Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

使用ASAP探头快速鉴别片剂中的基因毒性杂质

Joanne Mather, Dominic Moore, Robert S. Plumb和Paul Rainville
沃特世公司(美国马萨诸塞州米尔福德)

应用优势

本文介绍了一种强大的基因毒性杂质鉴别方法，该方法采用ASAP探头和子离子确认(PIC)的定性方式，通过Xevo TQD在毒理学关注阈值(TTC)水平快速、简便地鉴别基因毒性杂质。

沃特世解决方案

Xevo® TQD

ASAP 探头

关键词

IntelliStart，基因毒性杂质，杂质

简介

烷基磺酸，尤其是甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸，在制药行业中常被用作烷基化试剂和催化剂，还常应用于API化学合成的纯化步骤。此外，磺酸也常用于药物的最终成盐，以改善药物的化学性质或生物利用度。

合成反应或再结晶步骤中任何残留醇类的存在都可能导致药物中形成磺酸的烷基酯。许多甲磺酸酯、苯磺酸酯或甲苯磺酸酯都已被证明具有基因毒性，而其它此类酯类也可能存在潜在基因毒性，因此必须在药品和原料药中对这些物质进行监测。

过去用于分析此类烷基磺酸酯的典型方法均采用GC/MS或HPLC/UV/MS，其中的衍生化步骤通常需要大约20到30分钟的运行时间。我们之前的研究已经表明采用UPLC®/MS也能获得良好的结果，且分析运行时间不到5分钟。

在本应用资料中，我们将向您展示如何利用Xevo串联四极杆检测器(Xevo TQD)和大气压固相分析探头(ASAP探头)在毒理学关注阈值(TTC)水平快速简便地检测基因毒性杂质。

实验

通过控制面板上的流路和IntelliStart™，Xevo TQD可对三种杂质标准溶液中的任何一种进行调谐，因此用户能够快速简便地选择片剂分析所需的仪器条件。

MS条件

MS系统:	Xevo TQD

ASAP正离子

极性:	API +
电晕电流:	0.50 µA
电晕电流:	1.5 kV
锥孔电压:	30.00 V
提取电压:	3.00 V
离子源温度	150 °C
探头温度	450 °C
脱溶剂气流速:	400 L/h

ASAP负离子

极性	API
电晕电流:	0.80 µA
电晕电流:	1.5 kV
锥孔电压:	30.00 V
提取电压:	3.00 V
离子源温度	150 °C
探头温度	450 °C
脱溶剂气流速:	400 L/h

结果与讨论

将一片含10 mg苯磺酸氨氯地平的片剂磨碎并溶解于5 ml乙腈中。取上清液并用水以1:1的比例进行稀释，配制成1 mg/mL的苯磺酸氨氯地平溶液。用乙腈分别配制1 mg/mL的苯磺酸甲酯、苯磺酸乙酯和甲苯磺酸乙酯标准溶液，再用水将这三种标准溶液分别稀释至15 µg/mL。再以1:100的稀释比例将这三种标准溶液加标入1 mg/mL的苯磺酸氨氯地平溶液中，使最终的杂质浓度相当于每10 mg片剂中含有1.5 µg杂质(0.015%)，该值同时也是苯磺酸氨氯地平每日剂量为10 mg时的TTC。

将ASAP探头浸入加标片剂溶液后置于离子源中，启动子离子确认功能(PIC)[1]后，直接在多重反应监测(MRM)模式下进行分析。Xevo TQD能够在定量分析样品的同时对色谱系统洗脱的MRM峰(或如本实验中的ASAP MRM峰)进行鉴定。

这样当需要对MRM峰进行定性确认时，就无需再次进样，从而减少了总体分析时间。在常规分析中，PIC能够让用户对复杂基质样品的定性分析结果更有信心，从而减少了重复分析的需要。

确认加标片剂溶液中存在这些杂质后，使用PIC对鉴别结果进行确认。

Compound	Formula/Mass		Parent m/z	Cone Voltage	Daughters	Collision Energy	Ion Mode
methyl benzenesulfonate	C7H8O3S	1	172.92	34	91.08	20	ES+
		2	172.92	34	76.97	16	ES+
		3	172.92	34	65.00	32	ES+
		4	172.92	34	141.02	14	ES+

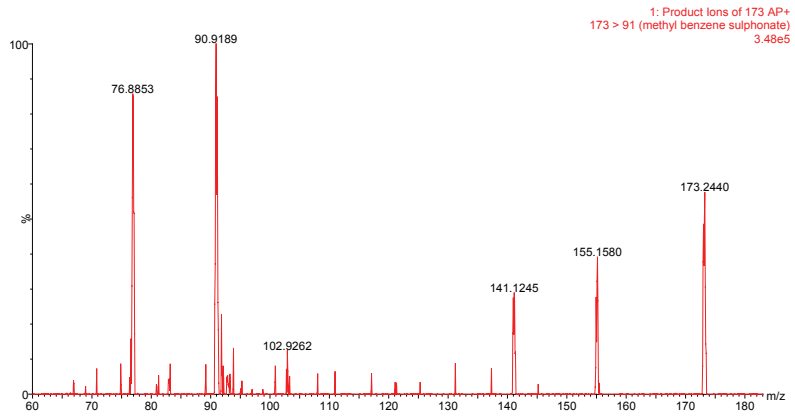

图1. 苯磺酸甲酯。

ethyl benzenesulfonate	C8H10O3S	1	204.07	6	76.95	34	ES+
		2	186.88	24	158.94	10	ES+
		3	186.88	24	76.96	24	ES+

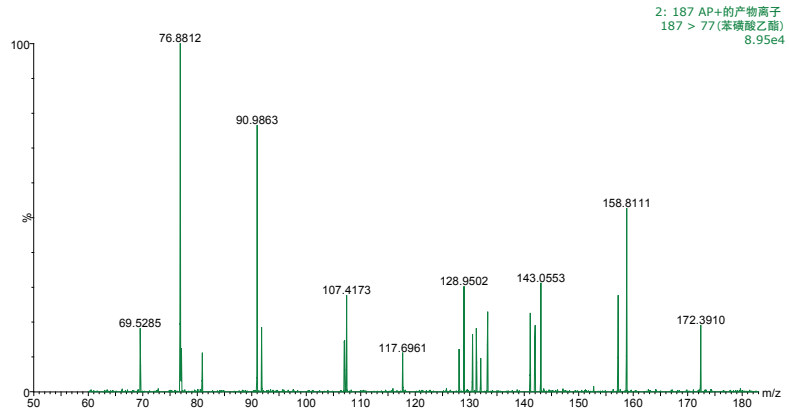

图2. 苯磺酸乙酯。

ethyl p-toluenesulfonate	C9H12O3S	1	201.15	20	173.05	8	ES+
		2	201.15	20	91.09	22	ES+
		3	218.21	12	91.10	30	ES+
		4	201.15	20	155.01	16	ES+

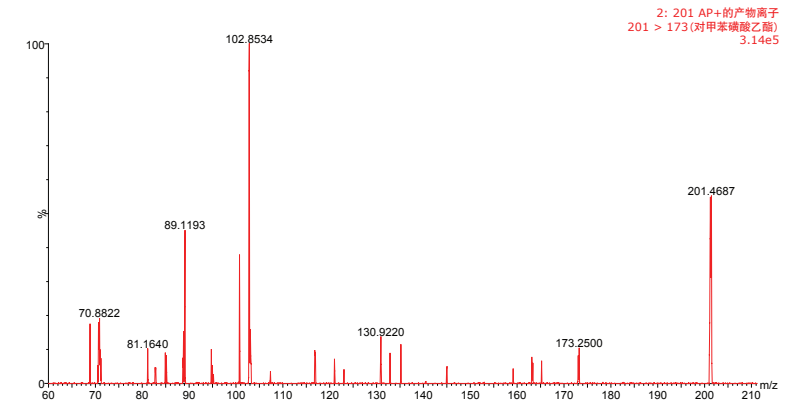

图3. 对甲苯磺酸乙酯。

methanesulfonic acid	CH4O3S	1	94.89	40	79.94	16	ES-

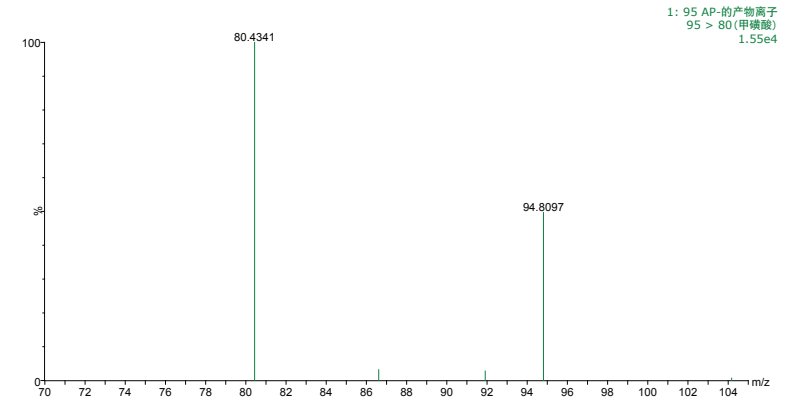

图4. 甲磺酸。

结论

在采用ASAP探头和PIC的定性分析中，通过Xevo TQD能够轻松鉴别毒理学关注阈值(TTC)水平的基因毒性杂质。这样就可以快速检测是否存在基因毒性杂质或其它可识别的杂质，然后利用PIC对鉴别结果进行确认。这一快速、简便、强大的分析方法可将常规实验室的工作效率提高到前所未有的水平。

参考文献

1. Confirming Peak Identification in Bioanalytical Studies Utilizing Xevo TQ MS Product Ion Confirmation. Waters Application Note. 2009: 720002858en.

Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

Waters, UPLC, The Science of What's Possible和Xevo是沃特世公司的注册商标。IntelliStart是沃特世公司的商标。
其它所有商标均归各自的拥有者所有。

©2011年 沃特世公司 印制于中国 2011年6月 720004011ZH AG-PDF

沃特斯中国有限公司
沃特世科技(上海)有限公司

北京：010 - 5209 3866
上海：021 - 6156 2666
广州：020 - 2829 5999
成都：028 - 6765 3588
香港：852 - 2964 1800

免费售后服务热线：800 (400) 820 2676
www.waters.com