

USP 467 医薬品中の残留溶媒の分析

革新技術: Agilent Intuvo 9000 GC とヘッドスペースサンプラ



はじめに

医薬品業界において残留溶媒の分析は重要なアプリケーションです。製造時に選択する溶媒によって、収量が向上することもあれば、一般的には、合成する生産物の化学特性に影響が出ることもあります。しかし、溶媒が医薬品の効能を高めることはありません。医薬品の仕様と GMP (Good Manufacturing Practice) に準拠するために、溶媒を可能な限り除去する必要があります¹。したがって、生産および精製プロセス中の残留溶媒のテストが、製造における必要な局面となります。

本資料では、ヘッドスペースサンプラを搭載した Agilent Intuvo システムで、USP 467 に基づく残留溶媒の分析を評価した結果を紹介します。Agilent Intuvo 9000 ガスクロマトグラフシステムには、従来の GC システムを上回る次のような利点があります。

- 簡単にサンプルを 2 つのカラムに分割できるモジュラ型流路
- メソッド開発を容易にするクイックカラム交換
- 少ない設置面積

詳細については、以下をご覧ください。

www.agilent.com/chem/jp



Agilent Technologies

分析方法

Intuvo 9000 GC と 7697A ヘッドスペースサンプラを組み合わせで使用しました。USP 467 に従って、クラス 1、クラス 2a、クラス 2b 標準液を準備して評価しました。

分析条件

パラメータ	設定値
Agilent Intuvo 9000 GC	
注入口	140 °C、スプリット比 5:1
カラム	Agilent J&W DB-Select 624 Ultra Inert Intuvo, 30 m × 0.32 mm, 1.8 µm (p/n 123-0334UI-INT)
カラム流量	2 mL/min
オープン	40 °C (5 min) ~ 15 °C/min ~ 180 °C (3 min)
ジャンパーチップ	250 °C
FID	250 °C
Agilent 7697A ヘッドスペースサンプラ	
オープン	85 °C
ループ	85 °C
トランスファーライン	100 °C
バイアルの平衡化時間	40 分
注入時間	0.5 分
バイアル	10 mL
攪拌	オン、レベル 2
バイアル充填流量	50 mL/min
バイアル充填圧力	15 psi
バイアル圧力平衡化時間	0.05 min
ループ充填ランプ速度	20 psi/min
最終ループ圧力	10 psi
ループの平衡化	0.05 min

結果と考察

8個のヘッドスペースバイアルを各溶媒標準液(クラス1、2a、2b)用に準備して、再現性を評価しました。再現性は非常に良好で、1つの化合物を除くすべてが5%未満のRSDを示しました(表1~3)。USP 467には特定のRSD要件はありませんが、5% RSDはほとんどのラボで許容可能なレベルです。

図1~3は、3種類の溶媒クラスのクロマトグラムを示しています。また、表1~3に、対応する番号の分析対象物のRSDを示しています。

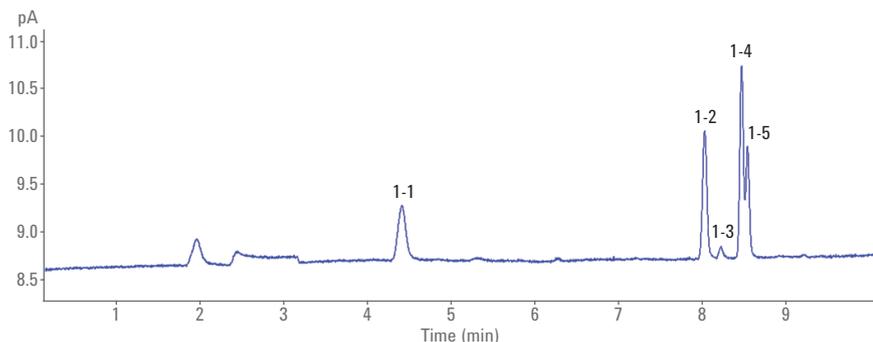


図1. クラス1標準のクロマトグラム

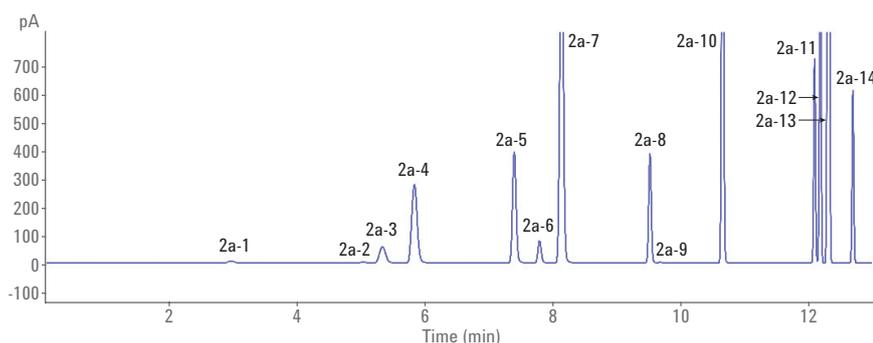


図2. クラス2a標準のクロマトグラム

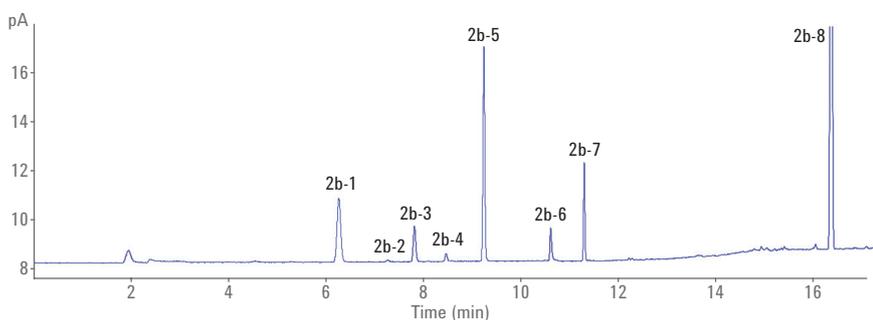


図3. クラス2b標準のクロマトグラム

表1. クラス1 溶媒標準の再現性

クラス1	RSD %
1,1-ジクロロエタン (1-1)	2.7
1,1,1-トリクロロエタン (1-2)	2.1
四塩化炭素 (1-3)	4.5
ベンゼン (1-4)	1.9
1,2-ジクロロベンゼン (1-5)	0.93
1,1-ジクロロエタン (1-6)	2.7

表2. クラス2a 溶媒標準の再現性

クラス2a	RSD %
メタノール (2a-1)	1.3
アセトニトリル (2a-2)	0.98
ジクロロメタン (2a-3)	1.3
トランス-1,2-ジクロロエテン (2a-4)	2.4
シス-1,2-ジクロロエテン (2a-5)	1.7
テトラヒドロフラン (2a-6)	0.69
シクロヘキサン (2a-7)	2.5
メチルシクロヘキサン (2a-8)	2.7
1,4-ジオキサン (2a-9)	1.1
トルエン (2a-10)	2.1
クロロベンゼン (2a-11)	1.8
エチルベンゼン (2a-12)	2.3
<i>m,p</i> -キシレン (2a-13)	2.3
<i>o</i> -キシレン (2a-14)	2.1

表3. クラス2b 溶媒標準の再現性

クラス2b	RSD%
ヘキサン (2b-1)	4.6
ニトロメタン (2b-2)	6.7
クロロホルム (2b-3)	4.2
1,2-ジメトキシエタン (2b-4)	3.7
トリクロロエチレン (2b-5)	4.6
ピリジン (2b-6)	2.8
2-ヘキサノン (2b-7)	2.9
テトラリン (2b-8)	3.6

次に、1回の分析で3クラスを評価するために、3種類の標準液を混合しました。図4は混合後のクロマトグラムを示しています。濃度の違いと複数の化合物の共溶出があるために、別々の混合物として分析するか、さらなる分析テクニックを使用する必要があることが分かります。

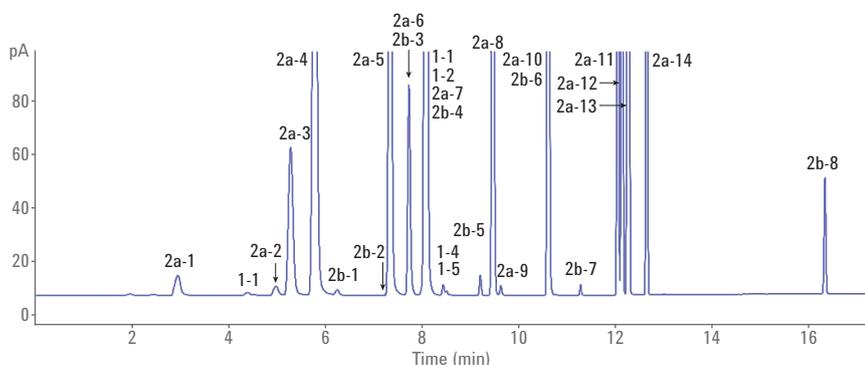


図4. 単一ヘッドスペースバイアル中の USP 467 クラス 1、2a、2b

結論

Agilent Intuvo 9000 GC と Agilent 7697A ヘッドスペースサンブラにより、USP 467 クラス 1、2a、2b 溶媒標準液について優れた再現性を得られます*。しかし、3 溶媒標準液の混合物を分析しようとする、濃度の違いと分析対象物の共溶出が原因で、分析が困難になります。2 本のカラムへ分割して 2 台の検出器で分析するというテクニックや、検出器として質量分析システムを使用するなどの分析テクニックを用いて、1つの混合物中で分析対象物の検出および同定を改善することができます。これについては、別のアプリケーション資料で説明します。

* 評価したほとんどの分析対象物について、RSD は 3 % 未満でした。

参考文献

1. www.usp.org/sites/default/files/usp-pdf/EN/USPNF/generalChapter467Current.pdf

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っていません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2017

Printed in Japan, July 13, 2017

5991-8032JAJP



Agilent Technologies