

GC/MSD 시스템을 사용한 수액백 세트에서의 추출 및 침출 가능한 화합물 분석

응용 자료

의약품

저자

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

개요

IV백 세트에서 추출 및 침출 가능한 화합물을 분석하기 위해 2가지 Agilent 5977A 시리즈 GC/MSD 시스템을 사용하였습니다. 다음과 같이 2가지 유형의 IV 백을 조사하였습니다. 150mL dextrose 백(만료) 및 1L sodium chloride 백(가열) 헤드 스페이스 샘플링 및 액체 주입 기법을 보완적으로 사용하여 phthalate 가소제와 같은 잠재적 독성 첨가제가 IV 백에서 주입 용액으로 이동되는 것을 확인하였습니다. 5977A MSD와 7697A 헤드스페이스 및 7890A GC를 사용하여 고온에서 분석하였습니다. 용매 추출물은 5977A MSD와 MMI 7890A GC를 사용하여 분석하였습니다. 화합물 이동을 확인하기 위해 단일 이온 모니터링 (SIM)을 사용하였습니다.



Agilent Technologies

서론

의약품 포장재는 여러 이점이 있지만, 이러한 재료의 사용으로 포장으로부터 의약품이 오염될 위험성을 수반합니다. 의약품을 생산, 보관, 관리하는 과정에서 폴리머 성분을 사용합니다. 폴리머 성분을 사용해야 제품의 신선도, 효율적인 운반, 보관 기간 연장, 단가 하락 등의 혜택을 누릴 수 있습니다. 포장과 제품 간의 상호 작용은 의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있습니다. 포장재에는 밖으로 이동할 가능성이 있는 첨가제(추출물)를 함유하고 있으며 첨가제는 의약품 내에 축적될(침출물로서) 가능성이 있습니다. 추출물 분석에서는 포장재를 강력한 조건(고온 및 적절한 용매)에 노출시켜 침출될 수 있도록 최악의 경우 프로파일을 시뮬레이션합니다. 침출물 분석에서는 의약품을 정상 조건에서 분석해 실제 화합물 이동을 관찰합니다. 일반적인 추출물 및 침출물의 출처로는 플라스틱과 탄성 종합체 성분, 라벨의 잉크 및 접착제, 분해 산물(처리, 보관 및 멸균으로 인한)을 들 수 있습니다. 포장 생산 중의 부산물 이동으로 인한 유해한 영향으로부터 소비자를 보호하기 위해서는 신중한 잠재적 위험성 평가가 필요합니다.

규제 기관은 비경구 및 안과 의약품(PODP)과 용기 및 포장(CCS) 제조에 대해 점점 더 우려하고 있습니다. 의약품에서 확인되는 침출물은 제품의 안전성, 품질, 효능에 영향을 미칠 수 있습니다. 미국 식품의약국(FDA)에서는 공식적이고 종합적으로 추출물 및 침출물 문제를 다뤄왔습니다. 제품 품질 연구 기관(PQRI)에서도 추출물 및 침출물에 대한 평가, 규제 지침, 안전 임계값을 제공해 왔습니다. 미국약전(USP)에서는 의약품 포장/전달 시스템과 관련해 추출물(USP <1663>) 및 침출물(USP <1664>) 평가 설계 및 분석에 대한 일반적인 정보를 제공하고 있습니다. USP <1663> 및 <1664>에는 포장재에서 추출 및 침출될 수 있는 화합물에 대한 분석과 관련해 필수 요건이 포함되어 있지 않습니다. 일반 가이드라인입니다. 국제 표준화 기구(ISO <10993>)에서도 의료기기의 생물학적 평가를 위한 옵션 시험에 대해 규정하고 있습니다.

IV 백 세트의 포장 유형이 투약 경로와 관련해 우려 수준이 가장 높고 포장과 의약품 성분 간의 상호작용 가능성이 높기 때문에 IV 백 세트의 추출물은 관심 대상입니다. IV 백 및 튜브는 보관 및 운반 과정에서 파손되지 않도록 하기 위해 일반적으로 polyvinyl chloride(PVC)를 사용해 제작합니다. PVC는 딱딱하고 유연성이 없는 잘 깨지는 물질이므로 가소제(주로 phthalates)를 첨가해 유연성을 증가시킵니다. 그러나 유연성 있는 PVC 백을 사용하면서 유해한 가소제가 정맥주사 용액으로 침출될 수 있다는 우려가 생겨났습니다.

PVC 기반 의료기기에는 가열되거나 교반[1]되는 경우 접촉하는 용액에 침출될 수 있는 가소제인 bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)가 평균 20~40% 함유되어 있습니다. DEHP는 지용성 화합물로 발암 물질 및 간독소 [2]로 의심됩니다. DEHP는 소수성으로 물, 0.9% sodium chloride (NaCl) 또는 5% dextrose 용액[3]에서 최소량만 검출되거나 검출되지 않습니다. 사이클로스포린 및 혈액과 같은 특정 의약품 제형은 IV 용액 [4-6]에서 제조되는 경우 DEHP 침출이 악화될 위험이 가장 높습니다. IV 형태의 사이클로스포린에는 DEHP [4, 7] 스트리핑의 원인이 될 수 있는 비이온성 계면활성제인 다량의 Kolliphor(polyoxyethylated castor oil)가 함유되어 있습니다. 따라서 IV 백에 담긴 Kolliphor-NaCl 용액을 이 연구에서 조사하였습니다. 2가지 다른 IV 백 세트에 담긴 휘발성 및 준 휘발성의 추출 및 침출 가능한 화합물을 GC/MS 분석으로 2가지 시료 주입 기법을 사용하여 조사하였습니다(그림 1). IV 백과 튜브에서 고온(헤드스페이스 GC/MS) 및 용매 추출(MMI GC/MS)에서 추출될 수 있는 화합물을 조사하였습니다. 주입 용액에 들어 있는 극미량의 침출 화합물을 식별하기 위해 다량으로 주입하여 감도를 높이고 용매 배출 모드의 MMI를 사용하였습니다. 만료된 150mL dextrose IV 백, 가열한 1L NaCl IV 백, IV 튜브를 사용하여 주사 용액 및 주사용 혼탁액 중의 추출물/침출물을 분석하였습니다. Kolliphor를 NaCl 용액에 추가해 의료시설에서 사용되는 주입 용액과 같이 만들었습니다. 스캔 및 SIM 분석을 사용하여 IV 백 및 주입 용액에서 화합물 이동을 조사하였습니다.

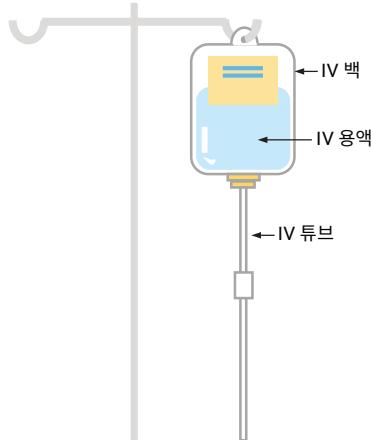


그림 1. 수액백 세트의 구성도

실험

재료 및 장비

5977A MSD(헤드스페이스 GC/MS)와 7697 헤드스페이스 샘플러 및 7890A GC를 사용하여 고온에서 IV 백 세트를 분석하였습니다. IV 백 세트의 용매 추출물은 멀티모드 주입구 7890A GC와 5977A MSD(MMI GC/MS)를 사용하여 대용량 액체 주입으로 분석하였습니다. 150mL 5% dextrose IV 백, 1L 0.9% NaCl IV 백, IV 투브는 주요 제조업체에서 구입하였습니다. Dextrose IV 백의 만료 기간은 8년입니다. NaCl IV 백을 100°F에서 58일 동안 가열하였습니다. IV 투브의 만료 기간은 3년입니다. Dichloromethane (650463), hexane(34859) 및 Kolliphor EL(C5135)은 Sigma-Aldrich에서 구입하였습니다.

헤드스페이스 GC/MS를 사용한 IV 백 세트 분석

시료 제조

잔여물을 제거하기 위해 IV 백을 물로 헹궜습니다. IV 백과 투브는 1.0cm² IV 백 0.40g 또는 1.0cm 투브 0.2g으로 각각 10mL 헤드스페이스 바이알에서 분석하였습니다. 주입 용액(3~5mL)은 헤드스페이스 분석 전에 실온에서 기화하는 방식으로 농축시켰습니다. 헤드스페이스 GC/MS 분석 전에 모든 바이알은 질소를 사용하여 퍼지하고 고성능 PTFE 크림프 캡을 사용하여 밀봉하였습니다.

헤드스페이스 GC/MS 시스템 파라미터

IV 백과 투브를 85, 100, 150, 200, 250 및 275°C의 온도에서 조사하였습니다. 헤드스페이스, GC 및 MSD 시스템 파라미터는 유사했지만(표 2), 표 1에서 확인할 수 있는 것처럼 헤드스페이스 오븐, 루프, 이송 라인 온도는 달랐습니다.

표 1. 다양한 온도에 대한 연구를 위한 헤드스페이스 GC/MS 파라미터

헤드스페이스 온도(°C)

오븐	85	100	150	200	250	275
루프	85	100	150	200	250	275
이송 라인	100	120	170	220	270	285

표 2. 275°C에서 헤드스페이스 GC/MS를 사용하는 기기 파라미터

헤드스페이스	Agilent 7697A
바이알 가압 기체	헬륨
루프 크기	1.0mL
바이알 대기 유속	50mL/분
이송 라인	내경 0.53mm의 비활성 용융 실리카
HS 오븐 온도 ^a	275°C
HS 루프 온도 ^a	275°C
HS 이송 라인 온도 ^a	285°C
바이알 평형 시간	25분, 레벨 2 진탕
GC 분석 시간	80분
바이알	10mL, PTFE/실리콘 셉텀
바이알 채우기 모드	압력에 따른 유속
바이알 채우기 압력	15psi
루프 채우기 모드	사용자 정의
루프 승압 속도	20psi/분
루프 최종 압력	1.5psi
루프 평형 시간	0.05분
운반 제어 모드	GC 운반 제어
추출 모드	단일
추출 후 배출	ON
주입 후 퍼지	100mL/분, 1분 유지
GC	Agilent 7890A
주입 포트	Split/Splitless
라이너	0.75mm ultra-inert, 직선형, tapered(p/n 5190-4048)
주입구 온도 ^b	280°C
주입구 유속	일정 유속, 1.3mL/분
분할비	15:1
운반 가스	헬륨
오븐 프로그램	35°C(3분) ~ 350°C(3분), 5°C/분
컬럼	Agilent J&W HP-5ms UI, 30m × 0.25mm, 0.5μm(p/n 19091S-133UI)
MSD	Agilent 5977A
이송 라인	280°C
MS 소스	280°C
MS Quad	175°C
Tune	atune.u
스캔	15 ~ 700amu, 2.2 스캔/초
Threshold	150
게인(Gain) 계수	1.0
소프트웨어	Agilent MassHunter B.07.01

^a추출물 연구를 위해 사용한 온도에 따라 다름(표 1)

^b각각 85°C 및 100°C에서 HS 오븐 온도로 100°C 및 120°C를 사용했음

IV 백 세트의 용매 추출물 분석

MMI GC/MSD 시스템 파라미터

10μL의 추출물을 대용량 액체 주입을 사용하여 주입하였습니다. 용매 제거 마법사를 사용하여 용매 배출 모드에서 DCM 및 hexane 추출물에 대한 시작 파라미터를 개발하였습니다. 별도로 지정되지 않은 경우 비슷한 GC 및 MSD 파라미터를 사용하였고 표 3에 표시하였습니다. DCM 및 hexane 추출물을 각각 0.6 ~ 2.0분과 0.15 ~ 0.30분의 용매 배출 시간 범위에서 조사하였습니다. 용매 배출 시간을 일치시키기 위해 MMI의 초기 유지 시간을 변경하였습니다.

표 3. DCM 추출물의 MMI GC/MS에 대한 기기 파라미터

GC	Agilent 7890A
주입 포트	멀티모드 주입구(MMI), CO ₂ 냉각
모드	용매 배출
주입구 프로그램	-5°C(0.7분) ~ 325°C(5분), 600°C/분
라이너	4mm id ultra inert(p/n 5190-3162)
주입구 배출	100mL/분(5psi), 0.7분간
운반 가스	헬륨
Split vent로 퍼지 유속	3.15분에서 60mL/분
오븐 프로그램	50°C(3분) ~ 340°C(5분), 6°C/분
컬럼	Agilent J&W HP-5ms UI, 30m × 250μm, 0.25μm(p/n 19091S-433UI)
MSD	Agilent 5977A
이송 라인	280°C
MS 소스	300°C
MS Quad	175°C
Tune	atune.u
스캔	29 ~ 700amu, 2.2 스캔/초
Threshold	150
게인(Gain) 계수	1.0
소프트웨어	Agilent MassHunter B.07.00

*초기 온도와 초기 유지 시간은 용매 추출에 따라 다름

IV 백의 용매 추출

1cm² 크기로 잘라낸 IV 백 조각 0.4g을 12mL 갈색 바이알에 담아 5.0mL 용매(DCM 또는 hexane)을 사용하여 추출하였습니다. 용매에 담긴 IV 백을 5~8시간 동안 초음파 추출한 후 8일 동안 실온에 두었습니다. MMI GC/MS를 사용하여 유기층을 분석하였습니다.

주입 용액의 용매 추출

12mL 갈색 바이알에 담긴 5.0mL의 용매(DCM 또는 hexane)를 사용하여 추출한 5mL의 dextrose(또는 NaCl) 용액을 5~8시간 동안 초음파 추출하고 24시간 동안 실온에 두었습니다. MMI GC/MS를 사용하여 유기층을 분석하였습니다.

Kolliphor-NaCl 용액의 용매 추출

1cm² 크기로 잘라낸 1L IV 백 조각 0.3g을 10mL 0.9% NaCl 용액과 함께 500μL의 Kolliphor EL이 함유된 12mL의 갈색 바이알에 담갔습니다. 5.0mL의 용매(DCM 또는 hexane)를 사용하여 추출한 5mL의 Kolliphor-NaCl 용액을 5시간 동안 초음파 추출하고 24시간 동안 실온에 두었습니다. MMI GC/MS를 사용하여 유기층을 분석하였습니다.

화합물 식별

MSD Chemstation Data Analysis F.01.01, MassHunter Unknowns Analysis B.07.00 및 AMDIS 2.72를 사용하여 화합물의 특성을 규명하였습니다. 모든 화합물의 질량 스펙트럼은 NIST Library 2.2와 매칭하였습니다. 질량 스펙트럼 매칭이 ≥ 80인 화합물을 고려하여 매칭이 가장 높은 화합물을 연구에 사용하였습니다.

결과 및 토의

헤드스페이스 GC/MS와 MMI/GC/MS를 보완적으로 사용하여 IV 백 세트의 추출 및 침출 가능한 화합물을 종합적으로 분석할 수 있습니다. 헤드스페이스 샘플러는 높은 시료 평형 온도를 사용하여 포장재 중의 추출될 수 있는 화합물 분석을 단순화 해주며, 용매 배출 모드의 MMI를 사용하면 대용량 주입을 통해 극미량의 의약품 침출물을 분석할 수 있습니다. 헤드스페이스 샘플링을 사용하면 시료 제조를 최소화할 수 있을 뿐만 아니라 바이알 환경을 염격히 통제할 수 있다는 장점이 있습니다. 헤드스페이스 바이알을 사용하면 원하는 경우 비활성화된 대기환경에서 시료 무결성을 유지하거나 유해 화학물질을 포함할 수도 있고, 교차 오염을 제한할 수도 있으며 클린업을 간소화할 수도 있습니다.

헤드스페이스 GC/MS를 사용하여 IV 백과 투브에서 PVC 첨가제 및 가소제를 식별하였습니다(표 4-6, 그림 2-4). DEHP, benzophenone, palmitic acid, stearic acid 및 acetophenone이 IV 투브에서 식별한 가소제의 예입니다. DEHP, butylated hydroxytoluene (BHT) 및 acetophenone은 150mL IV 백에서 식별되었습니다. BHT 및 Metilox는 1L IV 백에서 식별되었습니다. Benzophenone은 발암성 UV 안정제 [8,9]입니다. Acetophenone은 코팅, 잉크 및 접착제 [11]에 사용되는 레진입니다. Palmitic acid 및 stearic acid는 윤활제 [12]입니다. Metilox는 PVC [13]에 사용되는 산화방지제입니다. 헤드스페이스 분석 시 조사 대상 온도(85 및 100°C)의 dextrose에서는 침출 화합물이 관찰되지 않았습니다. 존재하는 경우 헤드스페이스 샘플링으로 분석 가능한 수준 이하의 농도로 존재합니다.

표 4. 250°C에서 헤드스페이스 GC/MS를 사용하여 IV 투브에서 식별된 추출 가능한 화합물

RT(분)	식별된 화합물	출처
3.82	Benzene (1)	잔류 용매
6.37	Toluene (2)	잔류 용매
13.47	Acetophenone (3)	코팅, 잉크 및 접착제의 레진
15.90	Naphthalene (4)	잔류 용매
17.97	Naphthalene, 2-methyl- (5)	잔류 용매
18.27	Phthalic anhydride (6)	가소제
19.41	Biphenyl (7)	중간 생성물
22.73	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (8)	가소제
23.35	Benzophenone (9)	UV 안정제
24.37	Benzoic acid, 2-ethylhexyl ester (10)	UV 안정제
27.47	Palmitic acid (11)	슬립제, 윤활제
29.84	Stearic acid (12)	슬립제, 윤활제
34.03	Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) (13)	가소제
36.38	Bis(2-ethylhexyl) isophthalic acid (14)	가소제

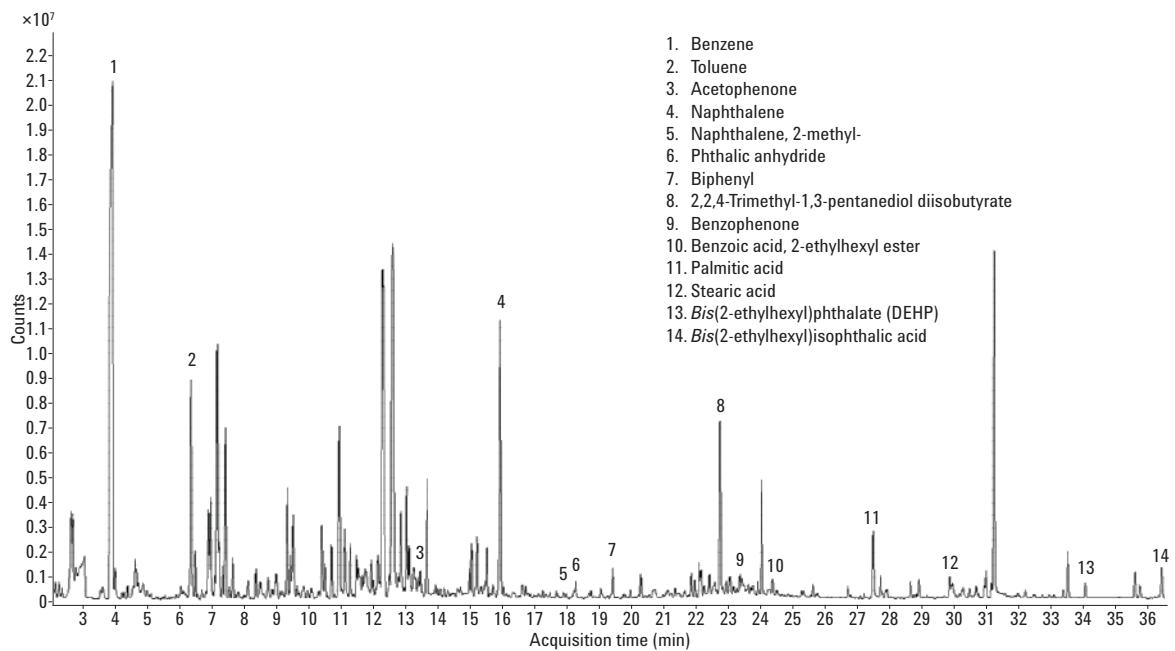


그림 2. 250°C에서 헤드스페이스 GC/MS를 사용한 IV 투브의 추출물 분석

표 5. 275°C에서 헤드스페이스 GC/MS를 사용하여 150mL IV 백에서 식별한 추출 가능한 화합물

RT(분)	화합물	출처
6.81	Toluene (1)	잔류 용매
11.08	Styrene (2)	잔류 용매
17.05	Acetophenone (3)	코팅, 잉크 및 접착제의 레진
22.00	Benzothiazole (4)	고무 경화
29.68	Butylated hydroxytoluene (BHT) (5)	산화방지제
31.68	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (6)	가소제
34.24	2-Ethylhexyl ester benzoic acid (7)	가소제
39.44	Dibutyl phthalate (8)	가소제
49.54	<i>Bis</i> (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) (9)	가소제

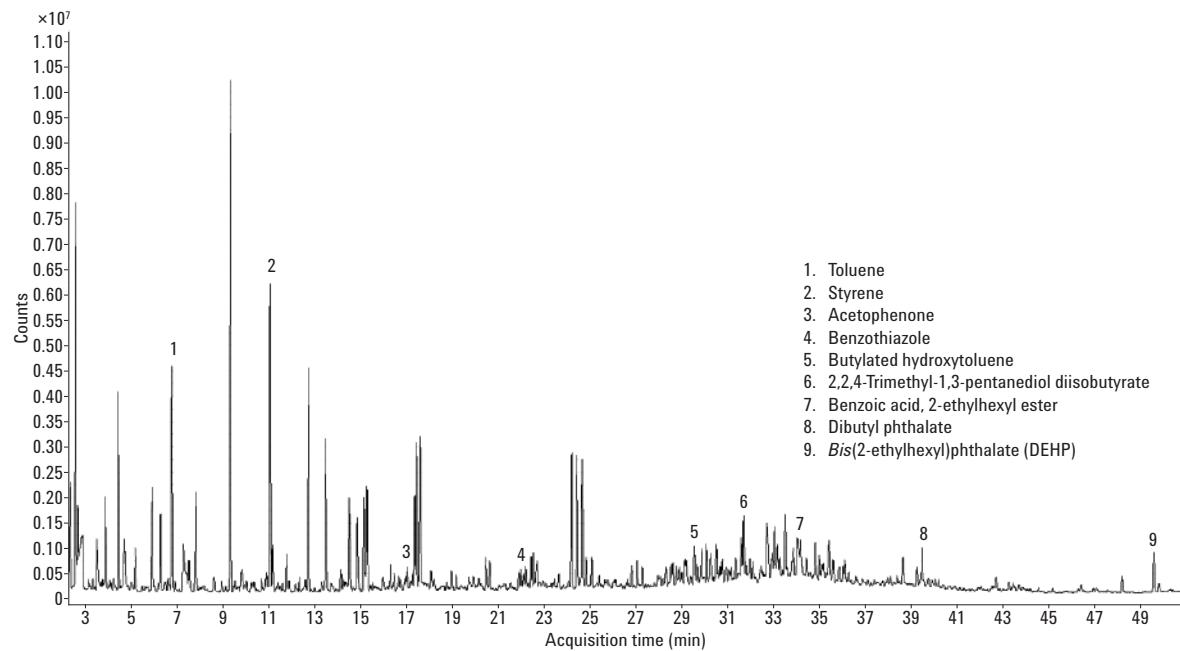


그림 3. 275°C에서 헤드스페이스 GC/MS를 사용한 150mL IV 백의 추출물 분석

표 6. 250°C에서 헤드스페이스 GC/MS를 사용하여 1L IV 백에서 식별한 추출 가능한 화합물

RT(분)	화합물	출처
16.96	Acetophenone (1)	잉크, 코팅 및 접착제에서 확인한 레진
26.82	Diphenyl ether (2)	잔류 용매
28.50	2,6-di-tert-butyl-1,4-benzoquinone (3)	가소제
29.59	Butylated hydroxytoluene (BHT) (4)	산화방지제
31.51	Diethyl phthalate (5)	가소제
31.59	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (6)	가소제
34.15	2-Ethylhexyl ester benzoic acid (7)	가소제
35.42	3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxybenzaldehyde (8)	잔류 용매
37.47	Diisobutyl phthalate (9)	가소제
38.97	Metilox (10)	가소제
39.34	Dibutyl phthalate (11)	가소제

Metilox: 3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-methyl ester benzenepropanoic acid

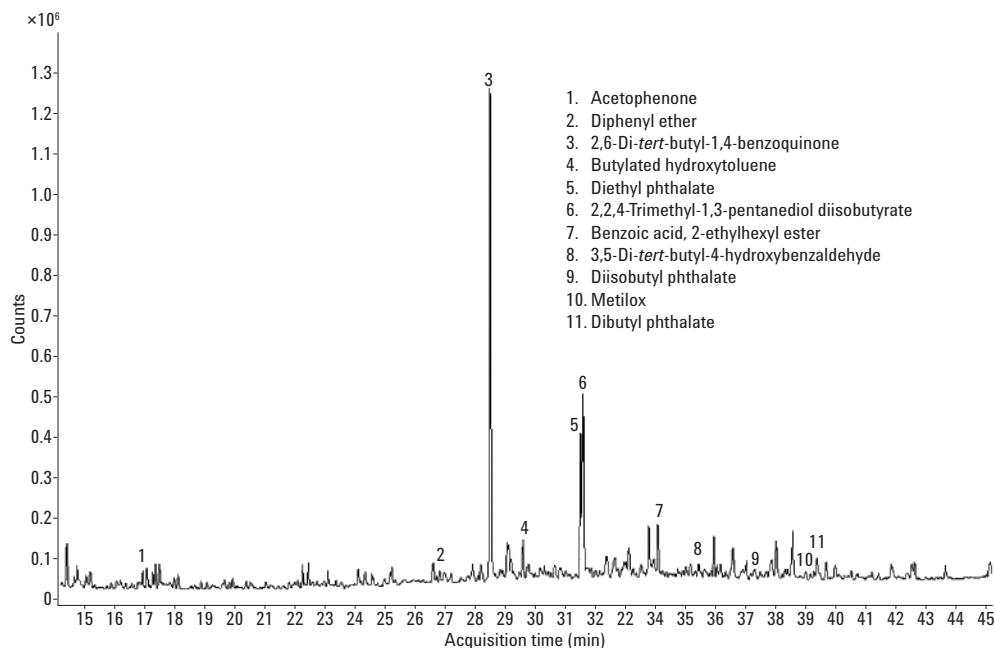


그림 4. 250°C에서 헤드스페이스 GC/MS를 사용한 1L IV 백의 추출물 분석

용매 배출 모드의 MMI를 사용해 IV 백 시스템에서 극미량의 추출 및 침출 가능한 화합물과 액체 추출물을 분석할 수 있습니다. 일반적으로 침출물은 미량으로 존재하기 때문에 대용량 주입 기능을 사용하는 것이 도움이 될 수 있습니다.

MMI GC/MS를 사용하여 보관 기간 연장에 따른 가소제의 이동 가능성을 확인하기 위해 만료된 dextrose IV 백을 조사하였습니다. Dextrose 용액 및 IV 백의 DCM과 hexane 추출물에서 DEHP 및 DEHA가 식별되었습니다 (표 7-8, 그림 5-6). SIM 데이터를 통해 DEHP 및 DEHA의 이동 가능성이 확인되었습니다(그림 5C).

표 7. MMI GC/MS를 사용하여 Dextrose IV 백의 DCM 추출에서 추출물/침출물 식별

RT(분)	IV 백	Dextrose 용액	독성
20.58	Hexadecane (1)		
20.89	Butylated hydroxytoluene (2)		
22.58	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (3)		
23.38	Benzophenone (4)		발암성
27.50	Isobutyl nonyl phthalate (5)		
28.26	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione (6)		
29.19	2-Mercaptobenzothiazole (7)		
29.22	Palmitic acid (8)		
30.23	Isopropyl palmitate (9)		
32.72	Palmitic acid, butyl ester (10)		
34.58	2-Ethylhexyl trans-4-methoxycinnamate (11)		
34.91	Benzyl butyl phthalate (12)		
35.58	DEHA (13)	DEHA (13)	발암성
36.81	Di(oct-3-yl) phthalate (14)		
37.50	DEHP (15)	DEHP (15)	내분비 교란물질
47.15	Irgafos 168 (16)		
48.81	Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate (17)		

BHT: Butylated hydroxytoluene

DEHA: Bis(2-ethylhexyl) ester hexanedioic acid

DEHP: Bis(2-ethylhexyl) phthalate

Irgafos 168: Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphite

표 8. MMI GC/MS를 사용하여 Dextrose IV 백의 Hexane 추출물에서 추출물/침출물 식별

RT(분)	IV 백	Dextrose 용액	독성 우려
25.34	Hexadecane (1)		
27.39	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione (2)		
28.09	Dibutyl phthalate (3)		
34.51	DEHA (4)	DEHA (4)	발암성
36.47	DEHP (5)	DEHP (5)	내분비 교란물질
48.07	Tris(2,4-di-tert-butylphenyl) phosphate (6)		

DEHA: Bis(2-ethylhexyl) ester hexanedioic acid

DEHP: Bis(2-ethylhexyl) phthalate

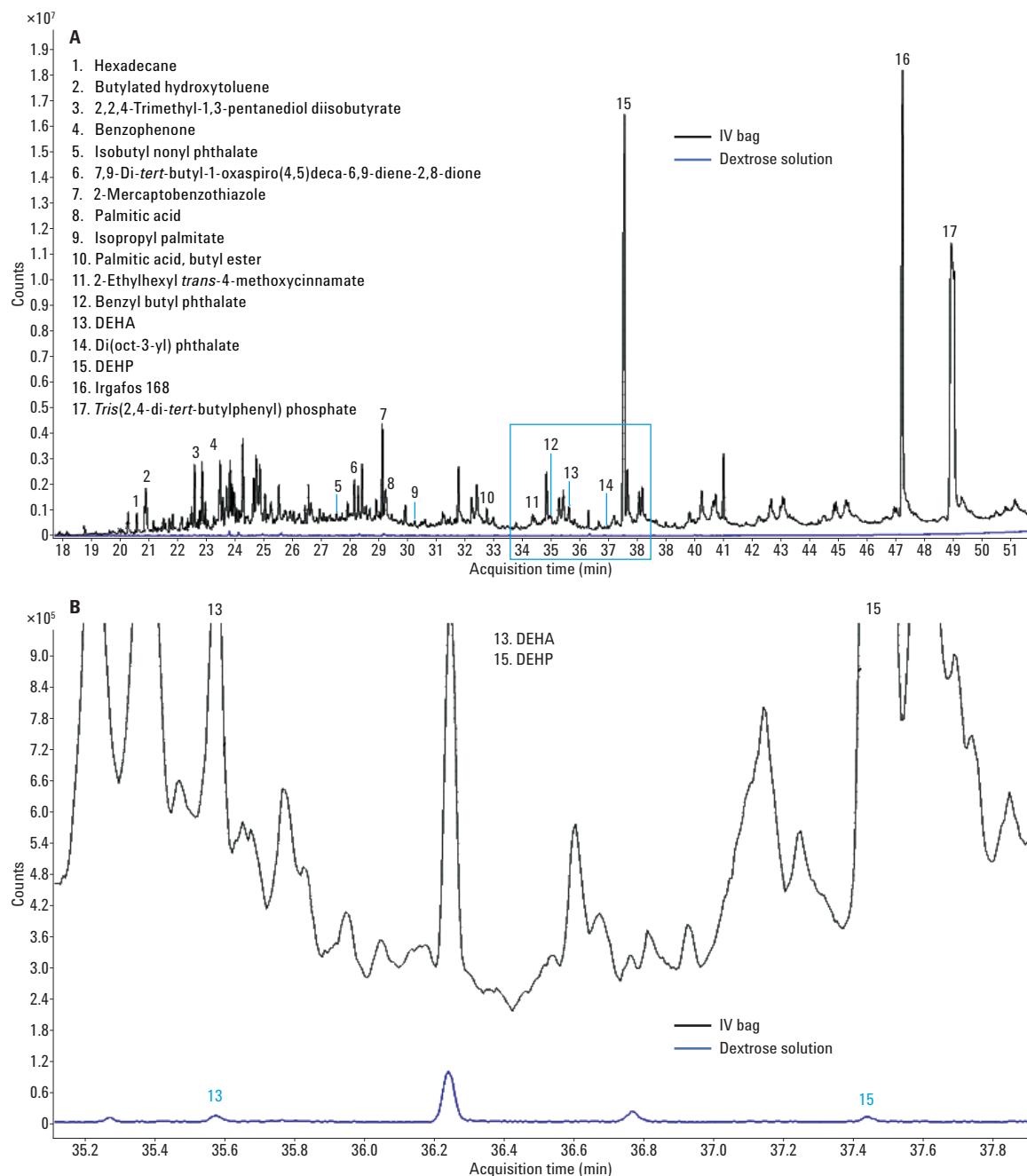


그림 5. MMI GC/MS를 사용하여 DCM 추출로 dextrose IV 백의 추출물/침출물 분석 150mL IV 백(A)에서 식별된 추출물과 박스로 표시/한 부분을 확대해서 표시(B) DEHA 및 DEHP(C, 다음 페이지)의 dextrose 용액(B) SIM 분석에서 식별된 침출물

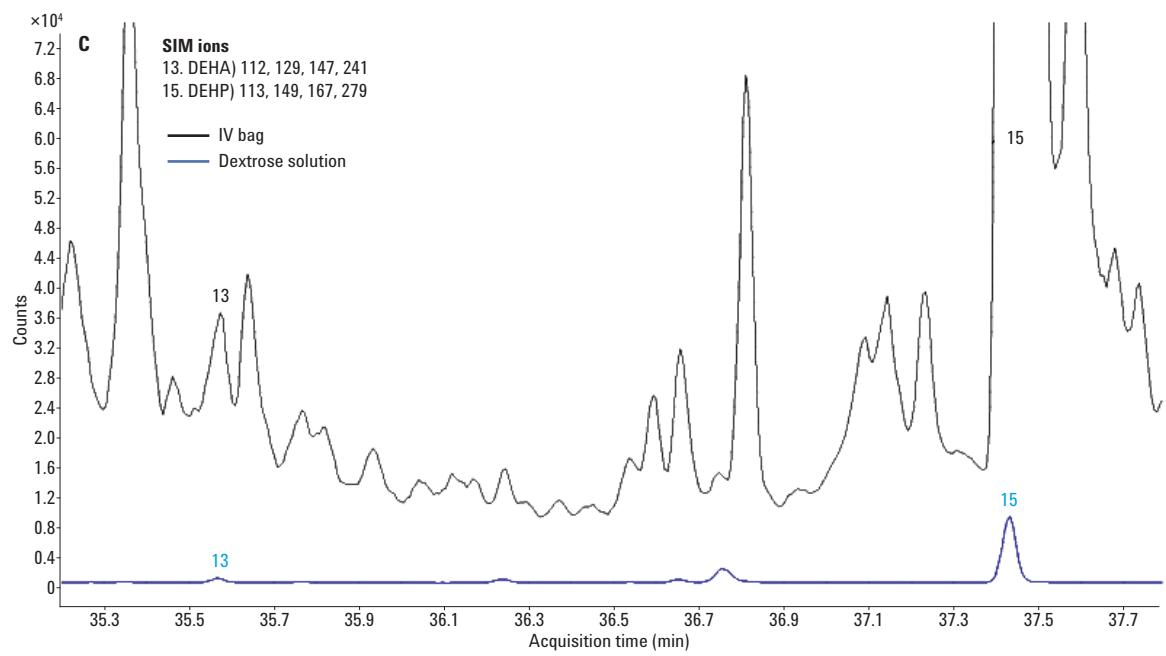


그림 5C. MMI GC/MS를 사용하여 DCM 추출로 dextrose IV 백의 추출물/침출물 분석 DEHA 및 DEHP SIM 분석

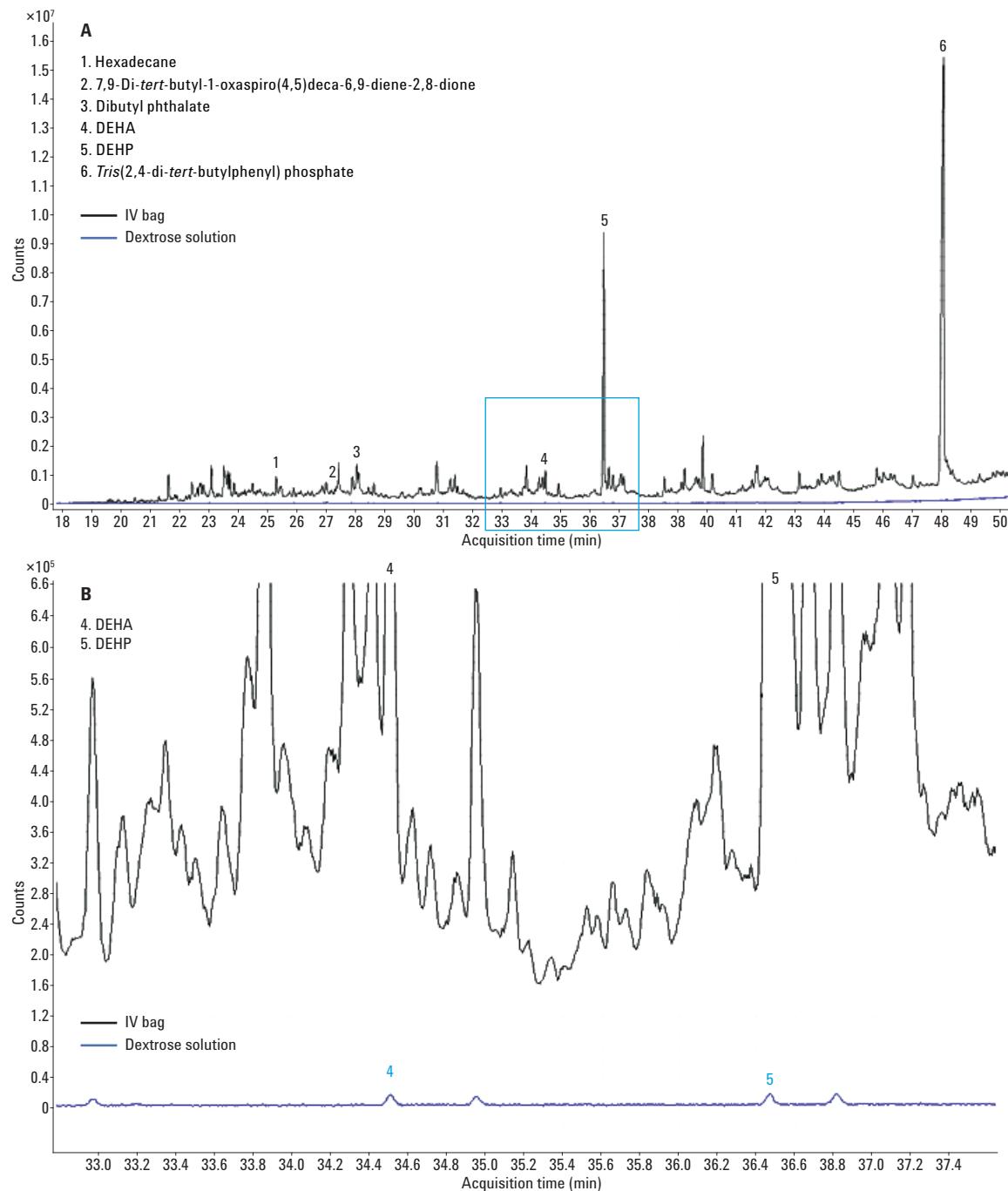


그림 6. MMI GC/MS를 사용하여 hexane 추출로 dextrose IV 백의 추출물/침출물 분석 150mL IV 백에서 식별된 추출물(A)과 박스로 표시한 부분을 확대해서 표시(B) dextrose 용액(B)에서 식별된 침출물

MMI GC/MS를 사용하여 가열로 인한 화합물 이동 가능성에 대해 NaCl 및 Kolliphor-NaCl IV 백을 조사하였습니다. IV 백 및 NaCl 용액의 DCM과 hexane 추출물에서 가소제가 식별되었습니다(표 9-10, 그림 7-8). Dibutyl phthalate가 NaCl 용액 및 IV 백에서 식별되었습니다. Kolliphor-NaCl 용액은 가소제 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate의 침출을 약화시켰습니다. 유사한 phthalate 가소제가 같은 머무름 시간에서 확인되었으며, 비슷한 조각화 패턴 때문에 식별을 위해서는 GC/QTOF가 필요합니다. 예를 들어, 27.01분에 설정한 NaCl IV 백 세트의 DCM 추출물은 diisobutyl phthalate 또는 6-ethyl-2-octyl butyl phthalate일 수 있습니다.

DEHA 및 *bis(2-propylpentyl) phthalate*가 NaCl 및 Kolliphor-NaCl 용액에서는 식별되었지만, IV 백에서는 식별되지 않았습니다. 밀접한 접촉 또는 가열로 인해 침출될 수 있는 새로운 화합물이 형성될 수 있습니다.

표 9. MMI GC/MS를 사용하여 NaCl 및 Kolliphor-NaCl IV 백의 DCM 추출물에서 추출물/침출물 식별

RT(분)	IV 백	NaCl 용액	Kolliphor-NaCl 용액
18.27	Diphenyl ether (1)		
20.37	BHT (2)		
22.11	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (3)		2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (3)
27.01	Diisobutyl phthalate (4)	6-Ethyl-3-octyl butyl phthalate (8)	
28.24	Metilox (5)		
28.56	Dibutyl phthalate (6)	Dibutyl phthalate (6)	Butyl cyclobutyl phthalate (9)
35.12	Triphenyl phosphate (7)		

Metilox: 3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-methyl ester benzenepropanoic acid
BHT: butylated hydroxytoluene

표 10. MMI GC/MS를 사용하여 NaCl 및 Kolliphor-NaCl IV 백의 Hexane 추출물에서 추출물/침출물 식별

RT(분)	IV 백	NaCl 용액	Kolliphor-NaCl 용액
20.42	Butylated hydroxytoluene (1)		
22.06	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (2)		
22.67	Benzophenone (3)		
26.9	Hept-4-yl isobutyl phthalate (4)		
28.14	Metilox (5)		
28.44	Dibutyl phthalate (6)	Butyl cyclobutyl phthalate (8)	Butyl hex-3-yl phthalate (11)
34.89		DEHA (9)	DEHA (9)
35.12	Triphenyl phosphate (7)		
36.86		<i>Bis(2-propylpentyl) phthalate</i> (10)	<i>Bis(2-propylpentyl) phthalate</i> (10)

Metilox = 3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-methyl ester benzenepropanoic acid

DEHA = Bis(2-ethylhexyl) ester hexanedioic acid

BHT = Butylated hydroxytoluene

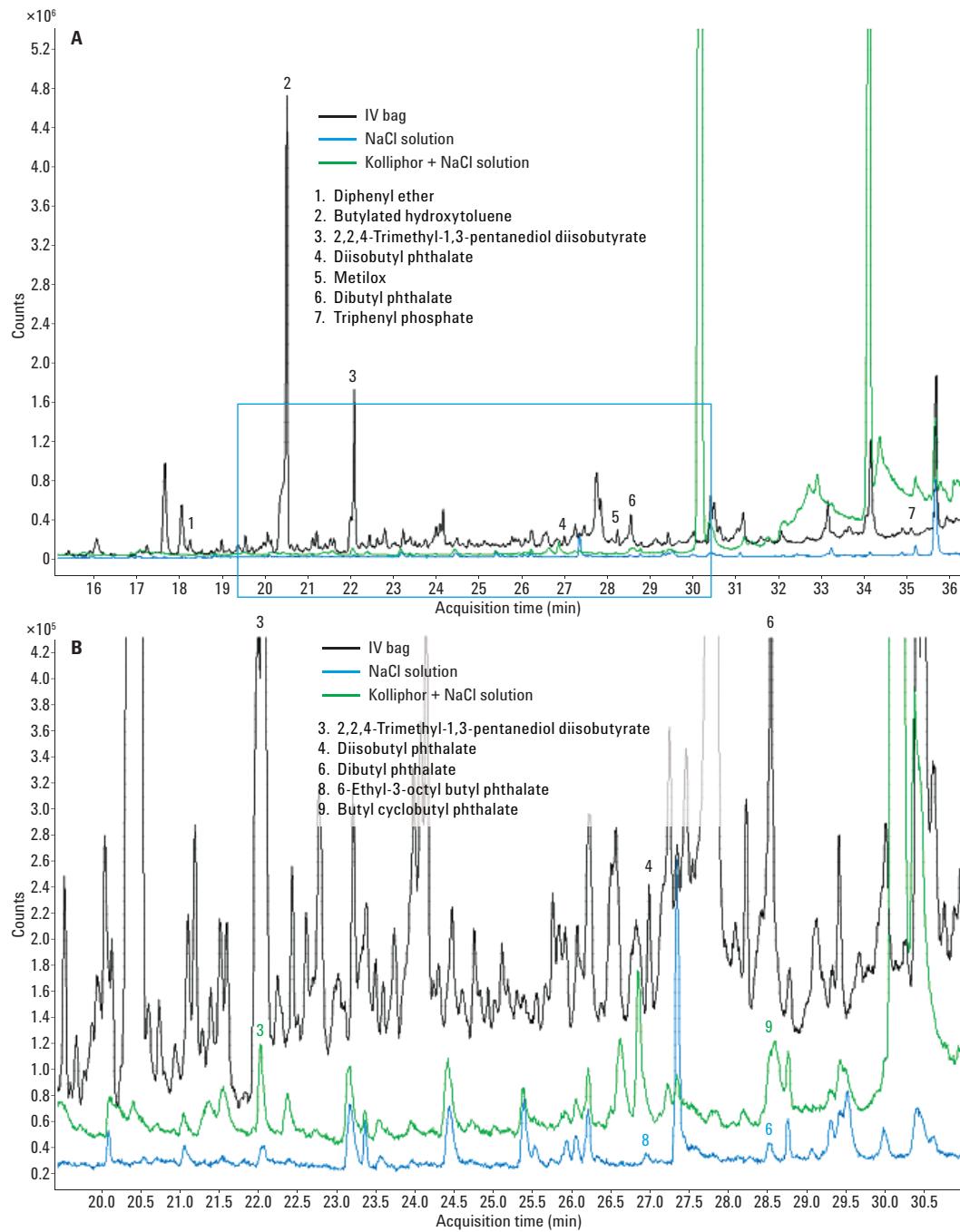


그림 7. MMI GC/MS를 사용하여 DCM 추출로 NaCl 및 Kolliphor-NaCl IV 백의 추출물/침출물 분석 1L IV 백에서 식별된 추출물(A)과 박스로 표시한 부분을 확대해서 표시(B) NaCl(파란색) 및 Kolliphor-NaCl(녹색) 용액(B)에서 식별된 침출물

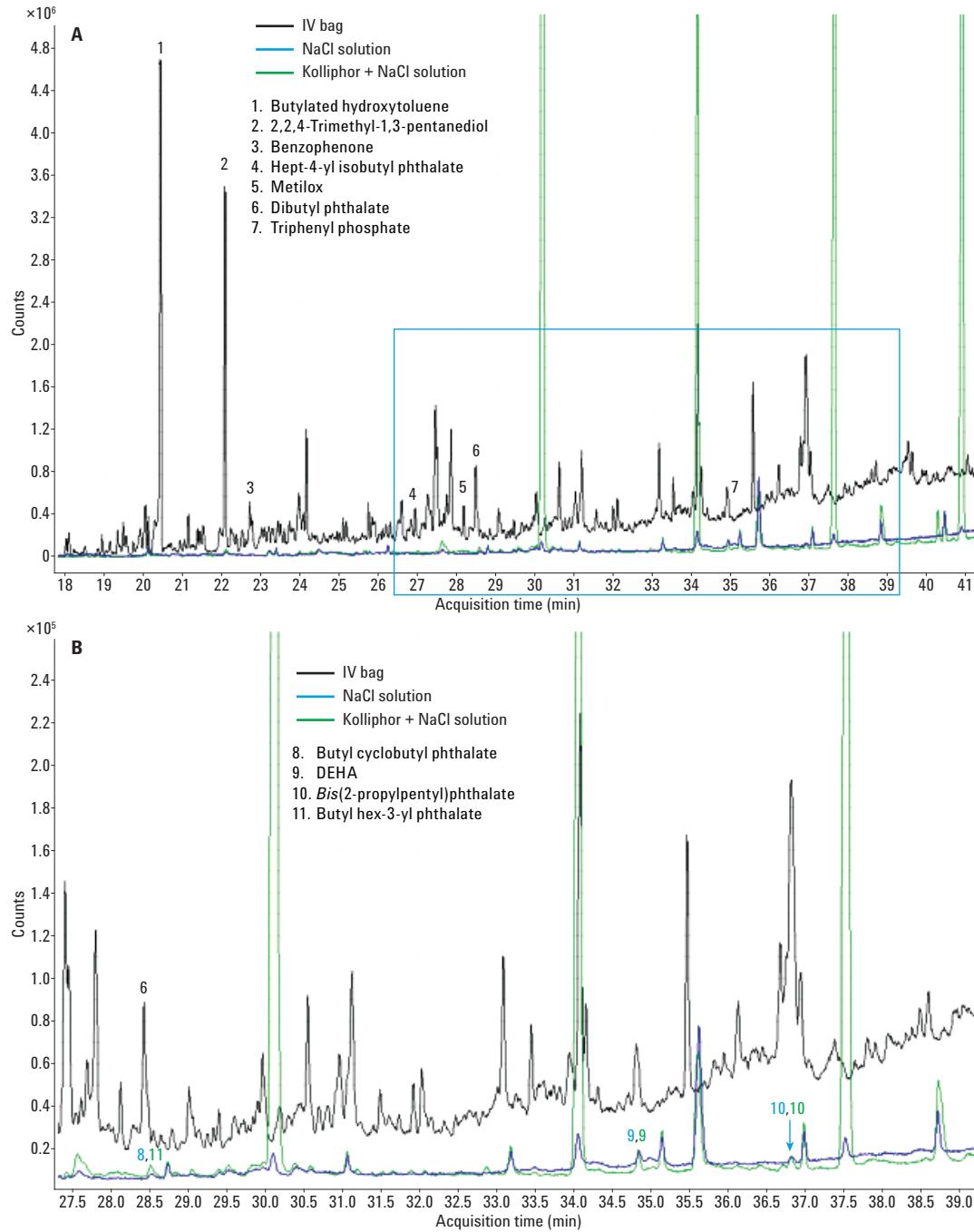


그림 8. MMI GC/MS를 사용하여 hexane 추출로 NaCl 및 Kolliphor-NaCl IV 백의 추출물/침출물 분석 1L IV 백에서
식별된 추출물(A)과 박스로 표시한 부분을 확대해서 표시(B) NaCl 및 Kolliphor-NaCl 용액(B)에서 식별된 침출
물

헤드스페이스 GC/MS 및 MMI/GC/MS를 사용하면 이 연구에서 사용한 IV 백의 가소제를 종합적으로 분석할 수 있습니다. 예를 들어, 헤드스페이스 GC/MS를 사용했을 때는 benzothiazole만 식별되었고, MMI GC/MS를 사용했을 때는 150mL IV 백에서 benzophenone, palmitic acid 및 Irgafos 168의 특징만 규명되었습니다. Triphenyl phosphate는 MMI GC/MS를 사용하여 1L IV 백에서 식별된 유일한 가소제 [15]입니다.

검출 한계, 즉 얼마나 낮아질 수 있는지가 추출물 및 침출물 분석에서 가장 큰 주제 중 하나입니다. PQRI에서는 정량 한계를 확인하는 데 도움이 되는 정의를 규정해 왔습니다. 안전 우려 임계값(SCT)이 0.15 μ g/일 이하인 경우 발암성부터 비발암성 독성 효과까지 무시해도 될 정도의 안전 우려를 나타내는 침출물 임계값으로 규정하였습니다.

SCT를 기반으로 하는 분석 평가 임계값(AET)이 5.0 μ g/일 이상으로 확인된 침출수 및/또는 추출물은 잠재적인 독성 평가를 위해 보고해야 한다고 명시되어 있습니다. 제조업체에서는 IV 백 및 튜브에 DEHP, 라텍스, PVC가 들어있지 않다고 주장합니다. 1L IV 백에서는 DEHP가 식별되지 않았지만, 대체 phthalate 가소제를 대신 사용했을 수 있습니다. Dextrose IV 백 세트에서는 DEHP가 여전히 식별되었는데, 이는 DEHP 수준이 SCT 수준인 0.15 μ g/일보다 낮을 것임을 의미합니다.

이 연구는 주로 정성 분석에 대해 다루었습니다. 추가 연구에서 침출물 정량에 대해 다룰 것입니다. 이는 순수 표준물질을 찾는 것이 어렵기 때문에 쉽지 않은 문제가 될 수 있습니다. 한 가지 가능한 접근방식은 조사 대상이 되는 화합물과 구조가 유사한 화합물 3 ~ 4가지를 사용하여 모든 표준물질의 감응 인자의 평균을 내서 알려지지 않은 화합물에 적용하는 것입니다.

결론

헤드스페이스 GC/MS와 결합한 MMI/GC/MS 분석은 의약품 포장에서 의약품으로 이동한 화합물에 대해 종합적으로 식별할 수 있습니다. 헤드스페이스 샘플러는 포장재의 추출물 분석을 위한 제조를 단순화하며, MMI의 대용량 주입 기능을 사용하여 극미량의 침출물을 식별할 수 있습니다. 이 응용 자료에서 사용된 2가지 GC/MSD 시스템은 사용자가 DEHP-가 들어 있지 않다고 표시된 IV 백 세트를 포함해 IV 백 세트에 존재할 가능성이 있는 가소제와 기타 추출 및 침출 가능한 화합물 식별에 도움을 줍니다.

참고 문헌

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. Venkataraman, 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-ethylhexylethyl)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).

자세한 정보

본 데이터는 일반적인 결과를 나타냅니다.
애질런트 제품과 서비스에 대한 보다 자세한 정보는 www.agilent.com/chem을 방문하십시오.

www.agilent.com/chem

애질런트는 이 문서에 포함된 오류나 이 문서의 제공, 여행 또는 사용과 관련하여 발생한 부수적인 또는 결과적인 손해에 대해 책임을 지지 않습니다.

이 발행물의 정보, 설명 및 사양은 사전 공지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc., 2017
한국에서 인쇄
2017년 5월 12일
5991-5616KO

서울시 용산구 한남대로 98, 일신빌딩 4층 우)04418
한국애질런트테크놀로지스(주) 생명과학/화학분석 사업부
고객지원센터 080-004-5090 www.agilent.co.kr



Agilent Technologies