การพัฒนาวิธีเฮดสเปส เพื่อวิเคราะห์สารปนเปื้อนอินทรีย์ที่ระเหยง่าย และตัวทำละลายตกค้างอื่น ๆ ในยา

นางสาว ปรานอม ขาวเมฆ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-769-5

DEVELOPMENT OF HEADSPACE METHOD FOR ANALYSIS OF ORGANIC VOLATILE IMPURITIES AND OTHER RESIDUAL SOLVENTS IN DRUG

Miss Pranom Khaowmek

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-631-769-5

Thesis Title	Development of Headspace Method for Analysis of Organic Volatile Impurities and Other Residual Solvents in Drug
By	Miss Pranom Khaowmek
Department	Chemistry
Thesis Advisor	Dr. Varaporn Leepipatpiboon

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Santi Thoongsuwan
..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Toongsuwan, Ph.D.)

Thesis Commitee

Udom Kokpol
..... Chairman

(Associate Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

Varaporn Leepipatpiboon
..... Thesis Advisor

(Dr. Varaporn Leepipatpiboon, D.Sc.)

Siri Varothai
..... Member

(Associate Professor Siri Varothai, Ph.D.)

Pipat Karntiang
..... Member

(Associate Professor Pipat Karntiang, Ph.D.)

Tasanee Chokcharoenrat
..... Member

(Ms.Tasanee Chokcharoenrat, B.Sc. in Pharm.)

ปรานอม ขาวเมฆ : การพัฒนาวิธีเฮดสเปส เพื่อวิเคราะห์สารปนเปื้อนอินทรีย์ที่ระเหยง่ายและตัวทำละลายตกค้างอื่นๆ ในยา (Development of headspace method for analysis of organic volatile impurities and other residual solvents in drug) อาจารย์ที่ปรึกษา : ดร. วราภรณ์ ลีพิพัฒน์ไพบูลย์ , 168 หน้า ISBN 974-631-769-5

เทคนิคเฮดสเปสได้พัฒนาขึ้นมา เพื่อใช้วิเคราะห์สารปนเปื้อนอินทรีย์ที่ระเหยง่ายและตัวทำละลายตกค้างอื่นๆ ในยา เช่น เมธิลลีนคลอไรด์ คลอโรฟอร์ม เบนซีน ไตรคลอโรเอธิลีน และ1,4-ไดออกเซน โดยทำการศึกษาและประเมินค่าปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อความไว (sensitivity) และประสิทธิภาพของการสกัด(percent recovery) ผลการศึกษาพบว่า การใช้อุณหภูมิ 70°C เป็นเวลา 40 นาที ด้วยอัตราส่วนน้ำต่ออากาศ 5: 5ในขวดขนาด 10 มิลลิลิตร ปริมาตรของเฮดสเปสแก๊ส ที่นำเข้าสู่เครื่องแก๊สโครมาโตกราฟด้วยเครื่องออโต้เฮดสเปส 1.00 มิลลิลิตร และใช้เกลือโซเดียมซัลเฟต 1.00 กรัม เป็นสภาวะที่เหมาะสมที่สุดของการวิเคราะห์โดยเทคนิคเฮดสเปส เทคนิคนี้สามารถตรวจวัดสารประเภทนี้ในตัวอย่างยาได้ที่ระดับต่ำที่สุดในช่วง 0.2 ส่วนในพันล้านส่วน (ppb) ถึง 0.2 ส่วนในล้านส่วน (ppm) (ยกเว้น 1,4-ไดออกเซน สามารถตรวจวัดได้ที่ระดับต่ำที่สุด 12.41 ส่วนในล้านส่วน) ความถูกต้องในการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคนี้พบว่ามีความผิดพลาดอยู่ร้อยละ 0.42 ถึง 5.06 เปอร์เซนต์ จากการสุ่มตัวอย่างยาเม็ดจำนวน 15 ตัวอย่างมาตรวจวัดด้วยเทคนิคนี้พบว่าตัวอย่างที่เก็บมา 3 ตัวอย่างมี เมธิลลีนคลอไรด์อยู่ในช่วง 38.10 ถึง 202.10 ไมโครกรัมต่อกรัม และ 1 ตัวอย่างตรวจพบว่ามี คลอโรฟอร์มในปริมาณ 957.10 นาโนกรัมต่อกรัม และตรวจพบตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ เจือปนอยู่ได้แก่ ไซโคลเฮกเซน, เมธิลเอมีน , เพนทาโนน ,เตตราคลอโรเอธิลลีน และคาร์บอนไดซัลไฟด์ เป็นต้น

ภาควิชา....เคมี..... ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา...เคมีวิเคราะห์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2537..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

C525138 : MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD : HEADSPACE ANALYSIS / RESIDUAL SOLVENT / ORGANIC VOLATILE IMPURITY

PRANOM KHAOWMEK : DEVELOPMENT OF HEADSPACE METHOD FOR ANALYSIS OF ORGANIC VOLATILE IMPURITIES AND OTHER RESIDUAL SOLVENTS IN DRUG. THESIS ADVISOR : Dr. VARAPORN LEEPIPATPIBOON , D.Sc. 168 pp. ISBN 974-631-769-5

A headspace technique was developed for the determination of organic volatile impurities and other residual solvents i.e., methylene chloride , chloroform , benzene , trichloroethylene and 1,4 dioxane in drug samples. The various factors having the effect on sensitivity and percent recovery were studied. The temperature of 70 $^{\circ}$C , equilibration time of 40 minutes , the liquid to gas phase volume ratio of 5:5 in 10 mL vial for headspace , 1.00 mL of injection volume , and salting out with 1.00 g. of anhydrous sodium sulfate were chosen as the optimal headspace analysis condition for the analysis of the organic volatile impurities and other residual solvents in drug. The method detection limit of this technique is in the range of 0.2 ppb to 0.2 ppm for all studied compound (except 12.41 ppm for 1,4-dioxane). The accuracy of this technique was also studied and the percent errors are in the range of 0.42 - 5.06 % at the ppm level of concentration. Moreover , the developed technique was also applied to analyse fifteen drug samples from thirteen companies. Chromatrographic and mass spectral analysis detected methylene chloride in the concentration of 38.10 - 202.10 μg/g and chloroform in the concentration of 957.10 ng/g. Other volatile solvents found were i.e.,cyclohexane ,methylamine, pentanone , ethanol, tetrachloroethylene and carbondisulfide.

ภาควิชา.....เคมี..... ลายมือชื่อนิสิต.....Pranom Khaowmek.....

สาขาวิชา.....เคมีวิเคราะห์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....Varaporn Leepipatpiboon.....

ปีการศึกษา....2537..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGEMENT

The author would like to take this opportunity to convey the most sincere thanks and appreciation to her advisor Dr. Varaporn Leepipatpiboon. This work would not be completed without her kindness, guidance, and assistance. She is also grateful to Miss Tasanee Chokcharoenrat for her helpful and pharmaceutical knowledge.

She is grateful to the National Research Council of Thailand for the financial support. Thank to the staffs in the instrumental laboratory in Chemistry Building 3, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University and Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine Chulalongkorn University for their permission of using the gas chromatograph and mass selective detector, respectively.

She wishes to appreciate the director of Scientific and Technological Research Equipment Centre , Chulalongkorn University for his encouragement. She greatly appreciated Miss supanee Hiruntanakijakul and Mr. Wutichai Yentongchai for their help and guidance during the course of this study.

Finally, the author is greatly indepted and deeply grateful to her parents and the family members for their encouragement and understanding throughout the entire course of study.

CONTENTS

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

LIST OF TABLES

TABLE PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

LIST OF FIGURES

FIGURE PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE

PAGE