

NOTE

医療用シリコンゴムからの溶出物のエレクトロスプレー質量分析[†]

ESI-MS Analysis of Effluents from Medical Silicon Rubber

福尾剛志^{*a)}・久保田直子^{a)}・田村正博^{b)}・荒川隆一^{a)}Tsuyoshi FUKUO, Naoko KUBOTA, Masahiro TAMURA,
and Ryuichi ARAKAWA

(Received July 24, 2000; Accepted August 14, 2000)

The catheter tubes of medical silicon rubber were dipped in ethanol. The effluents were fractionated by thin-layer chromatography (TLC), and their fractions were analyzed by ion trap electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). The ESI mass spectra resulting from the main TLC fraction, $R_f=0.5$ showed that the effluents were determined to be poly(dimethyl siloxane) (8 to 20 mer) that is a main part of a silicon rubber. The spectra for the origin in TLC showed that poly(ethylene glycol) (4 to 10 mer and 14 to 18 mer) and poly(propylene glycol) (19 to 36 mer) as an antistatic agent were identified.

1. はじめに

医療用プラスチックはその使用時にいかなるプラスチック成分も溶出ししないことが必要である。しかし、プラスチック製の医療器具は、製造段階での成型性を向上するために種々の成型助剤が添加されている。また、柔軟性を付与するために同種のプラスチックオリゴマー成分も添加されている。さらに、医療器具への埃付着防止のため導電性プラスチックが添加されていることもある。これらの添加物のために、前述の条件を満足する材料は現在までに得られていない。したがって、医療用プラスチックからの溶出物の知見を得ることは重要である。幸保^{1),2)}は各社の医療用プラスチック器具すなわちポリ塩化ビニル(PVC)製およびシリコンゴム製のシリンジ、三方活栓、延長チューブ、カテーテルを72時間エトポシド注射液(ペプシ注射液、ラステット注射液)に浸漬し、その溶出物を24時間間隔で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析し、可塑剤であるdiethyl hexyl phthalate (DEHP)の溶出を検出した。DEHPの溶出量は、同じ種類の器具でも製造会社によって異なり、また同じ製造会社の製造ロット間によっても溶出量の相違があることを明らかにした。ポリウレタン製カテーテルを用いてエトポシド注射液を注入中にカテー

テルが亀裂し薬液が漏出した報告がある³⁾。これはポリウレタンに添加されている可塑剤1,4-butandiolとポリマーがエトポシド注射液の溶剤であるエタノールでカテーテルから溶出したため強度が劣化したことによる⁴⁾。

これら医療器具からの溶出物の分析は、主にHPLCが用いられている。低濃度の微量試料を短時間で分析できる有力な測定技術である質量分析法を医療用プラスチックからの溶出物の分析に適用した報告例は、我々が調べた限り見つからなかった。また質量分析法を用いたシリコンゴムの研究は数少ない。例えば、Yoshidaら⁵⁾はマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計(MALDI-TOF-MS)を用いて、修飾シリコン共重合体のモノマー組成およびその構成比を測定し、末端構造の解析を行った。またDongら⁶⁾は、飛行時間型二次イオン質量分析計(TOF-SIMS)を用いてpoly(dimethyl siloxane), poly(hydromethyl siloxane), poly(methylphenyl siloxane)のフラグメンテーション機構を官能基と関連させて調べた。

本研究では医療用シリコンゴム製のカテーテルからエタノールで溶出する成分を薄層クロマトグラフィー(TLC)で分離し、イオントラップ型エレクトロスプレーイオン化質量分析計(ESI-MS)を用いてその溶出成分を分析した。

2. 実験

2社の投薬用カテーテルのチューブ部分を分析試料とした。それぞれのカテーテルのチューブ部分を切り取り、サンプル1(10g), 2(6g), 3(6g)とした(Fig. 1)。これらの試料をそれぞれ別々にエタノール100mL中に24時間浸漬した後、溶出物を濃縮乾固した。これをエタノールで再溶解して薄層クロマトグラフィー(TLC; Kieselgel 60F₂₅₄, *n*-

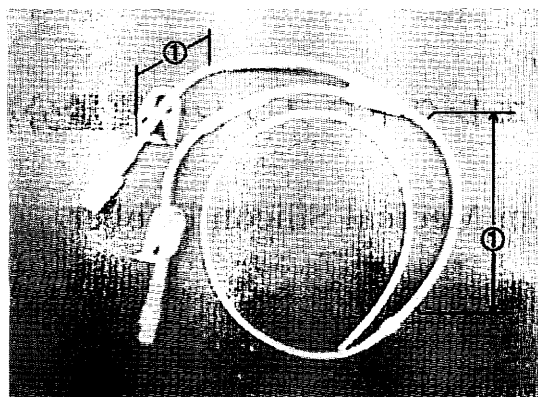
[†] This paper is dedicated to the memory of the late Professor Takekiyo MATSUO.

^{*a)} 関西大学工学部応用化学科 (〒564-8680 吹田市山手町 3-3-35)

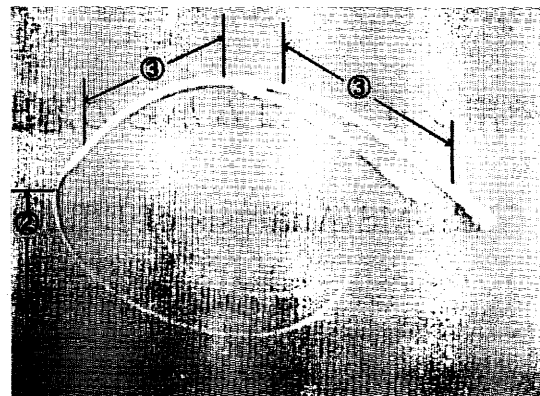
Department of Applied Chemistry, Kansai University (Yamate-cho, Suita 564-8680, Japan)

^{b)} 扶桑薬品工業(株)研究開発センター (〒536-0025 大阪府城東区森之宮 2-32-30)

Fuso Pharmaceutical Industry (Morinomiya, Jyoto-ku, Osaka 536-0025, Japan)



A) Catheter 1



B) Catheter 2

Fig. 1. Samples obtained from two catheters.

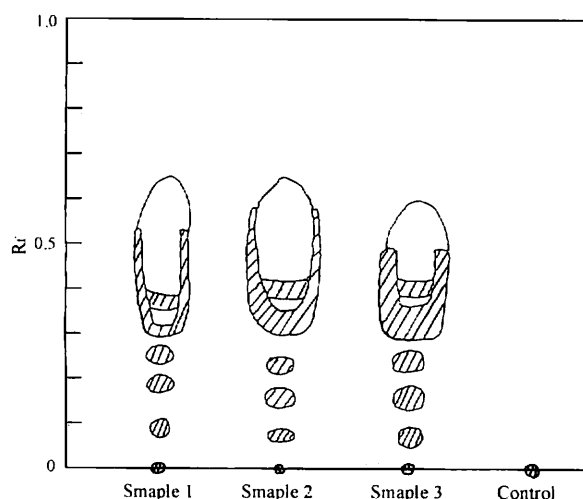


Fig. 2. Thin-layer chromatogram of the effluents.

hexane/AcOEt=9/1)で分離した。各画分をエタノールで抽出し、その溶液を直接エレクトロスプレーイオン化質量分析計(ESI-MS)で正負両モードの測定を行った。ESI-MSにはイオントラップ型であるLCQ(Finnigan社)を用い、流量3 mL/minでエレクトロスプレーした。また、このエタノール抽出液にtrifluoroacetic acid(TFA, 0.1%)を添加した測定も行った。

3. 結果と考察

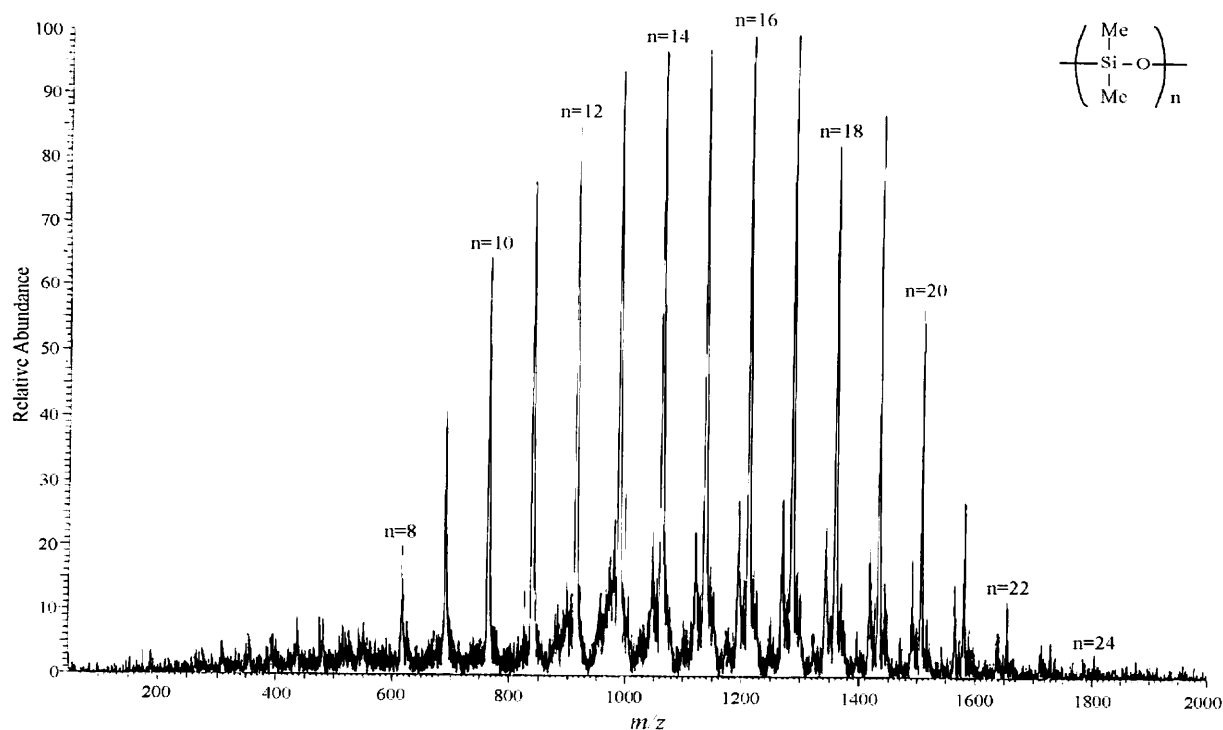
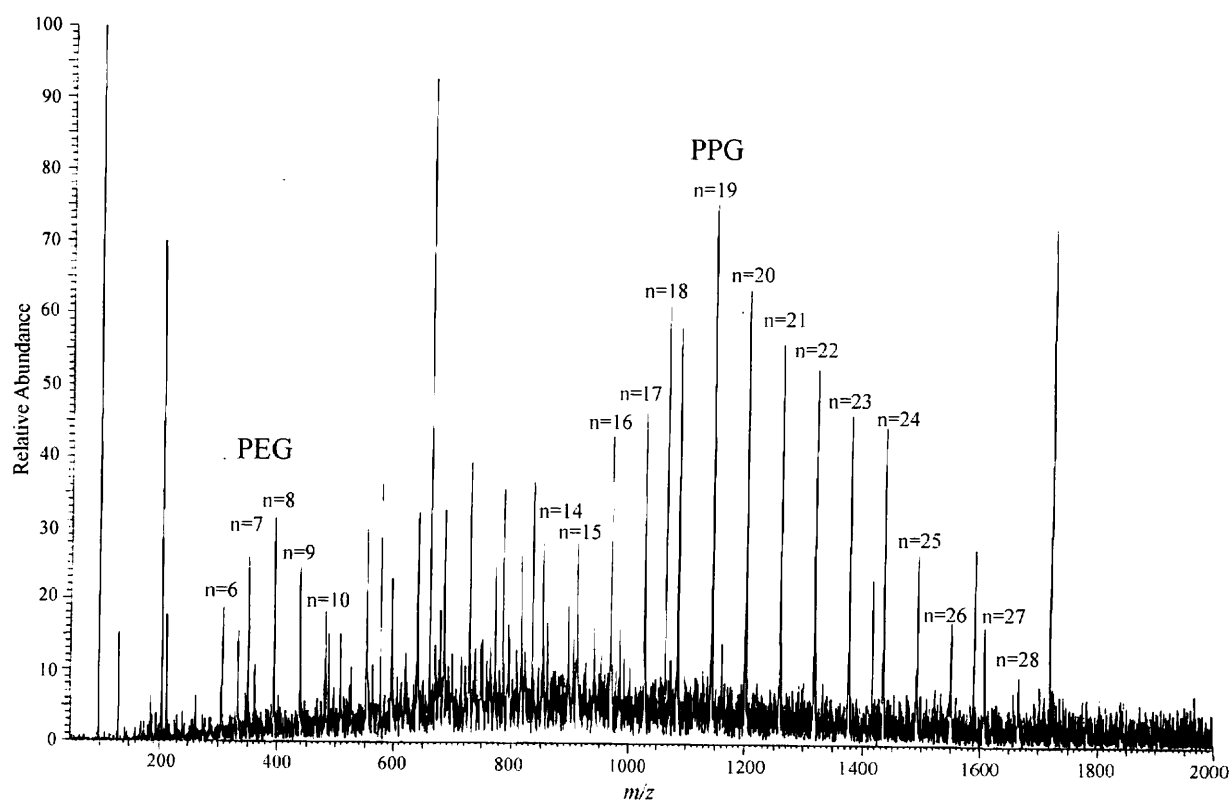
3種類の試料からの溶出物は、TLCで四つの画分に分画された($R_f=0.07\sim 0.5$) (Fig. 2)。その主画分は $R_f=0.5$ にあった。原点に移動しない成分が残った。これらのTLC全画分を個々にエタノールで抽出し、ESI-MSを用いてその抽出液を直接正負両モードで測定した。その結果、それぞれ同じ R_f の画分はいずれも同様のスペクトルを与えた。3種類の試料すべてについて、 $R_f=0.5$ と0の両画分の正モードスペクトルは、一定質量の繰り返しピークを示したことから医療用シリコンゴムのポリマー成分が溶出していることがわかった (Fig. 3, 4)。測定時にTFAを0.1%添加するとシグナルのS/Nは向上したが、ポリマーの重合度の正規分布の対象性がくずれた。この理由は、ポリマーがTFAにより重合度に関係なく無秩序に分解を受けたため

Table 1. Analysis of Ethanol Effluents from the Medical Silicon Rubber

Observed polymers	Catheter 1		Catheter 2	
	Sample 1	Sample 2	Sample 2	Sample 3
Poly(dimethyl siloxane)	$n^m= 8-25$	$n=8-21$	$n= 8-20$	
Poly(ethylene glycol)	$n = 4-10$	$n=4-11$	$n = 4-10$	
Poly(propylene glycol)	$n = 14-28$		$n=14-18$	

^m n represents a degree of polymerization.

と思われる。このため、TFAを添加せずにESI-MSの測定を行った。Fig. 3に示す $R_f=0.5$ のスペクトルから、 $m/z 600\sim 1,900$ に74 Daの繰り返し単位が観察されpoly(dimethyl siloxane)と同定した。その重合度の分布は $n=8\sim 25$ であった。TFAを添加して測定したスペクトルと比較したところ対応するシグナルの質量数が同一であったことから検出イオンはプロトン付加イオンであると推定した。また、このポリマーの末端構造が決定できなかったため、直鎖状か環状構造をとるのかは断定できなかった。サンプル1において、TLCの原点($R_f=0$)に残った成分は44 Da ($m/z 200\sim 500$)と58 Da ($m/z 850\sim 1,500$)の繰り返し単位から前者をpoly(ethylene glycol) (PEG, 4~10 mer)、後者をpoly(propylene glycol) (PPG, 14~28 mer)と同定した (Fig. 4)。一方、サンプル2, 3については2種類の44 Daの繰り返し単位をもつピーク群を $m/z 200\sim 500$ と $600\sim 800$ に観察した。これらのスペクトルを詳しく解析すると、末端構造が異なるそれぞれ2種類のPEG $n=4\sim 10$ と $n=14\sim 18$ が溶出していることがわかった。しかしながら、それらの末端構造を同定することはできなかった (Table 1)。検出したPEG, PPGはpoly(dimethyl siloxane)と同様にプロトン付加体で検出した。これら検出したすべてのポリマーは分解しやすいので、質量分析の前処理過程で重合度が低下していることが考えられるので、重合度の分布については特に考量していない。しかしESI-ion trap MSでの合成高分子の測定において、その重合度分布の信頼性を確認する必要があると思われる。 $R_f=0.5$ と0以外の画分のスペクトルから、添加剤と思われる同定困難な成分を検出した。負イオンモードスペクトルか

Fig. 3. Positive ion ESI mass-spectrum of the $R_f=0.5$ effluent in TLC.Fig. 4. Positive ion ESI mass-spectrum of the $R_f=0$ in TLC; PEG, poly(ethylene glycol) $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ and PPG, poly(propylene glycol) $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n\text{H}$.

らはポリマー成分や DEHP は検出されなかった。同時に、対照実験として同様の前処理を行い、試料の R_f に相当する画分を同じ条件で ESI-MS 測定したが、溶出成分に相当するピークは検出されなかった。よって上記の溶出成分の

ポリマー類は試料由来であることがわかった。幸保¹⁾はポリウレタン、PVC、シリコンなどで製作されたカテーテルにベプシ注射液およびラステット注射液を 24 時間封入した場合、カテーテル内の溶液の粘性が増大したことを報告

している。我々の実験から、その原因はポリマー成分が溶出したためであると推測できる。

結論として、サンプル1(カテーテル1)の溶出物の主成分は、シリコンゴムの主成分である poly(dimethyl siloxane) であり、帯電防止剤として添加されている PEG, PPG も溶出していた。同様にサンプル2,3(カテーテル2)も溶出主成分は poly(dimethyl siloxane) であり、帯電防止剤として PEG が添加されていることがわかった。

文 献

- 1) 幸保文治, 医学と薬学, 49(5), 857 (1998).
- 2) B. Koubo, *J. New Remedies & Clinics*, 48(4), 536 (1999).
- 3) 横山晴子, 青山隆夫, 松山智洋, 第7回日本病院薬学年会講演要旨集, p. 227 (1997).
- 4) 青山隆夫, 横山晴子, 山村善一, 薬剤学, 58, 211 (1998).
- 5) S. Yoshida, S. Yamamoto, and T. Takamatsu, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 12, 535 (1998).
- 6) X. Dong, A. Gusev, and D. M. Hercules, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 9, 292 (1998).

Keywords: Medical plastics, Silicon rubber, Catheters, Effluents, Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS), Poly(dimethyl siloxane), Poly(ethylene glycol), Poly(propylene glycol)