

Application News

No. M297A

GC/MS

加熱脱着-GCMS™を用いた医薬品包装資材からの溶出物のスクリーニング分析

医薬品包装資材および医薬品からの溶出物・浸出物 (Extractables and Leachables, E&L) は、医薬品の効能、品質、安全性に影響を与える可能性があるため、関係当局にとって最大の関心事項です¹⁾。溶出物は、溶剤中および/または加熱時といった一定条件下で医薬品包装資材から溶出する可能性がある混合物として定義されています。一方、浸出物は、通常の保存条件下で医薬品包装資材から薬剤へ浸み出した混合物です。実際にはすべての浸出物が溶出物になるとは限りませんが、理論上、浸出物は溶出物の一部に含まれます (図1)²⁾。

E&L への取り組みや評価に関する多くの規制ガイダンス文書が作成されていますが、E&L 評価方法の詳細はまだ検討・開発中です。本報では、加熱脱着ガスクロマトグラフ質量分析計 (TD-GCMS) による点眼薬の容器からの溶出物のスクリーニング分析を行いました。また、本結果を液体注入-GCMS で測定した点眼薬中の浸出物の分析結果と比較しました。

C. Lathy*¹, E. Ting*¹, D. Handique*², Y. Kumar*³, Y. Kudo*⁴

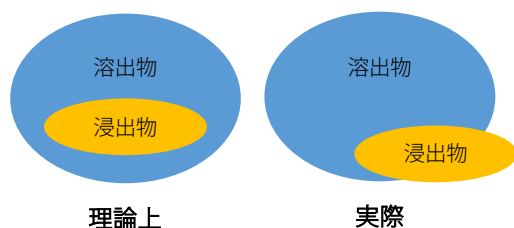


図1 溶出物と浸出物の関係²⁾

■ 実験

分析条件

溶出物の分析には加熱脱着装置 TD-30 を接続したガスクロマトグラフ質量分析計 GCMS-QP™2020 NX を用いました (図2)。

浸出物分析は同じ GCMS に液体注入用インジェクター/オートサンプラー (AOC-20i/s) を設置して実施しました。各分析条件の詳細は表1および表2に示します。



図2 TD-GCMS システム

表1 溶出物分析条件 (TD-GCMS)

Configuration	
Instrument	GCMS-QP2020 NX
Autosampler	TD-30
Analytical Condition	
GCMS Parameters	
Flow control mode	Linear velocity
Linear velocity	44.4 cm/s
Injection mode	Splitless
Carrier gas	Helium
Column	SH-I-5Sil MS (30 m length, 0.25 mm ID, df=0.25 μm) ^{*1}
Column temp program	50 °C (hold time: 2 min) → 10 °C/min → 320 °C (hold time: 6 min)
Ion source temp	200 °C
Interface temp	250 °C
Acquisition mode	Scan
Event time	0.3 s
m/z range	35-700 amu
TD-30 Parameters	
Tube desorb temp	150 °C (15 min)
Tube desorb flow	120 ml/min
Second trap	Tenax TA
Second trap cooling temp	-20 °C
Second trap desorb temp	250 °C (2 min)
Joint temp	250 °C
Valve temp	250 °C
Transfer line temp	250 °C

*1 P/N : 221-75954-30

表2 浸出物分析条件 (液体注入-GCMS)

Configuration	
Instrument	GCMS-QP2020 NX
Autosampler	AOC-20i/s
Analytical Condition	
GCMS Parameters	
Flow control mode	Linear velocity
Linear velocity	44.4 cm/s
Injection mode	Splitless
Carrier gas	Helium
Column	SH-I-5Sil MS (30 m length, 0.25 mm ID, df=0.25 μm) ^{*1}
Column temp program	50 °C (hold time: 2 min) → 10 °C/min → 310 °C (hold time: 7 min)
Ion source temp	200 °C
Interface temp	250 °C
Acquisition mode	Scan
Event time	0.3 s
m/z range	35~700 amu

*1 P/N : 221-75954-30

*1 Shimadzu (Asia Pacific) Pte Ltd, Singapore

*2 Shimadzu Analytical (India) Pvt Ltd, India

*3 インターンシップ研修プログラム中の南洋理工大学 (シンガポール) の学生

*4 島津製作所

前処理と溶出物分析

本実験では、ボトル、ノズル（どちらも LDPE 製）、キャップ（HDPE 製）で構成された点眼薬のポリマー容器からの溶出物を分析しました。これら 3 つの試料に関しては別々の試験を実施しています。各試料（細かく刻んだもの）を 50 mg ずつ空の TD チューブの中に入れ測定試料としました。なお、分析中に TD チューブから試料が吹き出さないように試料の両側にガラスウールを置きました（図 3）。

分析の流れを図 3 に示します。試料を充填したチューブは、装置内で加熱（150℃）され、試料からの溶出物が放出されます。放出された溶出物は装置内部の二次トラップ管（吸着剤を含有）にて濃縮されます。二次トラップ管を加熱することで、濃縮された溶出物は再度脱離し、GC カラムへ導入されます。

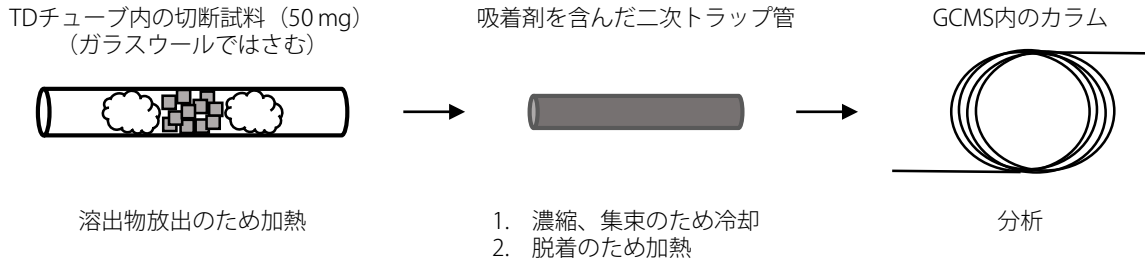


図 3 TD-GCMS による溶出物分析の模式図

■ 結果と考察

溶出物分析結果

溶出物の同定結果を表 3 に示します。各成分は、NIST 17 ライブラリと高分子添加剤ライブラリ（島津製作所）を使用して同定しました。ポリマーに含有される一般的な添加剤である可塑剤が 3 種類（ピーク 9、12、13）検出されました。また、可塑剤以外にも、様々な添加剤（抗酸化剤、潤滑剤、難燃剤など）に由来する成分が検出されました。

また、試料を分析して得られたトータルイオンカレントクロマトグラム (TIC クロマトグラム) を図 4~6 に示します。検出ピークはほとんどが炭化水素類で、これは潤滑剤ワックスの内容物に由来する可能性が考えられます。ボトルとノズルの試料（どちらも LDPE）は類似したクロマトグラム形状を示し、キャップの試料（HDPE）は炭化水素類をより多く含んでいました。

表 3 TD-GCMS による包装資材中の溶出物検出結果 (✓ 検出有、✗ 検出無)

Peak No.	Compound	Possible source	Bottle	Nozzle	Cap
1	Acetone	Residual solvent	✓	✓	✓
2	1,3-dichloropropane		✗	✗	✓
3	2-Ethyl-1-hexanol	Breakdown of plasticizer or antioxidant	✓	✓	✓
4	Nonanal	Breakdown of lubricant or stabilizer	✓	✓	✗
5	2-chlorobenzaldehyde		✓	✓	✓
6	Decamethylcyclopentasiloxane (D5)	Breakdown of resin modifier or lubricant	✓	✓	✓
7	Benzoic acid		✓	✓	✓
8	Naphthalene	Breakdown of fire retardant	✓	✓	✓
9	Diethyl Phthalate (DEP)	Plasticizer	✓	✓	✓
10	2,6-Bis(tert-butyl)-4-ethenylphenol	Breakdown of antioxidant	✓	✓	✓
11	Benzophenone	Breakdown of stabilizer	✓	✓	✓
12	Diisobutyl phthalate (DIBP)	Plasticizer	✓	✓	✓
13	Dibutyl phthalate (DBP)	Plasticizer	✓	✓	✓
14	Methyl stearate	Breakdown of plasticizer	✗	✗	✓

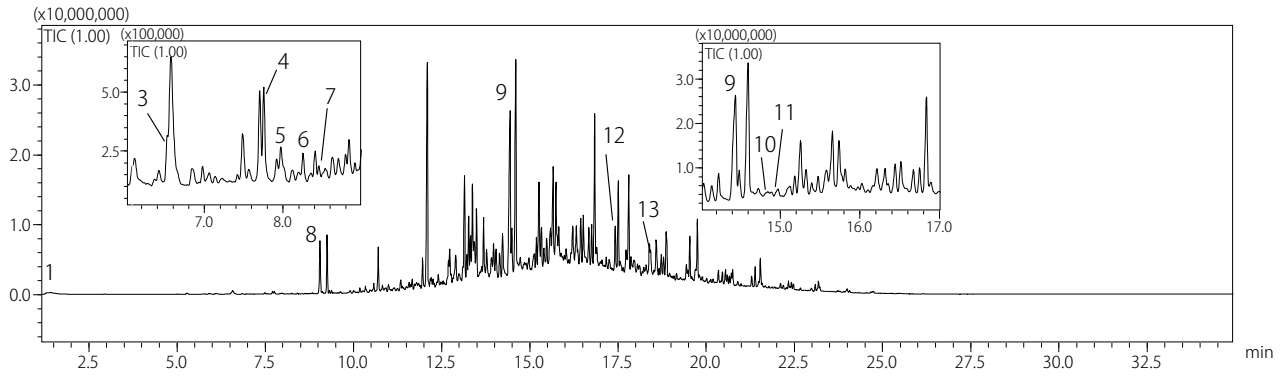


図4 TD-GCMSで点眼薬容器のボトル部分の溶出物を分析して得られたTICクロマトグラム

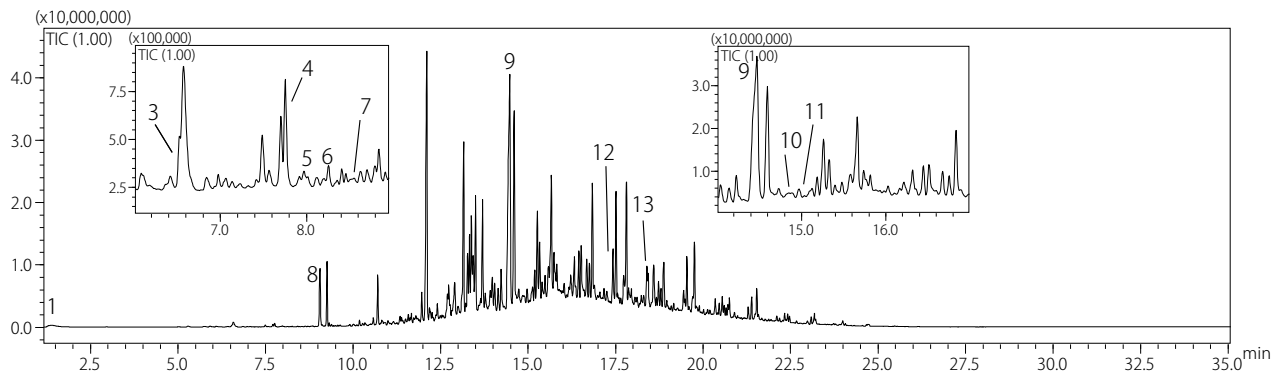


図5 TD-GCMSで点眼薬容器のノズル部分の溶出物を分析して得られたTICクロマトグラム

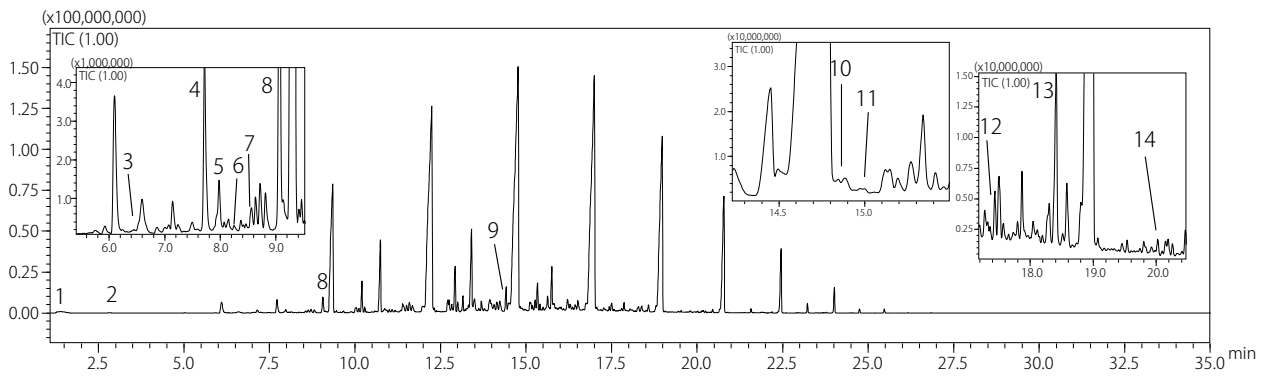


図6 TD-GCMSで点眼薬容器のキャップ部分の溶出物を分析して得られたTICクロマトグラム

浸出物分析結果との比較

前述した溶出物分析結果を点眼薬の浸出物分析結果と比較しました。点眼薬は通常の保管条件下で容器（ボトル、ノズル、キャップを含む）に保存しました。浸出物の分析は試料を液体注入-GCMS を用いて行いました。得られた TIC クロマトグラムを図7に示します。

点眼薬のピークはフタル酸ジエチル（DEP）を除いて主に薬剤そのものの内容物でした。この可塑剤は、前述のTD-GCMS による溶出物分析（表3、ピーク9）でも検出されました。

■ まとめ

加熱脱着-GCMS システムを使用した、高速で簡便な医薬品包装資材からの溶出物スクリーニング分析法を確立しました。この方法は主に点眼薬容器からの溶出物の定性スクリーニングに適しています。3種類の可塑剤および複数のポリマー添加剤に由来する成分が、NIST 17ライブラリと高分子添加剤ライブラリを使用して検出および同定されました。比較として、液体注入-GCMS 法を使用して、容器に収容した点眼薬の浸出物の分析も行いました。見つかった溶出物のうち1成分（DEP）だけが、浸出物分析でも検出されました。

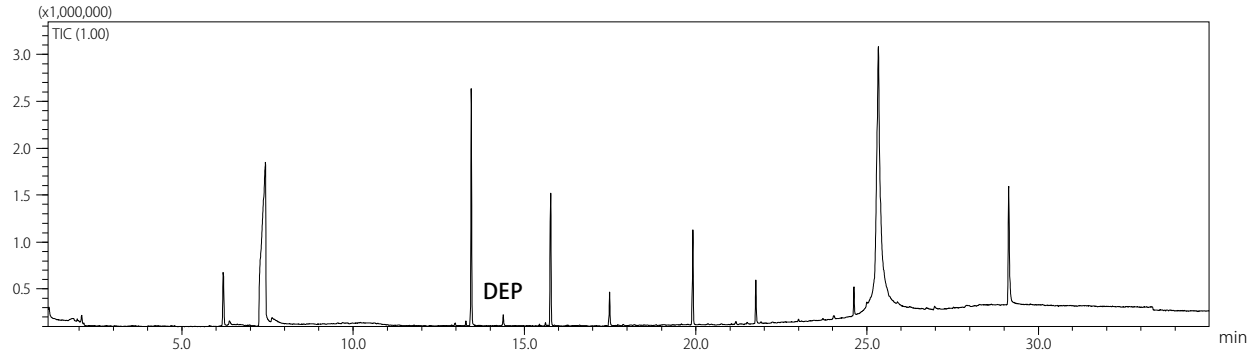


図7 液体注入-GCMS で点眼薬の浸出物を分析して得られた TIC クロマトグラム

参考資料

- 1) Yu, X., Wood, D., Analytical Testing – Extractables and Leachables Testing for Pharmaceutical Products, Pharmaceutical Outsourcing, Nov/Dec 2017.
- 2) Wood A., Extractables and Leachables Analysis of Pharmaceutical Products, <https://www.outsourcing-pharma.com/Headlines/Promotional-Features/Extractables-and-leachables-analysis-of-pharmaceutical-products>

GCMS および GCMS-QP は、株式会社島津製作所またはその関係会社の日本およびその他の国における商標です。

株式会社 島津製作所 分析計測事業部
<https://www.an.shimadzu.co.jp/>

初版発行：2020年5月
A改訂版発行：2023年3月
島津コーポレーション ☎ 0120-131691

本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。
本文中に記載されている会社名および製品名は、各社の商標および登録商標です。
本文中では「TM」、「®」を明記していない場合があります。