

Application News

No. M272

GC/MS
Gas Chromatography Mass Spectrometry

ヘッドスペース GC/MS による 医薬品残留溶媒の測定 – FID 同時測定 –

Analysis of Residual Solvents Using Headspace GC-FID/MS Detector Splitting System

第十七改正日本薬局方が平成 28 年 3 月に告示、残留溶媒の試験法が一般試験法の項に記載され、医薬品の残留溶媒分析への関心が高まっています。医薬品の残留溶媒試験では、ヘッドスペースガスクロマトグラフ法 (GC-FID) が良く使われていますが、定性能力はあまり高くありません。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あることから、対象溶媒近傍にピークが検出される場合や、対象溶媒以外の不明ピークが検出された場合等に、各ピークの同定・推定に利用することができます。

ここでは、1 回の測定で FID と MS のデータが同時に得られる検出器分岐システムにより医薬品残留溶媒試験を行った例をご紹介します。

I. Nakano J. Nagata

試料の調製

Sample Preparation

USP < 467 > および第十七改正日本薬局方「2.46 残留溶媒」の「水溶性試料」、「操作法 A」に従い、クラス 1 用標準液、クラス 2 用標準液 A、クラス 2 用標準液 B、検液、そしてクラス 1 用システム適合性試験用溶液を調製しました。検液の試料には、医薬品原薬を用いました。

分析条件

Analytical Conditions

島津 GCMS-QP2020/FID 検出器分岐システムのイメージ図を Fig. 1 に、分析条件を Table 1 に示しました。ヘッドスペースの条件は、USP < 467 >、第十七改正日本薬局方「2.46 残留溶媒」の試験法を参考に設定しました。カラム出口で FID と MS に分岐し、MS はスキャンモードで測定しました。分岐比は島津アドバンスフローテクノロジー計算ソフトウェアを用い、流量比で FID : MS = 1 : 1 となるように最適化しました。

Table 1 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-QP2020
水素炎イオン化検出器	: FID-2010Plus
分岐ユニット	
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	: 90 °C
トランスファーライン温度	: 105 °C
バイアル加圧用ガス圧力	: 76.4 kPa
バイアル保温時間	: 45 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	: 0.5 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	: 15.0 min
GC	
カラム	: SH Rxi-624sil MS (30 m × 0.32 mm I.D., 1.8 μm)
注入モード	: スプリット (スプリット比 1 : 5)
制御モード	: 圧力 (89.4 kPa)
キャリアガス	: He
オープン温度	: 40 °C (20 min) → 10 °C/min → 240 °C (20 min)
抵抗管 (FID)	: 1.1 m × 0.25 mm
抵抗管 (MS)	: 1.5 m × 0.20 mm
APC 圧力	: 20 kPa
FID	
温度	: 250 °C
メイクアップ流量	: 30 mL/min (He)
水素流量	: 40 mL/min
空気流量	: 400 mL/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	: <i>m/z</i> 29 ~ 250
イベント時間	: 0.3 sec



分岐素子の写真



Fig. 1 GCMS-QP2020/FID 検出器分岐システム
System Image

結果

Results

Fig. 2～5 に Class1 用標準液, Class2 用標準液 A, Class2 用標準液 B, Class1 用システム適合性試験用溶液の FID と MS のクロマトグラムを示しました。

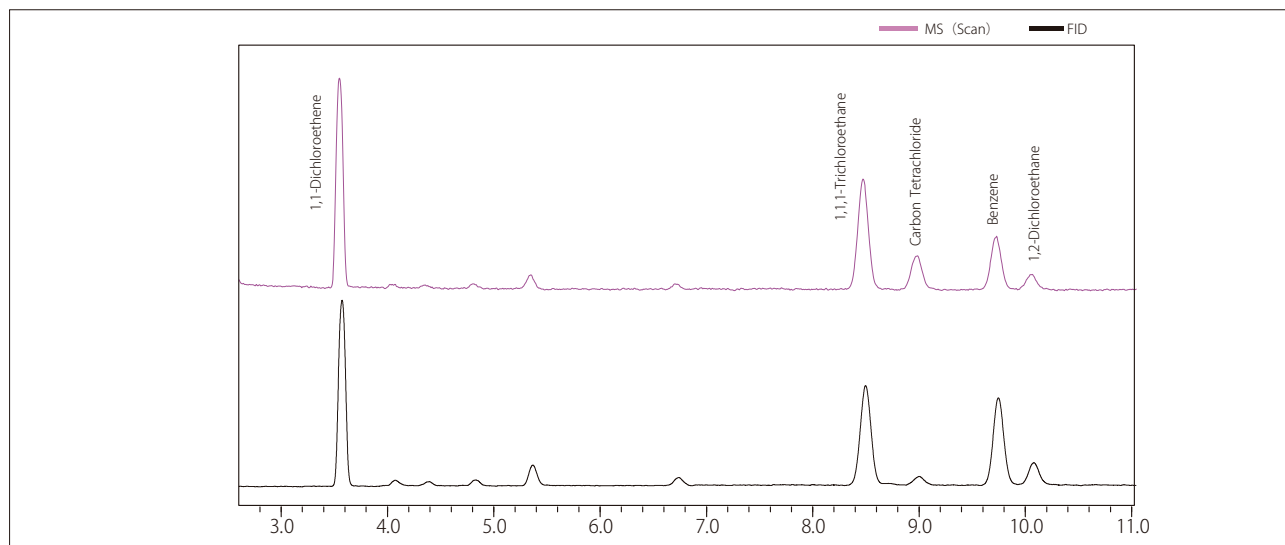


Fig. 2 Class1 用標準液のクロマトグラム
Chromatograms of Class1 Standard Solution

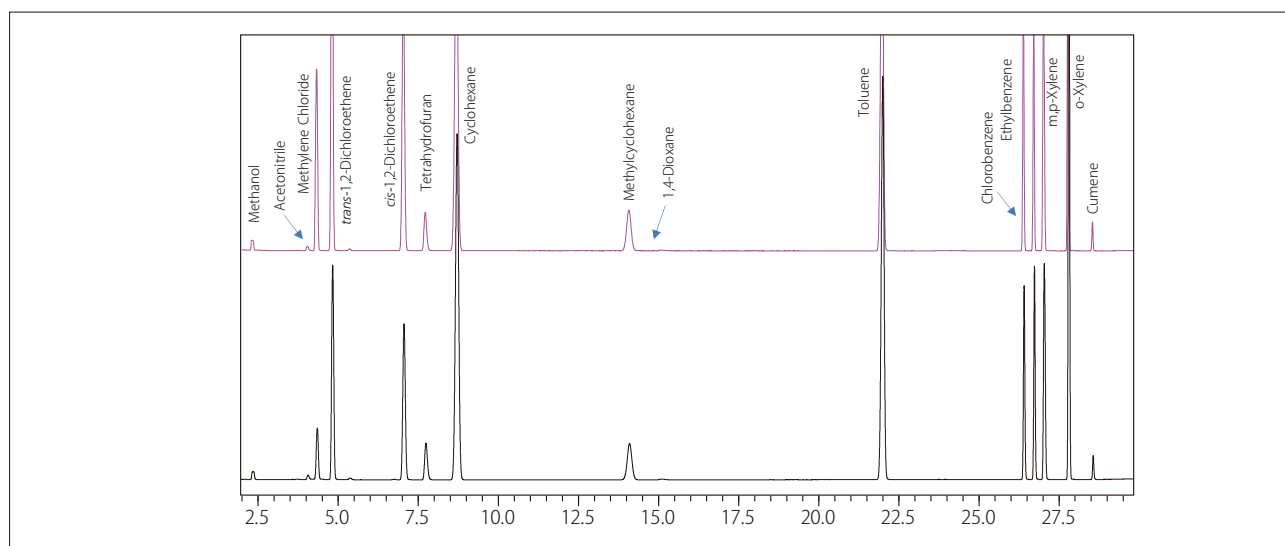


Fig. 3 Class2 用標準液 A のクロマトグラム
Chromatograms of Class2 Mixture A Standard Solution

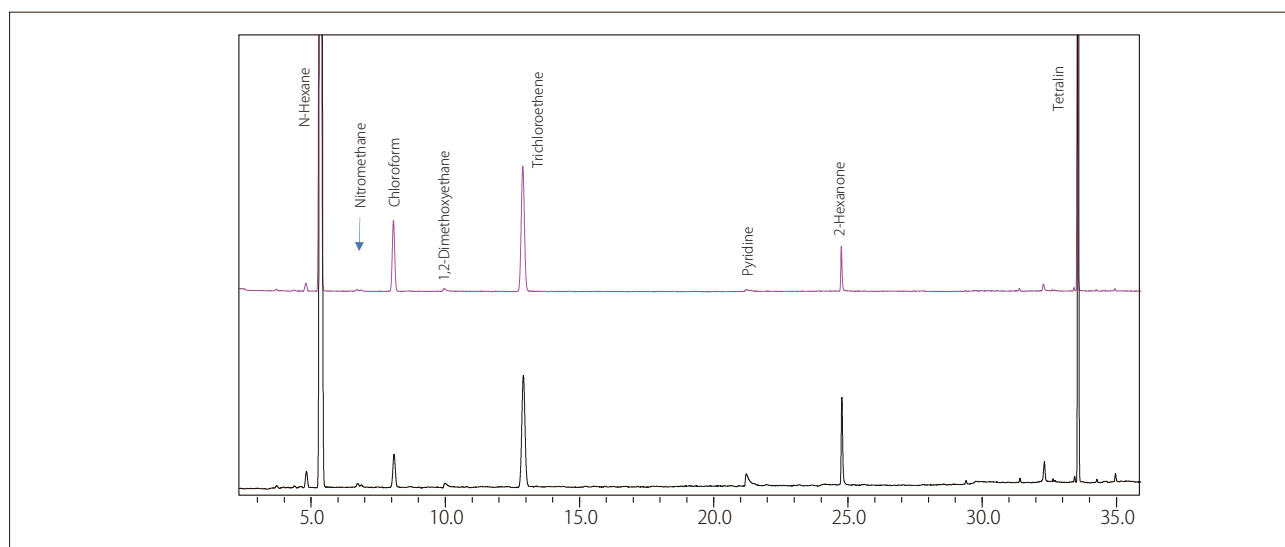


Fig. 4 Class2 用標準液 B のクロマトグラム
Chromatograms of Class2 Mixture B Standard Solution

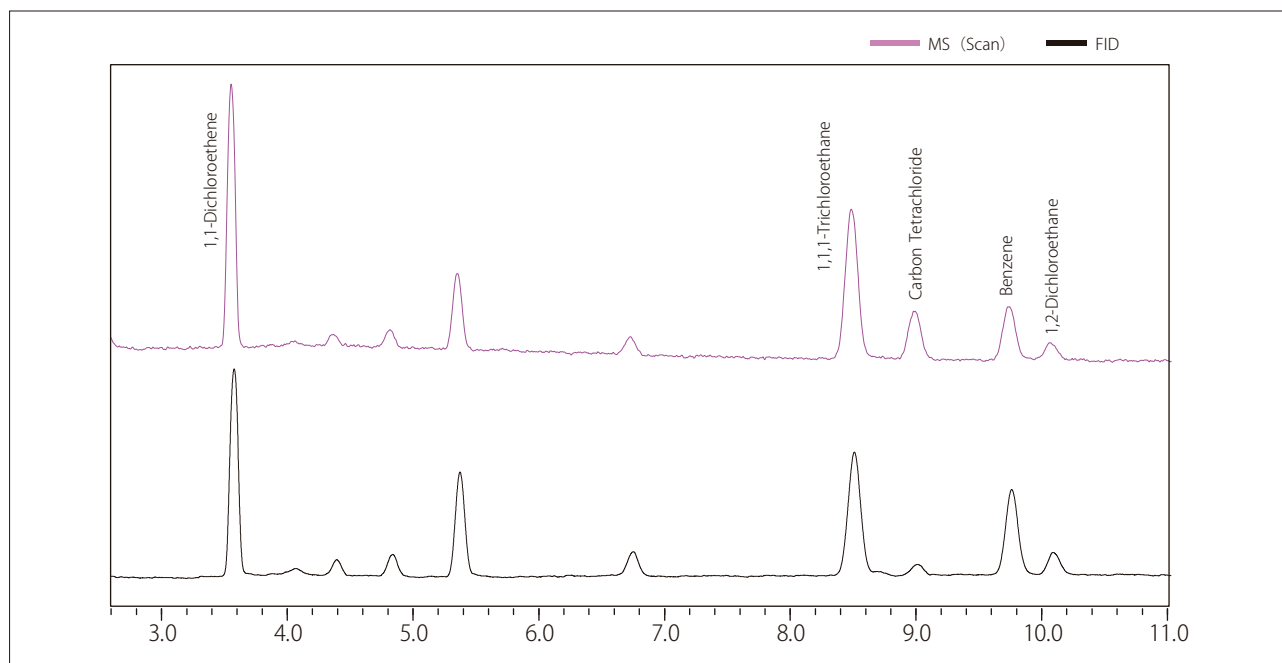


Fig. 5 Class1 用システム適合性試験用溶液のクロマトグラム
Chromatograms of Class1 System Suitability Solution

FID で検出されるピークの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できる限り一致している必要があります。Fig. 2 ~ 4 を見ると、保持時間の早い成分から遅い成分まで全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、検出器分岐システムでは、通常のガスクロマトグラフで検出されるピークが、両検出器で検出される必要があります。すなわち検出器分岐システムも通常の分析システムと同等のシステム性能を有していることが期待されます。USP < 467 >、日本薬局方の「1.1.1. 操作法 A」では、システム適合性として、以下の 3 項目が挙げられています (USP < 467 > は①、②のみ)。検出器分岐システムでこれらの項目を確認してみました。

① 検出の確認

Class1 用標準液の試験で 1,1,1-Trichloroethane の SN 比が 5 以上、Class1 用システム適合性試験用溶液で各成分の SN 比が 3 以上

② システムの性能

Class2 用標準液の試験で Acetonitrile と Dichloromethane ピークの分離度が 1.0 以上

③ システムの再現性

Class1 用標準液の繰り返し試験 (6 回) におけるピーク面積値の相対標準偏差が 15 % 以下

Class1 用標準液および Class1 用システム適合性試験用溶液を検出器分岐システムで測定した結果 (FID の SN 比) を Table 2 に、Class1 用標準液の繰り返し試験結果 (FID の再現性) を Table 3 に示しました。これらの結果から、検出器分岐システムが標準システムで要求された性能を十分に満たしていることがわかります。また、Class2 用標準液試験における Acetonitrile と Dichloromethane ピークの分離度も 2.37 であり、分離の面でもシステム適合性を満たしていることがわかります。

Table 2 Class1 用標準液およびシステム適合性試験用溶液における SN 比
Signal-to-Noise Ratio in the Class1 Standard Solution and System Suitability Solution

化合物名	標準液	システム適合性試験用溶液
1,1-Dichloroethene	221.9	141.4
1,1,1-Trichloroethane	117.6	82.2
Carbon tetrachloride	10.2	7.6
Benzene	106.3	56.8
1,2-Dichloroethane	26.4	14.2

Table 3 Class1 用標準液の繰り返し再現性 (n=6)
Repeatability in the Class1 Standard Solution (n=6)

化合物名	相対標準偏差 (%)
1,1-Dichloroethene	1.6
1,1,1-Trichloroethane	2.2
Carbon tetrachloride	1.8
Benzene	3.5
1,2-Dichloroethane	2.9

検出器分岐システムで医薬品原薬を検液として測定した結果（クロマトグラム）を Fig. 6 に、検出されたピークのマスペクトルを Fig. 7～9 に示しました。ピーク a と b は、そのマスペクトル（Fig. 7, 8）からそれぞれ酢酸エチル、ブタノールと推定されました。ともに、低毒性の Class3 の溶媒でした。

一方、標準液よりピーク強度は小さいですが、o-キシレン溶出位置にもピークが検出されました（c）。しかし、このピークのマスペクトル（Fig. 9）を確認したところ、キシレン（ピーク d, Fig. 10）とは異なるマスペクトルであり、ジブチルエーテルと推定されました。

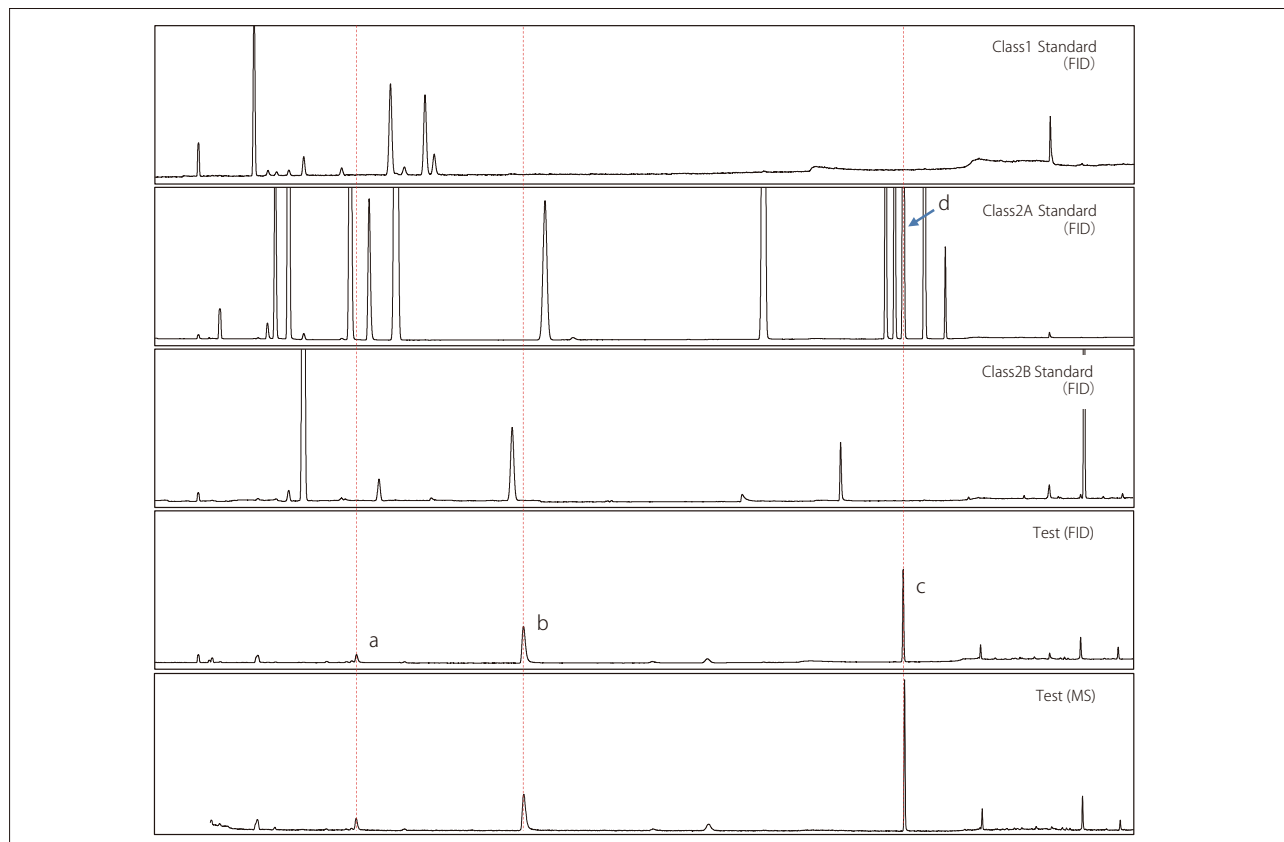


Fig. 6 標準液および検液のクロマトグラム
Chromatograms of Standard Solution and Test Solution

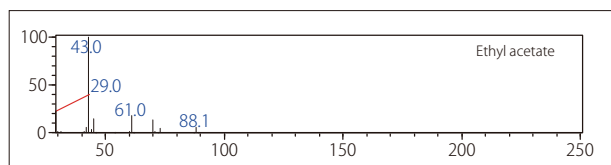


Fig. 7 ピーク a のマスペクトル
Mass Spectrum of Peak a

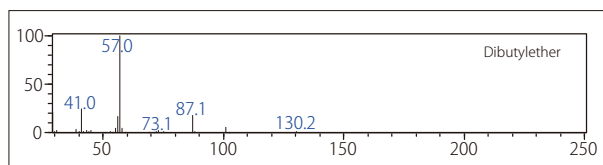


Fig. 9 ピーク c のマスペクトル
Mass Spectrum of Peak c

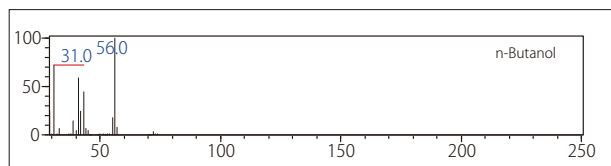


Fig. 8 ピーク b のマスペクトル
Mass Spectrum of Peak b

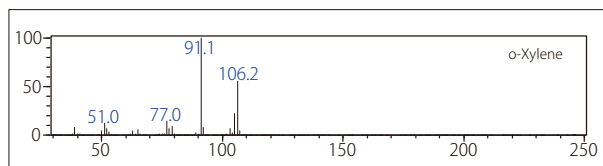


Fig. 10 ピーク d のマスペクトル
Mass Spectrum of Peak d

結論 Conclusion

FID と MS の検出器分岐システムは、1 回の測定で FID と MS のデータが同時に得られ、同定確認をより容易に行うことが可能になります。医薬品残留溶媒試験における活用が期待されます。

※参考 第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示第 64 号）
本データは USP < 467 > および第十七改正日本薬局方の残留溶媒試験法を参考に分析条件を変更しており、局方に準拠した方法ではありません。