

医薬品残留溶媒の分析（その6）

- 希釈溶媒によるヘッドスペースGCの感度比較（Class3 指定溶媒） -

Analysis of Residual Solvents in Pharmaceutical Articles (Part 6)

Class 3 指定溶媒のヘッドスペースガスクロマトグラム

Headspace Gas Chromatograms of Class3 Solvents

医薬品残留溶媒分析においては、医薬品を何らかの可溶性溶媒に溶解した溶液をGCに直接注入する方法と、その溶液をバイアルに封入し保温して揮発性の高い溶媒を気相に追い出し、その気相を分析するヘッドスペースGCがあります。

ヘッドスペースGCの場合、分析対象となる溶媒成分の最終的な感度は、バイアル内で試料溶液を保温した際に、対象成分がどの程度、気相中に揮発してくるかで、大きく異なります。

医薬品を溶解させるための溶媒（標準溶液の場合は希釈溶媒）が異なると、その希釈溶媒に対する分析対象溶媒成分の溶解度の違いにより、気相中に揮発してくる量が異なります。

希釈溶媒によって分析対象溶媒成分の感度がどう違うかについて、ガイドラインのクラス1および2に指定された成分を分析対象成分としたものを、島津アプリケーションニュースG209でご紹介いたしました。

今回はクラス3指定のいくつかの成分を分析対象成分としたものをご紹介します。 Y.Nagai

希釈溶媒として前回と同様、水（USP・EP記載）、DMSO（USPの医薬品各条）およびDMF（EP）を検討しました。

Table 1 水溶液中での各成分ピーク面積を1としたときの相対感度
Relative sensitivities of Components in DMF and DMSO against in Water

Class 3	DMSO				DMF			
	>1	>1/10	>1/100	1/100>	>1	>1/10	>1/100	1/100
Pentane(C5)								
Ethanol(EtOH)								
Ethyl ether(DEE)								
Acetone(Actn)								
2-Propanol(IPA)								
Methyl Acetate (MeAc)								
tert-Butylmethyl ether(MTBE)								
1-Propanol(nPrOH)								
Methylethylketone(MEK)								
Ethyl acetate(EtAc)								
2-Methyl-1-propanol(isoBuOH)								
Isopropyl acetate(isoPrAc)								
Heptane(C7)								
1-Butanol(nBuOH)								
Propyl acetate(nPrAc)								
Methylisobutylketone(MiBK)								
3-Methyl-1-butanol(isoAmOH)								
Isobutyl acetate(isoBuAc)								
1-Pentanol(nAmOH)								
Butyl acetate(nBuAc)								

いずれの成分も100ppmの濃度の標準溶液をバイアルに封入し、保温分析しました。保温条件は、水およびDMSOは80 60分（USP条件、EPの水の条件）、DMFは105 45分（EPのDMFの条件）です。

希釈溶媒に水を用いた場合の各成分ピーク面積を1としたときの、相対感度をTable.1に示します。（「>1」は水以上の高感度、「1/100>」は水の1/100以下を示しています。）

分析条件をTable. 2に示します。（島津アプリケーションニュースG209と同じ条件です。）

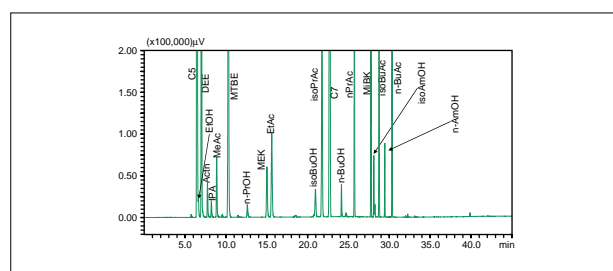


Fig.1 水溶液中でのヘッドスペースガスクロマトグラム
Headspace Gas Chromatogram of Class3 Solvents in Water

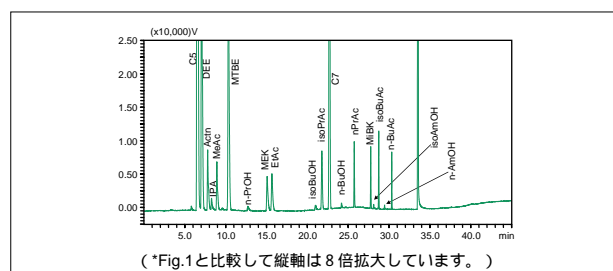


Fig.2 DMSO溶液中でのヘッドスペースガスクロマトグラム
Headspace Gas Chromatogram of Solvents in DMSO

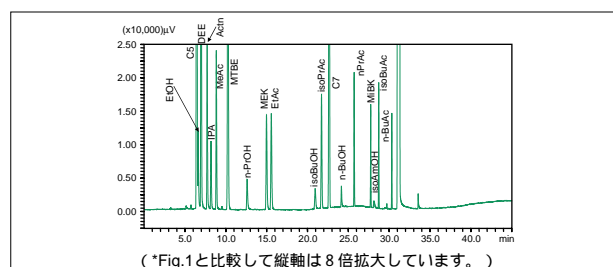


Fig.3 DMF溶液中でのヘッドスペースガスクロマトグラム
Headspace Gas Chromatogram of Solvents in DMF

N,N-Dimethylformamide (DMF) および N,N-Dimethylacetamide (DMAc) のヘッドスペースガスクロマトグラム

Headspace Gas Chromatograms of DMF and DMAc in Water and DMI

EP (欧州薬局方) の残留溶媒の分析方法「2.4.24. IDENTIFICATION AND CONTROL OF RESIDUAL SOLVENTS」において3種の希釈溶媒が次のように示されています。

- Sample preparation 1 (水に可溶性医薬品)
希釈溶媒 水, 80 60分保温
- Sample preparation 2 (水に不溶性医薬品)
希釈溶媒 DMF, 105 45分保温
- Sample preparation 3 (分析ターゲットとなる溶媒成分がDMFまたはDMAcの場合)
希釈溶媒 1, 3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI), 80 45分保温

100ppmのDMFおよびDMAcの溶液(水溶液およびDMI溶液)を、水溶液は80 で60分、DMI溶液は80 で45分保温して、そのヘッドスペースを分析したクロマト

グラムをFig.4に示します。水溶液からはほとんど検出されないDMFおよびDMAcがDMI溶液からは検出されています。

なお、この分析にはカラムとしてDB-WAXETR (50m × 0.32mmI.D. 膜厚1.0 μm) を用いました。カラム以外の分析条件はすべてTable.2に準じています。

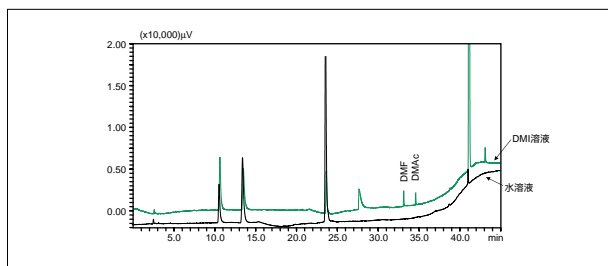


Fig.4 DMF・DMAcの水溶液とDMI溶液の比較
Chromatograms of DMF and DMAc in water and in DMI

1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI) 溶液中のヘッドスペースガスクロマトグラム

Headspace Gas Chromatograms of Solvents in DMI

島津アプリケーションニュースG209でご紹介したクラス1, クラス2指定成分, および今回ご紹介したクラス3指定成分についてDMIを希釈溶媒としたヘッドスペースガスクロマトグラムを下記に示します。分析条件はTable.2の通りです (G209と同じ)。

Fig.4に示すDMFおよびDMAc以外の成分については、他の希釈溶媒を用いた場合と比較して特に目立って感度良く分析できる成分はありません。

(逆に、Tetrachloromethane (CCl₄) はほとんど検出されません。)

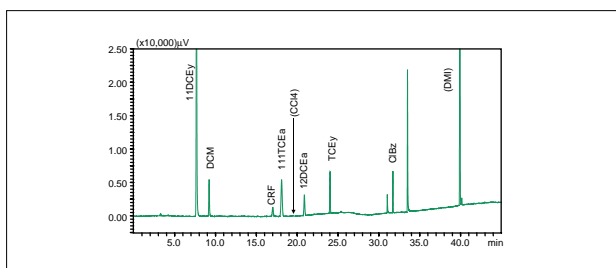


Fig.5 クラス1・2指定塩素系有機溶媒
Chromatogram of Class1 and Class2 Chlorinated Solvents in DMI

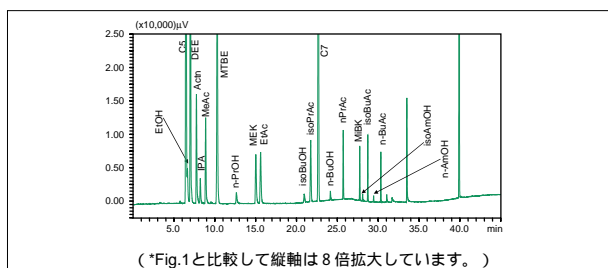


Fig.7 クラス3指定成分のヘッドスペースガスクロマトグラム
Chromatogram of Class3 Solvents in DMI

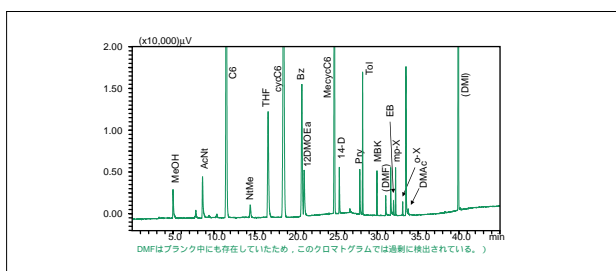


Fig.6 クラス1・2指定非塩素系有機溶媒
Chromatogram of Class1 and Class2 Non-Chlorinated Solvents in DMI

Table 2 分析条件
Analytical Conditions

Model	: TurboMatrix HS-40 + GC-2010
Column	: DB-624 60m × 0.32mmI.D. df=1.8μm (only Fig.4)DB-WAXETR 50m × 0.32mmI.D. df= 1.0μm
Column Temp	: 40°C(20min)--240°C at 10°C/min
Inj.Temp.	: 140°C, Det Temp.: 260°C
Carrier Gas	: He, 35cm/sec, Split Ratio: 1:5
Sample	: 80°C 60min (in Water, in DMSO)
Thermostatting	: 110°C 45min (in DMF) 80°C 45min (in DMI)
Headspace	: 1mL
Injection Volume	

島津製作所 分析計測事業部
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

いろいろな分析アプリケーションニュース類は
<http://www.an.shimadzu.co.jp/support/support.htm>
でご覧いただけます。

会員情報提供サービス「Shim-Solutions Club」にご登録下さい。
<http://solutions.shimadzu.co.jp/>
いろいろな情報提供サービスが受けられます。

3100-12306-17A-1K
2003.12