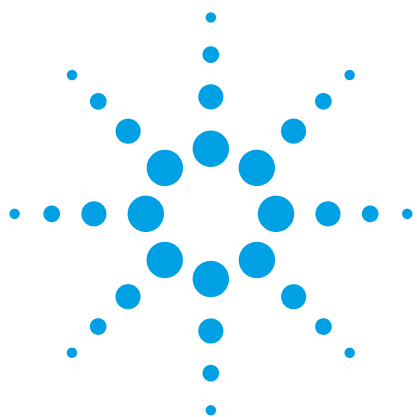




GC/MSD システムによる プラスチック製点滴静注バッグ からの抽出物/浸出物の分析

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 Road,
Wilmington, DE 19808

概要

2種類の Agilent 5977A シリーズ GC/MSD システムを使用して、プラスチック製点滴静注 (IV) バッグの抽出物と浸出物の化合物を分析しました。調査に用いた IV バッグは、150 mL ブドウ糖バッグ (使用期限切れ) および 1 L 塩化ナトリウムバッグ (加熱) の 2 種類です。ヘッドスペースサンプリング法と液体注入法を相補的に使用することで、フタル酸系可塑剤などの潜在的に有毒な添加物が IV バッグから注射液へ移動していることがわかりました。高温分析には、7697A ヘッドスペースサンブラと 7890A GC および 5977A MSD を組み合わせたシステムを使用しました。溶媒抽出液の分析には、マルチモード注入口 (MMI) を搭載した 7890A GC と 5977A MSD を組み合わせたシステムを使用しました。また、IV バッグから注射液への化合物の移動を確認するために、選択イオンモニタリング (SIM) を使用しました。



Agilent Technologies

はじめに

医薬品の包装材にはいくつかの利点がありますが、これらの包装材が薬物汚染の原因となるおそれもあります。医薬品の製造、保管、および管理に使用されているポリマー成分は、製品の鮮度を保ち、輸送の効率化や長期保管を可能にし、また安価であるという利点があります。その一方で、包装材と医薬品との相互作用が薬物の品質に影響を与える可能性もあります。包装材には、浸出物として医薬品へと移動して蓄積する可能性のある添加物 (抽出物) が含まれています。今回実施した抽出物の分析では、包装材を厳しい条件 (高温および適切な溶媒) にさらして、これらの物質が抽出されやすい最悪の状況をシミュレートしました。浸出物の分析では、医薬品を通常の条件で分析し、実際に薬物へ移動している化合物を観察しました。抽出物および浸出物の一般的な抽出源は、プラスチックやエラストマー成分、インクやラベルの接着剤、分解生成物 (加工、保管、および滅菌時に混入) です。包装材から薬物へと移動する有害な副生成物から消費者を守るには、潜在的なリスクを注意深く評価する必要があります。

非経口および点眼医薬品 (PODP) とその密閉容器システム (CCS) の製造に対する規制機関の関心はますます高まっています。医薬品中の浸出物が製品の安全性、品質、および効能に影響をおよぼす可能性があるからです。アメリカ食品医薬品局 (FDA) では、浸出物により患者の過敏症が誘発されることが判明したことをうけ、抽出物および浸出物の規制への取り組みが本格的かつ包括的に進められています。PQRI (Product Quality Research Institute) でも、抽出物および浸出物に関する評価、規制ガイダンス、および安全性に関するスレッショールドを提示しています。また、USP (米国薬局方) では、医薬品の包装/輸送システムに関する抽出物 (USP <1663>) および浸出物 (USP <1664>) アセスメントの設計および分析に関する一般情報を提供しています。USP <1663> および <1664> は一般的なガイドラインのみで、包装材に含まれる抽出物や浸出物の分析に関する必須要件は定められていません。さらに、ISO (ISO <10993>) でも、医療機器の生物学的評価のための任意の試験を規定しています。

点滴静注 (IV) バッグの抽出物が注目されているのは、その投与経路から毒性に対する懸念がきわめて大きく、また包装材と薬剤成分との間で相互作用が生じる可能性が高いためです。一般に、プラスチック製 IV バッグおよびチューブには、保管および輸送時の破損に強いポリ塩化ビニル (PVC) が使用されています。PVC 自体は硬質で壊れやすく、屈曲性のない材質であるため、柔軟性を持たせるために可塑剤 (主にフタル酸塩) が添加されています。ところが、このように材質上の改善から作られた軟質 PVC バッグが、静注液への有害な可塑剤の抽出に対する懸念を生み出すこととなっています。

PVC ベースの医療機器には、可塑剤として平均 20~40 % のフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) が含まれ、この可塑剤は、加熱または攪拌によって接触している溶液に抽出されるおそれがあります [1]。DEHP は脂質溶解性化合物で、発がん性および肝毒性が疑われています [2]、疎水性であるため、水、0.9 % 塩化ナトリウム (NaCl)、または 5 % ブドウ糖液にはほとんど、またはまったく溶解しません [3]。IV 液として調剤した場合に DEHP の抽出リスクが最も高くなるのは、シクロスポリンや血液など特定の製剤です [4~6]。IV 形態のシクロスポリンには、一種の非イオン界面活性剤である Kolliphor (ポリオキシエチル化ヒマシ油) が大量に含まれ、これが DEHP 抽出の誘因となり得るためです [4、7]。そこで、今回の実験では、Kolliphor-NaCl 溶液と IV バッグの組み合わせについても調査しました。

2 種類の IV バッグの揮発性および半揮発性の抽出物および浸出物を、2 通りのサンプル導入法を用いて GC/MS で分析しました (図 1)。IV バッグおよびチューブの抽出物の化合物は、高温分析 (ヘッドスペース GC/MS) と溶媒抽出 (MMI GC/MS) により調査しました。注射液に含まれる低濃度の浸出物は、MMI を溶媒ベントモードで使用し、大量注入によって感度を高めることにより同定しました。抽出物/浸出物を分析するために、使用期限切れの 150 mL ブドウ糖 IV バッグ、加熱した 1 L の NaCl IV バッグ、および IV チューブを使用して注入液および注入可能な懸濁液を用意しました。また、医療機関で使用されている注射液をモデル化するために、NaCl 溶液に Kolliphor を添加した溶液も調製しました。IV バッグから注射液への化合物の移動は、スクランおよび選択イオンモニタリング (SIM) 分析を使用して調査しました。

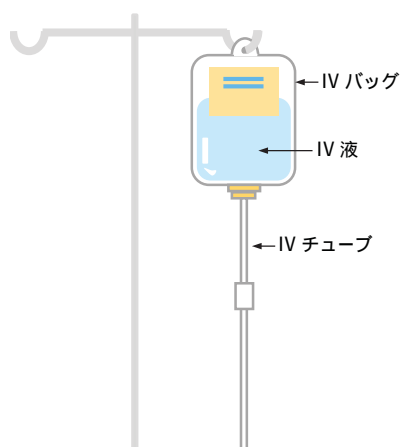


図 1. 点滴静注バッグの概略図

実験方法

サンプル/試薬と機器

IV バッグの高温分析には、7697 ヘッドスペースサンプラと 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ました。IV バッグの溶媒抽出液は、マルチモード注入口を搭載した 7890A GC と 5977A MSD (MMI GC/MS) を用いて大量注入により分析しました。150 mL の 5 % ブドウ糖 IV バッグ、1 L の 0.9 % NaCl IV バッグ、および IV チューブは、大手メーカーから入手しました。ブドウ糖 IV バッグは、8 年間の使用期限が経過したものを使用しました。NaCl IV バッグは、37.5 °C で 58 日間加熱しました。IV チューブは、使用期限を 3 年間経過したものを使用しました。ジクロロメタン (650463)、ヘキサン (34859)、および Kolliphor EL (C5135) は、Sigma-Aldrich 社から購入しました。

ヘッドスペース GC/MS による IV バッグの分析

サンプル前処理

プラスチック製 IV バッグは、水で洗浄して残留物を除去しました。プラスチック製 IV バッグについては、1.0 cm² に切った IV バッグ 0.40 g、チューブについては 1.0 cm に切ったチューブ 0.2 g をそれぞれ別々の 10 mL ヘッドスペースバイアルに入れて分析しました。ヘッドスペース GC/MS 分析前に、注射液 (3~5 mL) を室温で蒸発させて濃縮し、すべてのバイアルを窒素でパージして高性能 PTFE クリンプキャップで密閉しました。

ヘッドスペース GC/MS システムのパラメータ

IV バッグおよびチューブの調査は、85、100、150、200、250、および 275 °C で実施しました。ヘッドスペース、GC、および MSD システムのパラメータはほぼ一定にし (表 2)、ヘッドスペースオープン、ループ、およびトランスファーラインの温度を変化させました (表 1)。

表 1. さまざまな温度の実験に用いたヘッドスペース GC/MS のパラメータ

ヘッドスペース温度 (°C)						
オープン	85	100	150	200	250	275
ループ	85	100	150	200	250	275
トランスファーライン	100	120	170	220	270	285

表 2. 275 °C でヘッドスペース GC/MS を使用した際の機器パラメータ

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 0.53mm 不活性化フューズドシリカ
HS オープン温度 ^a	275 °C
HS ループ温度 ^a	275 °C
HS トランスファーライン温度 ^a	285 °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
注入後バージ	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 ^b	280 °C
注入口流量	定流量、1.3 mL/min
スプリット比	15:1
キャリアガス	ヘリウム
オープンプログラム	35 °C (3 分) から 350 °C (3 分) まで 5 °C/min で加熱
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	175 °C
チューン	atune.u
スキャン	15~700 amu、2.5 スキャン/秒
スレッショールド	0
ゲイン係数	1.0
ソフトウェア	Agilent MassHunter B.07.01

^a 抽出物の実験に使用する温度により異なります (表 1)。

^b ヘッドスペースオープン温度 85 °C および 100 °C では、それぞれ 100 °C および 120 °C を使用しました。

IV バッグの溶媒抽出液の分析

MMI GC/MSD システムのパラメータ

大容量液体注入により 10 µL の抽出液を注入しました。溶媒排出ウィザードを使用して、溶媒ベントモードでのジクロロメタン (DCM) およびヘキサン抽出液の開始パラメータを開発しました。特に記載がないかぎり、表 3 に示す GC および MSD パラメータを使用しました。DCM およびヘキサン抽出液の調査は、それぞれ溶媒ベント時間 0.6~2.0 分および 0.15~0.30 分で実施しました。MMI の初期ホールド時間は、溶媒ベント時間に合わせて変更しました。

表 3. DCM 抽出液の MMI GC/MS に用いた機器パラメータ

GC	Agilent 7890A
注入口	マルチモード注入口 (MMI)、CO ₂ 冷却
モード	溶媒ベント
注入口プログラム*	-5 °C (0.7 分間) から 325 °C (5 分間) まで 600 °C/min で加熱
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バージ流量	3.15 分で 60 mL/min
オープンプログラム	50 °C (3 分間) から 340 °C (5 分間) まで 6 °C/min で加熱
カラム	Agilent 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
スレッショールド	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。

IV バッグの溶媒抽出

1 cm² の小片に切った IV バッグ 0.4 g を 12 mL 茶色バイアル内で 5.0 mL の溶媒 (DCM またはヘキサン) により抽出しました。IV バッグ入りの溶媒は 5～8 時間超音波処理し、室温で 8 日間放置しました。その後、有機層を MMI GC/MS で分析しました。

注射液の溶媒抽出

5 mL のブドウ糖 (または NaCl) 溶液を 12 mL 茶色バイアル内で 5.0 mL の溶媒 (DCM またはヘキサン) により抽出しました。この混合液は 5～8 時間超音波処理し、室温で 24 時間放置しました。その後、有機層を MMI GC/MS で分析しました。

Kolliphor-NaCl 溶液の溶媒抽出

1 cm² の小片に切った 1 L IV バッグ 0.3 g を、Kolliphor EL 500 µL と 0.9 % NaCl 溶液 10 mL が入った 12 mL 茶色バイアルに浸漬しました。次に、5 mL の Kolliphor-NaCl 溶液を 5.0 mL の溶媒 (DCM またはヘキサン) で抽出しました。この混合液は 5 時間超音波処理し、室温で 24 時間放置しました。その後、有機層を MMI GC/MS で分析しました。

化合物の同定

化合物は、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 MMI GC/MS を相補的に使用することにより、IV バッグの抽出物および浸出物を総合的に分析することができます。ヘッドスペースサンプリングにより、高温のサンプル平衡温度を使用して包装材中の抽出物の分析を容易に行えます。また、MMI を溶媒ペントモードで使用することで大容量注入が可能になり、医薬品に溶け出した低濃度の浸出物を分析できます。ヘッドスペースサンプリングを使用するとバイアル環境を厳密に制御でき、サンプル前処理が最小限で済むという利点が得られます。ヘッドスペースバイアルでは、必要に応じて不活性気体下でサンプルの完全性を維持できます。また、危険な化学物質を封じ込め、相互汚染を最小限にとどめ、クリーンアップを簡素化できます。

ヘッドスペース GC/MS を用いた分析により、プラスチック製 IV バッグおよびチューブのサンプルで PVC 添加物および可塑剤が検出されました (表 4～6、図 2～4)。IV チューブのサンプルでは、DEHP、ベンゾフェノン、パルミチン酸、ステアリン酸、アセトフェノンなどの可塑剤が検出されました。150 mL IV バッグのサンプルでは DEHP、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、およびアセトフェノンが、また 1 L IV バッグのサンプルでは BHT および Metilox が検出されました。ベンゾフェノンは発がん性のある UV 安定剤です [8、9]。アセトフェノンは、コーティング、インク、および接着剤に使用されている樹脂です [11]。パルミチン酸およびステアリン酸は潤滑油です [12]。Metilox は PVC に使用されている酸化防止剤です [13]。調査した温度 (85 および 100 °C) でのヘッドスペース分析では、ブドウ糖液で抽出物は検出されませんでした。存在していたとしても、ヘッドスペースサンプリングで検出可能な濃度未満です。

表 4. 250 °C でヘッドスペース GC/MS を使用して IV チューブで同定された抽出物

RT (分)	同定された化合物	抽出源
3.82	ベンゼン (1)	医薬品
6.37	トルエン (2)	医薬品
13.47	アセトフェノン (3)	コーティング、インク、 接着剤中の樹脂
15.90	ナフタレン (4)	医薬品
17.97	ナフタレン、2-メチル- (5)	医薬品
18.27	無水フタル酸 (6)	可塑剤
19.41	ビフェニル (7)	中間生成物
22.73	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチレート (8)	可塑剤
23.35	ベンゾフェノン (9)	UV 安定剤
24.37	安息香酸、2-エチルヘキシルエステル (10)	UV 安定剤
27.47	パルミチン酸 (11)	スリッパ剤、潤滑油
29.84	ステアリン酸 (12)	スリッパ剤、潤滑油
34.03	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) (13)	可塑剤
36.38	イソフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (14)	可塑剤

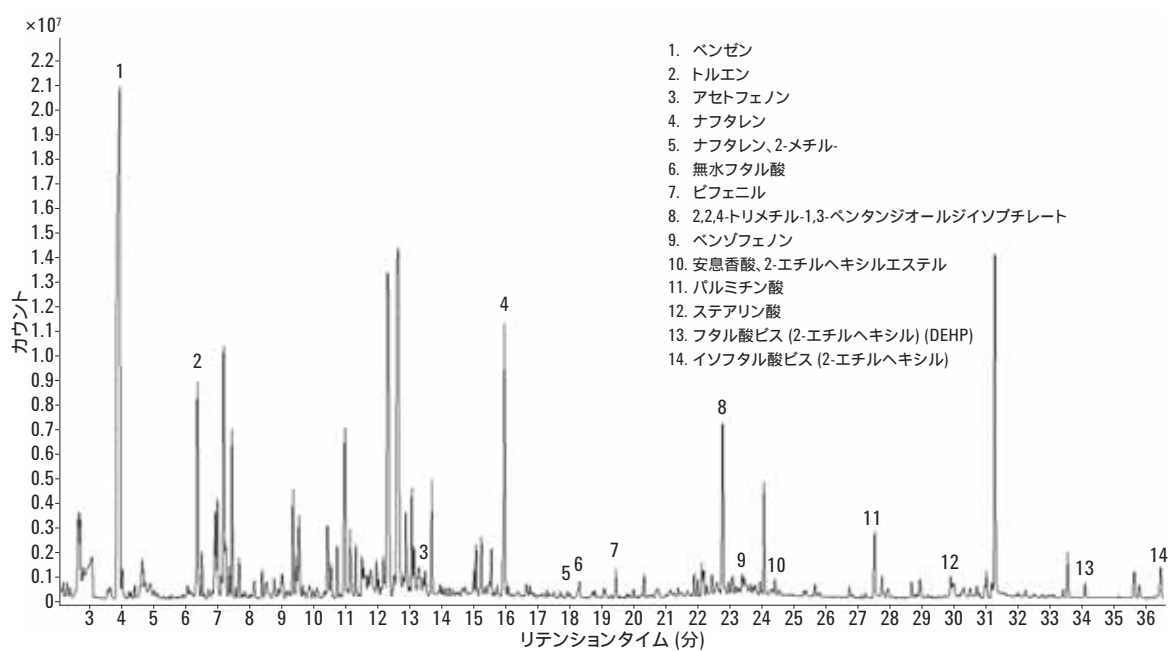


図 2. 250 °C でヘッドスペース GC/MS を使用した IV チューブの抽出物の分析

表 5. 275 °C でヘッドスペース GC/MS を使用して 150 mL IV バッグで同定された抽出物

RT (分)	化合物	抽出源
6.81	トルエン (1)	医薬品
11.08	スチレン (2)	医薬品
17.05	アセトフェノン (3)	コーティング、インク、 接着剤中の樹脂
22.00	ベンゾチアゾール (4)	ゴムの加硫剤
29.68	ブチルヒドロキシトルエン (BHT) (5)	酸化防止剤
31.68	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチレート (6)	可塑剤
34.24	安息香酸2-エチルヘキシルエステル (7)	可塑剤
39.44	フタル酸ジブチル (8)	可塑剤
49.54	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) (9)	可塑剤

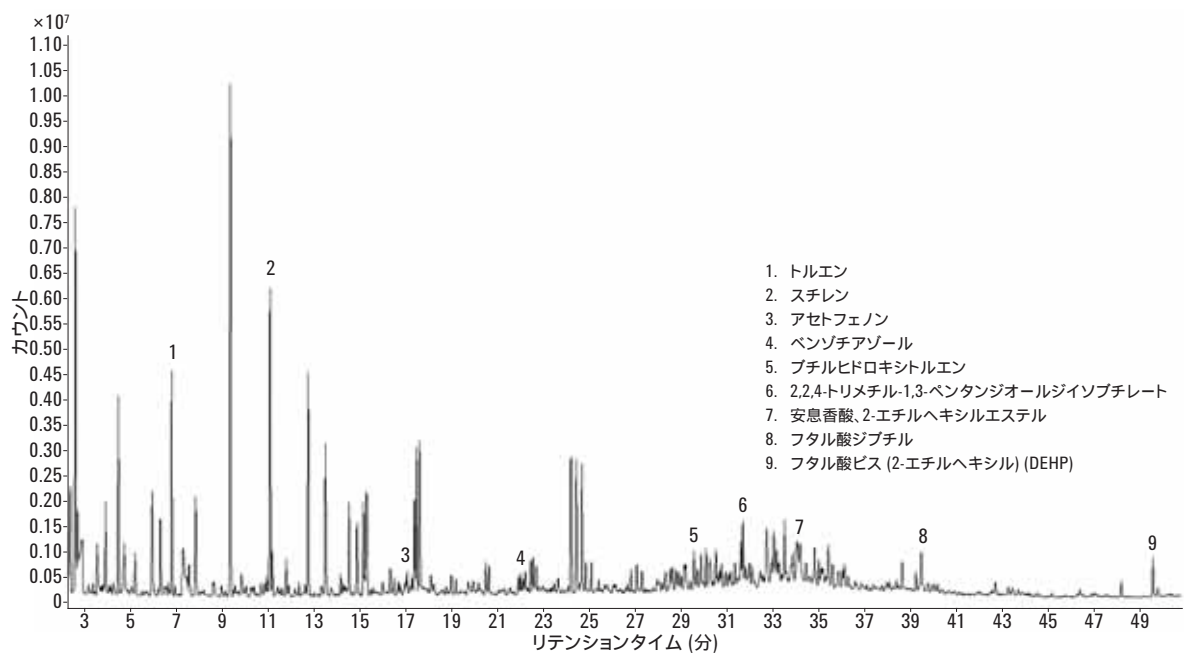


図 3. 275 °C でヘッドスペース GC/MS を使用した 50 mL IV バッグの抽出物の分析

表 6. 250 °C でヘッドスペース GC/MS を使用して 1 L IV バッグで同定された抽出物

RT (分)	化合物	抽出源
16.96	アセトフェノン (1)	インク、コーティング、接着剤中の樹脂
26.82	ジフェニルエーテル (2)	医薬品
28.50	2,6-ジ-tert-ブチル-1,4-ベンゾキノン (3)	可塑剤
29.59	ブチルヒドロキシトルエン (BHT) (4)	酸化防止剤
31.51	フタル酸ジエチル (5)	可塑剤
31.59	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート (6)	可塑剤
34.15	安息香酸2-エチルヘキシルエステル (7)	可塑剤
35.42	3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (8)	医薬品
37.47	フタル酸ジイソブチル (9)	可塑剤
38.97	Metilox (10)	可塑剤
39.34	フタル酸ジブチル (11)	可塑剤

Metilox: 3,5-ビス (1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ-ベンゼンプロパン酸メチルエステル

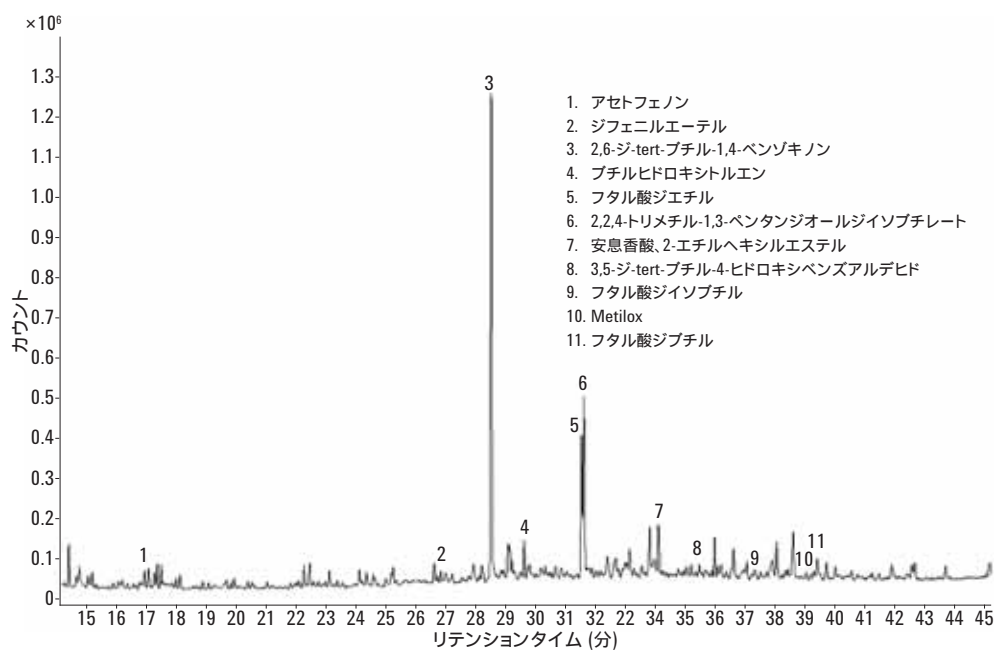


図 4. 250 °C でヘッドスペース GC/MS を使用した 1 L IV バッグの抽出物の分析

MMI を溶媒ベントモードで使用すると、IV バッグシステムに含まれる低濃度の抽出物/浸出物および液抽出物の分析が可能になります。一般に、浸出物は低濃度で存在するため、大容量注入機能が非常に役立ちます。

使用期限を過ぎたブドウ糖 IV バッグについて、長期保管による可塑剤移動の可能性を MMI GC/MS で調査しました。分析の結果、ブドウ糖液および IV バッグの DCM およびヘキサン抽出液で DEHP および DEHA が検出されました (表 7~8、図 5~6)。また、SIM データにより、DEHP および DEHA の移動の可能性が確認されました (図 5C)。

表 7. MMI GC/MS を使用してブドウ糖 IV バッグの DCM 抽出液で同定された抽出物/浸出物

RT (分)	IV バッグ	ブドウ糖液	毒性
20.58	ヘキサデカン (1)		
20.89	ブチルヒドロキシトルエン (2)		
22.58	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート (3)		
23.38	ベンゾフェノン (4)		発がん物質
27.50	フタル酸イソブチルノニル (5)		
28.26	7,9-ジ-tert-ブチル-1-オキサスピロ(4,5)デカ-6,9-ジエン-2,8-ジオン (6)		
29.19	2-メルカプトベンゾチアゾール (7)		
29.22	パルミチン酸 (8)		
30.23	パルミチン酸イソブチル (9)		
32.72	パルミチン酸、ブチルエステル (10)		
34.58	2-エチルヘキシルトランス-4-メトキシシナメート (11)		
34.91	フタル酸ベンジルブチル (12)		
35.58	DEHA (13)	DEHA (13)	発がん物質
36.81	フタル酸ジ(オクト-3-イル) (14)		
37.50	DEHP (15)	DEHP (15)	環境ホルモン
47.15	Irgafos 168 (16)		
48.81	リン酸トリス (2,4-ジ-tert-ブチルフェニル) (17)		

BHT: ブチルヒドロキシトルエン

DEHA: アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) エステル

DEHP: フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

Irgafos 168: 亜リン酸トリス (2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)

表 8. MMI GC/MS を使用してブドウ糖 IV バッグのヘキサン抽出液で同定された抽出物/浸出物

RT (分)	IV バッグ	ブドウ糖液	毒性
25.34	ヘキサデカン (1)		
27.39	7,9-ジ-tert-ブチル-1-オキサスピロ(4,5)デカ-6,9-ジエン-2,8-ジオン (2)		
28.09	フタル酸ジブチル (3)		
34.51	DEHA (4)	DEHA (4)	発がん性
36.47	DEHP (5)	DEHP (5)	環境ホルモン
48.07	リン酸トリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル) (6)		

DEHA: アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)エステル

DEHP: フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

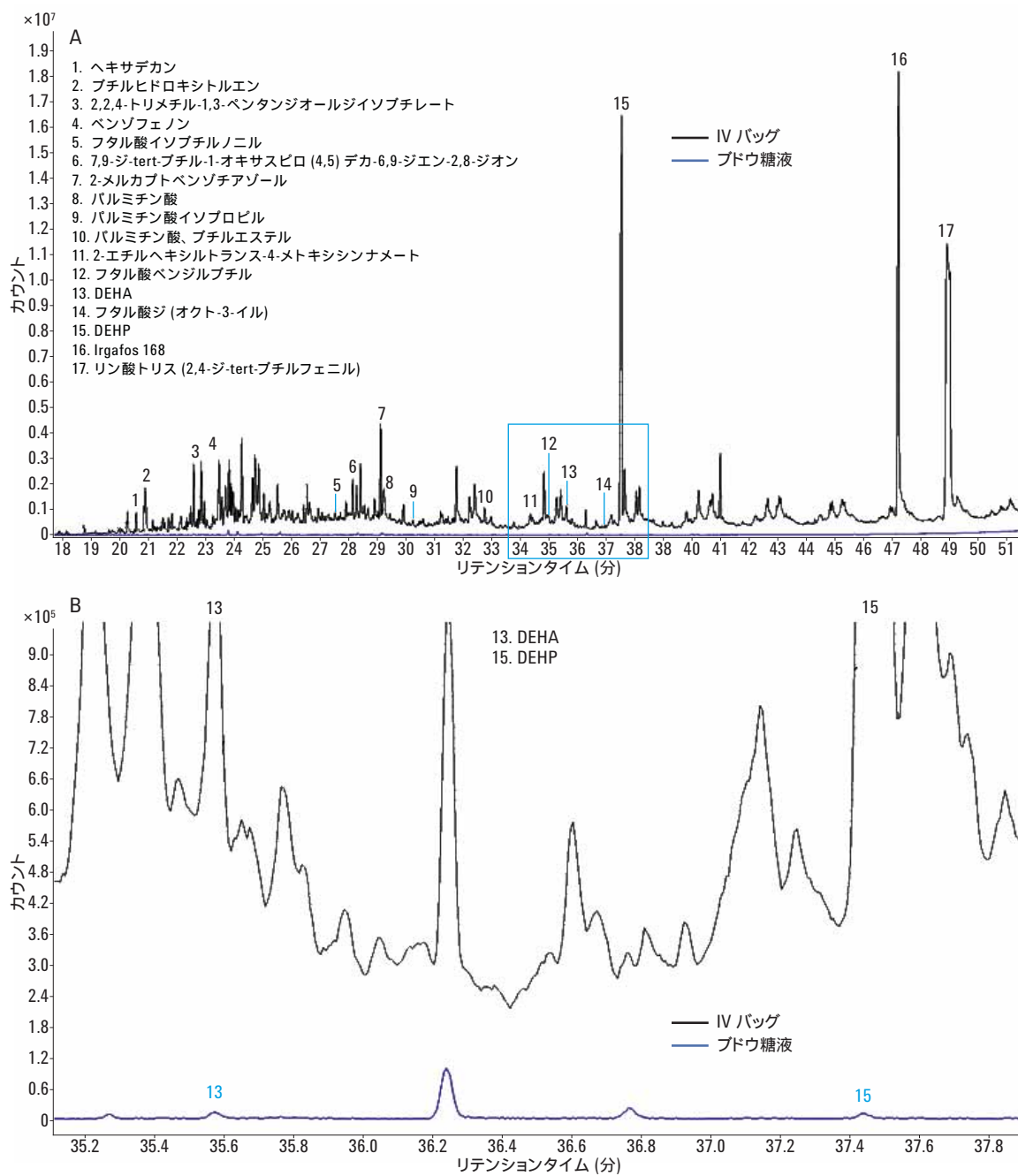


図 5. MMI GC/MS を使用したブドウ糖 IV バッグの DCM 抽出液の抽出物/浸出物の分析。A: 150 mL IV バッグで同定された抽出物、
(A) 枠内を B に拡大。B: ブドウ糖液で同定された浸出物。C: DEHA および DEHP の SIM 分析 (次のページ)。

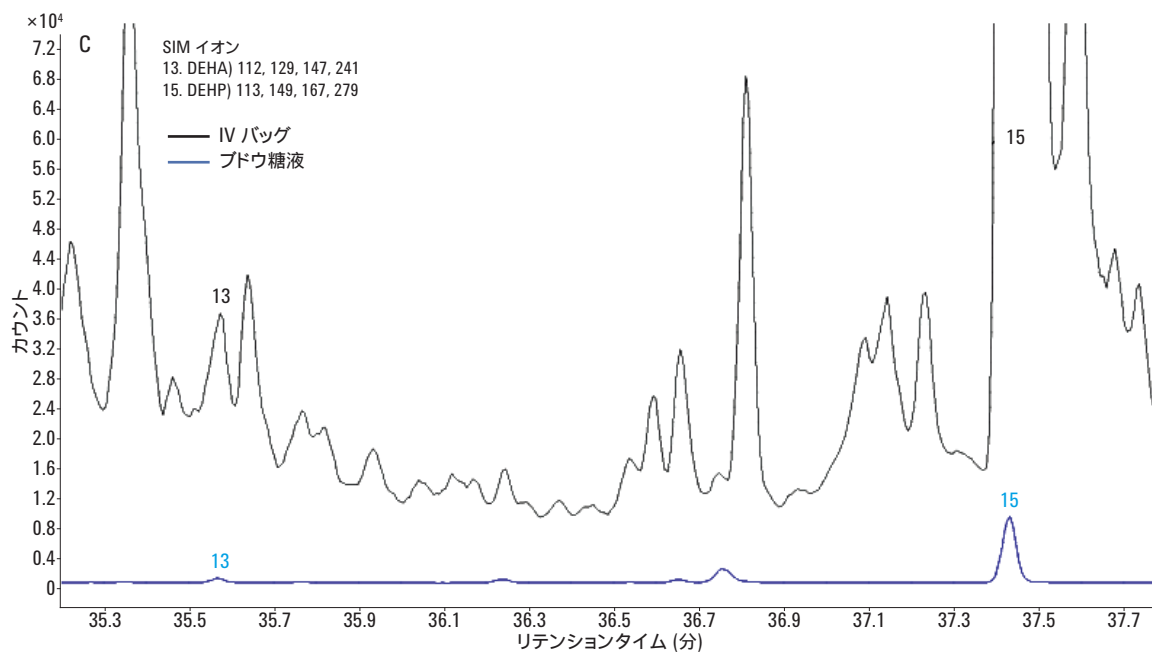


図 5C. MMI GC/MS を使用したブドウ糖 IV バッグの DCM 抽出液の抽出物/浸出物の分析。DEHA および DEHP の SIM 分析。

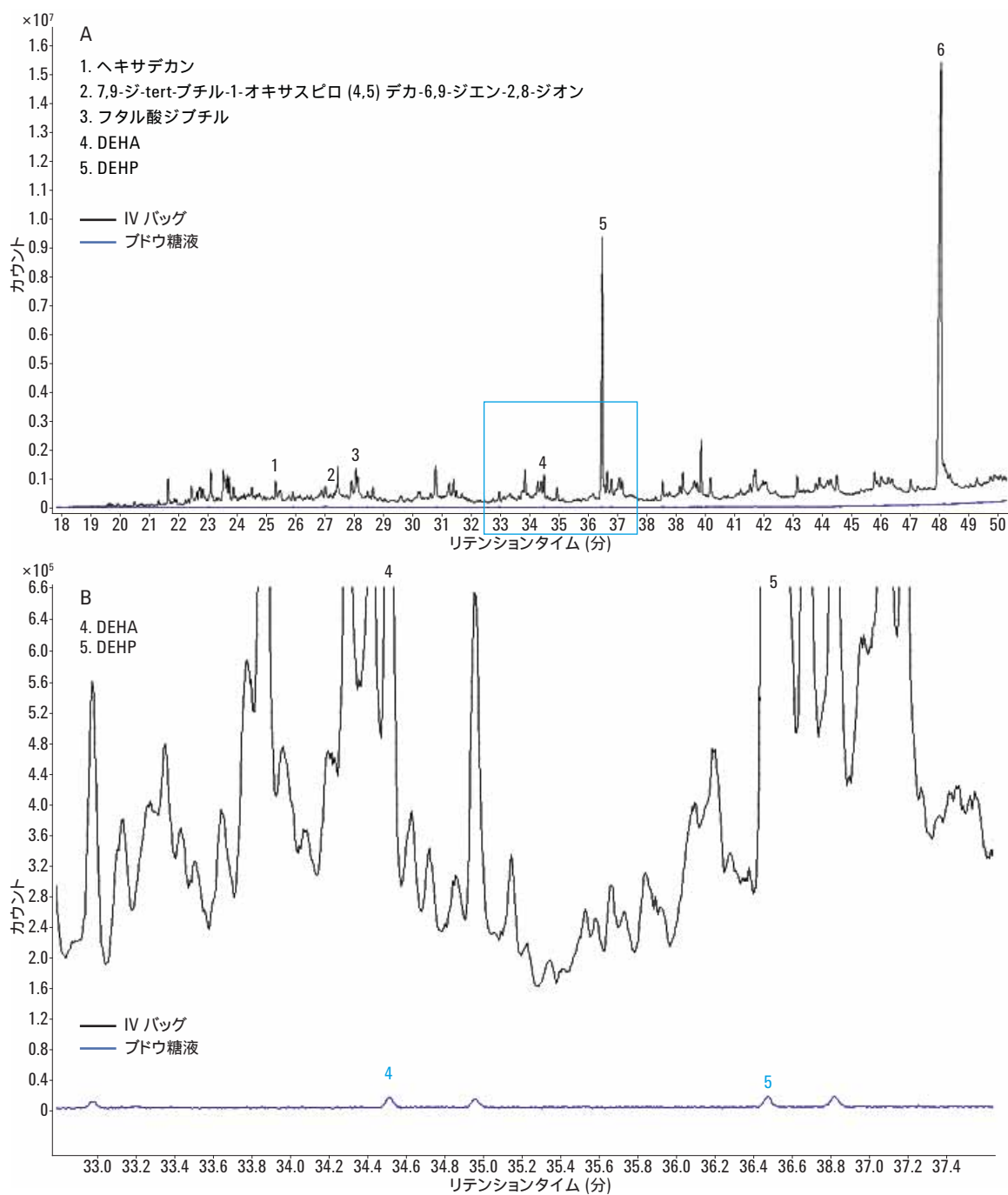


図 6. MMI GC/MS を使用したブドウ糖 IV バッグのヘキサン抽出液の抽出物/浸出物の分析。A: 150 mL IV バッグで同定された抽出物、枠内を B に拡大。B: ブドウ糖液で同定された浸出物。

NaCl および Kolliphor-NaCl IV バッグについて、熱による化合物移動の可能性を MMI GC/MS で調査しました。分析の結果、IV バッグおよび NaCl 溶液の DCM およびヘキサン抽出液で可塑剤が検出されました(表 9～10、図 7～8)。また、NaCl 溶液および IV バッグの抽出液でフタル酸ジブチルが検出されました。Kolliphor-NaCl 溶液では、可塑剤である 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートが検出されました。また、同じリテンションタイムで同様のフタル酸系可塑剤が検出されました。これらの可塑剤は類似したフラグメンテーションパターンを持つことから、同定には GC/QT0F が必要です。例えば、NaCl IV バッグの DCM 抽出液で 27.01 分に現れている化合物は、フタル酸ジイソブチルまたはフタル酸 6-エチル-2-オクチルブチルである可能性があります。

DEHA およびフタル酸ビス(2-プロピルペンチル) は、NaCl および Kolliphor-NaCl 溶液で検出されましたが、IV バッグでは検出されませんでした。これは、密な接触または加熱によって新たな浸出物が形成されたためと考えられます。

表 9. MMI GC/MS を使用して NaCl および Kolliphor-NaCl IV バッグの DCM 抽出液で同定された抽出物/浸出物

RT (分)	IV バッグ	NaCl 溶液	Kolliphor-NaCl 溶液
18.27	ジフェニルエーテル (1)		
20.37	BHT (2)		
22.11	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチレート (3)		2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチレート (3)
27.01	フタル酸ジイソブチル (4)	フタル酸6-エチル-3-オクチルブチル (8)	
28.24	Metilox (5)		
28.56	フタル酸ジブチル (6)	フタル酸ジブチル (6)	フタル酸ブチルシクロブチル (9)
35.12	リン酸トリフェニル (7)		

Metilox: 3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ-ベンゼンプロパン酸メチルエステル
BHT: ブチルヒドロキシトルエン

表 10. MMI GC/MS を使用して NaCl および Kolliphor-NaCl IV バッグのヘキサン抽出液で同定された抽出物/浸出物

RT (分)	IV バッグ	NaCl 溶液	Kolliphor-NaCl 溶液
20.42	ブチルヒドロキシトルエン (1)		
22.06	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチレート (2)		
22.67	ベンゾフェノン (3)		
26.9	フタル酸ヘプト-4-イルイソブチル (4)		
28.14	Metilox (5)		
28.44	フタル酸ジブチル (6)	フタル酸ブチルシクロブチル (8)	フタル酸ブチルヘクス-3-イル (11)
34.89		DEHA (9)	DEHA (9)
35.12	リン酸トリフェニル (7)		
36.86		フタル酸ビス(2-プロピルペンチル) (10)	フタル酸ビス(2-プロピルペンチル) (10)

Metilox = 3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ-ベンゼンプロパン酸メチルエステル
DEHA = アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル) エステル
BHT = ブチルヒドロキシトルエン

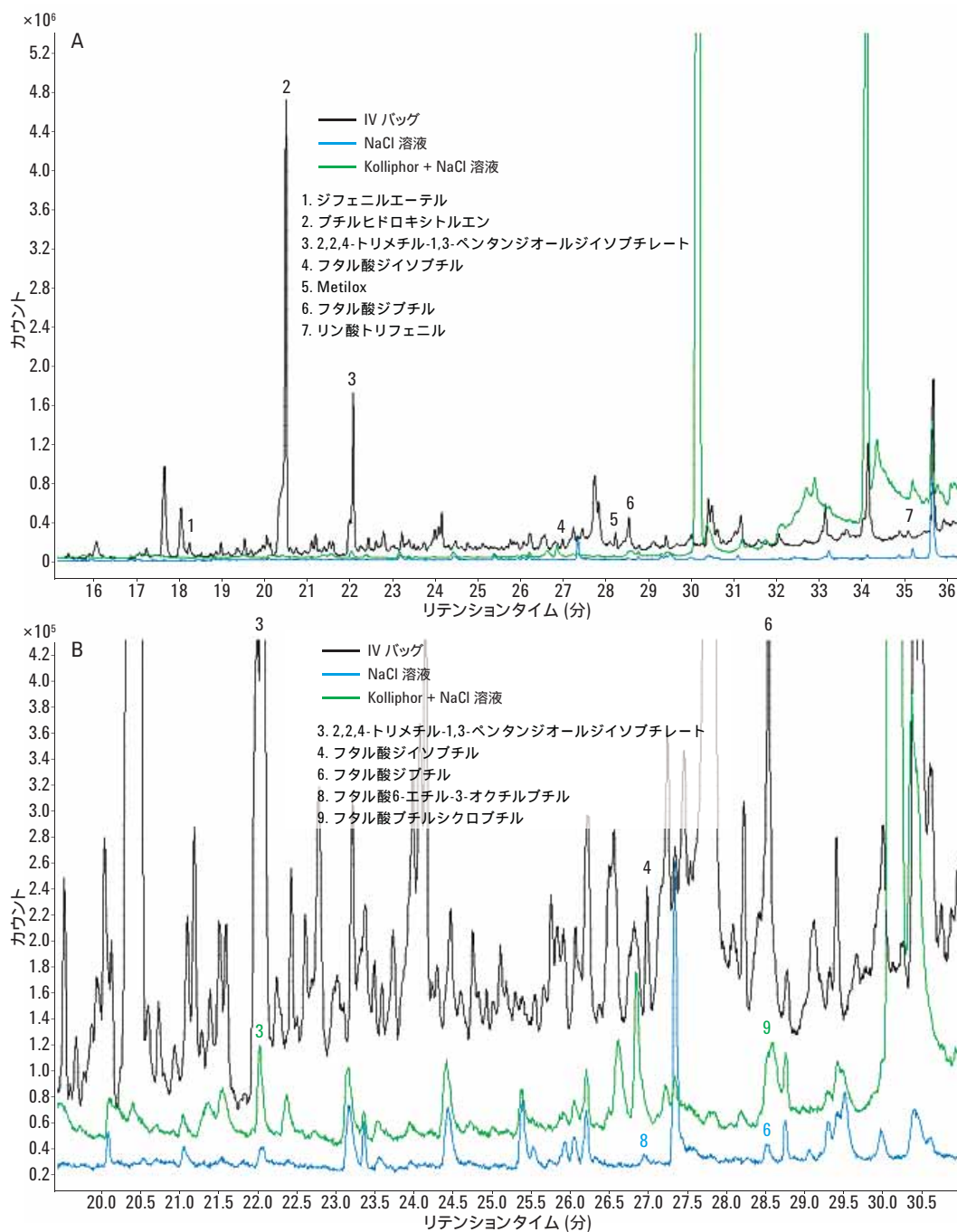


図 7. MMI GC/MS を使用した NaCl および Kolliphor-NaCl IV バッグの DCM 抽出液の抽出物/浸出物の分析。
A: 1 L IV バッグで同定された抽出物、枠内を B に拡大。B: NaCl (青) および Kolliphor-NaCl (緑) 溶液で同定された浸出物。

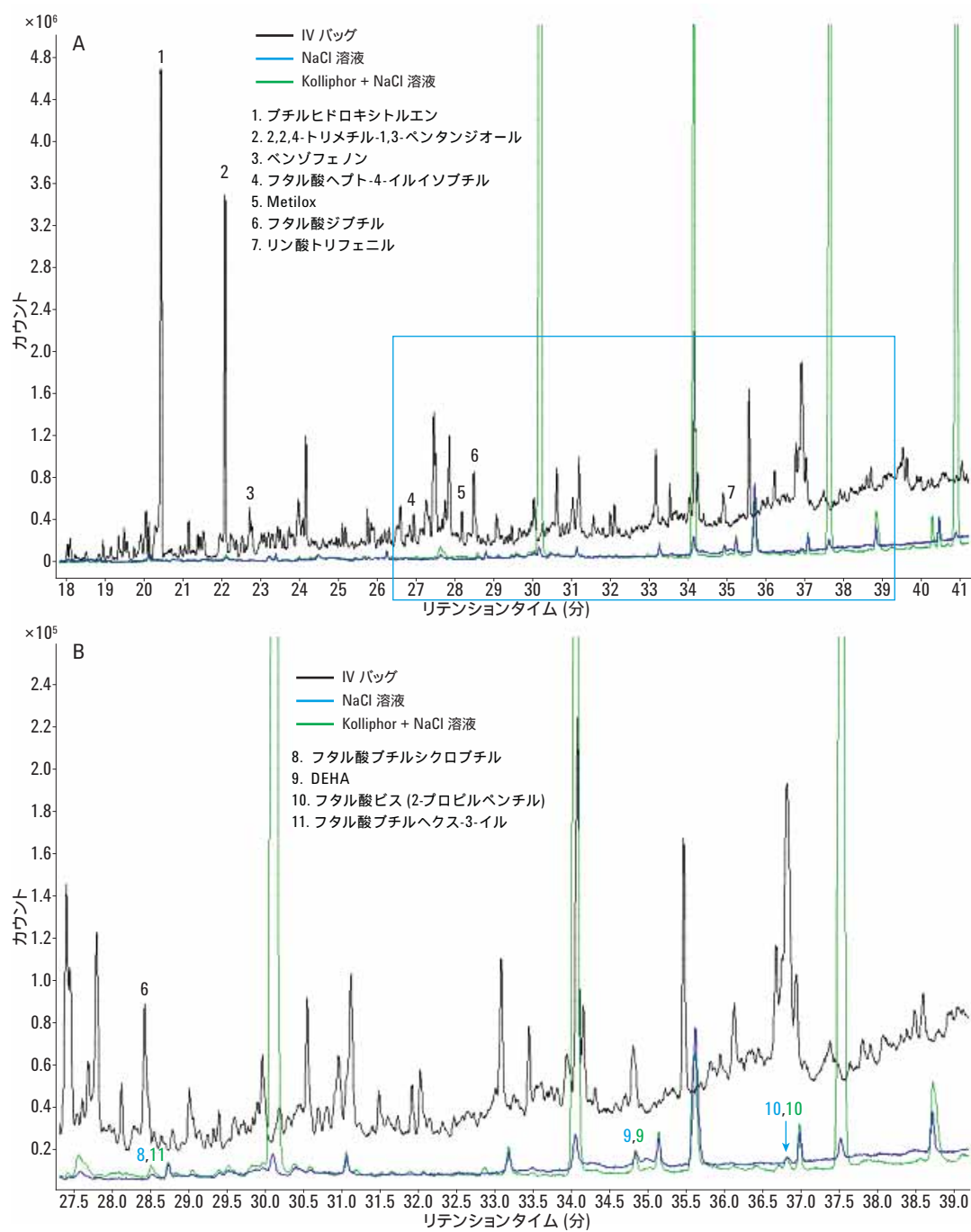


図 8. MMI GC/MS を使用した NaCl および Kolliphor-NaCl IV バッグのヘキサン抽出液の抽出物/浸出物の分析。
A: 1 L IV バッグで同定された抽出物、砕内を B に拡大。B: NaCl および Kolliphor-NaCl 溶液で同定された浸出物。

ヘッドスペース GC/MS および MMI GC/MS により、今回の調査に使用した IV バッグに含まれる可塑剤を総合的に分析することができました。例えば、150 mL IV バッグについて、ベンゾチアゾールはヘッドスペース GC/MS でのみ検出され、ベンゾフェノン、パルミチン酸、および Irgafos 168 は、MMI GC/MS でのみ定性されました。また、1 L IV バッグについては、MMI GC/MS による分析でのみ、可塑剤 [15] であるリン酸トリフェニルが検出されました。

どの程度の低濃度まで検出できるかを示す検出下限は、抽出物/浸出物の分析において非常に重要な要素です。定量下限の判断に役立つ定義が PQRI により提示されています。SCT (安全性懸念スレッシュホールド) は、発がん性の毒性効果から非発がん性の毒性効果まで、安全上の懸念が無視できる程度であることを示す指標です。SCT では、浸出物のスレッシュホールドを 0.15 µg/日未満と定義しています。また、SCT を基準とした AET (分析評価スレッシュホールド) は 5.0 µg/日未満です。同定量がこの値を超えるすべての抽出物/浸出物については、潜在的毒性評価の報告が必要になります。メーカーは、今回の実験に使用した IV バッグおよびチューブに DEHP、ラテックス、および PVC が含まれていないことを明示しています。1 L IV バッグでは、DEHP が検出されませんでしたが、その代用となるフタル酸系可塑剤が代わりに使用されている可能性があります。また、ブドウ糖 IV バッグで DEHP が検出されましたが、DEHP の濃度は SCT で定められた 0.15 µg/日 を下回っているものと考えられます。

今回の実験はほとんどが定性分析でした。今後の実験では、浸出物の定量について探求します。浸出物は、純粋な標準が容易には見つからないため、困難な作業になる可能性があります。定量方法の 1 つとして、調査対象の化合物に類似した構造を持つ、入手可能な化合物を 3~4 種類使用し、その標準のレスポンス係数を平均して未知化合物に適用する方法が考えられます。

結論

ヘッドスペース GC/MS と MMI GC/MS 分析を組み合わせることにより、医薬品包装材から医薬品に移動する化合物を総合的に同定することができます。ヘッドスペースサンプリングを使用すると、包装材の抽出物の分析の前処理が容易になります。また MMI の大容量注入機能により、低濃度の浸出物の同定が可能になります。このアプリケーションノートで使用した 2 種類の GC/MSD システムは、DEHP 非含有を明示しているものも含め、プラスチック製 IV バッグに存在する可能性のある可塑剤やその他の抽出物/浸出物を突き止めるうえで役立ちます。

参考文献

1. S. D. Pearson, L. A. Trissel. "Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components" *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **50**, 1405–1409 (1993).
2. J. A. Tickner, *et al.* "Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review" *Am. J. Ind. Med.* **39**, 100–111 (2001).
3. B. Demoré, *et al.* "Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous etoposide solution" *J. Clin. Pharm. Ther.* **27**, 139–142 (2002).
4. M. A. Gotardo, M. Monteiro. "Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions" *J. Pharm. Biomed. Anal.* **38**, 709–713 (2005).
5. R. Venkataramanan, *et al.* "Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous cyclosporine solution" *Am. J. Hosp. Pharm.* **43**, 2800–2802 (1986).
6. R. J. Jaeger, R. J. Rubin. "Migration of a Phthalate Ester Plasticizer from Polyvinyl Chloride Blood Bags into Stored Human Blood and Its Localization in Human Tissues" *N. Engl. J. Med.* **287**, 1114–1118 (1972).
7. B. Maas, C. Huber, I. Kramer. "Plasticizer extraction of Taxol-infusion solution from various infusion devices. Pharm" *World Sci.* **18**, 78–82 (1996).
8. D. N. *et al.* "Activity related to the carcinogenicity of plastic additives in the benzophenone group" *J. UOEH* **28**, 143–156 (2006).
9. M. C. Rhodes, *et al.* "Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice" *Food Chem. Toxicol.* **45**, 843–851 (2007).
10. A. L. Branen. "Toxicology and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene" *J. Am. Oil Chem. Soc.* **52**, 59–63 (1975).
11. L. J. Taylor, J. W. Tobias. 1973 Oct. 23. Degradable plastics containing dual-function additive system. (1976). US patent 3,941,759.
12. T. C. Askwith, A. Cameron, R. F. Crouch. "Chain Length of Additives in Relation to Lubricants in Thin Film and Boundary Lubrication" *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* **291**, 500–519 (1966).
13. K. H. Hornbach, *et al.* 2011 Aug. 11. Storage-stable aqueous emulsions and liquid blends with low viscosity as stabilizers. US Patent 2011/0196082 A1.
14. A. E. Goulas, *et al.* "Migration of di-(2-ethylhexylexyl)Adipate Plasticizer from Food-Grade Polyvinyl Chloride Film into Hard and Soft Cheeses" *J. Dairy Sci.* **83**, 1712–1718 (2000).
15. M. Rahman, C. S. Brazel. "The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges" *Prog. Polym. Sci.* **29**, 1223–1248 (2004).

詳細情報

本書に記載されたデータは典型的な結果です。アジレントの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.aglient.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 5991-5616JAJP



Agilent Technologies