



Application Note AN-CS-021

イオンクロマトグラフによる ナトリウムヒカーホネートおよびナトリウムリン酸塩の調合注射中のナトリウムの測定

IC assay method validation performed according to USP

患者はさまざまな理由で市販の医薬品を使用できない場合があり、したがって特定の調合医薬品が必要となる場合があります[1]。ナトリウムヒカーホネートの調合注射は、代謝性アシトシスおよび全身アルカリ化を必要とする他の状態を修正するための無菌溶液です[2]。ナトリウムリン酸塩の調合注射(単塩基および二塩基リン酸塩の混合物[3])は、摂取制限がある患者において低リン血症を予防または修正

するためのリン源として機能します。これらの注射は希釈後、電解質補給剤として静脈内投与されます。サフレッサ付き伝導度検出器を用いたイオンクロマトグラフ(IC)は、これらの溶液中のナトリウムを正確に定量する標準的な手法です[4,5]。米国薬局方(USP)との協力により、Metrosep C Supp 2カラムが代替カラムとして評価されました[6,7]。

サンプルと標準品

Metrosep C Supp 2 - 250/4.0 カラムの性能試験のため、それぞれのナトリウム塩から調合注射を用意

しました。異なるメーカーの無水塩を使用しました。



図 1. 装置は、IC Conductivity Detector MB (L) と919 IC Autosampler plus (R) を搭載した930 Compact IC Flexを使用

ナトリウムヒカーホネートの調合注射では、8.4 gのナトリウムヒカーホネートを100 mLの無菌水溶液に溶解しました[4]。さらに、超純水を使用して手動で希釈を行い(100倍希釈)、名目濃度0.23 mg/mLを達成しました。ナトリウムリン酸塩の調合注射のサンプル溶液は、一塩基ナトリウムリン酸塩24 gおよび二塩基ナトリウムリン酸塩14.2 gを、どちらも

100 mLの無菌水溶液に溶解して調製しました。両方の溶液は、超純水でさらに希釈され(100倍)、名目濃度0.92 mg/mLのナトリウムになりました。すべてのサンプルは個別に二重に調製されました。超純水中の塩化ナトリウムから調製された0.250 mg/mLのナトリウムを用いた一点校正を行いました。

サンプルは直接イオンクロマトグラフに注入され(図1)、それぞれのUSPモノグラフで指定された方法ハラメータ(表1)を使用して分析されました。陽イオン

成分は、代替詰め物材料であるL97を含むMetrosep C Supp 2 - 250/4.0 カラム上で等温的に分離されました(図2)。

表1. USPモノグラフ「ナトリウムヒカーホネート調合注射」[4]および「ナトリウムリン酸塩調合注射」[5]に従ったIC方法ハラメータ。

| カラム(L97充填剤材料) | Metrosep C Supp 2 – 250/4.0 |
|---------------|-----------------------------|
| 溶離液 | 8 mmol/L メタンスルホン酸 (MSA) |
| 流速 | 1.0 mL/min |
| カラム温度 | 30 ° C |
| 注入量 | 10 µL |
| 検出器 | サフレッサ付き伝導度検出器 |

ハッククラウントノイズを低減するために、溶離液にソーダ炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムの溶液(それぞれ70 mmol/L)を使用した、メトロームのカチオンサフレッサモジュールを使用しました

。伝導度検出器は、連続サフレッサで検出しました。カラムの評価試験では、システム適合性(たとえば、繰り返し性、テイリンク因子)およびサンプル回収率が評価されました(表2)。

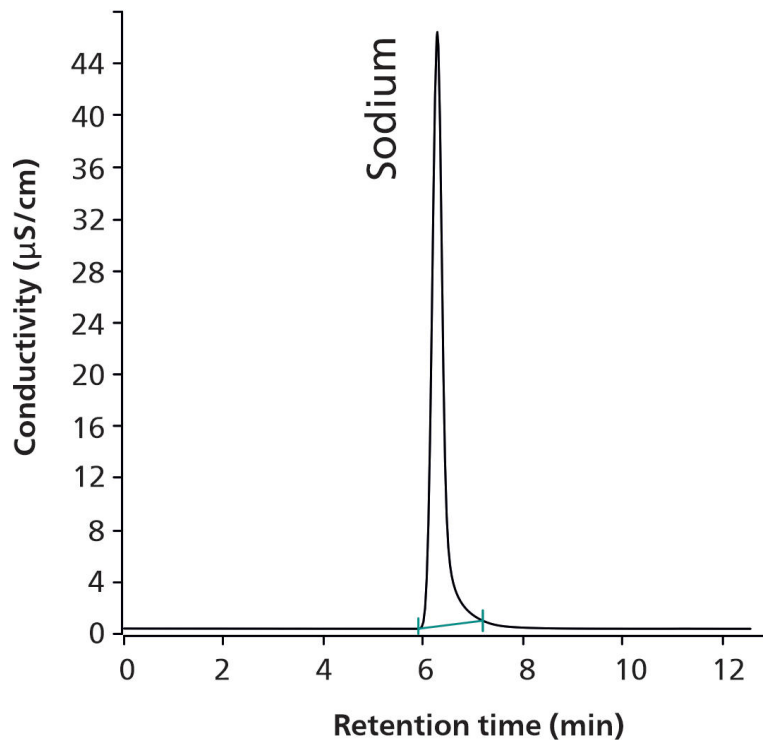


図2. ナトリウムヒカーボネート調合注射中のナトリウムのクロマトグラム（100%回収率、ナトリウム濃度0.231 mg/mL）

測定結果

さまざまなメーカーのナトリウム塩から調製されたナトリウムヒカーボネートおよびナトリウムリン酸塩の調合注射サンプルは、ナトリウム含有量(図2)を12分未満で分析しました。ナトリウムのIC試験は、USP一般章 <621>、クロマトグラフィー[6]に従って実施され、すべての適合性および受け入れ基準を

満たしました。ナトリウムは約6分後に対称的なピークとしてエリートされました(テイリンク因子<1.8)。ピーク面積は非常に再現性がありました(5つの再現性のRSDが<1.4%、表2)。

ナトリウム含有量の回収率は、98~102%の範囲で決定され、USPの受け入れ基準内にありました。

表2. 選択された性能特性

| 性能特性 | 受け入れ基準 | 結果 |
|---------|--|---|
| テーリング因子 | ナトリウムピークのテイリング因子(非対称性)がNMT 2.0であること | 1.39–1.79 |
| 繰り返し性 | 標準溶液中のナトリウムピーク面積の相対標準偏差が5回の再現性でNMT 2.0%であること | 0.3–1.3% |
| 精度 | 平均%回収率は、製造業者のCoA値の95.0–105.0%であること | ナトリウムヒカーボネート中のナトリウム 98–100% ナトリウムリン酸塩中のナトリウム 98–102% |

結論

この技術資料で紹介されたアプリケーションは、L97充填剤を使用したMetrosep C Supp 2カラムを使用したもので、USPの要件に従い、ナトリウムヒ

カーボネートおよびナトリウムリン酸塩の調合注射のナトリウムを正確に定量するための頑健で信頼性の高い検証された方法です。

参考文献

1. USP General Chapter <797>. [https://www.usp.org/compounding/general chapter-797](https://www.usp.org/compounding/general%20chapter-797) (accessed 2023-03-27).
2. Exela Pharma Sciences, LLC. *Sodium Bicarbonate Injection, USP*. [dailymed](#). (accessed 2023-01-16).
3. Fresenius Kabi USA, LLC. *Sodium Phosphates Injection USP*. [dailymed](#). (accessed 2022-07-15).
4. U.S. Pharmacopeia. USP-NF Sodium Bicarbonate Compounded Injection. *Monograph*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10963_04_01.
5. *Sodium Phosphates Compounded Injection*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10964_06_01.
6. <621> *Chromatography*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99380_01_01.
7. <1225> *Validation of Compendial Procedures*; General Chapter; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99945_04_01.

参考文献

Internal references: AW IC AE6-0110-032020;

AW IC AE6-0131-122020

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

装置



930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg

930 コンパクト IC Flex Oven/SeS/PP/Deg はカラムオーブン、連続サフレーション、サフレッサー再生のためのヘリスタリックポンプ、内蔵式脱気装置を備えたインテリシエントコンパクト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かできます。

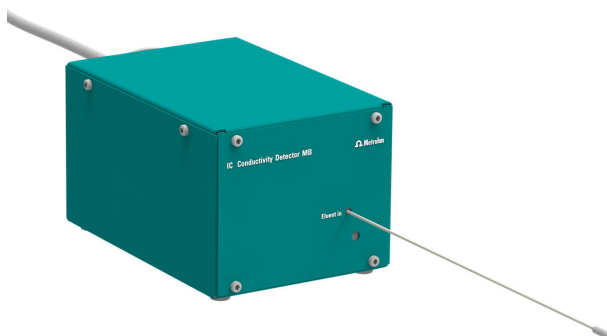
典型的な使用領域:

- 連続サフレーションおよび電気伝導度検出器による陰イオンの測定



919 IC Autosampler plus

919 ICオートサンフラプラスは、中程度のサンプル量におけるラホの要求を満たします。本製品によってメトローム製品の様々なイオンクロマトグラフを自動化することかできます。



IC Conductivity Detector MB

インテリシエントIC装置のためのコンハクトかつインテリシエントな高出力電気伝導度検出器。マイクロホアカラム向けに最適化。優れた温度安定性、保護された検出器ブロック内の総合的な信号処理、最新版の DSP (Digital Signal Processing) が高精度の測定を保証します。稼動範囲がダイナミックなので測定範囲の変更は(自動のものも含めて)不必要です。

典型的な使用領域:

- 電気伝導度検出器による、化学的サフレーションまたは連続的な化学的サフレーションのある、もしくはサフレーション無しの陰イオンおよび陽イオンの測定
- マイクロホア (2mm) アプリケーション向けに最適化、カップリンク技術 (IC-MS または IC-ICP/MS) に最適

仕様概要:

- 0~15000 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 、エリアの切り替えなし
- セル容量: 0.3 μL
- リンク状のステンレス製電極 X2CrNiMo17-12-2 (316 L)、MSA と互換
- 最大運転圧力: 10.0 MPa (100 バー)
- セル温度: 20~50° C、5° C 刻み
- 温度安定性: < 0.001° C
- ヘースラインノイズ: < 0.2 nS/cm、連続サフレーションの平均値
- キャピラリー: ID 0.18 mm

MagIC Net 4.1以上に対応