

## 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 —USP467 非水溶性試料—

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、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の非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

USP<467>の「非水溶性試料」、「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。なお、希釈溶媒にはDMFを用いました。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)、USP<467>を参考とした、操作法Aによる非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 非水溶性試料 分析条件

GC-MS分析条件 (操作法A)	
Model	: GCMS-QP2020NX
Column	: SH-I-624 Sil MS (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) 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比を表2に示します。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 (操作法A)

ピークNo.	化合物	SN比*1 (n=6)
1	1,1-Dichloroethane	152
2	1,1,1-Trichloroethane	148
3	Carbon tetrachloride	12
4	Benzene	104
5	1,2-Dichloroethane	36

\*1 SN比は参考値であり、保証値ではありません。

## ■ 標準溶液の分析 (非水溶性試料)

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。

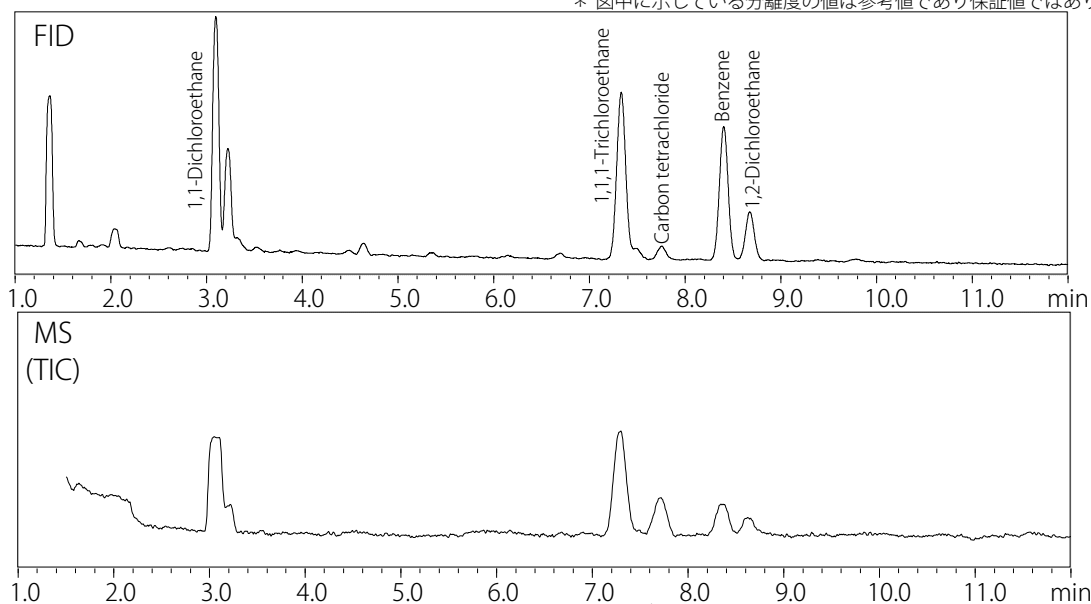


図2 操作法Aによるクラス1標準溶液クロマトグラム (非水溶性試料)

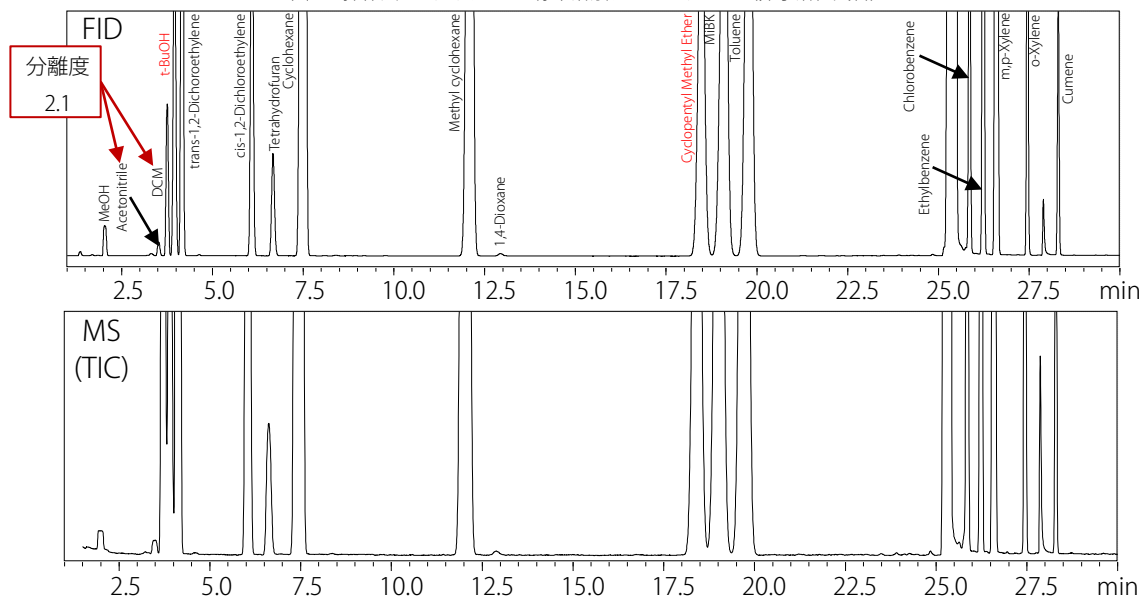


図3 操作法Aによるクラス2A標準溶液クロマトグラム (非水溶性試料)

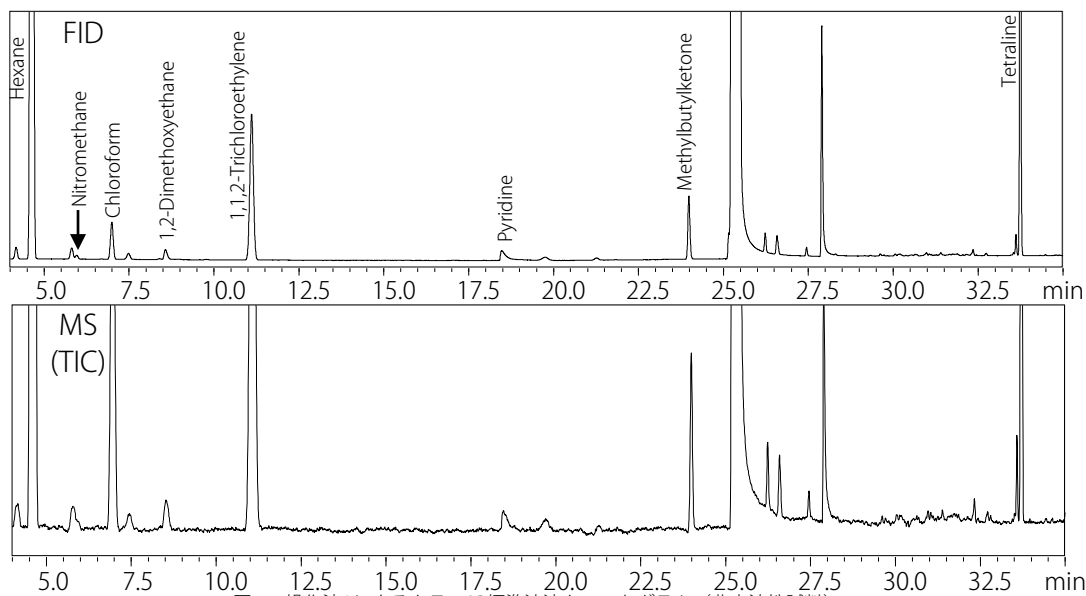


図4 操作法Aによるクラス2B標準溶液クロマトグラム (非水溶性試料)

## ■ サンプルの分析（非水溶性試料）

医薬品を検液として測定したTICクロマトグラムを図5に示しました。FID分析において本サンプルに基準値相当の残留溶媒は確認されませんでした。その他複数の不明ピークが検出されました。これらの不明ピークのうちa、b、cのピークをMSにより定性すると、順にL-メントン、メントール、酢酸メンチルであることが分かりました（図6～図8）。

GC-MSを用いることで、残留溶媒試験の対象成分以外に確認された不明成分を定性することが可能です。FID分析では判別が難しい成分をマススペクトルを使って定性することにより、より安全で確かな品質管理を行うことができます。

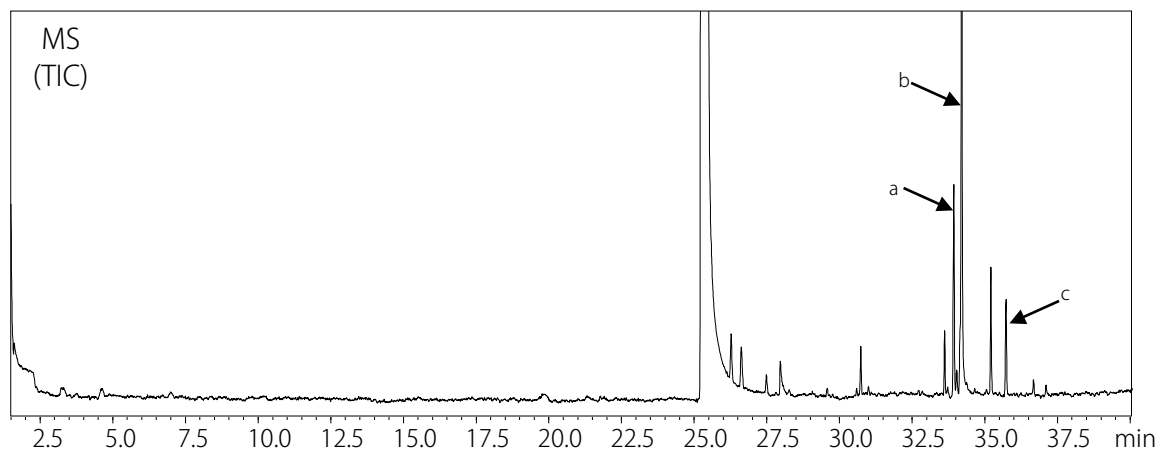


図5 検液のTICクロマトグラム（非水溶性試料）

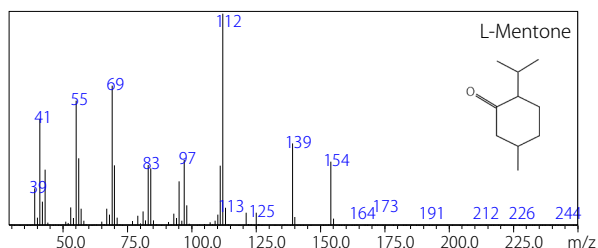


図6 ピークaのマススペクトル

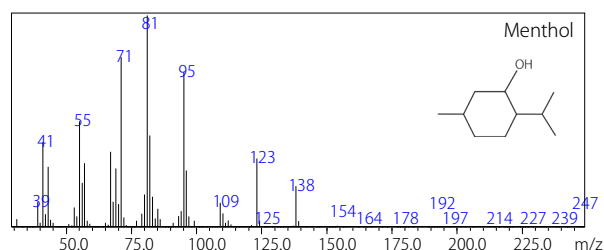


図7 ピークbのマススペクトル

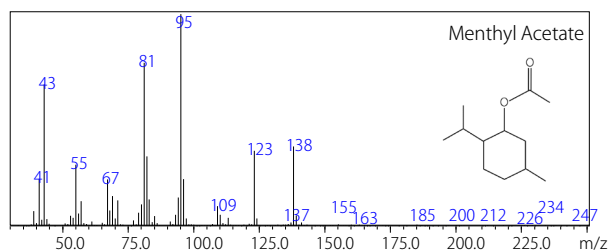


図8 ピークcのマススペクトル

## ■ 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9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9 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て、GC-MSを用いることで、FID分析では判別の難しい、残留溶媒試験の対象外の不明成分の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

初版発行：2021年8月  
A改訂発行：2021年9月  
01-00222A-JP  
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」、「®」を明記していません。

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