

Application Data Sheet

No.90

GCMS

Gas Chromatograph Mass Spectrometry

医薬品残留溶媒試験における不純物の GC-MS分析

Analysis of Impurities for the Determination of Residual solvents in
Pharmaceuticals Using GC-MS

医薬品残留溶媒試験にはHS-GC-FID法が採用されていますが、試験で検出される不明ピーク(不純物)の確認にはGC-MSが有用です。

医薬品残留溶媒試験は、米国薬局方(USP) <467> がよく知られています。この方法では、内径0.53mmまたは0.32mm、長さ30mの分析カラムを使用し、線速度を35cm/sで分析することとされています。大口径カラムにてGC-FIDで分析されたクロマトグラム中の不明ピークをGC-MSで確認するには、両クロマトグラムにおける保持時間の近似が不可欠であり、GC-MSにて、線速度35cm/sを設定すれば、保持時間がおおよそ近似します。GC-MSにて、このような大口径カラムを用いて線速度35cm/sを設定した場合、流量が多くなり感度に影響を与えること、MS部の真空のために制御範囲を超えた入口圧(減圧領域)になってしまうこと等の理由で、所定の条件で分析できなくなります。

差動排気システムを有するGCMS-QP2010 Ultraは、真空性能が高く、GC-FIDと同じ0.53mmの分析カラムを用いた分析が可能です。カラム出口に最適な抵抗管を接続することでUSP467で規定されている線速度35cm/sを実現できます。

ここでは、Trap機能を有する島津ヘッドスペースサンプラHS-20TrapとGCMS-QP2010Ultraを用い、USP467 RESIDUAL SOLVENTSの「PROCEDURE A」に準じた分析カラムによる医薬品残留溶媒試験の不明ピークの分析例をご紹介します。

分析条件

分析条件をTable1に示します。

大口径カラムでの低い線速度制御を実現するために、カラム出口に抵抗管を接続しました。抵抗管の最適なサイズは、バックフラッシュ設定ソフトウェアを参考にして設定しました。

Table 1 分析条件

ヘッドスペースサンプラ	: HS-20Trap		
GC-MS	: GCMS-QP2010Ultra		
[HS-20]			
モード	: ループ(1 mL)		
バイアル保温	: 80 °C	保温時間	: 60 min
バイアル攪拌	: off		
バイアル加圧	: 75 kPa		
バイアル加圧時間	: 3.0 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	: 45 min	ニードルフラッシュ時間	: 45 min
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
[GC]			
カラム	: Rxi®-624sil MS 30 m x 0.53mm I.D., d.f. 3.0 µm + 抵抗管 0.82 m x 0.18 mm I.D. *1		
	: Rxi®-624sil MS 30 m x 0.32mm I.D., d.f. 1.8 µm + 抵抗管 1.45 m x 0.18 mm I.D.		
カラム温度	: 40 °C (20 min) - 10 °C/min - 240 °C (20 min)		
制御モード	: 圧力(He) 0.53 mm カラム : 25.0 kPa (20 min) - -0.8 kPa/min - 9.0 kPa (5 min)		
	: 0.32 mm カラム : 69.8 kPa (20min) - 3.0 kPa/min - 129.8 kPa (5 min)		
注入モード	: スプリット (スプリット比 5)		
[MS]			
イオン源温度	: 200 °C	インターフェース温度	: 250 °C
測定モード	: SCAN	SCAN範囲	: 29-250 m/z
イベント時間	: 0.2sec		
イオン化電圧	: 70 V		

*1 : 抵抗管(PN10046, 株式会社島津GLC)を最適化した長さに切断し、キャピラリーカラム用PRESS-TIGHT コネクタ(PN221-38102-91)で接続。抵抗管の長さは一例であり、分析カラムのロット等により変わる可能性があります。

(1) 内径0.53 mm x 30 m カラムでの分析例

内径0.53mm x 30m のカラムを用いてClass2 Residual Solvents Standard Solution (WATER-SOLUBLE ARTICLES) を測定した結果を、別途GC-FIDで測定した結果と比較したものをFig 1, 2に示しました。内径0.53mm x 30mのカラムでは、カラム出口が負の圧力となるため、Procedure Aで規定されている流量設定ができません。ここでは、内径0.18 mm x 82 mm の抵抗管をカラム出口に接続することで線速度をProcedure A で規定されている35 cm/s にして、GC-FID に近似したクロマトグラムパターンを得ることができました。このとき、GC-MS でのカラム流量は計算上4.86 mL/min となりますが、高い真空性能を有するGCMS-QP2010Ultraでは問題なく測定ができます。

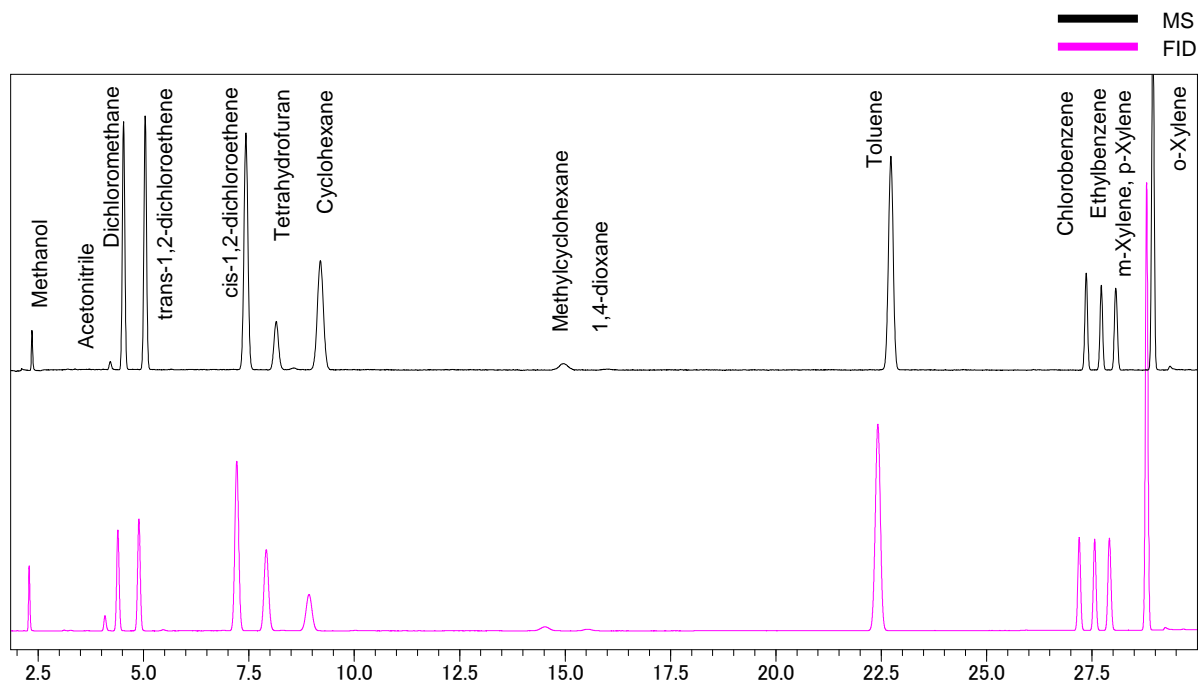


Fig. 1 クロマトグラム比較 (内径0.53mm, Class2A)

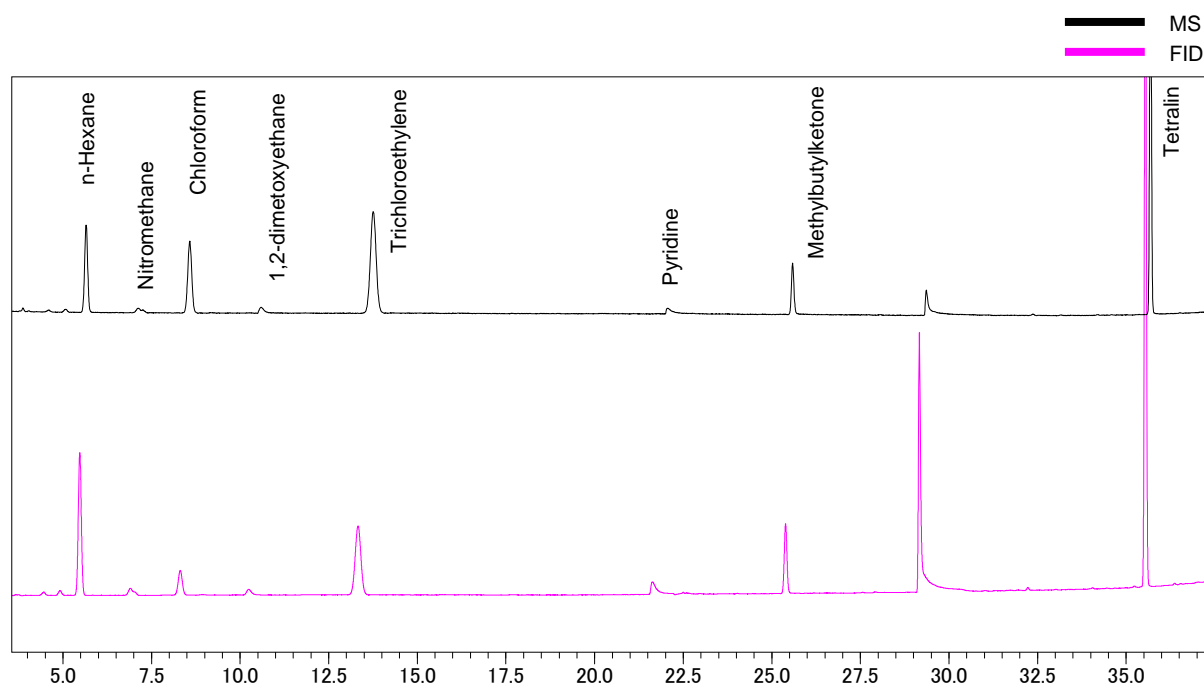


Fig. 2 クロマトグラム比較 (内径0.53mm, Class2B)

(2)内径0.32mm x 30m カラムでの分析例

内径0.32mm x 30m のカラムを用いてClass2 Residual Solvents Standard Solution (WATER-SOLUBLE ARTICLES) を測定した結果をFig 3, 4 に示しました。内径0.32mmのカラムの場合、線速度を40 cm/s以上に設定すればGC-MSで測定することができますが、規定の条件で測定したGC-FIDとは保持時間が大きく異なります。ここでは、内径0.18mm x 145mm の抵抗管をカラム出口に接続することで線速度をProcedure A で規定されている35 cm/s にして、GC-FID に近似したクロマトグラムパターンを得ることができました。

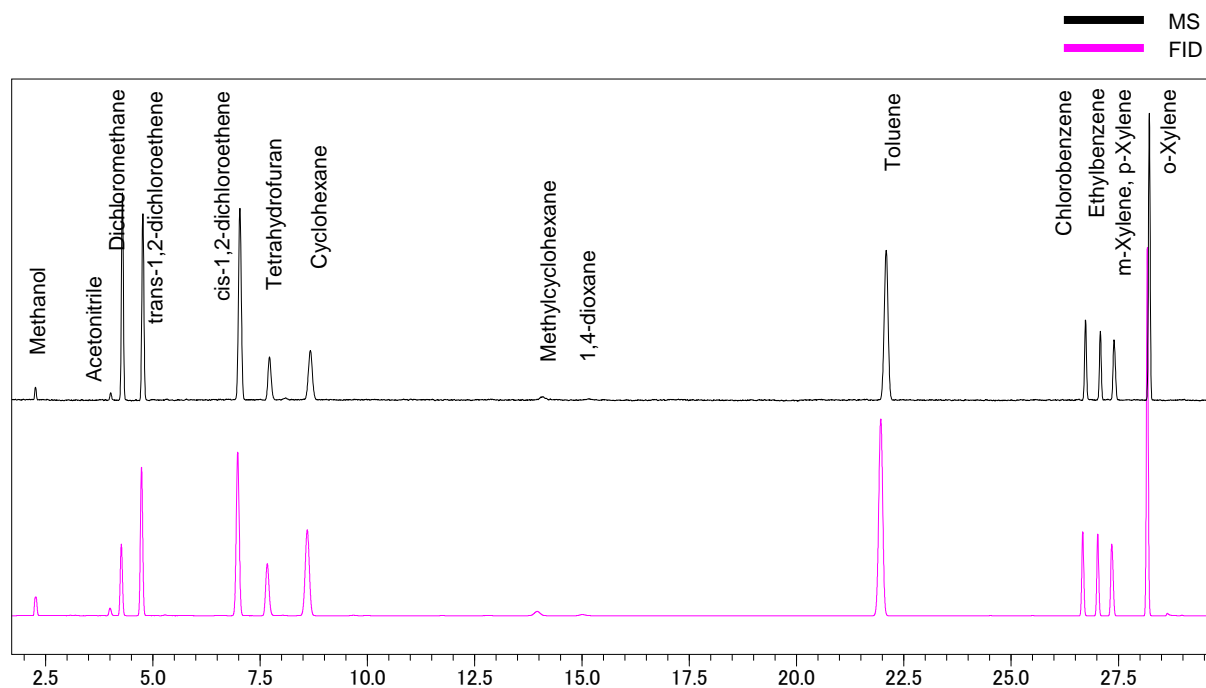


Fig. 3 クロマトグラム比較 (内径0.32mm, Class2A)

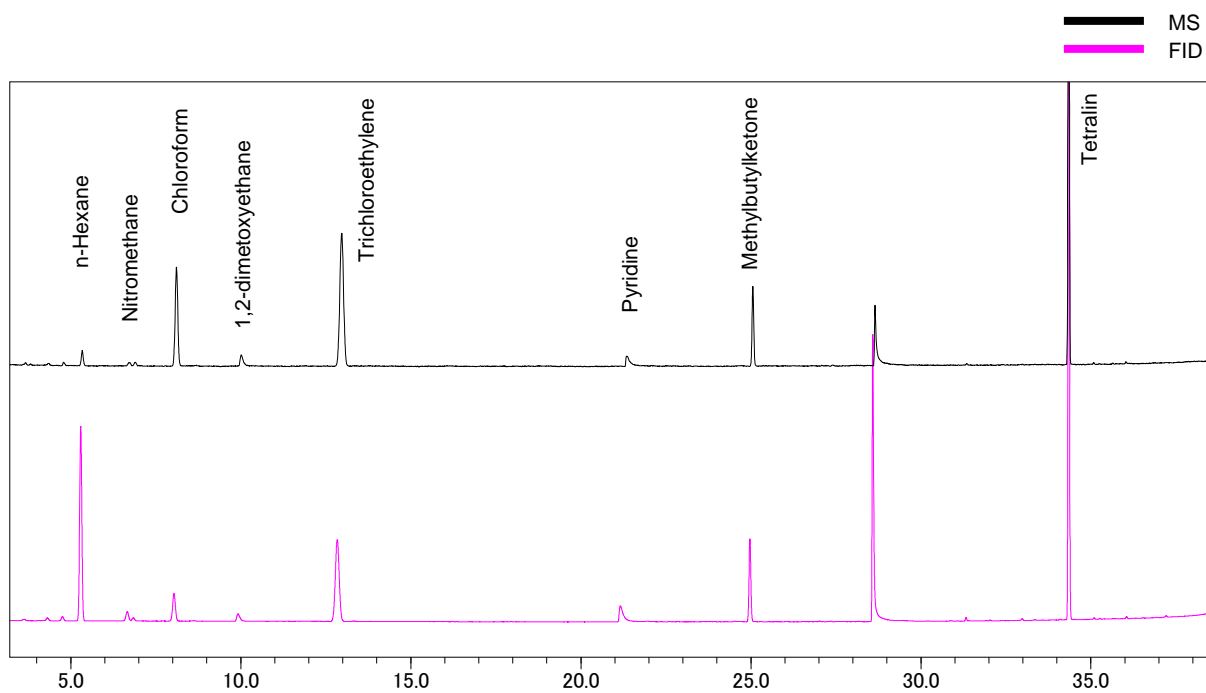


Fig. 4 クロマトグラム比較 (内径0.32mm, Class2B)

(3)不純物分析例

内径0.53mm x 30m のカラムによる市販医薬品原薬のTEST SOLUTION を測定した例をFig 5 に示しました。FID, MS ともに、Class 1, 2A, 2B の各Standard Solution に含まれていないピーク(①, ②)が確認されました。そのマスペクトルから、それぞれClass 3 の対象成分であるn-Butanol、Butylacetate と推定することができました。Trap(5回抽出)注入をした場合、ループのFID やGCMS 分析ではほとんど検出できなかったピークA も高感度に検出でき、Ethyl Acetate と同定することができました(Fig 6)。このように、HS-20 とGCMS-QP2010Ultra を医薬品残留溶媒試験に活用すると、不明ピークの分析が簡便になることがわかります。

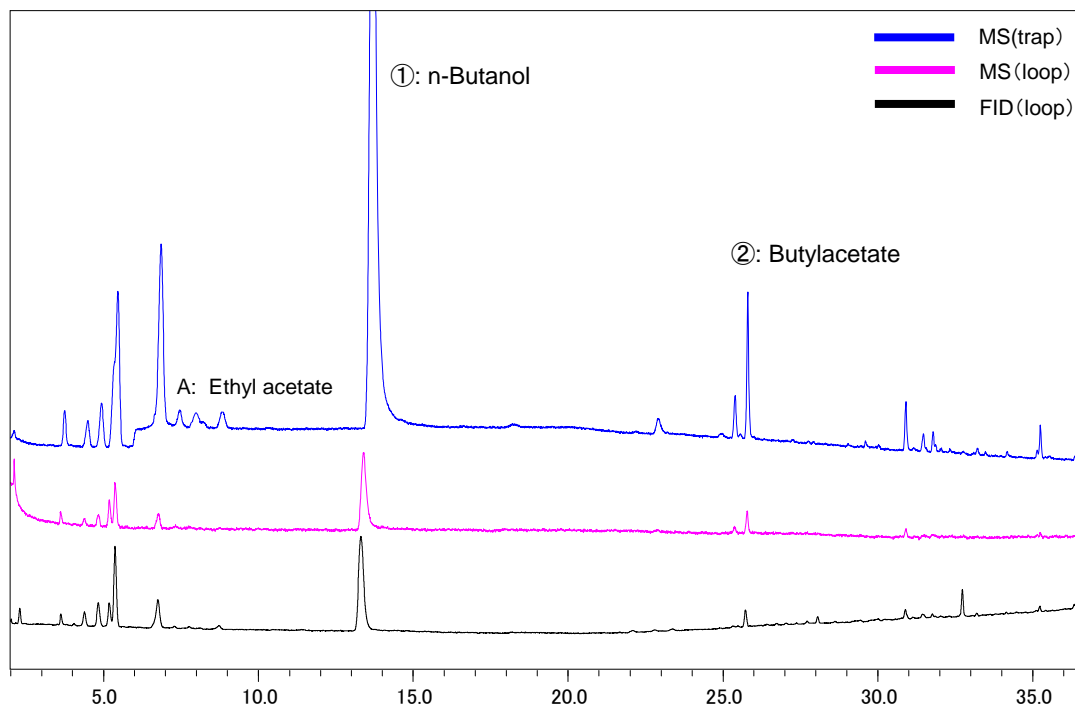


Fig. 5 Test Solution のクロマトグラム

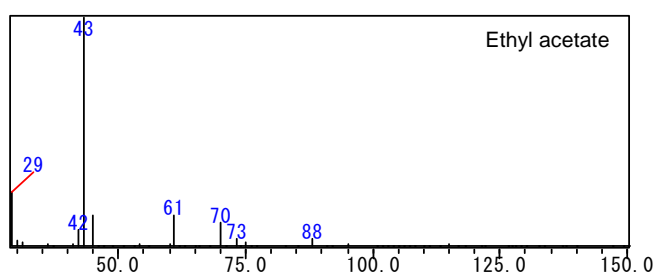


Fig. 6 ピークA のマスペクトル