

IV バッグの浸出物／抽出物の分析

加熱脱着 GC/MS と高分解能 Q-TOF/MS による
直接加熱抽出およびスターバー抽出サンプルの分析

アプリケーションノート

医薬品

著者

Andreas Hoffmann, Thomas Albinus Gerstel GmbH &
Co. KG,
Eberhard-Gerstel-Platz 1,
D-45473 Mülheim an der Ruhr, Germany

Elizabeth Almasi,
Agilent Technologies, Inc.
5301 Stevens Creek Boulevard,
Santa Clara, CA 95051, USA

Kurt Thaxton
Gerstel, Inc.
701 Digital Dr. Suite J,
Linthicum, MD 21090, USA

概要

医薬品の安全性を確保するためには、医薬品自体またはその包装材に由来する有害の可能性のある汚染物質をモニタリングすることが必要です。このアプリケーションノートでは、IV (点滴静注) バッグの抽出物を直接加熱脱着/加熱抽出し、ユニットマス分解能 GC/MS システムを用いて分析しました。また、同一種類の IV バッグに保管した水溶液からスターバー抽出により抽出した浸出化合物を GC/MS で測定し、抽出物の結果と比較しました。さらに、ユニットマス分解能 MSD システムによる結果と市販ライブラリ検索から同定した一部の分析対象物について、高分解能 GC/Q-TOF 質量分析計を用いて、その同定が正しいことを確認、または誤っていることを証明しました。



Agilent Technologies

はじめに

医薬品を低コストで効率的に輸送および保管するために用いられている包装材または包装システムには、不要な化学物質が含まれている可能性があります。また、これらの化学物質が医薬品自体と接触することで、医薬品が変化してしまうおそれがあります。包装材としての適性を満たすためには、患者のもとに届くまで医薬品の効能、安全性、および品質を確保するものでなければなりません。

「浸出物」とは、通常の保管または使用条件下で包装材から医薬品へ、また患者と直接接触する場合には患者体内へと移動する有機および無機成分です。

一方、「抽出物」とは、包装材から製剤または患者への化合物成分の移動を促進する高温などの過酷なラボ条件下にさらすことで、包装材から取り出される化合物です。

通常、浸出物は、抽出物の一部であるか、または抽出物由来の化合物です。

包装材の「浸出物/抽出物」と呼ばれる化合物の評価、規制ガイダンス、および安全スレッシュホールドが、アメリカ食品医薬品局 (FDA)[1]、Product Quality Research Institute (PQRI)、米国薬局方 (USP 1663 およ

び USP 1664) [2]、および国際標準化機構 (ISO 10993) により規定されています。例えば、USP 1664 では、吸入用のエアロゾル剤およびスプレー剤、注射液剤および注射可能な懸濁製剤、吸入および点眼用の液剤、および経皮用の軟膏およびパッチの包装材は、最高の懸念およびリスクレベルに位置付けられています。こういった状況を背景に、浸出物/抽出物の厳密な定性および低濃度の定量を行う必要性が生じています。

IV バッグは、バッグから患者の静脈へと液剤が直接注入されることからリスクは高くなります。そのため、IV バッグとその構成部品に含まれる化合物 (抽出物) およびバッグ内の水溶液の成分 (浸出物) を対象とした総合的な分析が重要となっています。

抽出または浸出した化学物質 (浸出物は一般に水性マトリックス中) の同定、また場合によって ppb 未満の濃度の検出要件を満たすために、独自のサンプル前処理 [3、4] と検出アプローチを用いました。これについては、「実験方法」の項で説明します。一般に、検出される浸出物または抽出物の濃度には大きな開きがあるため (10~100 倍以上)、正確な結果を得るためには、キャリアオーバーを防ぐことがきわめて重要です。今回用いたシステムでは、非常に高濃度のサンプルを検出した後でも、サンプル前処理および機器分析の両方において、適正なブランク状態が実現されました。

表 1. 改訂版 FDA/CDER/CBER における浸出物の考察に対するリスクベースアプローチ^a、USP 1664 [1]

医薬品の一般分類にもとづく包装材に対する懸念の例

投与経路に伴う懸念の度合い	包装材に含まれる化合物と剤形との相互作用の可能性		
	高	中	低
最高	吸入用のエアロゾル剤およびスプレー剤	注射液剤および注射可能な懸濁製剤、吸入用液剤	無菌粉剤および注射粉剤、吸入粉剤
高	経皮用の軟膏およびパッチ	点眼用の液剤および懸濁液剤、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製剤、外用および経舌用のエアロゾル剤、経口用の液剤および懸濁製剤	—	経口用の錠剤およびカプセル剤 (硬および軟ゼラチン)、外用粉剤、経口用粉剤

^aこの表は、規制機関によるさまざまな剤形の浸出物に対する一般的な懸念の度合いをわかりやすくまとめたものです。「低リスク」の剤形 (経口用錠剤など) であっても、それが浸出物のリスクがないことを示すものではありません。

実験方法

材料

容量 250 mL の空の滅菌済み IV バッグは、顧客から提供されたものを使用しました。このバッグはポリプロピレン製ですが、一部の構成部品 (バルブ、チューブ) には DEHP 可塑性 PVC が含まれています。

サンプリング/サンプル前処理

測定のために、2 種類の単純で簡単なサンプリングおよびサンプル濃縮手法を実施しました。

抽出物

バッグおよびその構成部品に含まれる化合物を分析するために、直接加熱脱着をさまざまな温度で適用しました。

IV バッグの図 1 に示した部分からサンプル小片 (3~15 mg) を採取しました。これらの小片を、空のプレコンディショニング済み TDU (加熱脱着ユニット) チューブに入れ、温度 80、140、200 °C で直接加熱抽出を行いました。このプロセスでは、揮発した分析対象物をキャリアガスでパージし、予冷した PTV (Programmable Temperature Vaporization) 注入口へと送り、抽出した化合物を注入口内で濃縮して、次の GC/MS 分析に使用しました。

バッグサンプル 印字付きのバッグサンプル



図 1. IV バッグのサンプリング位置

浸出物

IV バッグ内の水溶液に含まれる浸出物の濃度を濃縮する為に、スターバー (Twister) 抽出 (SBSE) 法によるサンプリングを実施しました。

SBSE 法は、水溶性サンプル中の溶質を濃縮することのできる、溶媒を用いないサンプル抽出法で、1999 年に Baltussen 他により発表されました [5]。サンプル前処理が最小限で済み、水溶性サンプルから分析対象物を抽出するために一般的に使用される有機溶媒によるサンプル汚染が生じません。また、分析対象物がスターバーの PDMS (ポリジメチルシロキサン) コーティングに濃縮されるため、抽出物の大容量注入などの濃縮手順がさらに必要になることもありません。

250 mL の脱イオン水を空の IV バッグに入れて 40 °C で 48 時間保管し、化合物を浸出させました。その後、バッグ内の水を 10 mL 採取して空のバイアルに移し、バイアルに Twister スターバー (24 µL PDMS) を加えてふたをしました。Twister により室温で 60 分間攪拌し、サンプルを抽出しました。スターバーを取り出し、ボトル水で洗浄して水気を振り払い、分析のためコンディショニング済み加熱脱着チューブに入れました。その後、Twister を 240 °C で脱着処理しました。

以降の分析は、抽出物および浸出物の測定に用いられる一般的な方法で実施しました。

使用機器

分析には、Agilent 7890B GC および Agilent 5977A MSD で構成されるシステムに Gerstel PTV 注入口 (CIS 4)、TDU、および多機能サンプリング装置 (MPS) を装着して使用しました。

SBSE 実験には、24 µL の PDMS でコーティングされた Gerstel 社製 Twister スターバーを使用しました。Twister からの脱着後、上記の GC/MS システムを用いて分析を実施しました。

確認のための同定分析には、Agilent 7890B GC と Agilent 7200 Q-TOF を組み合わせたシステムに Gerstel 社製 PTV 注入口 (CIS 4)、TDU、および MPS オートサンプリング装置を装着して使用しました。

GC/MS 分析

抽出物の加熱脱着

Gerstel 社製 TDU

チューブタイプ	空 (3~15 mg のサンプルに対応)
ニューマティクスモード	スプリットレス
サンプルモード	サンプル除去
温度	30 °C、60 °C/min で 80 °C/140 °C/200 °C に加熱 (10 分)
トランスファーゾーン 温度	280 °C

Gerstel 社製 CIS 4 PTV 注入口

液体窒素冷却	
ライナタイプ	不活性化ガラスウール充填
キャリアガス	ヘリウム
ニューマティクスモード	溶媒ベント
ベント流量	50 mL/min
ベント圧力	0.1 分まで 49 kPa
スプリット流量	0.01 分で 30 mL/min
温度	-150 °C (0.1 分)、16 °C/sec で 150 °C に加熱、 12 °C/sec で 280 °C に加熱 (3 分)

Agilent 7890B GC

カラム	Agilent HP-5ms、30 m × 0.25 mm、0.25 μm
カラム流量	He、1.0 mL/min、定流量
温度	40 °C (1 分)、10 °C/min で 200 °C に加熱、20 °C/min で 280 °C に加熱 (5 分)

Agilent 5977A MSD

トランスファーライン	280 °C
MS イオン源	230 °C
MS 四重極	150 °C
スキャン範囲	19~350 m/z、1.14 スキャン/sec
スレッシュホールド	40

水性模擬サンプル中の浸出物のスターバー抽出 (SBSE)

Gerstel 社製 TDU

チューブタイプ	空 (Twister)
温度	30 °C、60 °C/min で 240 °C に加熱 (5 分)

Gerstel 社製 CIS 4 PTV 注入口

スプリット流量	1.1 分で 30 mL/min
---------	------------------

Agilent 7890B GC、条件は上記と同じ

Agilent 7200 Q-TOF

MS イオン源	230 °C
イオン化エネルギー	70 eV
スキャン	29-350 m/z
取り込みレート	10 スペクトル/秒
チューンモード	4 GHz (高分解能)

結果と考察

IV バッグに含まれる化合物の直接加熱脱着 - 抽出物

固体材料の高温による加熱抽出を用いると、揮発性および半揮発性化合物種をその極性に関わらず検出することができます。この手法は、操作が簡単で効率に優れ、モビリティの比較的高い、最も関連性の高い化合物が網羅されるため、迅速かつ有意義な抽出物調査が可能です。抽出物の分析においては、これが、分析対象物の抽出率がそのモビリティより溶媒の極性に左右される溶媒抽出では得られない大きな利点となります [6]。

この手順により、サンプル前処理が最小限で済みます。また、溶媒によってサンプルが汚染されることもありません。

透明バッグサンプルの抽出は、80 °C および 200 °C で行い、その結果を、印字部分のバッグサンプルのものと比較しました。

80 °C での加熱抽出で同定された化合物には、シクロヘキサノンが含まれていました (表 2)。これは、PVC (ポリ塩化ビニル) の製造過程で溶媒として一般に使用されている化合物です。血液を体外で循環させる医療処置で使用されるプラスチック製チューブに関する最近の研究では、この化合物と、心機能の低下、浮腫、味覚消失、および短期記憶喪失との関連性が示唆されています [7]。

世界中で製造されている 2-エチルヘキサノールのほぼすべてが、そのジエステルであるフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) に変換され、可塑剤として使用されています。一般に、どちらの化合物も、この IV バッグの原材料であるポリプロピレンの製造には関与していません。

図 2 の結果より、抽出温度を 200 °C に上昇させた場合のクロマトグラム (赤) から、予測したとおり半揮発性化合物の回収率が高まっただけでなく、揮発性化合物 (シクロヘキサノンより前に 0~8 分で抽出されている化合物) の回収率も増加していることがわかります。これらの化合物 (アセトアルデヒド、アセトン、tert-ブタノール、ヘキサノン、メチルイソブチルケトン (MIBK)、トルエン、ヘキサノール、スチレン、シクロヘキサノンなど、主に残留溶媒) は、高温で抽出した場合のみ材料から溶離しているのは明らかです。

バッグの印字部分から採取したサンプルでは、さらに 3 種類のインク由来化合物が検出されました (図 3)。この種の分析を行うことで、検出された汚染物質の汚染源を突き止めることができます。

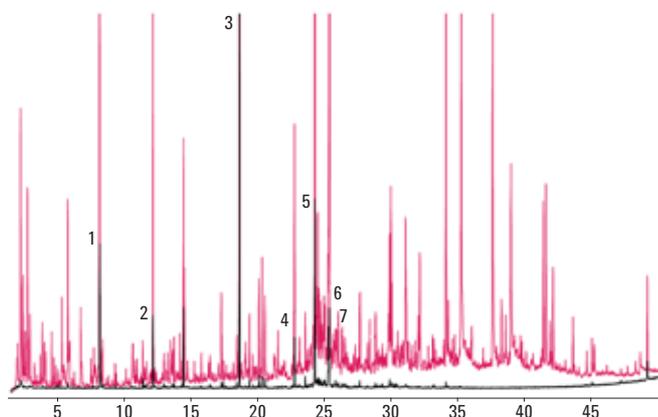


図 2. 16.3 mg の IV バッグ材料を 80 °C (黒) および 200 °C (赤) で加熱抽出し、スプリット比 1:30 で分析したクロマトグラムの重ね表示

表 2. 80 °C での加熱抽出により同定された化合物

番号	化合物	考えられる汚染源
1	シクロヘキサノン	残留溶媒
2	2-エチルヘキサノール	DEHP の分解生成物、中間生成物
3	1,3-ジ- <i>tert</i> -ブチルベンゼン	酸化防止剤の分解生成物
4	ジフェニルエーテル	界面活性剤および高温潤滑剤の製造過程で生じた中間生成物
5	2,6-ジ- <i>tert</i> -ブチル- <i>p</i> -ベンゾキノン	BHT の分解生成物、中間生成物
6	ブチルヒドロキシトルエン (BHT)	酸化防止剤
7	2,4-ジ- <i>tert</i> -ブチルフェノール	酸化防止剤の分解生成物

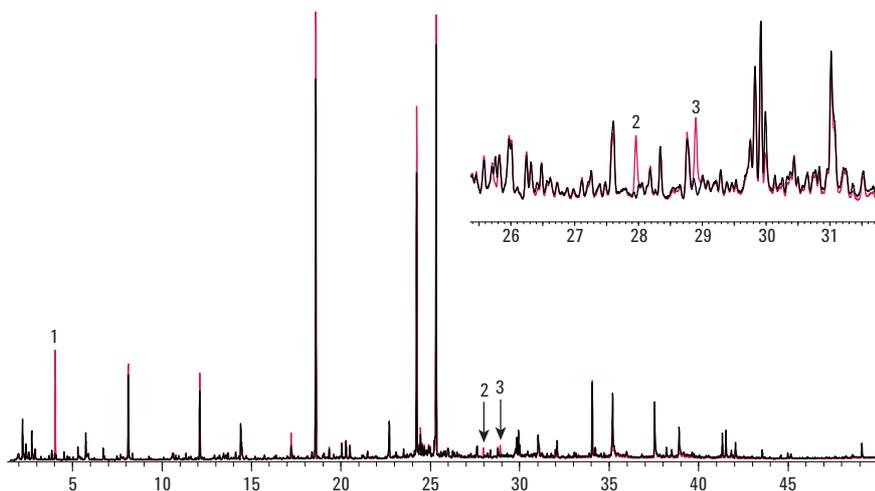


図 3. 15.1 mg の IV バッグ材料 (黒) および 15.4 mg の印字付きの IV バッグ材料 (赤) を 200 °C で加熱抽出し、スプリット比 1:30 で分析したクロマトグラムの重ね表示

表 3. 印字部分のバッグサンプルで同定された追加の化合物

番号	化合物	考えられる汚染源
1	メタクリル酸メチル	中間生成物 (印字由来)
2	<i>o</i> -トルエンスルホンアミド	可塑剤、添加剤 (印字由来)
3	<i>p</i> -トルエンスルホンアミド	可塑剤、添加剤 (印字由来)

追加で検出されたピークは、塗料およびラッカーの製造に使用される化学物質であるメタクリル酸メチルと、*o*-および *p*-トルエンスルホンアミドとして同定されました (表 3)。後者の化学物質は、コーティング、塗料、および印刷用インクで可塑剤として広く使用されています。また、付着力を高める作用もあり、熱安定性に優れています。これらの化合物は、DNA の損傷原因となる可能性があり (遺伝毒性不純物)、深刻な懸念が持たれているため、超低濃度 (ppb) であっても検出する必要があります。

チューブとバルブのクロマトグラフィーフィンガープリントは非常に似ており、同じポリマー (おそらく PVC) に由来していることを示しています。IV チューブは DEHP 含有量が高いため、加熱抽出実験は 140 °C でのみ実施しました。その結果を図 4 および表 4 に示します。

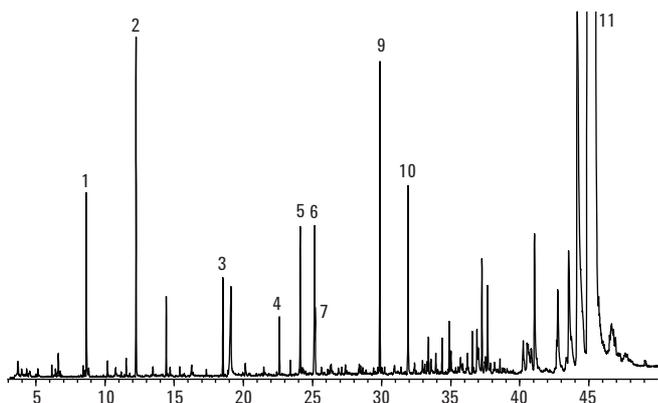


図 4. 3.7 mg の IV チューブ (PVC 製) を 140 °C で加熱抽出し、スプリット比 1:30 で分析した結果

表 4. IV バッグおよびバルブで同定された化合物

番号	化合物	バルブ	バッグ	考えられる汚染源
1	シクロヘキサノン	○	○	残留溶媒
2	2-エチルヘキサノール	○	○	DEHP の分解生成物、中間生成物
3	1,3-ジ- <i>tert</i> -ブチルベンゼン	○	○	酸化防止剤の分解生成物
4	ジフェニルエーテル	○	○	界面活性剤および高温潤滑剤の製造過程で生じた中間生成物
5	2,6-ジ- <i>tert</i> -ブチル- <i>p</i> -ベンゾキノン	○	○	BHT の分解生成物
6	ブチルヒドロキシトルエン (BHT)	○	バルブより 低濃度	酸化防止剤
7	2,4-ジ- <i>tert</i> -ブチルフェノール	○	○	酸化防止剤の分解生成物
8	フタル酸ジエチル (DEP)	○	×	可塑剤
9	安息香酸 2-エチルヘキシル	○	×	可塑剤
10	サリチル酸 2-エチルヘキシル	○	×	UV 安定剤
11	DEHP (フタル酸ジエチルヘキシル)	○	×	可塑剤

シクロヘキサノンおよび 2-エチルヘキサノールの存在がクロマトグラムに現れているのは、当然の結果と言えるでしょう。IV チューブは、大量の DEHP 可塑剤が含まれる PVC 製です。PVC 製品では、残留溶媒としてシクロヘキサノンが検出されることがよくあります。また、2-エチルヘキサノールは、DEHP の製造過程で生じる中間生成物です。

これらの結果と IV バッグ材料の分析結果の比較から、チューブまたはプラスチック製バルブ由来の化合物がバッグ材料に移動し、バッグを汚染したと結論付けることができます。

高濃度の抽出物が含まれるサンプルの分析後もシステムの完全性を維持

図 5 に示すクロマトグラムには、DEHP 含有量の高い PVC 製の構成部品 (バルブおよびチューブ) を 200 °C で抽出したサンプルなど、高濃度のサンプルの分析後にも、高いサンプル信頼性が維持されていることが示されています。

プラスチック製バルブから採取したサンプルはわずか 2.3 mg と少量であったにもかかわらず、抽出した揮発性物質をスプリット比 1:30 で GC カラムに導入したところ、カラムが DEHP によりオーバーロードし、ピークが約 45 分から 10 分間以上にわたって広がりました。このことから、適切な直接抽出実験を行うためには、前提条件として、分析の終了時に次のサンプルの分析準備として再生される、不活性なサンプル流路が不可欠であると言えます。この条件を整えることで、非常に高濃度のサンプルを分析する場合も、サンプル間でのキャリアオーバーを解消し、分析結果の信頼性低下を防ぐことができます。図 5 は、オーバーロードしたクロマトグラム (抽出温度 200 °C) と、その直後に空のサンプルチューブを使用し、同じ機器条件で実施したブランクのクロマトグラムを重ね合わせたものです。

TDU GC/MS システムは、きわめて高い信頼性を示し、非常に高濃度のサンプルを分析した直後でも、実質的にキャリアオーバーは生じていません。

GC/MS 分析 - 水性模擬サンプルのスターバー抽出 (SBSE)

「サンプル前処理」の項で説明した浸出物のシミュレーション実験で調製した水サンプル 10 mL に対し、Twister を用いた SBSE を実施しました。それと並行して、10 mL のブランク水サンプルを Twister で抽出し、加熱脱着 GC/MS 分析を実施しました。ブランクのクロマトグラムには、Twister スターバーの PDMS コーティング由来のシロキサン系のピークが数個現れましたが、それ以外に有機化合物の大きなピークはありませんでした。図 6 のクロマトグラムでは、シロキサンにアスタリスク (*) を付けています。

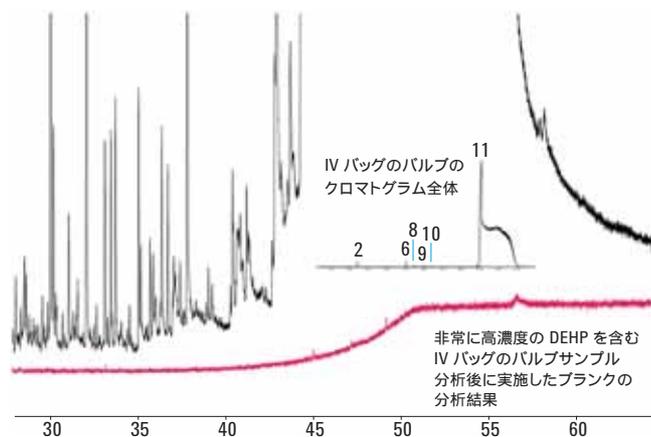


図 5. 2.3 mg のプラスチック製 IV バルブ (PVC 製) を 200 °C で加熱抽出後、スプリット比 1:30 で分析したクロマトグラム (黒) と、その直後に同じ条件でブランクを分析したクロマトグラム (赤) の重ね表示

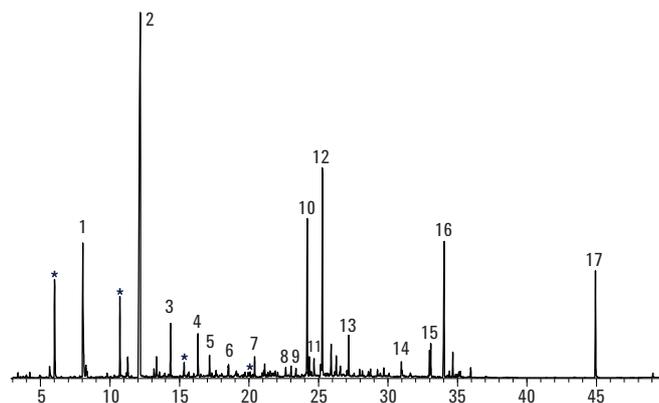


図 6. IV バッグに 40 °C で 48 時間保管した脱イオン水サンプル 250 mL から 10 mL を採取し、スターバー抽出後にスプリットレス注入法により分析した結果

番号 化合物

1	シクロヘキサノン
2	2-エチルヘキサノール
3	ノナナール
4	ノナノール
5	2- <i>tert</i> -ブチル-1,4-ベンゾキノ
6	1,3- <i>ジ</i> - <i>tert</i> -ブチルベンゼン
7	アセチルメチルチオフェン (?)
8	ジフェニルエーテル
9	1,1-ジメチルエチル-4-メトキシフェノール (BHA)
10	2,6- <i>ジ</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>p</i> -ベンゾキノ
11	BHT
12	2,4- <i>ジ</i> - <i>tert</i> -ブチルフェノール
13	フタル酸ジエチル
14	3,5- <i>ジ</i> - <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド
15	フタル酸イソブチル
16	7,9- <i>ジ</i> - <i>tert</i> -ブチル-1-オキサスピロ-[4.5]デカ-6,9-ジエン-2,8-ジオン
17	DEHP

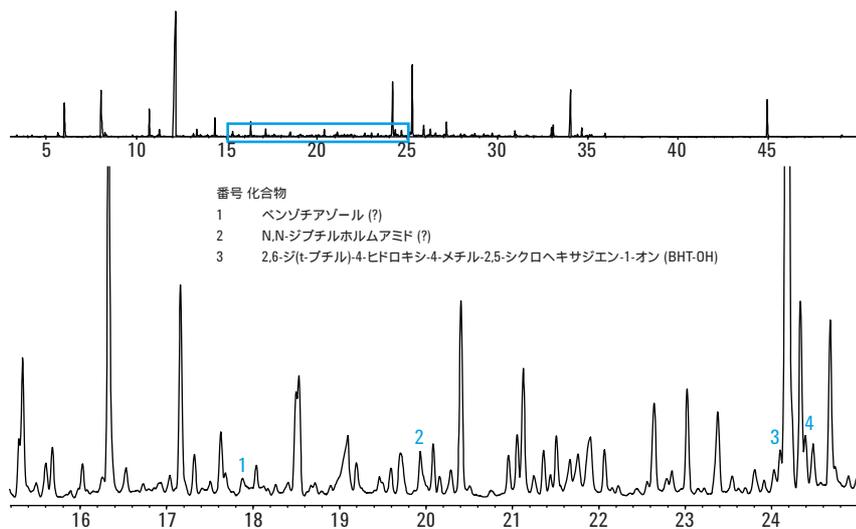


図 7. IV バッグに 40 °C で 48 時間保管した脱イオン水サンプル 250 mL から 10 mL を採取し、スターバー抽出後にスプリットレス注入法により分析した結果 (15~25 分の範囲を拡大)

SBSE 法を用いることで、前述の包装材の加熱抽出実験でも検出された数個の化合物を同定できました。これらの一部の化合物が水性模擬サンプルに浸出していたのは明らかです。また、おそらく非常に低濃度であったために抽出物として検出されなかった化合物が新たに検出されました (図 7)。

Agilent 7200 Q-TOF 質量分析計を使用して、さらに一部の微量化合物 (ベンゾチアゾールおよび N,N-ジブチルホルムアミド) を分析しました。これらの化合物は、MSD の結果から暫定的に同定されていたも

ので、そのすべてが主質量 m/z 125 および 140 の化合物グループです。Wiley 6 および NIST 14 を参照したかぎりでは、これらの化合物は、硫黄を含む化合物であると考えられます。

図 8 は、確認のために実施したベンゾチアゾール (リテンションタイム 17.2 分) の Q-TOF 分析結果と、相応した化学式です。精密質量スペクトルでは、N,N-ジブチルホルムアミドの存在は確認されませんでした。

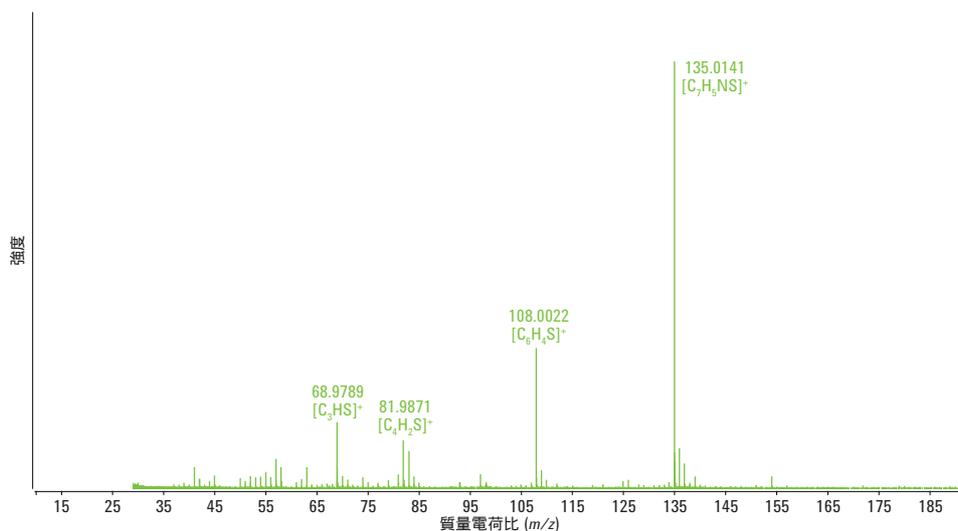


図 8. IV バッグに 40 °C で 48 時間保管した脱イオン水サンプル 250 mL から 10 mL を採取し、スターバー抽出後にスプリットレス注入法により分析した結果。Q-TOF システムでの分析により、ベンゾチアゾールの存在が確認されました (質量誤差: -0.4 mDa = 2.8 ppm)。

シングル四重極ライブラリ (Wiley 6 および NIST 14) には、特に m/z 125 および 140 のピークグループについて納得できる結果が示されていません。どちらのライブラリでも、これらの化合物が、アセチルメチルチオフェンなど、硫黄原子を含む化合物である可能性が示されました。Q-ToF による精密質量の測定後、分子に硫黄が含まれている可能性が排除されました (図 9)。これにより、分析対象物が硫黄を含む

ことの示唆は、精密質量分析により誤りであることが明らかになりました。未知の類似化合物を明確に同定するには、さらに化学イオン化および MS/MS 測定を用いた分析が必要でしょう。

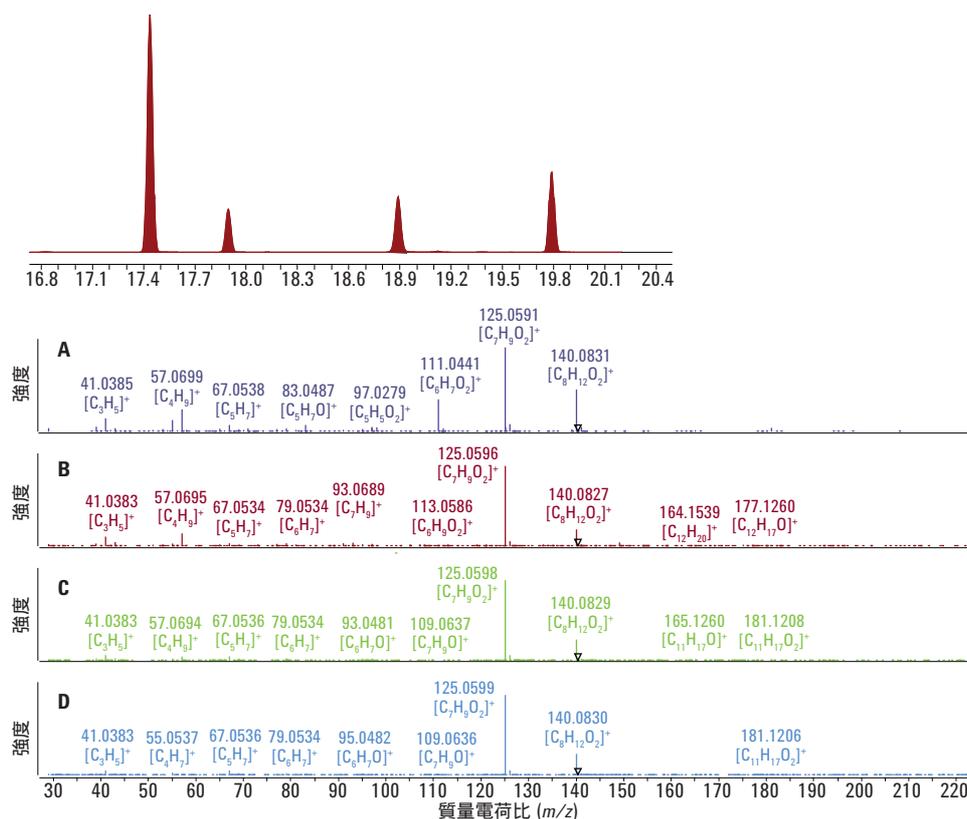


表 5 に、スターバー抽出法により検出された化合物と、抽出源の IV バッグ構成部品および考えられる汚染源を示します。

表 5. IV バッグで保管した水サンプル中でスターバー抽出により同定された化合物と、抽出源の IV バッグ構成部品およびその汚染源

番号	化合物	主な抽出源	考えられる汚染源
1	シクロヘキサノン	IV チューブ	残留溶媒
2	2-エチルヘキサノール	プラスチック製バルブ	DEHP の分解生成物、中間生成物
3	アセトフェノン	IV バッグ	残留溶媒
4	ノナナール		
5	ノナノール		
6	2- <i>tert</i> -ブチル-1,4-ベンゾキノン	IV バッグ	BHT の分解生成物
7	ベンゾチアゾール		加硫剤
8	1,3-ジ- <i>tert</i> -ブチルベンゼン	IV バッグ	酸化防止剤の分解生成物
9	ジフェニルエーテル		表面活性剤および高温潤滑剤の製造過程で生じた中間生成物
10	1,1-ジメチルエチル-4-メトキシフェノール (ブチルヒドロキシアニソール、BHA)	IV バッグ	酸化防止剤
11	2,6-ジ (<i>tert</i> -ブチル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2,5-シクロヘキサジエン-1-オン (BHT-OH)	IV バッグ	BHT の分解生成物
11	2,6-ジ- <i>tert</i> -ブチル- <i>p</i> -ベンゾキノン	IV バッグ	BHT の分解生成物
13	2,5-ジ- <i>tert</i> -ブチル-1,4-ベンゾキノン (BHT-キノン)	IV バッグ	BHT の分解生成物
14	ブチルヒドロキシトルエン (BHT)	プラスチック製バルブ	酸化防止剤
15	2,4-ジ- <i>tert</i> -ブチルフェノール	IV バッグ	酸化防止剤の分解生成物
16	<i>tert</i> -ブチルヒドロキノン	IV バッグ	酸化防止剤
17	フタル酸ジエチル	プラスチック製バルブ	可塑剤
18	ベンゾフェノン		UV 安定剤
19	安息香酸 2-エチルヘキシル	プラスチック製バルブ、IV チューブ	可塑剤
20	1,4-ジ- <i>tert</i> -ブチルヒドロキノン	IV バッグ	酸化防止剤
21	3,5-ジ- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド	IV バッグ	BHT の分解生成物
22	3,5-ジ- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシアセトフェノン	IV バッグ	BHT の分解生成物
23	フタル酸イソブチル	IV バッグ	
24	7,9-ジ- <i>tert</i> -ブチル-1-オキサスピロ-[4.5]デカ-6,9-ジエン-2,8-ジオン	IV バッグ	2,4-ジ- <i>tert</i> -ブチルフェノールの分解生成物
25	DEHP	プラスチック製バルブ、IV チューブ	可塑剤

結論

このアプリケーションノートでは、包装材料に含まれる化合物の加熱脱着と水性模擬サンプルの Twister 抽出による分析を実施しました。これら方法でサンプル前処理を行うことで、今後の浸出物に関する実験のための包括的なターゲットリストを簡単かつ効率的に作成することができます。加熱脱着をインラインバルブまたはトランスファラインのない状態で実施することにより、極度にカラム負荷の高いサンプルであっても、高濃度の SVOC (半揮発性有機化合物) をきわめて低いキャリーオーバーで GC/MS へ導入することができます。このアプローチが、包装材料で検出された抽出物の発生源を突き止めるうえで非常に有効であることがわかりました。

また、場合によっては、GC/Q-TOF MS が備える高い分離能と精密質量の測定能力が、ターゲット抽出物の同定の確認および排除のどちらにおいても必要なことが実証されました。今回紹介したのは、Twister で抽出した微量濃度の幅広い化学種が含まれるクロマトグラムのほんの一例です。Q-TOF は、微量濃度の分析対象物を確実に確認することのできる強力なツールであり、明確な同定にさらなる調査を必要とする場合に威力を発揮します。また、簡便さ、堅牢性、および効率性をすべて備えた加熱脱着サンプル導入システムと併用することにより、Q-TOF の可能性をさらに広げることができます。

ここに掲載したデータは、概念をわかりやすく説明することを目的としており、必ずしも完全なものではありません。最新技術を活用する場合は、ここに紹介した例よりも厳密な作業を行うこととなります。また、FDA ガイドラインに基づき、より多くの繰り返し分析を実施し、抽出物の定量的または半定量的評価を実施する必要があります。

参考文献

1. FDA. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Rockville, MD: FDA; 1999.
2. USP 1664. Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging Delivery Systems. Rockville, MD; 2013.
3. Jiun-Tang Huang, *et al.* Method Development and Validation for the Determination of 2,4,6-Tribromoanisole, 2,4,6-Tribromophenol, 2,4,6-Trichloroanisole, and 2,4,6-Trichlorophenol in Various Drug Products using Stir Bar Sorptive Extraction and Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Detection, *J. Chromatog. A* (2012).
4. B. L. Armstrong, *et al.* Stir Bar Sorptive Extraction Combined with GC-MS/MS for Determination of Low Level Leachable Components from Implantable Medical Devices. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **74**, 162-70 (02/2013).
5. E. Baltussen, *et al.* Stir Bar Sorptive Extraction (SBSE), a Novel Extraction Technique for Aqueous Samples: Theory and Principle, *Journal of Microcolumn Separations* **11**, 737-747 (1999).
6. C. Zweiben, A. J. Shaw, Use of Thermal Desorption GC-MS to Characterize Packaging Materials for Potential Extractables, *J. of Pharma. Sci. and Technol.* **63**, No. 4, (July-August 2009).
7. C. S. Thompson-Torgerson, *et al.* Cyclohexanone Contamination from Extracorporeal Circuits Impairs Cardiovascular Function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **296**(6), H1926-32 (Jun 2009).

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.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 the Japan,

September 16, 2016

5991-6348JAJP



Agilent Technologies