

GC/MS による 医薬品容器包装等からの溶出物の分析

E&L ソリューション



Author

大塚剛史

アジレント・テクノロジー
株式会社

要旨

近年、汚染を防ぐための容器包装等から医薬品への化学物質の移行が懸念され、医薬品の効用や人体に影響を与えるリスクが問題となっています。GC/MS は市販ライブラリにより、多くの未知化合物を容易に推定でき、また様々な前処理装置と組み合わせて使用できることから、揮発性化合物の分析に有効です。中でも動的ヘッドスペース法は容器包装等から直接熱抽出ができるため、簡単かつ高感度な測定が可能となり、ワーストケースを想定した抽出物の分析に適用できます。本検討では静的ヘッドスペース法、動的ヘッドスペース法、溶媒抽出法を用いて、GC/MS による市販医療用シリンジと輸液/輸液チューブからの溶出物（抽出物/浸出物：Extractables & Leachables: E&L）の測定を行いました。その結果、製品間で検出される化合物の違いや前処理法の違いにより検出される化合物や量の違いを確認できました。水で抽出した試料の静的ヘッドスペース法による測定から溶剤が検出され、溶媒抽出法による試料から TOTM (トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル))が検出され、揮発性の高い化合物から比較的揮発性の低い化合物に至るまで測定可能であることを確認できました。

Key word : 溶出物、抽出物/浸出物、Extractables & Leachables、E&L、静的ヘッドスペース、動的ヘッドスペース、GC/MS

1.はじめに

近年、医薬品容器や医療用具から溶出する化学物質が人体に影響を与える、医薬品の効用を抑制するなど、リスクがあることが問題となっています。包装容器から様々な物性の化合物が溶出する可能性があるため、図1に示すように複数の分析手法が必要であり、その中でガスクロマトグラフ(GC)やガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)は揮発性化合物の分析に有効です。揮発性化合物を測定するために様々な前処理法が用いられていますが、前処理法により抽出される化合物の物性や量が異なるため、目的に応じた前処理法の選択が重要です。本検討では、揮発性化合物の前処理法として静的ヘッドスペース法(SHS)、動的ヘッドスペース法(DHS)、溶媒抽出法を用い、実試料から抽出した化合物とその挙動変化について紹介します。

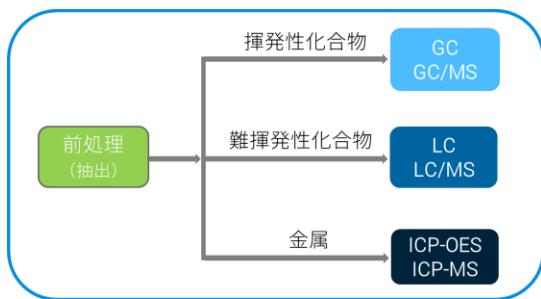


図1. 抽出物と浸出物(Extractables & Leachables)の包括的分析

2.分析条件

【試料】

- 市販医療用シリンジ(1mL) 4種類
- 市販輸液/輸血セット(20滴 \approx 1mL) 4種類/1種類

【試料の準備】

- 医療用シリンジからの抽出物
 - ① 室温の純水1mL \times 2回、吸引後、直ちに10mLヘッドスペース用バイアルビンに採取。
 - ② 20mLヘッドスペース用バイアルビンに入るサイズにシリンジを切断し、バイアルビンに採取。
- 輸液/輸血セットのPVC(ポリ塩化ビニル)チューブからの抽出物
 - ① 室温の純水10mLをチューブに注入し、チューブの部分のみ通過させた純水を20mLヘッドスペース用バイアルビンに採取。
 - ② チューブを長さ10cmに切り取り、20mLヘッドスペース用バイアルビンに採取。
 - ③ 小さく切り取ったチューブ約20mgを加熱脱着用(TDU)ガラスチューブに採取。
 - ④ チューブを50%エタノール水で浸し、室温および恒温槽にて40 °Cで3日間加温後、50%エタノール水から2倍量のジクロロメタンで抽出。

【試料導入法】

- 静的ヘッドスペース法 (SHS) : ①, ②
- 動的ヘッドスペース法 (DHS) : ③
- 溶媒抽出法による液打ち : ④

【装置】

Agilent 7890B GC / 5977B MSD
Agilent 7697Aヘッドスペースサンプラ
GERSTEL MPS2/TDU2/CIS4

【GC】

注入法 : ①, ②, ③スプリット / ④スプリットレス
カラム : ①, ② VF-5MS (30m, 0.25mm, 1μm)
③, ④ VF-5MS (30m, 0.25mm, 0.5μm)

【MS】 エクストラクターイオン源仕様

測定モード : SCAN (m/z 29~550)
イオン源温度 : 280°C, 四重極温度 : 150°C

【HSS】 SHS法を適用

加熱温度/時間 : ①60°C/30min, ②120°C/60min

【TDU】 DHS法を適用

抽出温度/時間/流量 : ③120°C/20min/50mL/min

3.分析結果

3-1 医療用シリンジの分析

3-1-1 静的ヘッドスペース(SHS)法 (①水抽出)

水抽出液(室温で数秒間抽出)をSHS法により測定した結果、いずれのシリンジも殆どピークが検出されませんでした。ただし、抽出イオンクロマトグラム(EIC)でなければ確認困難な小さいピーク強度でA社製シリンジからエチルベンゼン、B社製からETBE (tert-ブチルエチルエーテル)、ベンゼン、トルエンが検出されました。

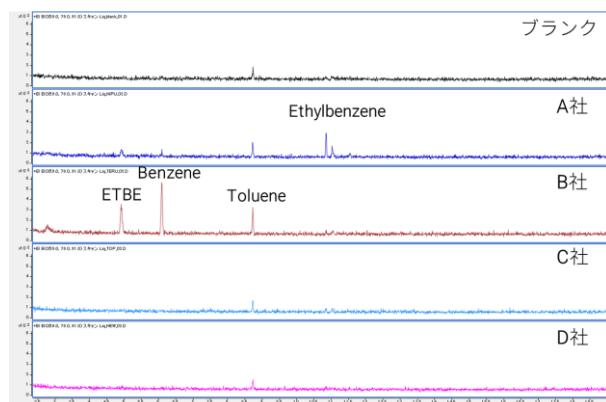


図2. SHS法によるシリンジ水抽出液のEIC
(m/z 58, 78, 91の積算クロマトグラム)

3-1-2 静的ヘッドスペース(SHS)法 (②熱抽出)

SHS法は医療用シリンジから直接熱抽出できるため、前処理操作が容易になるだけでなく、前処理による損失や汚染を低減できる利点があります。水抽出液で検出された化合物のすべてを確認できただけでなく、100本を超える多数のピークが検出されました。図3に示すようにトータルイオンカレントクロマトグラム(TICC)から、製品間の違いやA社製とB社製が類似していることを確認できました。

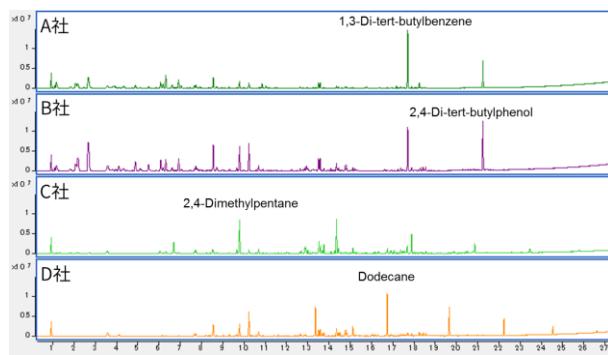


図3. SHS法によるシリンジを直接熱抽出したTICC

図4に種類の異なるB社製シリンジを部位毎に測定した結果を示しました。プランジャーからエチルベンゼン、スチレンが大きく検出され、バレルからの検出も確認されていることから、直接医薬品と接触しない部分から揮発性化合物が移行する可能性が考えられました。

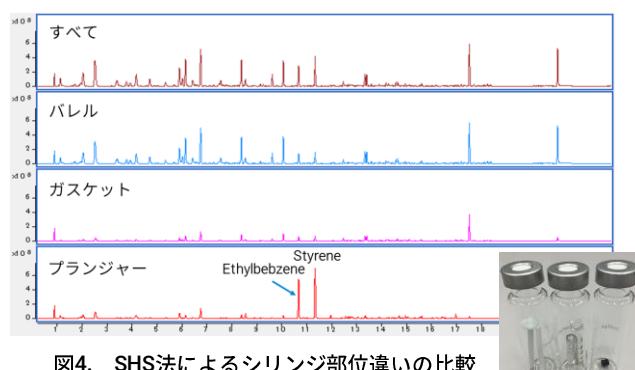


図4. SHS法によるシリンジ部位違いの比較

3-2 輸液/輸血チューブの分析

3-2-1 静的ヘッドスペース(SHS)法 (①水抽出)

チューブを通過させた純水をSHS法で測定した結果、可塑剤に用いられている2-エチルヘキシル基を有する化合物TOTMまたはDEHP(フタル酸ジ(2-エチルヘキシル))の分解物と推測される2-エチルヘキサノールがいずれも検出されました(図5)。C社製からポリ塩化ビニルの前駆体と推測される1,2-ジクロロエタンが検出されました。

また、輸血チューブからは環状シロキサンのD4、D5、D6が検出されました。

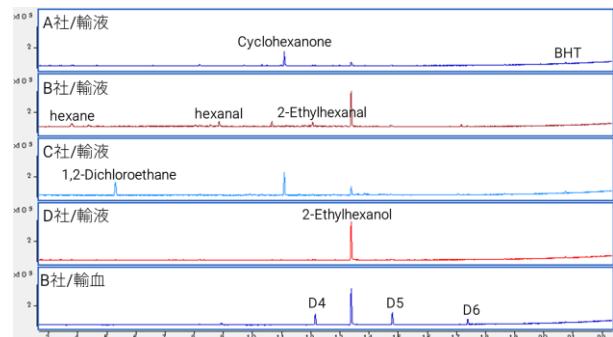


図5. SHS法による輸液/輸血チューブ水抽出液のTICC

3-2-2 静的ヘッドスペース(SHS)法 (②熱抽出)

PVCチューブをSHS法により直接熱抽出して測定した結果、水抽出液を測定したときに検出された成分を含む多くの化合物が確認されましたが、全体的にピーク強度が高くなり、酸化防止剤であるBHTの検出がより明確となりました(図6)。

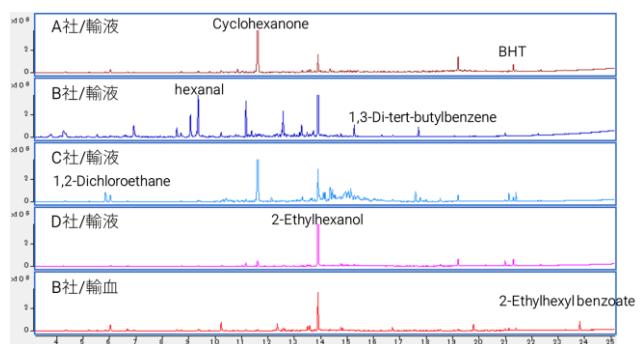


図6. SHS法による輸液/輸血チューブを直接熱抽出したTICC

3-2-3 動的ヘッドスペース(DHS)法 (③熱抽出)

DHS法はSHS法と比較して、高感度かつ半揮発性有機化合物が検出されやすくなります。図7に輸血チューブをSHS法とDHS法で測定した結果を示します。同一の温度で熱抽出していますが、DHS法ではSHS法において検出の確認が困難であったDEHPが最も大きく検出されました。両者の保持時間の違いはカラムの膜厚の違い等によるものです。

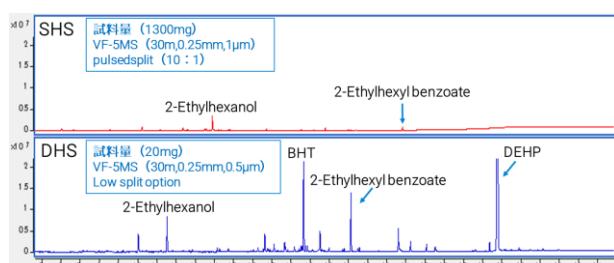


図7. SHS法とDHS法による輸血チューブ分析の比較

3-2-4 溶媒抽出法（④）

水は気化容積が大きいため、一般的な測定条件では水溶液の1μLを損失なく全量を導入することが困難です。本検討では50%エタノール水で溶出させた試料からジクロロメタンで抽出し、測定を行いました。図8に示したようにDHS法で測定したときと比較的類似したクロマトグラムが得られましたが、DHS法の今回の条件下で僅かにしか検出されなかったTOTMが明確に検出されました。また、40°Cで溶媒抽出した場合、室温の抽出と比較して揮発性が低い化合物ほど大きく検出される傾向があり、TOTMでは4倍程度増加しました。

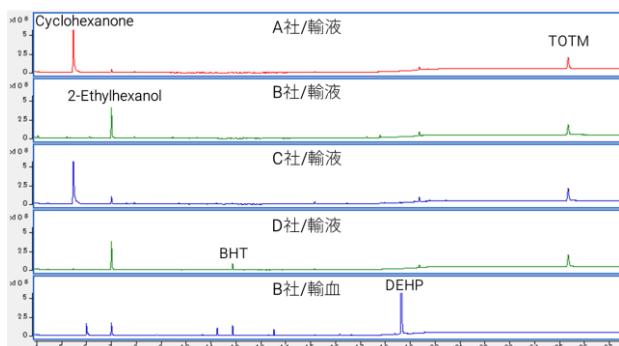


図8. 溶媒抽出法による輸液/輸血チューブ分析のTIC

4.まとめ

適切な前処理法の選択により、GC/MSでは残留溶剤など揮発性の高い化合物から添加剤など比較的揮発性の低い化合物に至るまで多種多様な揮発性化合物を検出できました。また、前処理装置と組み合わせた測定により、自動化、高感度化、精度の向上など信頼性の高い結果が得られました。一方、LC/MSでは極性化合物やオリゴマーなど難揮発性化合物を測定できるため、両者の評価によりE&Lの包括的な分析に対応できます。

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カストマーコンタクトセンター

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2018

Printed in Japan, October 30, 2018

GC-MS-2018100T-001