

药物残留溶剂试验中的杂质GC-MS分析

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

药物残留溶剂试验采用HS-GC-FID法，而对于在试验中检出的不明峰（杂质）的确认，使用GC-MS行之有效。

提到药物残留溶剂试验，人们比较熟悉美国药典（USP）<467>。此方法使用内径0.53mm或0.32mm、长30m的分析色谱柱，以线速度35cm/s进行分析。为了使用GC-MS确认使用大口径色谱柱进行GC-FID分析所获得的色谱图中的不明峰，非常重要的一点是两色谱图的保留时间必须近似。如果设置GC-MS的线速度为35cm/s，则保留时间大致近似。GC-MS上使用这样的大口径色谱柱，并设置线速度为35cm/s时，流量变大，影响灵敏度，并且，因为MS部的真空，产生了超过了控制范围的入口压（减压区域）等，由于上述原因，不能按规定的条件进行分析。

岛津GCMS-QP2010 Ultra拥有差动排气系统，真空性能好，可以使用与GC-FID相同的0.53mm分析色谱柱进行分析。通过在色谱柱出口连接合适的阻尼管，可以使用USP467所规定的线速度35cm/s进行分析。

本文介绍使用具有Trap功能的岛津顶空进样器HS-20Trap和GCMS-QP2010Ultra，以USP467RESIDUAL SOLVENTS的「PROCEDURE A」所规定的分析色谱柱分析药物残留溶剂试验中不明峰的实例。

分析条件

分析条件如Table1所示。

为了实现大口径色谱柱的低线速度控制，在色谱柱出口连接了阻尼管。参考反吹设置软件确定了最为适合的阻尼管尺寸。

Table 1 分析条件

顶空进样器	: HS-20Trap		
GC-MS	: GCMS-QP2010Ultra		
[HS-20]			
模式	: 环路 (1 mL)		
样品瓶保温	: 80 °C	保温时间	: 60 min
样品瓶搅拌	: off		
样品瓶加压	: 75 kPa		
样品瓶加压时间	: 3.0 min	加压平衡化时间	: 0.1 min
加载时间	: 0.5 min	加载平衡化时间	: 0.1 min
注入时间	: 45 min	Needle flash时间	: 45 min
样品流路温度:	150 °C	传输流路温度:	150 °C
[GC]			
色谱柱	: Rxi®-624sil MS 30 m x 0.53mm I.D. , d.f. 3.0 µm + 阻尼管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 + 阻尼管1.45 m x 0.18 mm I.D.		
色谱柱温度	: 40 °C (20 min) -10 °C/min-240 °C (20 min)		

控制模式 : 压力 (He) 0.53 mm 色谱柱: 25.0 kPa (20 min) — -0.8 kPa/min — 9.0 kPa (5 min)
 0.32 mm 色谱柱: 69.8 kPa (20min) — 3.0 kPa/min — 129.8 kPa (5 min)

进样模式 : 分流 (分流比 5)

[MS]

离子源温度 : 200 °C 接口温度 : 250 °C

测定模式 : SCAN SCAN范围 : 29—250 m/z

事件时间 : 0.2sec

离子电压 : 70 V

*1 : 将阻尼管 (PN10046, 株式会社岛津GLC) 截断为最适合的长度, 使用毛细管色谱柱用PRESS-TIGHT接头 (PN221-38102-91) 连接。阻尼管长度有可能由于分析色谱柱的批次而不同。

(1) 使用内径0.53 mm x 30 m 色谱柱的分析例

对使用内径0.53mm x 30m の色谱柱测定Class2 Residual Solvents Standard Solution (WATER-SOLUBLEARTICLES) 的结果与另外使用GC-FID进行测定的结果进行了比较, 如图1所示。使用内径0.53mm x30m的色谱柱时, 色谱柱出口压力为负压, 因此, 不能设置Procedure A所规定的流量。通过将内径0.18 mm x 82 mm的阻尼管连接在色谱柱出口上, 使线速度为Procedure A所规定的35cm/s, 这样获得了与GC-FID近似的色谱图模式, 此时, GC-MS的色谱柱流量虽然在计算上为4.86 mL/min, 但拥有高度真空性能的GCMS-QP2010Ultra, 可以毫无问题地进行测定。

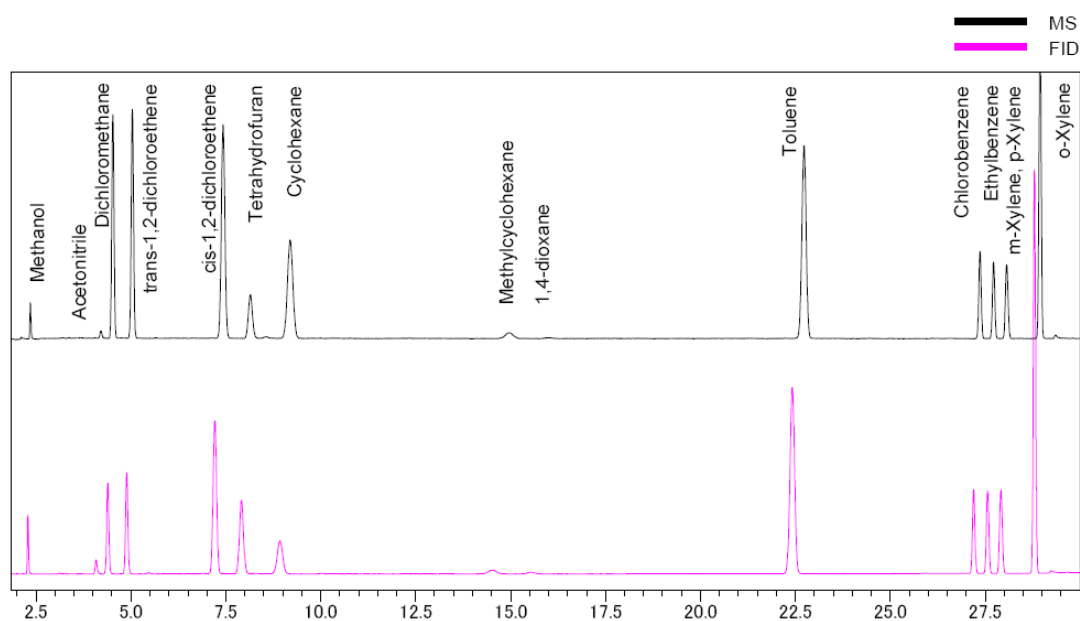


Fig. 1 色谱图比较 (内径 0.53mm, Class2A)

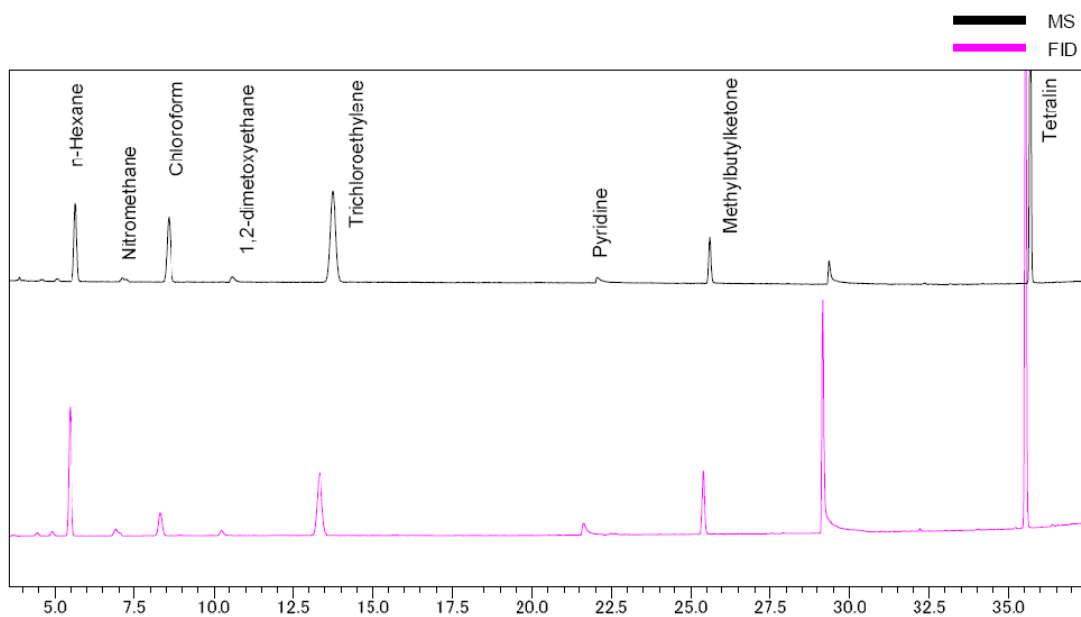


Fig. 2 色谱图比较 (内径 0.53mm, Class2B)

(2) 使用内径0.32mm x 30m 色谱柱的分析例

使用内径0.32mm x 30m的色谱柱测定Class2 Residual Solvents Standard Solution (WATER-SOLUBLEARTICLES) 的结果如图3, 4所示。使用内径0.32mm的色谱柱时, 如果将线速度设置在40 cm/s以上就可以进行GC-MS测定, 但保留时间与按规定条件进行测定的GC-FID的保留时间大不相同。通过将内径0.18mm x 145mm的阻尼管连接在色谱柱出口上, 使线速度为Procedure A所规定的35 cm/s, 这样获得了与GC-FID近似的色谱图模式。

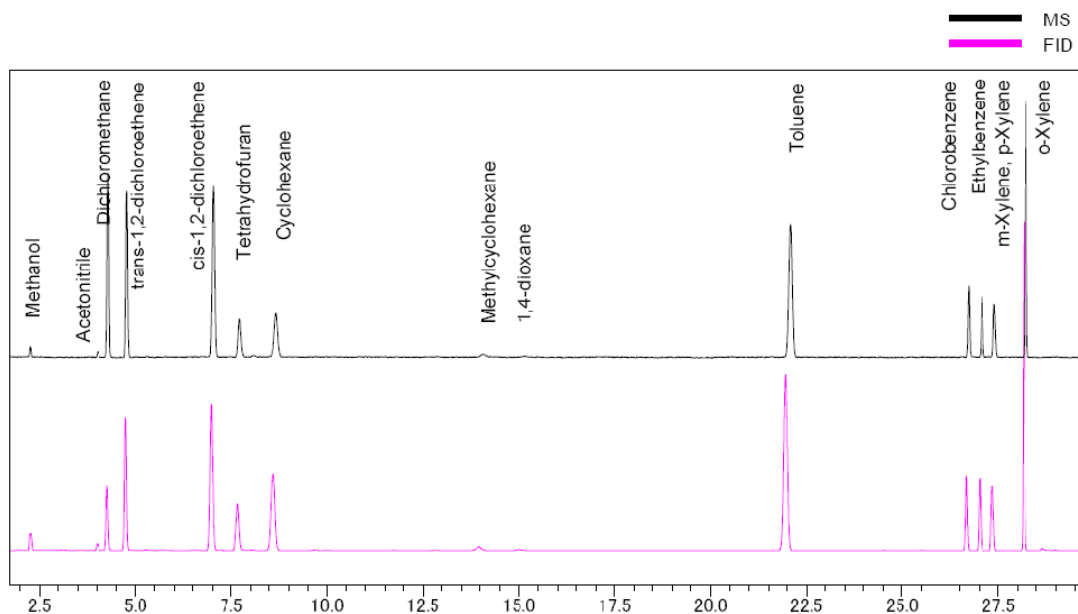


Fig. 3 色谱图比较 (内径 0.32mm, Class2A)

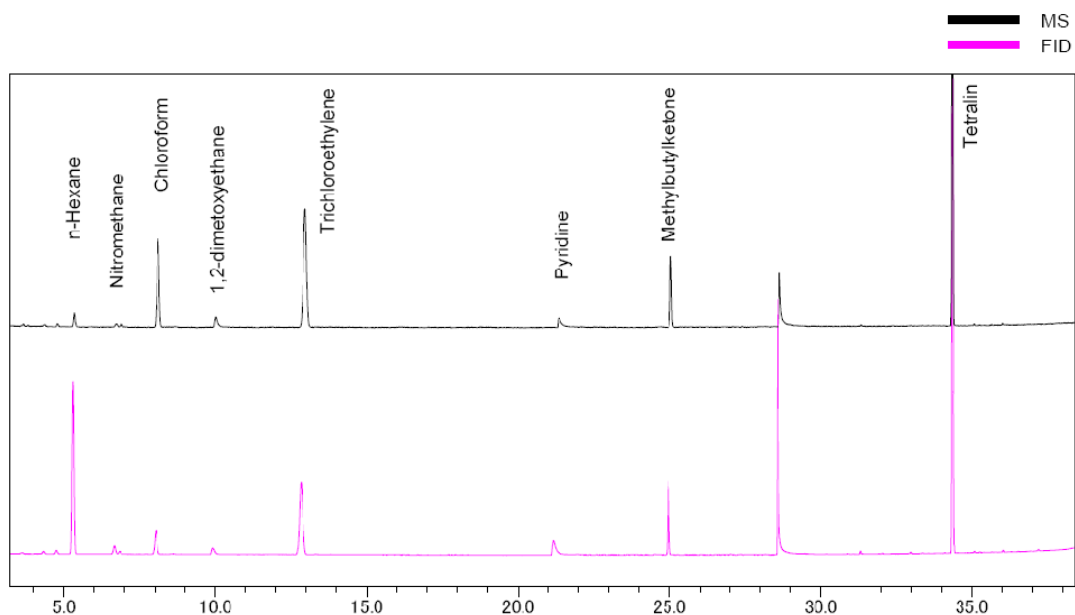


Fig. 4 色谱图比较 (内径 0.32mm, Class2B)

(3) 杂质分析例

使用内径0.53mm x 30m的色谱柱测定了市售原料药TEST SOLUTION, 如Fig 5所示。FID与MS都确认到了不含在Class 1、2A、2B的各Standard Solution 中的峰(①, ②)。根据其质谱图, 可推测分别是Class 3的对象成分n-Butanol、Butylacetate。进行Trap (5次提取) 进样时, 高灵敏度地检测出在环路FID或GCMS分析中几乎无法检出的峰A, 可鉴定为EthylAcetate (Fig 6)。可知, 在药物残留溶剂试验中应用HS-20与GCMS-QP2010Ultra, 使不明峰的分析变得简便易行。

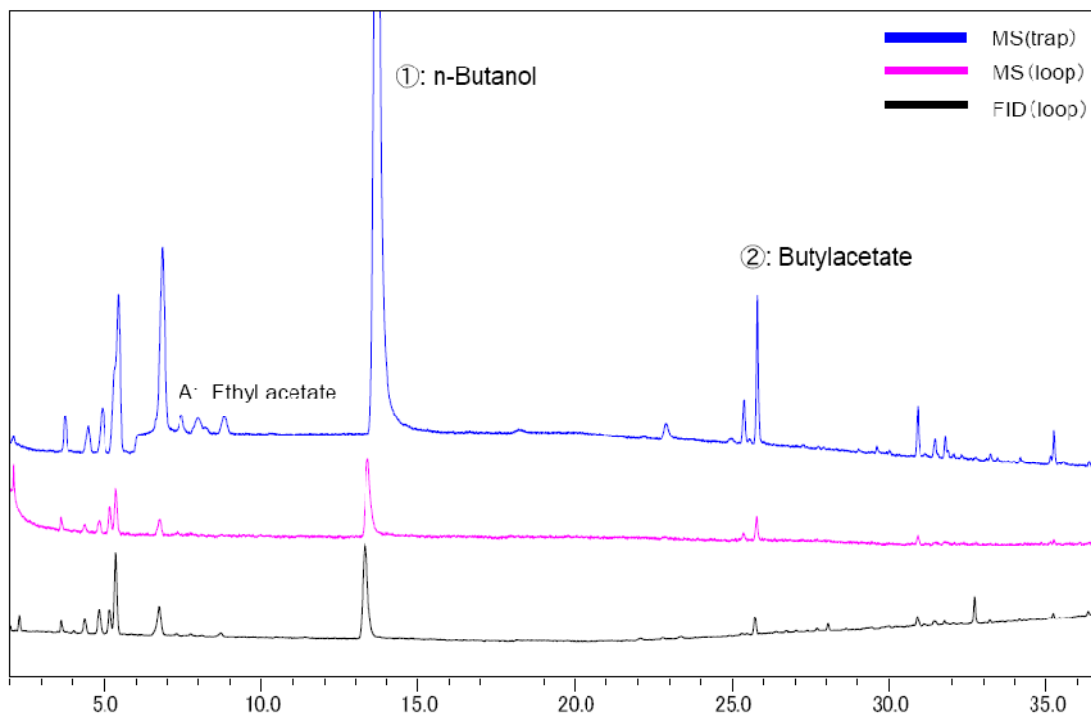


Fig. 5 Test Solution 的色谱图

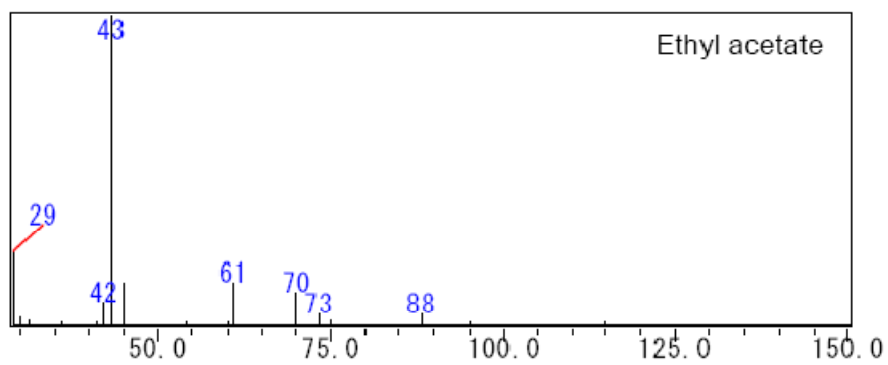


Fig. 6 峰A 的质谱图