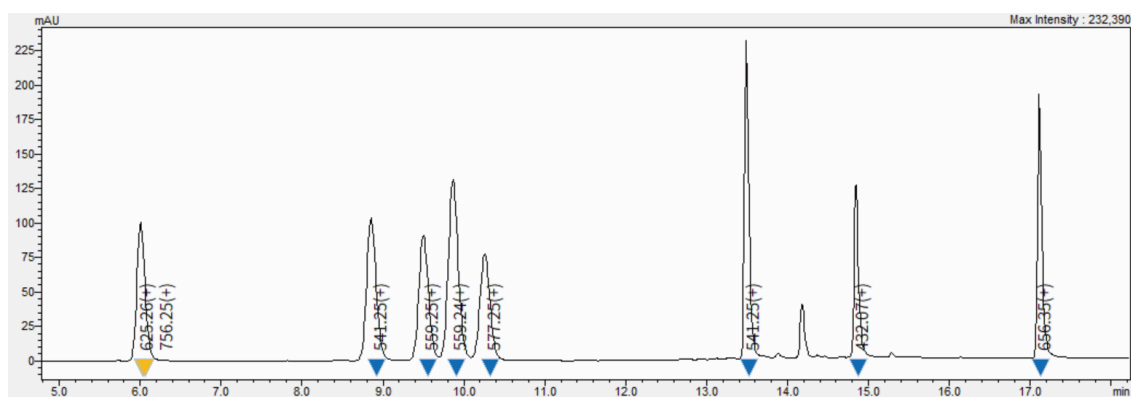


图 1 使用 Mass-it 功能后的紫外色谱图

先对 TIC 色谱图中的色谱峰进行定性积分，可自动提取各个色谱峰中主要的质量数，并将获得的质量信息随保留时间叠加到 PDA/ 紫外色谱图中 (图 1)。其紫外色谱图显示的主要质量数对应的提取离子流图以及 TIC 图，如图 2 所示。

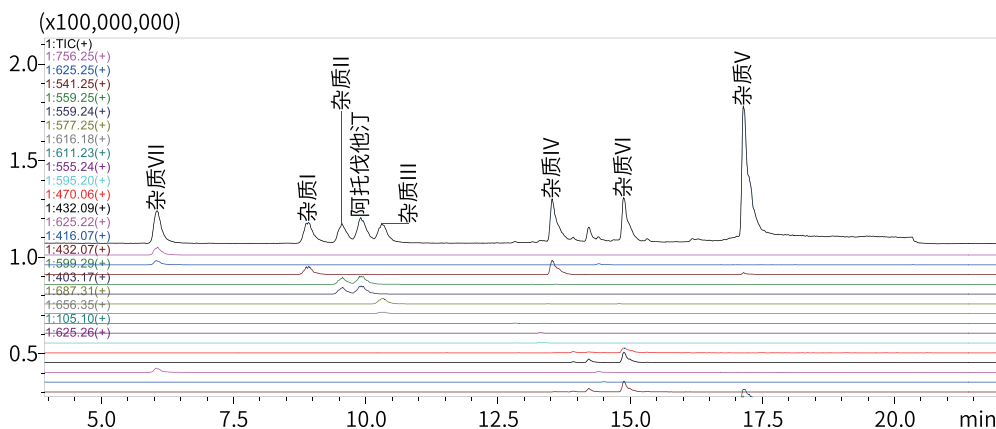


图 2 样品溶液 TIC 色谱图以及各色谱峰主要离子提取离子流图

2.2 精密度实验

按照 1.2 的分析条件测定，取样品溶液连续进样 6 次，考察仪器的精密度。阿托伐他汀及其杂质等 8 种化合物的保留时间 RSD 为 0.01 ~ 0.39%，峰面积 RSD 为 1.16 ~ 3.81%，结果见表 2。实验结果表明 LCMS-2050 具有良好的精密度。

表 2 重复性实验测试结果 (MS) (n=6)

No.	化合物	保留时间 RSD (%)	峰面积 RSD (%)
1	阿托伐他汀	0.22	3.29
2	杂质 I	0.23	2.01
3	杂质 II	0.24	2.41
4	杂质 III	0.17	3.81
5	杂质 IV	0.01	1.48
6	杂质 V	0.02	3.76
7	杂质 VI	0.01	2.02
8	杂质 VII	0.39	1.16

2.3 源内 CID 辅助结构解析

LCMS-2050 可以在分析物进入质量分析器之前诱导分子的碰撞解离来获得化合物的 MS/MS 谱图, 这种获得离子碎片以辅助结构解析的技术称为源内 CID。可以通过增加 Qarray 的电压增大化合物的源内裂解程度。如图 3 所示, 通过增大 Qarray 的电压, 杂质 I 的源内裂解程度增大, 碎片 m/z 422.23 的响应也随之增强, 杂质 I 的可能断裂方式如图 4 所示。

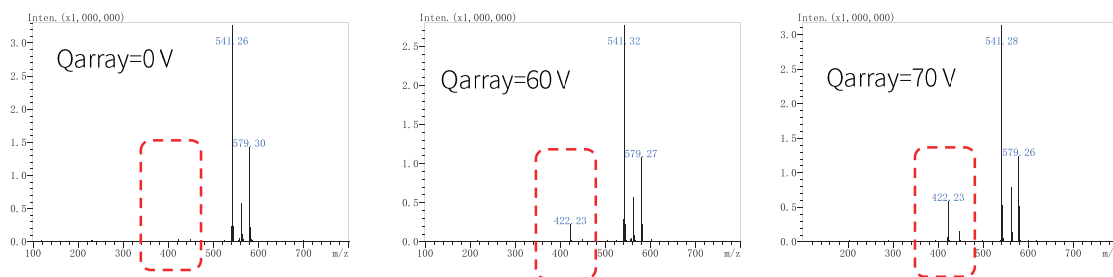


图 3 不同 Qarray 电压下杂质 I 的质谱图

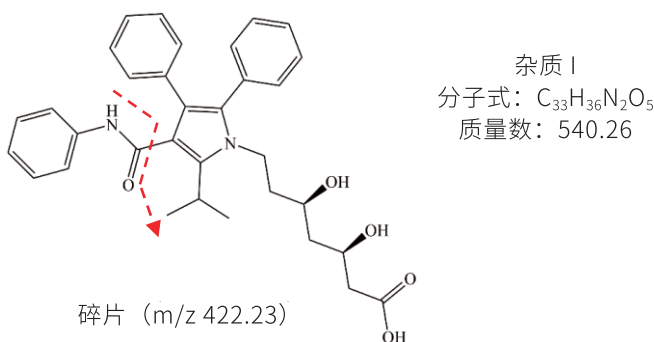
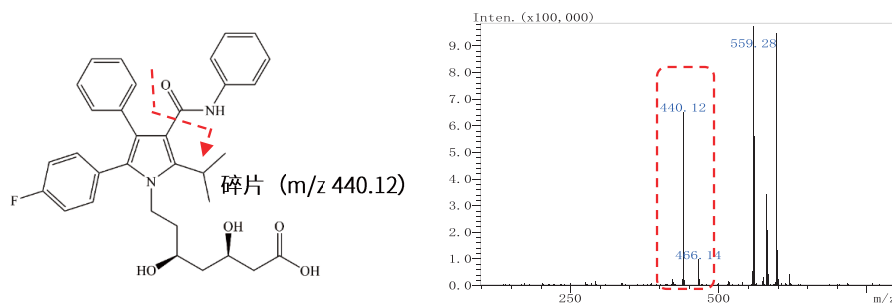
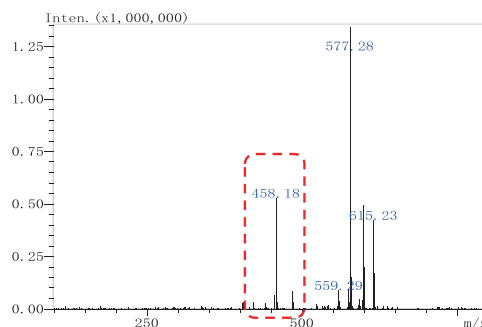
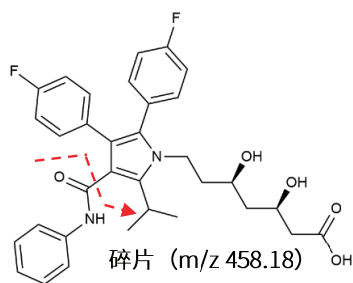


图 4 杂质 I 结构式和推断的碎片

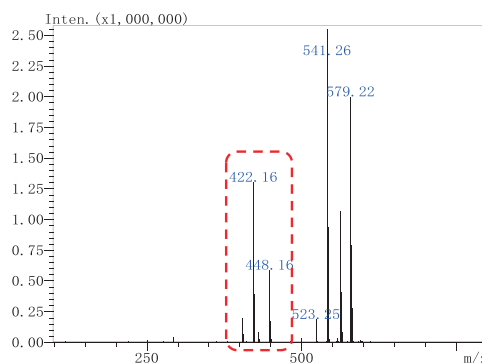
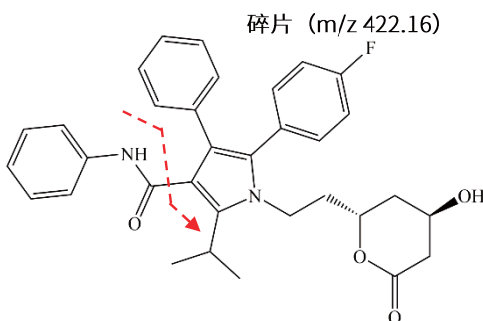
2.4 杂质的质谱图与结构解析



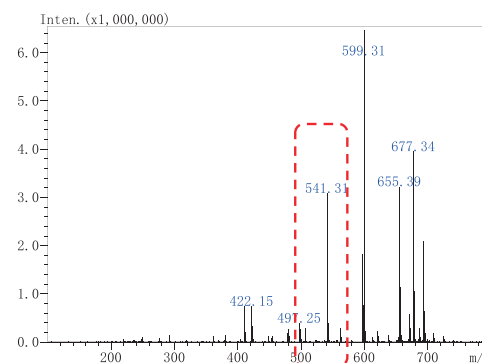
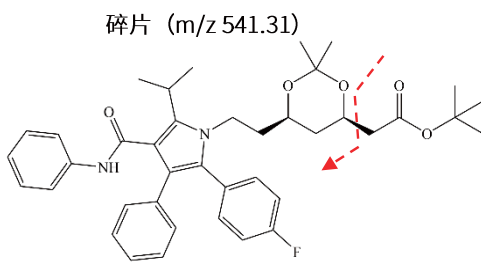
杂质 II 分子式: $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ 质量数: 558.25



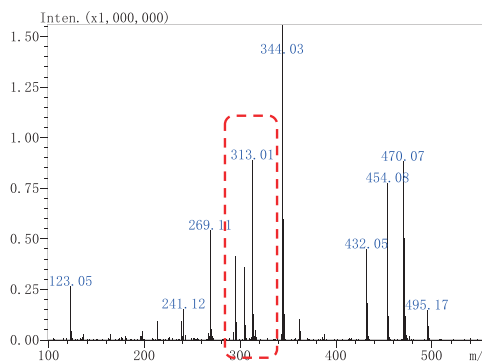
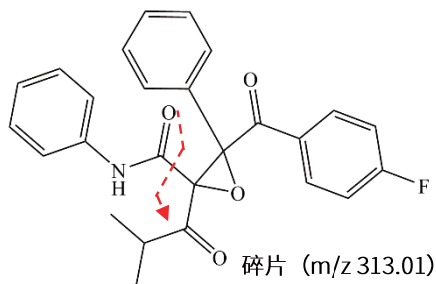
杂质 III 分子式: $C_{33}H_{34}F_2N_2O_5$ 质量数: 576.24



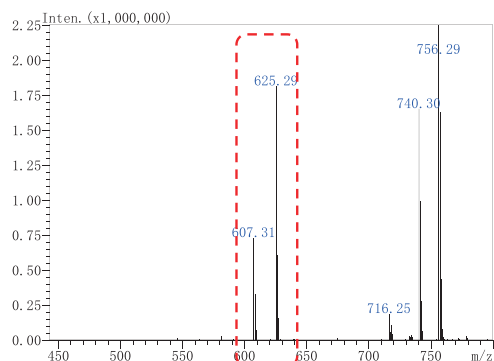
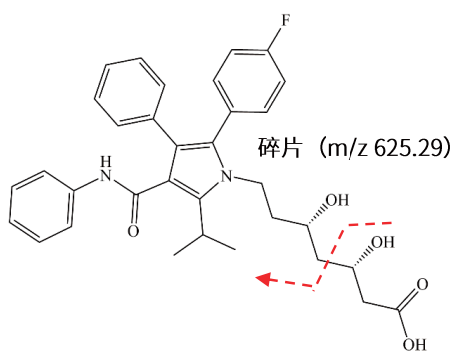
杂质 IV 分子式: $C_{33}H_{33}FN_2O_4$ 质量数: 540.24



杂质 V 分子式: $C_{40}H_{47}FN_2O_5$ 质量数: 654.35



杂质 VI 分子式: $C_{26}H_{22}FNO_4$ 质量数: 431.15



杂质 VI 分子式: $C_{40}H_{48}FN_3O_8$ 质量数: 717.34

■ 结论

本文建立了使用岛津超高效液相色谱单四极杆质谱联用仪 LCMS-2050 分析药物中杂质的方法。该方法分析速度快、稳定性好；LCMS-2050 的 Mass-it 技术，可以直观的了解各色谱峰的质量信息，并且可以检测是否有低紫外吸收的成分，确保不会遗漏待分析组分；源内 CID 技术可以辅助对杂质的结构解析。

岛津应用云

