

医薬品残留溶媒の分析(その2) USP(米国薬局方) 467 の場合

Analysis of Residual Solvents in Pharmaceutical Articles (Part 2)

USP(米国薬局方)では、医薬品残留溶媒の分析方法が 467 Organic volatile impurities の中で定められています。規制されている5成分とその規制値を Table 1 に示します。

USP23 Third Supplement の段階では、Method I, IV, V, VI の4つの方法について述べられており、このうち DB-624 のワイドポアカラムを用いる Method IV, V について検討しました。

USP 467 Method IV

ヘッドスペース法による分析方法です。下記の標準溶液および試験溶液のヘッドスペース 1mL を、保温したガスタイトシリンジを用いて採取し、GC に注入します。(一定量のヘッドスペースを GC に注入するオートサンブラを使用可)。Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 は島津全自動ヘッドスペース分析システム HSS-4A を用いて分析したクロマトグラムです。GC 条件は Table 3 をご参照ください。

標準溶液 10.0 µg の塩化メチレン、1.0 µg のクロロホルム、2.0 µg のベンゼン・1,4-ジオキサン・トリクロロエチレン/1mL 水溶液 5mL を、無水流酸ナトリウム 1g と共にバイアルに封入する。これを、80 で 60 分保温する(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 値を示します。

試験溶液 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 と無水流酸ナトリウム 1g を加えて封入する。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)保温する。

Fig. 2 は分析例として、乳糖を検体として調製した試験溶液のクロマトグラムです。ただし、それぞれの成分を規制値の 1/20 の量だけ添加してあります。

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

| Organic Volatile Impurity / Limit (ppm) | |
|---|-------|
| Benzene (Bz) | : 100 |
| Chloroform (CRF) | : 50 |
| 1,4-Dioxane (14-D) | : 100 |
| Methylene Chloride (DCM) | : 500 |
| Trichloroethylene (TCEy) | : 100 |

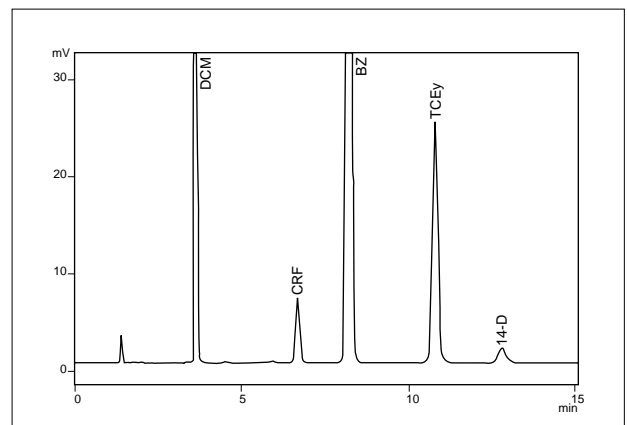


Fig. 1 標準溶液のヘッドスペース
Headspace gas chromatogram of standard solution in water

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 (R) | 16.6 | 6.4 | 9.4 | 5.8 | |
| CV値 (%) | 1.42 | 1.08 | 1.51 | 1.72 | 3.34 |

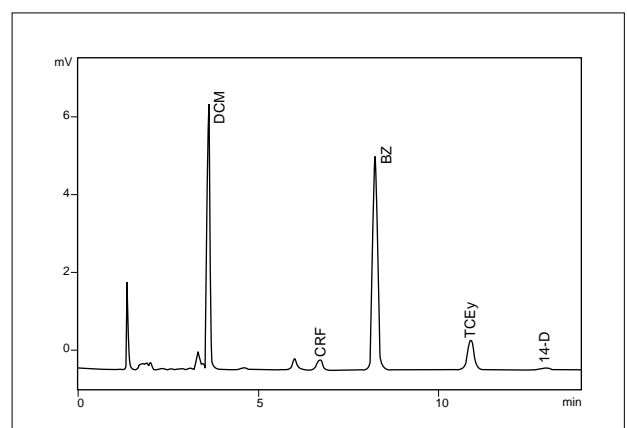


Fig. 2 1/20 の規制成分を添加した乳糖のヘッドスペース
Headspace gas chromatogram of sample solution which added 1/20 of limits of the organic volatile impurities

溶媒に DMSO を用いた場合

ほとんどの医薬品は水を溶媒として分析しますが、一部の医薬品は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つく 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 を溶媒として調整し、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はるかに高いため、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。

USP 467 Method V

溶液直接注入法による分析方法です。下記の標準溶液および試験溶液約 1 μ L を直接 GC に注入します。GC 条件は Method IV と同じです。(Table 3)。

標準溶液 10.0 μ g の塩化メチレン、1.0 μ g のクロロホルム、2.0 μ g のベンゼン・1,4-ジオキサン・トリクロロエチレン / 1mL 水溶液。

標準溶液を分析したクロマトグラムに求められる条件(各ピークの見分度や CV 値)は Method IV と同じ。

試験溶液 検体を正確に計り取って、水(または各条に記載されている溶媒)に溶解し、約 20mg/mL の既知濃度溶液を調整する。

Fig. 4, Fig.5 は上記標準溶液 1 μ L を直接注入したクロマトグラムです。

Fig. 4 は、水を溶媒として調整したものです。ヘッドスペースの場合(Fig.1)と比較すると、ヘッドスペースの方が直接注入よりもはるかに検出感度が高いことがわかります。また、水を繰り返しカラムに直接注入することは、カラムの寿命を縮めることにもつながりますので、水に溶解しやすい試料の場合は、ヘッドスペース分析の方が適している、といえるでしょう。

一方、Fig.5 は溶媒に DMSO を用いて調整した標準溶液 1 μ L を分析したクロマトグラムです。

DMSO の場合はヘッドスペース(Fig.3)と比較すると、同等の感度で検出されています。

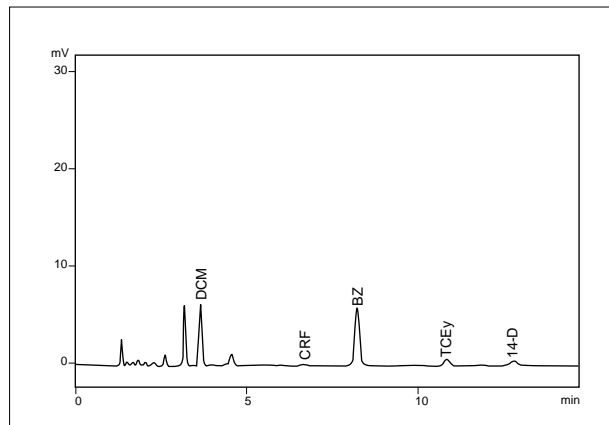


Fig.3 DMSO を溶媒とした標準溶液のヘッドスペース
Headspace gas chromatogram of standard solution in DMSO

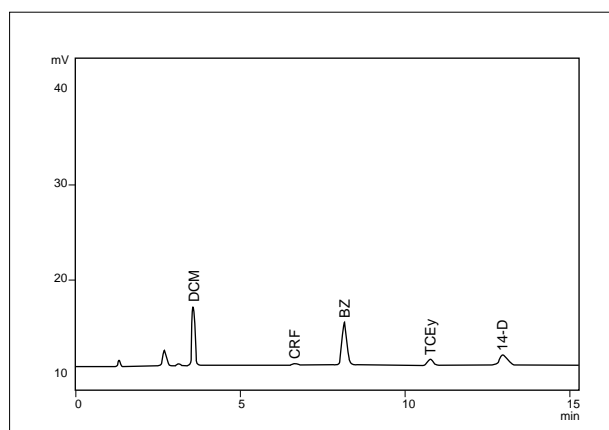


Fig. 4 標準溶液の直接注入(溶媒:水)
Direct injection of standard solution in water

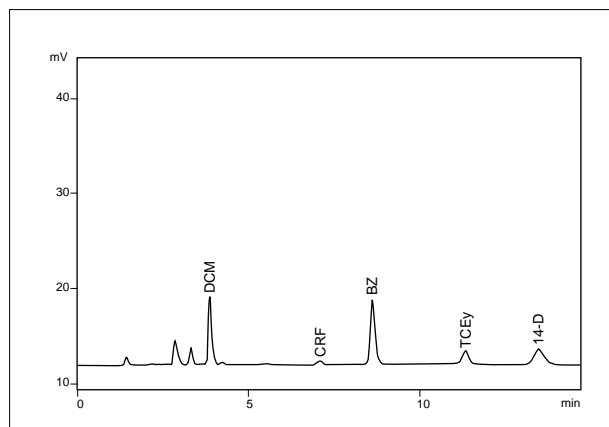


Fig. 5 標準溶液の直接注入(溶媒: DMSO)
Direct injection of standard solution in DMSO

Table 3 分析条件
Analytical Conditions

| | | |
|----------------|---|-----------------------------------|
| Model | : GC-17A + HSS-4A | |
| Column | : DB-624 30m \times 0.53mm I.D. df=3.0 μ m (6% Cyanopropylphenyl-94% dimethylpolysiloxane) | |
| Guard Column | : silica column deactivated with phenylmethyl siloxane, 5m \times 0.53mm I.D. | |
| Detector | : FID | |
| Carrier Gas | : He | Linear Velocity : about 35cm/sec. |
| Injection Temp | : 140 | |
| Detector Temp | : 260 | |
| Column Temp | : 40 (20min)...240 (20min) at 10 /min | |

島津製作所 分析機器事業部
応用技術部

● 京都カスタマーサポートセンター 604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1 ☎(075)823-1185
● 東京カスタマーサポートセンター 259-1304 神奈川県秦野市堀山下380-1 ☎(0463)88-8676

SHIMADZU CORPORATION
INTERNATIONAL MARKETING DIVISION

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