

## HS-GC-FID/MSを用いた 医薬品残留溶媒測定における定性分析 —JP18、USP467 水溶性試料—

長尾 優、橋本 紅良、宮本 彩加

### ユーザーベネフィット

- ◆ ICH Q3C (R8) で新たにクラス2溶媒への追加が検討されている、tert-ブチルアルコール (t-BuOH) およびシクロペンチルメチルエーテルについても良好な分離が得られました。
- ◆ HS-GC/MSを用いることで、FID分析では判別が難しい未知成分の定性情報を得ることができます。
- ◆ LabSolutions™ DB/CSを用いることで、データの改ざんなどを防ぐデータインテグリティ対応を進めることができます。

### ■はじめに

医薬品残留溶媒の試験法は、第十八改正日本薬局方 (JP18) や USP (米国薬局方) General Chapter<467> Residual Solventsに規定されており、主にヘッドスペースガスクロマトグラフ法(HS-GC-FID)が用いられます。医薬品中の残留溶媒はヒトの健康に及ぼし得るリスクに基づいてクラス1からクラス3に分類され厳密に管理されており、高感度な分析が求められています。GC-FIDでの定性分析には、基本的には標準試料が必要で、ピークが重なる等の場合には正確な定性が困難となります。一方、ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) は、マススペクトルによる定性が可能です。FID分析のみでは判別の難しい対象成分付近のピークや不明ピークを特定し、異物混入やトラブルの原因究明を行うことが可能です。

本稿では、HS-20 NXとGCMS-QP2020 NXを用いたクラス1・クラス2の水溶性試料の分析結果を紹介します。



図1 GCMS-QP™ 2020 NX + HS-20 NX

### ■試料の調製

各試験法の「水溶性試料」、「操作法A」に従い、クラス1標準溶液、クラス2A標準溶液、クラス2B標準溶液、検液を調製しました。クラス2A標準溶液には、ICH Q3C (R8) で新たにクラス2溶媒への追加が推奨されている、t-BuOH およびシクロペンチルメチルエーテルを添加しました。

### ■装置構成と分析条件

HS-20 NXをGCMS-QP2020 NXに接続し (図1)、JP18およびUSP<467>を参考とした、操作法Aによる水溶性試料における分析条件を表1に示しました。GC-FID分析時にはNexis GC-2030を、GC-MS分析時にはGCMS-QP2020 NXを使用し、同一カラムを付け替えて各検出器での測定を行いました。

表1 水溶性試料 分析条件

| GC-MS分析条件 (操作法A)             |  |
|------------------------------|--|
| Model                        | : GCMS-QP2020NX  |
| Column                       | : SH-I-624 Sil MS<br>(0.32 mm I.D. × 30 m, d.f.= 1.8 μm)       |
| Column temp.                 | : 40 °C (20 min) - 10 °C/min - 240 °C (20 min)<br>Total 60 min |
| Injection Mode               | : Split 1 : 5  |
| Carrier Gas Controller       | : 線速度一定モード (He)  |
| Linear Velocity              | : 40 cm/sec  |
| [FID-2030]                   |  |
| Detector temp.               | : 250 °C   |
| FID H <sub>2</sub> Flow Rate | : 32 mL/min  |
| FID Make up Flow Rate        | : 24 mL/min (He)   |
| FID Air Flow Rate            | : 200 mL/min   |
| [MS]                         |  |
| Ion Source temp.             | : 200 °C   |
| Interface temp.              | : 250 °C   |
| SCAN Range                   | : m/z 30 ~ 250   |
| Event Time                   | : 0.3 sec  |
| HS分析条件 (操作法A)                |  |
| Oven Temperature             | : 80 °C  |
| Equilibration Time           | : 45 min   |
| Sample Line temp.            | : 110 °C   |
| Transfer Line temp.          | : 120 °C   |
| Vial Stirring                | : Off  |
| Vial Volume                  | : 20 mL  |
| Vial Pressurization Time     | : 1 min  |
| Vial Pressure                | : 75.0 kPa (He)  |
| Loading Time                 | : 0.5 min  |
| Needle Flush Time            | : 5 min  |
| Injection Volume             | : 1 mL   |
| Load Equilib. Time           | : 0 min  |

### ■クラス1標準溶液のFID測定

クラス1標準溶液の各化合物のSN比および再現性結果を表2に示します。

JP18およびUSP<467>における、操作法Aのシステム適合性テスト項目の基準である「1,1,1-トリクロロエタンのピークのSN比が5以上」を満たし、さらにJP18で定められている「個々のピーク面積の相対標準偏差が15 %以下である」も満たす良好な結果が得られました。

表2 クラス1標準溶液 SN比および再現性 (操作法A)

| ピークNo. | 化合物                   | SN比*1<br>(n=6) | 相対標準偏差%*1<br>(n=6) |
|--------|-----------------------|----------------|--------------------|
| 1      | 1,1-Dichloroethane    | 136            | 1.54               |
| 2      | 1,1,1-Trichloroethane | 359            | 1.66               |
| 3      | Carbon tetrachloride  | 25             | 1.42               |
| 4      | Benzene               | 1041           | 2.01               |
| 5      | 1,2-Dichloroethane    | 627            | 1.96               |

\*1 SN比および相対標準偏差は参考値であり、保証値ではありません。

## ■ 標準溶液の分析 (水溶性試料)

図2~4にクラス1標準溶液、クラス2A標準溶液、クラス2B標準溶液のFIDとMSのクロマトグラムを示しました。FIDで検出されるピークのマスマスペクトルを確認するためにはFIDとMSのそれぞれから得られるクロマトグラムでピーク保持時間が可能な限り一致していることが望ましいです。

本試験では同一カラムを付け替え、また線速度モードで測定したため、対象成分すべてのピークで保持時間が一致していることが分かります。また、クラス2A標準溶液に追加された2成分(図3: 赤色で示した化合物)も、他の対象成分と分離していることを確認できました。

\* 図中に示している分離度の値は参考値であり保証値ではありません。

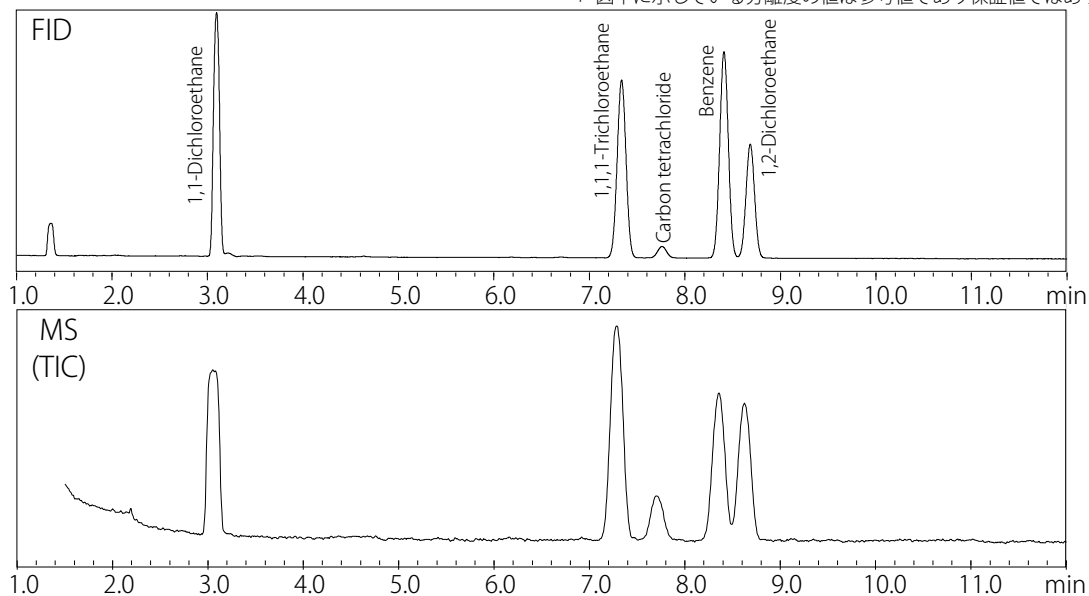


図2 操作法Aによるクラス1標準溶液クロマトグラム (水溶性試料)

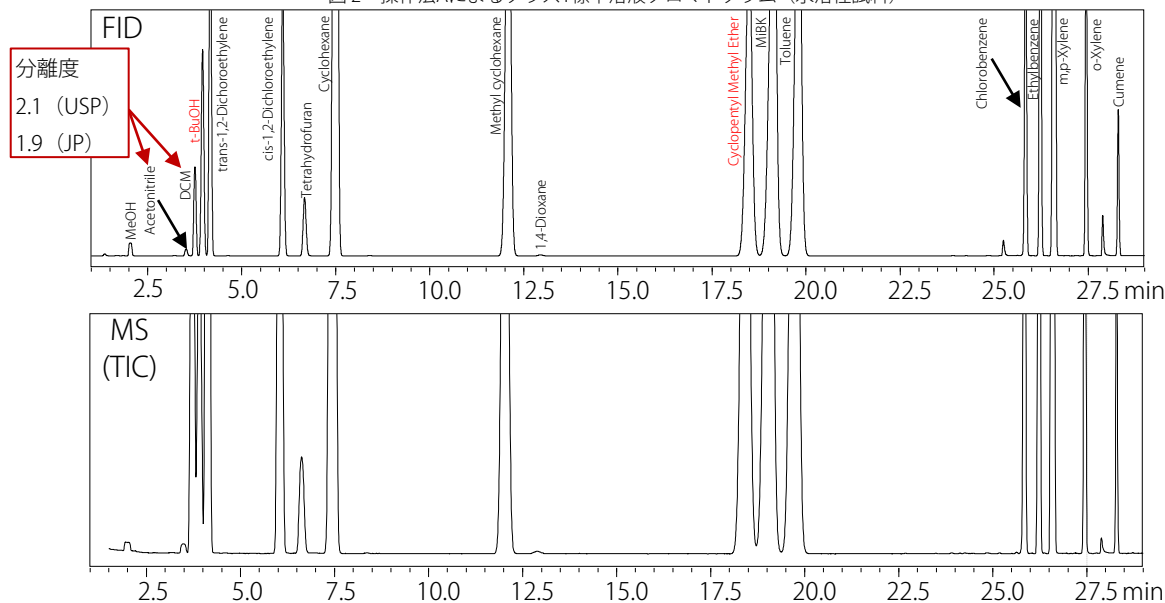


図3 操作法Aによるクラス2A標準溶液クロマトグラム (水溶性試料)

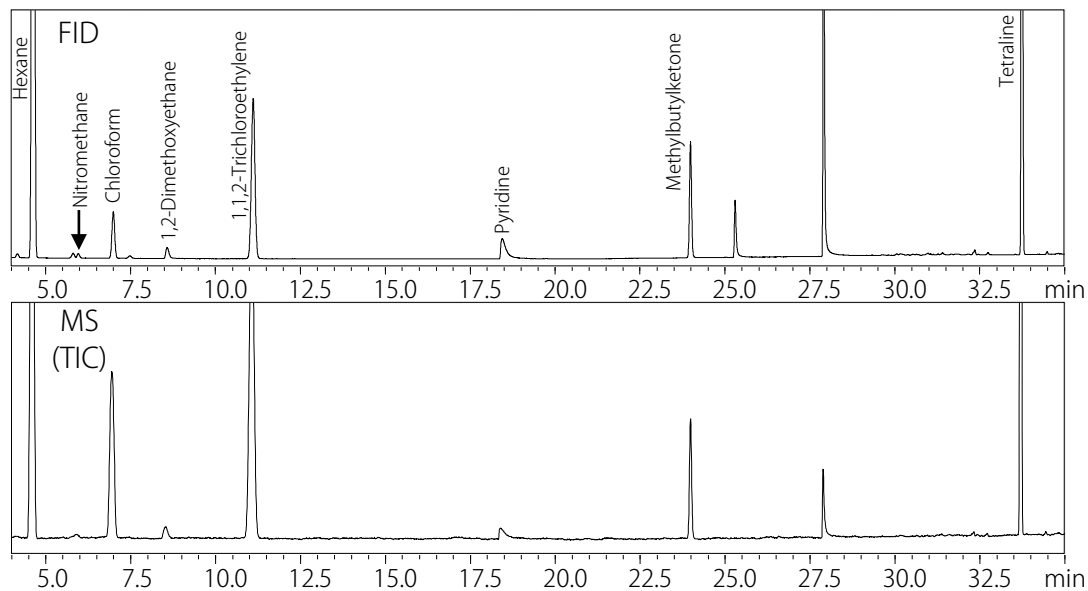


図4 操作法Aによるクラス2B標準溶液クロマトグラム (水溶性試料)

## ■ サンプルの分析（水溶性試料）

標準溶液と、医薬品を検液として測定したクロマトグラムを図5に示しました。FIDではクメンとほぼ同じ保持時間にピークaが溶出することから、ピークaはクメンと推定さ

されましたが（図6）、ピークaのマススペクトルを確認するとクメンではなく、 $\alpha$ -ピネンと推定されました（図7）。GC-MSでマススペクトルを確認することにより、誤同定を防ぐことが可能です。

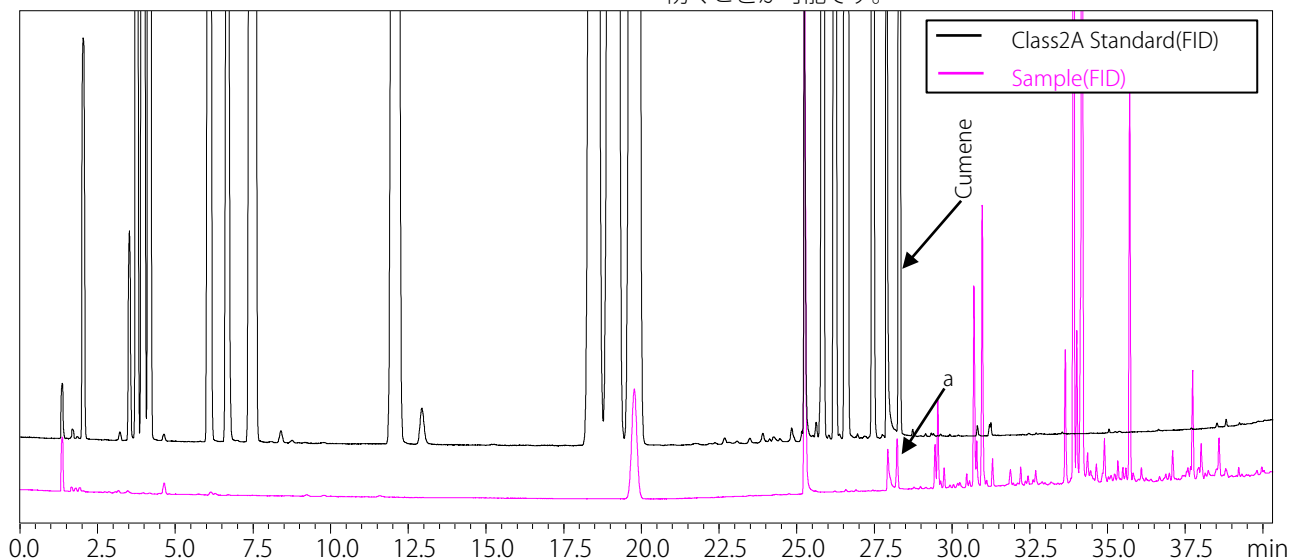


図5 標準溶液および検液のFIDクロマトグラム（水溶性試料）

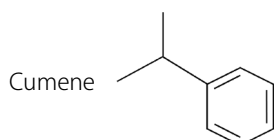
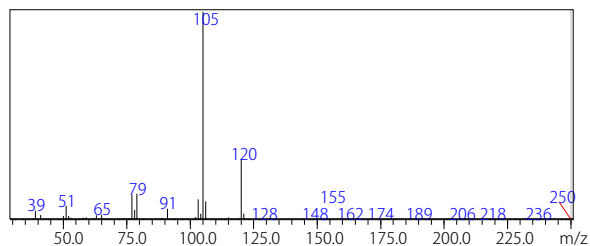


図6 Cumeneのマススペクトル

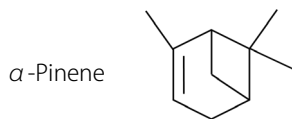
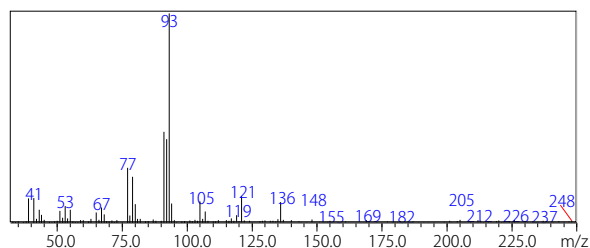


図7 ピークaのマススペクトル

## ■ LabSolutions GCMSによる分析

GCMS-QP2020 NXの制御には統合分析ソフトウェアLabSolutionsを使用しました。分析画面を図8に示します。グラフィカルなアイコンを使用しており、より直感的な操作が可能です。

本ソフトウェアにより、GC-FIDおよびGC-MSの分析操作が行えます。また、LabSolutions DB/CSを用いることで、分析結果の改ざんや差し替えなどを防ぐ、データインテグリティにも対応可能です。



図8 LabSolutions™ GCMS 分析画面

## ■ まとめ

HS-GC/MS法およびHS-GC法において、医薬品残留溶媒分析を行いました。ICH Q3C (R8) で新たにクラス2溶媒への追加が推奨されている、t-BuOHおよびシクロペンチルメチルエーテルについても良好な分離が得られました。

実サンプルの測定について、FID分析では判別の難しかった成分を、GC-MSを用いることにより、正確な定性情報を得ることができました。

また、制御ソフトウェアとしてLabSolutions DB/CSを用いることでデータインテグリティ対応が可能です。

Nexis、GCMS-QPおよびLabSolutionsは、株式会社島津製作所またはその関係会社の日本およびその他の国における商標です。

**株式会社 島津製作所** 分析計測事業部  
グローバルアプリケーション開発センター

01-00221-JP 初版発行：2021年8月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

本文中に記載されている会社名および製品名は、各社の商標および登録商標です。本文中では「TM」、「®」を明記していない場合があります。

本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。

最新版は、島津製作所>分析計測機器の以下のサイトより閲覧できます。

<https://www.an.shimadzu.co.jp/apl/index.htm>

会員情報サービス Shim-Solutions Clubにご登録いただきますと、毎月の最新情報をメールでご案内します。

新規登録は、<https://solutions.shimadzu.co.jp/> よりお願いします。

© Shimadzu Corporation, 2021