GC/MSD 시스템을 사용한 가압 정량 흡입제(pMDI) 중의 추출 가능한 화합물 분석

응용 자료

의약품

저자

Diana M. Wong and Roger L. Firor
Agilent Technologies, Inc.
Wilmington, DE, USA

David Weil
Agilent Technologies, Inc.
Schaumburg, IL, USA

개요

가압 정량 흡입제(pMDI)는 호흡기 상태 치료를 위해 원료 의약품(API)을 기도로 직접 전달하기 위해 개발된 흡입 장치입니다. pMDI 내의 고무 및 플라스틱 성분은 API/압축 가스를 이용해 추출할 수 있는 잠재적 원인입니다. 따라서 두 개의 5977 GC/MSD 시스템을 사용하여 이들 화합물에서 추출 가능한 휘발성 및 준휘발성 화합물을 조사하였습니다. 본 응용 자료는 헤드스페이스 GC/MS 및 MMI GC/MS의 보완을 이용한 pMDI 내의 추출물 식별에 초점을 두고 있습니다.

Agilent Technologies

서론

의약품 제조업체에 대한 규제의 기대는 제조 과정 동안 일어날 수 있는 의료 기기 내의 침출물 및 추출물의 잠재적 안전 위험성 평가 수행에 있습니다. 추출물은 의약품의 유사한 속성을 모방하기 위한 최악의 사례 시나리오 또는 용매 추출물에서 침출 프로파일을 얻기 위해 고온을 사용하여 의약품 포장 성분에서 추출할 수 있는 화합물입니다. 침출물은 의약품 내로 침출된 포장 소재로부터의 화합물입니다. 침출물은 종종 추출물의 하위 집합이 되며 포장재와 약품 상호작용에 따른 새로운 화합물을 형성할 수 있습니다. 화합물 이동은 추출물과 침출물의 상관성과 관련되어 있습니다. 추출물은 잠재적 화합물 이동을 결정하는 한편 침출물은 실제 성분 이동을 결정합니다. 침출물을 식별한 경우 필히 허용량에 대해 미국 식품의약국(FDA)과 독성 안전 지침에 자문해야 합니다. 침출/추출 화합물의 출처는 플라스틱 및 탄성체 성분, 라벨 부착에 사용한 잉크 및 접착제, 제조과정 중 생성된 잔류 불순물 및 가공, 보관 및 멸균에 따른 분해 산물을 포함합니다[1,2].

산업 지침과 작업 그룹은 약물 전달 및 의료 기기 내의 추출물/침출물 시험 분석에 대한 기반을 제공합니다. 제품 품질 연구 협회(PQRI)는 추출물/침출물 분석을 위한 규제 지침 개발을 위해 마련된 선도적 작업 그룹입니다. FDA는 PQRI를 인정하고 있으며 PQRI는 구강 흡입 및 비강 약품(OINDP)에 대한 안전 임계값이 포함된 권장 문서를 발행하고 있습니다. 추출물 시험과 침출물 시험에 대한 몇몇 다른 지침과 평가가 있으며, USP<661>, USP<1663>, USP<1664>, USP<1665>과 국제 조직 EP 3.2.2.1 및 EP 3.2.8의 규정 내용을 포함하고 있습니다. 본 응용 자료의 목적은 안전에 대한 영향 또는 독성에 대한 정보 제공에 있지 않습니다. Dennis Jenke [3], PQRI 작업 그룹 [4,5] 및 추출 침출 안전 정보 교환(ELSIE)의 최근 논문은 이들 사안을 설명하고 있습니다[6].

가압 정량 흡입제(pMDI)는 높은 위험 범주 내의 의약품입니다(표 1). 흡입 에어로졸/용액은 투여 경로에 기반한 가장 높은 수준의 위험도를 가지고 있습니다[7]. pMDI는 천식 및 호흡기 질환을 치료하기 위해 흡입 방식으로 에어로졸형 현탁액을 자가 투여하여 단시간에 폐에 직접 정확한 양의 의약품을 투여합니다[8].

표 1. 다양한 패키지 유형과 관련된 위험성

투여 경로와 관련된 중요도	**포장 성분 및 제형 간 상호작용 가능성**		
	높음	**중간**	**낮음**
가장 높음	흡입 에어로졸과 용액 주입 및 주입 가능한 현탁액	멸균 분말 주입 분말 흡입 분말	
높음	안과 용액 및 현탁액 경피 연고 및 패치 나잘 에어로졸 및 스프레이		
낮음	국소 용액 및 현탁액 국소 및 혀 에어로졸 구강 용액 및 현탁액	국소 분말 구강 분말	구강 정제 구강 경질 캡슐 구강 연질 젤라틴 캡슐

사용 방법 출처: *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.

pMDI의 탄성중합체, 플라스틱 및 금속 성분은 근접 접촉에 의해 API 제형으로 침출될 수 있습니다. API/압축 가스와의 상호작용 가능성이 가장 높은 구성품은 다음과 같습니다. 캐니스터(금속), 리테이닝 컵(플라스틱), 두 개의 개스킷(고무), 계량 밸브(플라스틱), O-ring(고무), 밸브 스템(플라스틱), 스프링(금속) 및 액추에이터 노즐(플라스틱)(그림 1A). API 제형은 리테이닝 컵이 중력 하에 정확한 투여량으로 채워지는 캐니스터 내에 보관합니다. 캐니스터를 누르면 계량 밸브는 스템을 통해 액추에이터 노즐로 정확한 투여량의 의약품을 전달합니다. 밸브가 닫힘 위치에 있을 때 고무 부품(개스킷과 O-ring)을 스템 주변에 적절히 배치하여 API 제형의 누출을 방지합니다. 마우스피스는 API 제형을 바로 전달합니다(그림 1B).

pMDI 내의 탄성체 성분은 추출물의 주요 원인으로 고려됩니다. 압축 가스의 용해성 때문에 고무 씰(Seal)이 부풀어 오를 수 있습니다. Heptafluoroalkane(HFA) 압축 가스는 성층권 오존 감소와 연관된 일반적인 프레온 가스(CFC)의 적절한 대안으로 확인되었습니다. HPA 압축 가스는 API 제형을 생성하기 위한 계면 활성제에 녹지 않습니다. 따라서 용해성을 향상하기 위해 계면 활성제와 에탄올(조용매)을 공통으로 사용합니다. 하지만 에탄올은 엘라스토머를 부풀어 오르게 하며 개스킷 물질의 추출을 증가시키고 스템과 개스킷 사이의 윤활제 양에 영향을 미칩니다. HFA 압축 가스를 새로 만들고 저농도 추출물/침출물이 있는 밸브를 생성하려는 작업을 진행하고 있습니다.

본 응용 자료는 두 개의 GC/MS 시스템을 사용하여 유효 기간이 만료된 pMDI 장치 내의 추출 가능한 휘발성 및 준휘발성 화합물 식별에 초점을 두고 있습니다. 헤드스페이스 샘플링 및 대량 액체 주입, 두 가지 분석 형식을 사용하였습니다. 원하는 추출 조건을 사용하여 플라스틱 및 고무 성분을 조사하였습니다. 이러한 추출 조건은 약품 침출 프로파일 시뮬레이션 대신 화학 첨가물의 정량 분석을 위한 것입니다. 다른 용매와 고온에서 pMDI 성분 내의 화합물을 추출하였습니다.

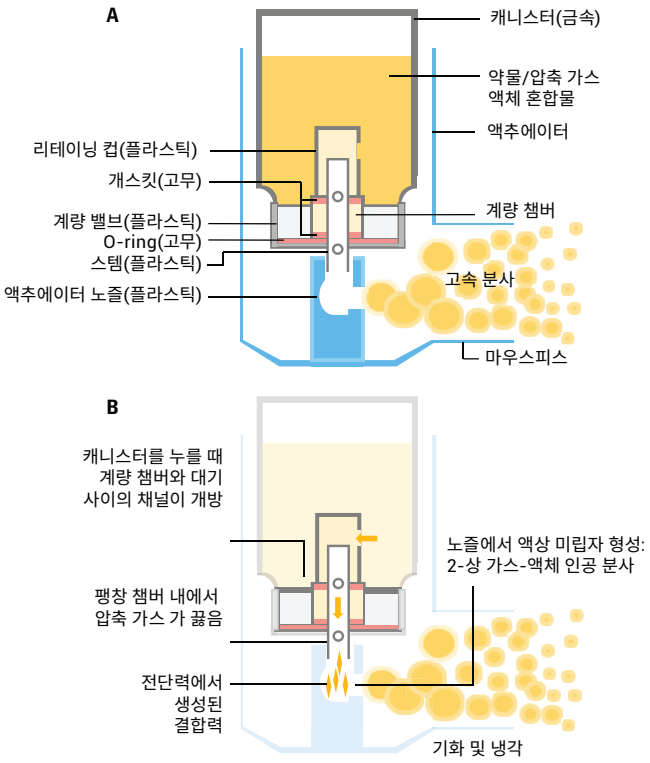

그림 1. 가압 정량 흡입제 설계(A) 및 계량 밸브(B) 작동

실험 방법

소재 및 장비

조사에 사용한 pMDI는 6개월의 유효 기간이 만료되었으며 선도적인 제약회사에서 제조되었습니다. 캐니스터에는 HFA-134a 압축 가스 내에 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propoinate)가 담겨 있습니다. Agilent 7697A 헤드스페이스 샘플러 및 Agilent 7890 시리즈 GC를 연결한Agilent 5977A MSD(헤드스페이스 GC/MS)를 사용하여 고온에서 pMDI 성분의 추출물 분석을 조사하였습니다. Dichloromethane(DCM)(650463), 헥산(34859) 및 에탄올(459844)은 추출에 사용된 용매였으며 Sigma-Aldrich를 통해 구입하였습니다. Agilent 7693A 자동 시료 주입기(ALS)와 7890 시리즈 GC를 연결한 5977A MSD를 사용하여 용매 추출물을 분석하였습니다. ALS는 대량 용매 주입(MMI GC/MS)을 위해 용매 배출 모드에서 작동하는 멀티모드 주입구(MMI)에 장착하였습니다.

시료 전처리

MMI GC/MS를 사용한 추출물 분석

고무 및 플라스틱 pMDI 성분(1-cm^2 조각)은 분석용 바이알에 각각 담았습니다. API 제형의 잔류물질을 최소화하기 위해 성분을 물로 헹구었습니다. 에탄올, DCM 및 헥산은 탄성 성분을 추출하기 위해 사용한 용매입니다. DCM 및 헥산은 플라스틱 성분을 추출하기 위해 사용한 용매입니다. 탄성 씰(80–90mg)을 3.0mL 용매를 사용하여 추출하였습니다. 스템(100–120mg)을 2mL 용매를 사용하여 추출하였습니다. 리테이닝 컵(230–270mg)을 3mL 용매를 사용하여 추출하였습니다. 계량 밸브(270–280mg)를 5mL 용매를 사용하여 추출하였습니다. 액추에이터 노즐(140–170mg)을 5mL 용매를 사용하여 추출하였습니다. 12mL 용매 갈색 유리 바이알을 사용하여 성분을 추출하고 5시간 초음파 처리하며 1–2일 동안 실온에 두었습니다. 유기물층은 GC/MS 분석을 위해 갈색 자동 시료 주입기(autosampler) 바이알 내의 유리 삽입튜브(insert)에 옮겨 담았습니다. 용매 배출 모드로 작동하는 MMI를 사용하여 10µL의 추출물을 주입하였습니다. DCM, 헥산 및 에탄올 추출물 분석에 특정한 파라미터를 개발하기 위해 용매 제거 마법사를 사용하였습니다. 모든 추출물 분석을 위해 유사한 GC 및 MSD 파라미터를 사용하였습니다(표 2).

헤드스페이스 GC/MS를 사용한 추출물 분석

pMDI구성품(1-cm^2 조각)을 별도의 10-mL 헤드스페이스 바이알에 담아 분석하였습니다. 구성품은 씰(90mg), 리테이닝 컵(440mg), 밸브 스템(230mg), 계량 밸브(410mg) 및 액추에이터 노즐(320mg)로 구성되어 있습니다. 헤드스페이스 바이알을 질소로 퍼지하고, 고성능 PTFE 크림프 캡으로 밀봉하여 250°C의 헤드스페이스 평형 온도에서 분석하였습니다. 표 3에 시스템 파라미터를 나열하였습니다.

표 2. MMI GC/MS를 사용한 DCM 추출물 분석 시 GC 및 MSD 기기 파라미터

가스 크로마토그래피	**Agilent 7890 시리즈 GC**
주입 포트	멀티모드 주입구(MMI), CO_2 냉각
모드	용매 배출
주입구 프로그램*	600°C/min에서 –5°C(0.7분) ~ 325°C(5분)
라이너	2-mm id, dimpled, ultra inert(p/n 5190-2297)
주입구 배출	0.7분까지 100mL/min(5psi)
운반 가스	헬륨
Split vent 로 퍼지 유속	3.15분에 60mL/min
오븐 프로그램*	6°C/min에서 50°C(3분) ~ 350°C(5분)
컬럼	Agilent J&W-5msUI, 30m × 250µm, 0.25µm (p/n 19091S-433UI)
MSD	**Agilent 5977A MSD**
이송 라인 온도	280°C
MS 소스	300°C
MS Quad	175°C
Tune	atune.u
스캔	29 ~ 700amu, 2.2회 스캔/초
임계값	150
게인(Gain) 계수	1.0
소프트웨어	Agilent MassHunter B.07.00

*초기 온도 및 초기 유지 시간은 용매 추출에 따라 달라집니다.

표 3. 헤드스페이스 GC/MS 기기 파라미터

헤드스페이스	**Agilent 7697A 헤드스페이스 샘플러**
바이알 가압 가스	헬륨
루프 크기	1.0mL
바이알 대기 유속	50mL/min
이송 라인	0.53mm id, 비활성 용융 실리카
HS 오븐 온도	250°C
HS 루프 온도	250°C
HS 이송 라인 온도	270°C
바이알 평형 시간	25분, 레벨 2 진탕
GC 분석 시간	80분
바이알	10mL, PTFE/실리콘 Septum
바이알 채우기 모드	압력에 따른 유속
바이알 채우기 압력	15psi
루프 채우기 모드	맞춤형
루프 승압 속도	20psi/분
루프 최종 압력	1.5psi
루프 평형 시간	0.05분
운반 가스 제어 모드	GC 운반 가스 제어
추출 모드	단일
추출 후 배출	ON
주입 후 퍼지	100mL/min, 1분 유지
가스 크로마토그래피	**Agilent 7890 시리즈 GC**
주입 포트	Split/Splitless
라이너	0.75-mm ultra-inert, straight, tapered(p/n 5190-4048)
주입구 온도	280°C
주입구 유속	일정 유속, 1.3mL/min
분할비	30:1
운반 가스	헬륨
오븐 프로그램*	8°C/min에서 35°C(2분) ~ 320°C(3분)
컬럼	Agilent J&W-5ms UI, 30m × 0.25µm, 0.5µm(p/n 19091S-133UI)
MSD	**Agilent 5977A MSD**
이송 라인 온도	280°C
MS 소스	280°C
MS Quad	180 °C
Tune	atune.u
스캔	15 ~ 700 amu, 2.5 scans/sec
임계값	0
게인(Gain) 계수	1.0
소프트웨어	Agilent MassHunter B.07.01

화합물 식별

MSD Chemstation Data Analysis F.01.01, AMDIS 2.72 및 Agilent MassHunter Unknowns Analysis B.07.00을 사용하여 화학적 화합물의 특성을 규명하였습니다. 모든 화합물의 질량 스펙트럼은 NIST14 Library 2.2와 일치하였습니다. 매치 점수가 ≥80인 화합물을 고려하였으며 조사를 위해 가장 일치율이 높은 화합물을 선택했습니다.

결과 및 토의

탄성(고무) 씰

헤드스페이스 GC/MS를 사용하는 고무 씰의 휘발성 및 준 휘발성 조사는 (그림 2A)에서 기인하는 피크 값을 보였습니다.

- 유연제(1,3-dioxolane)
- 윤활제 내 산화방지제(1-naphthalenol)
- 이형제(팔미트산)
- 고무 화합물(octadecanamide, octadecanenitrile)
- 주형 재료(cyclohexasiloxane, dodecamethyl-)

MMI GC/MS를 사용하는 고무 씰의 용매 추출물의 준 휘발성 시험은 (그림 2B)로 구성된 추출 가능한 프로파일을 보여줍니다.

에탄올 추출물

- 실리콘 고무 시스템 내의 경화제(Dynasil A)
- 잔류 용매(아세토페논)
- 계면 활성제(미리스트산)
- 고무 제품 내의 성분(올레산)
- 윤활제(스테아르산)
- 표면조정제(oleimide)
- 실란트(13-docosenamide)
- 안정제(*tris*(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphate)

DCM 추출물

- Thermodegradation 제품(nonanal)
- 산화방지제(2,4-di-*tert*-butylphenol)
- 모노머(dodecyl acrylate)

헥산 추출물

- 고무 경화 시 왁스(도코산)
- 산화방지제(Irganox 1076)

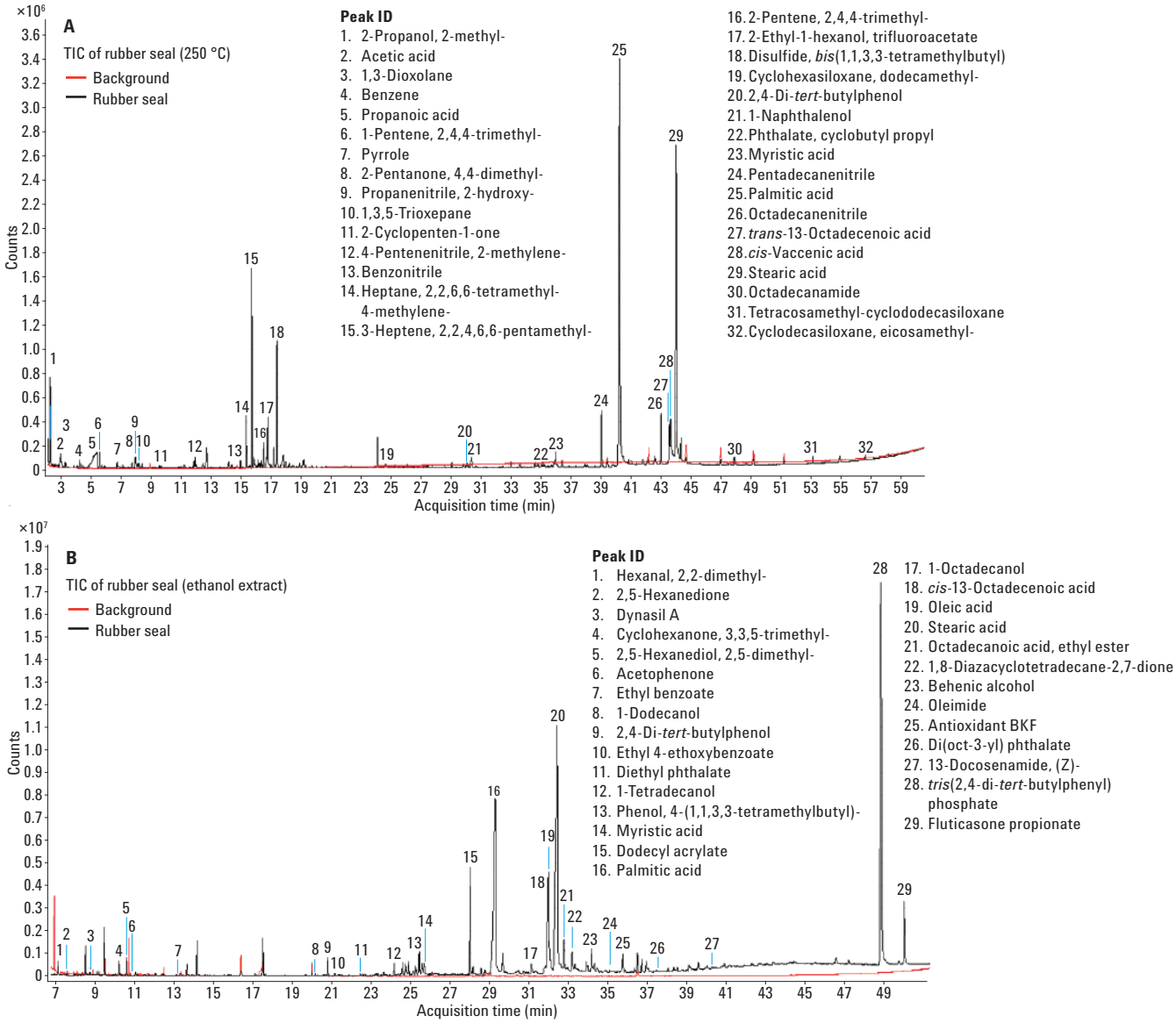

그림 2. 250°C(A)의 헤드스페이스 평형 온도와 MMI GC/MS(B)에 의한 에탄올 추출을 활용한 고무 씰의 추출물 분석

리테이닝 컵

헤드스페이스 GC/MS를 사용하는 리테이닝 컵의 휘발성 및 준 휘발성 조사는 (그림 3A)에서 기인하는 피크 값을 보였습니다.

- 향료/방향제(2,3-butanedione)
- 유연제(1,3-dioxolane)
- 열가소성 화합물 (eicosamethyl cyclodecasiloxane)

MMI GC/MS를 사용하는 리테이닝 컵의 용매 추출물의 준 휘발성 시험은 (그림 3B)로 구성된 추출 가능한 프로파일을 보여줍니다.

DCM 추출물

- 산화방지제(2,4-di-*tert*-butylphenol)
- 가소제(Kodaflex TXIB)
- 윤활제(1-hexadecanol)
- 안정제(Metilox)

헥산 추출물

- 촉매제(ethyl 4-ethoxybenzoate)
- 프탈레이트 가소제(diethyl phthalate)
- 모노머(dodecyl acrylate)

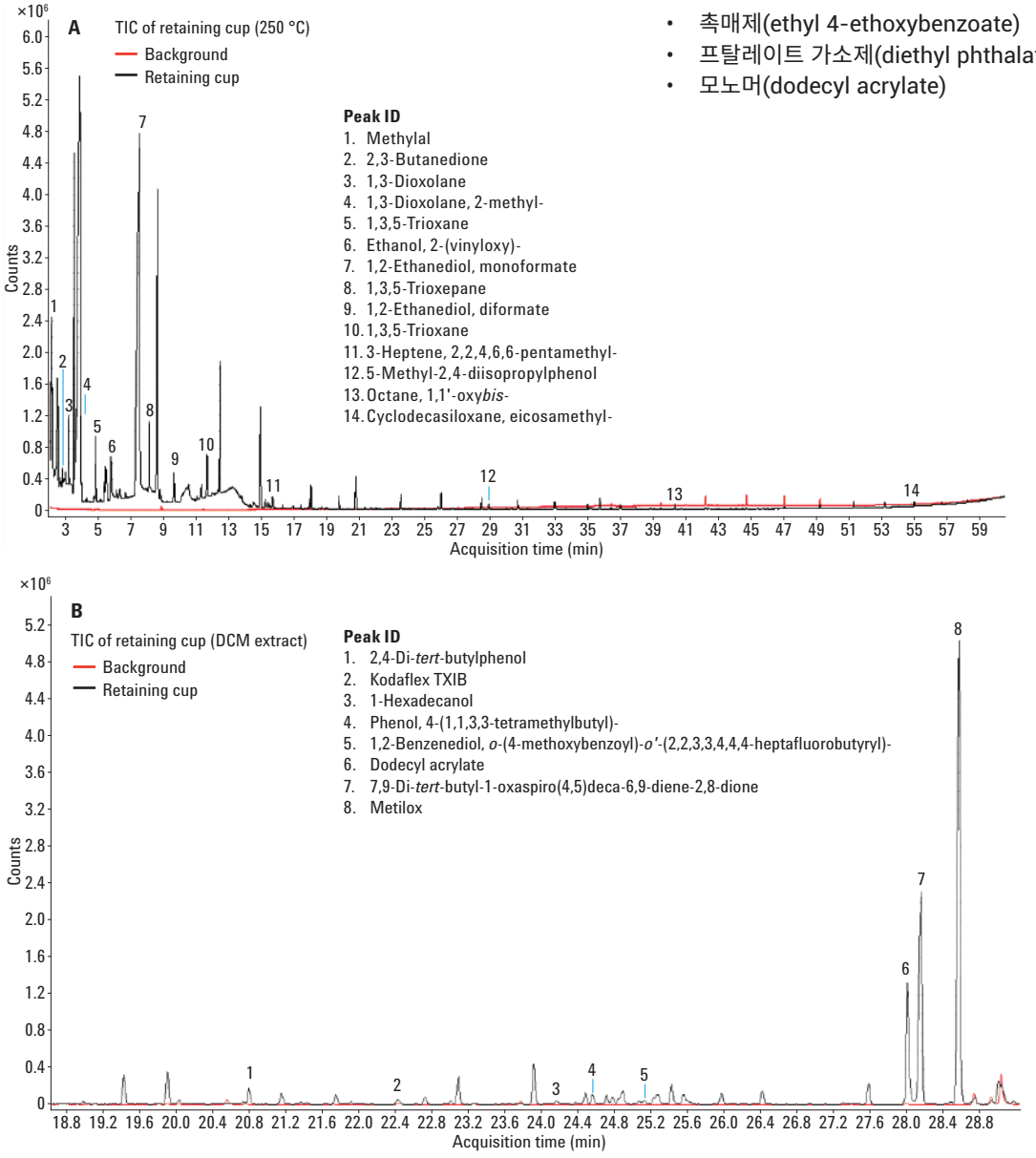

그림 3. 250°C(A)의 헤드스페이스 평형 온도와 MMI GC/MS(B)에 의한 DCM 추출을 활용한 리테이닝 컵의 추출물 분석

계량 밸브

헤드스페이스 GC/MS를 사용하는 플라스틱 밸브의 휘발성 및 준 휘발성 조사는 아래 나열된 화합물에서 기인하는 피크 값을 보여줍니다(그림 4A). 또한 Octadecanitrile 역시 유사한 머무름 시간에서 탄성 씰의 헤드스페이스 GC/MS 분석 내에서 관찰됩니다(그림 2A). 이는 잠재적 화합물 이동을 표시합니다.

- 용매(피리딘)
- 가공 보조제(butyrolactone)
- 촉매(프로필벤젠)
- 모노머(succinimide)
- 탈취제(2-pentylcyclopentanone)
- 윤활제용 산화방지제(1-naphthalenol)
- 이형제(팔미트산)
- 윤활제(스테아르산)
- 가소제(diisooctyl phthalate)
- 고무 성분(octadecanenitrile)

MMI GC/MS를 사용하는 플라스틱 계량 밸브의 용매 추출물의 준 휘발성 시험은 (그림 4B)로 구성된 추출 가능한 프로파일을 보여줍니다.

헥산 추출물

- 가소제(Kodaflex TXIB)
- 열가소성 분해(eicosamethylcyclodecasiloxane)
- 산화방지제(Antioxidant BKF)
- 안정제(*tris*(2,4-di*tert*butylphenyl)phosphate)

DCM 추출물

- 가소제(Kodaflex TXIB)
- 촉매제(ethyl 4-ethoxybenzoate)
- 폴리머 부산물(styrene-acrylonitrile trimer)
- 윤활제(13-docosenamide)

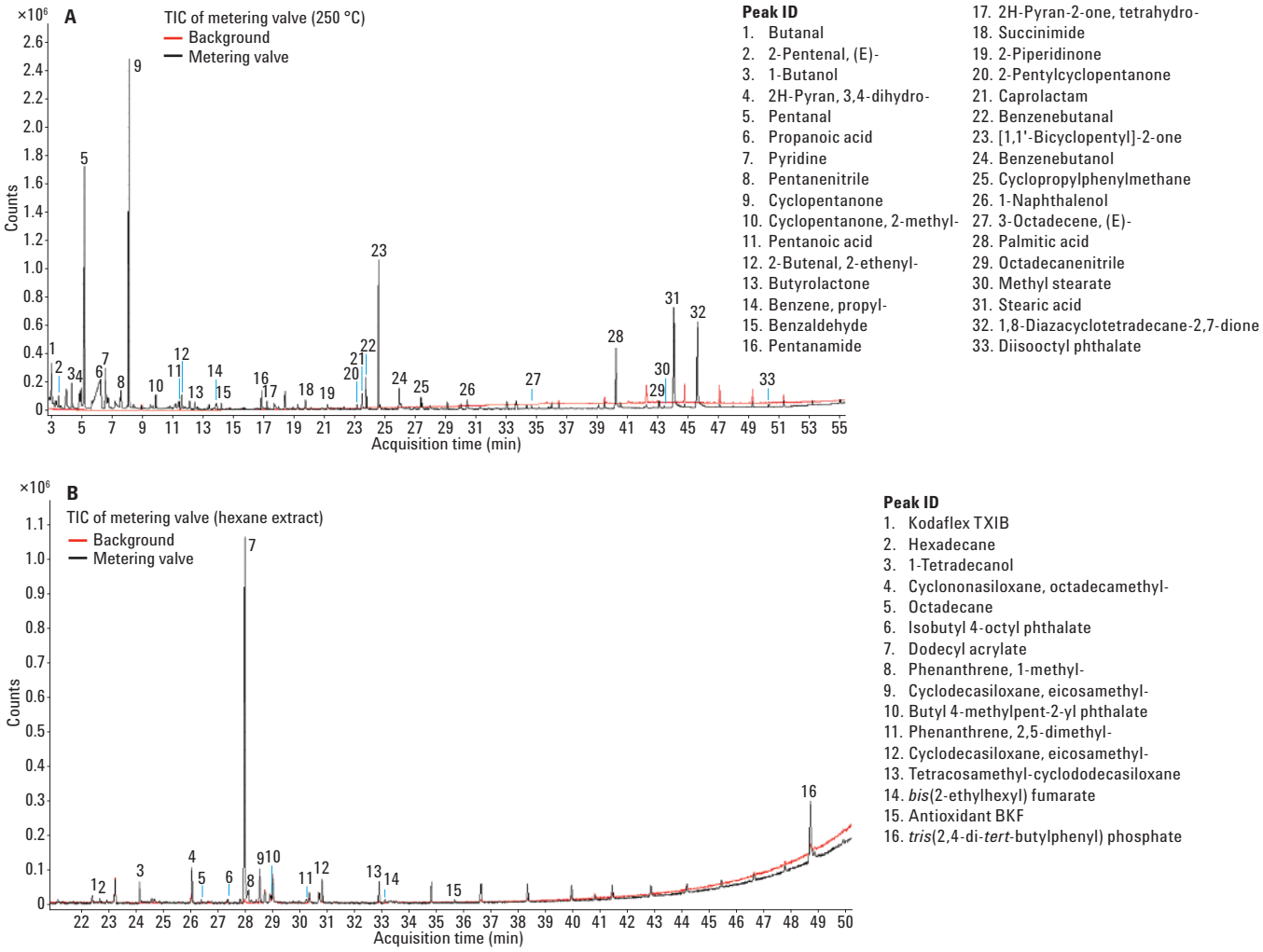

그림 4. 250°C(A)의 헤드스페이스 평형 온도와 MMI GC/MS(B)에 의한 헥산 추출을 활용한 계량 밸브의 추출물 분석

밸브 스템

헤드스페이스 GC/MS를 사용하는 밸브 스템의 휘발성 및 준 휘발성 시험은 (그림 5A)로 구성된 추출물 프로파일을 나타냈습니다.

- 보존제(포름산)
- 연화 폴리머(1,3-dioxolane)
- 폴리올 제조(hydroxyacetone)
- 촉매(ethyl 4-ethoxybenzoate)
- 열가소성 화합물(eicosamethylcyclodecasiloxane)
- 수지(hexadecamethyl cyclooctasiloxane)

MMI GC/MS를 사용하는 밸브 스템에 있는 용매 추출물의 준 휘발성 조사는 (그림 5B)에 기인한 피크 값을 보여줍니다.

DCM 추출물

- 탈취제(nonanal)
- 수지(다이메틸 아디페이트)
- 접착제(2,4,7,9-Tetramethyl-5-decyn-4,7-diol)
- 윤활제(1-dodecanol)
- 산화방지제(2,4-di-*tert*-butylphenol)
- 가소제(Kodaflex TXIB)
- 광개시제(Irgacure 184)
- 코모노머/중간(도데실 아크릴레이트)
- 폴리프로필렌 내의 산화방지제(7,9-di-*tert*-butyl-1oxaspiro (4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione)
- 가소제(Irganox 1076)

헥산 추출물

- 탈취제(nonanal)
- 주형 재료(dodecamethyl cyclohexasiloxane)
- 프탈레이트 가소제(hept-4-yl isobutyl phthalate)

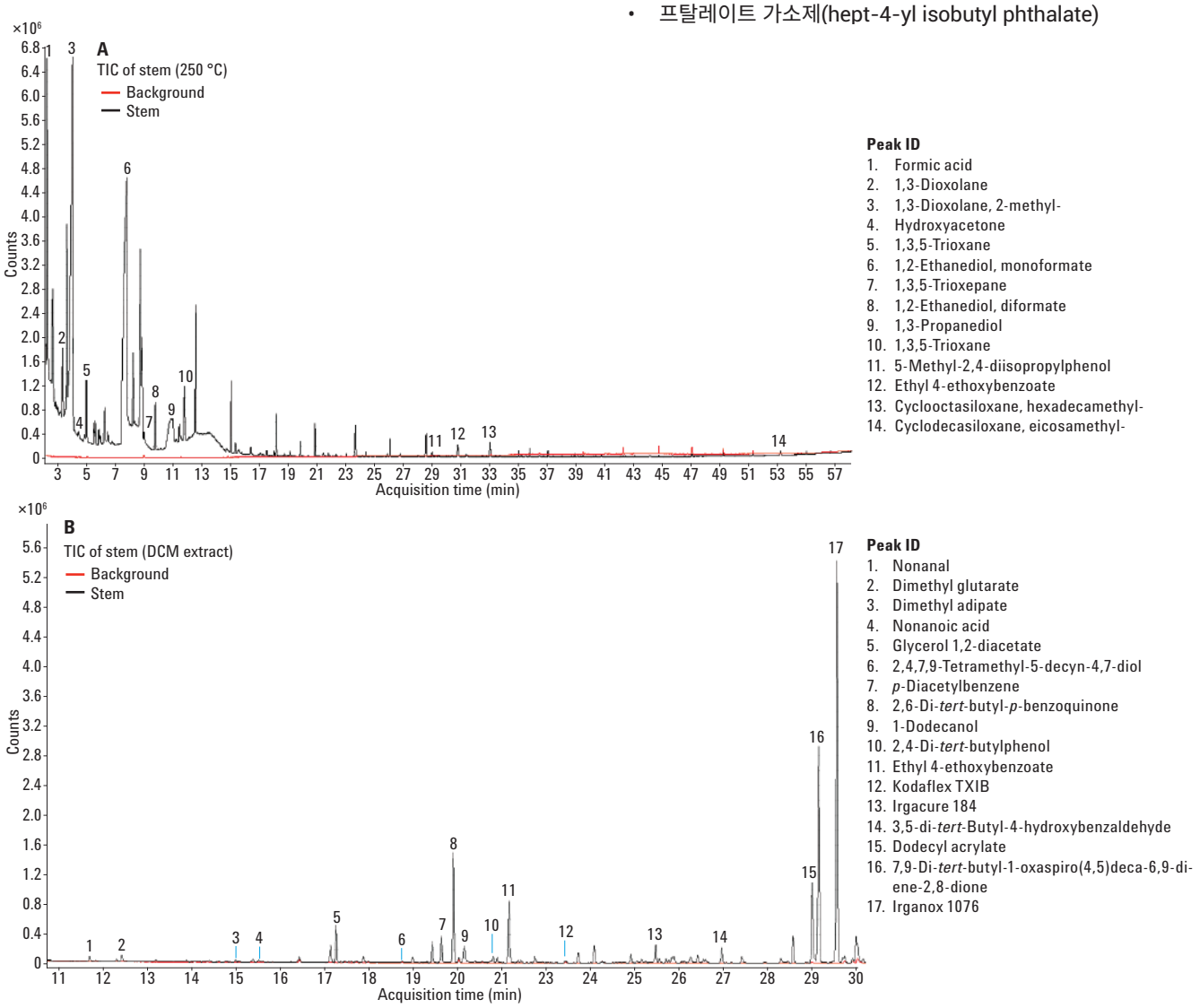

그림 5. 250°C(A)의 헤드스페이스 평형 온도와 MMI GC/MS(B)에 의한 DCM 추출을 활용한 밸브 스템의 추출물 분석

액추에이터 노즐

헤드스페이스 GC/MS를 사용하는 플라스틱 노즐의 휘발성 및 준 휘발성 물질 분석은 아래 나열된 화합물에서 기인하는 피크 값을 보였습니다(그림 6A). 염료 첨가물은 액추에이터 내의 착색제에서 기인할 수도 있습니다.

- 모노머(아세트산)
- 염료 제조(hydroxyacetone)
- 도료/코팅(2-pentanone)
- 폴리머 용매(methyl isobutyl ketone)
- 향료(4-methyl-4-penten-2-one)
- UV 안정제(2,4-di-*tert*-butylphenol)
- 촉매(ethyl 4-ethoxybenzoate)
- 이형제(팔미트산)
- 윤활제(스테아르산)
- 산화방지제(Irgafos 168)
- 안정제(*tris*(2,4-di*tert*butylphenyl)phosphate)

MMI GC/MS를 사용하는 플라스틱 노즐의 용매 추출물의 준 휘발성 시험은 (그림 6B)에 기인한 피크 값을 보여줍니다.

DCM 추출물

- 탈취제(2,7-dimethyl-1-octanol)
- 산화방지제(butylated hydroxytoluene, Irgafos 168, 4,4'-ethylene*bis*(2,6-di-*tert*-butylphenol))
- 촉매(ethyl 4-ethoxybenzoate)
- 이형제(팔미트산)
- 안정제(*tris*(2,4-di*tert*butylphenyl)phosphate)

헥산 추출물

- 윤활제(phytane)
- 산화방지제(butylated hydroxytoluene)
- 촉매(ethyl 4-ethoxybenzoate)
- 모노머(dodecyl acrylate)
- 플라스틱의 열 변환(heneicosane)
- 왁스(hentriacontane)
- 산화방지제(Irgafos 168)
- 안정제(*tris*(2,4-di*tert*butylphenyl)phosphate)

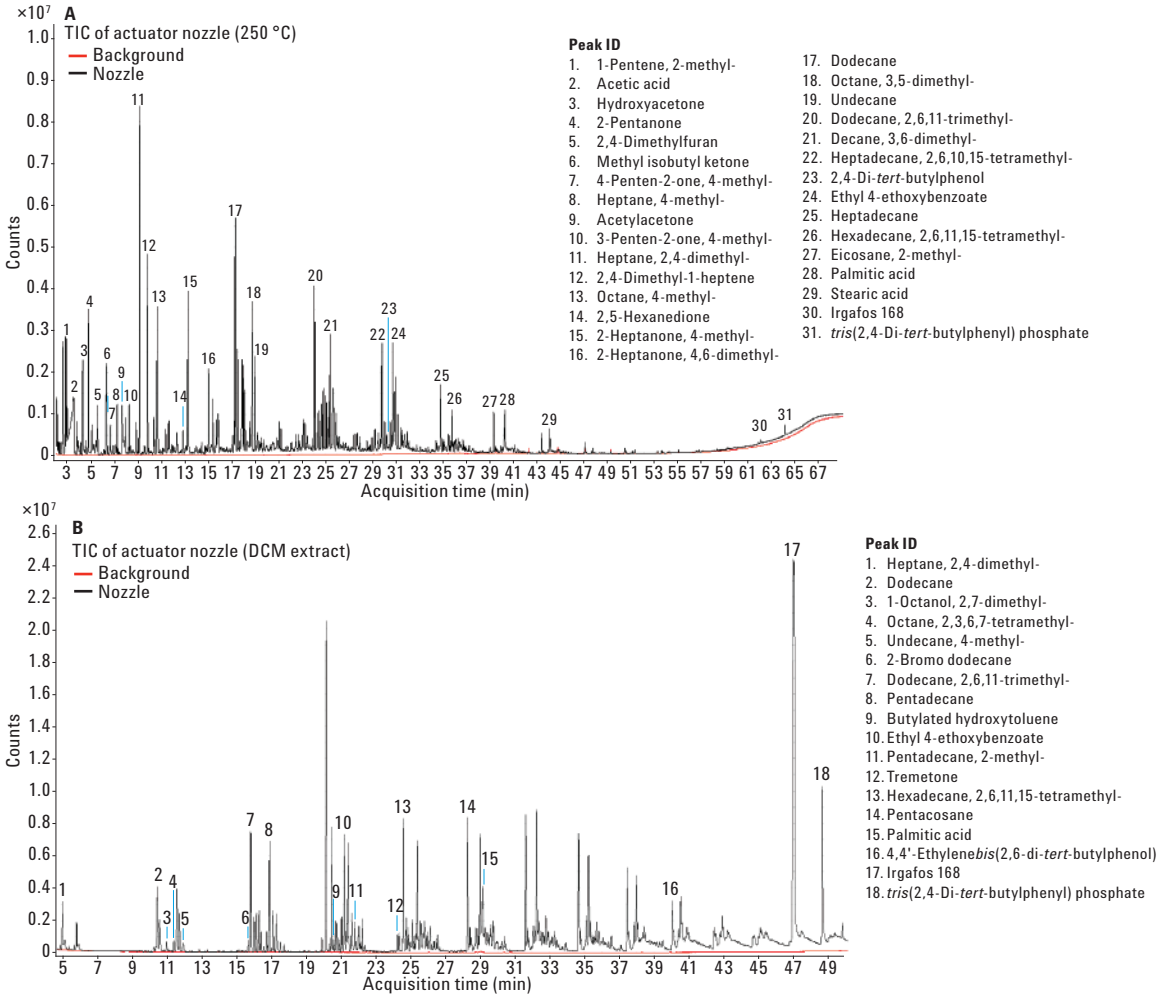

그림 6. 250°C(A)의 헤드스페이스 평형 온도와 MMI GC/MS(B)에 의한 DCM 추출을 활용한 액추에이터 노즐의 추출물 분석

pMDI 성분에서 식별된 휘발성 및 준 휘발성의 추출 가능한 화합물은 모노머, 폴리머, 접착제, 윤활제, 계면 활성제, 탈취제, 도료 첨가물, 코팅 첨가물, 가소제, 수지, 중간 생성물, 산화방지제, UV 안정제, 안정제, 향료 및 방향제 부산물, 착색제, 조절 장치, 처리 보조제, 열 가소성 화합물, 접착제, 고무 경화 시 왁스, 보존제, 광개시제, 고무 성분, 경화제, 마감재, 염료 및 잔류 용매를 포함합니다. 표 4는 pMDI에서 식별된 모든 추출물 목록이 포함되어 있습니다.

용매 추출 또는 고온 헤드스페이스 샘플링만을 통해 추출물 대부분을 식별하였습니다. 예를 들어 oleimide는 에탄올 추출을 통해 식별된 표면조정제/윤활제입니다. Irganox 1076은 헥산 추출을 사용하여 규명된 산화방지제입니다. 폴리에스터 생산에 사용되는 3-chlorophenyloctyl terephthalate는 DCM 추출을 통해 식별되었습니다. 2-Pentanone은 고온 헤드스페이스 샘플링을 사용하여 규명된 도료/코팅 첨가제입니다. 표 3은 추출 기법과 특정 추출물을 식별하기 위해 사용한 pMDI 성분을 나열하였습니다.

표 4. pMDI 장치에서 식별한 추출물

화합물[a]	추출(성분)[b]	원류[c]
[1,1'-Bicyclopentyl]-2-one	HS(V)	
1,2-Benzenediol, *o*-(4-methoxybenzoyl)-*o'*-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyryl)-	D(C)	
1,2-Ethanediol, diformate	HS(C),HS(S)	
1,2-Ethanediol, monoformate	HS(C),HS(S)	
1,3,5-Trioxane	HS(C),HS(S)	
1,3,5-Trioxepane	HS(R),HS(C),HS(S)	
1,3-Dioxolane	HS(R),HS(C),HS(S)	연화 폴리머(PA 및 PVC)
1,3-Dioxolane, 2-methyl-	HS(C),HS(S)	
1,3-Propanediol	HS(S)	폴리에스터 폴리머
1,8-Diazacyclotetradecane-2,7-dione	E(R), D,HS(V)	폴리머 내 성분
13-Docosenamide,(Z)-	E(R),D(V)	접착제, 실런트, 윤활제
1-Butanol	HS(V)	폴리머, 피록실린, 플라스틱 제조
1-Dodecanol	D(S), E(R)	계면활성제, 윤활제, 폴리머
1-Hexadecanol	D(C), H(R)	윤활제, 탈취제, 도료 및 코팅 첨가제, 가소제
1-Naphthalenol	HS(R,V)	윤활제 내 산화방지제 중간 생성물
1-*n*-Hexyladamantane	H(R)	
1-Octadecanol	E(R)	윤활제, 수지
1-Octanol, 2,7-dimethyl-	D(N)	탈취제
1-Pentene, 2,4,4-trimethyl-	HS(R)	
1-Pentene, 2-methyl-	HS(N)	
1-Phenoxypropan-2-ol	H(S)	
1-Tetradecanol	E(R),H(C),H(V),H(S)	
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	D(C),D,H(V),D(S)	가소제
2,3-Butanedione	HS(C)	향료
2,4,7,9-Tetramethyl-5-decyn-4,7-diol	D(S)	접착제, 계면활성제
2,4-Dimethyl-1-heptene	HS(N)	
2,4-Dimethylfuran	HS(N)	
2,4-Di-*tert*-butylphenol	D(C,S), HS(N), E,H,D,HS(R)	UV 안정제, 잠재적 이동
2,5-Cyclohexadiene-1,4-dione, 2,6-*bis*(1,1-dimethylethyl)-, 2,6-di-*tert*-butyl-p-benzoquinone	D(S)	

화합물[a]	추출(성분)[b]	원류[c]
2,5-Hexanediol, 2,5-dimethyl-	E,D(R)	중간 생성물
2,5-Hexanedione	E(R),HS(N)	탈취제
2-[1-(4-Cyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]propanenitrile, styrene-acrylonitrile trimer	D(V)	AS 플라스틱 부산물
2-Bromo dodecane	D(N)	
2-Butenal, 2-ethenyl-	HS(V)	
2-Butenedioic acid(E)-, *bis*(2-ethylhexyl) ester, *bis*(2-ethylhexyl)fumarate	H(V)	
2-Cyclopenten-1-one	HS(R)	
2-Ethyl-1-hexanol, trifluoroacetate	HS(R)	
2-Heptanone, 4,6-dimethyl-	HS(N)	
2-Heptanone, 4-methyl-	HS(N)	
2H-Pyran, 3,4-dihydro-	HS(V)	
2H-Pyran-2-one, tetrahydro-, d-valerolactone	HS(V)	폴리에스터 내 중간 생성물(공중합체)
2-Pentanone	HS(N)	도료 및 코팅 첨가제
2-Pentanone, 4,4-dimethyl-	HS(R)	
2-Pentenal,(E)-	HS(V)	향료 및 방향제
2-Pentene, 2,4,4-trimethyl-	HS(R)	
2-Pentylcyclopentanone	HS(V)	탈취제
2-Piperidinone	HS(V)	중간 생성물(공중합체)
2-Propanol, 2-methyl-	HS(R)	
2-Propanone, 1-hydroxy-, hydroxyacetone	HS(S),HS(N)	폴리올, 아크롤레인, 염료 제조
3,5-di-*tert*-Butyl-4-hydroxybenzaldehyde	D(C,S)	
3-[1-(4-Cyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]propanenitrile	D(V)	
3-Heptene, 2,2,4,6,6-pentamethyl-	HS(C), H,D,HS(R)	
3-Octadecene,(E)-	HS(V)	
3-Penten-2-one, 4-methyl-	HS(N)	향료 및 방향제
4,4'-Ethylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol)	D(N)	polyolefins 안정제 및 산화방지제
4-Penten-2-one, 4-methyl-	HS(N)	향료 및 방향제
4-Pentenenitrile, 2-methylene-	HS(R)	
5-Methyl-2,4-diisopropylphenol	HS(C,S)	
7,9-Di-*tert*-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione	D(C,S)	polypropylene 산화방지제
9-Octadecenamide,(Z)-, oleimide	E(R)	표면조정제, 윤활제, 부식 억제제, 침출 가능성
Acetic acid	HS(R,N)	vinyl acetate monomer 생산
Acetophenone	E(R)	플라스틱 및 수지 용매
Acetylacetone	HS(N)	
Behenic alcohol	E,H(R)	윤활제
Benzaldehyde	HS(V)	플라스틱 첨가제 전구체
Benzene	HS(R)	
Benzene, propyl-	HS(V)	olefin polymerization 촉매제
Benzenebutanal	HS(V)	
Benzenebutanol	HS(V)	
Benzenepropanoic acid, 3,5-*bis*(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-, methyl ester, Irganox 1076	D(C),D(S), H(R)	폴리머 안정제

화합물[a]	추출(성분)[b]	원류[c]
Benzoic acid, 4-ethoxy-, ethyl ester, ethyl 4-ethoxybenzoate	E(R),H(C),D(V),D,HS(S),D,H,HS(N)	olefin polymerization 촉매제
Benzoic acid, ethyl ester, ethyl benzoate	E(R)	방향제
Benzonitrile	HS(R)	
Butanal	HS(V)	중간 생성물
Butylated hydroxytoluene(BHT)	D,H(N)	산화방지제
Butyrolactone	HS(V)	착색제, 중간 생성물, 공정 조절제, 가공보조제, 용매
Caprolactam	HS(V)	nylon 6 전구체, 다용도 합성 폴리머
cis-13-Octadecenoic acid	E,H,D(R)	플라스틱 및 코팅 내 윤활제
cis-Vaccenic acid	HS(R)	
Cyclodecasiloxane, eicosamethyl-	HS(R),HS(C),H(V),HS(S)	열가소성 플라스틱
Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-	H(S)	수지
Cyclohexanone, 3,3,5-trimethyl- ,	E(R)	폴리카보네이트 모노머, 편광 개시제 코팅, 도료, 광택제 및 표면 마감재
Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-	HS(R),H(S)	중간 생산물, 용매, 주형 재료
Cyclononasiloxane, octadecamethyl-	H(C),H(V),H(S)	폴리머 합성
Cyclooctane, 1,4-dimethyl-, *trans*-	H(N)	
Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-	H,HS(S)	열가소성 플라스틱, 수지
Cyclopentanone	HS(V)	방향제
Cyclopentanone, 2-cyclopentylidene-	D(V)	
Cyclopentanone, 2-methyl-	HS(V)	
Cyclopropylphenylmethane	HS(V)	
Decane, 3,6-dimethyl-	HS(N)	
Dibutyl phthalate	H(C)	잠재적 독성 가소제
Diethyl phthalate	E,H(R),H(C)	잠재적 독성 가소제
Diisooctyl phthalate	HS(V)	잠재적 독성 가소제
Disulfide, *bis*(1,1,3,3-tetramethylbutyl)	HS(R)	
Docosane	H(R)	고무 경화 시 왁스
Dodecane	D,H,HS(N)	
Dodecane, 2,6,11-trimethyl-	D,H,HS(N)	
Dodecyl acrylate	E,D(R),D,H(C),H(V),D,H(S),H(N)	중간 생성물, 코모노머
Eicosane, 2-methyl-	HS(N)	
Ethanol, 2-(vinyloxy)-	HS(C)	
Ethanone, 1,1'-(1,4-phenylene)*bis*-, *p*-diacetylbenzene	D(S)	
Fluticasone propionate	E(R),D(V)	천식 치료에 사용되는 코르티코스테로이드
Formic acid	HS(S)	보존제 및 항균제
Glycerol 1,2-diacetate	D(S)	플라스틱 열 변환
Heneicosane	H(N)	
Hentriacontane	H(N)	왁스
Heptadecane	HS(N)	
Heptadecane, 2,6,10,15-tetramethyl-	HS(N)	
Heptane, 2,2,6,6-tetramethyl-4-methylene-	HS(R)	
Heptane, 2,4-dimethyl-	D,H,HS(N)	

화합물[a]	추출(성분)[b]	원류[c]
Heptane, 4-methyl-	HS(N)	
Hexadecane	H(V)	플라스틱 열분해
Hexadecane, 2,6,10,14-tetramethyl-, phytane	H(N)	가소제, 윤활제
Hexadecane, 2,6,11,15-tetramethyl-	D,HS(N)	
Hexadecanoic acid, palmitic acid	E,H,D,HS(R),HS(V), D,HS(N)	이형제, 가소제
Hexanal, 2,2-dimethyl-	E(R)	
Hexanedioic acid, dimethyl ester, dimethyl adipate	D(S)	
Hexestrol	D(R)	
Isophthalic acid, 3,5-difluorophenyl octyl ester, 3,5-difluorophenyl isophthalate	D(R)	
Isophthalic acid, ethyl tridec-2-ynyl ester, ethyl tridec-2-ynyl isophthalate	D(R)	
Methanone,(1-hydroxycyclohexyl)phenyl-, Irgacure 184	D(S)	Photoinitiator
Methyl isobutyl ketone	HS(N)	래커, 폴리머 및 수지 용매
Methyl stearate	HS(V)	윤활제 및 계면활성제
Methylal	HS(C)	PU 기포 설비 내 발포제
Nonanal	D(R),D,H(S)	용기의 열 연화로 인해 맛/냄새가 변하는 원인, 일반적으로 계측기에 산화방지제 추가
Nonanoic acid	D(S)	가소제, 윤활제, 도료 및 코팅, 플라스틱 및 고무 제품
Octadecanamide	HS(R)	고무 내 첨가제
Octadecane	H(V)	PVC 내 가소제
Octadecanenitrile	HS(R),HS(V)	고무 화합물
Octadecanoic acid, 2-propenyl ester, allyl stearate	H(R)	윤활제
Octadecanoic acid, ethyl ester, ethyl stearate	E(R)	방향제, 가소제, 윤활제
Octadecanoic acid, stearic acid	E,H,D,HS(R),HS(V),HS(N)	윤활제, 연화제, 이형제, 연화 PVC, potential to migrate
Octane, 1,1'-oxy*bis*-	HS(C)	
Octane, 2,3,6,7-tetramethyl-	D(N)	
Octane, 3,5-dimethyl-	HS(N)	
Octane, 4-methyl-	H,HS(N)	
Oleic acid	E(R)	가소제, 고무 내 재료
Pentacosane	D,H(N)	가소제
Pentadecane	D(N)	지방족 탄화수소 가소제, 이동 가능성
Pentadecane, 2-methyl-	D(N)	
Pentadecanenitrile	HS(R)	
Pentanal	HS(V)	탈취제
Pentanamide	HS(V)	PA-6 첨가제(잠재적 이동)
Pentanedioic acid,(2,4-di-t-butylphenyl) mono-ester	H(C)	
Pentanedioic acid, dimethyl ester, dimethyl glutarate	D(S)	수지, 점도제
Pentanenitrile	HS(V)	
Pentanoic acid, valeric acid	HS(V)	윤활제
Phenanthrene, 1-methyl-	H(V)	
Phenanthrene, 2,5-dimethyl-	H(V)	

화합물[a]	추출(성분)[b]	원류[c]
Phenol, 2,2'-methylenebis[6-(1,1-dimethylethyl)-4-methyl-, Antioxidant BKF	E,D(R),H(V)	고무 및 플라스틱 내 산화방지제
Phenol, 2,4-*bis*(1,1-dimethylethyl)-, phosphite(3:1), Irgafos 168	D,H,HS(N)	산화방지제, 잠재적 이동
Phenol, 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-	E,H,D(R),D(C)	
Phthalic acid, butyl 4-methylpent-2-yl ester, butyl 4-methylpent-2-yl phthalate	H(V)	프탈레이트 가소제, 잠재적 독성
Phthalic acid, di(oct-3-yl) ester, di(oct-3-yl) phthalate	E(R)	프탈레이트 가소제, 잠재적 독성
Phthalic acid, hept-4-yl isobutyl ester, hept-4-yl isobutyl phthalate	H(S)	프탈레이트 가소제, 잠재적 독성
Phthalic acid, isobutyl 4-octyl ester, isobutyl 4-octyl phthalate	H(V)	프탈레이트 가소제, 잠재적 독성
Propanenitrile, 2-hydroxy-	HS(R)	
Propanoic acid	HS(R),HS(V)	향균 충진 재료
Propanoic acid, 2-methyl-, 3-hydroxy-2,2,4-trimethylpentyl ester, 2,4,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate(Kodaflex TXIB)	D(V)	가소제
Pyridine	HS(V)	용매 및 시약
Pyrrole	HS(R)	모노머
Silane, diethylheptyloxyoctadecyloxy-	D(N)	
Succinimide	HS(V)	모노머
Terephthalic acid, 3-chlorophenyl octyl ester, 3-chlorophenyl octyl terephthalate	D(R)	모노머
Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane	HS(R),H(C),H(V),H(S)	
Tetracosane	H(R)	플라스틱 분해, 고무에서 확산
Tetradecanoic acid, myristic acid	E,D,HS(R)	접착제, 실런트, 마감재, 윤활제, 계면활성제
Tetraethyl silicate, Dynasil A	E(R)	경화제, 실리콘 고무 시스템 내 가교제
trans-13-Octadecenoic acid	HS(R)	
Tremetone	D,H(N)	독성 화합물
tris(2,4-Di-*tert*-butylphenyl) phosphate	E,H(R),H(V),D,H,HS(N)	폴리머 안정제
Undecane	HS(N)	윤활제
Undecane, 4-methyl-	D(N)	

[a] 화합물은 NIST14 라이브러리 내에 나열된 이름을 기반으로 알파벳 순으로 배열되어 있습니다. 공통 이름은 청색으로 표시되어 있습니다.

[b] 용매 추출물. 에탄올(E), dichloromethane(D) 및 헥산(H). 고온 헤드스페이스 샘플링(HS). pMDI 성분. 고무 씰(R), 리테이닝 컵(C), 밸브 스템(S), 계량 밸브(V) 및 액추에이터 노즐(N)

[c] 화합물의 원류는 참고문헌을 바탕으로 했습니다[3].

결론

헤드스페이스 GC/MS 및 MMI GC/MS의 보완을 통해 pMDI에서 추출할 수 있는 화합물의 폭넓은 추출물 프로파일을 제시하였습니다. 화합물의 대부분은 고온 헤드스페이스 샘플링 또는 용매 추출 기법으로 식별하였습니다. 용매 배출 모드의 MMI은 대용량 액체 주입을 통해 침출/추출 가능한 저농도 화합물 검출을 가능하게 합니다. 헤드스페이스 샘플링은 분석 시 pMDI 성분을 헤드스페이스 바이알에 직접 담을 수 있어 시료 전처리가 간소화됩니다. MMI GC/MS 및 헤드스페이스 GC/MS는 추출/침출 가능한 프로파일을 결정하기 위해 비표적 접근법을 제공합니다. GC/Q-TOF 및 GC/MSMS은 표적 화합물 분석을 위한 다음 단계입니다. 본 응용 자료는 추출 및 침출물 성분을 정량하기 위함이 아닙니다. 문헌에 pMDI 장치에서 추출한 프탈레이트와 같은 잠재적 환경 호르몬을 정량하기 위한 GC/MS 및 GC/MSMS 사용에 관한 참고문헌을 포함하였습니다[9,10].

참고 문헌

1. D. J. Ball, *et al*. Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products. In *Leachables and Extractables Handbook*, John Wiley & Sons (**2012**).
2. A. Feilden. Update on Undertaking Extractable and Leachable Testing 1st ed. Smithers-Rapra (**2011**).
3. D. Jenke, T. Carlson. "A Compilation of Safety Impact Information for Extractables Associated with Materials Used in Pharmaceutical Packaging, Delivery, Administration, and Manufacturing Systems" *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **68**, 407-455 (**2014**).
4. D. L. Norwood, *et al*. Best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products: an overview of the PQRI recommendations. *Pharm. Res.* **25**, 727-739 (**2008**).
5. L. Dick. Best Practices of Routine Extractables Testing [Webinar]. IPAC-RS Materials Webinar (**2012**, Sept 13). Retrieved from http://solutions.3m.com/3MContentRetrievalAPI/BlobServlet?lmd=1352355247000&locale=en_WW&assetType=MMM_Image&assetId=1319241566419&blobAttribute=ImageFile
6. L. M. Nagao, *et al*. The ELSIE Extractables and Leachables Database. Pharmaceutical Outsources, *Journal of Pharmaceutical & Biopharmaceutical Contract Services* (**2011**, Nov 01). Retrieved from http://www.pharmoutsourcing.com
7. 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**.
8. J. H. Wildhaber, *et al*. "Inhalation therapy in asthma: Nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? *In vivo* comparison of lung deposition in children" *J. Pediatr*. **135**, 28–33 (**1999**).
9. J. Chan, F. Shuang. Rapid, Sensitive, and Robust Detection of Phthalates in Food Using GC/MS or LC/MS. *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5990-9510EN (**2012**).
10. X. Ye, *et al*. "Analysis of 21 phthalate leachables in metered dose inhalers by gas chromatography tandem mass spectrometry" *Anal. Methods*, **6**, 4083-4089 (**2014**).

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, 이행 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
2017년 5월 15일
한국에서 인쇄
5991-6142KO

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

Agilent Technologies