

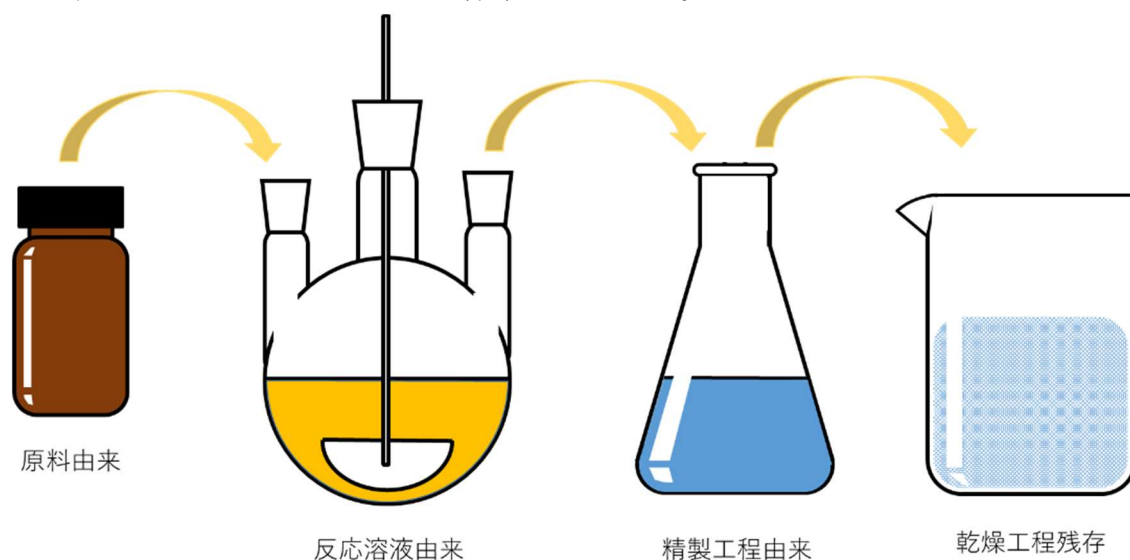
■ ガスクロマトグラフ（GC）分析—残留溶媒

はじめに

有機化合物の製造や精製、抽出にあたっては多くの工程で様々な有機溶媒を必要とします。合成反応時や精製時に使用する溶媒は、原料の溶解性や沸点などの物性、毒性、危険性、価格などによって絞り込まれ、反応効率や精製効率によって選択されます。また、製品においては各工程、特に最終工程で用いられる有機溶媒の混入がないかどうかを確認する必要があります。これは、特に医薬品の製造原料としての重要なポイントです。また、労働安全衛生法で規定される化合物には安全データシート（SDS：Safety Data Sheet）への掲載や製品ラベルへの表示義務があり、多くの有機溶媒も含まれます。その濃度によって表示しなくてはならないもの、通知しなければならないものがあり、製品に含有する有機溶媒の分析が必要です。医薬品中の残留溶媒はクラス分けされており、それぞれのクラス毎に使用の制限や残存量の規定があります。ここでは医薬品における残留溶媒についてご紹介いたします。

有機溶媒の混入

有機溶媒が混入する工程を下図に示します。残存有機溶媒としては、精製工程に使った有機溶媒が一般的です。精製工程によっては反応由来、原料由来の可能性も考えられます。また、希に反応中に生じる有機溶媒もあります。



通常、揮発性の有機溶媒は乾燥工程で除くことができますが、溶媒によっては有機化合物の結晶構造に組み込まれるように残る場合があります、使用目的によっては溶媒の変更が必要になります。

溶媒の種類

医薬品の製造において使用を避けるべき有機溶媒が規定されています。それがクラス1に分類されます。

クラス1の溶媒	濃度限界値 (ppm)	使用を避ける理由
ベンゼン	2	発がん性
四塩化炭素	4	毒性及び環境への有害性
1, 2-ジクロロエタン	5	毒性
1, 1-ジクロロエタン	8	毒性
1, 1, 1-トリクロロエタン	1,500	環境への有害性

正当な理由がない限りにおいては製造時の使用が認められず、認められたとしても他の溶媒類に比べ極めて低い濃度限界値が定められています。また、製造施設においても使用者が暴露しないようプロセスを管理する必要があります。

クラス2の溶媒は毒性があるもののクラス1よりも濃度限度値が高く設定されています。通常の有機合成に使用される数多くの溶媒類が含まれています。また、PDE値

(Permitted Daily Exposure : 1日に許容される摂取限度値)が規定されており、この値は、無毒性となる量 (NOAEL、単位 : mg/kg/day) から5つの修正係数を使って定められています。

クラス2の溶媒	PDE値 (mg/日)	濃度限界値 (ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
クメン	0.7	70
シクロヘキサン	38.8	3,880
1, 2-ジクロロエテン	18.7	1,870
ジクロロメタン	6.0	600
1, 2-ジメトキシエタン	1.0	100
N, N-ジメチルアセトアミド	10.9	1,090
N, N-ジメチルホルミアミド	8.8	880
1, 4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290

クラス 2 の溶媒 (続き)	PDE 値 (mg/日)	濃度限界値 (ppm)
メタノール	30.0	3,000
2-メトキシエタノール	0.5	50
メチルブチルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1,180
N-メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1, 1, 2-トリクロロエテン	0.8	80
キシレン	21.7	2,170

さらに低毒性の溶媒はクラス 3 に分類されており、医薬品中に含まれる程度の量では健康への影響がないとされています。これらの溶媒の残留量が 5,000 ppm 以下であれば許容されますし、超えた場合でもその必要性と処理力等を勘案して許容される場合があります。これらは、毒性の基礎となるデータがある溶媒類です。

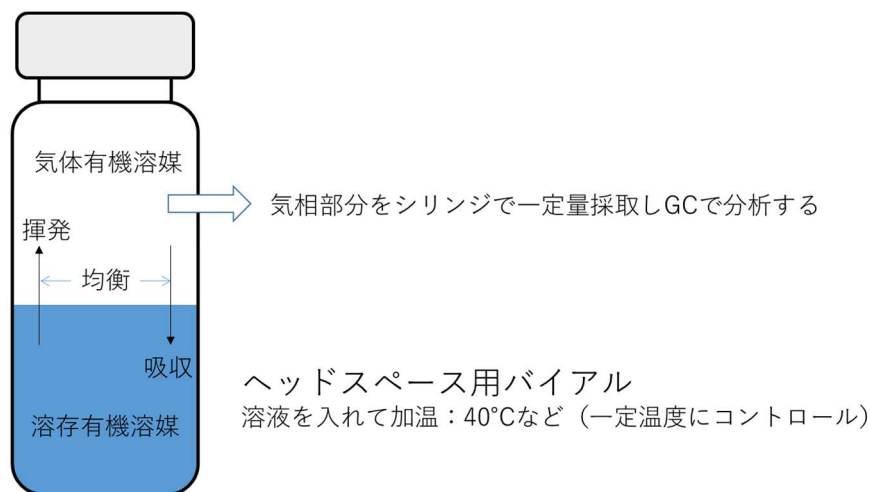
クラス 3 の溶媒		
酢酸	アセトン	アニソール
1-ブタノール	2-ブタノール	酢酸 n-ブチル
t-ブチルメチルエーテル	ジメチルスルホキシド	エタノール
酢酸エチル	ジエチルエーテル	ギ酸エチル
ギ酸	ヘプタン	酢酸イソブチル
酢酸メチル	3-メチル-1-ブタノール	メエルエチルケトン
2-メチル-1-プロパノール	ペンタン	1-ペンタノール
1-プロパノール	2-プロパノール	酢酸プロピル
酢酸イソプロピル	メチルイソブチルケトン	

毒性の基礎となるデータがない溶媒もあります。医薬品中にこれらの溶媒が残存する場合には、その妥当性について示すことが求められます。

適当な毒性データが見当たらない溶媒		
1, 1-ジエトキシプロパン	1, 1-ジメトキシメタン	2, 2-ジメトキシプロパン
イソオクタン	イソプロピルエーテル	メチルイソプロピルケトン
メチルテトラヒドロフラン	石油エーテル	トリクロロ酢酸
トリフルオロ酢酸		

残留溶媒の分析法

有機化合物に残存する溶媒の量を測定するための基本は、当たり前のことですが試料を確実に溶解させることです。また、残留している溶媒が揮散しないように取り扱う必要があります。検量線作成のため各溶媒の標準原液を調製したのち希釈溶液を調製し、試料は各種試料調製法に従って調製します。分析にはガスクロマトグラフ水素炎検出器（GC-FID）を使用します。残留溶媒の分析にはヘッドスペース法が用いられます。ヘッドスペース法は、容器の中で液体中の揮発性有機溶媒が気相と液相へ分配平衡状態となった気相中の有機溶媒量を GC で求めるものです。水溶性試料の場合は液体として水を使用し、非水溶性試料の場合は N, N-ジメチルホルムアミド、あるいはジメチルスルホキシドが試料および標準液の調製に用いられます。



GC については、豆知識・分析の機器シリーズ-GC をご覧ください。

<https://3ca1cc04-a8c3-4fb8-be36->

b1ea5ddc79e5.filesusr.com/ugd/ce2f05_e8f306c1b7384339aeec87aa23aedf8b.pdf

弊社では残留溶媒の分析を行っています。お問合せください。