

ポスターリプリント

ASMS 2019
WP277

**MS の導入を拡大:
非熟練者向けに設計されたAIアシスト質量選択検出器
Agilent InfinityLab LC/MSD iQ シングル四重極を用いた
クロマトグラフィー結果の向上**

Kyle Covert, PhD, Maggie A. Ostrowski, PhD
Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA

はじめに

HPLC の UV 検出は、非常に多くの製薬ラボで利用されている分析手法です。反応キネティックスの把握や、ルーチンでのインプロセス制御、原材料や中間生成物、API のリリース試験の実施においても、HPLC がラボ運用の要となっています。ラボでは、より短いグラジエントの HPLC 分析を常に推進し、最大限の効率向上を図っています。信頼性の高い結果を迅速に得る方法としては、質量選択検出の追加があります。これにより、特異性と感度を強化して、対象成分を確実に同定し、検出困難な化合物であっても確認とモニタリングが可能になります。

質量分析計 (MS) は、信頼性と確実性に優れた化合物分析を実現します。しかし、これまでは多くのラボが質量検出を導入できませんでした。その原因には、操作の複雑さ、習得の難しさ、機器の専有スペースの広さ、所有コストがあります。こうしたことから、大半のルーチンクロマトグラフィーラボで導入困難な機器となっていました。新たに開発された Agilent InfinityLab LC/MSD iQ 質量選択検出器は、このような導入の障壁を克服しているため、質量情報の活用への道が開かれ、この分析技術の導入が容易になります。InfinityLab LC/MSD iQ のハードウェアとソフトウェアの新たな設計により、学習期間が大幅に短縮され、信頼性の高い質量同定が可能な自動 MS 検出システムが実現します。

実験方法



図 1. InfinityLab フレックスベンチ MS に収納された InfinityLab LC/MSD iQ と InfinityLab II Prime HPLC システム

実験方法

InfinityLab LC/MSD iQ の概要

Agilent LC/MSD iQ 質量選択検出器は、堅牢で信頼性の高い動作を維持しつつ、使い易さと柔軟性を考慮して新たに設計されたものです。LC 条件を基に最適な MS パラメータが自動的に設定され、非常に効率的に運用できるため、検出器の操作に煩わされることはありません。

モジュール構成のハードウェア設計を採用しており、HPLC スタックからシングル四重極を取り外すことなく、短時間でメンテナンスできます。

装置構成

- Agilent LC/MSD iQ シングル四重極 (G6160AA)
- Agilent 1290 Infinity II ハイスピードポンプ (G7120A)
- Agilent 1290 Infinity II バイアルサンプラ (G7129B)
- Agilent 1290 Infinity II マルチカラムコンパートメント
- Agilent 1290 Infinity II ダイオードアレイ検出器

結果と考察

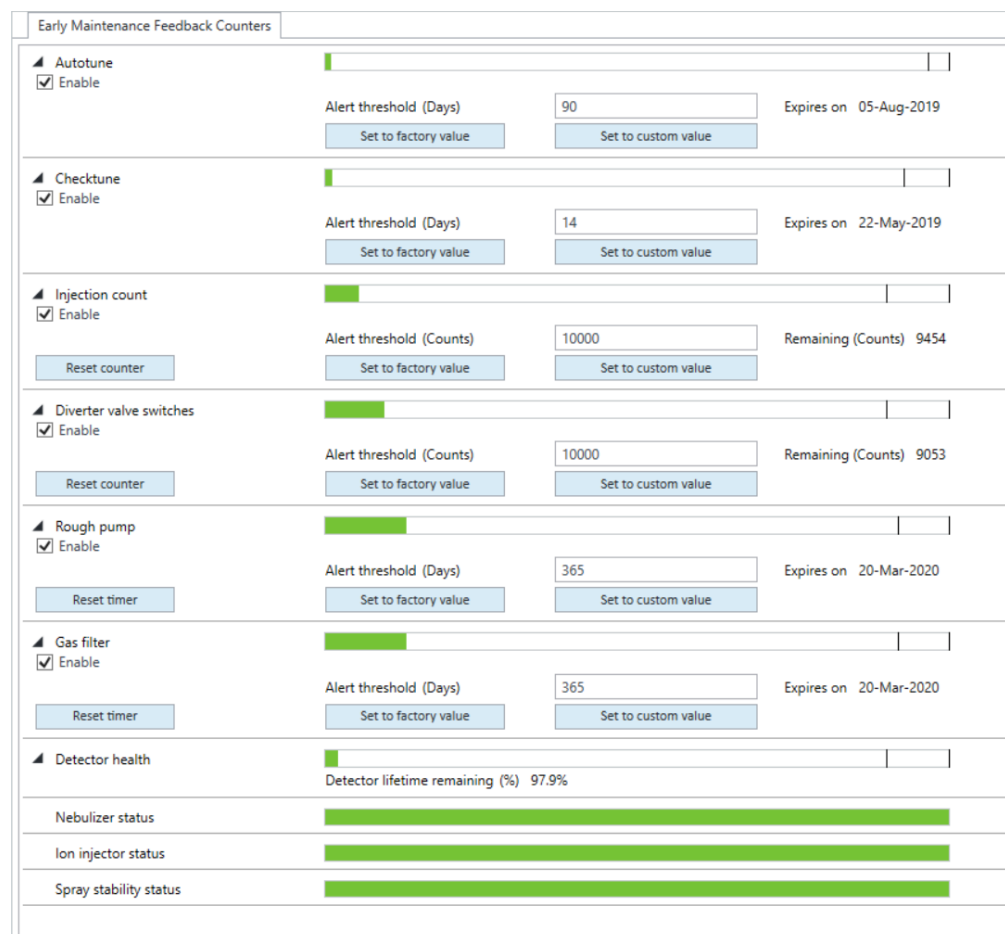


図 2. 機器アーリーメンテナンスフィードバック

- 機器アーリーメンテナンスフィードバックは、キャピラリー交換をはじめとするルーチンメンテナンス作業や検出器性能などについて予測し、ユーザーに通知します。

自動取り込みと定期的なオートチューニング

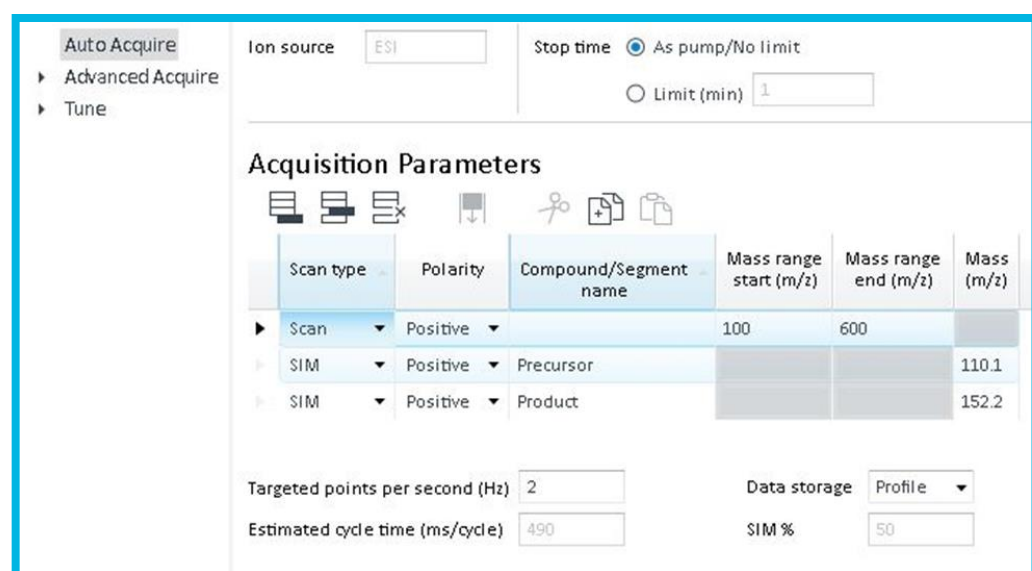


図 3. Auto Acquireモード

- 新しいAuto Acquireモードでは、LC メソッドと対象の成分に基づいて、MS パラメータが自動的に設定されます。
- ユーザーは LC メソッドと質量範囲 (または SIM 用質量) を設定するだけで、残りの処理はソフトウェアが実行します。

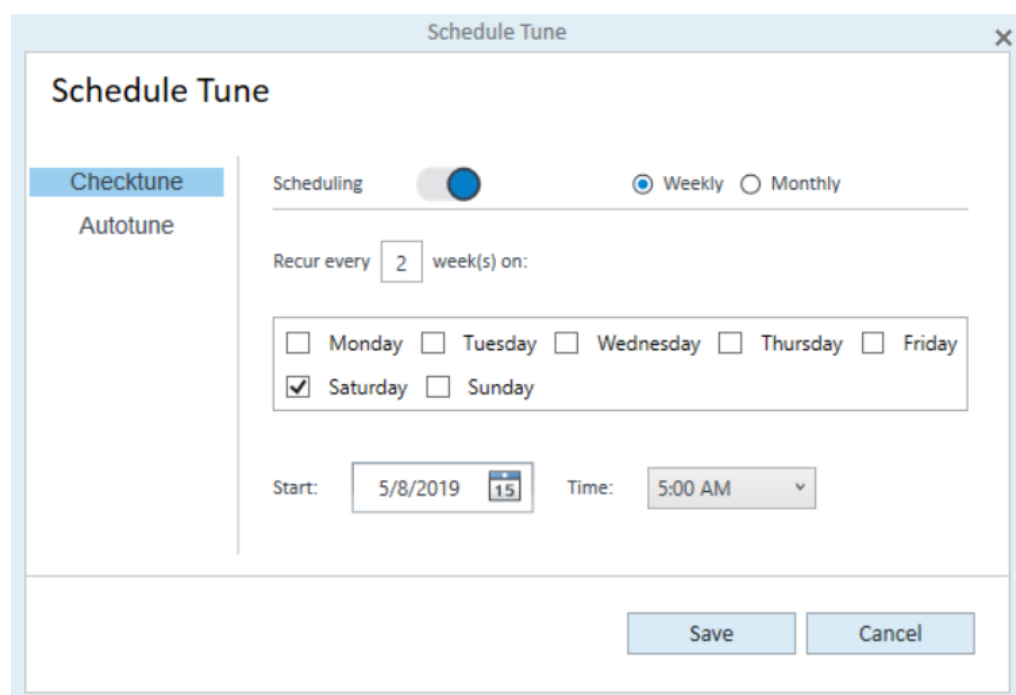


図 4. 自動チューニングスケジューラ

- チェックチューンをスケジューリングして、性能評価を自動化できるようになりました。
- キャリブレーション溶液は質量分析計に格納され、キャリブレーション送液システムバルブを経由して導入されるため、キャリブレーションミックスの調製やセットアップは不要です。
- オートチューンのスケジューリングも可能です。オートチューンは、質量軸を校正し性能を最適化します。すべてのイオン光学系、マスフィルタ、検出器の電圧が、キャリブレーションピークの厳格な基準に適合するように最適化され、5 分以内にポジティブモードもネガティブモードも完了します。

MS による感度と選択性の向上

規制環境が変化し、要件が厳格化する中で、UV 検出の感度では十分に対応できないアプリケーションが増加しています。例えば、検出スレッシュホールドが非常に低い変異原性不純物などでは、サンプル中に低濃度で存在する化合物の検出において、質量検出器がきわめて有用となります(図 5)。

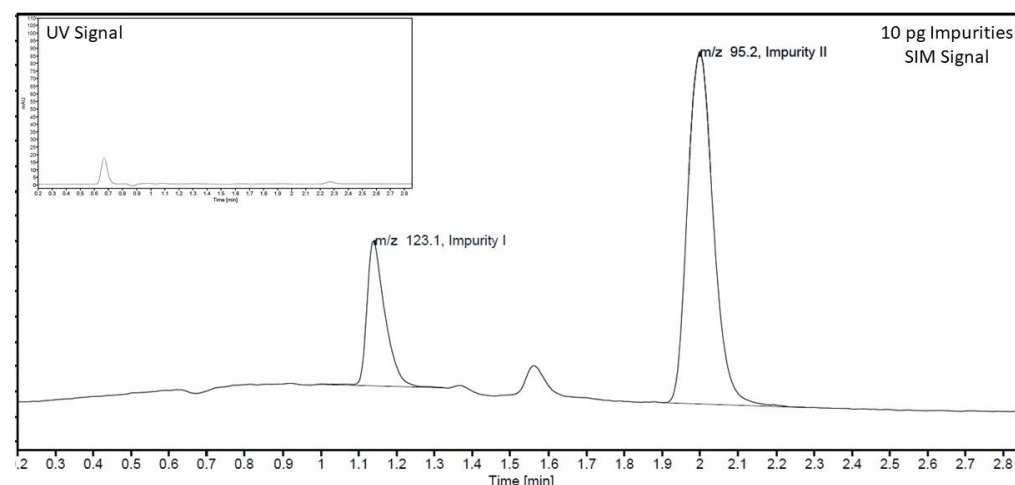


図 5. UV と質量検出でモニターした10 pg の不純物。UV シグナル (挿入図) では不純物が検出されませんでした。SIM シグナルでは明確に検出されました。

- 質量検出の感度は UV 検出の 100 倍以上です。
- 選択イオンモニタリング (SIM) モードでは、MS は選択質量のみに多くの時間を費やすため、感度が大幅に向上します。

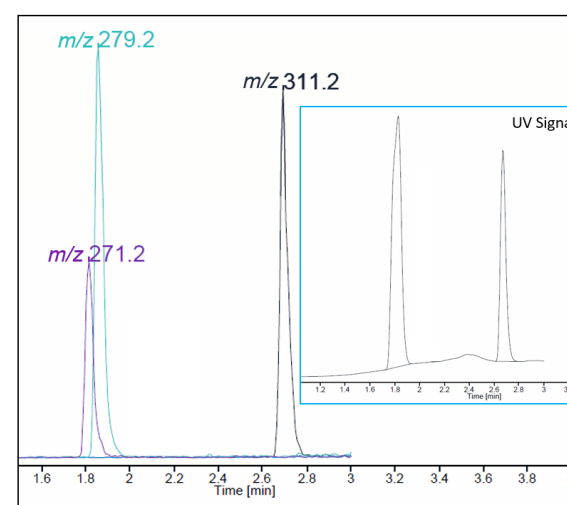


図 6. 抽出イオンクロマトグラムまたは SIM モードによって、共溶出化合物を容易に同定できます。UV シグナル (挿入図) で表示されているピークは 2 個のみですが、質量シグナル内で確認された化合物は 3 個あります。

- 抽出イオンクロマトグラム (EIC) により、選択質量を構成する分離ピークの数を得られ、選択性が向上します。
- 3 種類の硫黄化合物の質量を選択することによって、図 6 の共溶出ピークが 2 個のピークに分離されます。

OpenLab CDS – 取り込み、データ分析、レポート作成のすべてを1つのソフトウェアで

OpenLab CDS ソフトウェアは自動化を念頭に設計されており、短時間で操作を習得できる直観的で使いやすいインターフェースを備えています(図 7)。データ取り込みでは、機器の状態、メソッド入力、サンプルサブミットのすべてにタブからアクセスすることが可能です。データ解析やレポート作成の機能が含まれ、データの取り込みと完全に統合されているため、データの処理とレポート作成はサンプルサブミットによって自動的に実行できます。OpenLab CDS ソフトウェアはコンプライアンス機能が充実しており、米国食品医薬品局 (US FDA) 21 CFR Part 11、欧州連合 Annex 11 など、各種規制のデータインテグリティに対応しています。

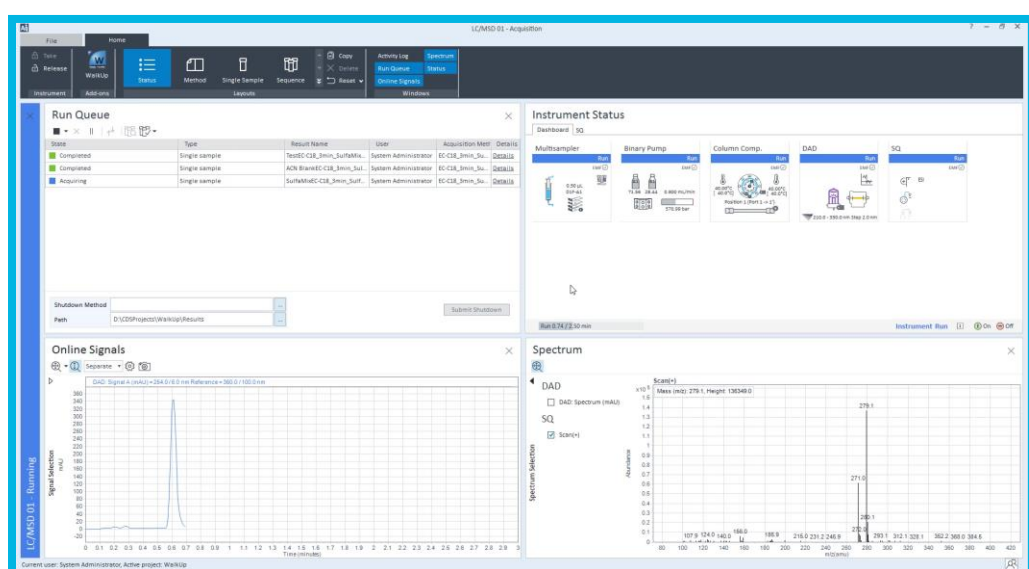


図 7. OL CDS データ取り込み画面

- OL CDS は使いやすい直観的なインターフェースを備えています。
- データ解析機能が搭載されており、データ取り込みの実行キューから直接起動できます。
- シングル処理メソッドでは、データが自動的に処理され、分析終了後ただちにレポートが作成されます (図 8 を参照)。

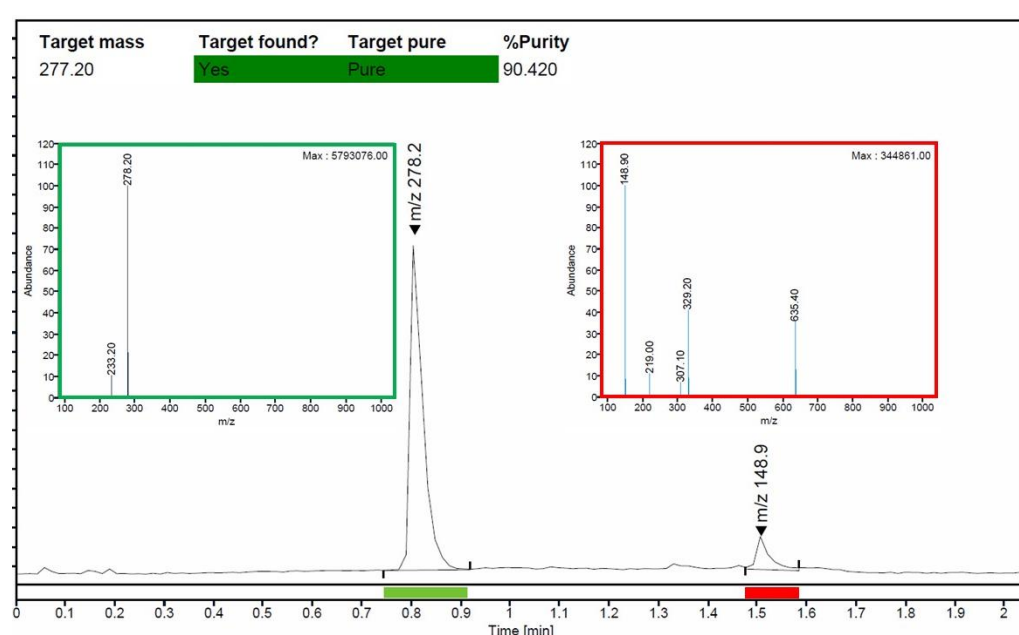


図 8. LC/MSD iQ によるアミトリプチリンの自動サンプル純度分析とレポート作成。分析前にアミトリプチリンのターゲットマス (277.20) を入力すると、このレポートが自動的に作成されます。

製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

不純物分析: ブランド薬品とジェネリック OTC 薬品との違い

OL CDS と LC/MSD iQ を用いた実験で、ブランド医薬品とジェネリック医薬品のアセトアミノフェンに含まれる不純物を比較しました。

図 9 に、SIM モードにおいて 5 ng レベルで検出された不純物標準を示します。ブランド医薬品とジェネリック医薬品のアセトアミノフェン錠剤をメタノールで溶出し、検出した不純物の % 濃度を表 1 に示します。

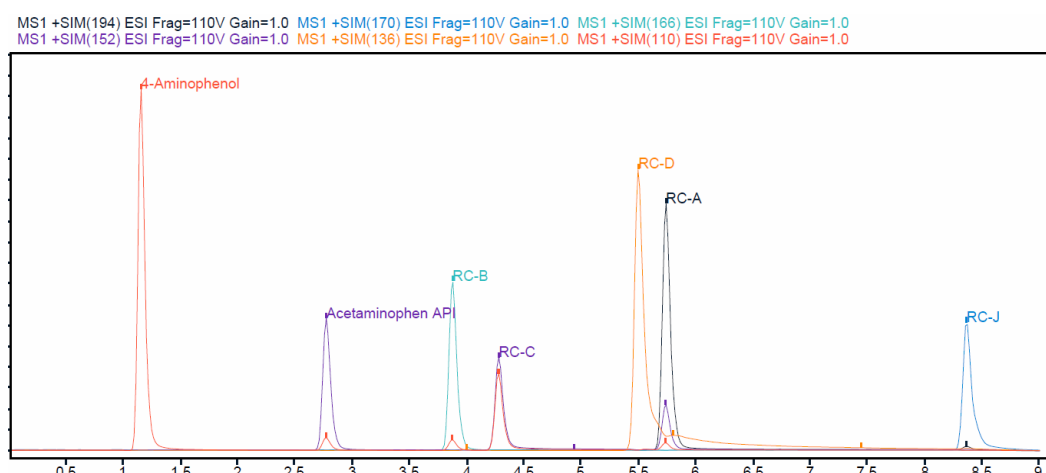


図 9. アセトアミノフェン中の不純物標準 5 ng のオンカラムターゲット分析

不純物	ブランド	ジェネリック
A	0.0024 %	0.0029 %
B	0.0017 %	0.0057 %
D	0.0050 %	0.0004 %

表 1. アセトアミノフェン API に関連して検出された不純物の % 濃度

- LC/MSD iQ では、API と比較して数千分の 1 パーセントの不純物を検出できました。
- ブランド医薬品とジェネリック医薬品では、不純物の濃度に違いがあることが明らかになりました。

結論

- Agilent の新しい InfinityLab LC / MSD iQ は、新しいユーザーに直感的な質量分析計を提供し、分析結果に対する信頼性を最大限に高めます。
- クロマトグラファーのために設計されており、使いやすさ、堅牢性、信頼性を確保しつつ、質量分析システムの複雑さが低減されています。
- OpenLab CDS ソフトウェアと組み合わせて使用でき、かつてないほど容易に質量検出器を HPLC スタックに加えることができます。