

# 第一部分 2D LC/MS 杂质鉴定系统在药物杂质鉴定中的应用

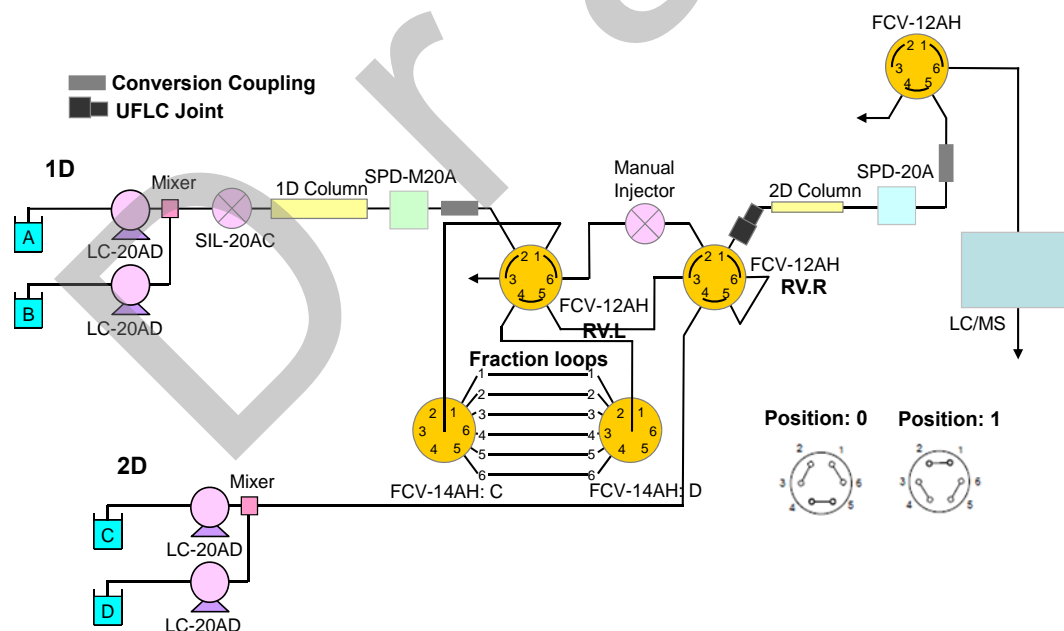
## 2D LC/MS 杂质鉴定系统工作原理

岛津公司在 Co-Sense for Impurity 系统的基础上不断改进，研发出了 2D LC/MS 杂质鉴定系统。该系统沿承了使用非挥发性缓冲盐的优势，在杂质捕集方面做了更加便利的设计。相比 Co-Sense for Impurity 系统，该系统使用多个 loop 环取代捕集柱，不但增加了捕集的容量而且节省了探索捕集条件的时间；同时 2D 部分增加了紫外检测器，可以更加灵活的监控杂质的出峰。

该系统是为药物中杂质鉴定量身定做的利器。目前，根据药典的规定和分离的要求，很多药品都在使用磷酸盐作缓冲液和离子对试剂作为流动相。但它们作为不挥发性的盐，不能进入质谱，这在极大程度上影响了质谱作为定性工具在药品杂质鉴定上的使用。如果将其换成挥发性的盐，往往会导致药物杂质的保留时间甚至出峰顺序发生变化，为杂质的定性带来困难。使用该系统可以将使用非挥发性缓冲盐甚至是离子对试剂的 LC 分析方法直接移植过来，即保证了目标杂质的定位，提高了杂质定性的准确性，而且节省了方法开发人员的时间。

2D LC/MS 杂质鉴定系统的系统流路及详细的分析过程如下所述。

系统流路图如下所示：



2D LC/MS 系统分析过程如下：

1. 1<sup>st</sup>D 初始状态，药物样品进样，如图 1 所示。此配置与常规 LC 一致，可将药典中的测试方法完全移植过来。此过程的一个重要目的在于确定目标杂质的保留时间。

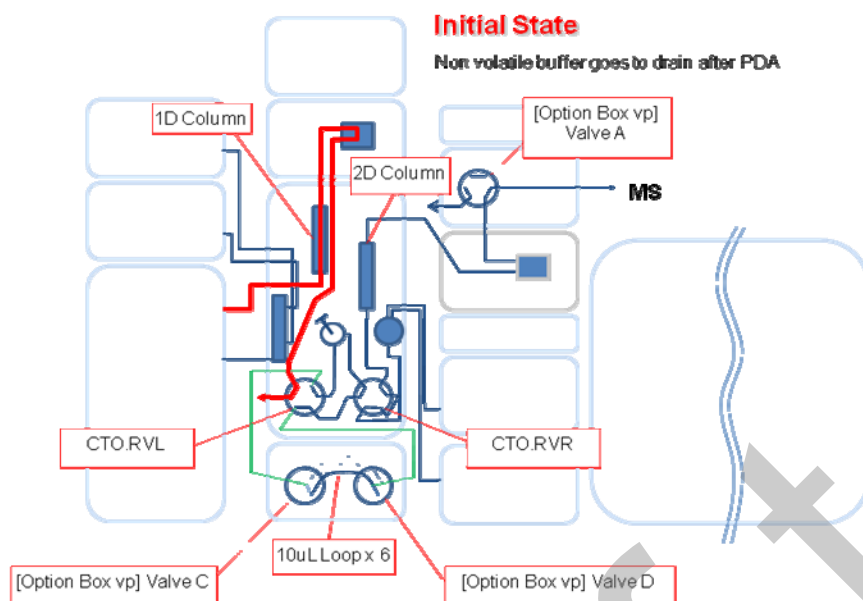


图 1. 初始状态，1<sup>st</sup>D 分析

2. 1<sup>st</sup>D 分别收集馏分（根据目标杂质的保留时间）到 loop 1, 2, 3, 4, 5（最大收集 5 个杂质组分，如需收集更多组分，需要更换更多位的高压阀，或者多次进样），如图 2 和图 3 所示。Loop 6 的切换仅用作让 Valve C, D 的流路是顺时针变化，而不是逆时针回到初始位置，以免冲走 loop 1 ~ 5 中的馏分。

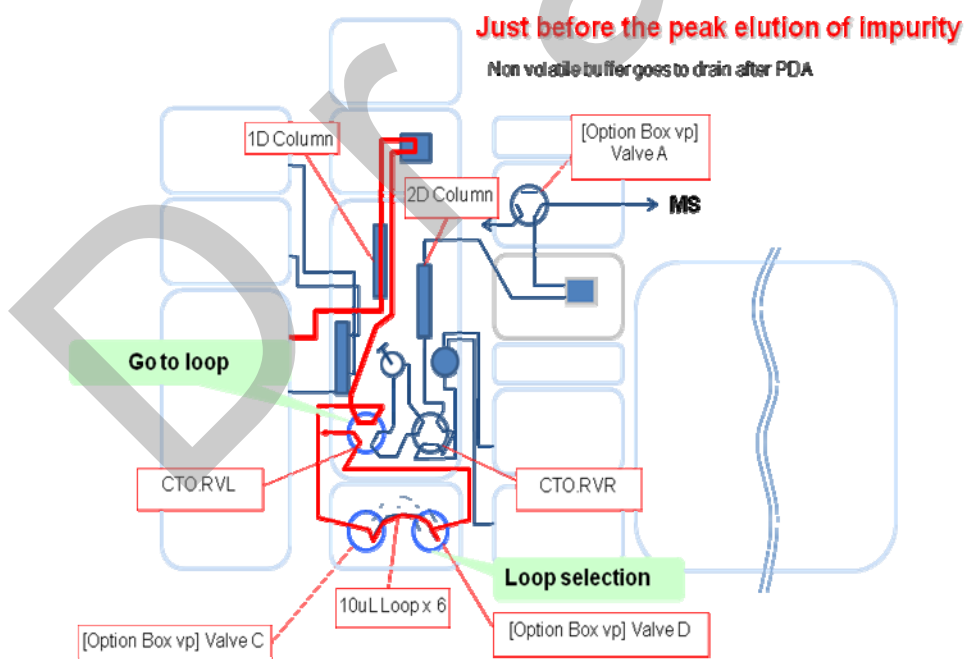


图 2. 在杂质洗脱下来前切换馏分环到指定位置，切换 RVL 到 1 位。

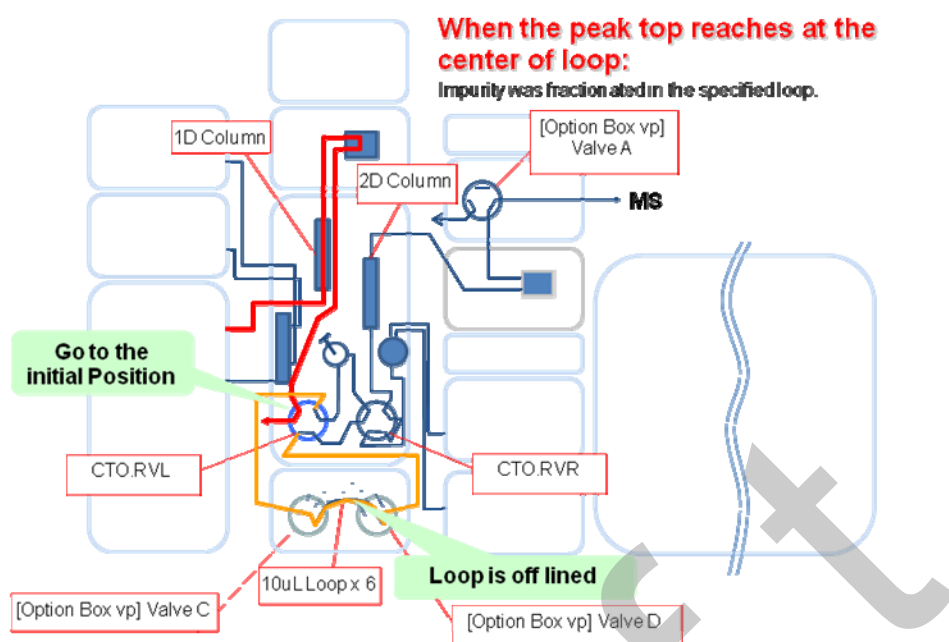


图 3. 当峰顶到达馏分环的中央时，RVL 到 0 位，停止收集。

3. 2<sup>nd</sup>D 分析，依次分析 loop 6, 1, 2, 3, 4, 5，共进行六次，如图 4 和图 5 所示。Loop 6 分析仅用于冲洗平衡管路，不用于收集馏分。

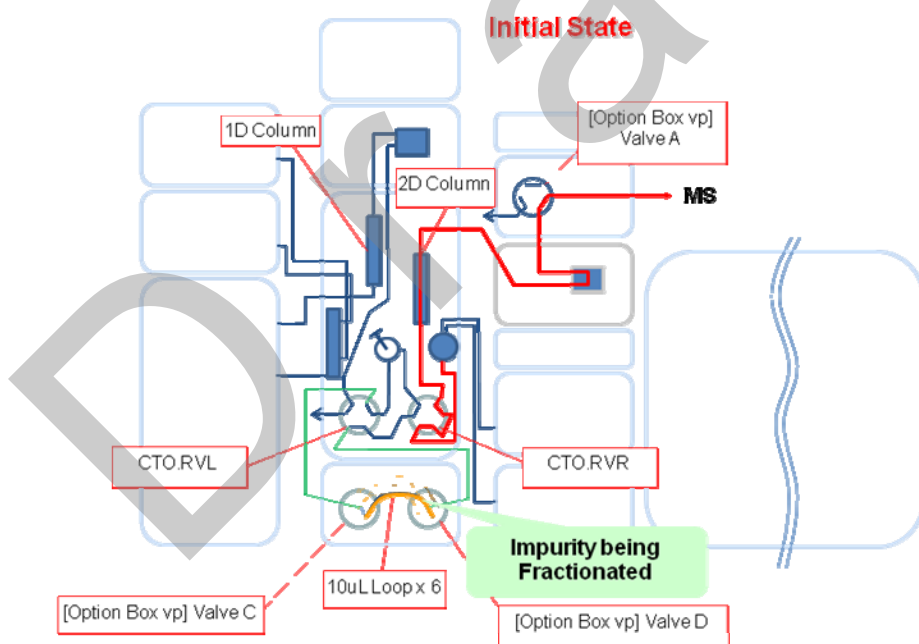


图 4. 2<sup>nd</sup>D 初始状态

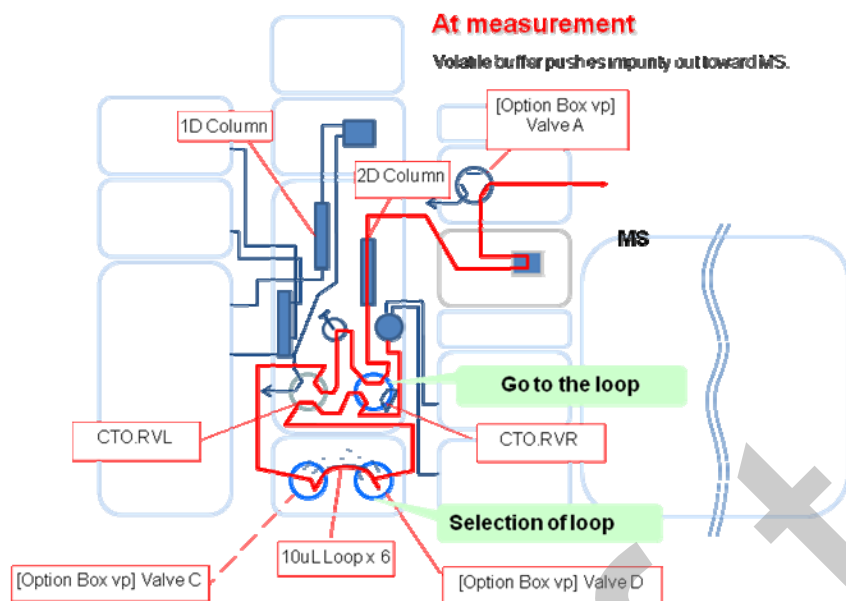


图 5. 2<sup>nd</sup>D 馏分环中杂质被输送经过柱子分离后进质谱

4. 平衡 1<sup>st</sup>D 流路, 准备进行下一组分析。
5. 重复 1 到 4 的步骤, 只是样品变成了溶剂, 得到空白数据。完整的批处理如图 6 所示。
6. 将得到的空白数据与药物进样时得到的数据进行比较, 找出杂质峰, 并使用 LCMS-IT-TOF 得到的多级质谱信息解析杂质的结构。

Folder: D:\F2DLC						
Analysis	Vial#	Tray Name	Ini. Volume	Sample Name	Sample ID	Method File
1	1	1	10			D:\F2DLC\1stD-LC fractionate.lcm
2	1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop6.lcm
3	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop1.lcm
4	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop2.lcm
5	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop3.lcm
6	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop4.lcm
7	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop5.lcm
8	-1	1	10			D:\F2DLC\1stD-LC fractionate.lcm
9	2	1	10			D:\F2DLC\1stD-LC fractionate.lcm
10	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop6.lcm
11	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop1.lcm
12	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop2.lcm
13	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop3.lcm
14	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop4.lcm
15	-1	1	10			D:\F2DLC\2ndD-LCMS_loop5.lcm

图 6. 完整的批处理表