

GC/MSD システムによる ジェネリック医薬液剤中の 抽出物/浸出物の分析

アプリケーションノート

著者

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

概要

医薬液剤の保管には、あらゆるリスク分類のプラスチック製容器が広く使用されています。包装材料から液剤への化合物の移動を調査するためのモデルとして懸濁製剤を用い、2種類の Agilent 5977A シリーズ GC/MSD システムで分析しました。脂肪酸系可塑剤の同定には、7697A ヘッドスペースサンプラと 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。フタル酸系可塑剤の検出には、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、同定された可塑剤をシングルイオンモニタリング (SIM) により確認しました。



Agilent Technologies

はじめに

医薬液剤製品の保管には、リスク分類が高いものから低いものまで、幅広い包装材が使用されています。また、液剤の剤形もさまざまです (エアロゾル、溶液、懸濁液、軟膏、ゲル、スプレー)。液状の医薬品では、薬剤と包装材が密に接触するため、包装材から化合物が浸出する可能性が高くなります。アメリカ食品医薬品局 (FDA) では、医薬品の投与経路、包装材との相互作用の可能性にもとづいて、液剤を複数のリスク分類にランク付けしています (表 1)。このリスク分類では、吸入および注射投与される液剤のリスクが最も高いとみなされています。医薬品が医療機器内で複数の複雑な化合物と接触し、そこから直接体内に投与されるためです。例えば、プレフィルドシリンジ内の懸濁製剤は、ゴム製プランジャ、プラスチック製バルブ、血流に直接注射するための金属製ニードルと接触します。

医療機器の抽出物および浸出物の分析について、ガイダンスや評価方法が提示されています。FDA 21 CFR 211.94(a) には、「医薬品容器およびキャップは、公的に定められた要件または確立された要件を超えて薬剤の安全性、同一性、効力、品質、および純度を損なうような反応性、添加性、または吸収性を持つものであってはならない」と明記されています。PQRI (Product Quality Research Institute) でも、抽出物および浸出物

に関する規制ガイダンスを策定しており、その内容は FDA にも承認されています。また、薬剤包装材に用いられる材料の評価に関するガイダンスが USP<87>、USP<88>、USP<661>、EP 3.1、EP 3.2、ISO10993、および ICHQ6A として規定されています。USP<1663> および USP<1664> ではそれぞれ、医薬品の包装材/移送システム由来の抽出物および浸出物を評価するための枠組みが規定されています。ただし、これらの評価は、特定の移送システムの分析に関する情報と考察にとどまり、基準や具体的なガイドラインは定めていません。

ガスクロマトグラフィー-質量分析計 (GC/MS) を用いた抽出物および浸出物の調査は、医療機器および密閉容器システムから抽出される揮発性化合物と一部の難揮発性化合物を検出するように設計されています。これらの化合物の抽出源は、原材料、包装材に保護特性や物理的特性を与える添加物、安定剤、および促進剤、加工の過程で生じる分解生成物です。抽出物の試験では、包装材を適切な溶媒または高温にさらすか長期保管することにより、浸出物が抽出されやすい最悪の状況をシミュレートします。また、浸出物の調査は、実際の医薬品を通常の使用条件下または抽出を加速させる保管条件下で実施します。通常、浸出物は、包装材との直接的な接触により一部の抽出物が抽出されたものです。医薬品と包装材との相互作用により、抽出物以外の浸出物が形成される可能性もあります。

表 1. 投与経路に伴う懸念の度合いおよび医薬品との相互作用の可能性にもとづく、さまざまな包装材に関連するリスク

投与経路に伴う懸念の度合い	包装材と剤形の相互作用の可能性		
	高	中	低
最高	吸入エアロゾル剤、注射液剤、および注射可能な懸濁製剤	無菌粉剤 注射用粉剤 吸入粉剤	
高	点眼用の液剤および懸濁製剤 経皮軟膏およびパッチ 点鼻用のエアロゾル剤およびスプレー剤		
低	外用の液剤および懸濁液剤 外用および経舌エアロゾル剤 経口用の液剤および懸濁液剤	外用粉剤および 経口粉剤	経口錠剤 経口硬カプセル剤 経口軟ゼラチンカプセル剤

出典: Guidance for Industry; Container Closure Systems for Packaging Human Drug and Biologics, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD, May 1999.

このアプリケーションノートでは、2種類の GC/MS システムを相補的に使用して医薬液剤中の浸出物について調査した結果を示します。まず、高温ヘッドスペースサンプリング法と大容量液体注入法により、揮発性および難揮発性有機化合物を同定しました。次に、同定した化合物のなかから、抽出物の毒性情報、ピーク強度、移動の可能性、およびポリマー機能性添加剤にもとづいて浸出物を選択し、シングルイオンモニタリング (SIM) で確認しました。

実験

試薬と機器

水性液剤中の浸出物を同定するために 2 種類の分析を実施しました。懸濁剤中の化合物の高温分析には、7697A 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。薬剤成分の溶媒抽出物の分析には、7693A オートサンプラと 7890A GC および 5977A MSD (ALS GC/MS) を組み合わせて使用しました。ALS GC/MS には、マルチモード注入口 (MMI) を装着し、溶媒ベントモードで動作させました。抽出物および浸出物試験に使用した液剤は、ジェネリック医薬品会社から入手しました。ジクロロメタン (DCM) (650463) は Sigma-Aldrich 社から購入しました。

ヘッドスペース GC/MS 分析

懸濁剤は、3,000 rpm で 20 分間遠心分離しました。固体および上清 (液体) 成分をそれぞれ別々の 10 mL ヘッドスペースバイアルに移し、室温で蒸発させて濃縮しました。その後、両成分を窒素でパーージし、250 °C のヘッドスペース平衡温度で分析するまで高性能 PTFE クリンブキャップで密閉しました (表 2)。

表 2. ヘッドスペース GC/MS 分析に用いた機器パラメータ

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	64 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	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	8:1
キャリアガス	ヘリウム
オープンプログラム	35 °C (3 分間) から 280 °C (3 分間) まで 8 °C/min で加熱
カラム	Agilent HP-5ms UI、30 m × 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	15~600 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

ALS GC/MS 分析

5 µL の懸濁製剤を 12 mL 茶色バイアル内で 5.0 mL の DCM により抽出しました。混合液は 5~8 時間超音波処理し、24 時間放置しました。その後、有機層を分析用オートサンブラバイアル内のガラスインサートに移しました。10 µL の抽出液を、溶媒ベントモードで動作する MMI により注入しました。DCM 抽出液の分析に固有の開始 MMI パラメータは、溶媒排出ウィザードを使用して設定しました (表 3)。

表 3. ALS GC/MS による分析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	内径 2 mm ウルトライナー、ディンプル (部品番号 5190-4006)
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 ページ流量	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 × 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。

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

今回の実験では、高密度ポリエチレン (HDPE) またはポリプロピレン (PP) 包装材に特徴的な添加剤の移動を調査することに重点を置きました。懸濁製剤で、Irganox 1010、Irgafos 168、パルミチン酸、ステアリン酸、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、ヘキサデカン、および 2,4-ジ-tert-ブチルフェノールを分析しました。Irganox 1010、BHT、Irgafos 168、および 2,4-ジ-tert-ブチルフェノールは、加工時の保護性能および長期加熱 (成形) に対する安定性を高めるために HDPE に添加されている酸化防止剤です [1]。ステアリン酸とパルミチン酸は HDPE または PP に機械的特性を与えます [2,3]。また、ヘキサデカンは、印刷用インクの生産に使用される溶媒です [4]。分析の結果、ステアリン酸、パルミチン酸、およびヘキサデカンが検出されました。Irganox 1010 は分子量が大きいため、分析には LC/MS が適しています。BHT、Irgafos 168、および 2,4-ジ-tert-ブチルフェノールは、同じ手順を用いたプラスチック材料の抽出物の調査では検出されましたが、懸濁製剤では検出されませんでした。この他、HDPE 材料の添加剤 [5] がいくつか検出されました。

ヘッドスペース法および大容量液体注入法による GC/MS 分析により、液剤中で可塑剤、香料、医薬成分、およびその前駆体が検出されました。両方の GC/MS システムで検出された化合物の一覧を表 4 にまとめます。医薬成分および香料成分は、医薬品に含まれる一般的な成分です。一方、可塑剤は、包装材から移動した浸出物である可能性が高いため、今回の実験では、これらの化合物についてさらに調査しました。

表 4. ヘッドスペースおよび ALS GC/MS により懸濁製剤で検出された化合物

化合物	GC/MS	一般的な用途
(R)-(+)-1-ベンジルグリセロール	HS (S)	
1,2,3-プロパントリオール、1-アセテート	ALS および HS	
1,2-ベンゼンジオール、0-(2-フロイル)-0-(ペンタフルオロプロピオニル)-	ALS	
1,2-シクロペンタンジオン、3-メチル-	HS (S)	
酢酸 1,2-エポキシ-3-プロピル	HS (L)	
1,2-エタンジアミン、N,N'-ジメチル-N,N'-ビス (フェニルメチル)-	ALS	
1-ドデカンアミン、N,N-ジメチル-	ALS	
1-ドデカノール	ALS および HS (L)	可塑剤
1-ドデセン	ALS	
1-ヘキサデカノール	HS (L)	
1-ヒドロキシ-2-ブタノン	HS (L)	香料
1-テトラデカンアミン、N,N-ジメチル-	ALS および HS	可塑剤
1-トリデカンアミン、N,N-ジメチル-	HS (L)	
1-ウンデカンアミン、N,N-ジメチル-	ALS	
2(3H)-フラノン、3-アセチルジヒドロ-3-メチル-	HS (S)	
2-(4-アミノフェニル)-4,6-ジフェニルピリミジン	ALS	
2,3-ブタンジオン	HS	香料
2,3-ヘキサジオン	HS (L)	香料
2,3-ペンタンジオン	HS	香料
2,4,7,9-テトラメチル-5-デシン-4,7-ジオール	ALS	可塑剤
2,5-フランジオン、3,4-ジメチル-	HS (S)	
2,5-フランジオン、3-メチル-	ALS	
2,5-フランジオン、ジヒドロ-3-メチレン-	ALS	
2-シクロペンテン-1-オン、2-メチル-	HS (L)	
2-シクロペンテン-1-オン、3,4-ジメチル-	HS (L)	香料
2-シクロペンテン-1-オン、3-エチル-2-ヒドロキシ-	HS (S)	香料
2-シクロペンテン-1-オン、3-メチル-	HS (L)	香料
2-ドデセン、[Z]-	ALS	香料
2-フランメタノール	HS	可塑剤
2-フランメタノール、酢酸	HS (L)	香料
2-フランメタノール、テトラヒドロ-	HS (S)	可塑剤
2-フラノン、2,5-ジヒドロ-3,5-ジメチル	HS (L)	香料
2-プロパノン、1-(アセチルオキシ)-	HS (L)	
2-プロパノン、1-ヒドロキシ-	HS	可塑剤
2-プロペン-1-オール	HS	可塑剤の前駆体
3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1,2-プロパンジオール	HS	
3-クロロプロパン酸、テトラデシルエステル	ALS	
酢酸	HS	単量体
アセトイン	HS (L)	香料
アジピン酸、ジ(2-エチルヘキシル)	ALS	可塑剤
ベンズアンフェタミン	ALS	
ベンゼンメタンアミン、N,N-ジメチル-	ALS および HS (L)	触媒
安息香酸	ALS	可塑剤
ベンジルアルコール	ALS and HS	可塑剤の前駆体

化合物	GC/MS	一般的な用途
塩化ベンジル	ALS	可塑剤の前駆体
ブチルラクトン	HS	香料または可塑剤の溶剤
カテコール	HS	香料の前駆体
ドデカナール	HS	香料
ドデカン、1-クロロ-	ALS	
エストラジオール	ALS	医薬品
ギ酸、エテニルエステル	HS (S)	香料
フラン、2,2'-メチレンビス-	HS (S)	香料
フラン、2,3-ジヒドロ-	HS (L)	
フラン、2-メチル-	HS	香料
フルフラール	HS (S)	溶媒
グリセリン	HS	医薬品
グリセロール、1,2-ジアセテート	HS	香料
ヘキサデカナール	HS (S)	
ヘキサデカン	ALS	可塑剤
マルトール	HS (S)	香料
N-メチル-N-ベンジルテトラデカンアミン	ALS および HS (L)	
ノナナール	ALS	
ノナン酸	ALS	香料
オクタン酸	ALS	香料または可塑剤
オキシランメタノール、(R)-	HS (S)	
オキシランメタノール、(S)-	HS (L)	
パルミチン酸	ALS	可塑剤
パルミチン酸、ブチルエステル	HS (S)	可塑剤
フェノール、2,2'-メチレンビス[6-(1,1-ジメチルエチル)-4-エチル-	HS (L)	可塑剤
フェノール、4-プロポキシ-	HS (L)	
フタル酸、ジ(2-プロピルペンチル)	ALS	可塑剤
プロパナール	HS	可塑剤
ステアリン酸	ALS	可塑剤
ステアリン酸、2-メチルプロピルエステル	HS (S)	可塑剤
テトラデカナール	HS (L)	
塩化テトラヒドロフルフリル	HS (L)	
テトラヒドロピラン Z-10-ドデセノエート	HS (S)	
トルエン	HS (L)	可塑剤

L = 上清液のみ、S = 固体成分のみ、HS = ヘッドスペース (両成分)、ALS = オートサンブラ

高温ヘッドスペース分析の結果、可塑剤として、2-フランメタノール (軟化剤)、1-ヒドロキシ-2-プロパノン (密封剤およびコーティング剤)、テトラヒドロ-2-フランメタノール (軟化剤)、パルミチン酸ブチルエステル (樹脂)、ステアリン酸 2-メチルプロピルエステル (樹脂)、2,2'-メチレンビス[6-(1,1-ジメチルエチル)-4-エチル-フェノール] (酸化防止剤)、1-ドデカノール (コーティング剤)、および N,N-ジメチル-1-テトラデカンアミン (洗浄剤) が検出されました (図 1、表 5) [6-13]。

検出された化合物のうち、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を SIM 分析により確認しました (図 2)。パルミチン酸およびステアリン酸が示すイオン、ピーク強度、およびリテンションタイムは、それぞれ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のもものと似ています。そのため、パルミチン酸およびステアリン酸が可塑剤として浸出している可能性もあります [14]。

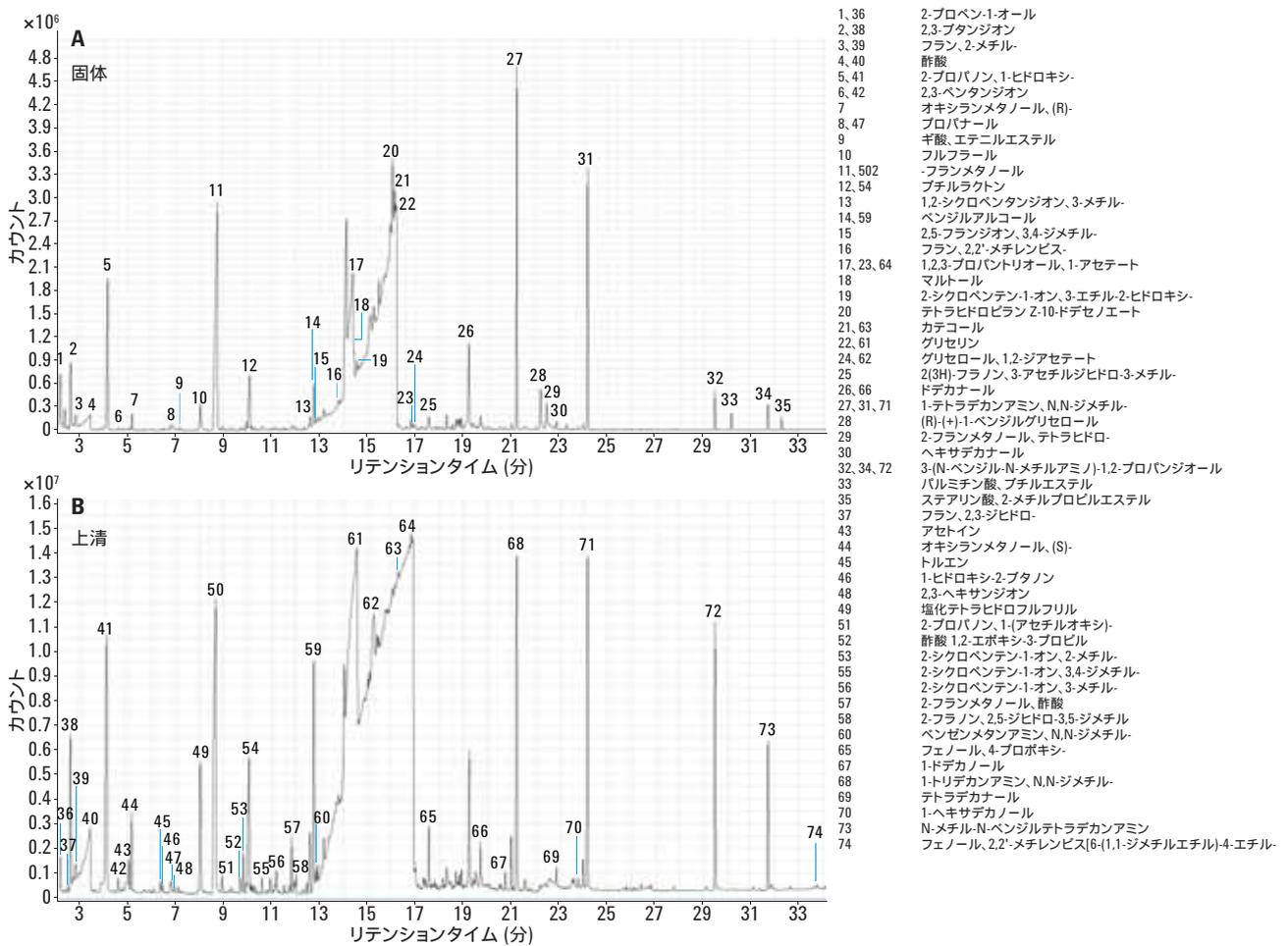


図 1. 懸濁剤中の固体成分 (A) および液体成分 (B) のヘッドスペース GC/MS 分析

表 5. ヘッドスペース GC/MS により懸濁製剤で同定された化合物

RT (分)	固体	RT (分)	上清
2.17	2-プロペン-1-オール	2.20	2-プロペン-1-オール
2.62	2,3-ブタンジオン	2.51	フラン、2,3-ジヒドロ-
2.84	フラン、2-メチル-	2.62	2,3-ブタンジオン
3.43	酢酸	2.84	フラン、2-メチル-
3.92	2-プロパノン、1-ヒドロキシ-	3.45	酢酸
4.62	2,3-ペンタンジオン	3.89	2-プロパノン、1-ヒドロキシ-
5.19	オキシランメタノール、(R)-	4.62	2,3-ペンタンジオン
6.80	プロパナール	5.06	アセトイン
7.15	ギ酸、エテニルエステル	5.17	オキシランメタノール、(S)-
8.03	フルフラール	6.38	トルエン
8.67	2-フランメタノール	6.45	1-ヒドロキシ-2-ブタノン
10.08	ブチラクトン	6.79	プロパナール
12.59	1,2-シクロペンタンジオン、3-メチル-	6.82	2,3-ヘキサジオン
12.75	ベンジルアルコール	7.99	塩化テトラヒドロフルフリル
12.84	2,5-フランジオン、3,4-ジメチル-	8.65	2-フランメタノール
13.79	フラン、2,2'-メチレンビス-	8.93	2-プロパノン、1-(アセチルオキシ)-
14.37-16.81	1,2,3-プロパントリオール、1-アセテート	9.69	酢酸 1,2-エポキシ-3-プロピル
14.42	マルトール	9.83	2-シクロペンテン-1-オン、2-メチル-
14.54	2-シクロペンテン-1-オン、3-エチル-2-ヒドロキシ-	10.06	ブチラクトン
16.04	テトラヒドロピラン Z-10-ドデセノエート	10.60	2-シクロペンテン-1-オン、3,4-ジメチル-
16.12	カテコール	11.20	2-シクロペンテン-1-オン、3-メチル-
16.20	グリセリン	11.83	2-フランメタノール、酢酸
16.87	グリセロール、1,2-ジアセテート	12.01	2-フラン、2,5-ジヒドロ-3,5-ジメチル
17.54	2(3H)-フラン、3-アセチルジヒドロ-3-メチル-	12.76	ベンジルアルコール
19.70	ドデカナール	12.92	ベンゼンメタンアミン、N,N-ジメチル-
21.21-24.16	1-テトラデカンアミン、N,N-ジメチル-	14.51	グリセリン
22.16	(R)-(+)-1-ベンジルグリセロール	15.26	グリセロール、1,2-ジアセテート
22.46	2-フランメタノール、テトラヒドロ-	16.24	カテコール
22.86	ヘキサデカナール	16.82	1,2,3-プロパントリオール、1-アセテート
29.45-31.75	3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1,2-プロパンジオール	17.56	フェノール、4-プロポキシ-
30.15	パルミチン酸、ブチルエステル	19.70	ドデカナール
32.30	ステアリン酸、2-メチルプロピルエステル	20.73	1-ドデカノール
		21.20	1-トリデカンアミン、N,N-ジメチル-
		22.86	テトラデカナール
		23.77	1-ヘキサデカノール
		24.16	1-テトラデカンアミン、N,N-ジメチル-
		29.46	3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1,2-プロパンジオール
		31.75	N-メチル-N-ベンジルテトラデカンアミン
		33.75	フェノール、2,2'-メチレンビス[6-(1,1-ジメチルエチル)-4-エチル-

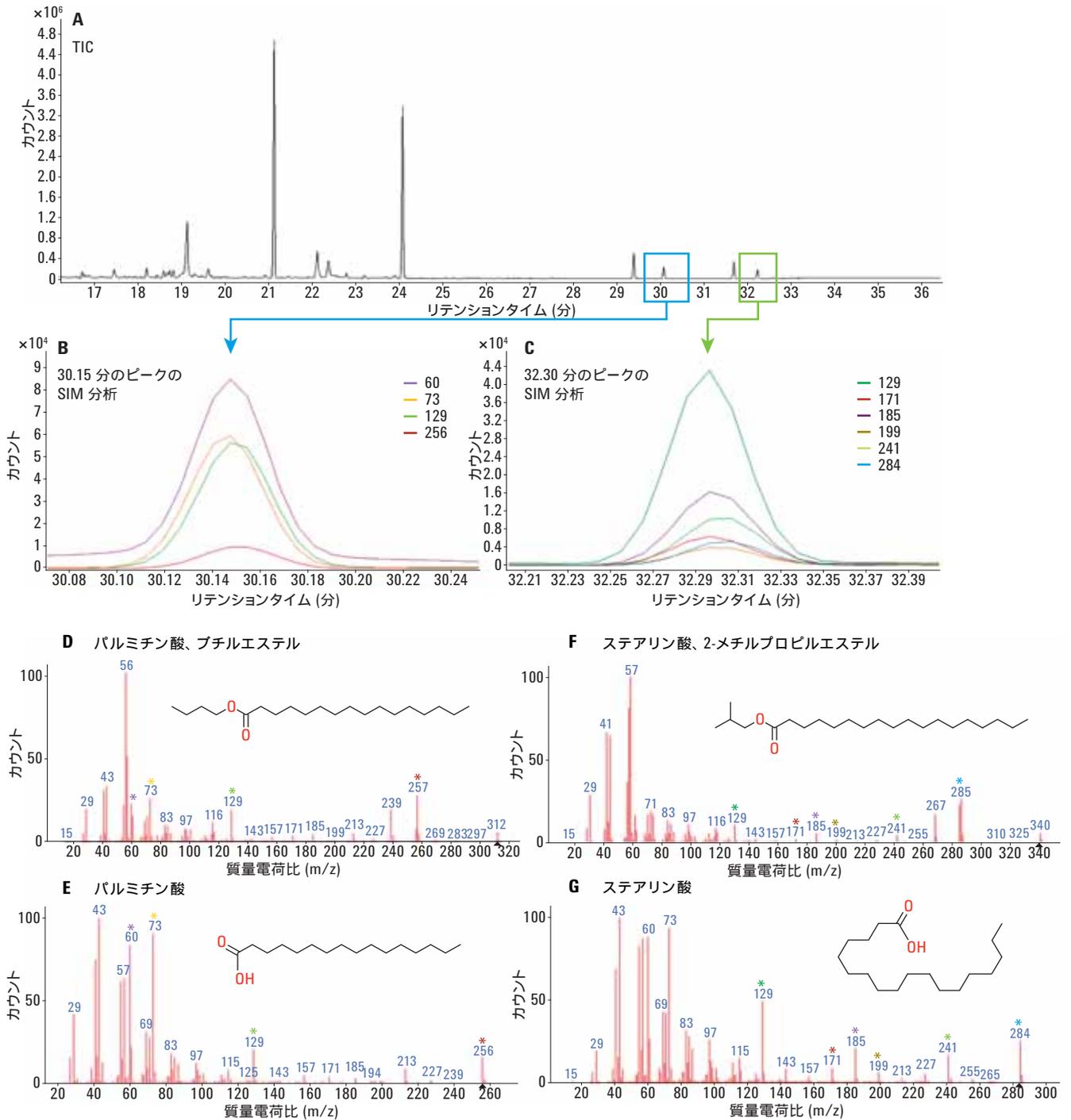
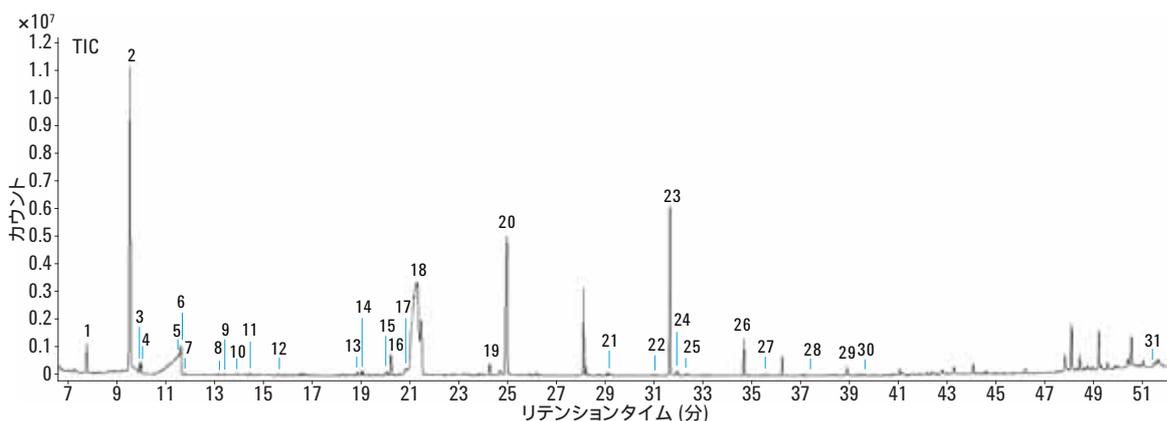


図 2. ヘッドスペース GC/MS により同定された可塑剤の SIM 分析。懸濁剤の TIC (A) と、30.15 分に検出されたパルミチン酸ブチルエステル (B) および 32.30 分に検出されたステアリン酸 2-メチルプロピルエステル (C) の SIM。パルミチン酸ブチルエステル (D)、パルミチン酸 (E)、ステアリン酸 2-メチルプロピルエステル (F)、およびステアリン酸 (G) の参照質量スペクトルは、NIST MS Search 2.2 により入手しました。* は SIM 分析に用いたイオンを表し、抽出イオンクロマトグラム (EIC) と同じ色で示しています。

香料成分である2,3-ブタンジオンは、250℃での完全蒸発ヘッドスペースサンプリング法でのみ懸濁剤中で検出されています。すなわち、液剤を固体成分と液体成分に分離したことが、この化合物の同定に役立っています。グリセリンのクロマトグラフィー性能は低く、13~17分にかけてピークが広がっています。

ALS GC/MSの結果、可塑剤として、2,4,7,9-テトラメチル-5-デシン-4,7-ジオール(接着剤)、ヘキサデカン、アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHA)、n-パルミチン酸、ステアリン酸、フタル酸ジ(2-プロピルベンチル)(DPPP)、オクタン酸、1-ドデカノール、およびN,N-ジメチル-1-テトラデカンアミンが検出されました(図3、表6)[15-19]。



- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| 1. 2,5-フランジオン, 3-メチル- | 12. ノナン酸 | 22. ベンズアンフェタミン |
| 2. 塩化ベンジル | 13. 2,4,7,9-テトラメチル-5-デシン-4,7-ジオール | 23. 1,2-エタンジアミン, N,N'-ジメチル-N,N'-ビス(フェニルメチル)- |
| 3. 2,5-フランジオン, ジヒドロ-3-メチレン- | 14. 1-ドデカノール | (フェニルメチル)- |
| 4. ベンジルアルコール | 15. 1,2-ベンゼンジオール, O-(2-フロイル)-O'-(ペンタフルオロプロピオニル)- | 24. 3-クロロプロパン酸, テトラデシルエステル |
| 5. 1,2,3-プロパントリオール, 1-アセテート | 16. ドデカン, 1-クロロ- | 25. ステアリン酸 |
| 6. ベンゼンメタンアミン, N,N-ジメチル- | 17. 1-ウンデカンアミン, N,N-ジメチル- | 26. N-メチル-N-ベンジルテトラデカンアミン |
| 7. ノナナール | 18. 1-ドデカンアミン, N,N-ジメチル- | 27. アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル) |
| 8. 安息香酸 | 19. ドデカン, 1-クロロ- | 28. フタル酸ジ(2-プロピルベンチル) |
| 9. オクタン酸 | 20. 1-テトラデカンアミン, N,N-ジメチル- | 29. エストラジオール |
| 10. 1-ドデセン | 21. n-パルミチン酸 | 30. ヘキサデカン |
| 11. 2-ドデセン, (Z)- | | 31. 2-(4-アミノフェニル)-4,6-ジフェニルピリミジン |

図3. ALS GC/MSによる懸濁剤中の浸出物の分析

表6. ALS GC/MS分析により懸濁剤で同定された化合物

RT (分)	化合物	RT (分)	化合物
7.81	2,5-フランジオン, 3-メチル-	20.23, 24.27	ドデカン, 1-クロロ-
9.58	塩化ベンジル	20.88	1-ウンデカンアミン, N,N-ジメチル-
9.97	2,5-フランジオン, ジヒドロ-3-メチレン-	21.30	1-ドデカンアミン, N,N-ジメチル-
10.02	ベンジルアルコール	24.95	1-テトラデカンアミン, N,N-ジメチル-
11.57	1,2,3-プロパントリオール, 1-アセテート	29.18	n-パルミチン酸
11.63	ベンゼンメタンアミン, N,N-ジメチル-	31.07	ベンズアンフェタミン
11.81	ノナナール	31.64	1,2-エタンジアミン, N,N'-ジメチル-N,N'-ビス(フェニルメチル)-
13.21	安息香酸	31.93	3-クロロプロパン酸, テトラデシルエステル
13.43	オクタン酸	32.32	ステアリン酸
13.94	1-ドデセン	34.67	N-メチル-N-ベンジルテトラデカンアミン
14.47	2-ドデセン, (Z)-	35.57	アジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)
15.67	ノナン酸	37.43	フタル酸ジ(2-プロピルベンチル)
18.87	2,4,7,9-テトラメチル-5-デシン-4,7-ジオール	38.89	エストラジオール
19.08	1-ドデカノール	39.60	ヘキサデカン
20.09	1,2-ベンゼンジオール, O-(2-フロイル)-O'-(ペンタフルオロプロピオニル)-	51.46	2-(4-アミノフェニル)-4,6-ジフェニルピリミジン

検出された化合物のうち、DEHA および DPPP を SIM 分析により確認しました (図 4)。DPPP が示す MS フラグメンテーションパターンは、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP) のものと似ています。ただし、SIM 分析で得られたイオン 113 および 279 の強度は、DPPP の参照質量スペクトルとほぼ一致しています。DPPP と DEHP のどちらが存在しているのかを明確に判断するには、高分解能質量分析が必要です。

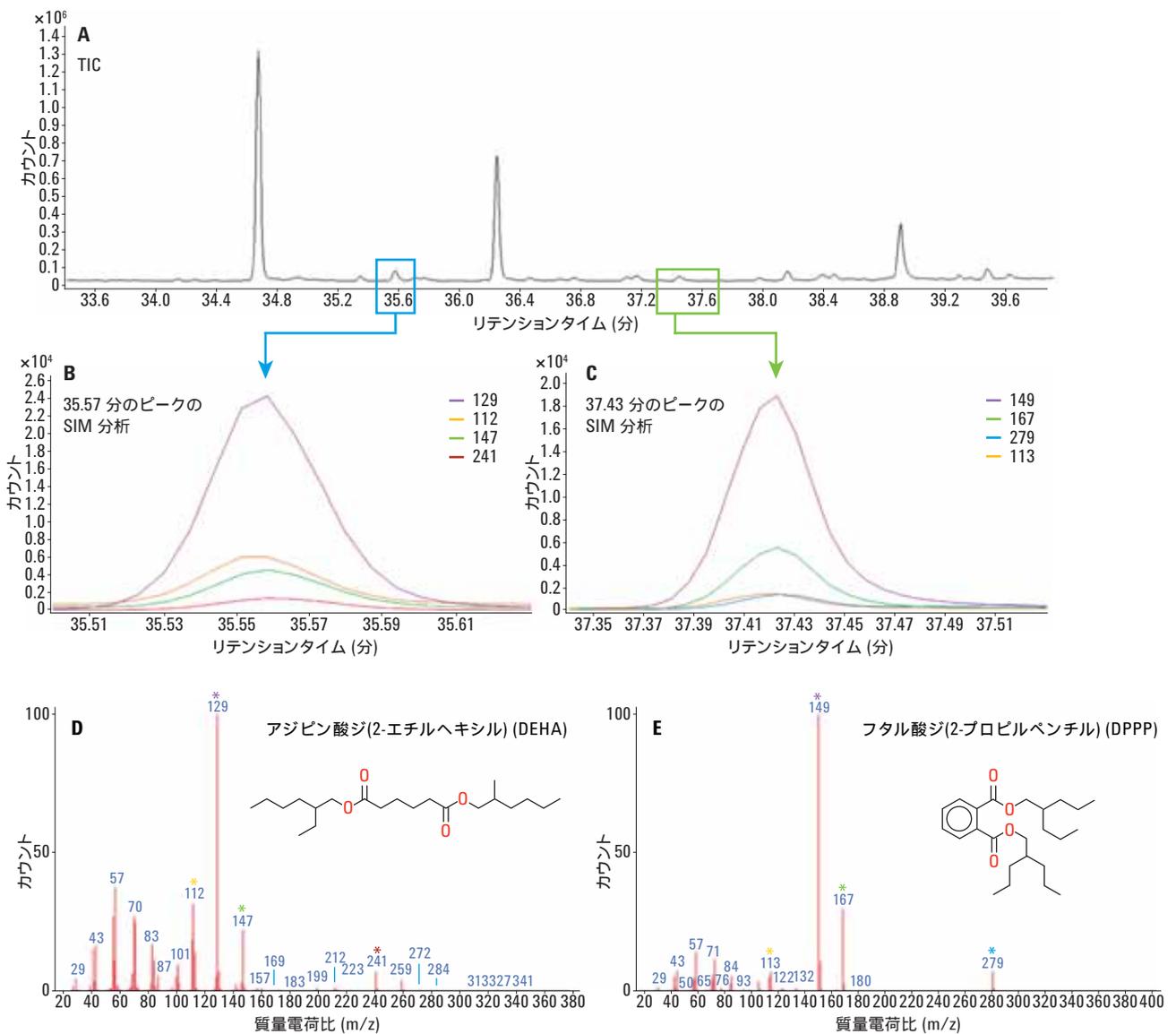


図 4. ALS GC/MS により懸濁製剤で同定された可塑剤の TIC (A)。35.57 分に検出された DEHA (B) および 37.43 分に検出された DPPP (C) の SIM データを採取しました。DEHA (D) および DPPP (E) の参照質量スペクトルは、NIST MS Search 2.2 により入手しました。* は SIM 分析に用いたイオンを表し、抽出イオンクロマトグラム (EIC) と同じ色で示しています。

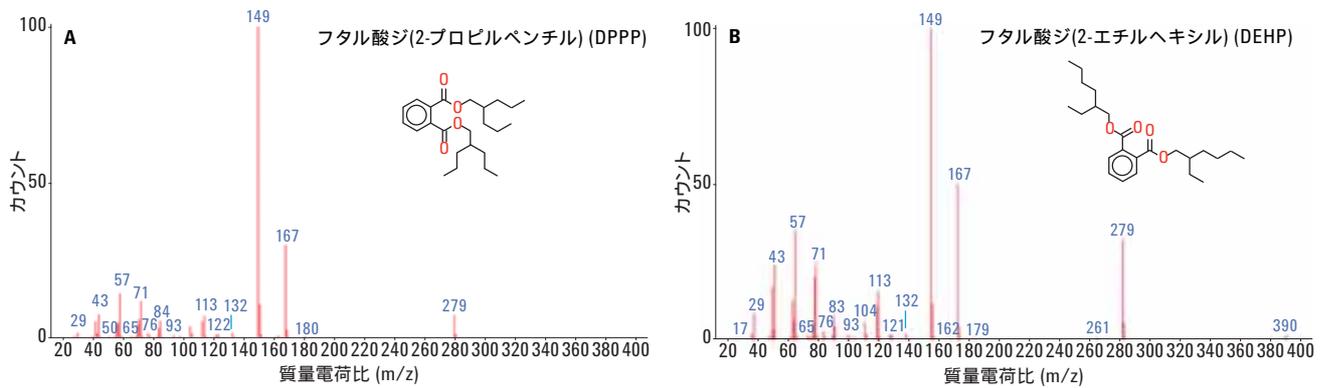


図5. SIM イオン強度比較のための DPPP および DEHP の参照質量スペクトル

結論

ヘッドスペースサンプリング法と大容量液体注入法を相補的に用いることにより、医薬品中の可塑剤浸出物を幅広く同定することができます。今回の調査では、脂肪酸系可塑剤を同定するためにヘッドスペース GC/MS を使用しました。また、フタル酸系可塑剤の定性には、溶媒抽出と ALS GC/MS 分析を使用しました。高温ヘッドスペース法と液体サンプリング法を用いた2方向からのアプローチにより、浸出物および抽出物について非常に多くの情報が得られます。これらのメソッドは、あらゆるリスク分類の液剤製品の分析に応用できます。

参考文献

1. T. D. Lickly, C. D. Bell, K. M. Lehr. "The Migration of Irganox 1010 Antioxidant from High-Density Polyethylene and Polypropylene into a Series of Potential Fatty-Food Simulants" *Food Addit. Contam.* **7**, 805–814 (1990).
2. R. G. Raj, B. V. Kokta. "Reinforcing High Density Polyethylene with Cellulosic Fibers. I: The Effect of Additives on Fiber Dispersion and Mechanical Properties" *Polym. Eng. Sci.* **31**, 1358–1362 (1991).
3. P. C. Srinivasa, M. N. Ramesh. "Tharanathan, R. N. Effect of Plasticizers and Fatty Acids on Mechanical and Permeability Characteristics of Chitosan Films" *Food Hydrocoll.* **21**, 1113–1122 (2007).
4. C. L. Yang, et al. "GC-MS Studies on the Contaminants in Paper-Plastic Food Packaging Materials" *Adv. Mater. Res.* **380**, 282–285 (2011).
5. A. Guart, et al. "Migration of Plasticizers Phthalates, Bisphenol A and Alkylphenols from Plastic Containers and Evaluation of Risk" *Food Addit. Contam. Part Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* **28**, 676–685 (2011).
6. E. Hagberg, et al. "Processes for Making High Purity Renewable Source-Based Plasticizers and Products Made Therefrom" US8703849 B2, April 22 (2014).
7. L. R. Barron, P. C. Wang. "Sealant and Coating Composition" US4507443 A, March 26 (1985).
8. J. C. West. "Rapid Preparation of Methyl Esters from Lipids, Alkyd Paint Resins, Polyester Resins, and Ester Plasticizers" *Anal. Chem.* **47**, 1708–1709 (1975).
9. J. E. Koroly, W. D. Niederhauser. "Process for the Epoxidation of Esters of Oleic and Linoleic Acids" US2485160 A, October 18 (1949).
10. P. N. Son, J. T. Lai. "Ultraviolet Resistance, Polymers" US4692487 A, September 8 (1987).
11. A. L. D. Róz, et al. "The Effect of Plasticizers on Thermoplastic Starch Compositions Obtained by Melt Processing" *Carbohydr. Polym.* **63**, 417–424 (2006).
12. L. B. Brandenburger, B. Sickelsteel, M. J. Owens. "Latex Polymer and a Coalescent Which Can Also Be a Solvent or a Plasticizer, Dispersible in the Coatings; a Compound, Modified Polycaprolactone, or Modified Polyethers, or Copolymers; Stability, Compatibility, Film Forming; Paints" US6762230 B2, July 13 (2004).
13. W. H. Scepanski. "Solid Cast Fabric Softening Compositions for Application in a Washing Machine" US6110886 A, August 29 (2000).
14. H. M. Lai, G. W. Padua, L. S. Wei. "Properties and Microstructure of Zein Sheets Plasticized with Palmitic and Stearic Acids" *Cereal Chem. J.* **74**, 83–90 (1997).
15. C. Nerin, et al. "Analytical Methods for the Screening of Potential Volatile Migrants from Acrylic-Base Adhesives Used in Food-Contact Materials" *Food Addit. Contam. Part A* **26**, 1592–1601 (2009).
16. G. S. Park, M. Saleem. "Diffusion of Additives and Plasticizers in Poly(vinyl Chloride) — v. Diffusion of N-Hexadecane and Ddt in Various Poly(vinyl Chloride)/dialkylphthalate Compositions" *J. Membr. Sci.* **18**, 177–185 (1984).
17. H. G. Wahl, et al. "Identification of Plasticizers in Medical Products by a Combined Direct Thermodesorption-cooled Injection System and Gas Chromatography-mass Spectrometry" *J. Chromatogr. A* **847**, 1–7 (1999).
18. K. Xu, et al. "A Comparative Study on the Inhibitory Ability of Various Wood-Based Composites against Harmful Biological Species" *BioResources* **8**, 5749–5760 (2013).
19. M. Pommet, et al. "Intrinsic Influence of Various Plasticizers on Functional Properties and Reactivity of Wheat Gluten Thermoplastic Materials" *J. Cereal Sci.* **42**, 81–91 (2005).

詳細情報

これらのデータは一般的な結果を示したものです。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

5991-5632JAJP



Agilent Technologies