

GC-MS Application Datasheet No.42

医薬品原薬中の潜在的遺伝毒性不純物の分析(4) ハロアルコール類とグリシドールの分析 その2

GC-MSを用いた医薬品原薬中のハロアルコール類(2-クロロエタノール、2-ブロモエタノール、2-ヨードエタノール)とグリシドールの定量法について検討した結果を報告します。分析条件ならびにハロアルコール類およびグリシドールのトータルイオンクロマトグラムやマススペクトルについてはGC-MS Application Datasheet No.41「医薬品原薬中の潜在的遺伝毒性不純物の分析(3) ハロアルコール類とグリシドールの分析 その1」を参照してください。

実験

ハロアルコール類(2-クロロエタノール、2-ブロモエタノール、2-ヨードエタノール)とグリシドールをアセトニトリルに溶解し、混合標準溶液(0.025, 0.125, 0.25, 1.25, 2.5, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を調製しました。各混合標準溶液をFig. 1に示しますように、200 μL 採取し、内部標準物質の1,1,2,2-ブロモエタノール-D4(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, アセトニトリル溶液)を5 μL 添加し、トリメチルシリル(TMS)誘導体化し、水-ジクロロメタンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで脱水後、検量線作成用標準試料としました[1]。この標準試料の濃度は、医薬品中濃度1, 5, 10, 50, 100, 1000 ng/mg に相当します。

添加回収試験は、対象化合物が含まれていないことを確認したトラゾドンを経口投与に溶かして25 mg/mL に調整し、200 μL 採取後、ハロアルコール類とグリシドールをそれぞれ25 ng 添加してFig. 1に示す前処理を行いました。この場合、医薬品原薬中の各ハロアルコール類とグリシドールの濃度は5 ng/mg になります。

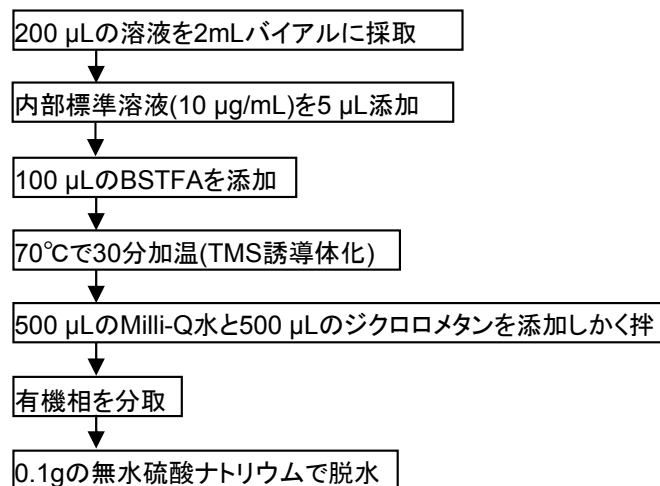
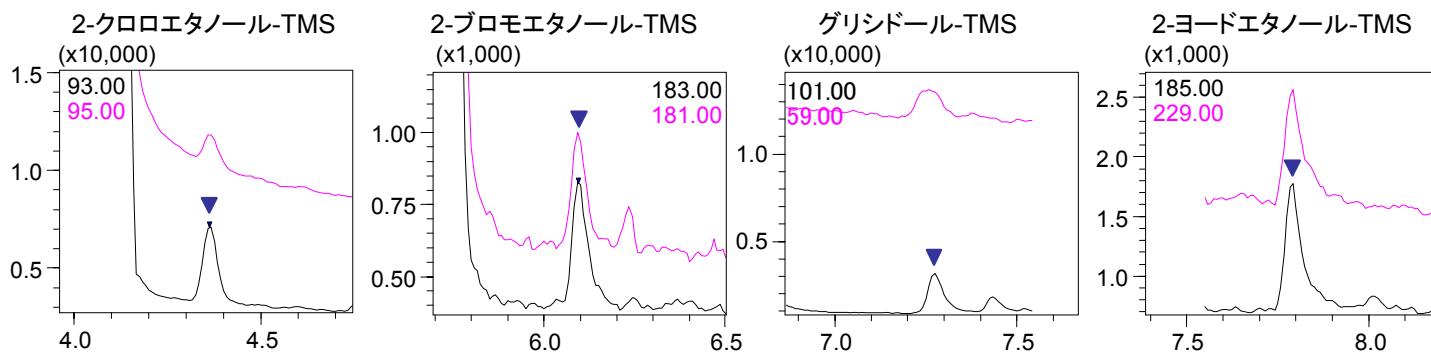


Fig. 1 前処理手順フロー

感度

0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の標準試料(医薬品中 1 ng/mg 相当)を測定したSIMマスクロマトグラムをFig. 2に示します。検討したすべての化合物においてS/N>10以上の感度が得られました。

Fig. 2 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の標準溶液(医薬品中 1 ng/mg 相当)のSIMマスクロマトグラム

検量線の直線性

0.025 – 25 µg/mL (医薬品原薬中 1 – 1000 ng/mgに相当)の濃度範囲で作成した検量線をFig. 3に示します。2-ブロモエタノール-D4-TMSを内部標準とすることによって検量線の相関係数(R)は0.9998以上であり、良好な直線性が得られました。

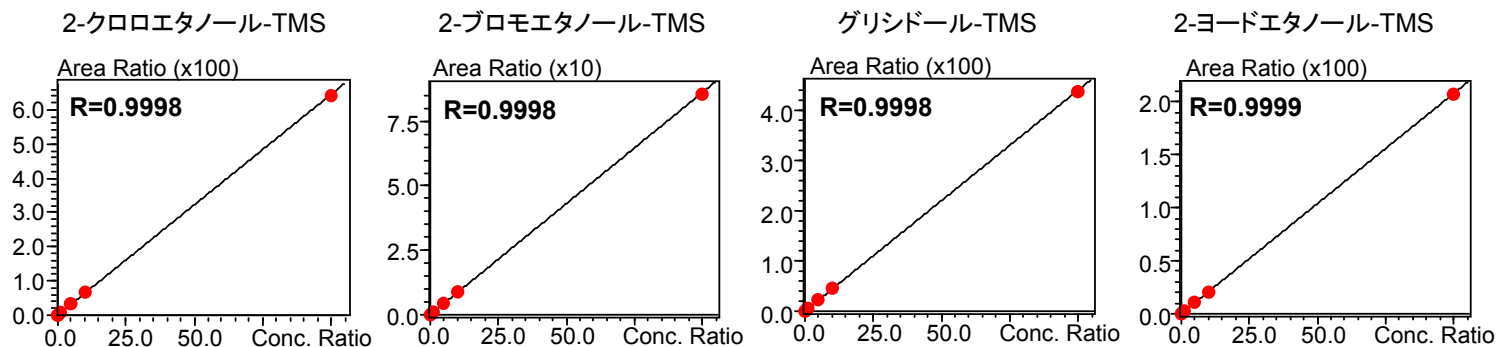


Fig. 3 ハロアルコール類とグリシドールの検量線

添加回収試験

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 1)。グリシドールの平均回収率は59.7%と若干悪かったですが、ハロアルコール類は84.2%以上でした。また、5回繰り返しの回収率再現性(%RSD)は4.3%以下と良好な結果が得られました。

Table 1 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		
2-クロロエタノール-TMS	94.6	89.0	89.1	87.0	91.6	90.2	3.2
2-ブロモエタノール-TMS	102.7	98.3	99.9	98.4	104.1	100.7	2.6
グリシドール-TMS	60.9	61.7	61.9	56.4	57.4	59.7	4.3
2-ヨードエタノール-TMS	84.1	85.3	82.7	82.5	86.4	84.2	2.0

参考文献

[1] Frank David, Karine Jacq, Pat Sandra, Andrew Baker and Matthew S. Klee: Analysis of potential genotoxic impurities in pharmaceuticals by two-dimensional gas chromatography with Deans switching and independent column temperature control using a low-thermal-mass oven module, Anal Bioanal Chem, 396, 1291-1300 (2010)

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.