

Application News

No. X265

X線分析

残留触媒の蛍光 X線分析

身の回りの工業製品の多くは有機化合物でできており、製造工程では様々な合成反応や金属触媒が使用されています。触媒は均一系触媒と不均一系触媒に大別され、医薬品や化学品製造では一般的に均一系触媒が用いられています。均一系触媒は厳密な反応の制御が可能な反面、反応後の分離が難しいという側面があります。

一方、高価な触媒の再利用や安全性の観点から、触媒残留量の管理が求められています。一例として、2017年4月に施行された医薬品元素不純物ガイドライン (ICH Q3D) では、触媒のように工程で意図的に添加される場合はリスクアセスメントが必要です。

触媒として広く使用されているパラジウム (Pd) について、有機化合物合成に広く用いられているクロスカップリング反応を例に取り、医薬品不純物分析メソッドパッケージを用いて、合成反応における均一系触媒の残留量を分析する事例をご紹介します。

S. Ueno

■ 試料

(1) 測定試料

- 鈴木-宮浦クロスカップリング反応体験キット 2：販売元 和光純薬
- 金属スカベンジャー SiliaMetS DMT：SiliCycle 社

鈴木-宮浦クロスカップリング反応により、2種類の蛍光分子 (蛍光分子 1 および 2) を合成する試薬および触媒がセットになった化学実験キットを用いました。触媒には酢酸パラジウムが用いられています。触媒の除去には、パラジウム (Pd) を捕捉する金属スカベンジャーを用いました。

(2) 検量線標準液

USP-TXM 4 (米国 SPEX 社製標準液)
Blank (純水)、1、10、20、50、100 mg/kg の6水準を調製

■ 元素

Pd

■ 前処理・試料セッティング

前処理は行わず、5 μm ポリプロピレンフィルムを張った試料容器に深さ 5 mm 以上となるよう溶液を入れ、そのままステージにセットしました。図 1 に装置セッティング状態を示します。

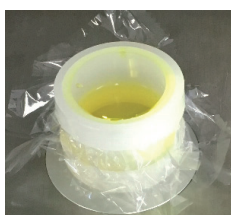


図 1 セッティング状態

■ 検量線

検量線を図 2 に、相関係数、正確度を表 1 に示します。

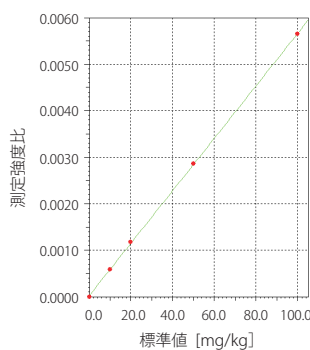


図 2 検量線

表 1 検量線のデータ

| | |
|-------------|--------|
| 相関係数 | 0.9996 |
| 正確度 [mg/kg] | 0.36 |

■ 定量分析結果

①触媒添加前-②添加後 (調製値 60 mg/kg) -③触媒分離・除去後の各工程の Pd 含有量を検量線法により定量分析しました。結果を表 2 に示します。医薬品不純物分析メソッドパッケージにて、積分時間を標準条件の 1800 秒から 300 秒へと大幅に短縮した場合においても、mg/kg オーダーの分析が可能であることが分かりました。

表 2 定量分析結果 [mg/kg]

| 試料 | 蛍光分子 1 | 蛍光分子 2 |
|------------|--------|--------|
| ① | 定量下限以下 | 定量下限以下 |
| ② | 64.4 | 70.0 |
| ③ | 定量下限以下 | 定量下限以下 |
| 濾過後粉末 (参考) | (426) | (430) |
| 定量下限 | 2.3*1 | |

*1 mg/kg 調製液の 6 回再現性より算出

■ 測定条件

表 3 測定条件

| | |
|--------------|----------------------------|
| 装置 | : EDX-7000 |
| 分析法 | : 検量線法 |
| 検出器/X線管球 | : SDD/Rh ターゲット |
| 管電圧-電流 | : 50 [kV] - Auto [μA] |
| コリメータ/1次フィルタ | : 10 [mmφ]/#1、#2 |
| 測定雰囲気 | : 大気 |
| 積分時間/デッドタイム | : 300 [秒]/最大 30 [%] (試料) |
| 積分時間/デッドタイム | : 1800 [秒]/最大 30 [%] (検量線) |

■ 分析の流れ

図3に分析の流れと、各段階での試料画像および蛍光X線スペクトルを示します。

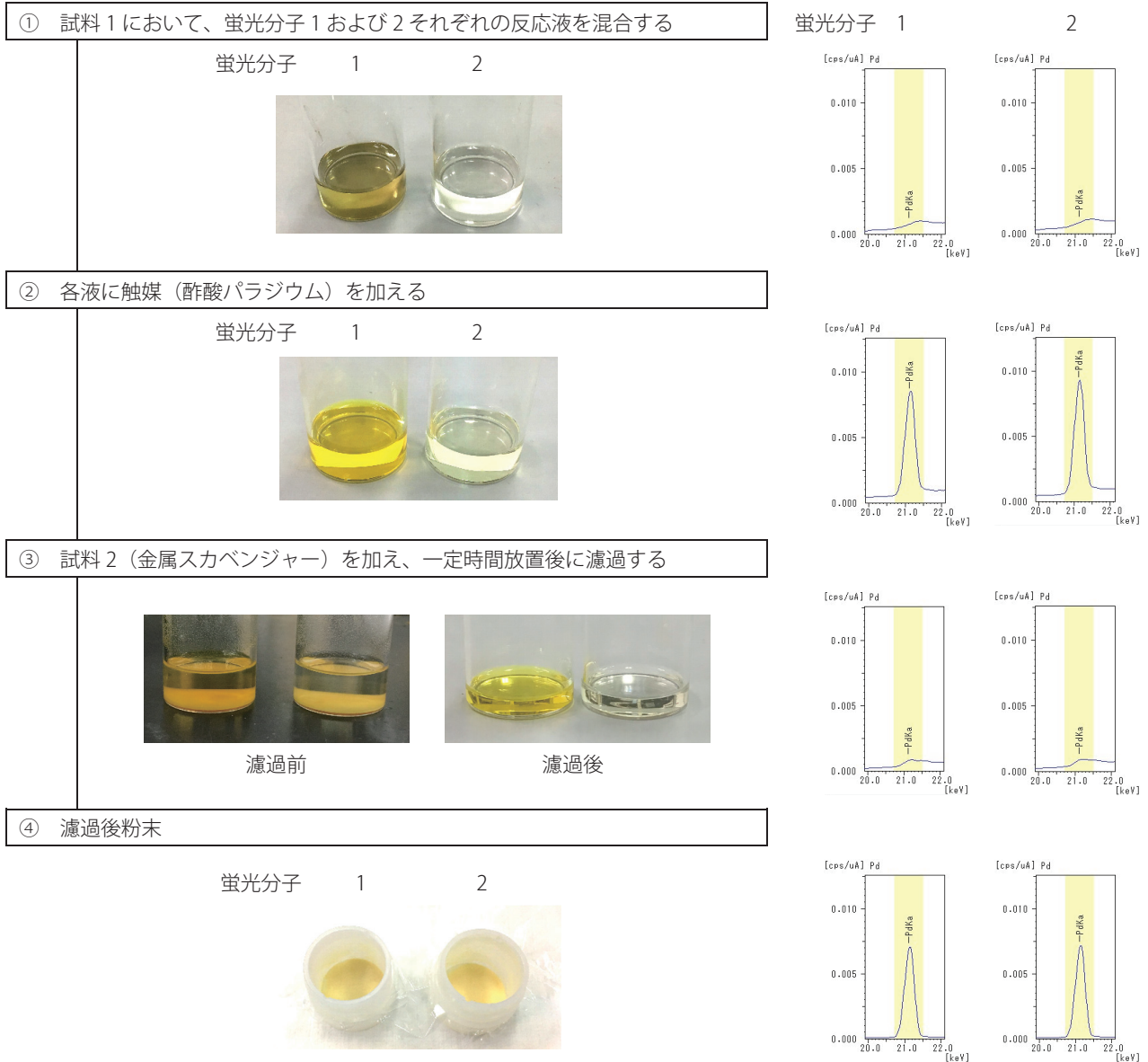


図3 分析の流れと試料画像及び分析結果

■ 医薬品不純物分析メソッドパッケージ

表4に、蛍光X線の医薬品不純物分析メソッドパッケージで分析可能な元素を示します。ICH Q3Dに挙げられる24元素のうち、計12元素の分析が可能です。

| 分類 | 元素 |
|-------|----------------------|
| クラス1 | : Cd, Pb, As, Hg |
| クラス2A | : V, Co, Ni |
| クラス2B | : Ir, Pt, Ru, Rh, Pd |

■ まとめ

無機不純物分析として一般的な原子吸光やICP発光分光分析、ICP-MSなどの湿式分析では、固体や粉末は溶解の前処理が必要です。蛍光X線分析では、分析元素が試料中に均一に存在している状態であれば、溶液や粉末など試料形態によらずそのまま分析することが可能です。

今回は医薬品不純物分析メソッドパッケージを用い、積分時間を標準条件の1800秒から300秒へと大幅に短縮した場合においても、mg/kgオーダーの分析が可能であることが分かりました。管理基準や目的の精度に応じて、触媒残留量の管理にお使いいただけます。

株式会社 島津製作所

分析計測事業部
グローバルアプリケーション開発センター

初版発行：2018年2月

島津コールセンター ☎0120-131691
(075) 813-1691

※本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。
改訂版は下記の会員制 Web Solutions Navigator で閲覧できます。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/solnavi/solnavi.htm>

会員制情報サービス「Shim-Solutions Club」にご登録ください。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/>

会員制 Web の閲覧だけでなく、いろいろな情報サービスが受けられます。