

Application News

No. L504

高速液体クロマトグラフィー
High Performance Liquid Chromatography

医薬品中のイオン分析（その5）

イオン排除クロマトグラフィーによる有機酸カウンターイオンの分析

Ion Analysis in Drugs (Part 5)
Determination of Counterions (Organic Acid) by Ion Exclusion Chromatography

カウンターイオンの違いにより、医薬品有効成分（Active Pharmaceutical Ingredients: API）としての物理化学的・薬物動態的な性質が変わるため、医薬品開発段階では様々なカウンターイオンが選択され、最適な塩が選択されています。また、合成段階で使用する触媒やイオンなどの無機不純物の残存が製品の溶解性や安定性などに影響を及ぼすことがあり、不純物としてイオンを分析することも非常に重要です。

アプリケーションニュース No. L457 では、イオンクロマトグラフィーを用いた医薬品中の塩化物、ギ酸、酢酸とトリフルオロ酢酸イオンの分析例をご紹介しました。医薬品には、前述の通り、複数のカウンターイオンが存在することから、イオンクロマトグラフィーではピークを完全に分離できない場合があります。

ここでは、イオン排除クロマトグラフィーを用いることにより、医薬品のカウンターイオンとしてしばしば用いられる有機酸である、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸の分離選択性を高めた分析例についてご紹介します。

Y. Oka

有機酸のイオン排除クロマトグラフィーによる分離では、カラム本数（すなわち、分離の場の大きさ）やカラム温度が複数成分の分離に重要なファクターとなります。

このため、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸イオンを含む今回の分析では、カラムを2本とし、カラム温度を50℃としました。

Table 1 分析条件
Analytical Conditions

Column	: Shim-pack SCR-102H (300 mm L. × 8.0 mm I.D.) 2本
Mobile Phase	: 5.0 mmol/L Perchloric Acid aq. solution
Flow Rate	: 0.8 mL/min
Column Temp.	: 50 °C
Injection Volume	: 10 μL
Detection	: UV-VIS detector (SPD-20A) at 210 nm

■ 標準溶液の分析

Analysis of Standard Solution

イオン排除クロマトグラフィーでは、主に溶質イオンの解離度の強弱により保持の強さが決まり、強酸は電気的反発力により、充填剤の細孔に入ることができず、早く溶出するのに対し、弱酸は反発力が弱いので、細孔に入ることにより、溶出が遅れることにより、分離を行います。

ここでは、イオン排除カラムを2本用いることにより、酢酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸の4成分標準溶液の分析を行いました。

Table 1 に分析条件を示します。UV-VIS 検出器を使用するため、移動相には UV 吸収の少ない過塩素酸水溶液を用いています。Fig. 1 に標準溶液を10 μL 注入した結果を示します。

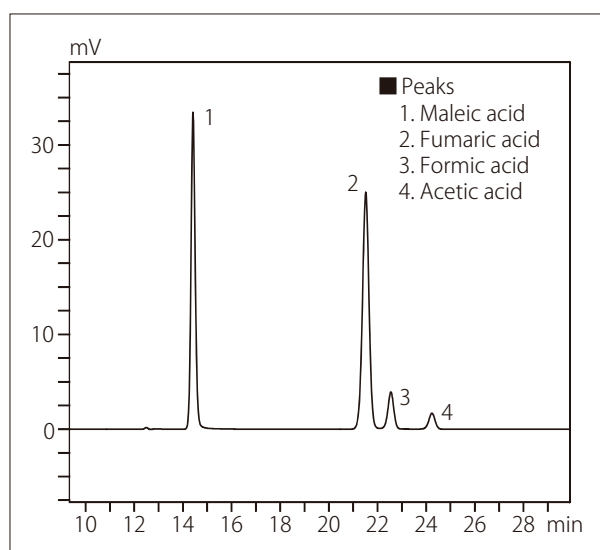


Fig. 1 標準溶液のクロマトグラム
Chromatogram of a Standard Mixture

■ 検量線の直線性

Linearity of the Detectors in Anions

フマル酸イオンの標準試料を、6.25 ~ 50 mg/L の濃度範囲内で4点調製し、UV-VIS 検出器を用いて作成した検量線を Fig. 2 に示します。Fig. 2 の通り、良好な直線性が得られました。

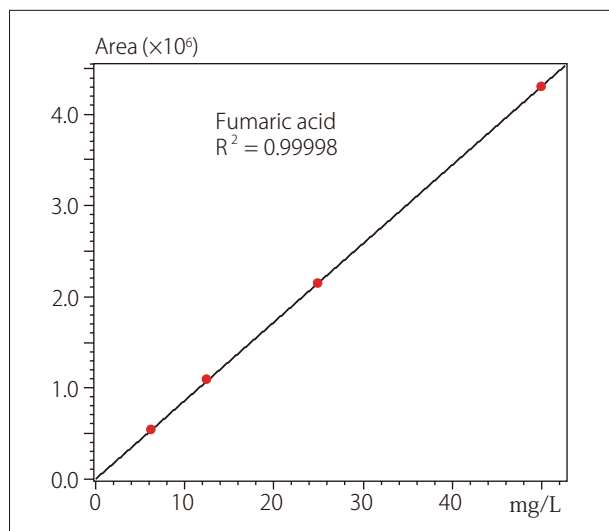


Fig. 2 検量線の直線性
Linearity of Calibration Curve

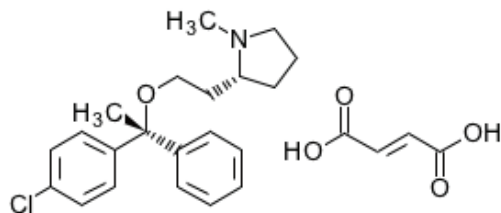


Fig. 3 クレマスチンフマル酸塩の構造式
Structural Formula of Clemastine Fumarate

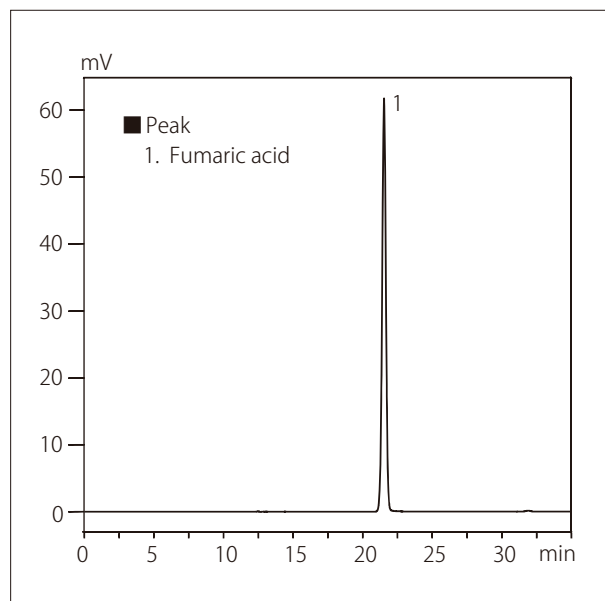


Fig. 4 クレマスチンフマル酸塩のクロマトグラム
Chromatogram of Clemastine Fumarate

■ カウンターイオンの分析

Analysis of Counterions

Fig. 3 に、抗ヒスタミン薬として用いられる、クレマスチンフマル酸塩構造式を、Fig. 4 に、クレマスチンフマル酸塩の標準溶液 (50 mg/L: 0.11 mmol/L) を分析した例をそれぞれ示します。分析条件は、Table 1 と同じです。

Table 2 に、クレマスチンフマル酸塩の標準溶液中に含まれるフマル酸イオンの定量結果を示します。フマル酸イオンの理論値 12.62 mg/L に対し、定量値は 13.20 mg/L (0.029 mmol/L) であり、回収率は 104.6 % と良好な結果が得られました。

Table 2 フマル酸イオンの定量結果
Result of Quantitative Analysis

Quantitative Value [mg/L]	13.20
Theoretical Value [mg/L]	12.62
Recovery Rate %	104.6