

藥品殘留溶劑檢驗方法之建立與開發研究

洪維胤 岳宗漢 林美智 陳玉盆 周秀冠 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

藥品中殘留溶劑為藥物或賦形劑製造或使用過程中，或藥物製劑生產過程中殘存的有機揮發性物質。由於殘留溶劑無治療用途，因此應盡可能除去，以符合藥物、賦形劑和產品規格要求、GMP或其他品質標準。本計畫擬利用頂空氣相層析質譜法(Headspace gas chromatography mass spectrometry, HS-GC/MS)針對美國藥典殘留溶劑Class 1、Class 2A及Class 2B中 23種化合物，並以限量規範為偵測極限LOD，期建立一個快速定性分析方法。GC/MS分析條件如下：層析管柱使用VF-624 capillary column，以升溫模式及選擇性離子監測模式(Selective Ion Monitoring, SIM)分析待測物，於18分鐘內完成Class 1、2A分析。研究結果與USP之氣相火焰離子偵測法(Gas chromatography-flame ionization detector, GC-FID)相比較，若特定殘留溶劑參照USP方法執行，未能有理想之感度，可參考本方法。

關鍵詞：殘留溶劑、頂空氣相層析質譜儀

前 言

藥物中的殘留溶劑係指在原料藥或賦形劑的生產中，以及在製劑過程中使用或產生的，加入溶劑起初目的是為提升產率、增加結晶型或增加藥物溶解度，最後製程卻未能完全去除的有機溶劑。根據國際化學品安全性綱要、美國環境保護機構、世界衛生組織等一些國際組織的研究結果，由於很多有機溶劑對環境、人體都有一定的危害，因此為保障藥物的用藥安全，控制殘留溶劑產品品質，需要進行有機溶劑殘留量的研究和監控。

有關藥品中殘留溶劑越來越受到重視，相同產品可能因使用不同製程，而使用不同溶劑，鑒於溶劑品項極多，本計畫先參考美國藥典委員會(以下簡稱USP)第38版通則(General

Chapter)第467章<Residual Solvent>所記載之殘留溶劑品項⁽¹⁾，選擇方法開發之標的物。該章節將溶劑依據毒性、危害性及致畸性或環境危害性所分成 Class 1、Class 2及Class 3。Class 1係指需避免之溶劑(Solvents to be avoided)，包括 Benzene等 5 種，Class 2指需訂限量範圍之溶劑(Solvents to be limited)，包括 Acetonitrile等28種溶媒，下分成Class 2A、Class 2B 及 Class 2C 三組。而Class 3則是屬於低風險毒性之溶劑(Solvents with low toxic potential)，包括acetic acid等26種溶劑，至於尚無毒理資料溶劑如1,1-Diethoxypropane、hexane、Isooctane、1,1-Dimethoxymethane、2,2-Dimethoxypropane、Methyl isopropyl ketone、Methyltetrahydrofuran、Trichloroacetic acid、Isopropyl ether 及 Trifluoroacetic acid等

表一、美國藥典第38版(2015年)Class 1殘留溶劑⁽¹⁾

溶劑名稱(Solvent)	限量濃度(Concentration Limit, ppm)	影響(Concerns)
Benzene	2	Carcinogen
Carbon Tetrachloride	4	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5	Toxic
1,1-Dichloroethene	8	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500	Environmental Hazard

10種。表一列出Class 1殘留溶劑名稱、限量濃度及影響(Concerns)，表二列出Class 2殘留溶劑名稱、每日允許暴露量(Permitted Daily Exposure)及限量濃度。

美國藥典第38版通則<467>對於殘留溶劑Class 1及Class 2檢測，以程序(Procedure)A、B及C分階段執行。程序A、B及C，均以頂空進樣氣相層析法搭配火焰離子檢測，程序A及B則分別使用不同材質層析管柱及升溫條件，程序C雖與程序A使用相同材質之層析管柱及升溫條件，然頂空操作略有不同。該藥典中規定當尚未確認何種溶劑殘留於藥物中，先以程序A檢測殘留溶劑，比較藥物中殘留之溶劑與標準品溶劑之波峯面積，若前者較高，則進入程序B，亦比較藥物中殘留之溶劑與標準品溶劑之波峯面積，若前者較高，則進入程序C定量。對於已知存在之殘留溶劑，則以程序C定量。本研究主要針對毒性較大、對環境危害較嚴重的Class 1、Class 2開發高效能廣篩分析方法，再與USP方法做比較。希所建立之方法能與USP方法截長補短，以作為檢測殘留溶劑的參考方法，以應用於藥品品質監測，進而維護國人健康。

材料與方法

一、材料

(一)試劑與材料

1. 試劑與試藥：Dimethyl sulfoxide

(DMSO)及pure water均購自德國 E. Merck公司分析級試藥。

- 標準品：Class 1：Benzene、Carbon Tetrachloride、1,2-Dichloroethane、1,1-Dichloroethene、1,1,1-Trichloroethane，Class 2：Acetonitrile、Chlorobenzene、Chloroform、Cumene、Cyclohexane、1,2-Dichloroethene、1,2-Dimethoxyethane、N,N-Dimethylacetamide、N,N-Dimethylformamide、1,4-Dioxane、2-Ethoxyethanol、Ethylene glycol、Formamide、Hexane、Methanol、2-Methoxyethanol、Methylbutylketone、Methylcyclohexane、Methylene chloride、N-Methylpyrrolidone、Nitromethane、Pyridine、Sulfolane、Tetrahydrofuran、Tetralin、Toluene、Trichloroethylene、Xylene均購自 U.S. Pharmacopeial Convention 標準品級試藥。

(二)儀器設備

- 氣相層析質譜儀系統(7689A Headspace Sampler、7890B Gas Chromatograph、7000C Triple Quadrupole及GC column VF-624, 30 m × 0.25 mm i.d., 1.4 μm film thickness, Agilent Technologies, USA)
- 超音波震盪器(TP 680DH, Elma, Singen,

表二、美國藥典第 38 版(2015年)Class 2殘留溶劑⁽¹⁾

溶劑名稱 (Solvent)	每日允許暴露量 (Permitted Daily Exposure, mg/day)	限量濃度 (Concentration Limit, ppm)
Acetonitrile	4.1	410
Chlorobenzene	3.6	360
Chloroform	0.6	60
Cumene	0.7	70
Cyclohexane	38.8	3880
1,2-Dichloroethene	18.7	1870
1,2-Dimethoxyethane	1.0	100
N,N-Dimethylacetamide	10.9	1090
N,N-Dimethylformamide	8.8	880
1,4-Dioxane	3.8	380
2-Ethoxyethanol	1.6	160
Ethylene glycol	6.2	620
Formamide	2.2	220
Hexane	2.9	290
Methanol	30.0	3000
2-Methoxyethanol	0.5	50
Methylbutylketone	0.5	50
Methylcyclohexane	11.8	1180
Methylene chloride	6.0	600
N-Methylpyrrolidone	5.3	530
Nitromethane	0.5	50
Pyridine	2.0	200
Sulfolane	1.6	160
Tetrahydrofuran	7.2	720
Tetralin	1.0	100
Toluene	8.9	890
Trichloroethylene	0.8	80
Xylene	21.7	2170
Class 2A	Class 2B	Class 2C
Acetonitrile	Chloroform	N,N-Dimethylacetamide
Chlorobenzene	1,2-Dimethoxyethane	N,N-Dimethylformamide
Cumene	Hexane	2-Ethoxyethanol
Cyclohexane	Methylbutylketone	Ethylene glycol
1,2-Dichloroethene	Nitromethane	Formamide
Methylene chloride	Pyridine	2-Methoxyethanol
1,4-Dioxane	Tetralin	N-Methylpyrrolidone
Methanol	Trichloroethylene	Sulfolane
Methylcyclohexane		
Tetrahydrofuran		
Toluene		
Xylene		

Germany)

3. 混合震盪機(Vortex Genie 2, Scientific Industries, USA)
4. 低溫冷凍櫃(Thermo Electron Corporation, Auchtermuchty, UK)

(三)標準品及試藥溶液之配製

1. 標準品工作溶液

各取1 mL之Class 1、Class 2A、Class 2B、Class 2C標準品溶液置於10 mL定量瓶中，以水稀釋10倍作為標準品工作溶液，置於4°C冰箱儲存備用。

2. 內部標準品工作溶液

各取100 µg之Methylene chloride-d₂、Chloroform-d、Pyridine-d₅、o-Xylene-d₁₀同位素內標準品儲備溶液置於10 mL定量瓶中，以水稀釋成10 µg/mL之內部標準品工作溶液，置於4°C冰箱儲存備用。

二、實驗方法

(一)頂空進樣氣相層析質譜分析方法建立⁽²⁻⁷⁾

本研究使用氣相層析質譜儀執行殘留溶劑之分析，最佳化分析條件之建立，包括頂空進樣條件、氣相層析注入口溫度、偵測器溫度、烘箱升溫梯度及攜帶氣體流速等影響因子，經評估分析後選擇最適化之氣相層析質譜分析條件。

(二)定性、定量離子之選擇

離子源採用電子撞擊游離法(Electron impact, EI)，以全離子掃描方式(Full Scan Mode)掃描方式，取得全離子質譜圖，由全離子掃描質譜選擇其中較適當之碎裂離子，進一步使用選擇離子掃描方式(selected ion monitoring mode, SIM Mode)進行評估，選擇感度最強之一個碎裂離子作為定量離子，相關性最好之二-三個碎裂離子作為定性離子。所選擇的碎裂離子需進行離子交互貢獻之評估，同位素內部

標準品的物理性質、化學特性和質譜碎片情形皆與待測物物相近，在一般GC升溫模式下，待測物與其同位素內部標準品之層析峰並未完全分離，因此在定性離子及定量離子之選擇上，應選擇對於分析物與同位素內部標準品之間具穩定且交互貢獻(Cross-contribution)最小之離子⁽⁸⁾。在確認分析時，待測物則必須至少有三個不受同位素內部標準干擾的離子，以提供兩對離子強度比值作為定量及定性監測之用。

(三)樣品前處理

為避免樣品因在前處理造成待測物(溶劑)之損失，本研究在樣品之前處理採用與USP類似之直接稀釋法^(1,9)。即秤取樣品250 mg於25 mL定量瓶內，以水稀釋至刻度為測試儲備溶液(Test Stock Solution)，再取測試儲備溶液5 mL置於頂空進樣瓶內，加入1 mL純水，最後加入10 µL同位素內部標準品工作溶液，作為上機溶液。

(四)分析方法之確效評估

1. 專一性(specificity)

未添加各分析物標準品之水溶液，經檢測後，其層析圖在各分析物之滯留時間附近，基線(baseline)應為平坦且無其他層析峰干擾。

2. 檢量線建立

檢量線的建立是定量分析重要的依據，其線性範圍應能涵蓋分析物濃度範圍，線性相關係數 r^2 值最好大於0.995。取定量標準品工作溶液，以純水稀釋，使其濃度分別為USP閾值的50、100、150、200及400%，再加入內部標準品工作溶液10 µL，混合均勻後置入頂空樣品瓶，以頂空氣相層析質譜儀(HS-GC/MS)進行分析。

3. 偵測極限(Limit of Detection, LOD)及定量極限(Limit of quantitation, LOQ)

LOD 指能夠偵測到兩個定性離子強度

與定量離子強度比值(ion ratio)可落於標準品各該相當離子比值(ion ratio)之 $\pm 20\%$ 範圍內，且離子之滯留時間在標準品滯留時間 $\pm 5\%$ 範圍內，分析物層析峰之訊號與雜訊比(signal-to-noise ratio, S/N)必須大於3之最低濃度。LOQ為能符合LOD條件且檢測值與預期值之誤差在 $\pm 20\%$ 範圍內，分析物層析峰之S/N比值必須大於10之能偵測到的最低濃度。

4. 同日內與異日間之精密度與準確度之評估

於在同一實驗批次內，分別分析三個檢量線上的濃度，依序為100、150及200，同日進行3個批次，計算其準確度與精密度。而異日間之測試方法為，分別分析三個在檢量線上的濃度，依序為100、150及200，分別於3日各進行一個批次分析，並計算其準確度與精密度。

結 果

一、靈敏度與定性、定量離子之選擇

本研究依美國藥典USP Class 1及Class 2部分殘留溶劑閾值濃度評估本分析方法之靈敏度，結果發現Class 1之Benzene、Carbon tetrachloride、1,2-Dichloroethane、1,1-Dichloroethene及1,1,1-Trichloroethane等5種，Class 2A之Acetonitrile、Chlorobenzene、Cyclohexane、1,2-Dichloroethene、Methylene chloride、1,4-Dioxane、Methanol、Methylcyclohexane、Tetrahydrofuran、Toluene及Xylene等11種，Class 2B之Chloroform、1,2-Dimethoxyethane、Hexane、Methylbutylketone、Pyridine、Tetralin及Trichloroethylene等7種，以上共計23種溶劑靈敏度可以達到USP規定之限量，惟Class 2A之

Cumene、Class 2B之Nitromethane及Class 2C之Ethylene Glycol等8種溶劑皆未出現訊號。本研究採用選擇離子掃描方式，對以提高分析方法之選擇性及靈敏度。因多數溶劑分子量較低，在離子選擇上，皆以一個訊號最強的離子為定量離子，次強的兩個離子為定性離子。經篩選所有層析圖與碎片離子後(離子參數如表三)，23種溶劑可達到大致的分離，且有良好的敏感度(圖一)。

二、頂空進樣氣相層析質譜儀分析方法建立

針對23種殘留溶劑建立最佳化之分析條件，測試項目包含頂空進樣之條件、注射口溫度、偵測器溫度、烘箱升溫條件及載流氣體流速等，以選擇較適當的條件與參數，本研究之最佳分析條件如下：

(一)頂空

HS Loop size : 1 mL

HS Oven temperature : 85°C

Vial fill pressure : 15 psi

Vial standby flow : 20 mL/min

(二)GC

注射模式 : split mode

注射口(Inlet)溫度 : 140°C

偵測器(Aux 2)溫度 : 240°C

GC 管柱 : VF-624 capillary column

(30 m $\times$ 0.25 mm i.d., 1.4 μ m film thickness)

載流氣體 : He, 1 mL/min

烘箱升溫條件 : 起始溫度40°C(維持5分鐘)，以18°C/min 速率升溫至 240°C(停留2分鐘)。總分析時間為 18 分鐘左右。

電子撞擊游離法(electronic impact ; EI) : 70 eV

三、方法確效評估

表三、23 種溶劑及內部標準品之滯留時間、定性與定量離子對

溶劑名稱	滯留時間(分鐘)	定量、定性離子
Methanol	2.97	<u>31</u> , 32, 30
1,1-Dichloroethene	4.4	<u>61</u> , 96, 98
Acetonitrile	5.06	<u>41</u> , 40, 39
Methylene chloride-d ₂	5.28	<u>86</u> , 88, 51
Methylene chloride	5.31	<u>84</u> , 86, 49
trans-1,2-Dichloroethene	5.76	<u>96</u> , 61, 98
Hexane	6.17	<u>57</u> , 56, 41
cis-1,2-Dichloroethene	7.14	<u>96</u> , 61, 98
Tetrahydrofuran	7.43	<u>72</u> , 71, 42
Chloroform-d	7.54	<u>84</u> , 86, 83
Chloroform	7.55	<u>83</u> , 85, 47
1,1,1-Trichloroethane	7.73	<u>97</u> , 99, 61
Cyclohexane	7.8	<u>84</u> , 56, 69
Carbon tetrachloride	7.88	<u>117</u> , 119, 121
1,2-Dimethoxyethane	8.06	<u>45</u> , 60, 90
Benzene	8.12	<u>78</u> , 77, 51
1,2-Dichloroethane	8.2	<u>62</u> , 64, 49
Trichloroethylene	8.77	<u>130</u> , 132, 95
Methylcyclohexane	9	<u>83</u> , 98, 55
1,4-Dioxane	9.11	<u>88</u> , 58, 43
Pyridine-d ₅	9.87	<u>84</u> , 56, 54
Pyridine	9.87	<u>79</u> , 52, 51
Toluene	10	<u>91</u> , 92, 65
Methylbutylketone	10.545	<u>43</u> , 58, 100
Chlorobenzene	11.23	<u>112</u> , 77, 114
m-Xylene	11.31	<u>91</u> , 106, 77
p-Xylene	11.42	<u>91</u> , 106, 77
o-Xylene-d ₁₀	11.74	<u>98</u> , 116, 114
o-Xylene	11.75	<u>91</u> , 106, 77
Tetralin	14.66	<u>104</u> , 132, 91

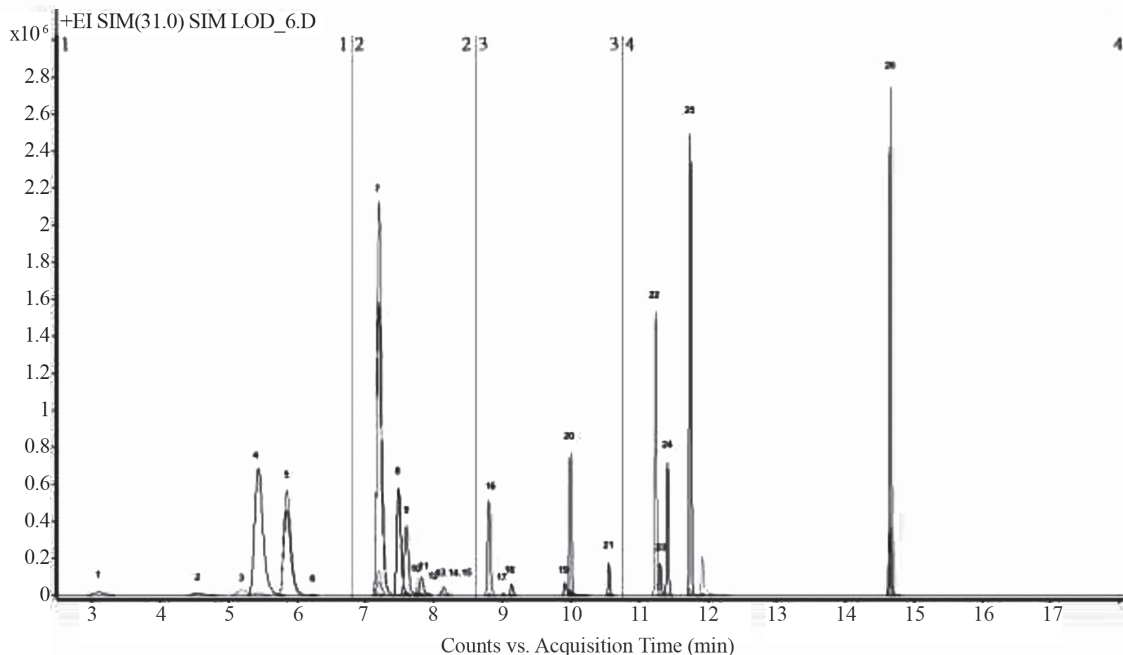
註：畫底線為定量離子

(一)專一性評估

以空白純水(blank)，添加同位素內部標準品(10 ng/mL)以上述分析條件分析。結果層析圖上待測物出現之滯留時間附近，除

有內部標準品層析峰外，其基線平坦未見其他干擾之層析峰。

(二)檢量線建立與偵測極限(LOD)與定量極限(LOQ)評估



圖一、23種溶劑標準品之選擇性離子層析圖

1. Methanol 2. 1,1-Dichloroethene 3. Acetonitrile 4. Methylene chloride
5. trans-1,2-Dichloroethene 6. Hexane 7. cis-1,2-Dichloroethene
8. Tetrahydrofuran 9. Chloroform 10. 1,1,1-Trichloroethane 11. Cyclohexane
12. Carbon tetrachloride 13. 1,2-Dimethoxyethane, 14. Benzene
15. 1,2-Dichloroethane 16. Trichloroethylene 17. Methylcyclohexane
18. 1,4-Dioxane 19. Pyridine 20. Toluene 21. Methylbutylketone
22. Chlorobenzene 23. m-Xylene 24. p-Xylene 25. o-Xylene 26. Tetralin

依據最佳化分析條件建立各溶劑之五種不同濃度檢量線，濃度範圍為50 - 400% ng/mL，以待測物與內部標準品之波峰面積比為縱軸(Y)，待測物之濃度為橫軸(X)，經回歸分析後，可得到回歸方程式，結果如表四，23種殘留溶劑檢量線之 r^2 值皆大於0.995以上，顯示有良好的線性範圍。而23種成分之最低定量極限(limit of quantitation, LOQ)皆可以達到美國藥典所訂定閾值之需求。

(三) 同日內與異日間之精密度與準確度

精密度為當多次重複測量時，不同測量值彼此間偏差量的大小。如果多次測量時，

彼此間結果皆很接近，則稱為精密度較高。準確度的定義是測量值與實際值的偏差程度。本實驗以三種濃度，低、中、高濃度 100、150及200%進行同日內與異日間之準確度與精密度之評估，結果如表五所示。同日內的精密度介於0.08 - 14.31%之間，而準確度介於80.00 - 102.87 %之間；異日間的精密度介於0.06 - 14.82%之間，而準確度介於80.42 - 102.93%之間，這些數值皆落在可接受之範圍之內，表示本方法之穩定性。

四、真實樣品之評估

表四、23 種溶劑之滯留時間(RT)、檢量線線性範圍(Conc. Range and Linearity)及定量極限(LOQ)

溶劑名稱	RT	Conc. Range (ppm)	Linearity	LOQ (μg/g)
Methanol	2.97	1500-12000	0.9983	3000
1,1-Dichloroethene	4.40	4-32	0.9977	4
Acetonitrile	5.06	205-1640	0.9969	410
Methylene chloride	5.31	300-2400	0.9960	>600
trans-1,2-Dichloroethene	5.76	935-7480	0.9968	>1870
Hexane	6.17	145-1160	0.9977	145
cis-1,2-Dichloroethene	7.14	935-7480	0.9967	>1870
Tetrahydrofuran	7.43	360-2880	0.9978	>720
Chloroform	7.55	30-240	0.9956	4
1,1,1-Trichloroethane	7.73	750-6000	0.9981	1500
Cyclohexane	7.80	1940-15520	0.9955	970
Carbon tetrachloride	7.88	2-16	0.9970	2
1,2-Dimethoxyethane	8.06	50-400	0.9964	100
Benzene	8.12	1-8	0.9986	2
1,2-Dichloroethane	8.20	2.5-20	0.9987	5
Trichloroethylene	8.77	40-320	0.9988	>80
Methylcyclohexane	9.00	590-4720	0.9954	1180
1,4-Dioxane	9.11	190-1520	0.9981	380
Pyridine	9.87	100-800	0.9975	200
Toluene	10.00	445-3560	0.9974	445
Methylbutylketone	10.545	25-200	0.9973	3.5
Chlorobenzene	11.23	180-1440	0.9994	20
m-Xylene	11.31	1085-8680	0.9974	2170
p-Xylene	11.42	1085-8680	0.9983	2170
o-Xylene	11.75	1085-8680	0.9977	2170
Tetralin	14.66	50-400	0.9969	6

應用於真實樣品對研究方法十分的重要，
可以找出檢測方法的缺點，並且加以改善，發
展出更完善的方法。本研究選擇8個自用原料
藥作為樣品，測試其殘留溶劑，其中三個樣品

有甲醇溶劑殘留，濃度均低於USP所規定之限
量。

表五、23種溶劑之同日內與異日間之精密度% (Precision)與準確度% (Accuracy)

Compounds	Spiked concentration (ppm)	Intra-day (n=3)		Inter-day (n=3)	
		Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
Methanol	3000	4.29	90.24	11.82	85.90
	4500	3.61	96.41	1.74	100.44
	6000	8.40	92.75	3.58	98.63
1,1-Dichloroethene	8	4.60	99.80	14.82	91.38
	12	2.42	102.26	8.88	90.26
	16	0.08	101.09	12.65	97.42
Acetonitrile	410	2.44	100.89	5.77	93.57
	615	5.34	102.87	9.63	80.42
	820	4.19	89.73	8.85	91.96
Methylene chloride	600	13.35	87.98	8.42	89.42
	900	11.87	91.32	13.88	87.28
	1200	2.77	101.37	2.45	90.36
trans-1,2-Dichloroethene	1870	4.05	88.54	14.42	86.11
	2805	7.29	89.18	8.50	87.59
	3740	1.15	90.37	2.66	97.12
Hexane	290	9.74	86.29	12.97	102.15
	435	6.62	97.71	10.86	92.39
	580	1.50	80.00	11.76	84.75
cis-1,2-Dichloroethene	1870	5.39	81.56	12.73	93.20
	2805	12.11	88.08	3.10	84.27
	3740	0.17	91.77	10.91	85.84
Tetrahydrofuran	720	5.12	97.00	5.04	83.44
	1080	10.04	99.88	2.90	94.09
	1440	13.65	94.56	0.21	81.48
Chloroform	60	14.31	82.78	0.57	84.31
	90	12.33	92.55	9.79	102.09
	120	14.00	97.15	11.79	97.03
1,1,1-Trichloroethane	1500	9.60	97.23	10.69	95.70
	2250	0.82	85.77	3.09	95.21
	3000	8.32	97.34	0.55	89.81
Cyclohexane	3880	11.10	91.92	4.23	89.06

表五、23種溶劑之同日內與異日間之精密度% (Precision)與準確度% (Accuracy)(續)

Compounds	Spiked concentration (ppm)	Intra-day (n=3)		Inter-day (n=3)	
		Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
Carbon tetrachloride	5820	11.30	96.29	3.24	86.05
	7760	7.68	88.14	8.99	94.75
	4	3.58	92.72	0.17	97.02
	6	1.25	88.85	4.33	102.06
	8	1.41	82.74	13.67	97.91
1,2-Dimethoxyethane	100	12.44	93.32	6.98	89.20
	150	6.64	90.19	12.88	102.48
	200	13.91	84.58	3.93	89.46
Benzene	2	1.77	83.37	5.07	82.73
	3	5.21	82.67	7.59	101.50
	4	0.99	92.78	1.87	81.88
1,2-Dichloroethane	5	13.66	93.16	3.10	102.84
	7.5	12.60	102.20	4.21	82.71
	10	8.37	100.93	14.05	101.74
Trichloroethylene	80	11.93	85.54	0.10	81.69
	120	6.45	85.51	7.32	96.75
	160	9.37	87.40	11.22	80.45
Methylcyclohexane	1180	4.35	101.19	8.98	102.86
	1770	6.81	97.97	0.35	83.91
	2360	4.80	98.88	10.74	94.67
1,4-Dioxane	380	2.55	83.22	8.30	102.05
	570	11.94	83.65	7.34	95.90
	760	6.56	80.54	3.45	86.83
Pyridine	200	12.09	95.89	3.73	80.73
	300	6.41	101.82	14.21	98.44
	400	8.64	87.15	4.57	92.47
Toluene	890	0.55	85.37	10.13	94.56
	1335	2.21	91.27	4.88	102.93
	1780	6.19	84.47	0.93	82.16
Methylbutylketone	50	2.45	86.28	12.58	102.34
	75	5.33	97.64	3.95	100.37

表五、23種溶劑之同日內與異日間之精密度% (Precision)與準確度% (Accuracy)(續)

Compounds	Spiked concentration (ppm)	Intra-day (n=3)		Inter-day (n=3)	
		Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
Chlorobenzene	100	11.21	84.77	1.35	95.90
	360	1.72	95.96	10.63	87.63
	540	2.01	91.69	6.09	89.62
	720	7.58	92.05	2.08	80.47
m-Xylene	2170	0.74	90.84	0.06	91.22
	3255	1.41	81.75	8.97	87.86
	4340	10.84	80.68	8.53	81.37
p-Xylene	2170	5.69	93.21	7.65	88.77
	3255	5.82	97.08	11.55	102.11
	4340	9.60	80.24	14.36	98.99
o-Xylene	2170	8.30	98.06	8.19	101.68
	3255	13.28	88.15	12.50	81.51
	4340	5.50	99.40	14.45	97.94
Tetralin	100	10.10	96.40	6.18	81.94
	150	12.41	94.45	0.76	85.55
	200	3.90	90.75	14.09	83.68

討 論

本研究有別於美國藥典對於殘留溶劑的分析方式，採用同時分析多重殘留溶劑，分別橫跨 Class 1與 Class 2共23種化合物，前處理方式採加水定容，稀釋後上機分析，不經由複雜之萃取步驟，縮短前處理時間。使用氣相層析質譜法及選擇離子監測模式(Selective Ion Monitoring, SIM)具有良好的敏感度。本研究主要針對毒性較大、對環境危害較嚴重的殘留溶劑Class 1與Class 2建立分析方法，並與USP之氣相層析火焰離子化偵檢器(GC-FID)比較，結果如表六所示，本方法可以同時偵測23種USP所限量之藥品殘留溶劑，然Class 3與Class 2中之Cumene、Nitromethane等溶劑均無法達到

USP 所要求限量濃度，顯示本方法雖可以實際應用於真實樣品分析，惟可分析的溶劑項目尚不足以涵蓋Class 1-3之所有溶劑，之後將再探討其他方式分析。

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention. Inc. 2016. The United States Pharmacopeia 38, The National Formulary 31. pp. 309-324. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
2. Pérez Pavón JL(1), Del Nogal Sánchez M, Fernández Laespada MA, García Pinto C, Moreno Cordero B. 2007. Analysis of class

表六、殘留溶劑分析結果比較(頂空進樣氣相層析質譜法與美國藥典方法)

溶劑名稱(Solvent)	美國藥典限量濃度 (USP Concentration Limit, ppm)	頂空進樣氣相層析質譜法(LOQ)
Benzene	2	2
Carbon Tetrachloride	4	2*
1,2-Dichloroethane	5	5
1,1-Dichloroethene	8	4*
1,1,1-Trichloroethane	1500	1500
Acetonitrile	410	410
Chlorobenzene	360	20*
Chloroform	60	4*
Cumene	70*	N. D.
Cyclohexane	3880	970*
1,2-Dichloroethene	1870	200*
1,2-Dimethoxyethane	100	100
N,N-Dimethylacetamide	1090*	N. D.
N,N-Dimethylformamide	880*	N. D.
1,4-Dioxane	380	380
2-Ethoxyethanol	160*	N. D.
Ethylene glycol	620*	N. D.
Formamide	220*	N. D.
Hexane	290	145
Methanol	3000	3000
2-Methoxyethanol	50*	N. D.
Methylbutylketone	50	3.5*
Methylcyclohexane	1180	1180
Methylene chloride	600	10*
N-Methylpyrrolidone	530*	N. D.
Nitromethane	50*	N. D.
Pyridine	200	200
Sulfolane	160*	N. D.
Tetrahydrofuran	720	360*
Tetralin	100	6*
Toluene	890	445*
Trichloroethylene	80	5*
Xylene	2170	2170

N. D. : not detected (未被檢測到)

* : best method (感度相對較佳之方法)

- 1 residual solvents in pharmaceuticals using headspace-programmed temperature vaporization-fast gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 1141(1): 123-130.
3. Pérez Pavón JL(1), del Nogal Sanchez M, García Pinto C, Fernandez Laespada ME, Moreno Cordero B. 2006. Use of mass spectrometry methods as a strategy for detection and determination of residual solvents in pharmaceutical products. *Anal Chem*. 78(14): 4901-4908.
 4. Coran SA(1), Giannellini V, Furlanetto S, Bambagiotti-Alberti M, Pinzauti S. 2001. Improving gas chromatographic determination of residual solvents in pharmaceuticals by the combined use of headspace solid-phase micro-extraction and isotopic dilution. *J Chromatogr A*. 915(1-2): 209-216.
 5. Camarasu CC(1). 2000. Headspace SPME method development for the analysis of volatile polar residual solvents by GC-MS. *J Pharm Biomed Anal*. 23(1): 197-210.
 6. Camarasu CC(1), Mezei-Szüts M, Varga GB. 1998. Residual solvents determination in pharmaceutical products by GC-HS and GC-MS-SPME. *J Pharm Biomed Anal*. 18(4-5): 623-638.
 7. Mulligan KJ(1), McCauley H. 1995. Factors that influence the determination of residual solvents in pharmaceuticals by automated static headspace sampling coupled to capillary GC-MS. *J Chromatogr Sci*. 33(1): 49-54.
 8. Whiting TC(1), Liu RH, Chang WT, Bodapati MR. 2001. Isotopic Analogues as Internal Standards for Quantitative Analyses of Drugs and Metabolites by GC-MS-Nonlinear Calibration Approaches. *J Anal Toxicol*. 25(3): 179-189.
 9. Hashimoto K(1), Urakami K, Fujiwara Y, Terada S, Watanabe C. 2001. Determination of residual solvents in pharmaceuticals by thermal desorption-GC/MS. *Anal Sci*. 17(5): 645-648.

Establishing an Analytical Method of Residual solvents-in Pharmaceuticals by using Headspace GC-MS

WEI-YIN HONG, ZONG-HAN YUE, MEI-CHIH LIN, YU-PENCHEN,
HSIU-KUAN CHOU AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Residual solvents in pharmaceuticals are organic volatile chemicals that are used or produced in the manufacture of medicinal substances or excipients, or in the preparation of pharmaceutical products. Residual solvents do not provide therapeutic benefits, therefore should be removed, to the extent possible, to meet ingredients and product specification good manufacturing practice (GMP), or other quality-based requirements. This study utilized headspace gas chromatography mass spectrometry (HS-GC-MS) for the determination of most residual solvents mentioned in United State Pharmacopeia (USP) Class 1 and Class 2 residual solvents. A single rapid method was developed to compare to the USP required 4 individual methods. The system consisted of a VF-624 capillary column and applied selective ion monitoring (SIM). A total of 23 residual solvents can be analyzed in 18 minutes. This study offered a rapid and simple GC-MS method for detecting residual solvents which will be a choice other than the USP Gas chromatography-flame ionization detector (GC-FID) method.

Key words: residual solvents, headspace gas chromatography mass spectrometer