ionKey/MS システム：より良い環境を目指し、移動相溶媒の消費量削減によってさらに持続可能なグリーンケミストリーの手法

Paul D. Rainville and James P. Murphy, Waters Corporation, Milford, MA, USA

目的

ionKey/MS™ による標準的な生体試料分析に関連するコスト削減についてご紹介します。

背景

安全性、重要な情報を得る事、そして分析に関連するコストの 3 つは、バイオアナリシスのラボにおいて重要な側面となっています。液体クロマトグラフィーとタンデム四重極質量分析（LC-MS/MS）の組み合わせは、この 20 年にわたり、選択性と感度の理由からバイオアナリシス研究で用いられる分析技術となっています。[1-3] これらの分析は、ほとんどの場合、強溶媒としてアセトニトリルかメタノールのいずれかを用い、流速 0.8 mL/min 以下でナローボアの LC カラムを使用して行われています。[4-5] 近年、サイエンス関連のコミュニティの中で、環境への配慮やグリーンケミストリーのアプローチに対する動きが見られます。科学者としてこの問題に取り組むには、日常業務における有害な化学物質の使用を制限する方法があります。最近では、2012 年 6 月の論文審査のある専門誌 Bioanalysis の中で、まさにこの考えが紹介されました。さらに溶媒使用量の削減は、アセトニトリルやメタノールのような可燃性溶媒のための特殊な保管場所の削減にもつながります。

ionKey/MS：キーをセットするだけで質量分析計のパフォーマンスが向上。標準的な生体試料分析における移動相溶媒の消費量や保管の負担を軽減。

図 1. ionKey/MS システム：Xevo® TQ-S、ACQUITY UPLC® M-Class、ionKey™ イオン源と iKey™ 分離デバイスで構成

このようなバイオアナリシスのラボにおける溶媒の使用量削減へのアプローチの一つが、LC-MS 分析で消費される強溶媒の量を減らすことです。カラム内径を小さくすることで、使用する流速を低下させ、全体の溶媒消費量を抑えることが可能です。

ここでは、ionKey/MS システムを使用することによって、バイオアナリシス研究において成し得る移動相溶媒の消費量削減や、それに関連するコストの削減についてご紹介します。

Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

ソリューション

図 1 に示した ionKey/MS システムの構成には、iKey™ デバイスが含まれています。質量分析計のイオン源に直接セットするこの iKey デバイスは、エミッターとセラミックベースの分離部が一体化したものです。ionKey/MS は、つまみを回すことで全ての流路接続が完了する、まさしくプラグ・アンド・プレイですぐに使えるキャピラリースケールの装置となっています。先に述べたように、現在ほとんどの LC-MS/MS 分析は、最大 0.8 mL/min の流速で、内径 2.1 mm カラムを使用しています。最適な LC の流速は、カラム内径、LC カラムの充填剤粒子径、対象化合物の大きさ、移動相溶媒を気化するための質量分析計の能力といった多くの要因に依存しています。

LC-MS/MS 分析において必要とされる有機溶媒量を削減するためのアプローチの一つとして、クロマトグラフィーカラムの内径を小さくする方法があります。クロマトグラフィーの理論によれば、カラム内径を縮小すると、同じ線速度でカラムを使用するための流速は、そのカラム内径の２乗に比例して減少します。例えば、同じクロマトグラフィー粒子径の充填剤をもつカラムの内径を 2.1 から 0.15 mm にすると、溶媒消費量は、$(2.1)^2/(0.15)^2 = 196$ 倍も減少することがわかります。一般的な 96 ウェルプレートを標準的な 2.1 × 50 mm カラムを用いて、0.8 mL/min でサイクルタイム 5 分で測定すると、移動相の全消費量は 384 mL となります。同じ分析を内径 0.15 mm カラムを用いて 0.004 mL/min の流速で行うと、全溶媒消費量はたった 2 mL 、99% 以上の削減となります。これは分析により発生する廃液量だけでなく、移動相の強溶媒調製に使用される可燃性有機溶媒の保管スペースに対しても大幅な削減となります。この移動相の削減は、分析当たりのコストに対してもさらなる利点をもたらします。図 2 のグラフでは、バイオアナリシスの LC-MS 分析で使用される 1 回の注入サイクルにおける一般的なグラジエントプロファイルを示しています。

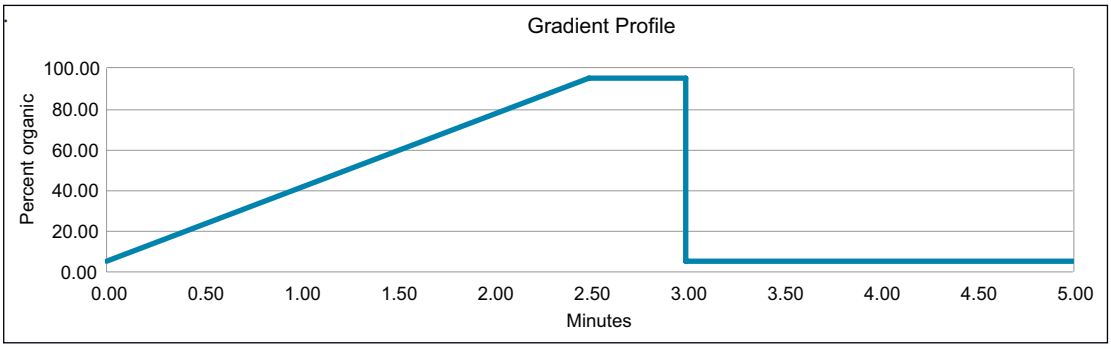

図 2. 生体試料分析に使用される一般的、汎用的な LC グラジエントプロファイル

最新の質量分析装置の高感度化に伴い、多くの場合、より清浄な溶媒が移動相の有機溶媒として使用される傾向があります。これらの溶媒は、非常に高価であり、1L 当たり $100.00 以上かかります。図 2 に示すように、1 回の LC/MS 分析の中で、移動相の有機溶媒混合比率が変わるため、分析当たりのコストを抑えるには、これらの高価な溶媒の消費量を削減することが効果的です。表 1 は、アセトニトリル 1 L のコストを $123.00 として、内径 2.1 mm カラムと内径 0.15 mm カラムの使用に合わせてスケーリングした時の、96 ウェルプレート 1 枚当たりの分析単価の削減を示しています。表 1 に示された例では、カラム内径を 2.1 mm から 0.15 mm へと縮小することで、かなりのコスト削減が可能となっています。

カラム内径/流速	有機溶媒（各ステップの消費量mL）			総消費量 mL	コスト/96ウェル プレート（USドル）
	2.5 min グラジエント	0.5 min 洗浄	2 min 平衡化		
2.1 mm 0.8 mL/min	1.0	0.4	0.08	1.48	$17.50
0.15 mm .004 mL/min	0.0051	0.00204	0.00408	0.00755	$0.09

表 1. カラム内径に対する有機溶媒移動相の消費に伴うコスト試算

まとめ

分析に付随する安全性や必要な情報を得ることおよびコスト管理は、バイオアナリシスのラボにおいてバランスを取らなくてはならない 3 つの側面を表しています。これらビジネスで重要な課題に対する取り組みを可能にする、現在の手法に対する改善を、今日の製薬環境の中でさらに強く推進する必要が出てくるはずです。LC-MS 分析に用いられる有害な可燃性溶媒の消費量の削減やそれに伴う保管場所の削減に対し、ここでご紹介したアプローチは有効な手段となります。

参考文献

1. Hofgartner G, Bourgogne E, Quantitative high-throughput analysis of drugs in biological matricies by mass spectrometry, *Mass Spectrom. Rev. 22*, 195-214 (2003).
2. Jemal M, Xia YQ, LC-MS Development strategies for quantitative bioanalysis, *Curr. Drug Metab*. 7, 491-502 (2006).
3. Bielawski J, Pierce JS, Snider J, Rembiesa B, Szulc ZM, Bielawska A, Comprehensive quantitative analysis of bioactive sphingolipids by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Methods in Mol. Biol*. 579, 443-467 (2009).
4. Xu RN, Fan L, Rieser MJ, El-Shourbagy TA, Recent advances in high-throughput quantitative bioanalysis by LC-MS/MS, ***J Pharm. Biomed. Anal. 44***, 342-355 (2007).
5. Liu G, Snapp HM, Ji QC, Arnold M, Strategy of accelerated method development for high-throughput bioanalytical assays using ultra high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry, ***Anal. Chem. 81***, 9225-9232, (2009).

Waters

THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

日本ウォーターズ株式会社 www.waters.com

東京本社 〒140-0001 東京都品川区北品川1-3-12第 5 小池ビル TEL 03-3471-7191 FAX 03-3471-7118

大阪支社 〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-14-10 サムティ新大阪フロントビル11F TEL 06-6304-8888 FAX 06-6300-1734

ショールーム 東京 大阪

テクニカルセンター 東京 大阪 名古屋 福岡 札幌 富山

Waters、ACQUITY UPLC、Xevo および The Science of What's Possible は Waters Corporation の登録商標です。
ionKey/MS、ionKey および iKey は Waters Corporation の商標です。その他すべての登録商標はそれぞれの所有者に帰属します。

©2014 Waters Corporation. Printed in Japan. 2014年4月 720004907JA PDF