

## GC-MS Application Datasheet No.40

## 医薬品原薬中の潜在的遺伝毒性不純物の分析(2)

本アプリケーションデータシートでは、潜在的遺伝毒性不純物(PGI, Potential genotoxic impurities)とされている医薬品原薬(API)中のスルホン酸エステル類のGC/MS分析における定量性についての評価結果を紹介いたします。分析条件ならびにスルホン酸エステル類のトータルイオンカレントクロマトグラムについてはGC-MS Application Datasheet No.18「医薬品原薬中の潜在的遺伝毒性不純物の分析」を参照してください。

## 実験

医薬品原薬は市販されている研究用試薬メシル酸ガベキサートとベシル酸アムロジピンを使用しました。抽出方法としては溶媒抽出法を用い、その他前処理手順をFig. 1に示します。医薬品原薬をMilli-Q水で10 mg/mLの濃度で溶解し、1 mLの溶液を採取しました。2 mLの酢酸エチルを添加して、かく拌後、2,000 rpmの速度で5分間遠心分離を行い、有機相を分取しました。上記の抽出手順は合計3回繰り返す、すべての有機相を混ぜ合わせました。その後、有機相に1 gの無水硫酸ナトリウムを添加して脱水を行い、窒素気流下で濃縮後、酢酸エチルを用いて1 mLに調整して試験溶液としました。

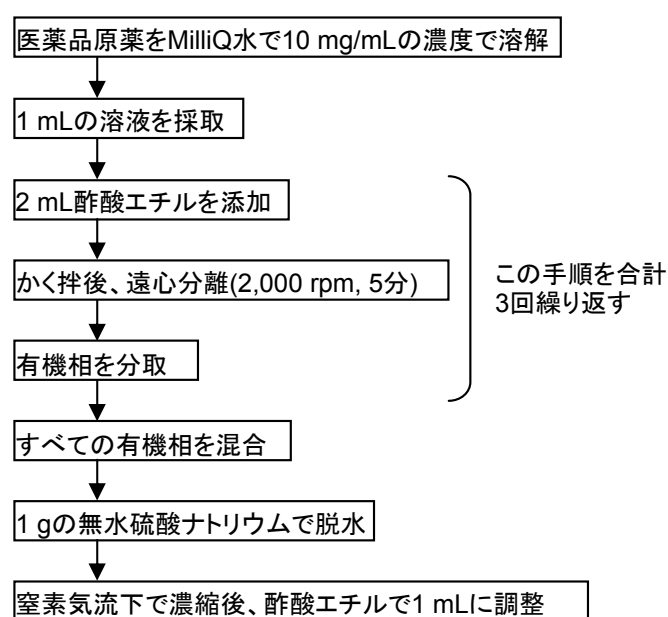


Fig. 1 前処理手順フロー

## 検量線の直線性

GC-MS Application Datasheet No.18に示した分析条件を用いて、各スルホン酸エステルの標準溶液を0.01 - 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で検量線を作成しました。この濃度範囲は上記に示した前処理を行った場合、医薬品原薬中濃度1 - 1000 ng/mgに相当します。検量線の相関係数(R)は0.9996以上であり、良好な直線性が得られました (Table 1)。

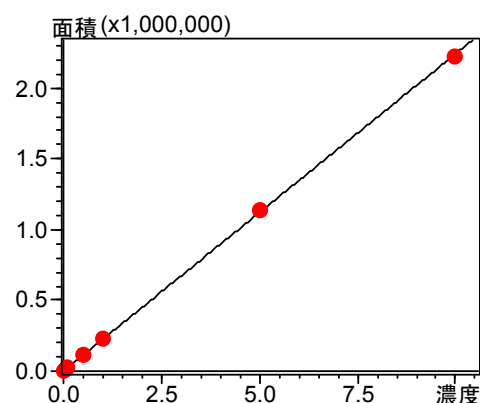


Fig. 2 メタンサルホン酸メチルエステルの検量線

Table 1 検量線の相関係数(濃度:0.01 - 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

化合物名	R (相関係数)
メタンサルホン酸メチルエステル	0.9999
メタンサルホン酸エチルエステル	0.9999
メタンサルホン酸イソプロピルエステル	0.9999
メタンサルホン酸-n-プロピルエステル	0.9999
ベンゼンサルホン酸メチルエステル	0.9999
ベンゼンサルホン酸エチルエステル	0.9999
p-トルエンサルホン酸メチルエステル	0.9998
p-トルエンサルホン酸エチルエステル	0.9998
ベンゼンサルホン酸イソプロピルエステル	0.9996
ベンゼンサルホン酸ブチルエステル	0.9998
p-トルエンサルホン酸-n-プロピルエステル	0.9998
p-トルエンサルホン酸ブチルエステル	0.9996

検量線の重み付け:1/C(濃度)

## 添加回収試験

添加回収試験を行うため、対象化合物が含まれていないことを確認したメシル酸ガベキサート溶液(濃度:10 mg/mL)を1 mL採取後、各スルホン酸エステルを100 ng添加して前処理を行いました。この場合、医薬品原薬中のスルホン酸エステル類の濃度は10 ng/mgになります。添加回収試験は5回繰り返し、回収率と回収率再現性を算出しました(Table 2)。平均回収率は88.5 - 116.6%の範囲であり、また5回繰り返しの回収率再現性(%RSD)は3.4%以下と良好な結果が得られました。

Table 2 添加回収試験の回収率および再現性結果

化合物名	回収率(%)					平均回収率(%)	回収率再現性 %RSD
	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5		
メタンスルホン酸メチルエステル	96.4	98.6	93.7	97.3	98.7	96.9	2.1
メタンスルホン酸エチルエステル	89.5	89.6	84.4	89.4	89.5	88.5	2.6
メタンスルホン酸イソプロピルエステル	92.1	93.4	89.0	94.0	94.1	92.5	2.3
メタンスルホン酸-n-プロピルエステル	101.7	100.3	99.9	101.8	102.0	101.1	1.0
ベンゼンスルホン酸メチルエステル	116.3	115.6	112.3	111.7	111.1	113.4	2.1
ベンゼンスルホン酸エチルエステル	119.6	116.2	116.2	117.4	113.5	116.6	1.9
p-トルエンスルホン酸メチルエステル	107.1	104.0	101.7	105.2	103.9	104.4	1.9
p-トルエンスルホン酸エチルエステル	99.4	96.0	93.2	90.9	95.7	95.0	3.4
ベンゼンスルホン酸イソプロピルエステル	93.8	91.9	88.5	92.0	88.0	90.8	2.7
ベンゼンスルホン酸ブチルエステル	104.8	102.6	100.2	99.1	99.3	101.2	2.4
p-トルエンスルホン酸-n-プロピルエステル	108.1	107.1	104.6	100.5	102.9	104.6	3.0
p-トルエンスルホン酸ブチルエステル	103.6	105.2	102.4	97.7	100.2	101.8	2.9

## 医薬品原薬試料の測定

研究用試薬として販売されているベシル酸アムロジピンを使用し、前処理を行いました。Fig. 3にトータルイオンカレントクロマトグラムと検出されたスルホン酸エステル類のマスキングクロマトグラムを示します。4種類のスルホン酸エステル類が検出されました。

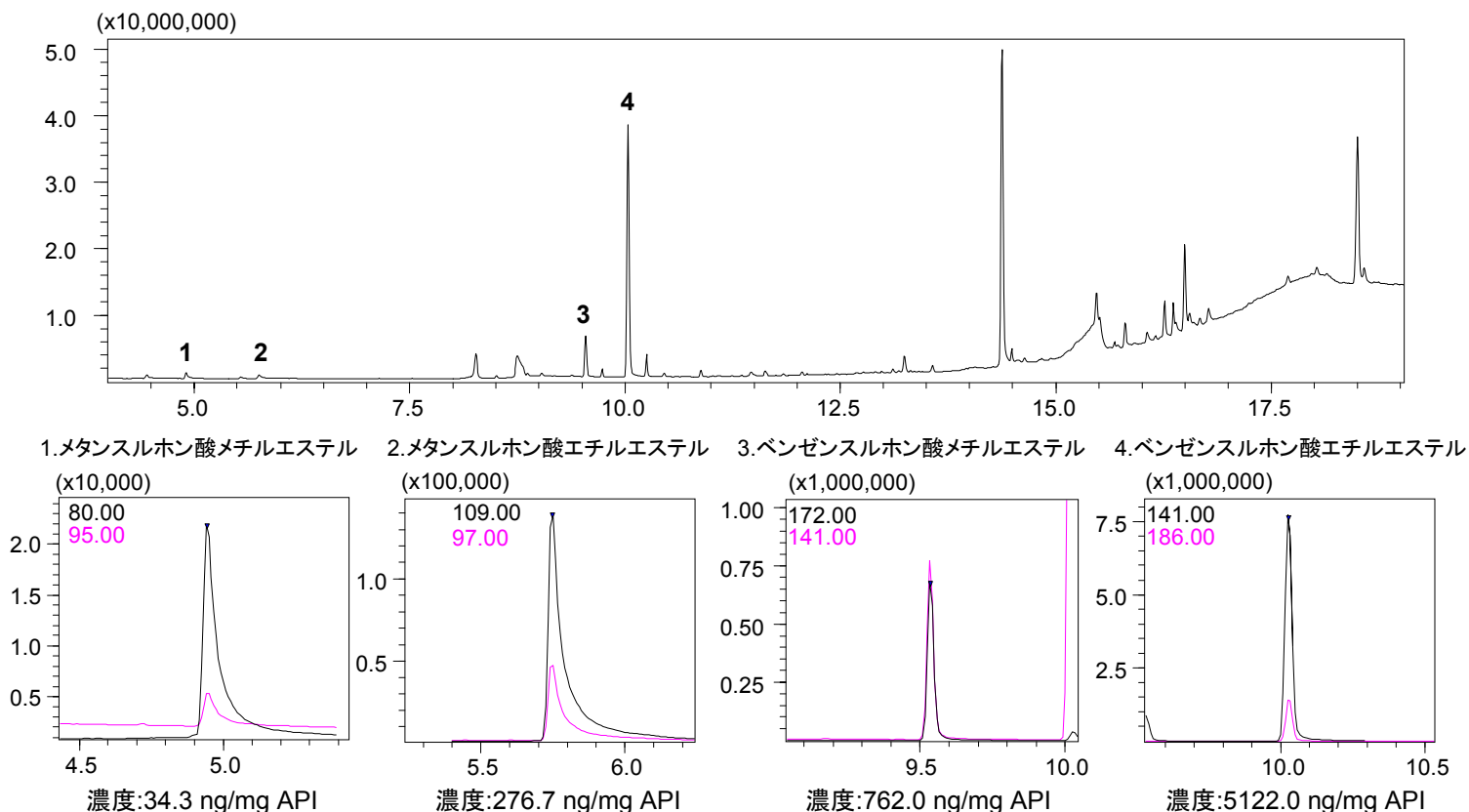


Fig. 3 トータルイオンカレントクロマトグラムと検出されたスルホン酸エステル類のマスキングクロマトグラム

このデータ集は弊社が得た情報および内容のままにご提供するものであり、作成にあたり万全を期していますが、その正確性および特定の目的における有用性について保証するものではありません。弊社は、このデータ集の使用により直接的または間接的に生じたいかなる損害に対しても責任を負えないものであり、その使用により生じた結果および現象については使用者の責任とします。また、このデータ集の内容は将来予告なしに変更することがあります。

Copyright © 2011 Shimadzu Corporation. All right reserved.