



Application Note AN-S-401

イオンクロマトグラフィーによるデュロキセチン塩酸塩 API 中の亜硝酸塩の測定

Ion chromatography method with automated sample preconcentration, matrix elimination, and UV/VIS detection

最近、FDA は製薬メーカー向けに医薬品中のニトロソアミン不純物の管理に関する製薬メーカー向けのガイダンス文書を発表しました。[1]。ニトロソアミンは微量レベルであっても発がん性があるため、薬剤中のニトロソアミンが存在はすると患者にとって危険ですとなる可能性があります。ただし、ニ

トロソアミンの生成は、医薬品および原材料中の亜硝酸塩濃度を制御および監視することで回避できます。ニトロソアミンの生成を低減または排除するプロセスの開発には、複雑なマトリックス中の亜硝酸塩を測定する高感度な分析方法が必要です。ジメチルアミンは、多くの医薬品の合成中に使用さ

れます。酸性 pH の下では、ジメチルアミンは亜硝酸塩と反応してニトロソアミンを形成します [2]。塩酸デュロキセチン塩酸塩は、うつ病やその他の神経系疾患に対する有効医薬品有効成分 (API) です。この技術資料では、215 nm での直接 UV/VIS 検出機能を機能備えたを備えた Metrosep A Supp 10 カラムを使用したイオンクロマトグラフィ (IC) による

サンプルと標準試料

塩酸デュロキセチン塩酸塩は粉末として製薬会社から入手しました。約 0.05 g のサンプルを正確に秤量し、5.0 mL の超純水 (UPW) が入った清潔な 10 mL メスフラスコに移しました。ボルテックスミキサーを使用して内容物を溶解し(約55分間)、UPWを標線まで満たしました。1.0 mol/L水酸化ナトリウム 0.1mLを加え、内容物を混合しました。調製したサンプル溶液を 0.2 µm シリンジフィルターを使用して濾過し、次に IC-Ag サンプル前処理調製カートリ

実験

調製したサンプル溶液は MiPCT-ME (図1) で指定された表1に示すメソッドパラメーターに基づいて分析しました。

陰イオン成分は Metrosep A Supp 10 - 250/4.0 カラム で均一条件にて分離し、バックグラウンドはサプレッサーにより最小限に抑えられま抑えました。215 nm での UV/VIS 検出器シグナルをが記録されました。総分析実行時間は 40 分でした。メソッドの精度は、サンプルに 4 µg/L NO₂⁻ を添加し、た研究によって確認されました。そして回収値を評価した。回収率を評価する試験により確認しました。

、塩酸デュロキセチン塩酸塩中の亜硝酸塩の分析について説明します。サンプル前処理には、**マトリックス除去付きメトロームインテリジェント濃縮テクニック**(Metrohm Intelligent Pre-Concentration Technique with Matrix Elimination ;MiPCT-ME))を使用しています。

ッジに通して塩化物イオンを除去しました。自動サンプル前処理 (MiPCT-ME) を使用して、2 mL のサンプル溶液を事前濃縮し、3 mL の UPW を使用してマトリックスを除去しました。

1000 mg/L NIST 認定規格物質基準 (Sigma TraceCERT No. 67276) から調製された単一点校正は 4 µg/L NO₂⁻ を使用して1点校正を行いました。



Figure 1. 940 Professional IC Vario (中央)、947 Professional UV/VIS Detector Vario SW (中央上部)、858 Professional Sample Processor (右)、MiPCT-ME を含む機器セットアップ。ドシーノ (左)。

表1。塩酸デュロキシセチン API 中の亜硝酸塩不純物を測定するための IC メソッド パラメーター。

カラム	メトロセップ A サップ 10 - 250/4.0
溶離液	5.0mmol/L炭酸ナトリウム 5.0mmol/L水酸化ナトリウム
流量	1.0mL/分
カラム温度	45° C
注入量	2 mL (前濃縮量)
検出	215 nm での UV 検出

結果

亜硝酸塩は、USP <621>に記載されているクロマトグラフィ分離法を用いて、デュロキシセチン塩酸塩中

の亜硝酸塩を定量しました (図2) [3]。

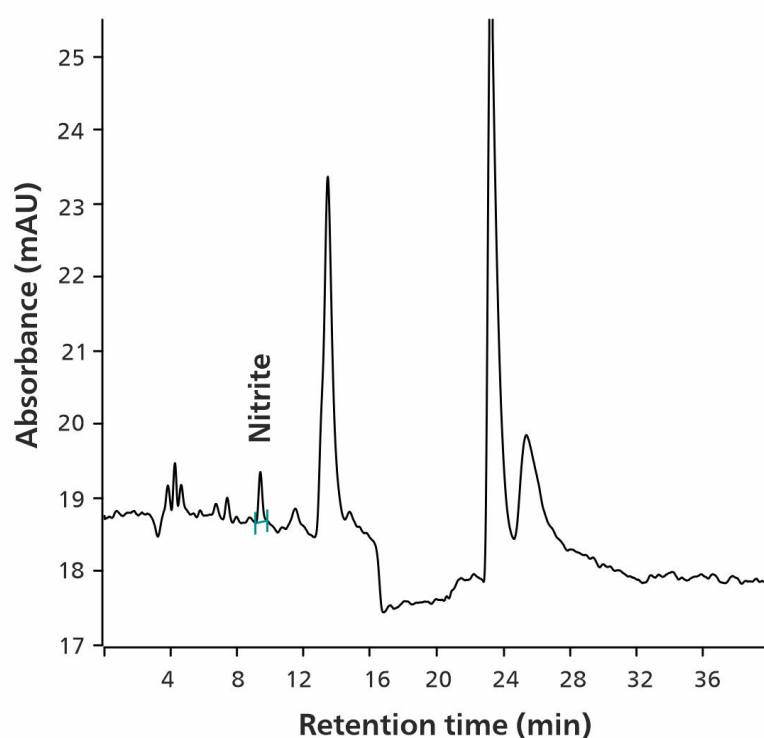


Figure 2. デュロキシセチン塩酸塩中の 177 µg/kg 亜硝酸塩のクロマトグラム。

PCT-ME 装置セットアップを使用することで、このメソッドは高感度にサンプル マトリックス中に存在する微量の亜硝酸塩を定量することがわかりまし

た。添加試験スパイキング研究によってメソッドの精度は確認され、回収率は80 ~ 120 %でした。

結論

Metrosep A Supp 10 カラムを使用した提示された IC メソッドによりは、USP <621> に準拠した従ってデュロキセチン塩酸塩中の微量亜硝酸塩のを定量が可能になりましたするために使用できます。前濃縮を使用することで高感度が達成でき、干渉するサ

ンプルマトリックスはインラインマトリックス除去技術によって除去されました。この手法手順は正確かつ堅牢であり、手動による前予備濃縮技術とは対照的に、この自動化されたインラインプロセスでは追加の作業が必要ありません。

関連資料

- AN-S-402:イオンクロマトグラフィによるヒドロキシプロピルメチルセルロース中の亜硝酸塩の測定

参考文献

1. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs - Guidance for Industry. *Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards/ Current Good Manufacturing Practice (CGMP)* 2021.
2. U.S. Pharmacopeia. USP-NF Nitrosamine Impurities. *General chapter*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M15715_02_01.
3. <621> *Chromatography*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99380_01_01.

CONTACT

メトロームジャパン株式会社
143-0006 東京都大田区平和島6-1-1
null 東京流通センター アネックス9階

metrohm.jp@metrohm.jp

システム



940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP

940 プロフェッショナル IC Vario ONE/SeS/PP は連続サプレッションとサプレッサー再生のためのペリスタリックポンプを備えたインテリジェントIC装置です。この装置は任意の分離メソッドおよび検出メソッドによって使用することができます。

典型的な使用領域:

- 連続サプレッションおよび電気電導度検出器による陰イオンの測定
- 陰イオンのトレース分析
- 陰イオンのオンラインモニタリング



947 Professional UV/VIS Detector Vario SW

インテリジェントな単一波長検出器 947 Professional UV/VIS Detector Vario SW は、紫外線や可視光線範囲でアクティブな物質を安全かつ確実に検出することができます。波長を一つ選択することができます。



858 Professional Sample Processor – Pump

858 プロフェッショナルサンプルプロセッサ - ポンプは、500 μ Lから500 mLまでのサンプルを処理します。サンプルは内蔵式双方向性の2チャンネルのペリスタリックポンプまたは800 ドジーノ電動ビュレットによって転送されます。



Metrosep A Supp 10 - 250/4.0

分離カラムMetrosep A Supp 10 - 250/4.0は粒子径たった4.6 μm の大容量ポリスチレン・ジビニルベンゼン共重合体をベースとしています。A-Supp-10シリーズで最長のこのカラムは、最高の選択性と柔軟性を提供します。クロマトグラムの時間が長い場合は特に、MSM-HCの使用が推奨されます。この分離カラムにおいても、温度、流量、溶離液の構成成分の変化による陰イオンの様々な分離が可能です。

Metrosep A Supp 10 - 250/4.0は非常に大きな容量を備えています。これは、イオン強度の高いサンプル、複雑な分離課題、個々の成分濃度に大きな差異のあるサンプルの分析に適しています。



Metrosep A PCC 2 HC/4.0

陰イオン濃縮ならびにマトリックス除去用です。充填ベッドの拡大は、PEEK 製両濃縮カラムの容量を増大します。特にマトリックス効果が濃縮カラムの過負荷となる場合、あるいはサンプルを高度のイオン強度で解析するべき場合に、大きな容量が必要となります。