

药物研发流程中残留溶剂分析的快速气相色谱方法

Hemant Kesarkar, Prashant Hase, Sanket Chiplunkar, Durvesh Sawant, Aseem Wagle, Rahul Dwivedi, Dheeraj Handique, Pratap Rasam, Jitendra Kelkar
岛津分析（印度）有限公司

06-SAIP-GC-037-CN

特点描述

- ◆ 该方法提供了药物研发行业所需的高通量，可在 8 分钟的短运行时间内分析多种溶剂。
- ◆ 主动时间管理功能使用户能够自动执行系统的启动、关闭和调节等功能。

■ 引言

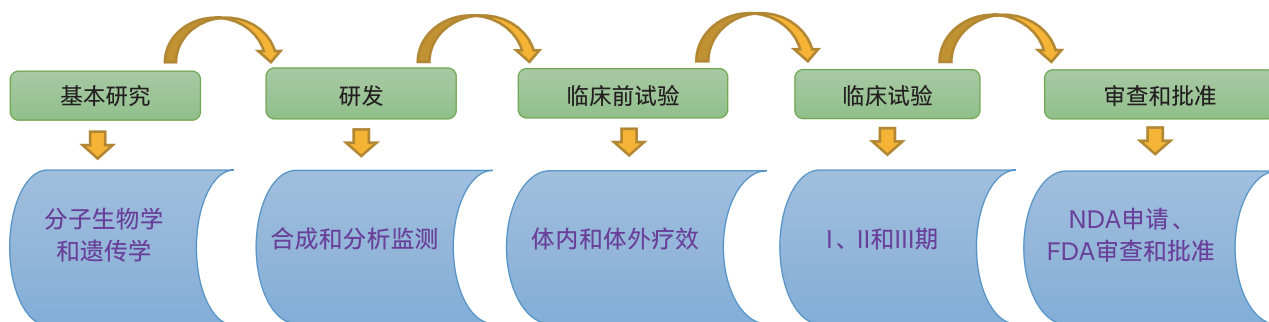


图 1 药物研发工作流程

概述：药物研发是发现潜在新药的过程。该过程包括目标识别，以识别潜在的分子，如与疾病有关的蛋白质或基因，并验证其治疗潜力。分步工作流程参见图 1。为了缓解日益增长的慢性病负担，需要开发新的有效治疗方法。因此，对药物研发实验室的需求日益增加，以减少新药开发的费用和时间。这些技术在降低运营成本的同时提供高吞吐量方面发挥着重要作用。

残留溶剂：药物中的残留溶剂定义为在原料药或辅料的生产过程中或在制剂的制备过程中使用或产生的有机挥发性化学物质，且在实际生产中未完全去除的溶剂。

残留溶剂分析用于确保药品不含生产过程中残留或产生的毒性显著的挥发性有机化合物。此外，这些溶剂可能会影响药物的疗效和降解，这取决于溶质 - 溶剂的相互作用。它们可能会改变化学反应的速率和机理。因此在药物产品的稳定中起着重要的作用。

根据 ICH 指南，在辅料、原料药和制剂的生产中应避免使用 I 类溶剂，除非在风险获益评估中有正当理由。在化学合成中应限制 II 类溶剂的使用，其可接受的限值范围为 50 ppm 至几千 ppm。III 类溶剂毒性较小，但需要量化。

快速气相色谱方法的要求：在为药物分子进行工艺开发时，多个反应的设计方式应使最终工艺具有成本效益和合理时间，从而提高生产率。此外，需要快速样品分析来监测所需产物的动力学和形成过程，以做出科学决策。因此快速气相色谱成为药物研发领域的重要技术。

Nexis GC-2030 - 完美的工具：

在为药物分子进行工艺开发时，多个反应的设计方式应使工艺成本低廉且时间合适，从而提高生产率。

连续运行气相色谱系统可能会导致高公用设施消耗，如载气、电力等。带有 LabSolutions 软件的 Nexis GC-2030 NX (图 2) 中的主动时间管理 (即自动启动和关闭功能) 将有助于通过最大限度地减少公用设施消耗来节省时间和分析成本。

岛津 Nexis GC-2030 仪器的独特功能，如快速柱温箱升温、高效 AFC 和 APC、高入口压力、所有流量控制模式 (流量、压力和线速度)、快速数据采集速率、检测器中较低的气体流量、灵敏的 FID 检测器，使其成为快速分析的完美工具。



图 2 Nexis™ GC-2030 NX 和 AOC™-20i

■ 实验

在方法开发过程中，在 N-甲基-2-吡咯烷酮中制备了 46 种溶剂的混合物，并将其进样到各种气相色谱柱中，如 Rtx-5、Rtx-1301 和 Rtx-624。在尺寸为 20 m × 0.18 mm × 1 μm 的 Rtx-624 色谱柱上观察到最佳的分离度和响应值。

此外，考虑到分类溶剂（苯除外）的 ICH Q3C^[1] 限值为 100%，非分类溶剂为 5000 ppm，线性范围制备为 10% 至 140%。在 100% 线性水平下评估精密度的。

■ 方法

色谱柱等方法详细信息。仪器和分析条件见表 1。

表 1 分析条件和方法参数

GC 系统	: Nexis GC-2030 和 AOC™-20i 自动进样器
色谱柱	: Rtx-624 20 m, 0.18 mm I.D., 1 μm df
进样量	: 0.2 μL
进样器温度	: 250°C
进样模式	: 分流
分流比	: 200
载气节省器	: ON
高压进样	: 100 kPa 持续 1 min
载气	: 氮气
流量控制模式	: 线速度
线速度	: 46.6 cm/sec
吹扫流量	: 3 mL/min
温度程序	: 42°C (1.5 min), 12°C/min 至 72°C (0.5 min), 80°C/min 至 240°C (0.4 min)。
检测器	: FID
检测器温度	: 250°C
稀释剂	: NMP (N-甲基-2-吡咯烷酮)

■ 线性溶液

所有溶剂的线性标准溶液按表 2 所述进行制备。每个水平进行进样 3 针，100% 水平进样 6 针以检查系统精密度的。

表 2 线性标准溶液制备

线性水平	线性储备溶液的体积 (mL)	最终稀释体积 (mL)	相对 ICH-Q3C 限值的浓度百分比 (%)
水平 1	0.10	10	10
水平 2	0.50	10	50
水平 3	0.75	10	75
水平 4	1.00	10	100
水平 5	1.40	10	140

* 所有溶剂的线性储备浓度为 ICHQ3C 指南中规定限值的 10 倍。

图 3 至图 8 描绘了代表性溶剂（如乙醛、叔丁基甲基醚、甲基环戊酮、庚烷、1-戊醇和乙苯）的校准曲线和水平 1 色谱图。

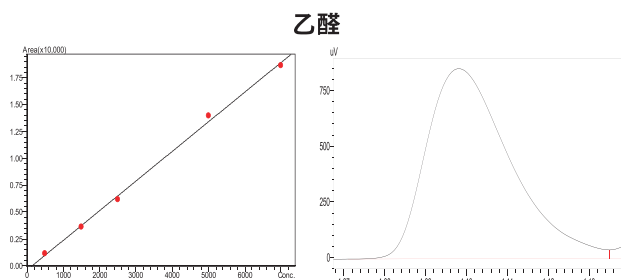


图 3 乙醛线性水平 1 溶液的校准曲线和参考色谱图

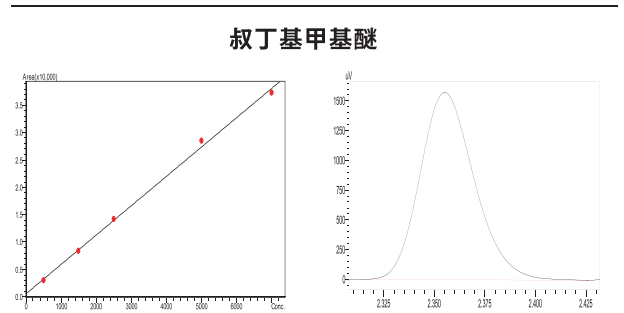


图 4 叔丁基甲醚线性水平 1 溶液的校准曲线和参考色谱图

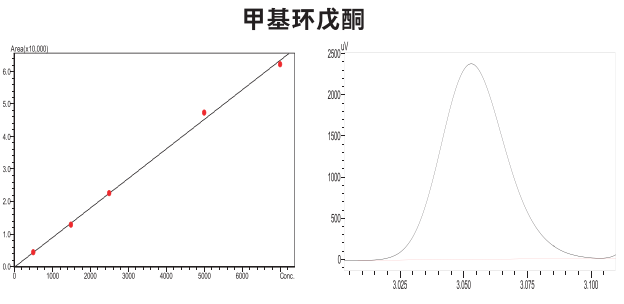


图 5 甲基环戊酮线性水平 1 溶液的校准曲线和参考色谱图

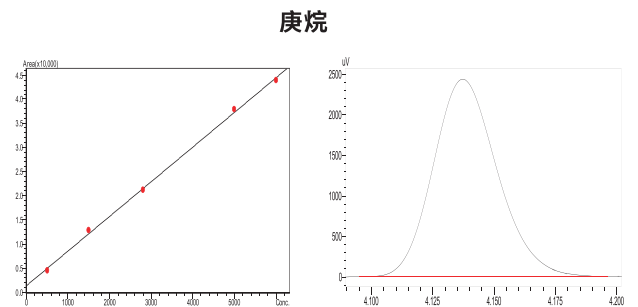


图 6 庚烷线性水平 1 溶液的校准曲线和参考色谱图

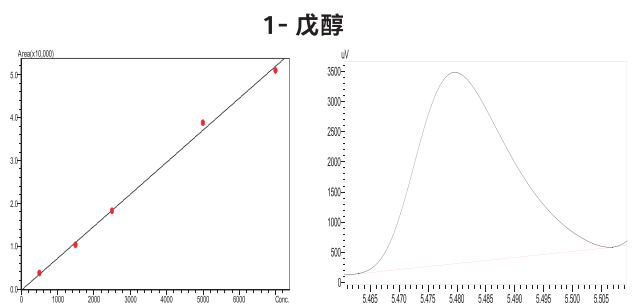


图 7 1-戊醇线性水平 1 溶液的校准曲线和参考色谱图

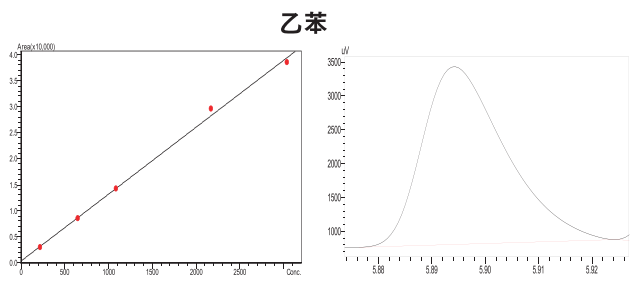


图 8 乙苯线性水平 1 溶液的校准曲线和参考色谱图

■ 结果

5 水平线性标准品进样，每个水平进样 3 针。通过进样 6 针并评估观察面积的 %RSD，在线性水平 4 下评估系统精密度。发现完全符合 ICH Q3C 中规定的可接受标准（即 NMT 15%）。

■ 结果（续）。

还评估了保留时间、分离度、相关系数、信噪比等的 %RSD。大多数溶剂分离良好。然而，少数溶剂显示临界分离，如表 4 所示。表 3 中总结了研究的结果。线性水平 4 溶液的参考色谱图如图 9 所示。

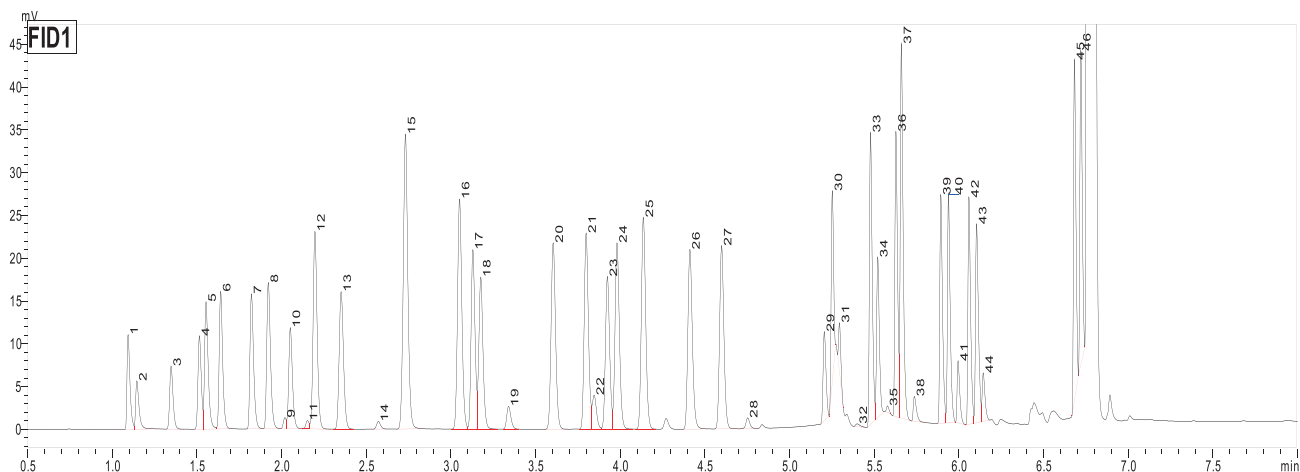


图 9 线性水平 4 标准品进样的参考色谱图。

表 3 总结结果

峰编号	溶剂名称	RT (min)	线性水平 4 浓度 (ppm)	线性范围 (ppm)	线性水平 4 下面积的 %RSD	线性水平 1 下的信噪比	分离度	相关系数
1	乙醛	1.1	5000	500-7000	3.3	47	--	0.997
2	甲醇	1.15	3000	300-4200	1.7	23	1.4	0.998
3	异戊烷	1.35	5000	500-7000	1.5	27	4.7	0.998
4	戊烷	1.52	5000	500-7000	1.8	42	4.2	0.998
5	乙醇	1.56	5000	500-7000	1.3	58	1.1	0.999
6	乙醚	1.64	5000	500-7000	1.4	67	1.9	0.998
7	丙酮	1.83	5000	500-7000	1.3	70	4.4	0.998
8	IPA	1.93	5000	500-7000	1.3	76	2.3	0.998
9	乙腈	2.03	410	41-574	1.9	6	0.6	0.998
10	乙酸甲酯	2.06	5000	500-7000	1.2	60	0.2	0.998
11	二氯甲烷	2.15	600	60-840	2.6	5	2.2	0.996
12	环戊烷	2.2	5000	500-7000	1.4	119	1	0.998
13	叔丁基甲基醚	2.36	5000	500-7000	1.4	87	3.3	0.998
14	己烷	2.57	290	29-406	2.2	5	4.6	0.998
15	1-丙醇	2.74	5000	500-7000	1.4	166	3.1	0.998
16	甲基环戊烷	3.05	5000	500-7000	1.4	132	6	0.998
17	甲乙酮	3.13	5000	500-7000	1.3	104	1.7	0.998
18	乙酸乙酯	3.18	5000	500-7000	1.5	86	1	0.997
19	THF	3.35	720	72-1008	1.2	14	3.4	0.998
20	环己烷	3.61	3880	388-5432	1.4	110	5.3	0.998
21	异丁醇	3.8	5000	500-7000	1.7	118	4	0.997
22	苯	3.85	500	50-700	1.6	23	0.8	0.997
23	乙酸异丙酯	3.93	5000	500-5000	1.3	99	1.3	0.999
24	甲基 THF	3.99	5000	500-5000	1.5	119	1.2	0.999
25	庚烷	4.14	5000	500-5000	1.5	135	3.2	0.999
26	1-丁醇	4.42	5000	500-5000	1.6	110	5.6	0.999
27	乙酸叔丁酯	4.6	5000	500-5000	1.5	121	3.7	0.999
28	1,4-二氧六环	4.76	380	38-400	2.8	7	3.5	0.998
29	环戊基甲醚	5.21	1500	150-2100	1.4	59	12.3	0.998
30	异戊醇	5.25	5000	500-5000	1.3	120	1.6	0.999
31	甲苯	5.3	890	89-1400	2.6	33	1.6	0.997
32	乙二醇	5.44	1860	186-868	9.6	10	4.5	0.959
33	1-戊醇	5.48	5000	500-7000	1.6	176	1.3	0.998

峰编号	溶剂名称	RT (min)	线性水平 4 浓度 (ppm)	线性范围 (ppm)	线性水平 4 下面积的 %RSD	线性水平 1 下的信噪比	分离度	相关系数
34	四氯乙烯	5.52	5000	500-7000	1.6	81	1.5	0.999
34	2-己酮	5.58	50	15-70	2.8	14	2	0.991
36	乙酸正丁酯	5.63	5000	500-7000	1.4	174	4	0.998
37	环戊酮	5.66	5000	500-7000	1.8	229	1.1	0.998
38	DMF	5.75	880	88-1232	1.4	12	2.6	0.998
39	乙苯	5.89	2170	217-3038	1.7	145	4.6	0.998
40	对二甲苯	5.94	2170	217-3038	1.6	144	1.5	0.997
41	4-庚酮	6.00	1000	100-1400	1.6	41	1.9	0.998
42	邻二甲苯	6.06	2170	217-3038	1.6	149	2.2	0.998
43	DMSO	6.12	5000	500-7000	1.6	87	1.7	0.998
44	DMAC	6.15	1090	109-1526	1.9	33	0.8	0.998
45	1-辛醇	6.69	5000	500-7000	2.9	218	16	0.998
46	苯甲醇	6.73	5000	500-7000	3.5	137	1.6	0.997

注：未归入 ICH Q3C 的溶剂被视为控制在 5000 ppm。

■ 关键溶剂对

在方法优化过程中，发现在快速气相色谱技术中有几个溶剂对对于分离至关重要。在关键溶剂对较近的洗脱溶剂不是目标分析物的条件下，可以实现这些溶剂对之间的分离。

在实际分析过程中，如果不包含所有溶剂，则可以提高这对溶剂之间的分离度。

表 4 关键溶剂对

溶剂对	分离度
乙腈和乙酸甲酯	0.2
异丁醇和苯	0.8
DMSO & DMAC	0.8

■ 系统适用性

参考 ICH Q2 (R2) [2] 设计实验。系统适用性标准适用于成品制剂的分析。然而，对于药物研发样品，这些标准有所放宽，以最大限度地提高样品处理量并缩短分析时间。

本次分析中观察到的系统适用性如下所述：

- 该方法分析的所有溶剂的相关系数均大于 0.99。
- 所有溶剂线性水平 4 的 6 针进样期间观察到的面积响应值的相对标准偏差低于 10%。
- 除了关键溶剂对之外，所有溶剂的分离度都在 1.0 至 6.0 之间。

■ 结论

■ 使用岛津 Nexis GC-2030 在极短的运行时间内以单一方法成功分析了药物研发过程中的 46 种常用溶剂。

■ Nexis GC-2030 具有快速柱温箱升温、高灵敏度 FID 检测器和主动时间管理软件功能等显著特点，是药物研发应用的完美工具。

■ 参考文献

1. ICH Q3C (R8): Guideline for residual solvents
2. ICH Q2 (R2): Guideline for analytical method validation

岛津应用云



Nexis 和 AOC 是岛津制作所在日本和其他国家 / 地区的商标。



岛津企业管理（中国）有限公司
岛津（香港）有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话：800-810-0439
400-650-0439

免责声明：

* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售；
* 本资料中的所有信息仅供参考，不予任何保证。
如有变动，恕不另行通知。

第一版发行日：2023 年 9 月