

## Agilent 8890 GC システムによる USP メソッド <467> 残留溶媒の分析

### 著者

Lukas Wieder, Jie Pan, and  
Rebecca Veeneman  
Agilent Technologies, Inc.  
2850 Centerville Road  
Wilmington DE 19808

### 概要

このアプリケーションノートでは、Agilent 8890 GC と Agilent J&W DB-Select 624 UI <467> カラム、Agilent J&W HP-INNOWax カラムを用いた USP メソッド <467> の残留溶媒の検出と確認について紹介します。このシステムは、USP メソッド <467> で求められるすべての仕様に適合し、複数回の注入にわたって優れた再現性を示しました。

## はじめに

クラス 1 およびクラス 2 残留溶媒はモニタリングと管理が必要であり、これらの溶媒の分析メソッドには次の 3 つの手順が含まれます。

- **手順 A:** G43 フェーズカラム (今回は Agilent J&W DB-Select 624 UI <467>) を用いた初期同定と基準値試験
- **手順 B:** 手順 A で基準値を超えた場合は、G16 フェーズカラム (今回は Agilent J&W HP-INNOWax) を使用してピーク同定の確認と 2 回目の基準値試験を実行
- **手順 C:** 手順 A と B で基準値を超えた場合は、共溶出がより少ない方のカラムを使用して定量分析を実行

このアプリケーションノートでは、USP メソッド <467> に記載されている残留溶媒を Agilent 8890 GC で分析しました。J&W DB-Select 624 UI <467> カラムと J&W HP-INNOWax カラムを分析に使用し、デュアル水素炎イオン化検出器 (FID) で構成しました。このため、手順 A と B を 1 回の注入で同時に実行できました。

## 実験方法

### 装置

8890 GC をスプリット／スプリットレス注入口 (SSL) とデュアル FID で構成し、Agilent 7697A ヘッドスペースサンプラーを用いてサンプリングを行いました。不活性ティを使用してフローを 2 つのカラムに均等にスプリットし、両方のカラムを FID に直接接続しました。図 1 に全体の構成を示します。

### 材料および試薬

ジメチルスルホキシド (99.9 %) と水 (HPLC グレード) は Sigma-Aldrich から購入しました。

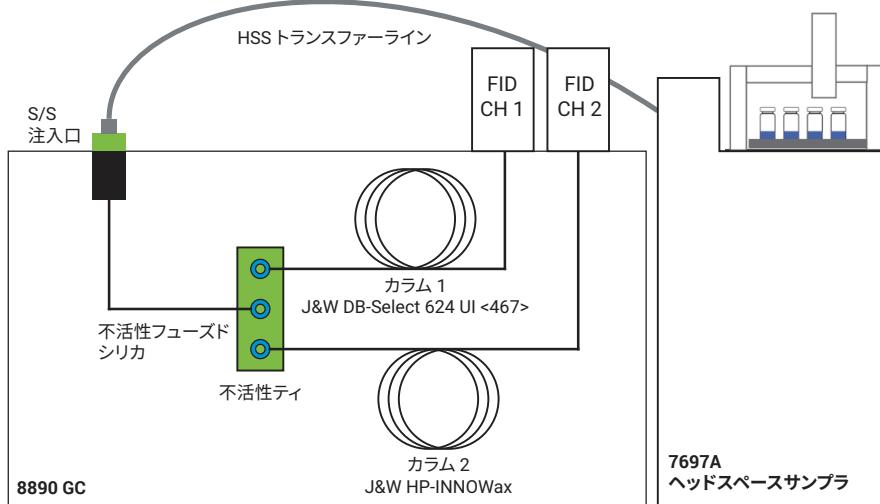


図 1. デュアルカラム、デュアル FID 構成による USP <467> 残留溶媒分析のシステム構成

### 消耗品

表 1. 消耗品と部品番号

消耗品	説明
バイアル	10 mL 透明クリンプヘッドスペースバイアル (p/n 5190-2285)
セプタム	アドバンスドグリーン、ノンステック注入口セプタム (p/n 5183-4759-100)
スプリッタ	不活性ティ、キャビラリ・フロー・テクノロジー用 (p/n G3184-60065)
フェラル	ショート、グラファイト、0.1 ~ 0.32 mm カラム用、10 個 (p/n 5080-8853) UltiMetal Plus フレキシブルメタル、0.32 mm フューズドシリカチューブ用、10 個 (p/n G3188-27502)
注入口ライナ	2 mm、スプリットレス、ストレート、不活性化 (p/n 5181-8818)
ヘッドスペースransfurtherline/プレ CFT カラム	不活性フューズドシリカ、30 m × 内径 0.25 mm × 外径 0.35 mm (p/n 160-2255-30)
カラム 1	J&W DB-Select 624 UI <467>、30 m × 0.32 mm、1.8 µm (p/n 123-0334UI)
カラム 2	J&W HP-INNOWax、30 m × 0.32 mm、0.25 µm (p/n 19091N-113I)

## サンプル前処理

残留溶媒サンプルの前処理は、USP <467> プロトコルに従って実行しました。

残留溶媒の DMSO 溶液については、次の 3 つの原液を使用しました。

- ・ 残留溶媒の改訂メソッド <467>  
クラス 1 (p/n 5190-0490)
- ・ 残留溶媒の改訂メソッド <467>  
クラス 2A (p/n 5190-0492)
- ・ 残留溶媒の改訂メソッド <467>  
クラス 2B (p/n 5190-0491)

3 つのクラスのそれぞれのサンプル前処理手順を以下に示します。

### クラス 1 溶媒

1. 原液 1 mL に 9 mL の DMSO を加えて、水で 100 mL に希釀する
2. 手順 1 から 1 mL 取り出して、水で 100 mL に希釀する
3. 手順 2 から 10 mL 取り出して、水で 100 mL に希釀する
4. 手順 3 から 1 mL 取り出して 5 mL の水を加えて、ヘッドスペースバイアルに移す

### クラス 2A 溶媒

1. 原液 1 mL を水で 100 mL に希釀する
2. 手順 1 から 1 mL 取り出して 5 mL の水を加えて、ヘッドスペースバイアルに移す

### クラス 2B 溶媒

1. 原液 1 mL を水で 100 mL に希釀する
2. 手順 1 から 1 mL 取り出して 5 mL の水を加えて、ヘッドスペースバイアルに移す

## 実験パラメータ

表 2. 残留溶媒の分析のシステムパラメータ

GC システムパラメータ	8890 GC
キャリアガス	ヘリウム、定流量モード、2 mL/min (カラム 1)
注入口タイプ	スプリット/スプリットレス
注入口温度	140 °C
モード	スプリットモード、スプリット比 5:1
オープン	40 °C (5 分間保持) ~ 18 °C/min で 180 °C (3 分間保持)
カラム 1 流量	2 mL/min の定流量モード、カラム 2 流量はカラム 1 流量によって制御
FID (両方のチャネル)	250 °C
空気	400 mL/min
H <sub>2</sub>	30 mL/min
メーキアップ (N <sub>2</sub> )	25 mL/min
ヘッドスペースパラメータ	7697A ヘッドスペースサンプラ
サンプルループ	1 mL
オープン温度	85 °C
ループ温度	85 °C
ransfertemperature	100 °C
バイアル平衡化時間	40 分
注入時間	0.5 分
バイアルのサイズ	10 mL
バイアル攪拌	オン、レベル 2 (25 回/min)
バイアル充填モード	デフォルト: フロートウェーブレッシャー
バイアル充填圧力	15 psi
ループ昇圧速度	20 psi/min
最終ループ圧力	0 psi
ループ平衡化時間	0.05 分
ソフトウェア	Agilent OpenLAB CDS バージョン 2.2

## 結果と考察

分析では、各クラスの溶媒について両方のカラムで明確なクロマトグラムが示され、複数回の分析で一貫性のある結果が得られる必要があるほか、USP <467> に記載されている要件を満たさなければなりません。

図 2～7 は、J&W DB-Select 624 UI <467> カラムと J&W HP-INNOWax GC カラムでのクラス 1、2A、2B 残留溶媒混合物の分析結果を示しています。J&W DB-Select 624 UI <467> カラムと J&W HP-INNOWax カラムの両方で、クラス 1 溶媒の分析は S/N 比と分解能の要件に適合しています。

面積およびリテンションタイムの再現性 (RSD %) は、10 個のヘッドスペースバイアルで構成されるセットで評価しました。表 3～5 は、J&W DB-Select 624 UI <467> カラムと J&W HP-INNOWax カラムで得られた、クラス 1、2A および 2B 残留溶媒混合物の RSD % を示しています。RSD % は 5.0 % 未満で、カラム、7697A ヘッドスペースサンプラー、8890 GC/FID システムの高い再現性と安定性を示しています。

### クラス 1 溶媒

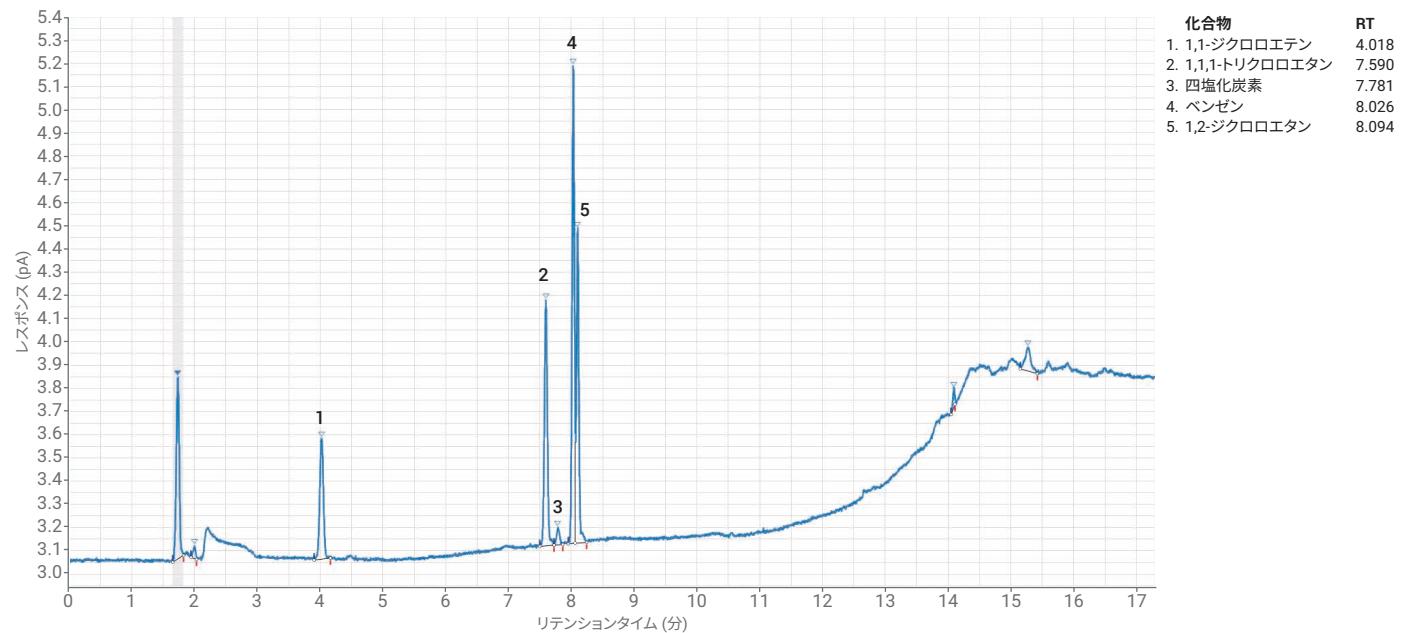


図 2. USP 残留溶媒クラス 1 標準溶液を J&W DB-Select 624 UI <467> GC カラムで分離したクロマトグラム

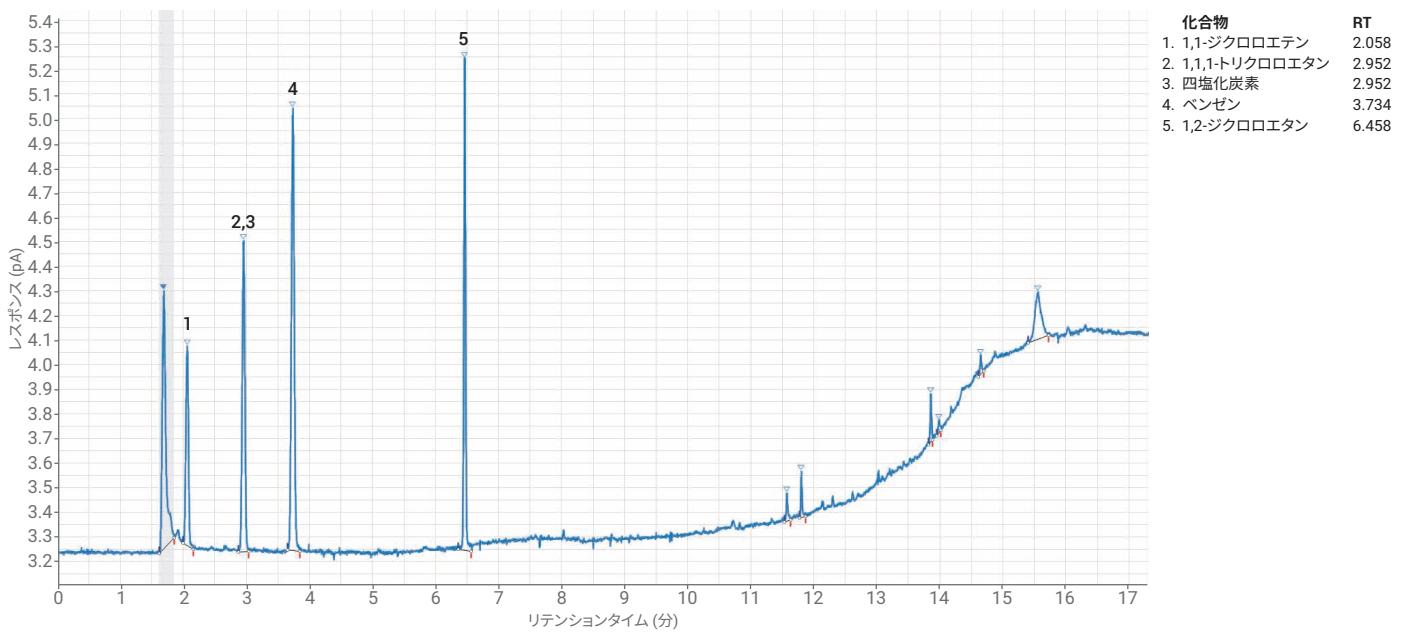


図 3. USP 残留溶媒クラス 1 標準溶液を J&W HP-INNOWax カラムで分離したクロマトグラム

表 3. J&W DB-Select 624 UI <467> カラムおよび J&W HP-INNOWax カラムによる、クラス 1 残留溶媒の再現性 (n = 10)

化合物	面積 RSD (%), J&W DB-Select 624 UI <467>	RT RSD (%), J&W DB-Select 624 UI <467>	面積 RSD (%), J&W HP-INNOWax	RT RSD (%), J&W HP-INNOWax
1,1-ジクロロエテン	2.8	0.31	4.2	0.092
1,1,1-トリクロロエタン	3.7	1.4	3.61	0.057
四塩化炭素	2.9	0.060	1,1,1-トリクロロエタンとの 共溶出	1,1,1-トリクロロエタンとの 共溶出
ベンゼン	3.6	0.0050	4.9	0.021
1,2-ジクロロエタン	3.2	0.059	3.2	0.018

## クラス 2A 溶媒

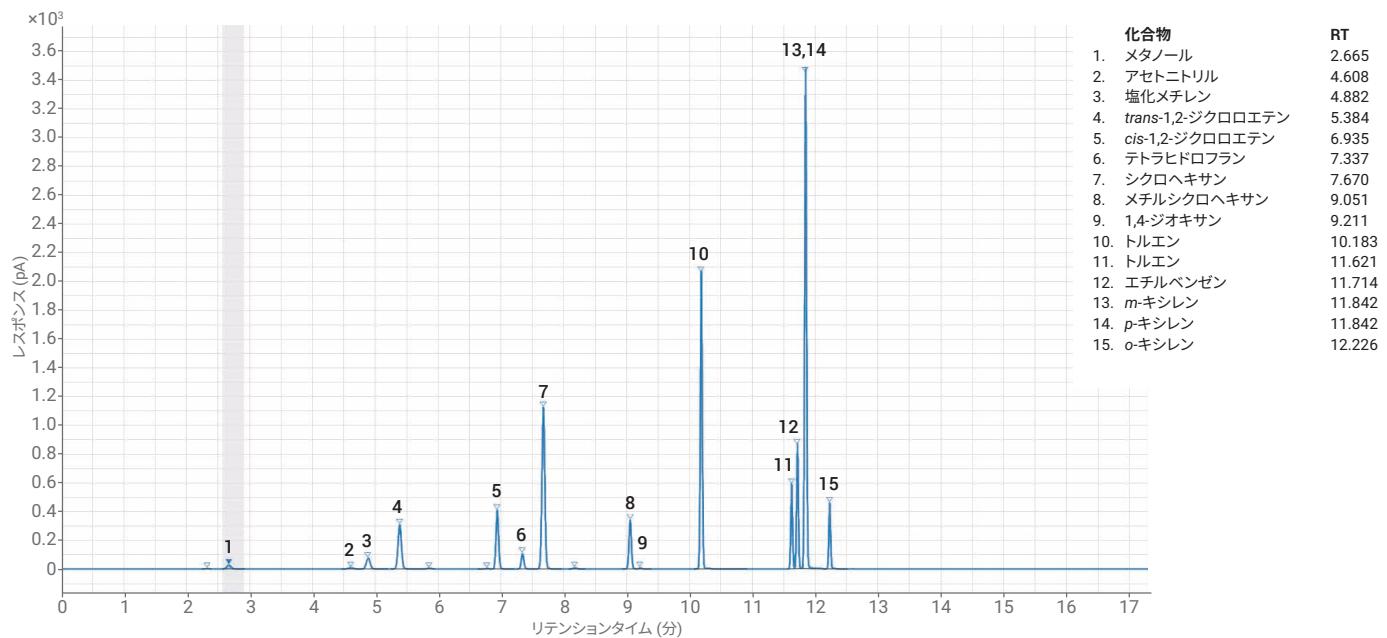


図 4. USP 残留溶媒クラス 2A 標準溶液を J&W DB-Select 624 UI <467> GC カラムで分離したクロマトグラム

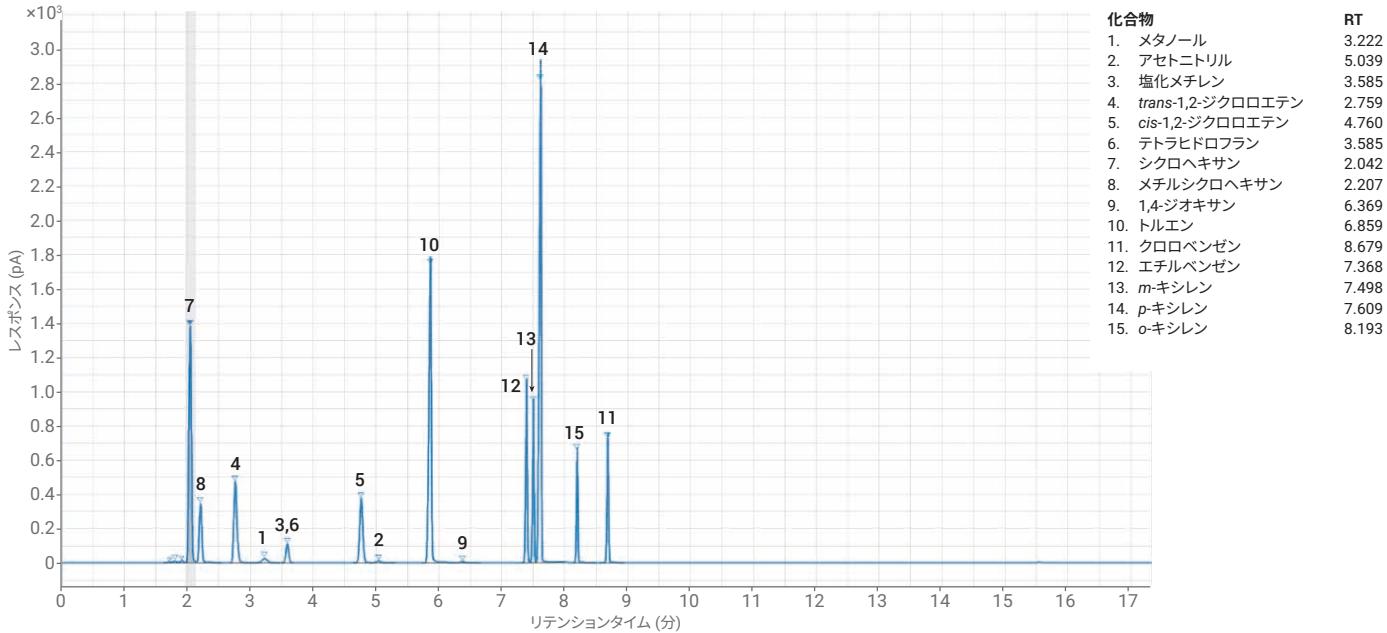


図 5. USP 残留溶媒クラス 2A 標準溶液を J&W HP-INNOWax カラムで分離したクロマトグラム

表 4. J&W DB-Select 624 UI <467> カラムおよび J&W HP-INNOWax カラムによる、クラス 2A 残留溶媒の再現性 ( $n = 10$ )

化合物	面積 RSD (%), J&W DB-Select 624 UI <467>	RT RSD (%), J&W DB-Select 624 UI <467>	面積 RSD (%), J&W HP-INNOWax	RT RSD (%), J&W HP-INNOWax
メタノール	1.9	0.36	2.0	0.41
アセトニトリル	1.6	0.078	2.4	0.034
塩化メチレン	3.8	0.029	4.1	0.034
<i>trans</i> -1,2-ジクロロエテン	4.9	0.031	4.5	0.039
<i>cis</i> -1,2-ジクロロエテン	4.3	0.0092	4.3	0.039
テトラヒドロフラン	2.3	0.029	塩化メチレンとの共溶出	塩化メチレンとの共溶出
シクロヘキサン	4.1	0.0091	4.2	0.045
メチルシクロヘキサン	4.5	0.0059	4.5	0.046
1,4-ジオキサン	1.7	0.012	2.4	0.039
トルエン	4.4	0.0053	4.3	0.034
クロロベンゼン	4.1	0.0055	4.1	0.32
エチルベンゼン	4.4	0.0057	4.5	0.04
<i>m</i> -キシレン	4.4	0.0056	4.7	0.026
<i>p</i> -キシレン	<i>m</i> -キシレンとの共溶出	<i>m</i> -キシレンとの共溶出	4.4	0.016
<i>o</i> -キシレン	4.1	0.0054	4.1	0.31

## クラス 2B 溶媒

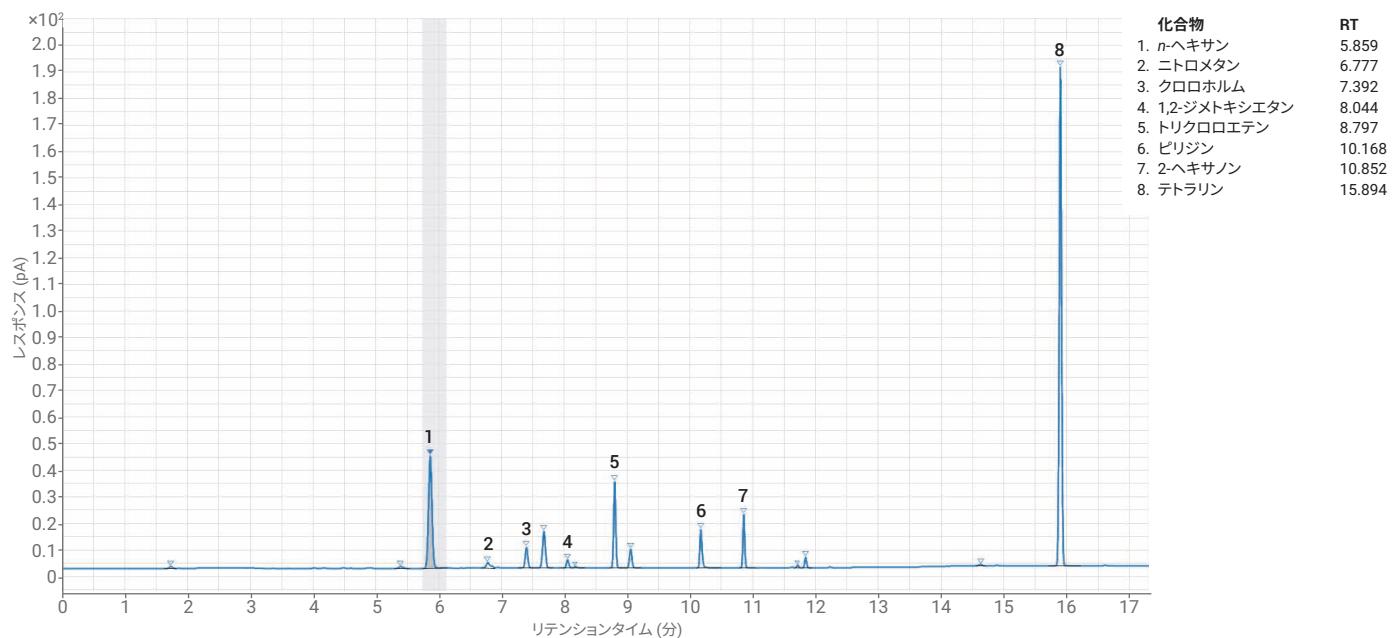


図 6. USP 残留溶媒クラス 2B 標準溶液を J&W DB-Select 624 UI <467> GC カラムで分離したクロマトグラム

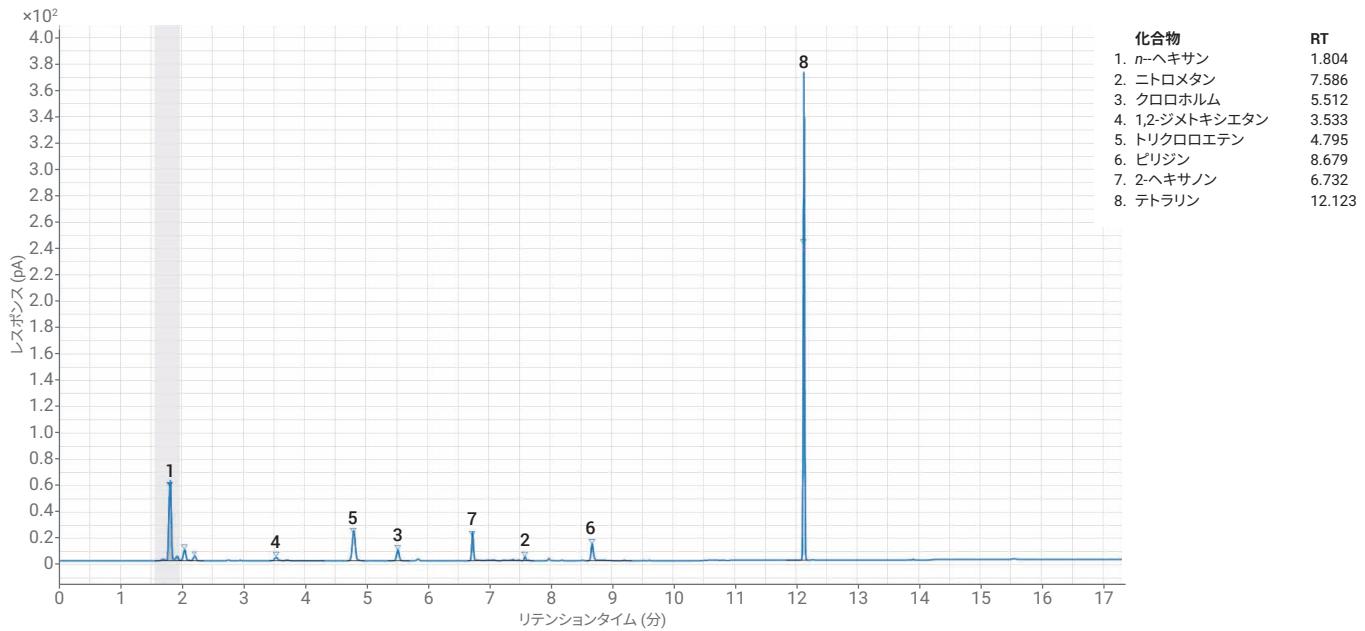


図 7. USP 残留溶媒クラス 2B 標準溶液を J&W HP-INNOWax GC カラムで分離したクロマトグラム

## 結論

8890 GC システムを 7697A ヘッドスペースサンプラーおよび不活性ティと組み合わせることで、USP <467> で規定されるすべての残留溶媒の分離、同定、定量に対応する優れたメソッドを確立できます。予想された共溶出以外では、3 つのすべてのクラスでピークが互いに良好に分離され、十分な S/N 比となり、繰り返し定量できました。

## 参考文献

1. USP 32-NF 27, General Chapter USP <467> Organic volatile impurities, United States Pharmacopeia. Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, MD, USA.

表 5. J&W DB-Select 624 UI <467> カラムおよび J&W HP-INNOWax カラムによる、クラス 2B 残留溶媒の再現性 ( $n = 10$ )

化合物	面積 RSD (%)、 J&W DB-Select 624 UI <467>	RT RSD (%)、 J&W DB-Select 624 UI <467>	面積 RSD (%)、 J&W HP-INNOWax	RT RSD (%)、 J&W HP-INNOWax
n-ヘキサン	1.5	0.052	2.9	0.17
ニトロメタン	1.8	0.031	1.8	0.014
クロロホルム	4.4	0.0081	4.4	0.014
1,2-ジメトキシエタン	1.9	0.031	2.1	0.086
トリクロロエテン	4.7	0.0061	4.9	0.0019
ピリジン	3.3	0.015	3.2	0.085
2-ヘキサン	2.8	0.0077	2.8	0.015
テトラリン	3.7	0.0052	3.8	0.085

ホームページ

[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)

カストマーコンタクトセンタ

**0120-477-111**

[email\\_japan@agilent.com](mailto:email_japan@agilent.com)

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2019

Printed in Japan, May 16, 2019

5994-0442JAJP