

コンパクトモデルBrevis GC-2050を用いた
医薬品残留溶媒分析の効率化 (1)
—JP18、USP467 水溶性試料—

東 祐衣、小林永佑

ユーザーベネフィット

- ◆ スリムでコンパクトなBrevis GC-2050 は、ラボでの稼働台数を増やすことでハイスループットに分析できます。
- ◆ Brevis GC-2050 はコンパクトでありながら、複数キャリアガスを用いて分析できます。
- ◆ ICH Q3C(R8)で新たにクラス2溶媒へ追加された *tert*-Butyl alcohol およびCyclopentyl methyl etherも分析可能です。

■はじめに

医薬品中の残留溶媒は、原薬若しくは添加剤の製造工程又は製剤の製造工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義されています。第 18 改正日本薬局方 (JP18) や USP (米国薬局方) General Chapters <467> Residual Solvents で規定される残留溶媒は、ヒトの健康に及ぼし得るリスクに応じて、クラス1~クラス3に分類され、主にヘッドスペースGC法が用いられます。ここで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おり、H₂やN₂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。

本稿では、コンパクトな設計のBrevis GC-2050 (図1)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。また操作法Aの試験法に関してはHeキャリアガスだけでなく、N₂、H₂の分離例も示します。実際に代替キャリアガスを使用する場合はUSP General Chapter <1467> に基づいて検証を行い運用してください。

■装置構成と分析条件

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	: Brevis GC-2050
Detector	: 水素炎イオン化検出器 FID
Column	: A) SH-I-624Sil MS (0.32 mm I.D.×30m, d.f.= 1.8 μm) B) SH-PolarWax (0.32 mm I.D.×30m, d.f.=0.25 μm)
Column temperature	: A) 40°C (20min) – 10°C/min – 240°C (20min) Total 60min B) 50°C (20min) – 6°C/min – 165°C (20min) Total 59.17min
Injection Mode	: A) Split 1:5 B) Split 1:10
Carrier Gas Controller	: 線速度 (He, N ₂ , H ₂)
Linear Velocity	: 35 cm/sec
Detector Temperature	: 250°C
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 NX 分析条件 (操作法A・操作法B 共通)	
Model	: HS-20 NX USTL (Ultra Short Transfer Line)
Oven Temperature	: 80 °C
Sample Line Temperature	: 110 °C
Transfer Line Temperature	: 120 °C
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
Load Equilib. time	: 0 min
Needle Flush Time	: 5 min



図1 HS-20 NX USTL (Ultra Short Transfer Line) + Brevis™ GC-2050

■クラス1標準溶液分析 (水溶性試料)

図2、3にクラス1標準溶液のクロマトグラムを示します。

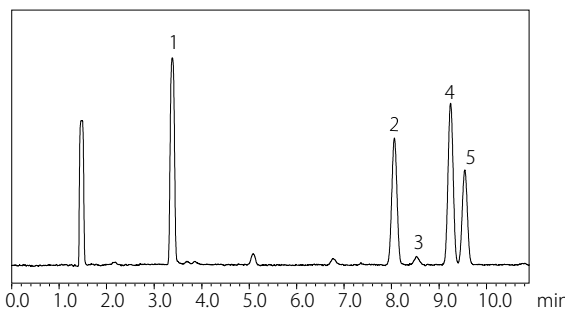


図2 操作法Aによるクラス1標準溶液クロマトグラム (水溶性試料)
1. 1,1-Dichloroethane、 2. 1,1,1-Trichloroethane、
3. Carbon tetrachloride、 4. Benzene、 5. 1,2-Dichloroethane

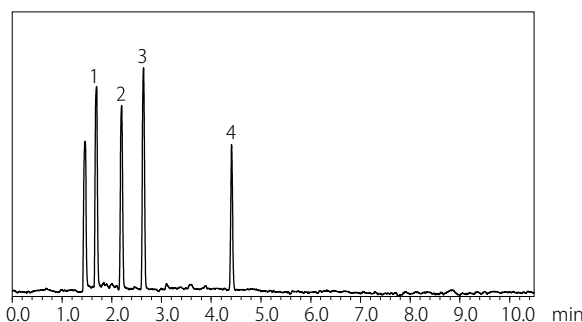


図3 操作法Bによるクラス1標準溶液クロマトグラム (水溶性試料)
1. 1,1-Dichloroethane、
2. 1,1,1-Trichloroethane+ Carbon tetrachloride、
3. Benzene、 4. 1,2-Dichloroethane

■ クラス2標準試料分析（水溶性試料）

図4に操作法Aの分析結果を、図5に操作法Bの分析結果を示します。（クラス2A：黒、クラス2B：ピンク、TBA, CPME, MiBK：青）。システム適合性は、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間隔は1.0以上」、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間隔は1.0以上」と規定されていますが、共に良好な結果が得られました。

* 図中に示している分離度の値は参考値であり、保証値ではありません。

* *tert*-Butyl alcohol(TBA)およびCyclopentyl methyl ether (CPME), Methyl isobutyl ketone(MiBK)の混合標準試料は規定の濃度となるように別途調製しました。

■ N₂, H₂キャリアガスを用いた操作法Aによるクラス1,2標準試料分析（水溶性試料）

N₂とH₂キャリアガスを用いた操作法Aの分離パターンを図6～9に例示します。実際に代替キャリアガスを使用する場合はシステム適合性に適合することを確認後に運用してください。

■ まとめ

Brevis GC-2050はコンパクトでありながら第十八改正日本薬局方 (JP18) およびUSP General Chapter <467> Residual Solventsに準拠した医薬品残留溶媒分析が可能です。また、ハイエンドモデルと比較して実験室に設置可能な台数を増やすことができるため、医薬品の残留溶媒分析を効率的に行えます。

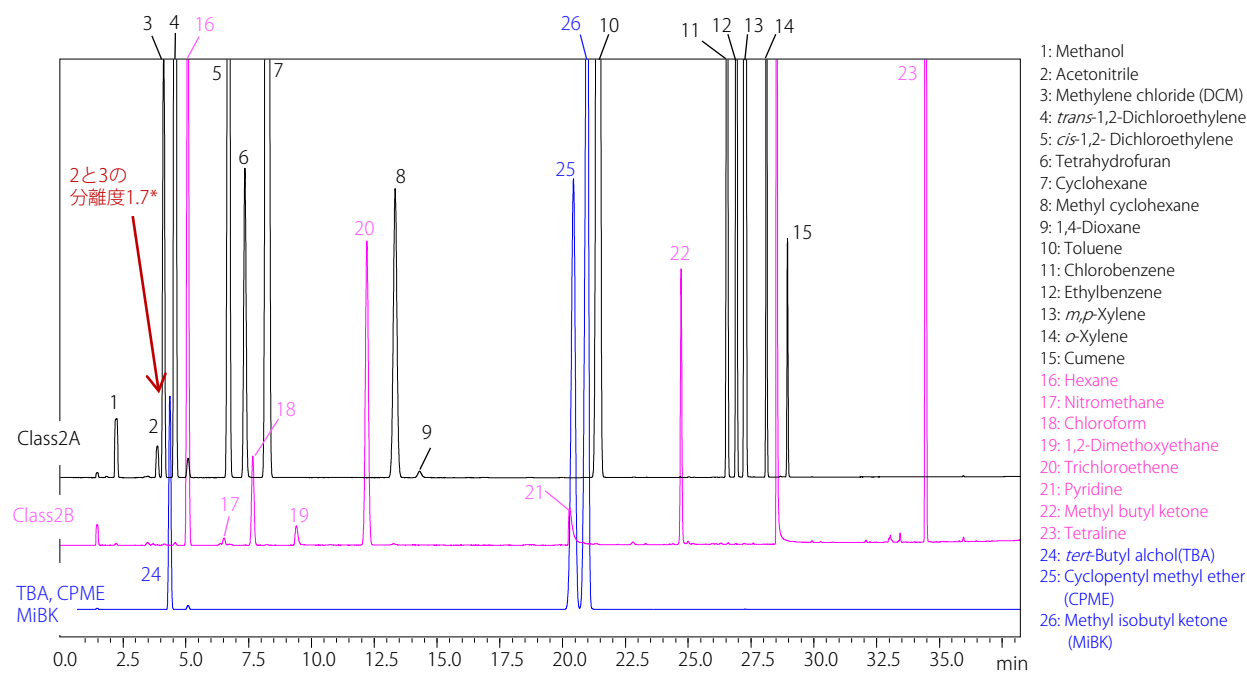


図4 操作法 A によるクラス 2標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

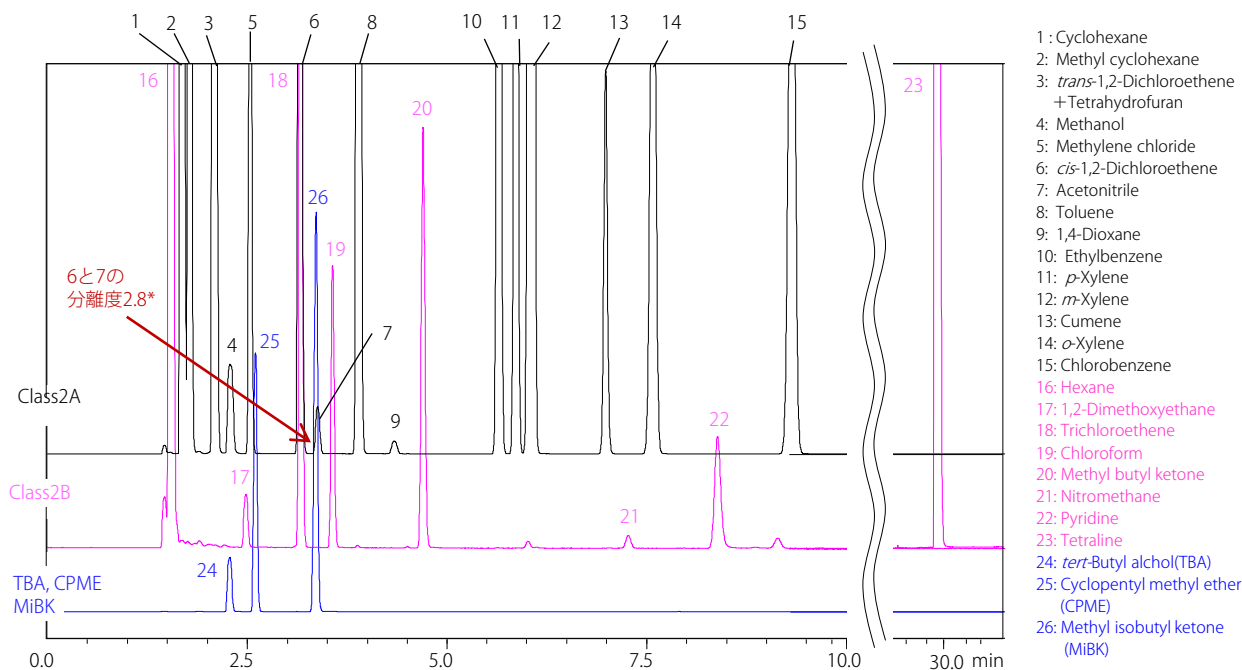


図5 操作法 B によるクラス 2標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

■代替キャリアガスを用いたクラス1、クラス2の標準試料分析例（水溶性試料）

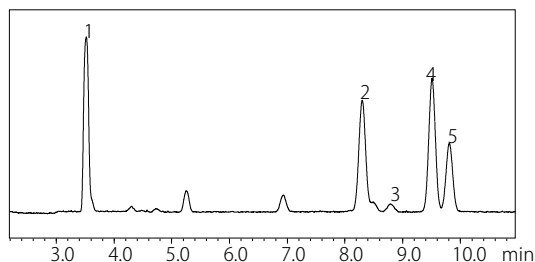


図6 N₂キャリアを用いた操作法Aによる
クラス1標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）
1. 1,1-Dichloroethane、 2. 1,1,1-Trichloroethane、
3. Carbon tetrachloride、 4. Benzene、 5. 1,2-Dichloroethane

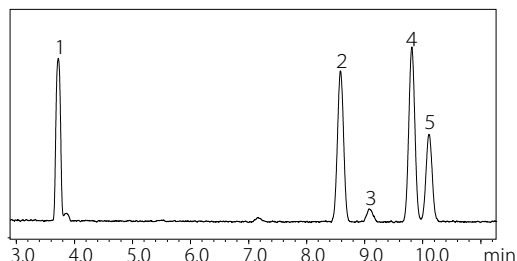


図7 H₂キャリアを用いた操作法Aによる
クラス1標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）
1. 1,1-Dichloroethane、 2. 1,1,1-Trichloroethane、
3. Carbon tetrachloride、 4. Benzene、 5. 1,2-Dichloroethane

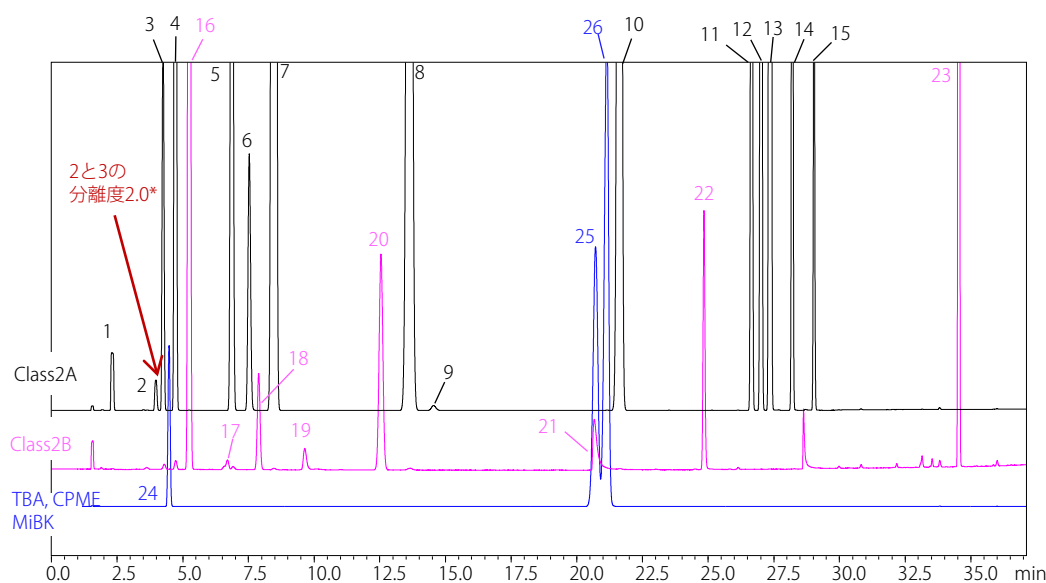


図8 N₂キャリアを用いた操作法Aによるクラス2標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

- 1: Methanol
- 2: Acetonitrile
- 3: Methylene chloride (DCM)
- 4: *trans*-1,2-Dichloroethylene
- 5: *cis*-1,2-Dichloroethylene
- 6: Tetrahydrofuran
- 7: Cyclohexane
- 8: Methyl cyclohexane
- 9: 1,4-Dioxane
- 10: Toluene
- 11: Chlorobenzene
- 12: Ethylbenzene
- 13: *m,p*-Xylene
- 14: *o*-Xylene
- 15: Cumene
- 16: Hexane
- 17: Nitromethane
- 18: Chloroform
- 19: 1,2-Dimethoxyethane
- 20: Trichloroethene
- 21: Pyridine
- 22: Methyl butyl ketone
- 23: Tetraline
- 24: *tert*-Butyl alcohol (TBA)
- 25: Cyclopentyl methyl ether (CPME)
- 26: Methyl isobutyl ketone (MiBK)

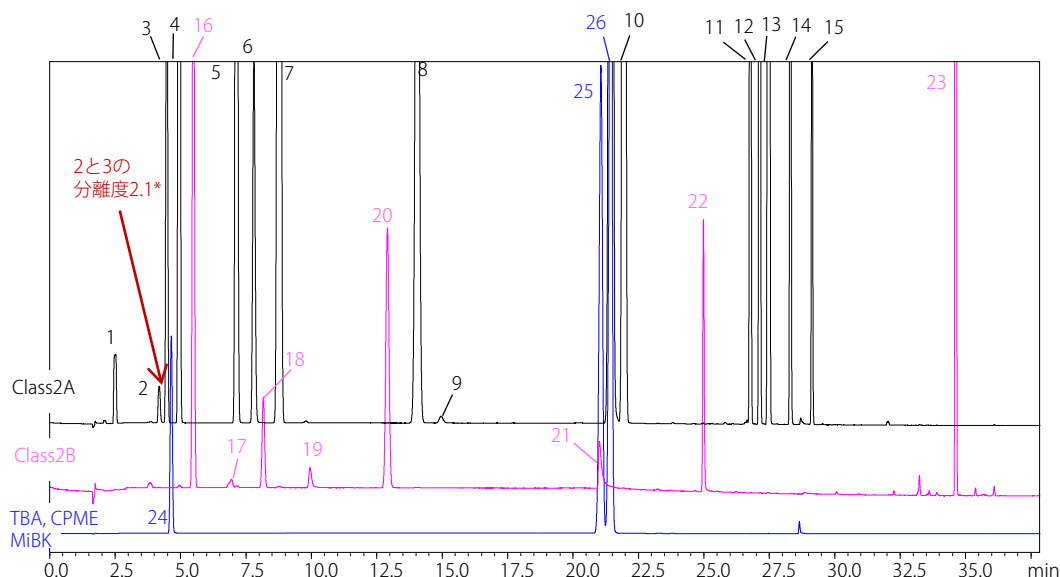


図9 H₂キャリアを用いた操作法Aによるクラス2標準溶液クロマトグラム（水溶性試料）

※図9で示すH₂キャリアガス分析で使用したClass2Aの試薬にはMiBKが含まれています。

- 1: Methanol
- 2: Acetonitrile
- 3: Methylene chloride (DCM)
- 4: *trans*-1,2-Dichloroethylene
- 5: *cis*-1,2-Dichloroethylene
- 6: Tetrahydrofuran
- 7: Cyclohexane
- 8: Methyl cyclohexane
- 9: 1,4-Dioxane
- 10: Toluene
- 11: Chlorobenzene
- 12: Ethylbenzene
- 13: *m,p*-Xylene
- 14: *o*-Xylene
- 15: Cumene
- 16: Hexane
- 17: Nitromethane
- 18: Chloroform
- 19: 1,2-Dimethoxyethane
- 20: Trichloroethene
- 21: Pyridine
- 22: Methyl butyl ketone
- 23: Tetraline
- 24: *tert*-Butyl alcohol (TBA)
- 25: Cyclopentyl methyl ether (CPME)
- 26: Methyl isobutyl ketone (MiBK)

Brevis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。