

## Agilent Intuvo 9000 GC と 8697 ヘッドスペースサンプラを用いた 残留溶媒分析



### 著者

Ian Eisele  
Agilent Technologies, Inc.

### 概要

Agilent 8697 ヘッドスペースサンプラと Agilent Intuvo 9000 ガスクロマトグラフ (GC) を使用して、米国薬局方 (USP) <467> に従った残留溶媒分析を実施しました。Intuvo 9000 GC には、デュアルカラムとデュアル水素炎イオン化検出器 (FID) を搭載し、2 番目の FID に D2 アクセサリを使用しました。

## 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。通常、これらの揮発性有機化合物は、医薬品の製造において非常に重要です。しかし、最終製品では不要です。USP <467> では、これらの残留溶媒の許容規制値を規定して、3つのカテゴリに分類し、分析の手順を示しています。USP <467> で規定されているメソッドの手順 A および B では、それぞれが独自のカラム相を使用しています。これら2つの手順の間で、クラス1およびクラス2の溶媒をすべて分離し、濃度限度値試験を実施できます。

USP <467> 中間改訂発表 2019 および 2020 では、メチルイソブチルケトン (MIBK) がクラス 2A 溶媒リストに追加されました。現在 MIBK は、手順 B の分解能要件でも使用されています。<sup>1</sup>同様に、ICH Q3C (R8) では、2つの別の溶媒を USP <467> クラス 2 リストに追加するように推奨しています。<sup>2</sup>ただし、この2つの新しい溶媒のシクロペンチルメチルエーテル (CPME) と tert-ブチルアルコール (TBA) は、USP <467> ではまだ公認されていません。

## 実験方法

### 標準液

クラス 1 (p/n 5190-0490)、クラス 2A (p/n 5190-0492)、およびクラス 2B (p/n 5190-0513) 溶媒用の残留溶媒標準液は、アジレントから入手しました。各混合溶液を、1 L のボトルで 500 mL 超純水によりそれぞれの規制濃度に調製しました。MIBK、TBA、および CPME をクラス 2A 溶液にスパイクして、それぞれの規制値の濃度に調製しました。また、クメンは、クラス 2B 溶媒混合溶液には含まれていなかったため、クラス 2B 溶液にスパイクして規制値の濃度に調製しました。Brand Dispensette を使用して、6 mL の各溶液を 20 mL ヘッドスペースバイアルに分注しました。次に、これらのバイアルに対して即座に、PTFE セプタムクリンキャップで蓋をしました。

### メソッド

USP <467> では、異なるカラム相によりクラス 1 と 2 溶媒を分離するための 2つの手順 A と B が規定されています。手順 A では G43 相 (Agilent DB-Select 624 UI) を使用し、手順 B では G16 相 (Agilent DB-WAX UI) を使用しています。両方の手順を、デュアルカラムでデュアル FID の 1つの分析に統合しています。Agilent 8697 ヘッドスペースサンブラ (HSS) のトランスファーラインを、Agilent

Intuvo 9000 GC の注入口セプタムを通じて直接接続しました。注入口スプリッタチップを使用すると、注入口からの流れを 2本の別のカラムに均等にスプリットできます。次に、これら2本のカラムを2つの FID に接続しますが、1本は Intuvo 9000 の上部にある FID に取り付け、もう1本は D2 アクセサリの側面にある FID に取り付けます。

メソッドパラメータは、USP <467> のガイドラインと Agilent 7697A HSS に関して以前に公開されている研究に従って設定しました (表 1)。<sup>3,4</sup>8697 HSS では、Agilent 7697A HSS の場合とすべて同じメソッドパラメータを設定し、2台の機器間のメソッド移管を大幅に簡略化しています。8697 HSS と 7697A HSS でメソッドパラメータを同じにただけではなく、サンプル流路と、サンプリングや注入の機能全般も同じものを共有しています。7697A HSS に関する以前の研究から調整した唯一のヘッドスペースパラメータは、最終ループ圧力でした。以前の研究では、デフォルトのループ注入モードの場合とは異なり、最終ループ圧力 0 psi を使用していましたが、これにより GC に注入されるサンプルが大幅に減少していました。最終ループ圧力を 0 psi にすると分解能は向上しましたが、ループ圧力がパッシブ背圧コントロールとなるため、注入精度が犠牲になります。最終ループ圧力を 4 psi に設定することにより、分解能への影響をごくわずかに抑えると同時に、アクティブサンプルループ背圧コントロールにより、注入精度を向上できます。<sup>5</sup>GC メソッド条件は、以前に公開されている研究とほぼ同じでした。変更点は、スプリット流量を 10:1 と高くし、初期オープン保持時間を 5.5 分と長くしたことだけでした。

表 1. Agilent 8697 ヘッドスペースサンブラと Agilent Intuvo 9000 GC の機器条件

パラメータ	設定値
<b>ヘッドスペース</b>	
オープン	85 °C
ループ	85 °C
トランスファーライン温度	100 °C
トランスファーライン	フューズドシリカ、内径 530 µm
バイアル平衡化時間	40.00 分
注入時間	0.50 分
バイアル攪拌	レベル 2、25 回/min
バイアル充填モード	デフォルト
バイアル充填圧力	15 psi
バイアル加圧ガス	窒素
ループ充填モード	カスタム、20 psi/min
ループ最終圧力	4 psi
ループ平衡化時間	0.05 分
ループ容量	1.0 mL
<b>注入口 (SSL)</b>	
モード	スプリット
ヒーター	140 °C
キャリアガス	ヘリウム
スプリット比	10:1
スプリットフロー	20 mL/min
セプタムパージ	3 mL/min
ライナ	ウルトラライナート、ストレート、内径 0.75 mm 内径 (p/n 5190-4048)
セプタム	9 mm ヘッドスペース (p/n 5183-4801)
ジャンパーチップ	140 °C (p/n G4587-60575)
<b>カラム</b>	
カラム 1 (手順 A)	Agilent DB-Select 624 UI、30 m × 320 µm、1.8 µm (p/n 123-0334UI-INT)、 2 mL/min、定流量
カラム 2 (手順 B)	Agilent DB-WAX UI、30 m × 320 µm、0.25 µm (p/n 123-7032UI-INT)、 2 mL/min、定流量
注入口チップ	注入口スプリッタチップ (p/n G4588-60601)
バス温度	デフォルト
オープン	40 °C で 5.5 分間保持 15 °C /min で 180 °C まで昇温、2.5 分間保持
<b>検出器 (FID)</b>	
ヒーター	250 °C
空気	400 mL/min
H <sub>2</sub>	30 mL/min
メークアップ	N <sub>2</sub> (25 mL/min)

## 結果と考察

### クラス 1 溶媒

クラス 1 溶媒は、USP <467> 溶媒の中で最も低い許容値を備えています。このため、システムがメソッドの S/N 比の要件を確実に満たしていることが非常に重要です。USP <467> では、すべてのクラス 1 溶媒の S/N 比が両方の手順で 3 を下回らないように規定されています。このメソッドでは特に、手順 A の 1,1,1-トリクロロエタンで S/N 比が 5 を下回らず、手順 B のベンゼンで 5 を下回らない必要があります。クラス 1 溶媒の S/N 比は要件以上に達成されており、優れたピーク面積とリテンションタイム精度が得られました (表 2、図 1)。

表 2. リテンションタイムとピーク面積の精度 (n=10)。「-」というマークが付けられている値は共溶出でした。

化合物	手順 A	手順 A	手順 B	手順 B
	RT %RSD	面積 %RSD	RT %RSD	面積 %RSD
<b>クラス 1</b>				
1,1,1-トリクロロエタン	0.01	3.2	—	—
1,1-ジクロロエタン	0.02	3.1	0.05	2.8
1,2-ジクロロエタン	0.01	1.6	0.03	1.0
ベンゼン	0.01	1.3	0.03	1.6
四塩化炭素	0.04	3.8	—	—
<b>クラス 2A</b>				
1,4-ジオキサン	0.01	1.7	0.03	1.6
アセトニトリル	0.02	1.6	0.04	1.7
クロロベンゼン	0.01	0.9	0.01	1.1
cis-1,2-ジクロロエテン	0.01	1.0	0.04	0.8
シクロヘキサン	0.01	1.5	0.03	1.5
シクロペンチルメチルエーテル	—	—	0.04	1.0
エチルベンゼン	0.01	1.1	0.01	1.3
メタノール	0.09	1.4	0.04	1.3
メチルシクロヘキサン	0.01	1.4	0.02	1.7
塩化メチレン	0.01	0.7	0.04	0.9
メチルイソブチルケトン	—	—	0.04	1.1
m-キシレン	—	—	0.03	1.4
o-キシレン	0.01	1.0	0.02	1.4
p-キシレン	—	—	0.03	1.4
tert-ブチルアルコール	0.03	1.8	0.04	1.6
テトラヒドロフラン	0.01	1.5	—	—
トルエン	0.01	1.1	0.04	0.9
trans-1,2-ジクロロエテン	0.01	1.0	—	—
<b>クラス 2B</b>				
1,2-ジメトキシエタン	0.02	4.4	0.06	1.5
2-ヘキサノン	0.01	3.1	0.02	1.6
クロロホルム	0.01	3.0	0.06	1.4
クメン	0.01	1.8	0.04	1.8
ヘキサン	0.02	1.1	0.03	1.3
ニトロメタン	0.02	2.4	0.06	2.2
ピリジン	0.01	3.4	0.03	4.7
テトラリン	0.01	2.1	0.01	1.9
トリクロロエテン	0.01	2.3	0.03	1.2

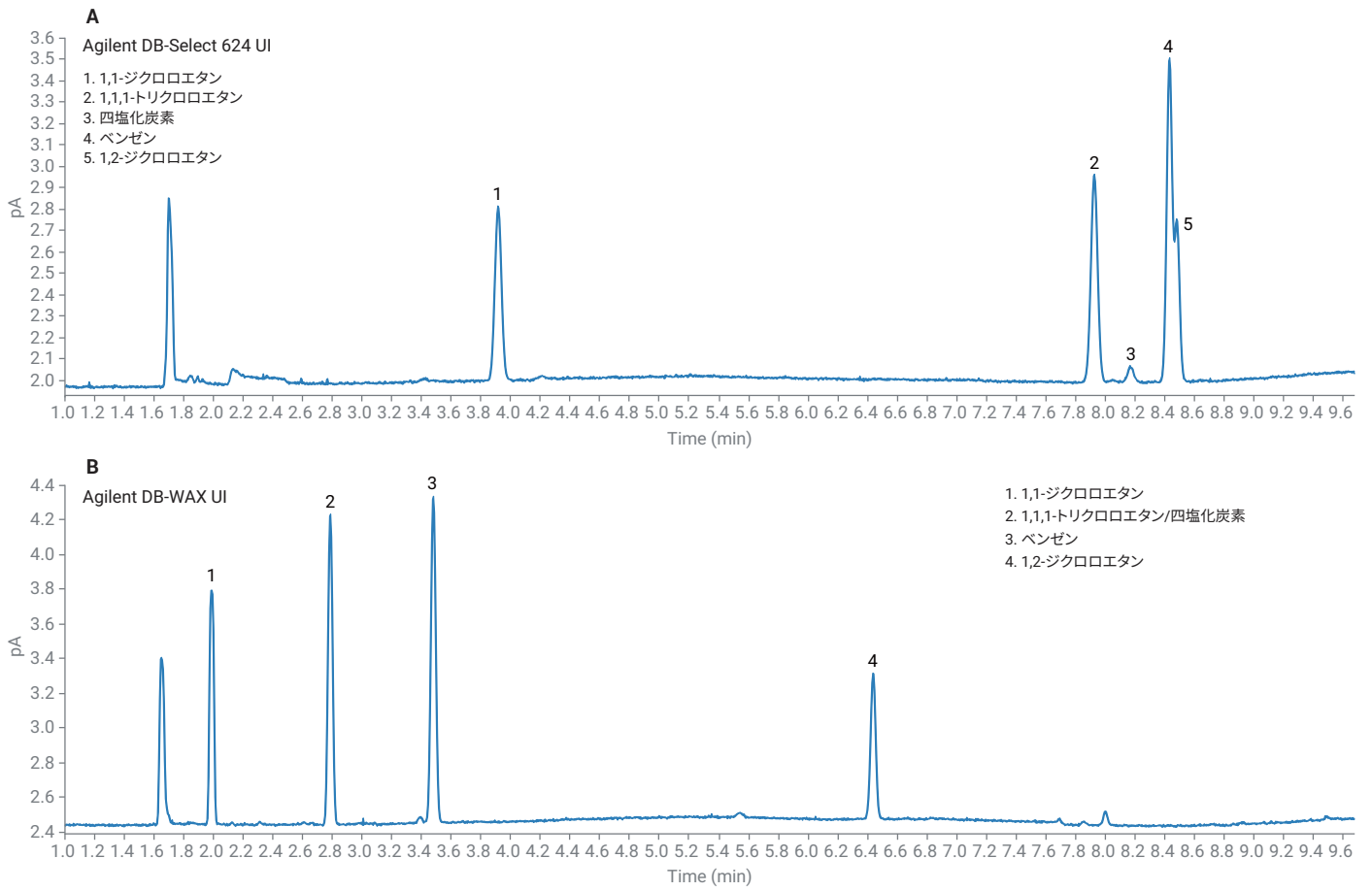


図 1. クラス 1 溶媒のクロマトグラム、(A) 手順 A および (B) 手順 B

## クラス 2A 溶媒

クラス 2A 溶媒は、USP <467> 内で最も多くの溶媒を網羅しています。したがって、第一の考慮事項は分解能です。USP <467> には、手順 A では、アセトニトリルと塩化メチレンの間の分解能が 1.0 を下回らない必要があります。手順 B では、メチルイソブチルケトンと *cis*-ジクロロエテンの間の分解能が 1.0 を下回らない必要があります。両方ともに、要件以上に達成されていました。手順 A で発生した共溶出物が手順 B で分離され

ました。この中にはこのクラスに追加された 3 種類の溶媒も含まれています (図 2)。クラス 2A 溶媒すべてのピーク面積およびリテンションタイム精度は優れたものであり、両方の手順ですべてのピーク面積 RSD が 2 % 未満でした (表 2)。スプリット比を増大させて初期オープン保持時間を長くしたことにより、全体的に良好なクロマトグラフィー分離能が得られました。特に DB-WAX UI カラムでの MIBK とアセトニトリルの場合、分解能が向上したと同時に、クラス 1 溶媒の S/N 比要件も満たしていました (図 3)。ただし、感度を向上させ

る必要がある場合に、スプリット流量を 5:1 と低くしても、他のクラス 2A 溶媒の分解能要件を満たしていました。

## クラス 2B 溶媒

クラス 2B 溶媒は、いずれの性能要件にも影響を与えていません。いずれのカラムでも共溶出は発生しておらず、今回もピーク面積とリテンションタイム精度の両方について、優れた分析結果が得られました (表 2、図 4)。

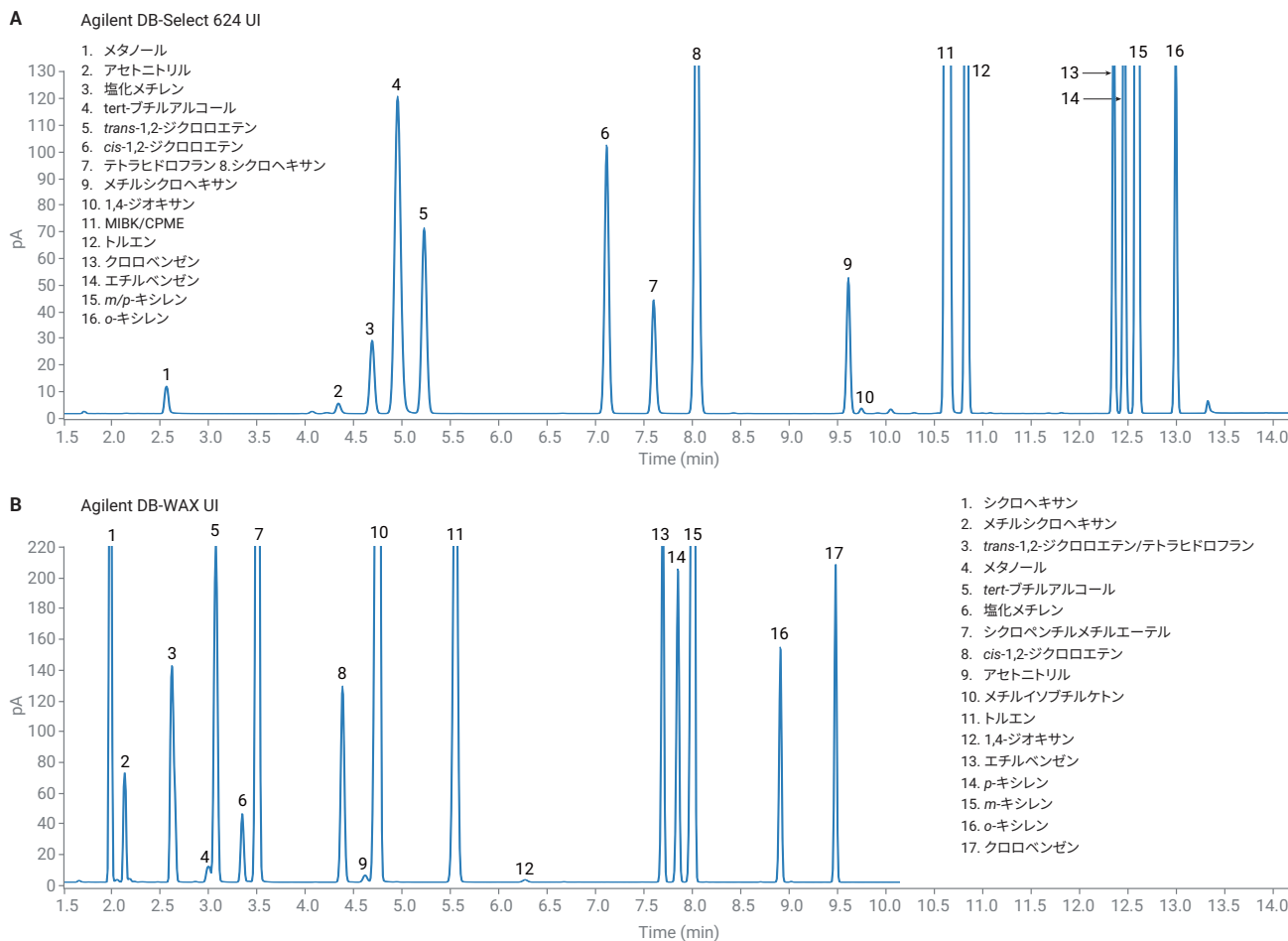


図 2. クラス 2A 溶媒のクロマトグラム、(A) 手順 A および (B) 手順 B

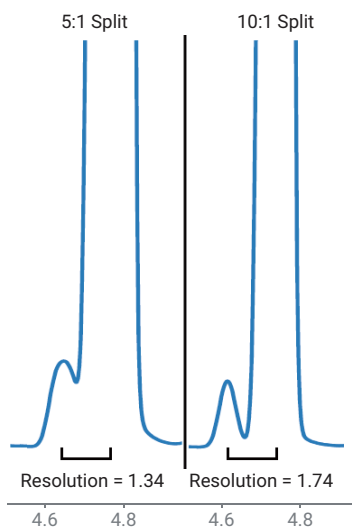


図 3. Agilent DB-WAX UI カラムでのアセトニトリルと MIBK の間の USP 分解能。スプリット比 5:1 と 10:1 の比較

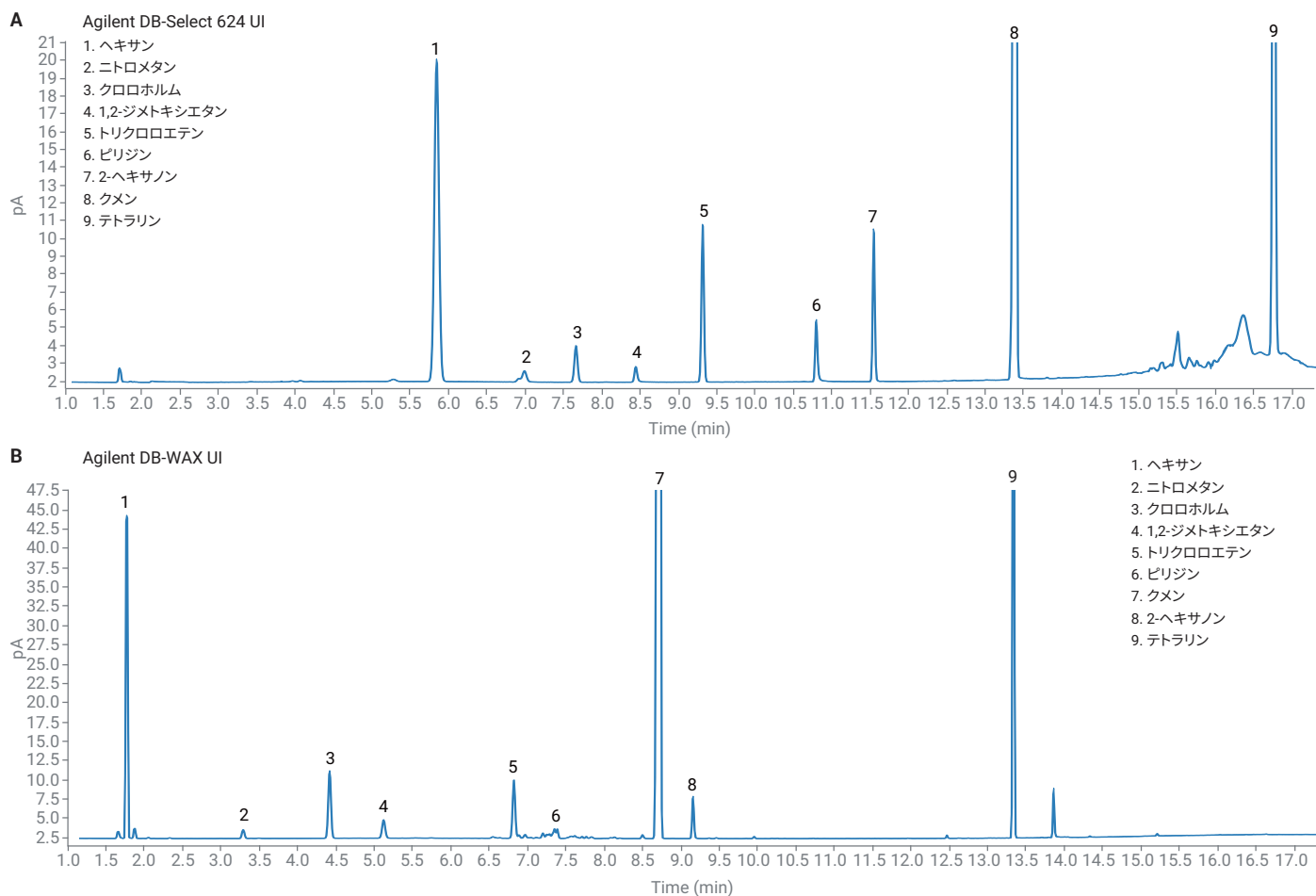


図 4. クラス 2B 溶媒のクロマトグラム、(A) 手順 A および (B) 手順 B

## 結論

Agilent 8697 ヘッドスペースサンプラは、USP <467> に従った残留溶媒分析において優れた性能を示しました。分析結果から、7697 HSS のメソッド条件を 8697 HSS で使用することにより、同等の性能が実現されていることもわかります。

## 参考文献

1. USP <467> Residual Solvents. [https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-467-residual-solvents-ira-20190927.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-467-residual-solvents-ira-20190927.pdf) (accessed August 2020).
2. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R8). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q3cr8-recommendations-permitted-daily-exposures-three-solvents-2-methyltetrahydrofuran-cyclopentyl> (accessed August 2020).
3. Agilent Intuvo 9000 GC システムによる残留溶媒分析. *Agilent Technologies application note*, publication number 5991-9029JAJP, **2018**.
4. Firor, R. L. Agilent 7697A ヘッドスペースサンプラによる再現性に優れた USP <467> 残留溶媒分析. *Agilent Technologies application note*, publication number 5990-7625JAJP, **2012**.
5. System Parameter and Performance Comparison Between Agilent 7697A and G1888A Headspace Sampler for USP <467>. *Agilent Technologies technical overview*, publication number 5991-5182EN, **2014**.

ホームページ

[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)

カスタムコンタクトセンター

**0120-477-111**

[email\\_japan@agilent.com](mailto: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おりません。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. 2021  
Printed in Japan, March 22, 2021  
5994-3075JAJP