

医薬品原材料中の亜硝酸イオンおよび硝酸イオンの分析

田邊 彩乃¹、見城 千尋²

1 株式会社島津製作所、2 株式会社島津テクニクス

ユーザーベネフィット

- ◆ 医薬品原材料中に含まれる亜硝酸イオン、硝酸イオンを簡単な前処理で定量することができます。
- ◆ UV検出器を使用することにより、 $\mu\text{g/L}$ オーダーの高感度分析が可能です。
- ◆ サプレッサー式イオンクロマトグラフを用いた多用途の陰イオン分析と、装置を併用することができます。

はじめに

2018年以降、国内外において医薬品から発がん性物質であるニトロソアミン類が検出され、一部の医薬品がリコールや販売中止になったことを受け、各国でニトロソアミン類混入リスクを低減するための取り組みが進められています。

ニトロソアミン類は、アミン類と亜硝酸塩が反応して生成することが知られています。合成で用いるアジド化合物の失活を目的として添加する亜硝酸や、試薬や賦形剤に不純物として存在する亜硝酸塩がニトロソアミン生成のリスクとなることが報告されています。このような理由から、米国FDAのガイダンス¹⁾やEPのモノグラフ²⁾は不純物としての亜硝酸塩の分析についても言及しています。

本稿では、サプレッサー式イオンクロマトグラフを用いて亜硝酸イオン、硝酸イオンを高感度分析した結果をご報告します。

分析条件

サプレッサー式イオンクロマトグラフHIC-ESPにUV検出器を接続し、分析カラムにShim-pack™ IC-SA3を用いて分析を行いました。図1に流路図を、表1に分析条件を示します。試料中に含まれるごく微量の亜硝酸イオンおよび硝酸イオンを高感度検出するため、定量にはUV検出器を用いました。

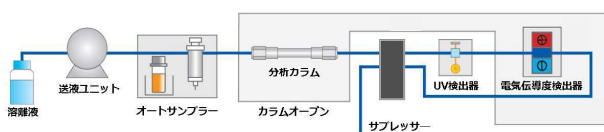


図1 サプレッサー式イオンクロマトグラフ HIC-ESPの流路図

表1 分析条件

System	: HIC-ESP+SPD-40
Column	: Shim-pack IC-SA3 ¹⁾ (250 mm×4.0 mm I.D., 5 μm) : Shim-pack IC-SA3(G) ²⁾ (10 mm × 4.6 mm I.D., 5 μm)
Mobile Phase	: 3.6 mmol/L Sodium Carbonate
Flow Rate	: 0.8 mL/min
Column Temp.	: 45 °C
Injection Vol.	: 50 μL
Detection	: UV 210 nm

標準溶液の分析

図2に検量線最下点（亜硝酸イオン、硝酸イオン各0.002 mg/L）のクロマトグラム、図3に0.002~0.1 mg/Lの6点直線検量線を示します。寄与率はいずれも0.9998以上と、良好な直線性が得られました。

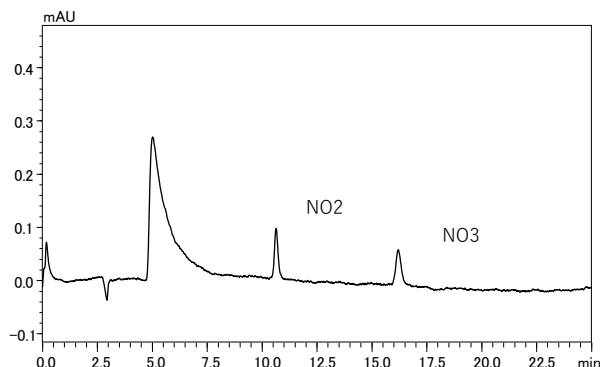


図2 亜硝酸イオン、硝酸イオン標準溶液（各0.002 mg/L）のクロマトグラム

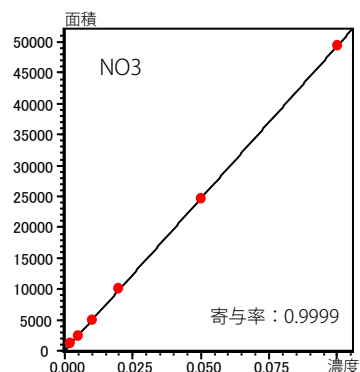
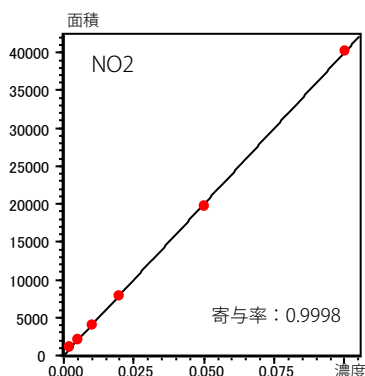


図3 亜硝酸イオン、硝酸イオンの検量線（各0.002~0.1 mg/L）

¹P/N: 228-41600-91, ²P/N: 228-41600-92

■ 分析事例

ポリビニルアルコール

試料0.1 gに超純水10 mLを加え、60℃に加温して溶解しました。クロマトグラムを図4に示します。

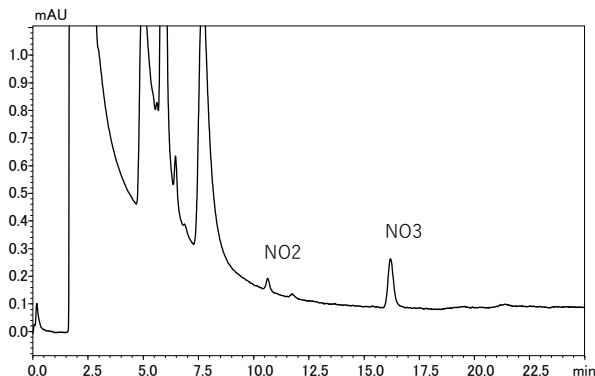


図4 ポリビニルアルコール溶液のクロマトグラム

無水ケイ酸

試料0.5 gに超純水5 mLを加え、振とう機で10分間振とうした後、遠心分離（2500 rpm、10 min）した上清を分析しました。クロマトグラムを図5に示します。

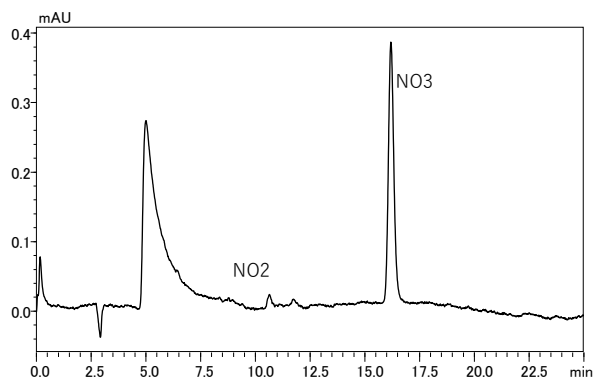


図5 無水ケイ酸抽出液のクロマトグラム

定量結果と添加回収率

各試料に標準添加を行い回収率を算出した結果、亜硝酸イオン、硝酸イオンともに95～100%と良好な結果でした。定量結果と回収率を表2に示します。

表2 定量結果と回収率

試料名	試料量 g	試料液量 mL	標準添加量 mg/L		定量値 mg/L		回収率 ³ %		含有量 µg/g	
			NO ₂ ⁻	NO ₃ ⁻	NO ₂ ⁻	NO ₃ ⁻	NO ₂ ⁻	NO ₃ ⁻	NO ₂ ⁻	NO ₃ ⁻
ポリビニルアルコール	0.100	10	-	-	0.001 ⁴	0.006	100	95	0.1	0.6
	0.100	10	0.02	0.02	0.021	0.025				
無水ケイ酸	0.496	5	-	-	0.001 ⁴	0.013	95	100	0.01	0.13
	0.499	5	0.02	0.02	0.020	0.033				
フマル酸ステアリルナトリウム	0.200	5	-	-	0.001 ⁴	0.002	95	100	0.03	0.05
	0.200	5	0.02	0.02	0.020	0.022				

³ 回収率 = (添加後の定量値 - 添加前の定量値) / 添加量 × 100

⁴ 検量線外挿値

Shim-pack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。

フマル酸ステアリルナトリウム

試料0.2 gに超純水5 mLを加え、振とう機に10分間かけました。その後、遠心分離（2500 rpm、10 min）した上清をイオンクロマトグラフ用メンブランフィルタ（孔径0.2 µm）でろ過し、分析を行いました。クロマトグラムを図6に示します。

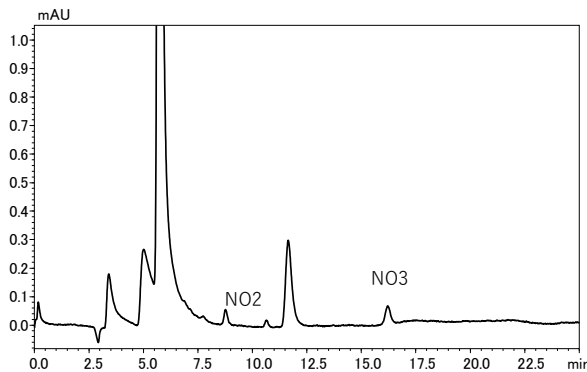


図6 フマル酸ステアリルナトリウム抽出液のクロマトグラム

■ まとめ

サブレッサー式イオンクロマトグラフHIC-ESPIにUV検出器を接続して、医薬品原材料中の亜硝酸イオンおよび硝酸イオンの高感度分析を行いました。いずれの試料からも微量の亜硝酸イオンと硝酸イオンが検出され、回収率も95%以上と良好な結果を得ることができました。

本法の前処理として、水に溶解または水へ抽出することによって、多くの試料に対応することができます。簡単な前処理で感度良い分析が可能となります。

<参考文献>

- 1) FDA Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs> (2023年9月26日参照)
- 2) European Pharmaceutical Review
<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/1785-01/ph-eur-adopts-revised-general-monographs-after-adding-para-on-n-nitrosamines/> (2023年9月26日参照)

▶ アンケート

関連製品 一部の製品は新しいモデルにアップデートされている場合があります。



▶ 陰イオン分析用サブ
レックスイオンクロマトグ
ラフ HIC-ESP
陰イオンクロマトグラフ

関連分野

▶ 低分子医薬品

▶ 不純物分析

▶ 食品・飲料

▶ 栄養・機能性成分

▶ 価格お問い合わせ

▶ 製品お問い合わせ

▶ 技術お問い合わせ

▶ その他お問い合わせ