

ガスクロマトグラフィーによる胃腸薬中のジメチルポリシロキサン¹⁾の定量

金子彰治²⁾， 対馬勇禧， 吉田 豊， 栢野正則*

(1985 年 9 月 17 日受理)

胃腸薬中のジメチルポリシロキサン (DMPS) の定量法として，DMPS とケイ酸エチルをアルカリの存在下で反応させ，生成したジメチルジエトキシシランをガスクロマトグラフィーで測定する方法を検討した。カラム充てん剤には吸着系の Diasolid ZF を用い，水素フレイムイオン化検出器によって検出した。一般に，製剤中のシリコン化合物は賦形剤に強く吸着されており抽出が困難であるが，本定量法によると DMPS は効率良くジメチルジエトキシシランに変換されるため，高い回収率が得られ，操作が簡便でしかも精度良く製剤中の DMPS を定量することができた。

1 緒 言

ジメチルポリシロキサン (DMPS) は，消泡作用，胃内有泡性粘液除去作用を有し，医療用医薬品の消化管内ガス排除剤として市販されている。胃腸薬製造承認基準によると本成分は，制酸剤，健胃剤，消化剤及び整腸剤に佐薬として配合することができる¹⁾。特に制酸剤配合の胃腸薬においては，DMPS の配合による消泡効果が期待される。

DMPS の定量法としては，重量法²⁾，比色定量法³⁾，原子吸光光度法⁴⁾，赤外吸収法⁵⁾ などがあるが，製剤中の DMPS の定量に応用するには，抽出率が低いことや操作が煩雑であることなどの問題がある。そこで著者らは DMPS を配合した製剤について操作が簡便でしかも精度の良い定量法を確立するため，種々の方法について検討を行った。

その結果，Vornokov⁶⁾⁷⁾ らの報告にあるアルカリの存在下で DMPS とケイ酸エチルからエトキシシランが生成する反応を利用し，生成したジメチルジエトキシシラン (DMES) をガスクロマトグラフィー (GC) によって測定することにより DMPS を定量する方法を確立した。

2 装置と試薬

2.1 装 置

ガスクロマトグラフ：日立製 263-80 型に同社製 263-

80 型 GC コントローラーを接続して用いた。

カラム：日本クロマト工業製 Diasolid ZF (80~100 メッシュ) を内径 3 mm，長さ 2 m のガラスカラムに充てんして用いた。

キャリアーガスには窒素を用い，流量は毎分 30 ml とした。又，カラム温度を 50°C，試料注入口温度を 100°C とし，検出器には水素フレイムイオン化検出器 (FID) を用いた。

2.2 試 薬

DMPS：信越化学製の DMPS (重合度約 150) を用いた。

標準原液：DMPS を 1.25 mg/ml の濃度となるようにケイ酸エチルに溶解して調製した。

ヘキサメチルジシロキサン：信越化学製を用いた。

水酸化カリウム，ケイ酸エチルは市販の特級品を用いた。

3 実 験

3.1 試料の調製

制酸剤 (水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウム-炭酸カルシウム共沈物：350 mg，合成ヒドロタルサイト：300 mg，ロートエクス散：100 mg，炭酸水素ナトリウム：190 mg)，粘膜修復剤 (銅クロロフィリンナトリウム：30 mg) 及び DMPS 20 mg を顆粒剤は 1.3 g 中に，錠剤は 1.2 g 中に各々配合しその他賦形剤を処方して調製し試料とした。

3.2 定量操作

DMPS 約 10 mg に相当する量の試料の粉末を精ひよ

* エーザイ (株) 技術研究センター：367 埼玉県本庄市南 2-3-14

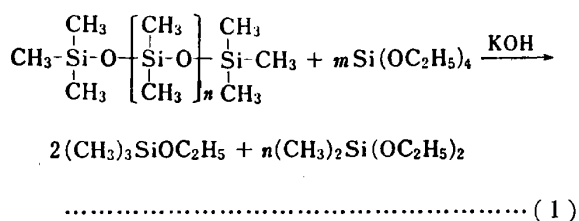
うし、ケイ酸エチル 8 ml 及び水酸化カリウム 0.4 g を加え冷却管を付けて、160~180°C で 30 分間還流操作を行う。冷後、約 190°C の油浴を用いて蒸留を行い受け器を冷却しながら留液 (約 7 ml) を集め、ケイ酸エチルを加えて正確に 10 ml とし、試料溶液とする。又、標準原液を正確に 8 ml (DMPS として 10 mg) 採り水酸化カリウム 0.4 g を加え、以下試料と同様に操作したものを標準溶液とする。

試料溶液と標準溶液についてその 10 μ l をマイクロシリンジによりガスクロマトグラフに注入し、得られたクロマトグラムの DMES のピーク面積を求め、絶対検量線法により DMPS 含有量を計算する。

4 結果と考察

4.1 反応生成物の確認

アルカリの存在下で、DMPS とケイ酸エチルとを反応させると式(1)のように、トリメチルエトキシシラン(TMES)と DMES が生成する⁹⁾。そこで、これらの生成物について確認を行った。TMES についてはジメチルシロキサン基のないヘキサメチルジシロキサンをアルカリの存在下でケイ酸エチルと反応させて別途合成し、これと同定した。その結果、本法の条件では Fig. 1 に示したように TMES (保持時間: 0.8 分)、DMES (保持時間: 1.8 分) 及び溶媒の順に GC カラムから溶出することが確認され、本法では生成量の多い DMES のピークを定量に用いることとした。



4.2 水酸化カリウム量及び反応時間の検討

反応温度は約 170°C に設定し、水酸化カリウム量及び反応時間 (還流時間) の検討を行った。

4.2.1 水酸化カリウム量の検討 水酸化カリウムをケイ酸エチル 8 ml 当たり 0~1 g まで添加し、DMPS からの DMES の生成率を比較した。その結果、Fig. 2 から分かるように水酸化カリウム量が 0.3 g から 0.5 g の間で DMES の生成は顆粒剤、錠剤ともにほぼ定量的であった。そこで、本法では水酸化カリウムの添加量を 0.4 g とした。

4.2.2 反応時間の検討 反応時間を 5 分から 60 分まで変えて検討した結果を Fig. 3 に示した。顆粒剤、

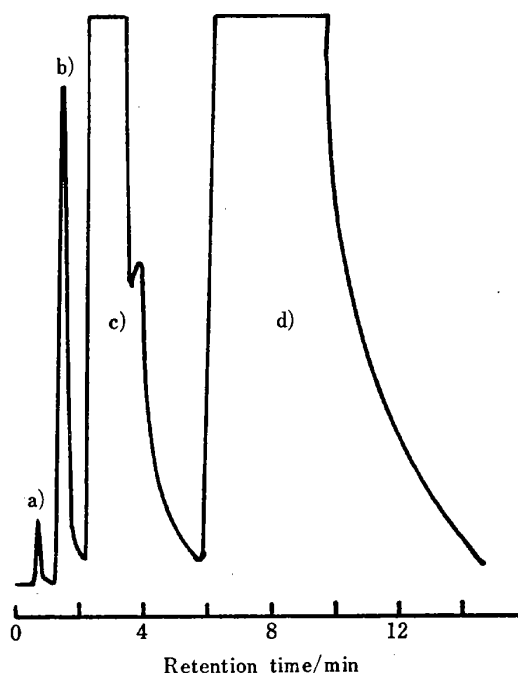


Fig. 1 Gas chromatogram for dimethylpolysiloxane (DMPS) standard solution

Concentration of DMPS solution: 1.0 mg/ml in ethylsilicate; Peaks: a) trimethylethoxysilane (TMES), R_t 0.8 min, b) dimethyldiethoxysilane (DMES), R_t 1.8 min, c), d) solvent; Chromatographic conditions—apparatus: Hitachi model 263-80, column: a glass column (3 mm i.d. $\times$ 2 m) packed with Diasolid ZF (80~100 mesh) (Nihon Kuromato Kogyo Co.); Temperature: column 50°C, injection 100°C; Detector: flame ionization detector; Carrier gas: nitrogen (flow rate 30 ml/min)

錠剤とも 20 分以降では DMES の生成がほぼ定量的であることが分かった。そこで、還流時間を 30 分に決定した。

4.3 検量線

0.4~1.2 mg/ml の範囲で DMPS の濃度とクロマトグラム上の DMES のピーク面積の間に直線関係 ($Y=7.26X+30.3$, $r=0.998$) が得られた。回帰式の Y 軸切片がプラス側にあるのは、DMES の次に溶出するケイ酸エチルのピークが大きいと思われる。

4.4 添加回収実験

顆粒剤及び錠剤の配合成分から DMPS だけを除いた試料を各々調製し、顆粒剤は 1.3 g、錠剤は 1.2 g を量り採った。これらに DMPS を 8~24 mg の範囲 (処方量の 40~120% に相当) で溶液及び練り込みによる添加

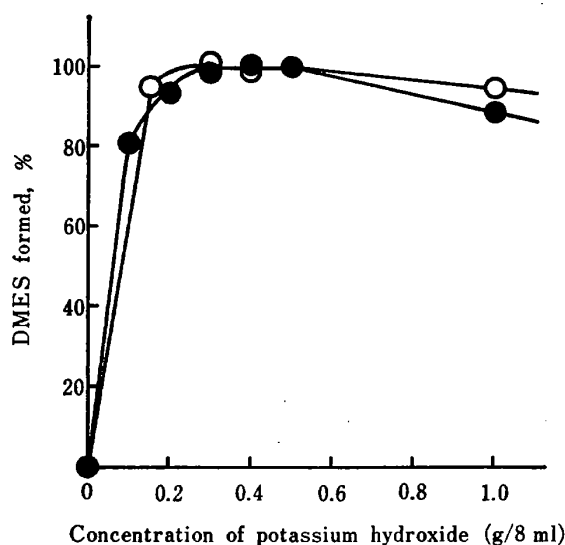


Fig. 2 Effect of potassium hydroxide concentration on the formation of DMES from DMPS

DMES formed by the reaction between DMPS and ethyl silicate is shown as percentage of observed value to theoretical value. ○: granules, ●: tablets. Components: the same as those shown in Table 1 and DMPS 20 mg. Total weight used: granule 1.3 g, tablet 1.2 g. Method: Take appropriate amount of powdered drug containing about 10 mg of DMPS, add 8 ml of ethyl silicate and 0.4 g of potassium hydroxide, and reflux for 30 min at 160~180°C.

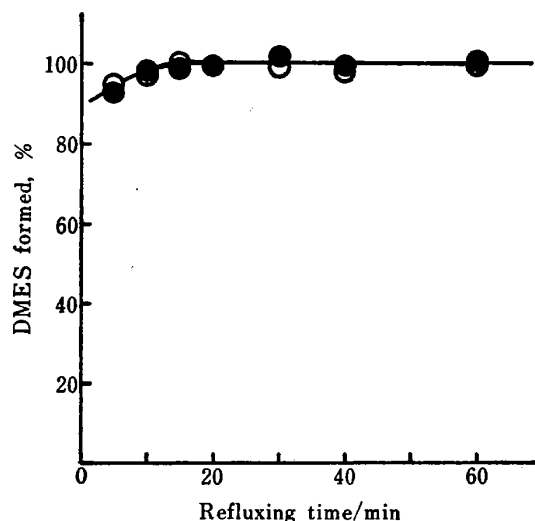


Fig. 3 Effect of refluxing time on the formation of DMES from DMPS

○: granules, ●: tablets. See footnote of Fig. 2.

を行い回収実験を実施した。その結果, Table 1 に示したようにいずれも 97~110% と良好な回収率を得た。低い添加量においては, ほかによりも回収率が 6~10% 程

Table 1 Recovery of DMPS from granules and tablets

	Added as solution		Added in the preparation process	
	DMPS added/mg	Recovery, %	DMPS added/mg	Recovery, %
Granule	0	(nd)†	—	—
	8	109	8	110
	12	104	12	104
	16	102	16	104
	20	102	20	102
	24	101	24	97
Tablet	0	(nd)	—	—
	8	106	8	108
	12	105	12	104
	16	100	16	101
	20	102	20	97
	24	98	24	98

† Not detected. Components: coprecipitate of aluminium hydroxide, magnesium carbonate and calcium carbonate 350 mg; hydrotalcite, synthetic 300 mg; scopolia extract 100 mg; sodium bicarbonate 190 mg; sodium copper chlorophyllin 30 mg; and some ingredients. Total weight used: granule 1.3 g, tablet 1.2 g

度高い結果となったが, この原因はケイ酸エチルのピークが大きいことに起因するプラスの妨害によるものと考えられる。しかし, 処方量の 80~120% の範囲 (16~24 mg 添加量) では 97~104% の回収率が得られており, 製剤の品質試験のための定量法として満足できるものとする。

なお, 顆粒剤及び錠剤の配合成分から DMPS だけを除いた試料ではクロマトグラム上の TMES 及び DMES の溶出位置にピークは認められなかった。

4.5 試料の分析及び定量の精度

試作した顆粒剤と錠剤の試料各 3 ロットを本法により分析した結果を Table 2 に示した。これより配合量に

Table 2 Analytical results of DMPS in granules and tablets prepared in our laboratory

	Sample No.	DMPS (granule: mg/1.3 g, tablet: mg/1.2 g)	
		Added	Found (recovery, %)
Granule	1	20.0	19.94 (99.7)
	2	20.0	19.88 (99.4)
	3	20.0	19.92 (99.6)
Tablet	1	20.0	19.66 (98.3)
	2	20.0	20.19 (101.0)
	3	20.0	19.96 (99.8)

対しほぼ 100% の定量値が得られていることが分かった。又錠剤の試料 1 を使用して行った繰り返し実験 ($n=10$) では、平均値 19.62 mg/1.2 g (配合量の 98.1%), 相対標準偏差 2.98% と再現精度も良好であり、十分実用可能なことが確認できた。

なお、多量のケイ酸エチルを注入するため FID のミクロバーナーの周辺が汚れ、検出感度の低下が懸念される。そこで、これらの影響を除くため、試料溶液を 3 回注入する前後に標準溶液を注入し、それらのクロマトグラムから得られた DMES のピーク面積の平均値を基に試料中の含有量を計算した。又、測定終了時には燃焼部分の清掃を行った。本実験期間 (約 2 か月) 中にはカラム充てん剤の劣化は認められなかった。

本法は製剤中の賦形剤などに吸着された DMPS に対しても有効であり、しかも操作が簡便で精度良く製剤中の DMPS を定量しうる優れた方法と思われる。

文 献

- 1) 日本公定書協会編: “医薬品製造指針”, p. 221 (1984), (薬業時報社).
- 2) 石館守三監修: “第四版食品添加物公定書解説書”, B-547 (1979), (廣川書店).
- 3) W. Fresenius: *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, **207**, 16 (1965).
- 4) C. M. Paralusz: *Appl. Spectrosc.*, **22**, 520 (1968).
- 5) J. C. B. Smith: *Analyst* (London), **85**, 465 (1960).
- 6) M. G. Voronkov: *J. Gen. Chem. USSR*, **29**, 890 (1959).
- 7) M. G. Voronkov, Z. I. Shabarova: *J. Gen. Chem. USSR*, **29**, 1501 (1959).

☆

Gas chromatographic determination of dimethylpolysiloxane in gastrointestinal drugs. Syoji KANEKO, Yuki TSUSHIMA, Yutaka YOSHIDA and Masanori KAYANO (Research Center of Technological Development, Eisai Co., Ltd., 2-3-14 Minami, Honjo-shi, Saitama 367)

A simple and accurate gas chromatographic method for the determination of dimethylpolysiloxane (DMPS) in gastrointestinal drugs was established. This method is based on the formation of dimethyldiethoxysilane (DMES) by the reaction between DMPS and ethyl silicate under alkaline condition. The procedure is as follows: Take appropriate amount of powdered drug containing about 10 mg of DMPS, add 8 ml of ethyl silicate and 0.4 g of potassium hydroxide, and reflux for 30 min at 160~180°C. After cooling, distill the reaction mixture, and collect about 7 ml of distillate. Make the volume of the distillate up to 10 ml with ethyl silicate. Inject 10 μ l of this solution into gas chromatograph, and calculate the content of DMPS in the drug from calibration curve based on peak area of DMES. Gas chromatographic conditions are as follows: Column; Diasolid ZF (3 mm i.d. $\times$ 2 m), column temp.; 50°C, injection temp.; 100°C, detector; flame ionization detector. The calibration curve was linear in the range of 0.4~1.2 mg/ml of DMPS. Recoveries of DMPS from drugs tested were quantitative. Ten replicate determination of a drug containing 20.0 mg/1.2 g of DMPS gave average value of 19.62 mg/1.2 g (98.1%) and relative standard deviation of 2.98%.

(Received September 17, 1985)

Keyword phrases

gas chromatographic determination of dimethylpolysiloxane in gastrointestinal drugs; formation and detection of dimethyldiethoxysilane.