

Application News

No. M268

GC/MS
Gas Chromatography Mass Spectrometry

ヘッドスペース - GC/MS 法による 医薬品残留溶媒の測定

- Class1, Class2A, Class2B 同時測定 -

Simultaneous Analysis of Residual Solvents -Class1, Class2A, Class2B- Using Headspace - GC/MS

医薬品中の残留溶媒は原薬または医薬品添加物や製剤の工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義されており、ヒトの健康に及ぼし得るリスクに基づいて Class1 から Class3 に分類され管理されています。

これらの分析には USP (米国薬局方) General Chapters <467> Residual Solvents で規定されるヘッドスペース GC-FID 法 (HS-GC 法) が用いられますが、本アプリケーションではヘッドスペース-GC/MS 法 (HS-GC/MS 法) による Procedure A の測定について検討しました。HS-GC 法では分離の問題で Class1, Class2A, Class2B の 3 回に分けて測定するところを、HS-GC/MS 法では 1 回で測定可能なおよ、未知ピークの定性情報も得ることができます。

Y. Saito

標準試料の調製

Sample Preparation

USP<467>Residual Solvents の Class1, Class2A, Class2B の水溶性試料における標準液 (Standard Solution) と同じになるように調製しました。

分析条件

Analytical Conditions

ヘッドスペースサンプラー	: HS-20
ガスクロマトグラフ質量分析計	: GCMS-QP2010 Ultra
HS	
モード	: ループ (容量 1 mL)
オープン温度	: 80 °C
サンプルライン温度	: 150 °C
トランスファーライン温度	: 150 °C
バイアル加圧用ガス圧力	: 100 kPa
バイアル保温時間	: 60 min
バイアル加圧時間	: 2.0 min
加圧平衡化時間	: 0.1 min
ロード時間	: 0.1 min
ロード平衡化時間	: 0.1 min
注入時間	: 0.5 min
ニードルフラッシュ時間	: 5.0 min
GC	
カラム	: Rxi-624sil MS (30 m × 0.25 I.D., 1.4 μm)
注入モード	: スプリット
スプリット比	: 1:30
制御モード	: 定線速度 (35 cm/sec)
オープン温度	: 40 °C (20 min) → 10 °C /min → 240 °C (20 min)
MS	
イオン源温度	: 200 °C
インターフェース温度	: 250 °C
SCAN 範囲	: m/z 29 ~ 200
SIM 条件	: Table 1
イベント時間	: SIM 0.2 sec, SCAN 0.3 sec

Table 1 SIM Monitoring Ion

	Compound Name	Target	Ident 1	Ident 2
Class1	1,1-Dichloroethene	61	96	
	1,1,1-Trichloroethane	97	99	
	Carbon Tetrachloride	117	119	
	Benzene	78	77	51
	1,2-Dichloroethane	62	64	
Class2A	Methanol	31	29	
	Acetonitrile	40	39	
	Methylene chloride	84	86	
	<i>trans</i> -1,2-Dichloroethene	96	61	
	<i>cis</i> -1,2-Dichloroethene	96	61	
	Tetrahydrofuran	72	42	
	Cyclohexane	84	56	
	Methylcyclohexane	98	83	
	1,4-Dioxane	88	58	
	Toluene	91	92	
	Chlorobenzene	112	77	
Class2B	Ethylbenzene	91	106	
	<i>m,p</i> -Xylene	91	106	
	<i>o</i> -Xylene	91	106	
	<i>n</i> -Hexane	86	56	
	Nitromethane	30	46	
	Chloroform	83	85	
	1,2-Dimethoxyethane	45	29	
	Trichloroethene	130	132	
	Pyridine	79	52	
	2-Hexanone	58	100	
	Tetralin	104	132	

結果

Result

Fig. 1 に Class1, Fig. 2 に Class2A, Fig. 3 に Class2B の TIC クロマトグラム (TICC) を示しました。TICC 上では確認できないピークや、ピークの重複がみられた部分は、抽出イオンクロマトグラム (EIC) を示しました。GC/MS の質量選択性により同時測定においても良好な分離が得られました。Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6 に個別成分の EIC/SIM を示しました。EIC/SIM いずれも良好なピーク形状が得られました。特に CCl₄ は HS-GC 法と比べて高い S/N が得られました。

また繰り返し分析精度は SIM で RSD%1.3 ~ 3.9 % と良好な結果が得られました (Table 2, 3, 4)。

結論

Conclusion

HS-GC/MS 法により分離や分析精度を損なわずに USP467 の Class1, Class2A, Class2B を同時に測定することができました。

注) GC/MS を用いた医薬品残留溶媒の測定は公定法には採用されていません。

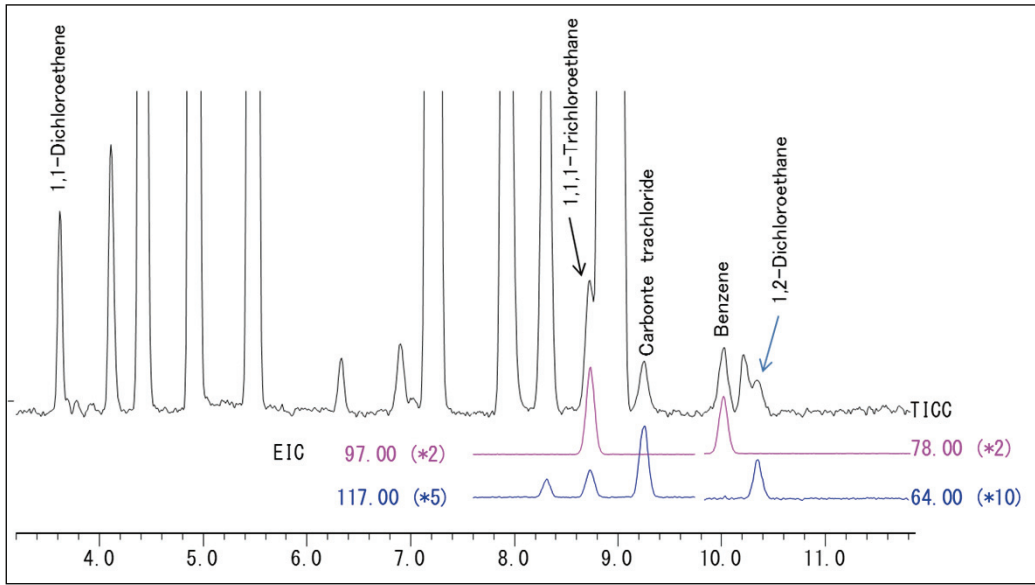


Fig.1 TIC Chromatogram of Class1

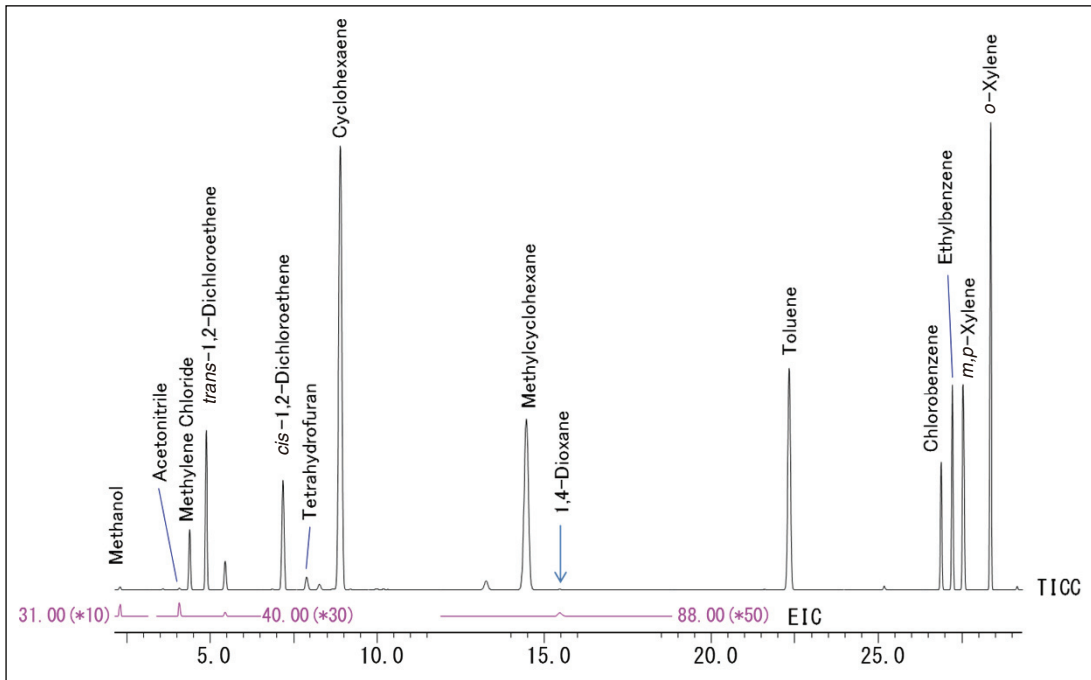


Fig.2 TIC Chromatogram of Class2A

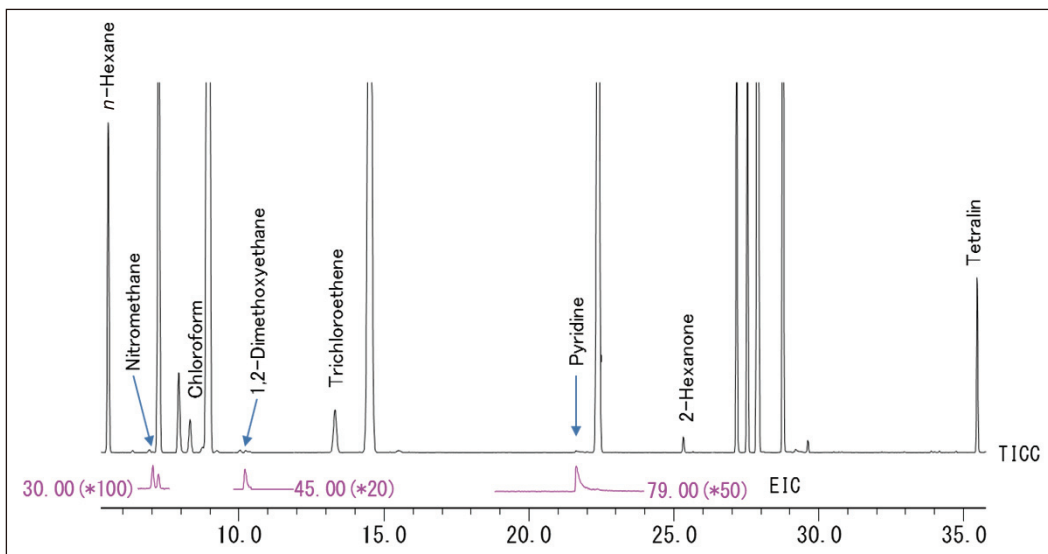


Fig.3 TIC Chromatogram of Class2B

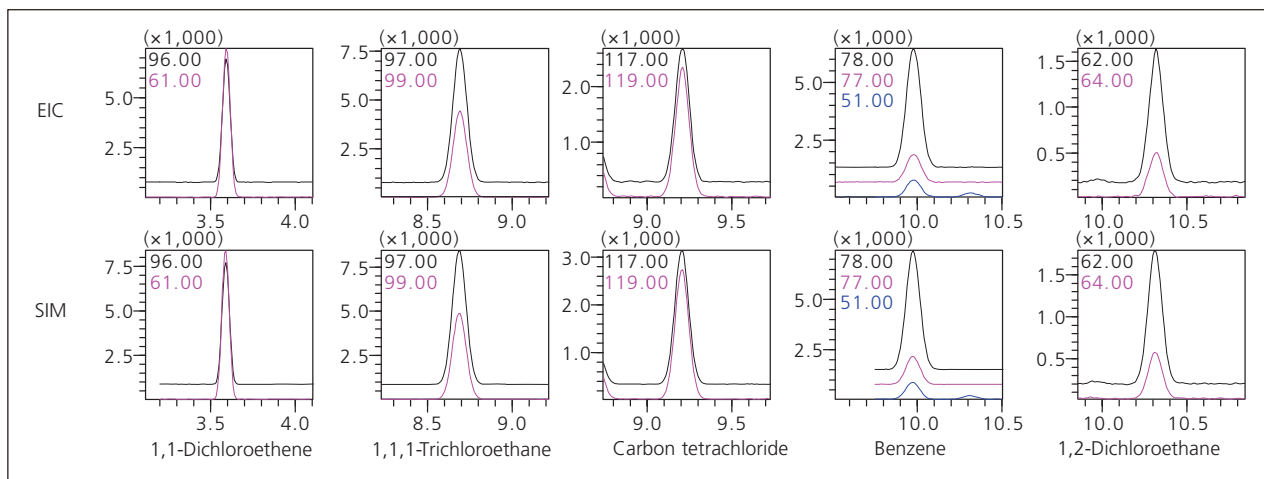


Fig. 4 EIC/SIM Chromatogram of Class1

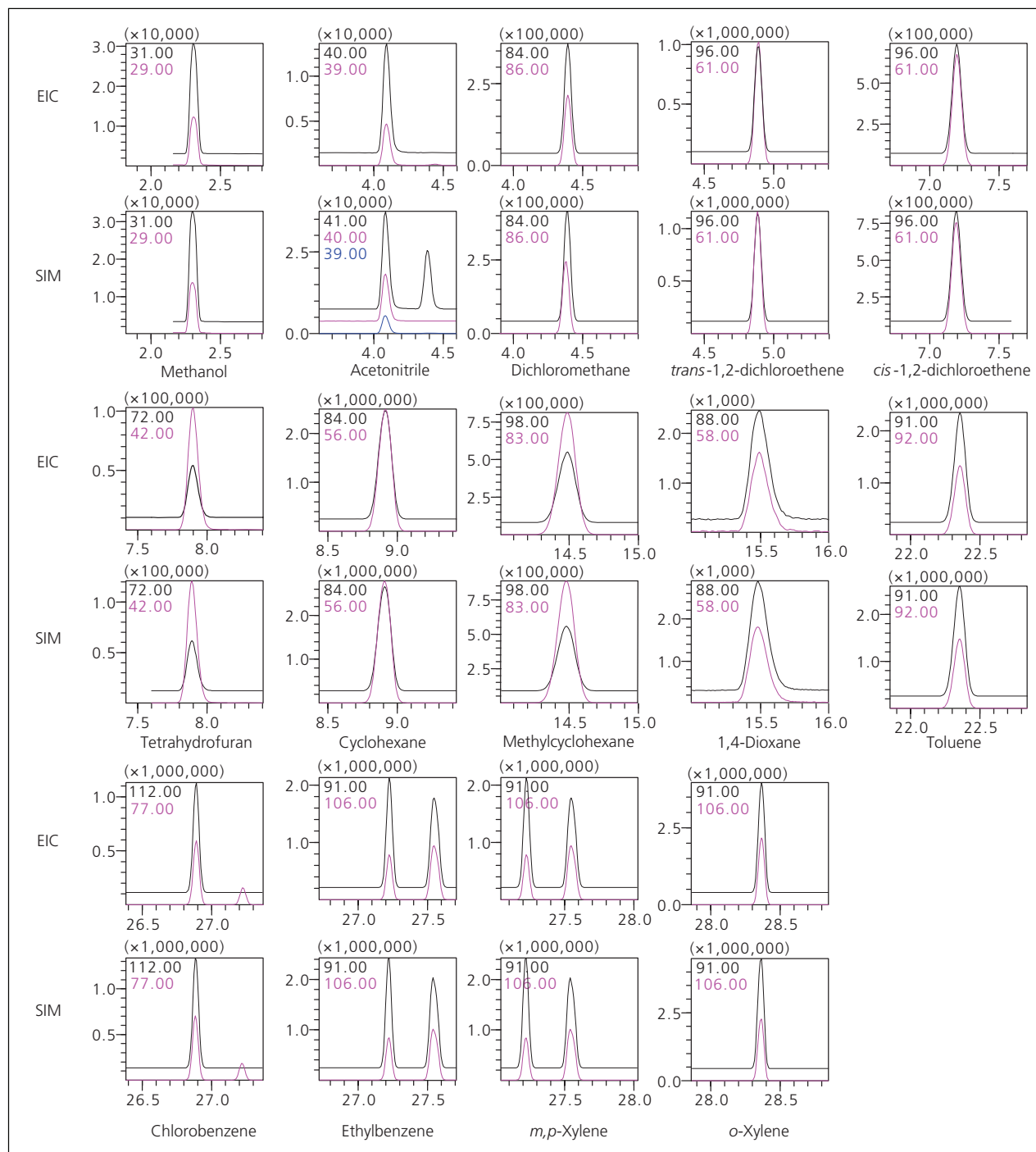


Fig. 5 EIC/SIM Chromatogram of Class2A

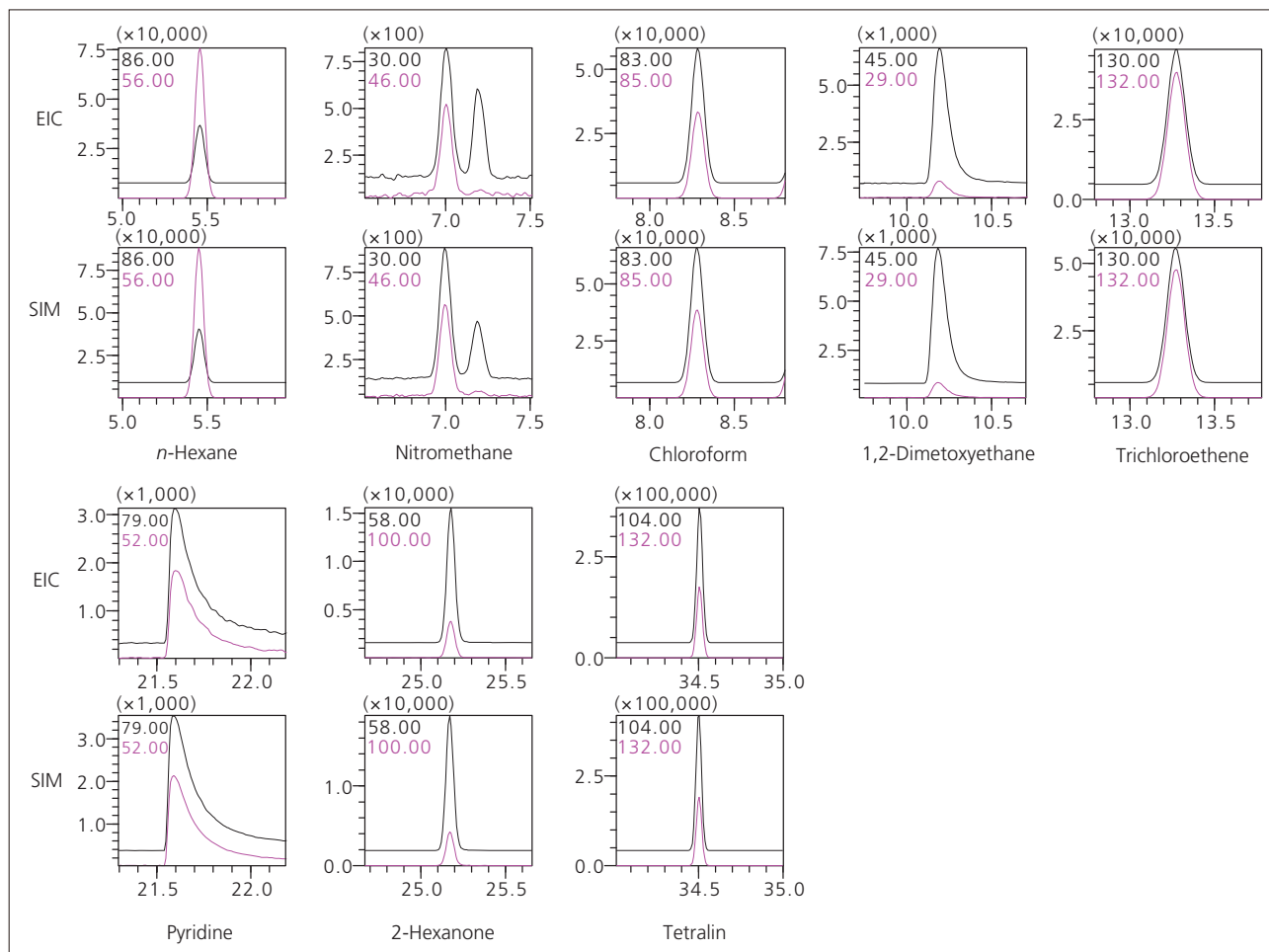


Fig. 6 EIC/SIM Chromatogram of Class2B

Table 2 Repeatability of Peak Area of Class1 n=6

Compound Name	Conc. (µg/mL)	AREA RSD (%)	
		EIC	SIM
Class1 1,1-Dichloroethene	0.018	2.42	2.79
1,1,1-Trichloroethane	0.033	1.86	2.61
Carbon tetrachloride	0.045	1.64	1.62
Benzene	0.064	1.52	2.01
1,2-Dichloroethane	0.085	2.21	2.30

Table 3 Repeatability of Peak Area of Class2A n=6

Compound Name	Conc. (µg/mL)	AREA RSD (%)	
		EIC	SIM
Class2A Methanol	3.03	4.26	3.83
Acetonitrile	2.85	2.74	3.29
Methylene Chloride	27.0	2.24	2.78
trans-1,2-Dichloroethene	14.6	1.91	2.60
cis-1,2-Dichloroethene	5.05	1.93	2.49
Tetrahydrofuran	3.12	1.87	2.12
Cyclohexane	24.1	1.67	2.27
Methylcyclohexane	8.72	1.33	1.69
1,4-Dioxane	6.15	3.13	2.54
Toluene	7.00	1.17	1.56
Chlorobenzene	2.92	1.30	1.28
Ethylbenzene	1.47	1.32	1.41
m,p-Xylene	2.48	1.07	1.41
o-Xylene	10.3	1.23	1.66

Table 4 Repeatability of Peak Area of Class2B n=6

Compound Name	Conc. (µg/mL)	AREA RSD (%)	
		EIC	SIM
Class2B n-Hexane	0.52	3.46	3.38
Nitromethane	0.82	3.72	2.44
Chloroform	1.97	2.48	2.67
1,2-Dimethoxyethane	0.42	2.62	2.74
Trichloroethene	0.42	1.23	1.56
Pyridine	1.67	2.94	3.29
2-Hexanone	0.83	0.83	1.34
Tetralin	0.65	1.87	1.77