

核酸医薬品不純物のイオンモビリティによる分離

小俣 綾香、太田 里子

バイオメディカル分析研究部

要 旨 核酸医薬品は、その合成過程でヌクレオチド欠損体や付加体、脱硫体等の不純物を生じる。また、核酸医薬品としての安全性や有効性の向上を目的としたチオリン酸化修飾は、リン原子が不斉点となるため立体異性体が生じる。これらの不純物や異性体を分離・精製することが核酸医薬品の品質管理上、課題となっているケースがある。イオンモビリティは、イオン化された化合物を衝突断面積と電荷の違いによって分離する新しい技術であり、これら不純物の分離に有効な手段として注目されている。今回、イオンモビリティを用いてこれら不純物の分離条件を検討し、核酸不純物である欠損体や脱硫体の分離を確認することができた。

1. はじめに

近年注目を集めている核酸医薬品は、合成過程において、ヌクレオチド欠損体や付加体、脱硫体などの不純物が生じる。また、酵素耐性や細胞膜透過性の向上を目的として導入されるチオリン酸化修飾においては、リン原子が不斉中心となるため、立体異性体が生じる。これらの不純物は、核酸医薬品としての安全性や有効性に影響を与える可能性があるため、厳密な評価が必要である。核酸医薬品の不純物解析として LC-MS による分析が一般的に用いられているが、チオリン酸化修飾によって生じる立体異性体は、同一質量であり、かつクロマトグラム上の分離が困難である。この課題に対処するために、イオンモビリティスペクトロメトリーを備えた質量分析装置 (IMS-MS) を使用し、イオン化された化合物の衝突断面積と電荷の違いにより分離することが有用である。この技術は、核酸医薬品の品質管理を行う上で、不純物や異性体の分析に大きく貢献するものと期待されている¹⁾。

2. イオンモビリティ分離

IMS は、緩衝ガス中で目的化合物のイオンを移動させ、その移動度がイオンの電荷、質量及び衝突断面積に依存することを利用して分離する技術である^{1),2)}。図 1 にドリフトタイム型の測定装置概略図を示す。

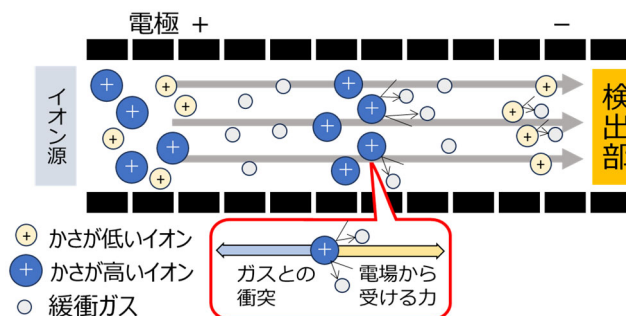


図 1 ドリフトタイム型 IMS 測定装置

移動速度 (v_d) は電場の強さ (E) に比例し、移動度 (K) との間に次の関係が成り立つ。

$$v_d = KE$$

ここで K は以下のように表され、 Ω 、 m 、 M との間に反比例の関係が成り立つ。

$$K = C \frac{1}{\Omega} z \left(\frac{1}{m} + \frac{1}{M} \right)^{-1/2}$$

C : 定数