

## 【熱測定応用研究のページ】

## TG-MS による医薬品の残留溶媒評価

細井 宜伸

株式会社リガク

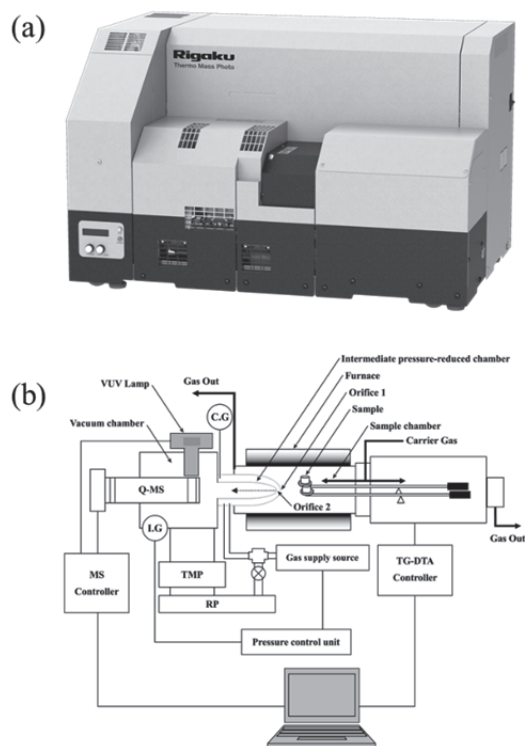
TG-MS Analysis on Residual Solvents  
in a Pharmaceutical Substance

Yoshinobu Hosoi

Rigaku Corporation

## 1. はじめに

原薬又は医薬品添加物の製造工程あるいは製剤の製造工程においては、様々な有機化合物が溶媒として使用される。溶媒を適切に選ぶことで結晶形や溶解性といった原薬の物性を変化させたり、また収率を向上させることができる場合がある。このように溶媒は製薬における重要なパラメータであるが、一方で医薬品に溶媒が残留するとヒトの健康を害する恐れがあるため、残留する溶媒の量及び揮発する温度の情報は医薬品製造工程で管理すべき必要不可欠なものである。<sup>1)</sup>



**Fig.1** (a) Simultaneous measurement system of TG-DTA-Photoionization Mass Spectrometer (PIMS), “Thermo Mass Photo”; (b) Schematic diagram of TG-PIMS using skimmer-type interface system.

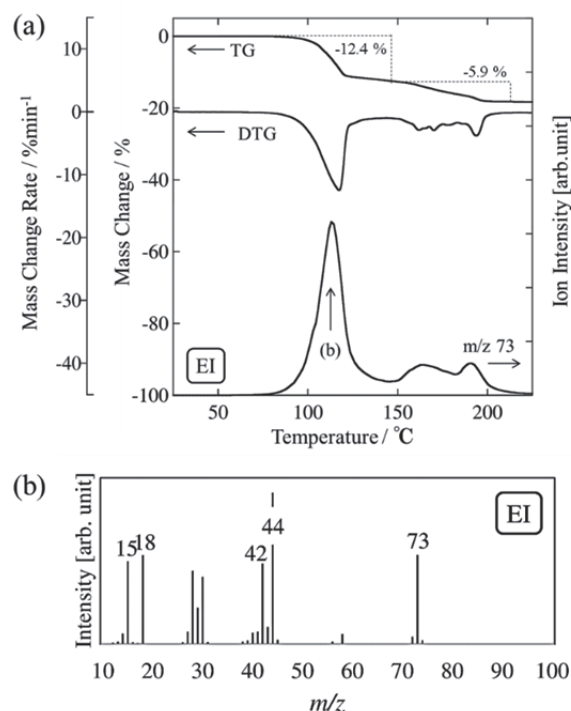
残留溶媒の分析方法として一般的にはガスクロマトグラフィーが広く普及しているが、簡易的には熱重量測定

(TG) で定量分析が可能である。ただし TG 曲線からは試料の質量変化は分かるが、それが脱水に起因するのかまた残留溶媒の脱溶媒に起因するのかを区別することはできない。そのため発生ガスの定性が可能な質量分析 (MS) や赤外分光などとの同時測定<sup>2)</sup> が有効である。本稿では TG-MS による医薬品の残留溶媒の評価方法について紹介する。

## 2. 装置及び条件

TG-MS 測定には、リガク社製の Thermo Mass Photo (Fig.1) を使用した。この装置は、光イオン化 (PI) 技術とスキマー型インターフェースを組み合わせた示差熱天秤—光イオン化質量分析同時測定装置である。スキマー型インターフェースを採用することで、発生ガスをその凝縮や変質を抑えて迅速に MS 分析管へ取り込み、従来の電子イオン化 (EI) に加えて PI を搭載することでガスのより詳細な構造決定を実現している。<sup>3,4)</sup>

アルドース還元酵素阻害薬のエパルレスタット及び血糖降下剤のグリクラジドを有機溶媒を用いて再結晶し、残留溶媒模擬試料として準備した。アルミニウム製の試料容器に試料を導入し、He 雰囲気において、昇温速度  $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  で昇温し、TG-DTA 及び MS を同時測定した。イオン化法には、EI または PI を選択して用いた。

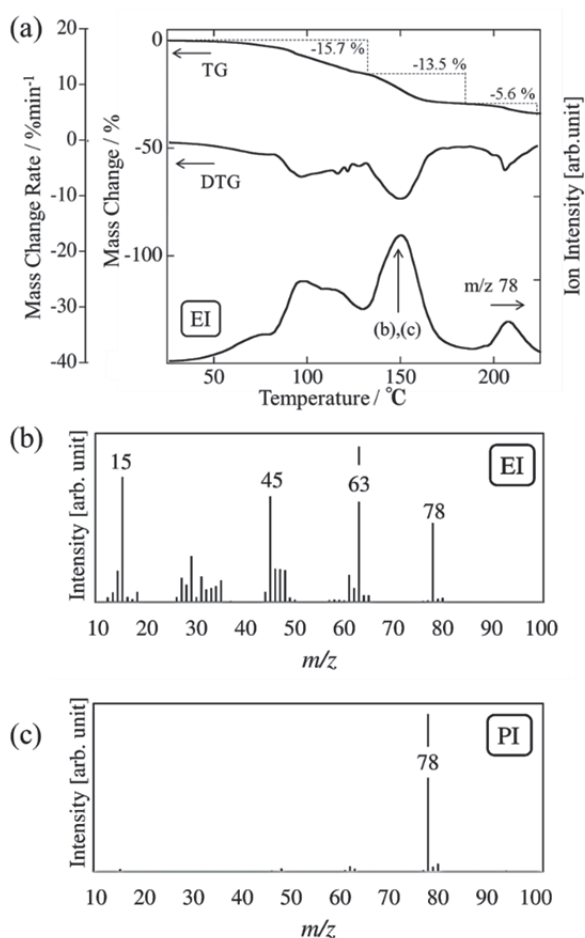


**Fig.2** (a) TG curve and MS ion thermogram (EI) of the Epalrestat recrystallization specimen (1). (b) Mass spectrum of the specimen (1) at  $113\text{ }^{\circ}\text{C}$  by EI.

## 3. 結果

Fig.2 にジメチルホルムアミド (DMF) 溶液から再結晶したエパルレスタット試料(1)を加熱した際の TG, DTG, 及び MS イオンサーモグラム (各ガスに由来するイオンの温度プロファイル) 及びマススペクトルを示す。尚、イオン化法には EI を用いた。Fig.2(a) より  $80\sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 12.4%,

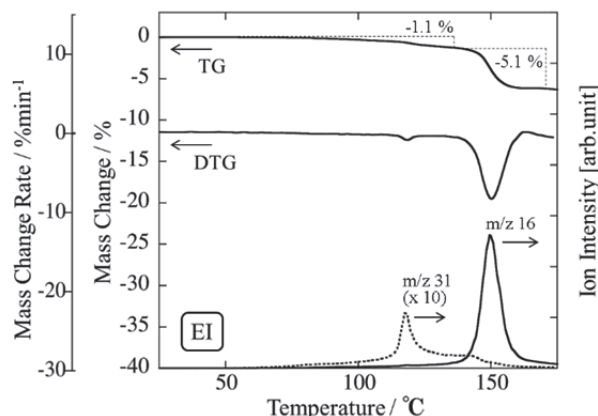
150~200 °Cで5.9 %の減量が確認された。110°C付近のマススペクトル (Fig.2(b)) についてライブラリ検索を実施したところ、DMFが発生していることが分かった。DMFの分子イオンである  $m/z73$  の温度プロファイルを確認すると、そのピーク温度域がTGにおいて減量を示した温度域と一致しており、試料(1)では減量時にDMFが発生していることが確認できた。X線回折-示差走査熱量同時測定では110°C付近の減量時には結晶形の変化が確認されており、<sup>5)</sup> DMF溶媒和物の脱溶媒反応によりエパルレスタットの結晶形が変化するものと考えられる。



**Fig.3** (a) TG curve and MS ion thermogram (EI) of the Epalrestat recrystallization specimen (2). (b) Mass spectrum of the specimen(2) at 148 °C by EI and (c) PI.

ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液から再結晶したエパルレスタット試料(2)では、Fig.3(a) に示したように 50~130 °Cで15.7 %, 130~180°Cで13.5 %, 180~220 °Cで5.6%の減量が確認された。Fig.3(b)及び(c)の150 °C付近のマススペクトルからこれらの減量時にDMSOが発生していることが分かる。ここでイオン化法によるマススペクトルの違いに注目すると、EIではDMSOの分子イオンである  $m/z78$  の他にフラグメントイオンが多数検出されているが、PIでは分子イオンが非常に強く検出されている。EIではフラグメントイオンのパターンからライブラリ検索によるガスの同定が可能だが、一方で複数ガスが同時に発生する場合においてパターンが複雑になるため、ガスの同定が困難になる。そのような場合にPIをはじめとするソフトイオン化では、分子イオンに関連するシグナルを選

択的に検出できるため、ガス種の数およびその分子量の情報を得ることができる。EIとPIを併用することによって、発生ガスの定性を強力にサポートすることが可能となる。



**Fig.4** (a) TG curve and MS ion thermogram (EI) of the Gliclazide recrystallization specimen.

Fig.4に、メタノール溶液から再結晶したグリクラジドアンモニウム塩試料のTG, DTG, 及びMSイオンサーモグラム (EI) を示す。80~140°Cで1.1%の減量があり、メタノールのフラグメントイオンである  $m/z31$  が強く検出された。また、140~170°Cでの5.1%の減量時には、アンモニアのフラグメントイオンである  $m/z16$  が強く検出されており、グリクラジドのアンモニウム塩の分解が起きていることが分かる。以上のように複数のガスが発生する場合にもTG-MSは有用である。

#### 4. まとめ

TG-MSを用いて医薬品の残留溶媒を評価することで、クロマトグラフィーでは得ることが困難な試料の質量変化に関する情報やガス発生温度プロファイルを得ることができる。またMSのイオン化法にPIのようなソフトイオン化を用いることで、複数ガスの同時発生も評価できる。以上を踏まえて、我々はTG-MSは残留溶媒評価に有効な手段の一つであると考えられる。

#### 謝 辞

本測定を実施するにあたり、試料提供いただいた星薬科大学薬学部薬品物理学教室、米持悦生教授に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 第十七改正日本薬局方.
- 2) D. Giron, *J. Therm. Anal. Calorim.* **68**, 335-357, (2002).
- 3) T. Aarii and S. Otake, *J. Therm. Anal. Calorim.* **91**, 410-426, (2008).
- 4) T. Aarii, K. Motomura, and S. Otake, *J. Mass Spectrum Soc. Jpn.* **59**, 5-11 (2011).
- 5) O. D. Putra, D. Umeda, Y. P. Nugraha, T. Furuishi, H. Nagase, K. Fukuzawa, H. Uekusa, and E. Yonemochi, *CrystEngComm.* **19**, 2614-2622 (2017).