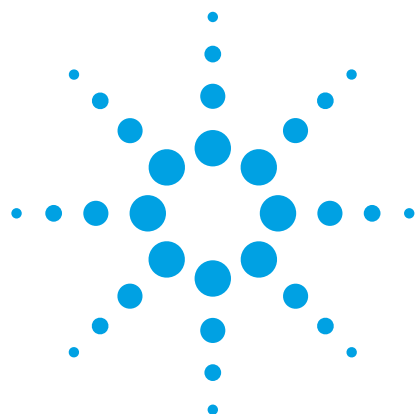




GC/MSD システムによる 経皮パッチからの抽出物/ 浸出物の分析

アプリケーションノート

医薬品

著者

Diana M. Wong and Roger L. Firor
Agilent Technologies, Inc.
2850 Centerville Rd,
Wilmington, DE 19808 USA

概要

2 台の Agilent 5977A シリーズ GC/MSD システムにより、リドカイン接着パッチとフィルム剥離ライナーを使用して、経皮薬剤搬送システム内の抽出物/浸出物を調査しました。大容量液体注入法を使用し、プラスチック添加物および接着性添加物を、アセトン、ジクロロメタン、ヘキサンの抽出液中で同定しました。高温ヘッドスペースと液体サンプリング法を使用して医薬品成分も同定しました。

はじめに

医薬品業界で使用されている容器施栓系 (CCS) での抽出物分析法に特に関心が持たれています。規制機関は、化学物質が一次包装材 (薬品に直接接触する包装) から抽出される可能性があるかどうか、抽出物 (包装からの) が薬品内で浸出物として現れるかどうかを確認することの必要性に向けて意識を高めています。抽出物の分析には包装材から抽出された化合物も含まれ、包装材の成分と関連して高温度や溶媒が使用されました。浸出物分析は、一次包装材から浸出した可能性のある薬品中の成分の同定が含まれます。

抽出物および浸出物の主なソースは、包装材に柔軟性、剛性、安定性、障壁のような物理的な保護的特性を提供する添加物です。抽出物には、プラスチックやエラストマー成分、コーティングのインクや接着剤、分解生成物 (加工、保管、および滅菌時に混入) があります。浸出物は、通常抽出物の一部ですが、薬品と包装材の相互作用により新たに形成された成分もあります。



Agilent Technologies

抽出物および浸出物のテストの指針は、徐々に包括的なものになってきています。一般的なガイドラインと推奨テストは、Product Quality Research Institute (PQRI)、国際標準化機構 (ISO)、米国薬局方 (USP)、ヨーロッパ薬局方 (EP)、日本薬局方 (JP)、日米 EU 医薬品規制調和国際会議、医薬品の包装システム中の抽出物および浸出物のアセスメントについては、USP<87>、USP <88>、USP <661>、EP 3.1、EP 3.2、ISO 10993、ICH Q6A に記載されています。各ガイドラインは必須要件は定めておらず、医療機器の評価のための任意の試験のみ示されています。

アメリカ食品医薬品局 (FDA) の業界向けガイドラインでは経皮パッチは、その投与経路に関係する懸念がきわめて大きいパック式と、包装成分と剤形との間で相互作用が生じる可能性が高いものに分類されています [1]。経皮薬剤搬送システム (パッチ) は薬品の有効成分を皮膚経由で循環系に統合するために使用される技術です [2,3]。経皮パッチは、ある時間にわたって皮膚経由で投薬量を制御できるため望ましいものです。接着パッチを除去することによって薬剤投与を終了することも可能です。

このアプリケーションノートでは経皮パッチの抽出物および浸出物の調査のモデルとして一般的なリドカイン接着パッチを使用しました。このパッチは、ポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム剥離ライナー、これでカバーされた不織ポリエステルフェルトの支持体、これに塗布された 5 % リドカインを含む接着剤で構成されていました (図 1) [4,5]。フィルム剥離ライナーは皮膚にパッチを適用する前に取り除きました。パッチとフィルムの抽出物と浸出物は、ヘッドスペースサンプリングおよび大容量液体注入技術を使用して分析しました。ガスクロマトグラフィー質量分析 (GC/MS) を使用して、揮発性および難揮発性の有機化合物を同定しました。

実験

サンプル/試薬と機器

5 % リドカインパッチは業界大手の医薬品企業が製造したものです。リドカインパッチ中の抽出物/浸出物は 7697A ヘッドスペースサンブラと 7890A GC および 5977A MSD (ヘッドスペース GC/MS) を組み合わせて使用し高温で分析しました。溶媒抽出物は 7693A シリーズオートサンブラと 7890A GC および 5977 MSD (ALS GC/MS) を組み合わせて分析しました。ALS GC/MS はマルチモード注入口 (MMI) を装備し、大容量液体注入用の溶媒ベントモードで動作させました。この作業で使用

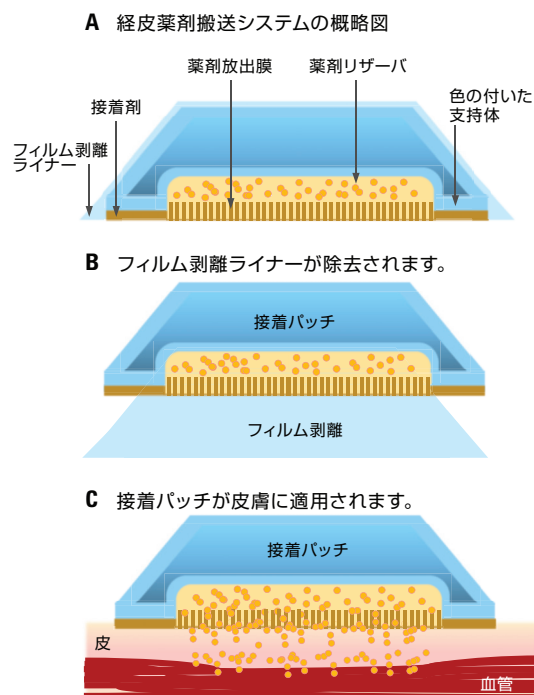


図 1. 経皮薬剤搬送システムの概略図 (A)、接着パッチおよびフィルム剥離ライナーの構成 (B)、皮膚に適用した場合 (C)。

したパッチは、有効期限が 1 年以上過ぎていたものでした。アセトン (650501)、ジクロロメタン (DCM) (650463)、ヘキサン (34859) は Sigma-Aldrich 社から購入しました。

ALS GC/MS による抽出物および浸出物の分析

サンプル前処理

5 cm×7 cm シートのフィルム (1 cm² の断片) と 400 mg のパッチ (1 cm² の断片) をそれぞれに別の抽出用バイアルに入れました。フィルムは、エタノールと水ですばやくすすがれ、パッチからの残留物を最小に低減しました。パッチとフィルムは 5.0 mL の溶媒 (アセトン、DCM、ヘキサン) で、別々の 12 mL の茶色のバイアル中で浸されました。バイアルは 5~16 時間超音波処理され、室温で 24 時間放置されました。有機層が GC/MS 分析用の茶色のオートサンブラバイアル内部に置かれたガラスインサートに移送されました。MMI を使用して溶媒ベントモードで 10 μL の抽出液が注入されました。溶媒除去ウイザードにより、アセトン、DCM、ヘキサン抽出液の分析に固有のパラメータが開発されました。アセトン、DCM、ヘキサン抽出液は、それぞれ溶媒ベント時間 0.65~2.0 分、0.6~2.0 分および 0.15~0.30 分で調査されました。MMI の初期

ホールド時間は、分析で使用了した溶媒ベント時間に合わせて変更されました。すべての溶媒分析で、同様の GC と MSD のパラメータを使用しました (表 1)。

表 1. ALS GC/MS による DCM 抽出液の分析のための GC および MSD の機器パラメータ

GC	Agilent 7890A
注入口	マルチモード注入口 (MMI)
モード	溶媒ベント
注入口プログラム*	-5 °C (0.7 分間) から 600 °C/min で 325 °C (5 分間) まで
ライナー	内径 4 mm ウルトライナート (部品番号 5190-3162)
注入口ベント	100 mL/min (5 psi) で 0.7 分間
キャリアガス	ヘリウム
スプリットベントへの	
パージ流量	3.15 分で 60 mL/min
オープンプログラム	50 °C (3 分間) から 6 °C/min で 340 °C (5 分間) まで
カラム	HP-5ms UI、30 m x 250 µm、0.25 µm (部品番号 19091S-433UI)
MSD	Agilent 5977A
トランスファーライン	280 °C
MS イオン源	300 °C
MS 四重極	175 °C
チューン	atune.u
スキャン	29~700 amu、2.2 スキャン/秒
スレッシュホールド	150
ゲイン係数	1.0
ソフトウェア	Agilent MassHunter B.07.00

*初期温度および初期ホールド時間は、溶媒抽出液により異なります。

ヘッドスペース GC/MS による抽出物および浸出物の分析

接着パッチとフィルムライナーは別のヘッドスペースバイアルで分析しました。フィルムライナーをエタノールと水ですばやくすすいで接着パッチから残留物を取り除きました。ヘッドスペース GC/MS 分析には 3 つの 1 cm² (300 mg) 片のパッチと 5 cm x 7 cm シートのフィルム (1 cm² の片) を使用しました。フィルムとパッチを、別の 10 mL ヘッドスペースバイアルに移送し、窒素でパージし、高性能 PTFE クリンブキャップで密閉します。システムパラメータを表 2 に示すように設定して、フィルムとパッチは 250 °C のヘッドスペース平衡温度で調査しました。

表 2. ヘッドスペース GC/MS による分析の機器パラメータ

ヘッドスペース	Agilent 7697A
バイアル加圧ガス	ヘリウム
ループサイズ	1.0 mL
バイアルスタンバイ流量	50 mL/min
トランスファーライン	内径 0.53 mm 不活性化フューズドシリカ
HS オープン温度	250 °C
HS ループ温度	250 °C
HS トランスファーライン温度	270 °C
バイアル平衡化時間	25 分、レベル 2 振とう
GC 分析時間	80 分
バイアル	10 mL、PTFE/シリコンセプタム
バイアル充填モード	指定圧力まで一定流量
バイアル充填圧力	15 psi
ループ充填モード	カスタム
ループ昇圧速度	20 psi/min
ループ最終圧力	1.5 psi
ループ平衡化時間	0.05 分
キャリア制御モード	GC キャリア制御
抽出モード	シングル
抽出後のベント	ON
注入後パージ	100 mL/min で 1 分間
GC	Agilent 7890A
注入口	スプリット/スプリットレス
ライナー	0.75 mm ウルトライナート、ストレート、 テーパ (部品番号 5190-4048)
注入口温度	280 °C
注入口流量	定流量、1.3 mL/min
スプリット比	30:1
キャリアガス	ヘリウム
オープンプログラム	35 °C (2 分間) から 8 °C/min で 320 °C (3 分間) まで
カラム	HP-5ms UI、30 m x 0.25 mm、0.5 µm (部品番号 19091S-133UI)
MSD	Agilent 5977A
トランスファーライン	280 °C
MS イオン源	280 °C
MS 四重極	180 °C
チューン	atune.u
スキャン	15~700 amu、2.5 スキャン/秒
スレッシュホールド	0
ゲイン係数	1.0
ソフトウェア	Agilent MassHunter B.07.01

化合物の同定

化学物質は、MSD ChemStation Data Analysis F.01.01、MassHunter Unknowns Analysis B.07.00、および AMDIS 2.72 を使用して定性しました。すべての化合物の質量スペクトルは NIST ライブラリ 2.2 で照合しました。質量スペクトルの類似性が 80 % 以上の化合物のうち、最も一致しているものを調査に使用しました。

結果と考察

ヘッドスペース GC/MS と ALS GC/MS を使用して、接着パッチ中の有効成分と非有効成分を同定しました。接着パッチに 700 mg の有効成分、リドカイン (50 mg リドカイン/g の接着剤) が含まれていました。同定された非有効成分は、プロピルパラベン、メチルパラベン、尿素、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトールでした [6]。

さまざまな溶媒を用いて抽出することにより異なる可塑剤が同定されました。アセトン抽出液を使用し、複数のテレフタレート可塑剤、フィルム剥離ライナーの成分を同定しました (表3、図2)。一方、DCM 抽出液を使用して DEHP およびベンゾフェノンが観察され (表 4、図 3) [7,8]、ヘキサン抽出液を使用して DEHA および他のフタレート可塑剤を定性しました (表 5、図 4)。高温ヘッドスペース分析を使用してパルミチン酸ブチルエステルおよびステアリン酸 2-メチルプロピルエステルなどの脂肪酸可塑剤を同定しました (表 6、図 5)。ヘッドスペース GC/MS を使用してフタレート可塑剤は同定されませんでした。これは、高濃度のリドカイン、およびクロマトグラフィーでの保持力が強いグリセリンとプロピレングリコールについてクロマトグラフィー性能が良くないことが原因と考えられます。

表 3. アセトン抽出と ALS GC/MS によるリドカインパッチおよびフィルム中で同定された抽出物

RT (分)	パッチ	RT (分)	フィルム
3.11	プロピレングリコール	4.12	2-ペンタノン, 4-ヒドロキシ-4-メチル-
8.33	1,1-エタンジオール, ジアセテート	7.12	グリセリン
12.29	2,6-キシリジン	10.48	尿素
12.40	2,6-ジメチルフェニルイソシアナート	13.48	フェノール, 2-メトキシ-
13.50	メキノール	16.87	2-アセチル-2-メチルテトラヒドロフラン
14.88	グリセリン	17.97	1,2-エタンジオール, モノベンゾエート
15.45	4-メチルホルムアニリド	18.84	メチルパラベン
16.53	尿素	19.32	安息香酸, 4-(アセチルオキシ)-, メチルエステル
18.61	ホルムアミド, N-(2,4-ジメチルフェニル)-	20.23	安息香酸, 4-エトキシ-, エチルエステル
18.81	メチルパラベン	20.86	エチルパラベン
19.18	1-ドデカノール	22.13	プロピルパラベン
19.49	メチルパラベン	27.08	リドカイン
19.72	ジメチルテレフタレート	28.09	ブチル 2-クロロプロピルフタレート
20.25	安息香酸, 4-エトキシ-, エチルエステル	31.55	ビス(2-ヒドロキシエチル) テレフタレート
20.52	d-マンニトール, 1,4-アンヒドロ-		
22.68	プロピルパラベン		
22.75	イソブチル 4-ヒドロキシベンゾエート		
26.32	2-ヒドロキシエチルメチルテレフタレート		
27.49	リドカイン		
28.06	n-パルミチン酸		
28.14	フタル酸ブチルシクロブチル		
29.81	ソルビトール		
31.15	ステアリン酸		
31.38	ビス(2-ヒドロキシエチル) テレフタレート		
34.53	ビス(2-エチルヘキシル) アジピン酸		

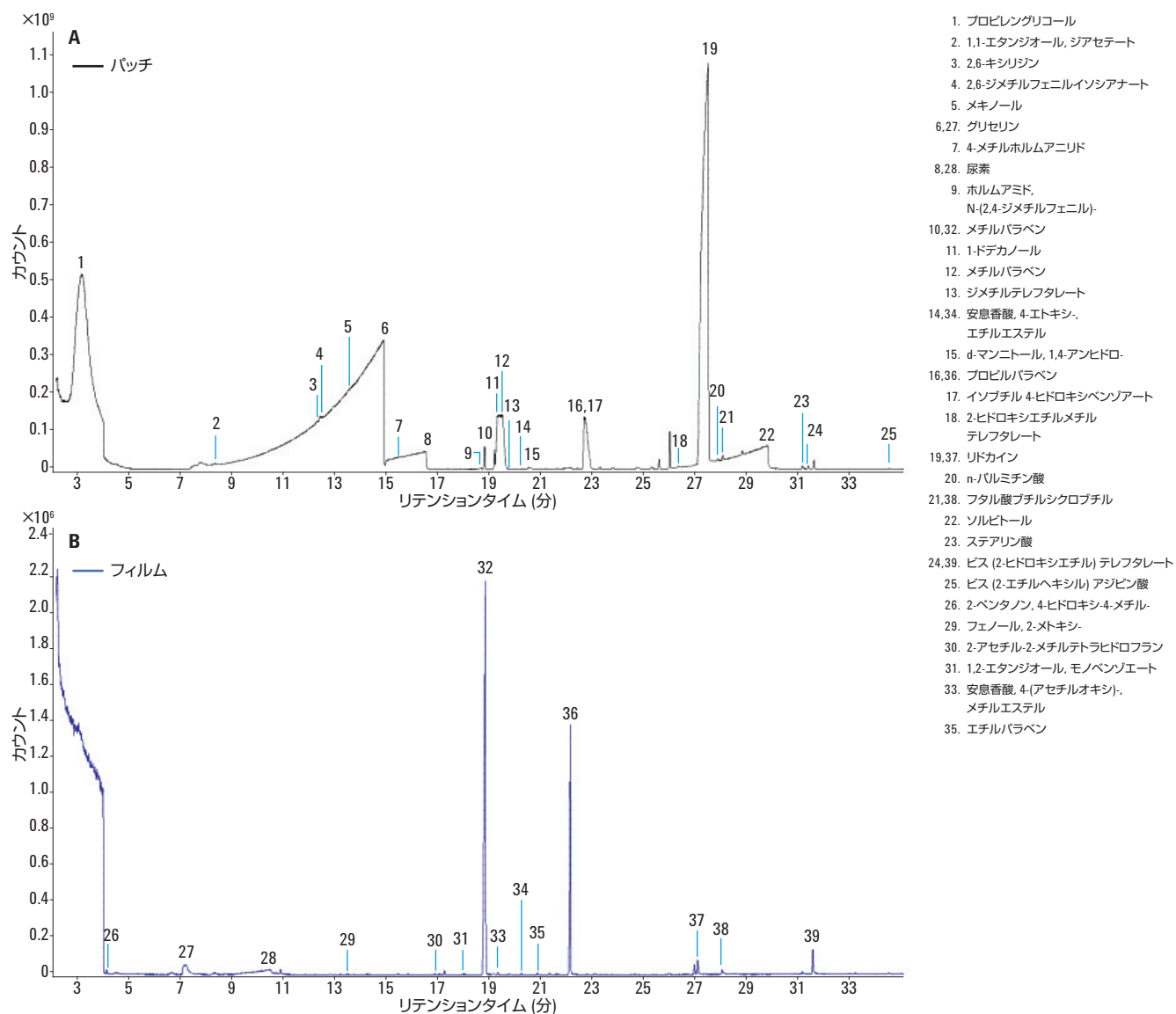


図 2. アセトン抽出液と ALS GC/MS による、リドカインパッチ (A) およびフィルム (B) の抽出物の分析

表 4. DCM 抽出液と ALS GC/MS による、リドカインパッチとフィルム中で同定された抽出物

RT (分)	パッチ	RT (分)	フィルム
10.91	グリセリン	7.19	グリセリン
12.12	ベンゼン, 2-イソシアノ-1,3-ジメチル-	9.72	アセトフェノン
12.22	ベンゼンアミン, 2,4-ジメチル-	10.28	尿素
12.48	2,6-ジメチルフェニルイソシアナート	11.04	2-エチル-ヘキサン酸
15.43	4-メチルホルムアニリド	12.21	ベンゼンアミン, 2,4-ジメチル-
16.42	N-(2-フェニルエテニル) アセトアミド	13.14	チオフェン, テトラヒドロ-, 1,1-ジオキシド
23.21	メチルパラベン	13.46	メキノール
25.91	プロピルパラベン	15.41	4-メチルホルムアニリド
28.68	リドカイン	18.84	メチルパラベン
32.04	1,3-ブタジエン, 1,4-ジフルオ-	22.14	プロピルパラベン
32.72	トリブチル アセチルシトレート	22.23	ベンゾフェノン
36.48	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)	23.01	1,3,5-トリアジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン, 1,3,5-トリ-2-プロペニル-
39.87	スクアレン	26.53	フタル酸ビス(2-メチルプロピル)
		27.08	リドカイン
		28.01	トリデカン酸
		28.08	シクロブチル トリデカノール フタレート
		30.36	ビレン

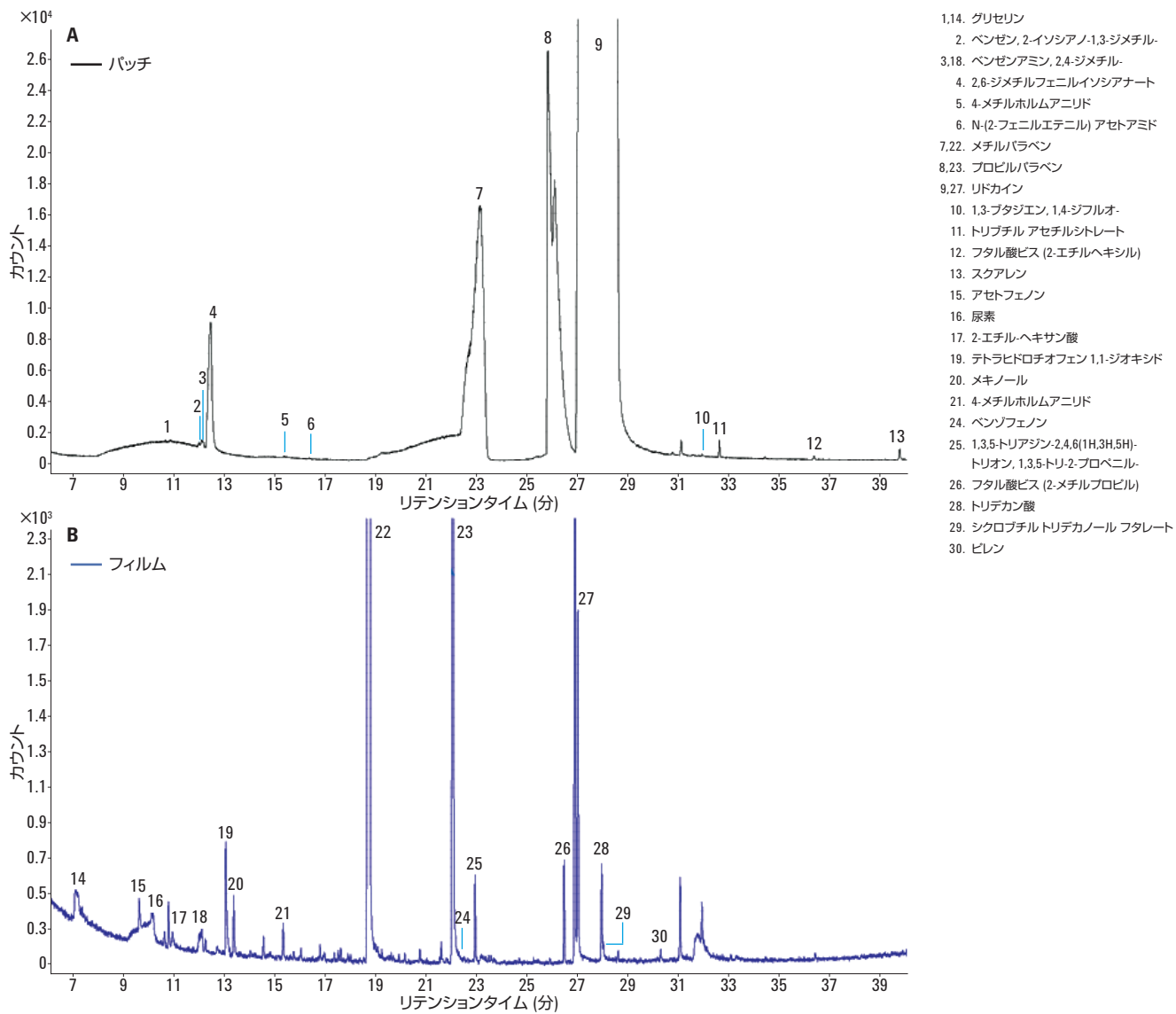


図 3. DCM 抽出液と ALS GC/MS による、リドカインパッチ (A) およびフィルム (B) の抽出物の分析

表 5. ヘキサン抽出液と ALS GC/MS による、リドカインパッチとフィルム中で同定された抽出物

RT (分)	パッチ	RT (分)	フィルム
6.58	ホルムアミド, N,N-ジエチル	18.75	メチルパラベン
7.28	シクロプロパン, 2-ブロモ-1,1,3-トリメチル-	20.23	安息香酸, 4-エトキシ-, エチルエステル
8.20	ベンゼン, 2-イソシアノ-1,3-ジメチル-	21.61	フタル酸ジエチル
12.20	2,6-キシリジン	22.10	プロピルパラベン
12.33	2,6-ジメチルフェニルイソシアナート	26.54	シクロブチル ヘプチル フタレート
12.77	エタノール, 1-(2-ブトキシエトキシ)-	27.09	リドカイン
14.40	テトラメチル スクシンイミド	28.09	フタル酸ジブチル
18.63	2',6'-ホルムアミド	34.52	ビス (2-エチルヘキシル) アジピン酸
21.54	メチルパラベン		
24.58	プロピルパラベン		
26.60	シクロブチル イソブチル フタレート		
27.01	リドカイン		
28.40	フタル酸6-エチル-3-オクチルブチル		
31.16	ステアリン酸		
36.48	ビス (2-ベンチル) フタレート		

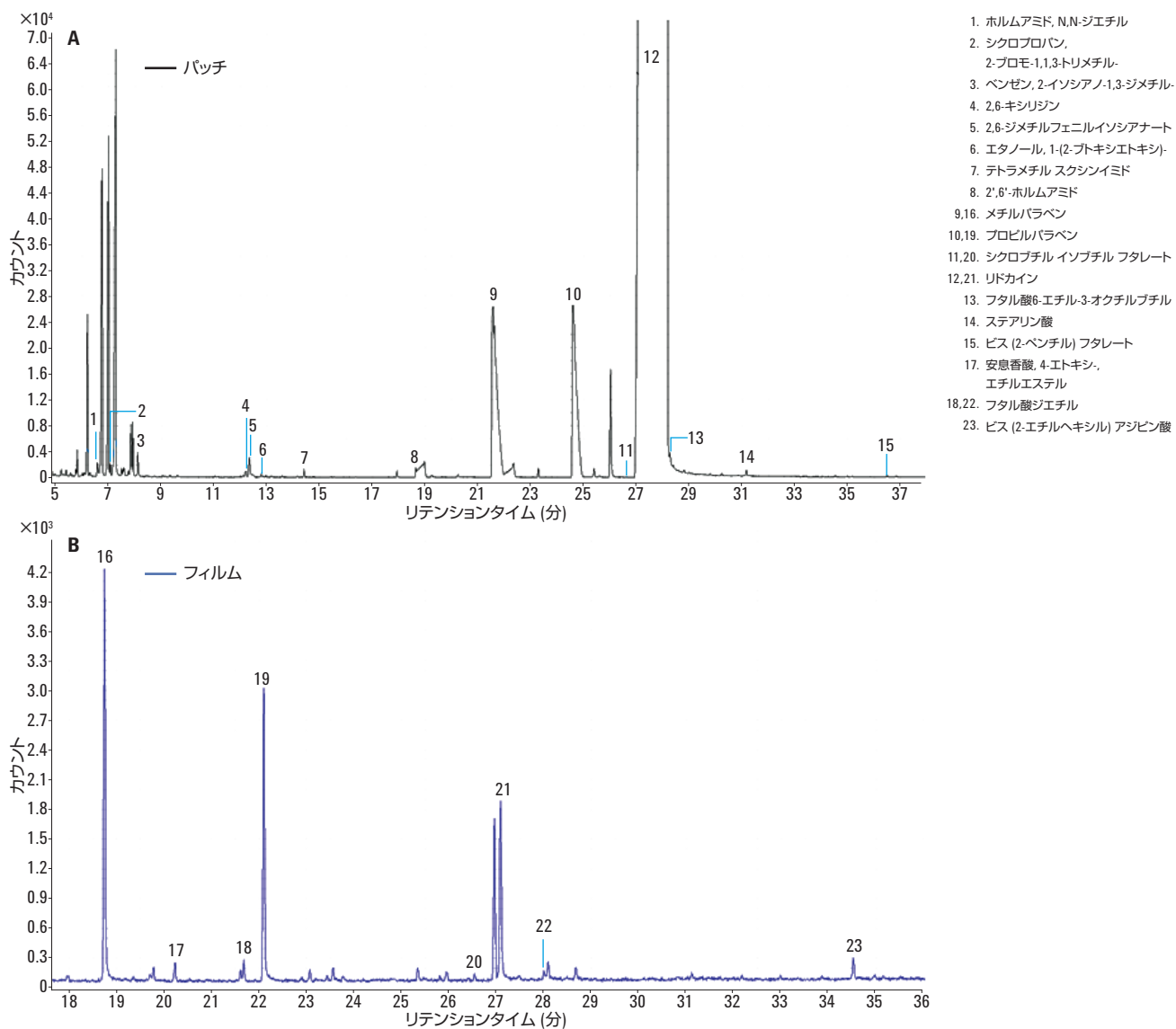


図 4. ヘキサン抽出液と ALS GC/MS による、リドカインパッチ (A) およびフィルム (B) の抽出物の分析

表 6. ヘッドスペース GC/MS による、リドカインパッチとフィルム中で同定された抽出物

RT (分)	パッチ	RT (分)	フィルム
1.29	(2-アジリジニルエチル) アミン	2.03	酢酸, メチルエステル
2.03	酢酸, メチルエステル	2.52	酢酸
2.16	2-プロペン-1-オール	4.22	エチレングリコール
5.18	グリシドール	5.13	プロピレングリコール
5.55	ピロール	5.79	シクロブテン, 2-プロペニリデン-
7.03	プロピレングリコール	14.53	ベンゼンアミン, 2,5-ジメチル-
7.08	ピラジン, メチル	14.62	2,6-ジメチルフェニルイソシアナート
7.29	フルフラール	16.57	イソソルビド
7.45	1H-ピロール, 2-メチル	19.39	メチルパラベン
7.41	エチレングリコール	21.99	プロピルパラベン
8.60	1,2-プロパンジオール, 1-アセタート	26.01	リドカイン
10.62	フェノール	29.15	パルミチン酸ブチルエステル
11.09	パラジン, 2-エチル-5-メチル	31.30	ステアリン酸 2-メチルプロピルエステル
13.29	1,2,3-プロパンチオール, 1-アセタート	32.42	ノナデカン
14.04	5H-5-メチル-6,7-ジヒドロシクロペンタピラジン		
14.53	グリセリン		
14.64	2,6-キシリジン		
16.38	N,N-ジエチルエチレンジアミン		
17.58	イソソルビド		
19.72	1-ドデカノール		
19.88	メチルパラベン		
22.42	プロピルパラベン		
25.16	アセトアミド, N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(エチルアミノ)-		
26.08	リドカイン		
29.15	パルミチン酸ブチルエステル		
31.30	ステアリン酸 2-メチルプロピルエステル		
32.42	ノナデカン		

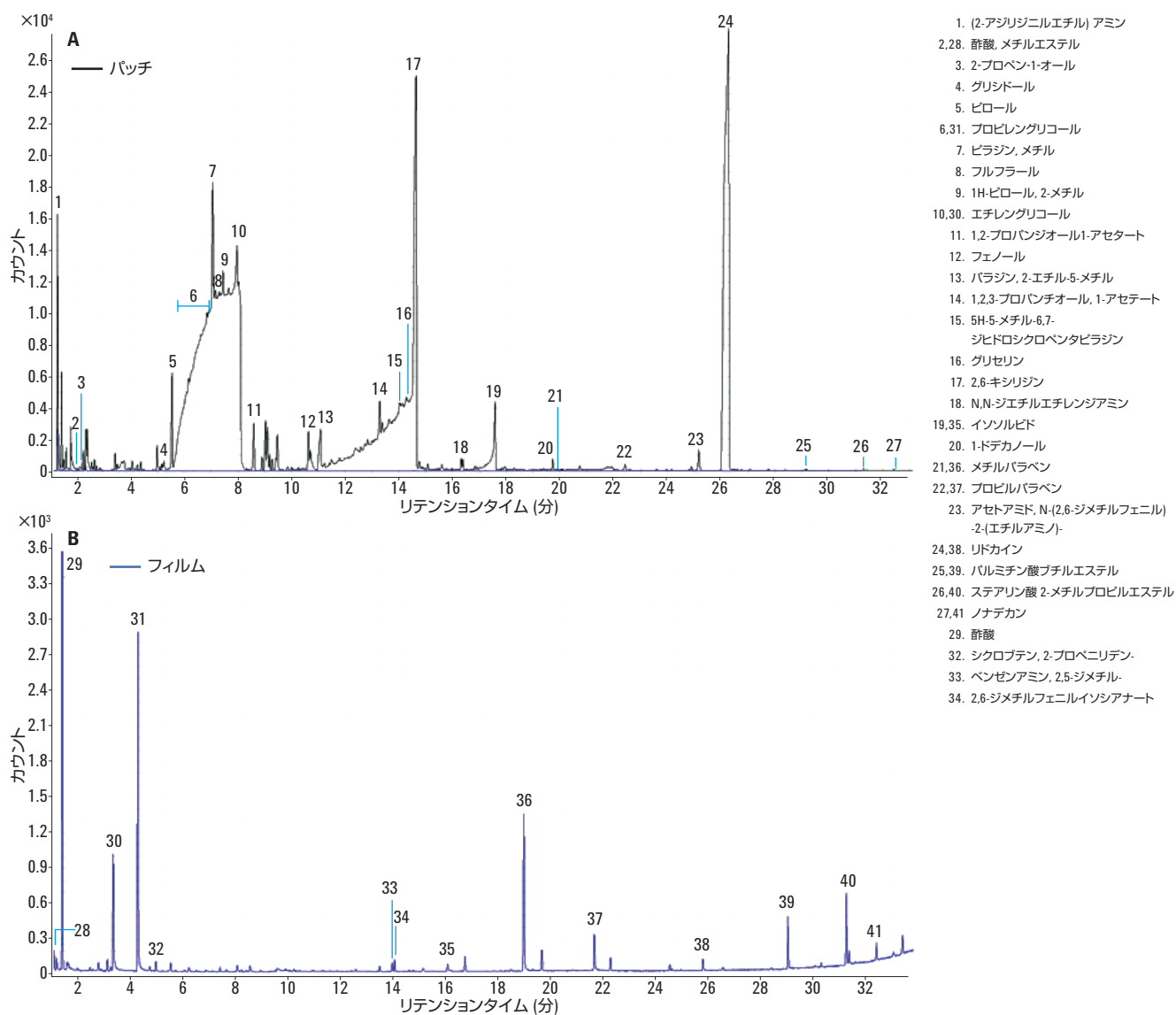


図 5. ヘッドスペース GC/MS による、リドカインパッチ (A) およびフィルム (B) の抽出物の分析

可塑剤は、接着パッチの成分またはフィルム剥離ライナーからの移動に由来する場合があります。パッチ自体は、接着剤とポリエステルフェルトの支持体で構成され、フィルム剥離ライナーは PET です。パッチで同定された抽出物は、薬品リザーバに浸出物として移動する可能性があります。

表 7 はヘッドスペース GC/MS および ALS GC/MS によって同定

された、抽出物と潜在的な浸出物を組み合わせたリストを示しています。これらの化合物は、プラスチック、ゴム、接着剤に含まれる成分、医薬品の成分および前駆体で構成されていました。

表 7. リドカイン接着パッチとフィルム剥離ライナーで同定された抽出物の一覧表

化合物	GC/MSD	デバイス	使用用途
(2-アジリジニルエチル) アミン	HS	パッチ	
1,1-エタンジオール, ジアセテート	ALS (A)	パッチ	
N,N-ジエチルエチレンジアミン	HS	パッチ	
エチレングリコール	HS	パッチ	
1,2-エタンジオール, モノベンゾエート	HS, ALS (A)	フィルム	可塑剤
1,2-プロパンジオール, 1-アセテート	HS	パッチ	
1,2,3-プロパンチオール, 1-アセテート	HS	パッチ	
1,3,5-トリアジン-2,4,6 (1H,3H,5H)-トリオン, 1,3,5-トリ-2-プロペニル-	ALS (D)	フィルム	
1,3-ブタジエン, 1,4-ジフルオ-	ALS (D)	パッチ	
1-ドデカノール	HS および ALS (A)	パッチ	潤滑剤
1H-ピロール, 2-メチル	HS	パッチ	
2,6-ジメチルフェニルイソシアナート	HS	フィルム	
2,6-ジメチルフェニルイソシアナート	ALS (A, D, H)	パッチ	
2',6'-ホルムアミド	ALS (H)	パッチ	
2,6-キシリジン	HS および ALS (A, H)	パッチ	リドカイン前駆体
2-アセチル-2-メチルテトラヒドロフラン	ALS (A)	フィルム	
2-エチル-ヘキサノ酸	ALS (D)	フィルム	
2-ペンタノン, 4-ヒドロキシ-4-メチル-	ALS (A)	フィルム	
2-プロペン-1-オール	HS	パッチ	
4-メチルホルムアニリド	ALS (A, D)	パッチ	
4-メチルホルムアニリド	ALS (D)	フィルム	
5H-5-メチル-6,7-ジヒドロシクロペンタピラジン	HS	パッチ	香水
アセトアミド, N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(エチルアミノ)-	HS	パッチ	
酢酸	HS	フィルム	
酢酸, メチルエステル	HS	パッチ, フィルム	接着剤
アセトフェノン	ALS (D)	フィルム	接着剤
ベンゼンアミン, 2,4-ジメチル-	ALS (D)	パッチ, フィルム	
ベンゼンアミン, 2,5-ジメチル-	HS	フィルム	
ベンゼン, 2-イソシアノ-1,3-ジメチル-	ALS (D, H)	パッチ	
安息香酸, 4-(アセチルオキシ)-, メチルエステル	ALS (A)	フィルム	
安息香酸, 4-エトキシ-, エチルエステル	ALS (A)	パッチ	
安息香酸, 4-エトキシ-, エチルエステル	ALS (A, H)	フィルム	
ベンゾフェノン	ALS (D)	フィルム	可塑剤
シクロブテン, 2-プロベニリデン-	HS	フィルム	
シクロプロパン, 2-プロモ-1,1,3-トリメチル-	ALS (H)	パッチ	
d-マンニトール, 1,4-アンヒドロ-	ALS (A)	パッチ	

HS: ヘッドスペース GC/MS; ALS: 自動液体サンブラ GC/MS; A: アセトン; D: ジクロロメタン; H: ヘキサン

表 7. リドカイン接着パッチとフィルム剥離ライナーで同定された抽出物の一覧表 (続き)

化合物	GC/MSD	デバイス	使用用途
エタノール,1-(2-ブトキシエトキシ)-	ALS (H)	パッチ	
エチルパラベン	ALS (A)	フィルム	防腐剤
ホルムアミド, N-(2,4-ジメチルフェニル)-	ALS (A)	パッチ	
ホルムアミド, N,N-ジエチル	ALS (H)	パッチ	
フルフラール	HS	パッチ	香水
グリセリン	HS および ALS (A, D)	パッチ	医薬品
グリセリン	ALS (A, D)	フィルム	医薬品
グリシドール	HS	パッチ	可塑剤
ヘキサデカン酸	ALS (A);	パッチ	可塑剤
ヘキサデカン酸, ブチル エステル	HS	パッチ, フィルム	可塑剤
アジピン酸, ビス(2-エチルヘキシル) エステル (DEHA)	ALS (H)	フィルム	可塑剤
アジピン酸, ビス(2-エチルヘキシル) エステル (DEHA)	ALS (A)	パッチ	可塑剤
イソブチル 4-ヒドロキシベンゾアート	ALS (A)	パッチ	
イソソルビド	HS	パッチ, フィルム	医薬品
リドカイン	HS	パッチ, フィルム	麻酔薬
リドカイン	ALS (A, D, H)	パッチ, フィルム	麻酔薬
メキノール	ALS (A)	パッチ	
メキノール	ALS (D)	フィルム	
メチルパラベン	HS, ALS (A, D, H)	パッチ, フィルム	防腐剤
N-(2-フェニルエテニル) アセトアミド	ALS (D)	パッチ	
ノナデカン	HS	パッチ, フィルム	可塑剤
オクタデカン酸	ALS (A, H)	パッチ	可塑剤
オクタデカン酸, 2-メチルプロピルエステル	HS	パッチ, フィルム	可塑剤
フェノール	HS	パッチ	プラスチック前駆体
フェノール, 2-メトキシ-	ALS (A)	フィルム	
フタレート, 6-エチル-3-オクチルブチル	ALS (H)	パッチ	可塑剤
フタレート, ビス(2-メチルプロピル)	ALS (D)	フィルム	可塑剤
フタレート, ビス(2-エチルヘキシル)	ALS (D)	パッチ	可塑剤
フタレート, ビス(2-ベンチル)	ALS (H)	パッチ	可塑剤
フタレート, ブチル 2-クロロプロピル	ALS (A)	フィルム	可塑剤
フタレート, ブチル シクロブチル	ALS (A)	パッチ	可塑剤
フタレート, シクロブチル ヘブチル	ALS (H)	フィルム	可塑剤
フタレート, シクロブチル イソブチル	ALS (H)	パッチ	可塑剤
フタレート, シクロブチル トリデシル	ALS (D)	フィルム	可塑剤
フタレート, ジブチル	ALS (H)	フィルム	可塑剤
フタレート, ジエチル	ALS (H)	フィルム	可塑剤
プロピレングリコール	HS および ALS (A)	パッチ	医薬品
プロピレングリコール	HS	フィルム	医薬品
プロピルパラベン	HS および ALS (A, D, H)	パッチ, フィルム	防腐剤
パラジン, 2-エチル-5-メチル	HS	パッチ	香水
ピラジン, メチル	HS	パッチ	香水
ピレン	ALS (D)	フィルム	

HS: ヘッドスペース GC/MS、ALS: 自動液体サンブラ GC/MS、A: アセトン、D: ジクロロメタン、H: ヘキサン

表 7. リドカイン接着パッチとフィルム剥離ライナーで同定された抽出物の一覧表 (続き)

化合物	GC/MSD	デバイス	使用用途
ピロール	HS	パッチ	
ソルビトール	ALS (A)	パッチ	医薬品
スクアレン	ALS (D)	パッチ	医薬品
テレフタレート, 2-ヒドロキシエチルメチル	ALS (A)	パッチ	可塑剤
テレフタレート, ビス (2-ヒドロキシエチル)	ALS (A)	パッチ, フィルム	可塑剤
テレフタレート, ジメチル	ALS (A)	パッチ	可塑剤
テトラメチル スクシンイミド	ALS (H)	パッチ	単量体
チオフェン, テトラヒドロ-, 1,1-ジオキシド	ALS (D)	フィルム	
トリブチル アセチルシトレート	ALS (D)	パッチ	可塑剤
トリデカン酸	ALS (D)	フィルム	
尿素	ALS (A)	パッチ	医薬品
尿素	ALS (A, D)	フィルム	医薬品

HS: ヘッドスペース GC/MS、ALS: 自動液体サンブラ GC/MS、A: アセトン、D: ジクロロメタン、H: ヘキサン

結論

ヘッドスペース GC/MS を使用すれば、サンプル前処理法の手間を軽減できるため、経皮パッチ中の抽出物を容易に分析できます。一方、ALS GC/MS では、さまざまな有機溶媒からの抽出物を解析できます。大容量の液体注入により、低レベル化合物の検出が向上します。フタレート可塑剤は大容量注入を使用した場合のみ検出でき、これらの添加剤は低レベルで存在する可能性があります。溶媒抽出は、高濃度の薬品成分を含む経皮パッチ中のフタレートの検出にとって最適なメソッドであると考えられます。脂肪酸可塑剤は、ヘッドスペースサンプリングを使用して同定されました。

参考文献

1. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics; US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Rockville, MD, 1999.
2. T. Tanner, R. Marks. "Delivering Drugs by the Transdermal Route: Review and Comment" *Skin Res. Technol.* **14**, 249-260 (2008).
3. K. Saroha, B. Yadav, B. Sharma. "Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form" *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **3**, 98-108 (2011).
4. D. Rolf, E. K. S. Urmann. "Non-Occulsive Adhesive Patch for Applying Medication to the Skin" US5536263 A, July 16 (1996).
5. A. M. Comer, H. M. Lamb. "Lidocaine Patch 5%" *Drugs* **59**, 245-249 (2000).
6. B. S. Galer, et al. "Topical Lidocaine Patch Relieves Postherpetic Neuralgia More Effectively than a Vehicle Topical Patch: Results of an Enriched Enrollment Study" *Pain* **80**, 533-538 (1999).
7. B. E. Butterworth, et al. "Lack of Genotoxic Activity of di(2-Ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Rat and Human Hepatocytes" *Carcinogenesis* **5**, 1329-1335 (1984).
8. M. C. Rhodes, et al. "Carcinogenesis Studies of Benzophenone in Rats and Mice" *Food Chem. Toxicol.* **45**, 843-851 (2007).

詳細

本書に記載されたデータは典型的な結果です。アジレント製品とサービスの詳細については、アジレントのウェブサイト (www.agilent.com/chem/jp) をご覧ください。

www.agilent.com/chem/jp

アジレントは、本文書に誤りが発見された場合、また、本文書の使用により付随的または間接的に生じる損害について一切免責とさせていただきます。

本資料に記載の情報、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. 2016

Printed in Japan

September 16, 2016

5991-5605JAJP



Agilent Technologies