

溶媒抽出-GC-MS、ヘッドスペース-GC-MSを用いた医薬品包装材の抽出物分析

河村和広、工藤恭彦、北野理基、平松崇英

ユーザーベネフィット

- ◆ GC-MSを用いて医薬品包装材の揮発性・半揮発性物質の分析が可能です。
- ◆ ヘッドスペースサンブラを用いた高温抽出法により、溶媒不要の簡便な前処理による分析が可能です。
- ◆ 高分子添加剤ライブラリにより、抽出された添加剤の高精度かつ簡便な同定が可能です。

■はじめに

医薬品の包装材において注意すべき問題の一つに医薬品と包装材の相互作用の問題があります。通常の保管条件よりも過酷な条件を与えたうえで生じる化合物を抽出物、通常の保管条件で包装材から医薬品へ移行する物質は浸出物と呼ばれ、表1のように区分されています。医薬品を販売するうえで抽出物と浸出物を総合的に確認し包装材のリスクを把握する必要があります。

表1 抽出物と浸出物の概要

	Extractables 抽出物	Leachables 浸出物
概要	包装材から抽出される可能性があるもの全て	通常使用条件時に浸出するもの
抽出条件	通常の使用・保管条件よりも苛酷。高温抽出・溶媒抽出を用いる	通常の使用・保管条件下
測定対象	包装材	医薬品

である”ためとしています（原文：It is not possible for a general discussion of extractables to anticipate and cover all situations where an extractables assessment might be required.)

しかし、2020年7月にICHでは抽出物・浸出物の評価と管理のための新たなワーキンググループが発足しました（ICH-Q3E）。ワーキンググループ発足の最も大きな理由はバイオ医薬品の増加です。FDAは“Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics”の中で医薬品と包装材の相互作用可能性についてまとめており、その中で注射剤や注射可能な懸濁製剤は溶出物による人体への危険性が高くなるとしています（表2）。バイオ医薬品は高分子であり、経口による摂取が難しいためほとんどが注射剤です。2020年現在バイオ医薬品は全製薬市場の30%を占めるまでになり抽出物や浸出物の評価について無視できなくなっています。

またバイオ医薬品はその特異性から稀少疾患にのみ対応することが多くスケールアップによるコストメリットが大きくありません。そのためこれまでのようなステンレス培養槽を使った大型の製造設備ではなく、小規模で連続的に少量で多品種生産する連続生産の機運が高まっています。この生産設備は樹脂材料を用いたシングルユース設備が使用されるので、設備で使用される樹脂と医薬品との間で生じる浸出物に対する危険性に配慮する必要が出てきました。

■抽出物・浸出物に関する社会背景

抽出物と浸出物に関する規格は様々にありますが、決まった分析メソッドは存在しません。多くの規格で抽出物・浸出物は完全な測定は不可能ということが示されています。例えばUSP1663では特定の条件を示さない理由を、“抽出可能性があるものをすべて予測しカバーすることは不可能

表2 医薬品の包装に関する懸念の例

投与経路に伴う 懸念度合い	包装材と錠剤の相互作用可能性		
	High	Medium	Low
Highest	吸入エアロゾル・注射剤 ・注射可能な懸濁製剤	無菌粉剤・注射用粉剤吸入粉剤	
High	点眼用液剤及び懸濁剤・経皮軟膏及びパッチ 点鼻用エアロゾル及びスプレー剤		
Low	外用液剤及び懸濁液剤 外用及び経舌エアロゾル剤 経口用の液剤及び懸濁液剤	外用粉剤及び経口粉剤	経口錠剤 (硬/軟ゼラチンカプセル)

■ 試料と分析条件

本稿では、液体製剤用のプラスチックバッグをサンプルとして用いました。バッグ部の素材として、ポリ塩化ビニル（PVC）が使用されていました。GC-MSを用い、本サンプルの揮発性及び半揮発性の抽出可能な化合物の特定を行いました。抽出物の前処理として、各種溶媒による抽出法と溶媒を用いないヘッドスペースサンブラを用いた高温抽出法を用いました。

溶媒抽出法で使用する溶媒は製剤によく使用されるエタノールとプラスチック成分を抽出するためによく利用されるジクロロメタン（DCM）及びヘキサンを用いました。サンプルを1 cm角に切り出して約400 mg測り取り、5 mLの各溶媒が入ったバイアルに入れてキャップをしました。このバイアルを5時間超音波処理し、その後室温で3日間放置し抽出しました。その後、有機溶媒の上清をGC-MSで分析しました。分析条件を表3に示します。

高温抽出法では、サンプルを1 cm角に切り出して約200 mg測り取り、窒素ガスで内部を置換したヘッドスペースバイアルに封入しました。高温抽出法ではバイアルを200°C以上の温度領域で加温するため、ヘッドスペースバイアル用セプタムとして、高温領域でのブリードを最小限に抑えることのできる高耐熱セプタム(島津製作所, P/N: 225-40950-91)を用いました。分析条件を表4に示します。

また、高温抽出法では、高分子添加剤ライブラリを用いた定性解析で各ピークの保持指標を算出するため、n-アルカンも分析しました。n-アルカン溶液（1000 µg/mL, ヘキサン溶媒）5 µLを、窒素ガスで置換したヘッドスペースバイアルに封入し、同様に分析しました。

表3 分析条件（溶媒抽出法：液体注入—GC/MS）

装置			
オートサンブラ:	AOC-20is		
GC-MS:	GCMS-QP2020 NX		
カラム:	SH-I-5MS (30 m x 0.25 mm I.D., df=0.25 µm)		
GC条件		MS条件	
気化室温度:	250°C	IF温度:	300°C
注入モード:	スプリットレス	イオン源温度:	230°C
キャリアガス:	ヘリウム	イオン化法:	EI
制御モード:	線速度一定 (36.1 cm/s)	測定モード:	Scan (m/z 29~800)
オープンプログラム:	40°C (3 min) → 10°C/min → 330°C (15 min)	イベント時間:	0.3 sec
注入量:	1 µL		

表4 分析条件（高温抽出法：ヘッドスペース—GC/MS）

装置:			
オートサンブラ:	HS-20		
GC-MS:	GCMS-QP2020 NX		
カラム:	SH-I-5MS (30 m x 0.25 mm I.D., df=0.25 µm)		
ヘッドスペース (HS) 条件			
モード:	ループ		
オープン温度:	250°C		
サンプルライン温度:	250°C		
トランスファーライン温度:	250°C		
バイアル加圧用ガス圧力:	150 kPa		
バイアル保温時間:	10分 (n-アルカンでは1分)		
バイアル加圧時間:	1分		
GC条件		MS条件	
注入モード:	スプリット (スプリット比10)	IF温度:	300°C
キャリアガス:	ヘリウム	イオン源温度:	230°C
制御モード:	線速度一定 (36.1 cm/s)	イオン化法:	EI
オープンプログラム:	40°C (3 min) → 10°C/min → 330°C (15 min)	測定モード:	Scan (m/z 29~800)
		イベント時間:	0.3 sec

■ 溶媒抽出法の分析結果

ヘキサン、DCM、エタノールの抽出液の分析で得られたトータルイオンカレントクロマトグラム (TIC) を図1に示します。化合物の同定はNISTライブラリ(2020年度版)及び高分子添加剤ライブラリを用いてライブラリサーチにより行いました。

各抽出溶媒で検出された化合物を表5に示します。Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate (TOTM) や Bis(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP)、Bis(2-ethylhexyl) adipate (DEHA)など

の可塑剤やPalmitic acidやEthyl Palmilateなどの潤滑剤が検出されました。一方、検出された成分は抽出溶媒によって、一部違いがありました。検出成分の違いは、抽出溶媒の極性の違いによるものと考えられます。一般的に、ヘキサンのような低極性溶媒は極性の低い化合物の抽出効率が高く、エタノールのような高極性溶媒は極性の高い化合物の抽出効率が高いと考えられます。今回の分析では、エタノールによる抽出で多くの化合物が検出されました。

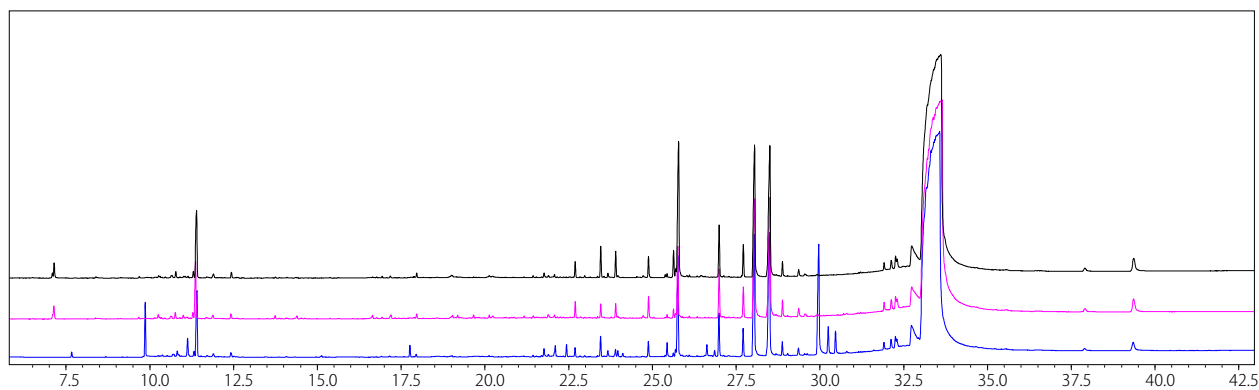


図1 各抽出溶媒でのTIC
(黒：ヘキサン、ピンク：DCM、青：エタノール)

表5 溶媒抽出法で検出された化合物

化合物名	ヘキサン	DCM	エタノール	備考
	R.T. (分)	R.T. (分)	R.T. (分)	
2-Ethylhexanol	-	-	9.86	
Isophorone	11.37	11.40	11.40	溶剤
Palmitic acid	-	21.77	21.77	潤滑剤
Ethyl palmitate	-	-	22.10	潤滑剤
2-Ethylhexyl methyl isophthalate	23.46	23.46	23.46	
Stearic acid	-	23.67	23.67	潤滑剤
Butyl palmitate	-	23.91	23.90	潤滑剤
Ethyl stearate	-	23.90	23.97	潤滑剤
Terephthalic acid, ethyl 2-ethylhexyl ester	-	-	24.12	
Methyl 9,10-epoxystearate	24.89	24.89	24.88	
Butyl stearate	-	25.63	-	潤滑剤
Bis(2-ethylhexyl) adipate	25.75	25.78	25.78	可塑剤 (DEHA)
Ethyl stearate, 9,12-diepoxy	-	-	26.63	
Bis(2-ethylhexyl) phthalate	27.00	26.99	26.99	可塑剤 (DEHP)
Bis(2-ethylhexyl) isophthalate	28.03	28.05	28.04	可塑剤
Bis(2-ethylhexyl) terephthalate	28.48	28.51	28.50	可塑剤
Epoxidized 2-ethylhexyl oleate	29.37	-	29.36	
Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate	33.67	33.65	33.59	可塑剤 (TOTM)

■ 高温抽出法の分析結果

高温抽出法では、ヘッドスペース-GC-MSを用います。ヘッドスペースサンブラを用いた高温抽出は、バイアルにサンプルを入れてサンブラにセットするだけで分析が可能であり、前処理が非常に簡便というメリットがあります。まず、最適な抽出温度を検討するために、バイアルの加温

温度を80、100、150、200、250℃に変化させて、結果を比較しました。図2に、バイアル加温温度 80、200、250℃のTICCを示します。今回の分析では、バイアル加温温度が250℃の時に最も検出ピーク数が多くなったことから、含有化合物の抽出効率が最も高いと判断しました。

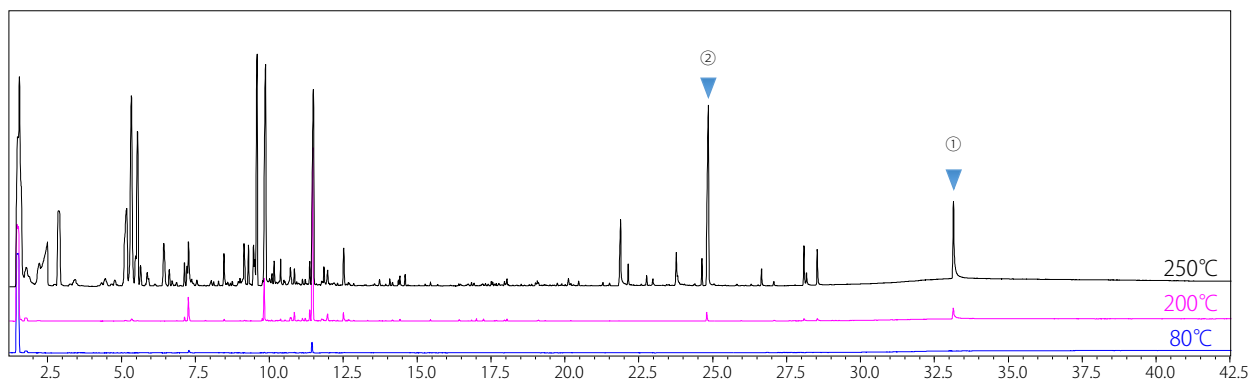


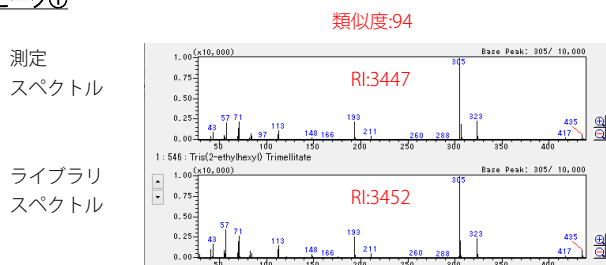
図2 各抽出温度でのTICC
(黒：250℃、ピンク：200℃、青：80℃)

ヘッドスペース-GC-MSを用いた高温抽出法では、前処理が簡便というメリットがありますが、一方で抽出成分の熱分解などにより、クロマトグラムが複雑になり解析が難しくなる場合があります。そこで、化合物同定用のマススペクトルライブラリとして、NISTライブラリに加えて高分子添加剤ライブラリを用いました。高分子添加剤ライブラリは、高分子材料に用いられる幅広い添加剤及び添加剤の分解生成物のマススペクトルが登録されています。各化合物には保持指標情報が登録されており、保持指標の絞り込みで精度の高い化合物同定を行うことができます。

また、添加剤の分類情報も登録されているため、添加剤の深い知識がなくても添加剤を簡便に解析可能です。

高分子添加剤ライブラリを用いた定性解析の例として、図2のピーク①と②を化合物同定した例を図3に示します。ピーク①は、高分子添加剤マススペクトルの類似度及び保持指標からTris(2-ethylhexyl) Trimellitate (TOTM) と同定されました。一方、ピーク②は汎用ライブラリであるNISTライブラリでは化合物がヒットしませんでした。高分子添加剤ライブラリを用いることで、TOTMの分解物すなわちピーク①の分解物であると推定できました。

ピーク①

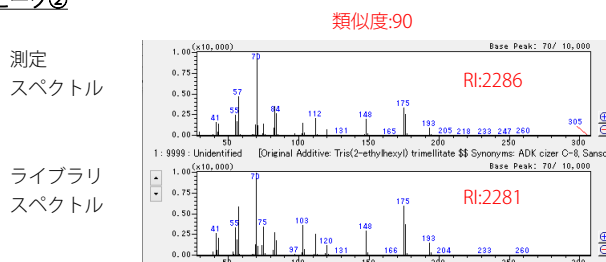


Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate

可塑剤

CAS番号	3319-31-1	分子量	546	シリアル番号	3
化合物名	Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate				
分子式	C33H54O6	分類	Plasticizer		

ピーク②



Tris(2-ethylhexyl) Trimellitateの分解物

CAS番号	0-00-0	分子量	9999	シリアル番号	1702
化合物名	Unidentified [Original Additive: Tris(2-ethylhexyl) trimellitate \$\$\$ Synonyms: ADK cizer C-8, Sansoc				
分子式		分類	Plasticizer		

図3 高分子添加剤ライブラリによるピーク①、②の定性解析結果

このように、高温抽出法で検出される抽出物の分解物についても、高分子添加剤ライブラリを用いることで、容易に解析することができます。高温抽出で検出された化合物を表6に示します。

■まとめ

溶媒抽出法と高温抽出法の両方で、医薬品包装材からの抽出物が同定されました。溶媒抽出法は、種々の溶媒を使用することにより、幅広い特性の化合物をカバーすることができます。ヘッドスペースサンブラを用いた高温抽出法では、溶媒抽出法に比べ簡便かつ短時間で前処理を行うことができます。解析では、高分子添加剤ライブラリを用いることで、精度よく簡便に抽出物の同定を行うことができます。ヘッドスペース-GC-MSと高分子添加剤ライブラリを組み合わせることで、医薬品包装材からの抽出物の簡便なスクリーニングが可能であることが分かりました。

表6 高温抽出法で検出された化合物例

化合物名	R.T. (分)	備考
Benzene	2.87	溶剤
2-Ethyl-1-hexene	5.52	TOTMの分解物
2-Chloro-octane	9.27	PVCの分解物
3-(Chloromethyl)heptane	9.57	PVCの分解物
2-Ethylhexanol	9.85	TOTMの分解物
Isophorone	11.47	溶剤
Palmitic acid	21.85	潤滑剤
Stearic acid	23.73	潤滑剤
Butyl palmitate	23.95	潤滑剤
Unidentified	24.80	TOTMの分解物
Bis(2-ethylhexyl) adipate	25.79	可塑剤
Bis(2-ethylhexyl) phthalate	27.03	可塑剤 (DEHP)
Bis(2-ethylhexyl) isophthalate	28.05	可塑剤
2-Ethylhexyl stearate	28.14	
Bis(2-ethylhexyl) terephthalate	28.50	可塑剤
Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate	33.10	可塑剤 (TOTM)

GCMS-QP1は、株式会社 島津製作所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
グローバルアプリケーション開発センター

01-00244-JP 初版発行：2021年10月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

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。

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。

最新版は、島津製作所>分析計測機器の以下のサイトより閲覧できます。

<https://www.an.shimadzu.co.jp/apl/index.htm>

会員制情報サービス Shim-Solutions Club にご登録いただけますと、毎月の最新情報をメールでご案内します。

新規登録は、<https://solutions.shimadzu.co.jp/> よりお願いします。

▶ アンケート

関連製品 一部の製品は新しいモデルにアップデートされている場合があります。



▶ GCMS-QP™2020
NX
ガスクロマトグラフ質量分析計



▶ HS-20 NXシリーズ
ヘッドスペースサンプラ

関連分野

▶ 低分子医薬品

▶ 工業材料・マテリアル

▶ 価格お問い合わせ

▶ 製品お問い合わせ

▶ 技術お問い合わせ

▶ その他お問い合わせ