

Application News

No. G303A

ガスクロマトグラフィー

医薬品残留溶媒分析

—ヘッドスペースGC法に適さない Class2溶媒の分析法（水溶性試料）—

医薬品残留溶媒の試験法は、第十七改正日本薬局方や USP（米国薬局方）General Chapters <467> Residual Solvents に定められています。本試験法は主に、「ヘッドスペース GC 法による Class1、2 相当の残留溶媒の試験法」について詳細に記載されていますが、「ヘッドスペース分析に適さない化合物および非水溶性医薬品の試験に使用される可能性のある溶媒」の試験法については示されていません。

本稿では「ヘッドスペース分析に適さない化合物および非水溶性医薬品の試験に使用される可能性のある溶媒（Class2C）」（表 1）について、水溶性試料における分析検討を行いました。

A. Miyamoto, T. Wada

■ 試料および標準溶液の調製

水溶性試料の場合、試料を蒸留水で 50 倍に希釈し、3000 rpm で 3 分間、遠心分離した後の上澄みを GC へ注しました（図 1）。※

Class2C 標準溶液は、表 1 の化合物を混合希釈し、限度値相当濃度に調製しました。

表 1 ヘッドスペース分析に適さない化合物および非水溶性医薬品の試験に使用される可能性のある溶媒（Class2C）

Compounds	濃度限度値 (ppm)	限度値相当濃度 (μg/mL) ^{*1}
1 2-Methoxyethanol	50	1.0
2 2-Ethoxyethanol	160	3.2
3 N,N-Dimethylformamide	880	17.6
4 N,N-Dimethylacetamide	1090	21.8
5 Ethyleneglycol	620	12.4
6 N-Methylpyrrolidone	530	10.6
7 Formamide	220	4.4
8 Sulfolane	160	3.2

*1 試料を 50 倍希釈した場合の限度値相当濃度です。

■ 装置構成と分析条件

表 2 に分析条件を示します。ガスクロマトグラフ Nexis™ GC-2030 を使用し、液体直接注入法にて、Class2C 標準溶液および試料溶液（頭痛薬）を測定しました。注入時はスプリット比が 1:1 になるように、注入時圧力を 48 kPa で 0.5 min ホールドする、高圧注入モードで測定しました。

表 2 分析条件

Model	: Nexis™ GC-2030 + AOC-20i Plus
Detector	: 水素炎イオン化検出器 FID-2030
Injector Temperature	: 160 °C
Column	: SH-PolarWax (0.53 mm×30 m, d.f. = 1 μm) ^{*1}
Column Temperature	: 50 °C (7 min) - 4 °C/min - 110 °C (0 min) - 10 °C/min - 220 °C (20 min) ^{*2}
	Total : 53 min
High Press Injection	: 高圧注入 自動 (48 kPa, 0.5 min)
Carrier Gas Controller	: Pressure mode (He)
Pressure	: 26.6 kPa (分析時)
Injection mode	: Split 1 : 1 (0.5 min) (注入時)
Total flow	: 23 mL/min
Linear Velocity	: 37.0 cm/sec (26.6 kPa, 50 °C)
Column flow	: 5.1 mL/min (26.6 kPa, 50 °C)
Purge flow	: 3 mL/min
Detector Temperature	: 240 °C
Detector Gas	: H ₂ 32.0 mL/min, Air 200 mL/min
Makeup Gas	: He 24 mL/min
Injection Volume	: 1 μL
Syringe	: Elastic Syringe, AOC (P/N : 221-49548)

*1 P/N : 221-75979-30

*2 試料溶液は高沸点成分を含む可能性があるため、220 °C でのホールド時間を長く設定することを推奨します。

本分析では、スプリット用インサート (P/N:221-41444-84) へ不活性化処理したガラスウール (P/N:221-48600) を 30 mg 詰めて分析しました。ウールを通常の 3 倍程度の充填量にすることで、再現性良く分析することが可能になりました。

※ 溶媒に不溶性成分を除去すると、妨害ピークが減少します。不溶性成分がない場合、遠心分離は省略できます。

■ Class2C 標準溶液の分析

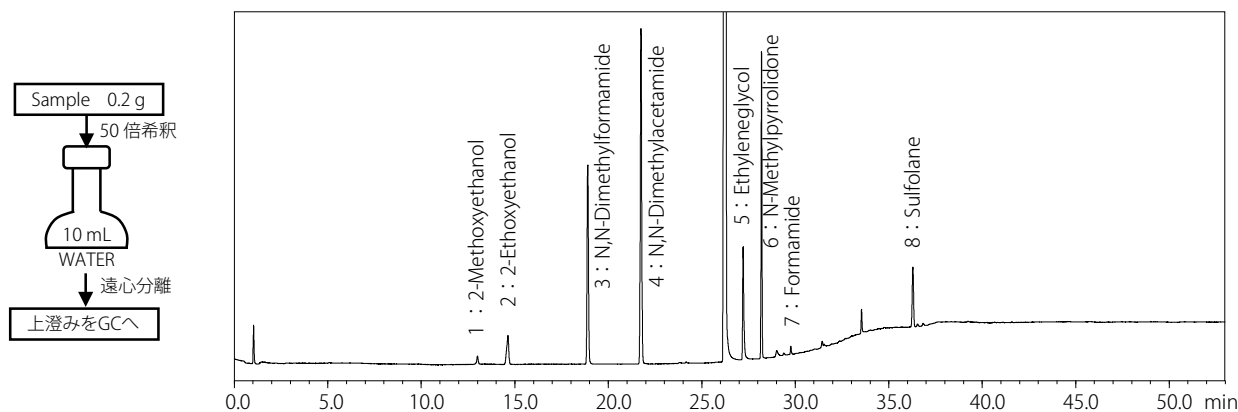


図 1 試料溶液の調製

図 2 限度値相当濃度の Class2C 標準溶液のクロマトグラム

Class2C 標準溶液と、Class2A および 2B 標準溶液の比較

本分析条件で、Class2A および 2B 標準溶液を分析し、Class2C 標準溶液のクロマトグラムと比較したところ、分離が確認できました。

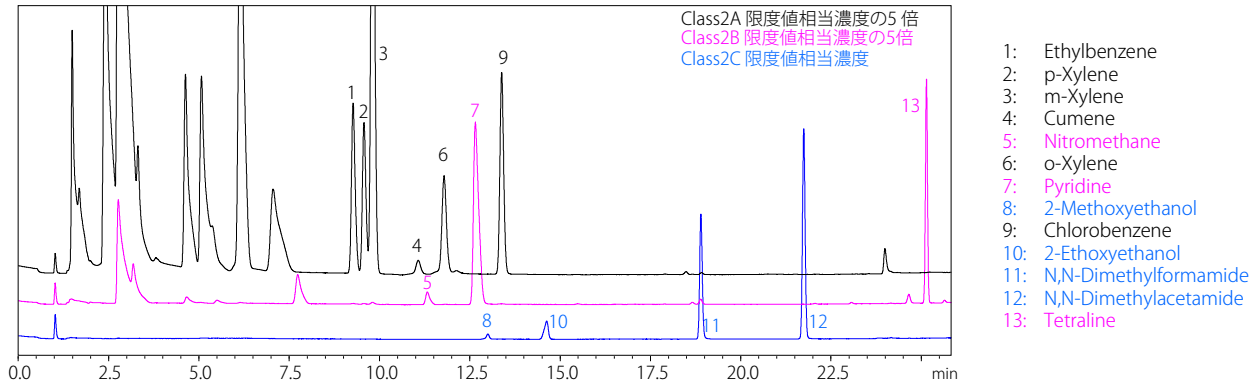


図3 Class2C 標準溶液と、Class2A および 2B 標準溶液の重ね描きクロマトグラム

Class2C 標準溶液の繰り返し再現性

表3 限度値相当濃度の Class2C 標準溶液の面積値の再現性 (n=6)

	2-Methoxyethanol	2-Ethoxyethanol	N,N-Dimethylformamide	N,N-Dimethylacetamide	Ethyleneglycol	N-Methylpyrrolidone	Formamide	Sulfolane
1	1,882	9,983	45,204	76,264	23,521	45,031	1,252	12,876
2	1,910	9,940	45,176	76,567	21,876	45,151	1,193	12,930
3	1,799	9,895	44,644	75,300	22,151	44,319	1,178	12,740
4	1,829	9,870	44,523	75,304	22,788	44,483	1,289	12,917
5	1,759	9,747	43,900	73,858	22,478	43,824	1,222	12,669
6	1,741	9,693	43,916	74,185	22,390	43,797	1,217	12,646
Average	1,820	9,855	44,560	75,246	22,534	44,434	1,225	12,796
%RSD	3.68	1.14	1.29	1.44	2.54	1.30	3.29	0.99

試料溶液の分析

頭痛薬溶液と、頭痛薬溶液に限度値相当標準溶液を添加した試料を遠心分離し、上澄みを分析しました。

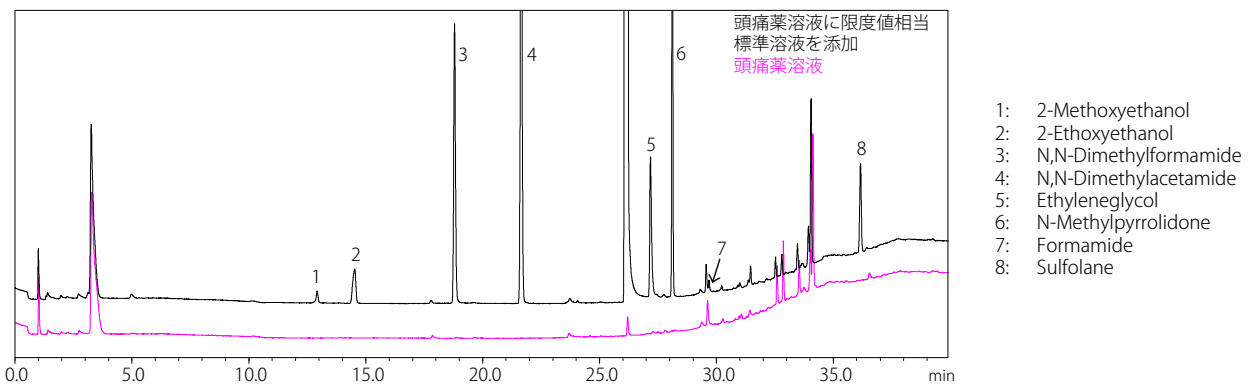


図4 頭痛薬溶液と、頭痛薬溶液に限度値相当標準溶液を添加した試料のクロマトグラム

試料溶液の平均回収率と繰り返し再現性

頭痛薬溶液に限度値相当標準溶液を添加した試料を 6 回連続分析しました。表 4 に平均回収率 (%) および回収率 (定量値/限度値相当濃度×100) の再現性 (n=6) を示します。平均回収率は 91 %から 107 %と良好で、再現性はいずれも 4 %以下と良好でした。

表4 試料溶液の平均回収率と回収率の再現性 (n=6)

Compounds	平均回収率 (%)	回収率の再現性 (%RSD)
2-Methoxyethanol	100	2.58
2-Ethoxyethanol	103	0.48
N,N-Dimethylformamide	103	0.45
N,N-Dimethylacetamide	104	0.29
Ethyleneglycol	107	1.68
N-Methylpyrrolidone	104	0.46
Formamide	91	4.00
Sulfolane	104	0.76

Nexis は、株式会社島津製作所またはその関係会社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
<https://www.an.shimadzu.co.jp/>

初版発行：2019年1月
A改訂版発行：2023年3月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

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。本文中に記載されている会社名および製品名は、各社の商標および登録商標です。本文中では「TM」、「®」を明記していません。