

Application News

No. L538

高速液体クロマトグラフィー

新型フォトダイオードアレイ検出器 SPD-M40 を用いた医薬品中不純物分析

薬品中の不純物は、安全性の観点よりその含有量は適切に管理される必要があります。日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) の新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインと製剤の不純物に関するガイドラインなどでは、不純物に関する閾値が決まられています。医薬品中の0.1%以上の不純物については、当局への報告、構造決定ならびに安全性確認を実施する必要があります。^{1), 2)}

そのため、医薬品の開発・製造のプロセスにおいて、微量な不純物の定量は非常に重要です。

面積百分率を用いた医薬品中の不純物の濃度測定では、以下のような手順で実施されています。主ピークの高さが、検出器の直線性が十分に確保できる範囲内になるような濃度に標準溶液を調製して分析を行います。よって、検出器のダイナミックレンジが広くなければ低濃度の不純物の検出が難しくなるため希釈率の異なる複数のサンプル分析が必要となってしまいます。

新型フォトダイオードアレイ検出器 SPD-M40 は、検出時の迷光による影響を徹底的に排除し、広いダイナミックレンジ (仕様値として 2.5 AU までの直線性、Typical 値ではそれ以上) を有しているだけでなく、PDA 素子の高感度化により低ノイズ化を併せて実現しています。また、Advanced TC-Optics (セル、光源、光学系の3重温調) による揺らぎの小さい安定したベースラインでの分析が可能であり、医薬品に含まれる微量不純物分析に最適です。

今回は SPD-M40 を用いた医薬品中不純物分析を行った例を紹介します。

Y. Zhou, H. Terada

表1 分析条件

Column	: Shim-pack Velox™ C18 (100 mm L. × 3.0 mm I.D., 2.7 μm)	
Mode	: Low pressure gradient	
Mobile Phase	: A) 10 mM Sodium phosphate buffer (pH=2.6) B) Acetonitrile	
Flow Rate	: 1 mL/min	
Column Temp.	: 40 °C	
Injection Volume	: 2 μL	
Detection	: PDA at 256 nm	
Flow Cell	: Standard cell	

表2 グラジエントタイムプログラム

Time (min)	A. Conc	B. Conc
0	70	30
4	40	60
6	10	90
8	10	90
8.01	70	30
10	STOP	

分析条件と移動相のグラジエントタイムプログラムをそれぞれ表1と表2に示しました。

SPD-M40 でケトプロフェンの直線性を確認するため、0.5~800 mg/L の標準溶液を調製し、測定を行いました。図1にケトプロフェン標準溶液のクロマトグラム、図2にケトプロフェンの検量線を示します。

0.5~800 mg/L の広い濃度範囲内において、寄与率 (R²) が 0.999 以上の良好な直線性が得られています。

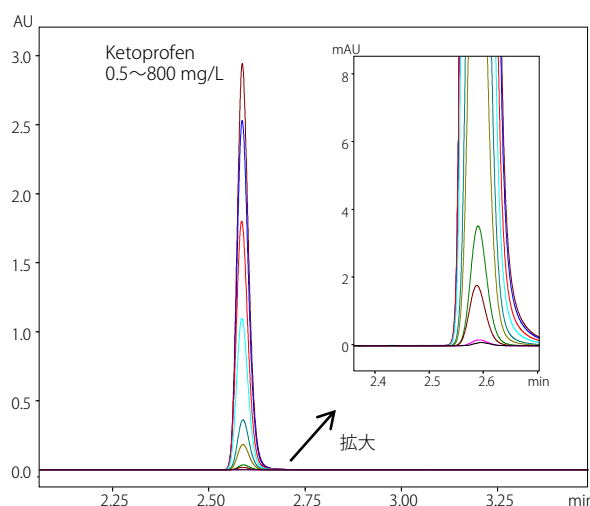


図1 ケトプロフェン標準試料のクロマトグラム

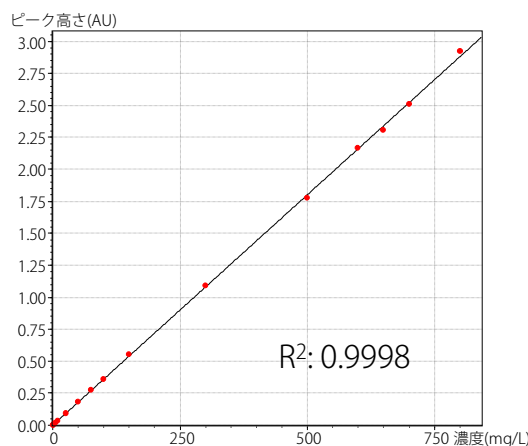


図2 ケトプロフェンの検量線

■直線性

サンプルは、非ステロイド性抗炎症薬であるケトプロフェンを用いました。

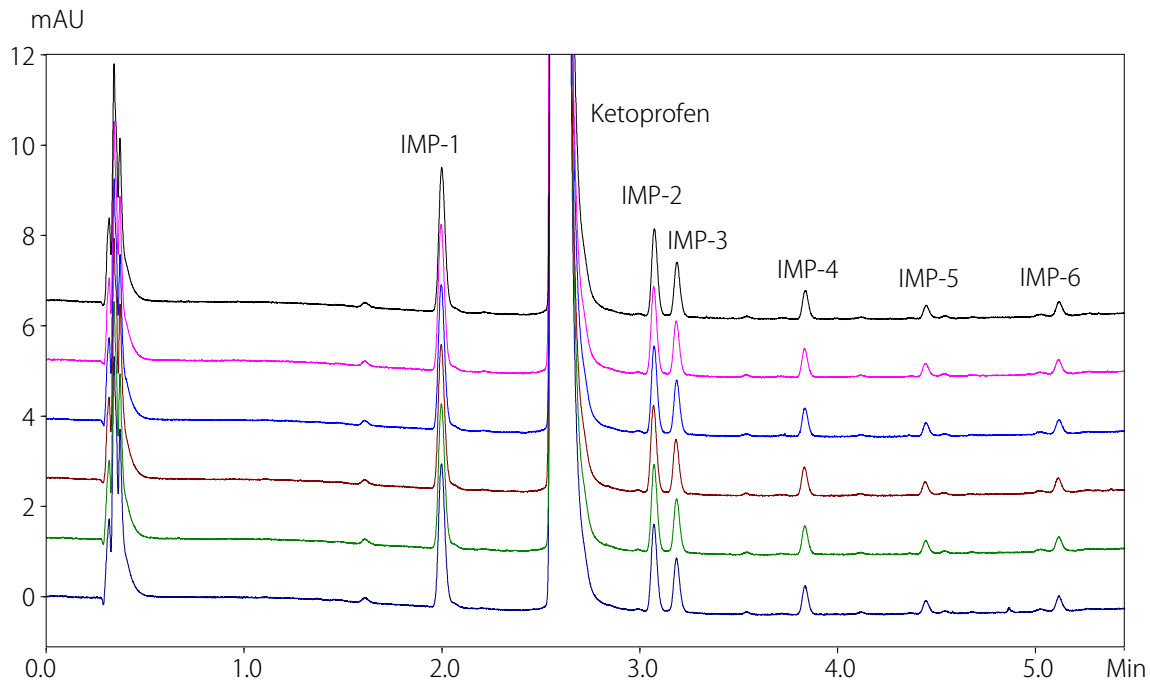


図3 ケトプロフェン 700 mg/L 標準溶液の拡大したクロマトグラムの重ね書き (n=6)

■ 不純物の定量

図3にピーク高さが約2.5 AUである700 mg/L ケトプロフェン標準溶液を6回繰り返し分析したクロマトグラムを示します。また、表3にケトプロフェンと各不純物成分の面積値百分率と面積値変動係数(%RSD)を示します。

含有量が0.1%程度の不純物成分ピーク的面積値の変動係数は1%以下となり、良好な再現性が得られました。

表3 各成分の分析結果

No.	Compounds	Retention time (min)	Area (%)	Area (%RSD)
1	Ketoprofen	2.583	99.704	0.001
2	Impurity 1	1.998	0.126	0.598
3	Impurity 2	3.072	0.075	0.543
4	Impurity 3	3.186	0.046	1.115
5	Impurity 4	3.834	0.025	1.644
6	Impurity 5	4.446	0.011	4.556
7	Impurity 6	5.118	0.012	3.355

■ ピーク純度とスペクトル

PDA 検出を不純物分析に用いる利点としてピーク純度検定や不純物ピークのスペクトル確認などがあります。

図4にケトプロフェンピークのピュリティ曲線を示します。ピーク溶出区間に不純物は検出されていません。

図5に面積百分率による濃度が0.046%である不純物IMP-3のUVスペクトルを示します。低濃度であっても良好なスペクトルが得られています。

SPD-M40はその高い装置性能により高濃度成分から低濃度不純物に至るまで、幅広く医薬品分析にも適用できます。

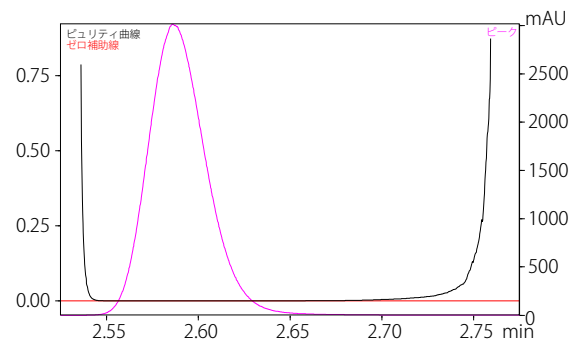


図4 ケトプロフェンピークのピュリティ曲線

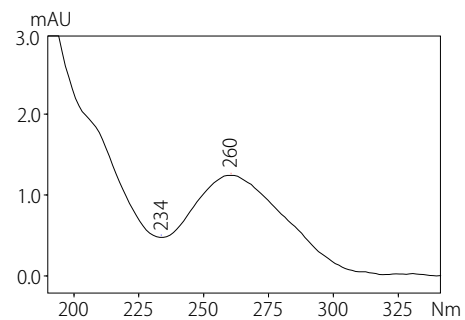


図5 不純物IMP-3のUVスペクトル

<参考文献>

- 1) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について (平成14年12月16日、医薬審発第1216001号)
- 2) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について (平成15年6月24日、医薬審発第0624001号)

Shim-pack Velox は、株式会社 島津製作所の日本およびその他の国における商標です。

株式会社 島津製作所 分析計測事業部
グローバルアプリケーション開発センター

初版発行：2019年4月

島津コールセンター ☎0120-131691
(075) 813-1691

※本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。
改訂版は下記の会員制 Web Solutions Navigator で閲覧できます。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/solnavi/solnavi.htm>

会員制情報サービス「Shim-Solutions Club」にご登録ください。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/>

会員制 Web の閲覧だけでなく、いろいろな情報サービスが受けられます。