



## ヘッドスペース GC/MS による USP<467>に基づいた 残留溶媒分析



### <要旨>

7697A ヘッドスペースサンプラ(HSS)と 7890B GC/5977A MSD を使用し、USP<467>メソッドに従った、残留溶媒の分析について検討を行いました。2 ウェイスプリッタを使用し、FID のデータと MS の Scan データの同時取り込みを行いました。その結果、感度、再現性が十分に確保できることを確認しました。

さらに、サンプルを分析した際に MS の Scan データがどこまで有効であるかについても評価しました。

**Key Words:** 7697A, 7890B GC, 5977A MSD, 残留溶媒, USP<467>, 2 ウェイスプリッタ

\* \* \* \* \*

### 1. はじめに

USP<467>では、クラス 1, 2 の残留溶媒について次の3つの手順で分析を進めます。

- A. ピークの同定、感度、再現性の確認
- B. 異なるカラムによる確認試験
- C. 定量試験

手順 A でサンプルから残留溶媒の濃度の高い検出が認められた場合、手順 B, C と進めることとなります。

しかしながら、これらの手順を進めるには、カラムの交換、標準試料の再調製といった実験手順をふむ必要があります。さらに、最終的にクラス 1, 2 の標準試料溶液に含まれていない溶媒を同定する事は FID シグナルだけでは極めて困難です。

このため、本アプリケーションノートでは FID と MS の同時取り込みを行い、FID シグナルで手順 A の分析を行い、サンプルを分析した際にどの程度、手順 B, C を行う必要があるかを検討しました。さらに、MS のスキャンデータがこれらの手順にどの程度効果的かを確認しました。

実験で使用した 2-ウェイスプリッタは非常に簡単に FID と MS に分岐する事ができ、さらにバックフラッシュも可能であるため、このような同時取り込みを行うシステムに非常に適しています。

### 2. 条件

#### サンプル調製

USP<467>の非水溶性試料用のサンプル調製方法に従い、希釈を行いました。以下にその概要を示します。

#### クラス 1 溶媒:

- A. 標準原液 1mL を 100mL のジメチルホルムアミド (DMF) で希釈。標準原液は USP Reference Standard Residual solvent mixture Class1 (Cat. No. 1601102) を使用。
- B. この溶液 1mL をさらに DMF100mL で希釈。
- C. この溶液 1mL を 10mL の DMF で希釈。
- D. 水 5mL を入れたバイアルに 1mL を加え、キャップを締める。

#### クラス 2A 溶媒

- A. 標準原液 1mL を 100mL の DMF で希釈。標準原液 (Cat. No. 1601281)
- B. 水 5mL を入れたバイアルに 1mL を加え、キャップを締める。

#### クラス 2B 溶媒

- A. 標準原液 0.5mL を 10mL の DMF で希釈。標準原液 (Cat. No. 1601292)
- B. 水 5mL を入れたバイアルに 1mL を加え、キャップを締める。

#### サンプル

- A. サンプル 0.5g を量り取り、DMF を加えて 10mL とする。
- B. 水 5mL を入れたバイアルに 1mL を加え、キャップを締める。

#### 分析条件

カラム: DB-Select 624UI for <467>  
(30m, 0.32mm, 1.8um) (P/N: 123-0334UI)



注入口温度: 150°C  
 ライナー: Ultra inert direct liner (P/N: 5190-4047)  
 注入: スプリット 5:1  
 キャリアガス: ヘリウム  
 オープン: 40°C(10min)-10°C/min-240°C(10min)  
 FID: 250°C (メーカーアップガス: 窒素)  
 イオン源: 280°C  
 四重極温度: 150°C  
 MS モード: Scan (m/z: 29-250)  
 FID と MS の分岐比: 1:1

### 7697A HSS

オープン: 80°C  
 ループ/バルブ: 85°C  
 トランスファライン: 120°C  
 バイアル平衡化時間: 20min  
 バイアル攪拌: 5  
 バイアル加圧: 10 psi  
 ループ最終圧力: 5 psi  
 ループサイズ: 1mL  
 バイアル加圧ガス: 窒素  
 バイアルサイズ: 10mL

### 3. 分析結果

図 1 にはクラス 1 標準溶液を分析したクロマトグラムを示しました。FID で最も感度が得にくい四塩化炭素も十分な S/N で検出が可能でした。Scan データにおいては、FID と比較し、四塩化炭素は感度が得やすい結果でした。

本条件で繰り返し再現性を算出した結果、Scan、FID ともに 5%以下 (%RSD, n=6) の結果が得られました。これらの結果は一般的に求められるクラス 1 標準溶液でのシステム適合性の要件を満たすものでした。図 2 にはクラス 2A 標準溶液、図 3 にはクラス 2B 標準溶液の分析結果を示しました。クラス 2A、2B はクラス 1 と比較し、濃度が高いものも多く、感度に余裕がある溶媒が多く含まれます。一方で、ニトロメタン、1,2-ジメトキシエタンといった溶媒は PDE(mg/day) 値が低く、標準溶液中の濃度も低い溶媒です。これらを FID シグナルだけで同定し、定性するのは非常に困難ですが、本システムでは MS スペクトルにより周辺の妨害ピークとの識別が容易であったため、容易に同定が可能でした。

- ① 1,1-ジクロロエテン
- ② 1,1,1-トリクロロエタン
- ③ 四塩化炭素
- ④ ベンゼン
- ⑤ 1,2-ジクロロエタン

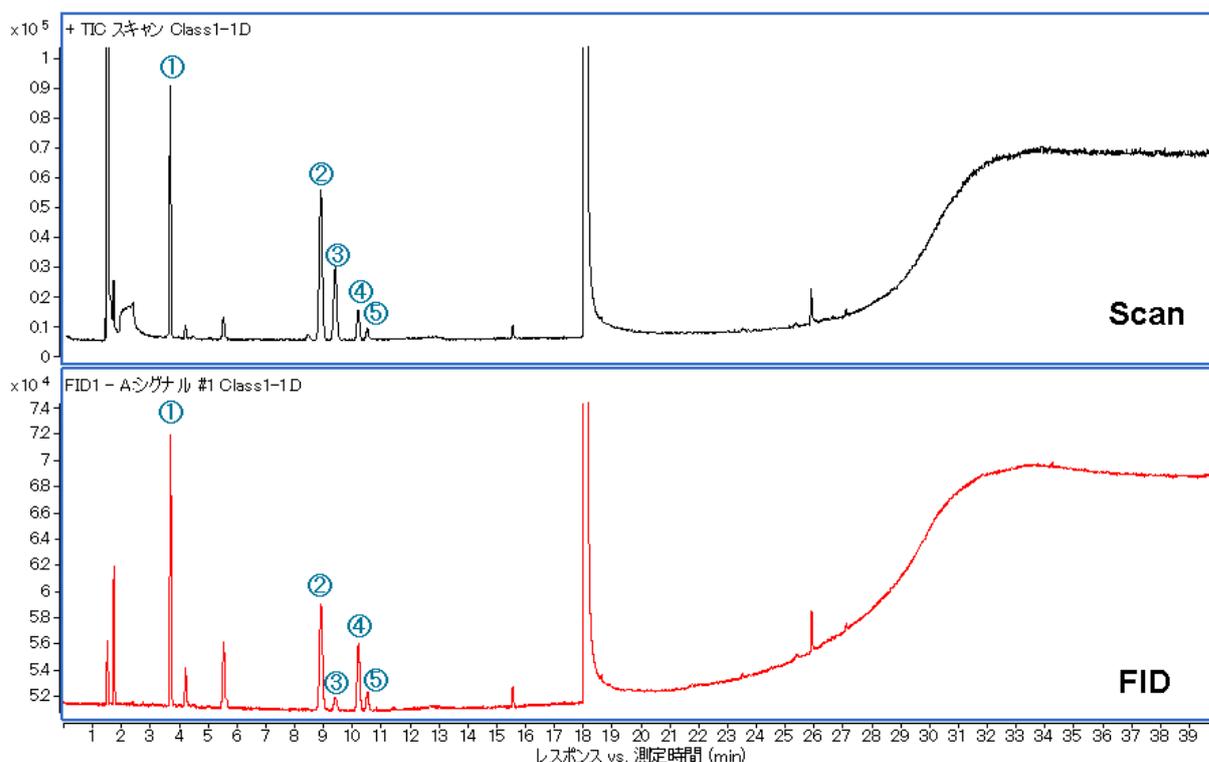


図 1. クラス 1 標準溶液のクロマトグラム。上図は Scan データ、下図は FID を示す。

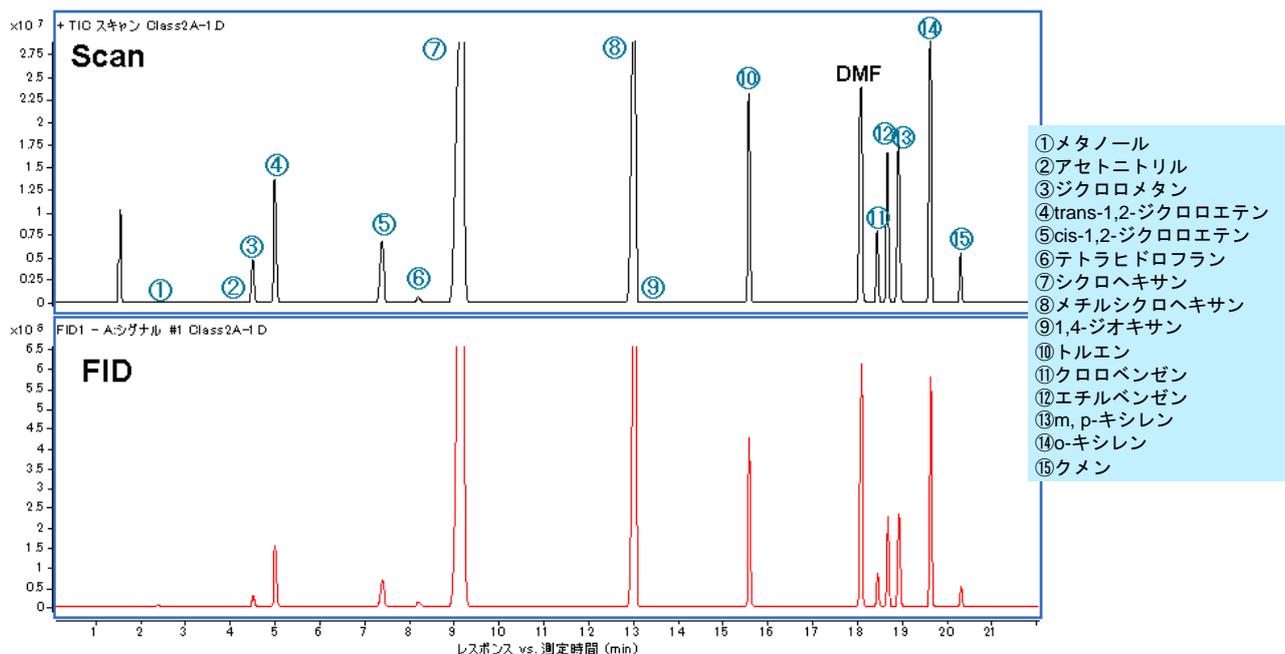


図 2. クラス 2A 標準溶液のクロマトグラム。上図は Scan データ、下図は FID を示す。

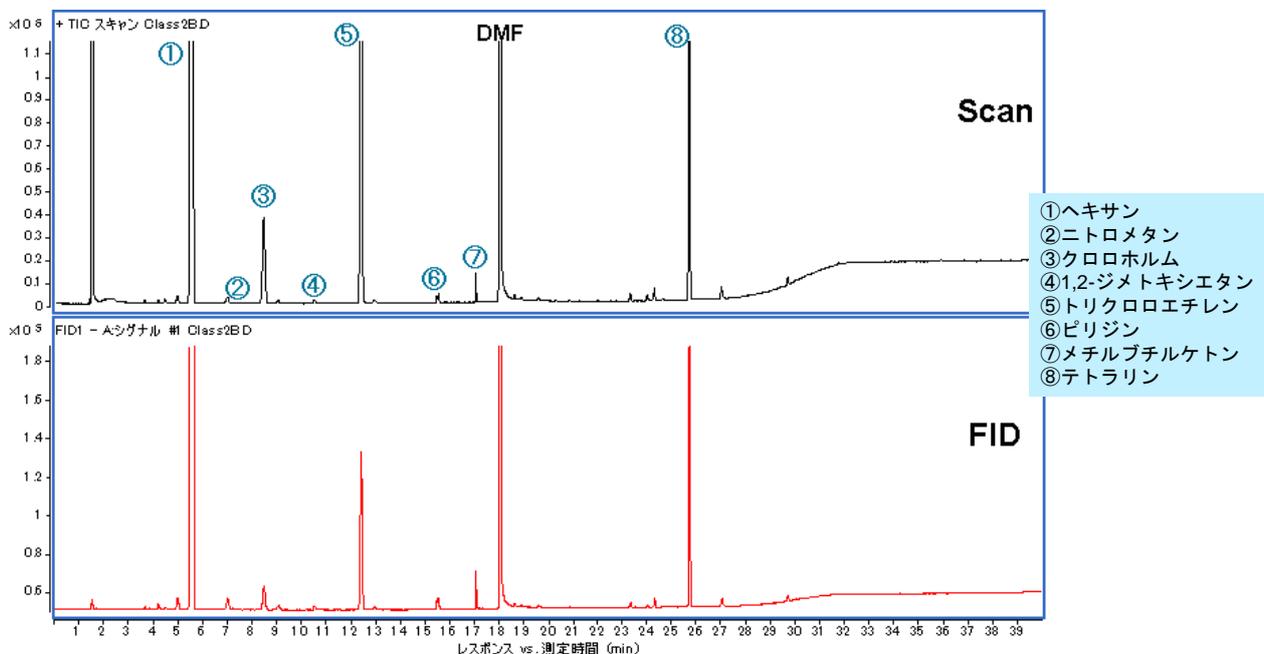


図 3. クラス 2B 標準溶液のクロマトグラム。上図は Scan データ、下図は FID を示す。

図 4 にはクラス 1, 2A, 2B の標準溶液と一般的な製剤 1, 2 の分析結果を示しました。すべて FID の結果です。製剤 1, 2 からはいくつかの同定できないピークが検出されました。これら通常の FID 分析では同定に至るのは非常に困難ですが、本システムでは Scan データも同時に取得しているため、MS スペクトルより容易に同定が可能でした。製剤 1 から同定された溶媒は酢酸エチルとヘプタンであり、ともにクラス 3 の溶媒でした。

いくつかの製剤では、FID シグナルだけでは、クラス 1 やクラス 2A の溶媒として誤同定が懸念されるケースが

ありました。図 5 には 1,1-ジクロロエテンと、製剤 3 から検出された、アセトンのピークを示します。各ピークのリテンションタイムの違いは約 0.1 分で非常に近いピークです。このようにピークの検出や基準値を超えるピークの検出があった場合、USP<467>では手順 B に従い、WAX カラムで分離を変えて、再検査する必要があります。

この手順に従うと検査が終了するまでにさらに 1-2 日が必要となります。一方で本システムでは MS スペクトルにより、クラス 1 溶媒の検出を否定することが可能でした。



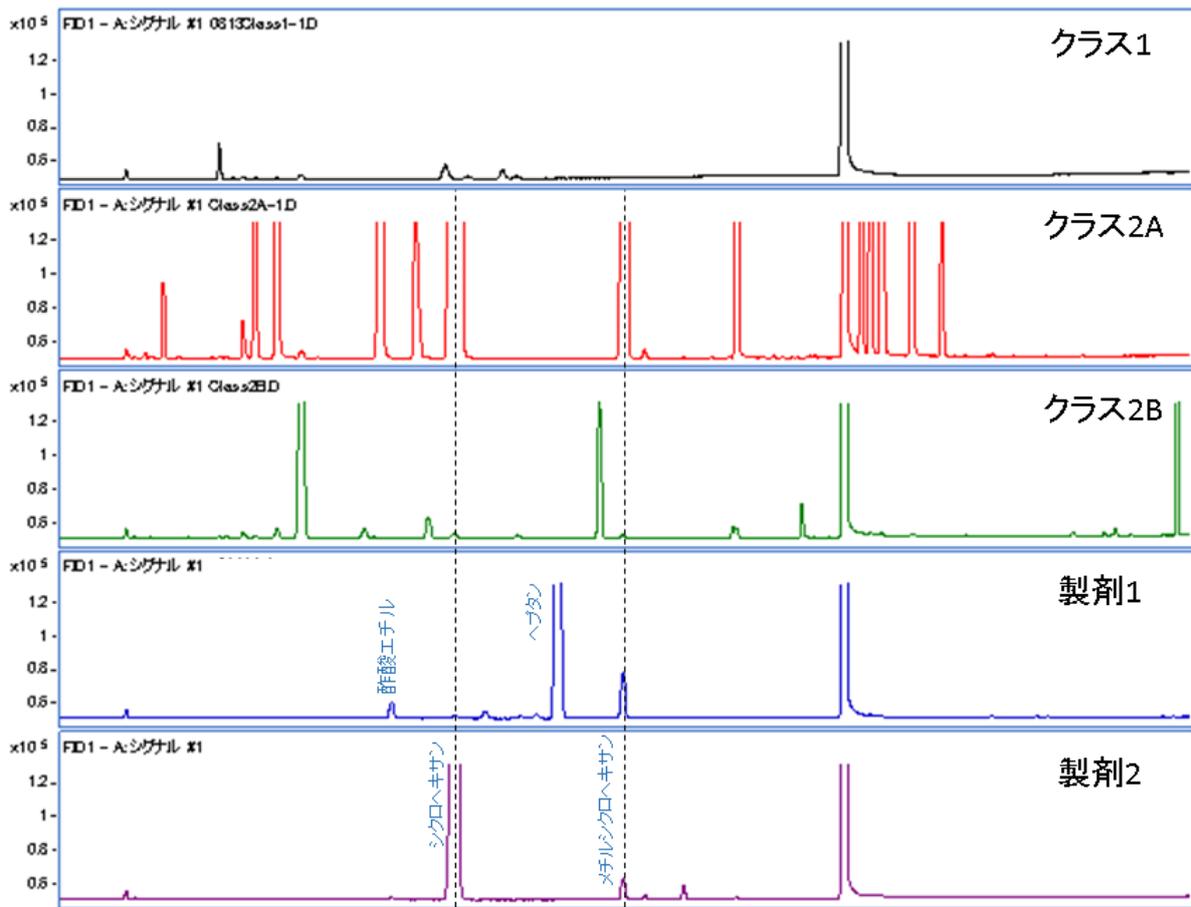


図 4. クラス 1, 2A, 2B 標準溶液、及び製剤 1, 2 の FID クロマトグラム。

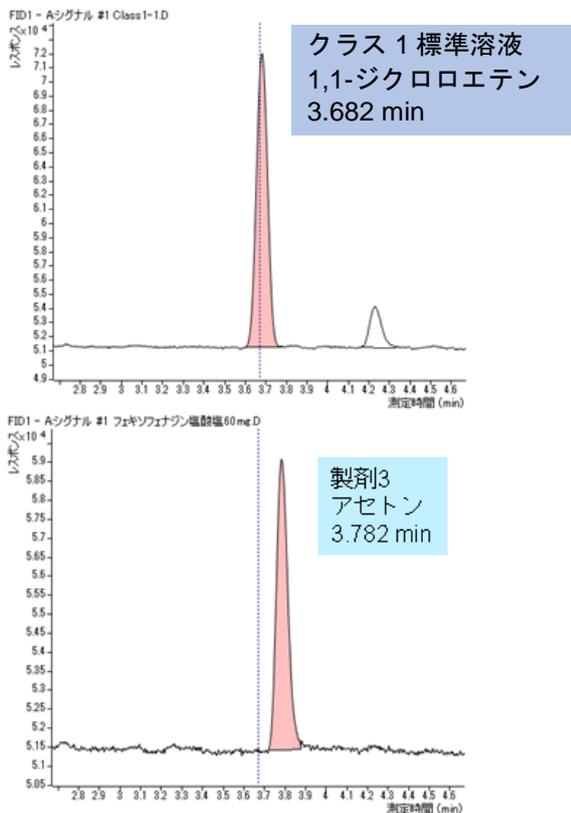


図 5. 1,1-ジクロロエテンと、アセトンのピークのリテンションタイムの比較

### まとめ

本アプリケーションノートでは FID と MS の同時取り込みを行いました。USP<467>の手順に従い、標準溶液の調製、分析を行い、十分な感度、再現性が得られることが確認できました。

また、MS のスペクトル情報により、標準溶液中でも濃度の低い溶媒の同定が簡単に行う事が可能でした。さらに製剤中から検出されたクラス 3 溶媒の同定も容易でした。

このような、ピークの同定だけではなく、クラス 1, 2 溶媒とリテンションタイムが近接している溶媒が検出された場合も MS スペクトルの情報より、誤判定を防止する事が可能でした。

### 【GC-MS-201509AZ-001】

アジレントは、本文書に誤りが発見された場合、また、本文書の使用により付随的または間接的に生じる障害について一切免責とさせていただきます。また、本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更することがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社  
〒192-8510 東京都八王子市高倉町 9-1  
www.agilent.com/chem/jp

