

## 医薬品残留溶媒の分析（その4） USP（米国薬局方）24局 467 の場合

### Analysis of Residual Solvents in Pharmaceutical Articles (Part 4)

島津アプリケーションニュースNo.G186「医薬品残留溶媒の分析（その2）」において、USP（米国薬局方）23局での 467 Organic volatile impurities（医薬品残留溶媒）の分析を紹介しました。24局ではICH（日米欧三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議）にて示されたガイドラインにのっとり、規制成分の規制値が改訂されていますが、分析方法自体は大きく改訂された部分はありません。USP 24で規制されている5成分とその規制値をTable 1に示します。

Table 1 USP規制成分と規制値  
Organic Volatile Impurities

Organic Volatile Impurity	/Limit (µg per g)
Benzene (Bz)	: 2
Chloroform (CRF)	: 60
1,4-Dioxane (14-D)	: 380
Methylene Chloride (DCM)	: 600
Trichloroethylene (TCEy)	: 80

USP 24 467 では分析方法として、Method I, IV, V, VIの4つの方法について述べてありますが、このうち最もよく用いられているMethod IV（ヘッドスペース

GC法）をヘッドスペース分析システムTurboMatrix-HS40 + GC-2010を用いて検討しました。

#### USP<467> Method IV

ヘッドスペース法による分析方法です。下記に示す組成のStandard SolutionおよびTest Solutionのヘッドスペース1mLを採取し、GCに注入します。Fig.1, 2, 3は全自

動ヘッドスペース分析システムTurboMatrix-HS40 + GC-2010を用いて分析したクロマトグラムです。GC条件はTable 5をご参照下さい。

#### Standard Solution (溶媒に水を用いた場合)

10.0µgの塩化メチレン, 1.0µgのクロロホルム, 2.0µgのベンゼン・1,4-ジオキサン・トリクロロエチレン/ 1mLの濃度の標準水溶液 5 mLを, 無水硫酸ナトリウム 1gと共にバイアルに封入し, これを, 80 で60分保温した後, そのヘッドスペースを分析します (Fig.1)。

このとき得られるクロマトグラムにおいて, 下記の条件を満たしている必要があります。

- ・標準溶液中のすべての成分が分離, 検出されていること。
- ・各ピークの分離度 (R) は最低 3 以上であること。
- ・各ピークのCV値は15%以下であること。

Table 2に測定結果として各ピークの分離度およびCV値(n=6)を示します。

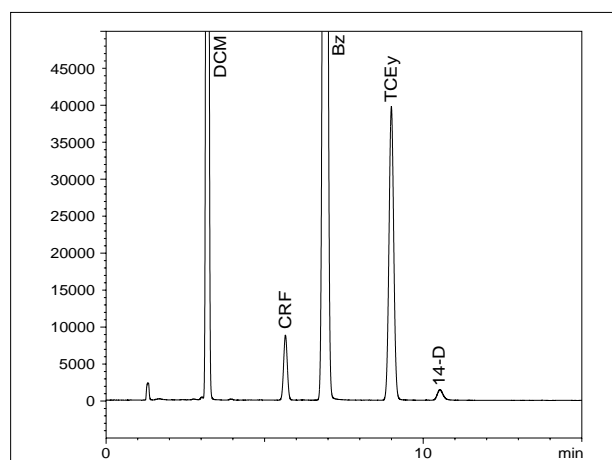


Fig.1 Standard Solution (溶媒: 水) のヘッドスペース  
Headspace gas chromatogram of standard solution in water

Table 2 各ピークの分離度およびCV値  
The resolution, R and the relative standard deviation of the individual peak responses

	DCM	CRF	Bz	TCEy	14-D
分離度		13.0	5.6	8.3	5.1
CV値 (%)	2.7	2.5	2.9	3.2	1.1
(n=6)					

## Test Solution (規制値相当量添加したもの)

検体100mgを正確に計り取り，バイアルに入れ，水（または各条に記載する溶媒）5.0mLと無水硫酸ナトリウム1gを加えて封入します。これを80℃で60分（または各条に特に記載されている場合はその条件で）保温した後，そのヘッドスペースを分析します。

Fig.2は，乳糖を検体として規制5成分を規制値相当量添加して調製した試験溶液のクロマトグラムです。十分な感度で検出されています。

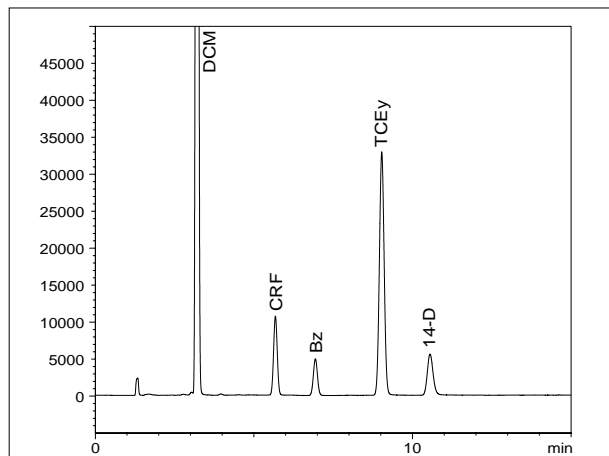


Fig.2 規制成分を規制値量添加した乳糖のヘッドスペース  
Headspace gas chromatogram of sample solution which  
added limit volume of the organic volatile impurities

Table 3 各ピークのCV値  
The relative standard deviation of the individual peak  
responses

	DCM	CRF	Bz	TCEy	14-D
CV値 (%) (n=6)	1.7	1.3	2.4	1.5	1.0

## Standard Solution (溶媒にDMSOを用いた場合)

水に不溶の医薬品については，それらの医薬品の各条において水以外の溶媒が指定されています。そのうち最もよく目に付くDMSOを溶媒とした場合，水の場合とどのような違いがあるのかを調べました。Fig.3は標準溶液をDMSOを溶媒として調製し，Fig.1と同様の条件で分析したものです。各成分のDMSOに対する溶解度は水の場合と比べて遙かに高いため，ヘッドスペース中の濃度は小さくなり，得られるピーク面積も小さくなります。

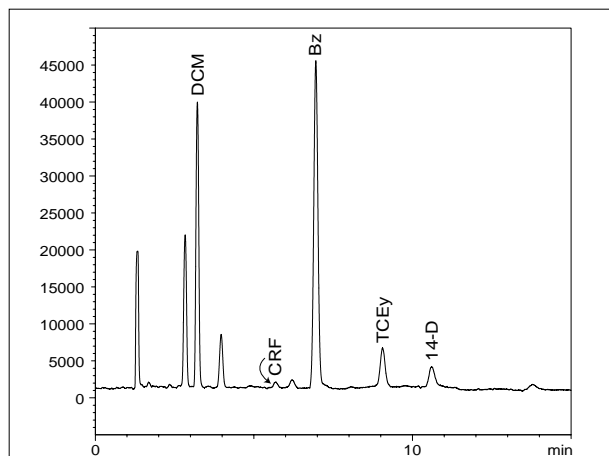


Fig.3 Standard Solution (溶媒：DMSO) のヘッドスペース  
Headspace gas chromatogram of standard solution in DMSO

Table 4 各ピークの間隔およびCV値  
The relative standard deviation of the individual peak  
responses

	DCM	CRF	Bz	TCEy	14-D
分離度		13.3	5.7	8.0	5.1
CV値 (%) (n=5)	1.0	7.5	0.6	3.6	2.6

Table 5 分析条件  
Analytical Conditions

Model	: TurboMatrix-HS40 + GC-2010	Injection Temp.	: 140
Column	: DB-624 30m × 0.53mmI.D. df=3.0 μm	Detector Temp.	: 260
Guard Column	: silica column deactivated with phenylmethyl siloxane, 5m × 0.53mmI.D.	Column Temp.	: 40 (20min) - 240 (20min) at 10 /min
Detector	: FID	Sample Thermostatting.	: 80 60min
Carrier Gas	: He Linear Velocity : about 35cm/sec.	Injection Volume	: 1mL (Gas)
		Injection Method	: Split 1 : 2

 島津製作所 分析機器事業部  
応用技術部

島津分析コールセンター

●東京 ☎(03)3219-1691  
●京都 ☎(075)813-1691

SHIMADZU CORPORATION  
INTERNATIONAL MARKETING DIVISION

本資料は初版または改訂版発行時の情報に基づいて作成されています。

3, Kanda-Nishikicho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8448, Japan  
Phone : (03) 3219-5641 FAX : (03) 3219-5710  
Cable Add. : SHIMADZU TOKYO

3100-04106-18A-ADI  
2001.4