SHIMADZU
Excellence in Science

Application News

No. G325B

ガスクロマトグラフィー

N_2 キャリアを用いた、水溶性試料による医薬品残留溶媒の分析（第十八改正日本薬局方、USP467）

医薬品残留溶媒の試験法は、第十八改正日本薬局方や USP（米国薬局方）General Chapter<467> Residual Solvents に規定されており、主にヘッドスペース GC 法が用いられます。医薬品中の残留溶媒はヒトの健康に及ぼし得るリスクに基づいてクラス 1 からクラス 3 に分類され厳密に管理されており、高感度な分析が求められています。分析の際に一般的に使用されるキャリアガスは He ですが、昨今 He の枯渇が問題となっているため、N_2 などの代替キャリアガスを用いた分析が求められています。また、He 代替キャリアガスなどメソッドの変更を実施した場合は、USP General Chapter<1467> Residual Solvents-Verification of Compendial Procedures and Validation of Alternative Procedures に基づいて検証を行う必要があります。

本稿では、第十八改正日本薬局方に準拠し、キャリアガスに N_2 を用いた、クラス 1・クラス 2 の水溶性試料の分析結果を紹介します。

N. Iwasa, T. Wada

■装置構成と分析条件

ガスクロマトグラフ Nexis™ GC-2030 と島津ヘッドスペースガスサンプラ HS-20 を接続し、第十八改正日本薬局方に準拠し、記載されたクラス 1 およびクラス 2 の標準溶液を調製し、カラムの種類、カラム温度、スプリット比の異なる操作法 A および操作法 B で測定しました。水溶性試料測定における GC および HS-20 分析条件を表 1 に示します。

表 1　水溶性試料　分析条件

GC 分析条件（操作法 A・操作法 B）	
Model	: Nexis GC-2030
Detector	: 水素炎イオン化検出器 FID-2030
Column	: A) SH-I-624Sil MS (0.32 mm I.D.×30 m, d.f.= 1.8 µm) *1 B) SH-PolarWax (0.32 mm I.D.×30 m, d.f.= 0.25 µm) *2
Column Temperature	: A) 40 ℃ (20 min) – 10℃/min – 240℃ (20 min) Total 60 min B) 50 ℃ (20 min) – 6 ℃/min – 165 ℃ (20 min) Total 59.17 min
Injection Mode	: A) Split 1:5 B) Split 1:10
Carrier Gas Controller	: 線速度（N_2）
Linear Velocity	: 35 cm/sec
Detector Temperature	: 250 ℃
FID H_2 Flow Rate	: 32 mL/min
FID Make up Flow Rate	: 24 mL/min (N_2)
FID Air Flow Rate	: 200 mL/min
Injection Volume	: 1 mL
HS-20 分析条件（操作法 A・操作法 B　共通）	
Oven Temperature	: 80 ℃
Sample Line Temperature	: 110 ℃
Transfer Line Temperature	: 120 ℃
Vial Shaking Level	: Off
Vial Volume	: 20 mL
Vial Equilibrating Time	: 60 min
Vial Pressurizing Time	: 1 min
Vial Pressure	: 75 kPa
Loading Time	: 0.5 min
Needle Flush Time	: 5 min

*1　P/N：227-36077-01
*2　P/N：221-75972-30

■クラス 1 標準溶液分析（水溶性試料）

図 1 に操作法 A の分析結果を、図 2 に操作法 B の分析結果を示しました。またそれぞれのピークにおける SN 比および再現性結果を表 2 および表 3 に示します。

操作法 A では「1,1,1-トリクロロエタンのピークの SN 比は 5 以上、個々のピーク面積の相対標準偏差が 15%以下」と良好であり、操作法 B では「ベンゼンのピークの SN 比は 5 以上、個々のピーク面積の相対標準偏差が 15%以下」と良好な結果が得られました。

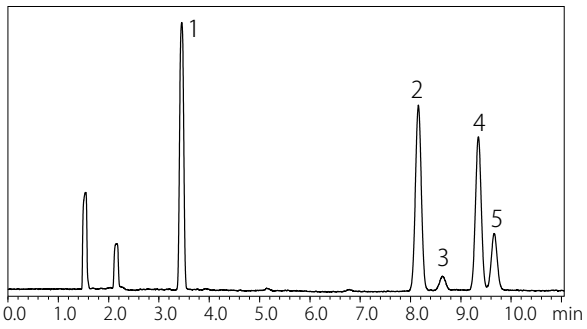

図 1　操作法 A によるクラス 1 標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

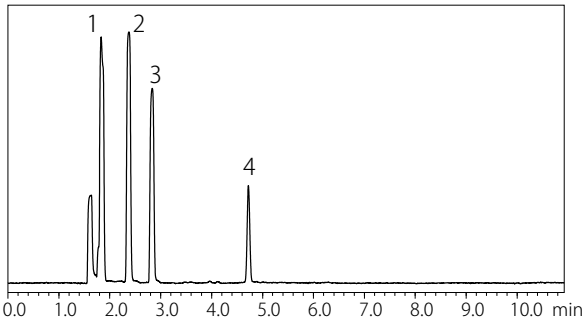

図 2　操作法 B によるクラス 1 標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

表 2　クラス 1 標準溶液 SN 比および再現性　操作法 A

ピーク No.	化合物	SN 比 *1	相対標準偏差% (n=6) *1
1	1,1-Dichloroethane	263	1.81
2	1,1,1-Trichloroethane	242	1.74
3	Carbon tetrachloride	18	2.72
4	Benzene	204	2.08
5	1,2-Dichloroethane	69	1.56

*1　SN 比および相対標準偏差は参考値であり、保証値ではありません。

表 3　クラス 1 標準溶液 SN 比および再現性　操作法 B

ピーク No.	化合物	SN 比 *1	相対標準偏差% (n=6) *1
1	1,1-Dichloroethane	174	1.77
2	1,1,1-Trichloroethane +Carbon tetrachloride	181	2.18
3	Benzene	142	1.12
4	1,2-Dichloroethane	105	1.02

*1　SN 比および相対標準偏差は参考値であり、保証値ではありません。

表 2 および表 3 において、規定項目については赤字で記しました。

■クラス 2 標準溶液分析（水溶性試料）

図 3 に操作法 A の分析結果を、図 4 に操作法 B の分析結果を示しました。（クラス 2A：黒、クラス 2B：ピンク、MIBK：青）

システム適合性について、操作法 A では「アセトニトリルとジクロロメタンのピークの分離度は 1.0 以上」であり、操作法 B では「アセトニトリルと cis-1,2-ジクロロエテンのピークの分離度は 1.0 以上」であり、良好な結果が得られました。

＊ 図中に記す分離度は参考値であり、保証値ではありません。

■まとめ

N_2 キャリアガスを用いて第十八改正日本薬局方および USP General Chapter<467> および USP General Chapter <1467>で要求される精度を得ることができました。ヘッドスペース GC 法を用いた水溶性試料による医薬品残留溶媒分析において、キャリアガスに N_2 を用いた場合でも、He キャリアガスと同等の良好な分析結果が得られました。

H_2 キャリアを用いた、水溶性試料による医薬品残留溶媒の分析については、アプリケーションニュース 01-00176-JP を参照ください。

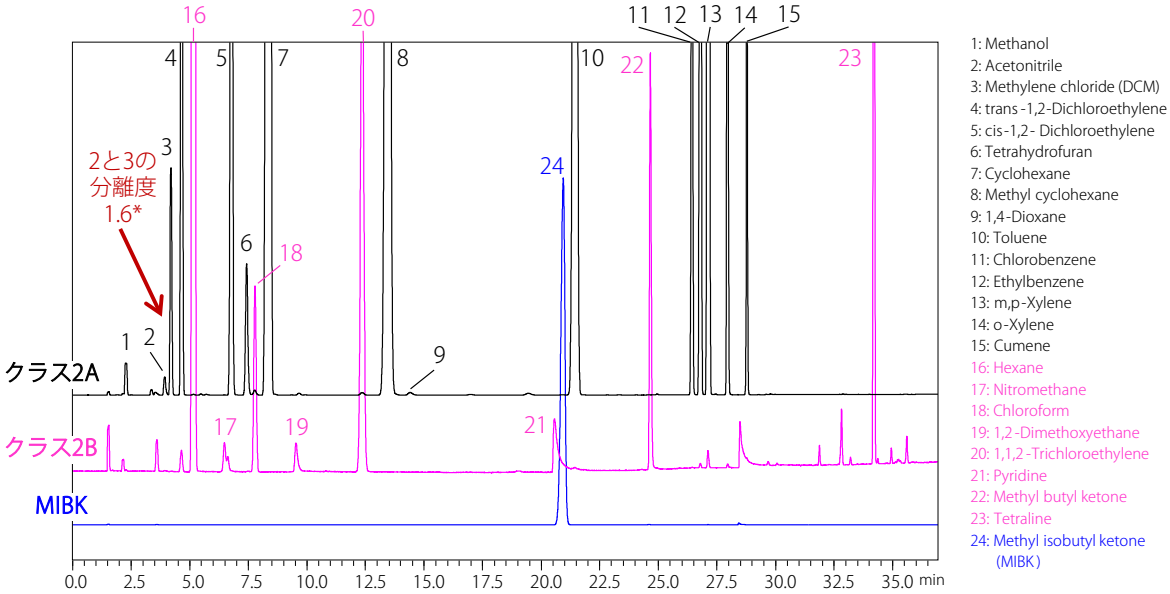

図 3　操作法 A によるクラス 2 標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

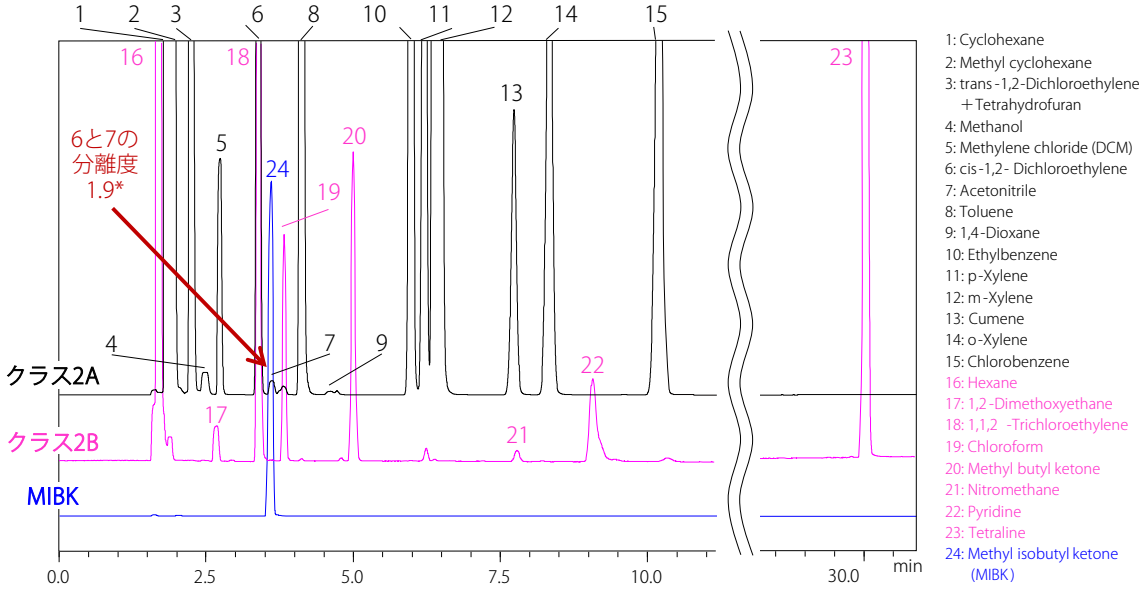

図 4　操作法 B によるクラス 2 標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

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：2020 年 5 月
A 改訂版発行：2021 年 7 月
B 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」、「®」を明記していない場合があります。

© Shimadzu Corporation, 2020