

## [原著論文]

Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) を用いた  
使用済みデュロテップ<sup>®</sup>MT パッチ中フェンタニル定量分析法

藤田 詩織<sup>\*1,\*4</sup> 堀 寧<sup>\*1</sup> 田中 裕子<sup>\*1,\*4</sup>  
 村山佳那子<sup>\*1,\*4</sup> 村越 真人<sup>\*1</sup> 山田 徹<sup>\*1</sup>  
 野本 優二<sup>\*2,\*4</sup> 大谷 哲也<sup>\*3</sup> 片柳 憲雄<sup>\*3,\*4</sup>

<sup>\*1</sup> 新潟市民病院薬剤部

<sup>\*2</sup> 新潟市民病院緩和ケア内科

<sup>\*3</sup> 新潟市民病院消化器外科

<sup>\*4</sup> 新潟市民病院緩和ケアチーム

(2017年3月14日受理)

**【要旨】** デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチは、がんまたは非がんの患者に広く用いられる3日間持続性のフェンタニル経皮吸収型製剤である。今回、簡易な抽出操作および Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) を用い、デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチ中のフェンタニルを定量分析する方法を確立した。フェンタニル抽出方法は、デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチを40℃メタノール中で2時間振とうした。デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチ 2.1 mg, 4.2 mg, 8.4 mg, 12.6 mg, 16.8 mg の全製剤規格のフェンタニルにおいて、平均回収率は95.4～98.8%、C.V. 値は0.76～2.88%と良好な結果であった。この方法を用い実臨床で3日間貼付したデュロテップ<sup>®</sup>MT パッチを分析した結果、フェンタニルの放出率はすべての製剤規格において、113.6～147.6%と理論値より大きかった。また、放出量のバラツキも症例間でC.V. 値3.57～33.2%と大きかった。この定量分析方法を用いることにより、デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチの適切な使用を評価する手段として寄与できると考える。

キーワード：GC/MS, フェンタニル定量分析, フェンタニル貼付剤, 残存量測定

## 緒 言

2002年に登場し、がん疼痛緩和治療に使用されるリザーバー型フェンタニル貼付剤であるデュロテップ<sup>®</sup>パッチは、3日間ごとの貼り替えで鎮痛維持が可能な経皮吸収型製剤であり、入院患者だけではなく在宅緩和医療においても汎用されてきた。しかし、デュロテップ<sup>®</sup>パッチの鎮痛効果が3日間持続しない、3日目の血中フェンタニル濃度が低いなど問題点を指摘する症例が報告され、デュロテップ<sup>®</sup>パッチのフェンタニル放出率に、症例間および症例内の大きなバラツキがあることが報告されている<sup>1)</sup>。バラツキの要因として、年齢、がん種、貼り付け部位、貼り付け手技(皮膚への密着度)、皮下脂肪量、温度(発熱)、などが考察されている<sup>1-3)</sup>。一方、2008年にデュロテップ<sup>®</sup>パッチは、主薬を含むゲルを封入したリザーバー型からフェンタニルが流出するトラブルを減少させる目的で、フェンタニルを粘着層に溶解させたマトリックス型のデュロテップ<sup>®</sup>MT パッチに改良され、旧製剤と生物学的同等性を保つために、各規格のフェンタニル含有量が多くなった。主薬の放出システムが変更となったことでフェンタニル放出

率のバラツキが改良されたかどうかは明らかでないが、増量したにもかかわらず、期待どおりの効果が得られない症例が現在も散見される。高科らは、2009年に使用済みデュロテップ<sup>®</sup>MT パッチの残存フェンタニルをHPLC分析法で定量し、フェンタニル残存量に個体間差があることを学会報告している<sup>4)</sup>。デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチにおいても、使用量-効果の判定において、使用済み貼付剤中のフェンタニル残存量を考慮することは重要と考えられる。

このような背景から、著者らは使用済みデュロテップ<sup>®</sup>MT パッチのフェンタニル残存量を、簡単な抽出方法と Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) を用いて、必要時に何時でも定量分析する体制を構築した。実臨床で使用された使用済みデュロテップ<sup>®</sup>MT パッチのフェンタニル残存量を、製剤規格ごとに分析した結果とともに報告する。

## 方 法

1. デュロテップ<sup>®</sup>MT パッチの入手および取り扱い

あらかじめ病院の臨床研究審査委員会で本研究の申請を行い、入院時に患者から診療情報を学術的利用する同意の取得を行い、かつ個人情報の保護に十分注意を払うことを条件に承認を得た。回収実験に用いたデュロテップ<sup>®</sup>MT

パッチは、当院が取引している問屋から麻薬研究者（共著者）が譲渡手続きを得て入手した。

研究検体は実臨床で72時間（3日間）貼り終え、麻薬管理者へ返却されたデュロテップ<sup>®</sup>MTパッチ2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mgを用い、フェンタニル残存量を定量分析した。分析後のデュロテップ<sup>®</sup>MTパッチ残渣およびその抽出液はすべて、通常の麻薬廃棄手順にしたがって、麻薬研究者立ち会いのもと麻薬管理者が処理した。この使用済み麻薬の分析および廃棄手順の妥当性は、事前に担当行政機関に確認した。

## 2. 分析法

フェンタニル標準品（Fentanyl Alkaloid ARS, Lot. No. P14192）は、タイコヘルスケアジャパンより、麻薬譲渡手続きにしたがって麻薬研究者が購入した。パパペリン塩酸塩（純度98%）は和光純薬工業から購入した。メタノールはHPLCグレード（ナカライテスク）を用いた。

直径4cm, 高さ7.5cmの中蓋付ねじ栓ガラスフラスコ（内容量100ml）に、メタノール39.5mlと内部標準物質の1,000 $\mu$ g/mlパパペリン塩酸塩メタノール溶液0.5mlを加え、そこに、デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチ（2.1mg, 4.2mg, 8.4mg, 12.6mg, 16.8mg）の「貼り付け面」を広げた状態で、同面積に切ったキムワイブ<sup>®</sup>（Kimberly-Clark Corporation）に貼り付けたものを浸した。8.4mg以上の高用量製剤は、ハサミで4.2mg製剤大に切ってから浸した。操作に用いたハサミのパッチに触れた部分は最大10mlのメタノールで洗浄し、洗浄液はフラスコ内の抽出液に加えた。フラスコに蓋をしてから、シェイキング・インキュベータ（バイオシェーカー V-BR-36, タイテック）で40 $^{\circ}$ C, 2時間、微旋回振とうを行い、フェンタニルの抽出

を行った。さらに、抽出液の1mlをシリコンセプタム付き分析用バイアルに入れ、GC/MS分析に供した。

## 3. GC/MS条件

装置：島津GC-2010 + GCMS-QP2010 Plus, カラム：HP-1MS fused-silica capillary column (15m  $\times$  0.25mm I.D., 0.25 $\mu$ m film thickness; J&W Scientific, Folsom, CA, USA), カラム温度：100 $^{\circ}$ C (1min)-15 $^{\circ}$ C/min -300 $^{\circ}$ C (3min), キャリアーガス：He (カラム流量1.5ml/min), スプリット比10, スプリットモード1 $\mu$ l注入, 注入口温度：250 $^{\circ}$ C, イオン源温度：280 $^{\circ}$ C, インターフェイス温度：280 $^{\circ}$ C, イオン化法：EI法, 検出質量数：フェンタニル  $m/z$  245.0, パパペリン  $m/z$  338.0。

## 4. 統計処理

デュロテップ<sup>®</sup>MTパッチからのフェンタニル放出率の差に関する各種検定は、SPSS 13.0J for Windowsを用い、パラメトリック検定（Student's *t*-test）およびノンパラメトリック検定（Wilcoxon signed-rank test）の両方を行った。多群間の差の検定には、パラメトリック検定（一元配置分散分析法）およびノンパラメトリック検定（Kruskal Wallis 検定）の両法を用いて評価した。危険率5%以下（ $p < 0.05$ ）を統計学的に有意と判定した。

## 結 果

### 1. 分析条件

図1に、フェンタニルとパパペリンのマススペクトル（EI法）と化学構造を示す。内部標準物質のパパペリン塩酸塩は、GC/MSで分析する場合、パパペリンが検出される。フェンタニルとパパペリンの分子量はそれぞれ336.5と339.4であるが、マススペクトルから得られるベースイ

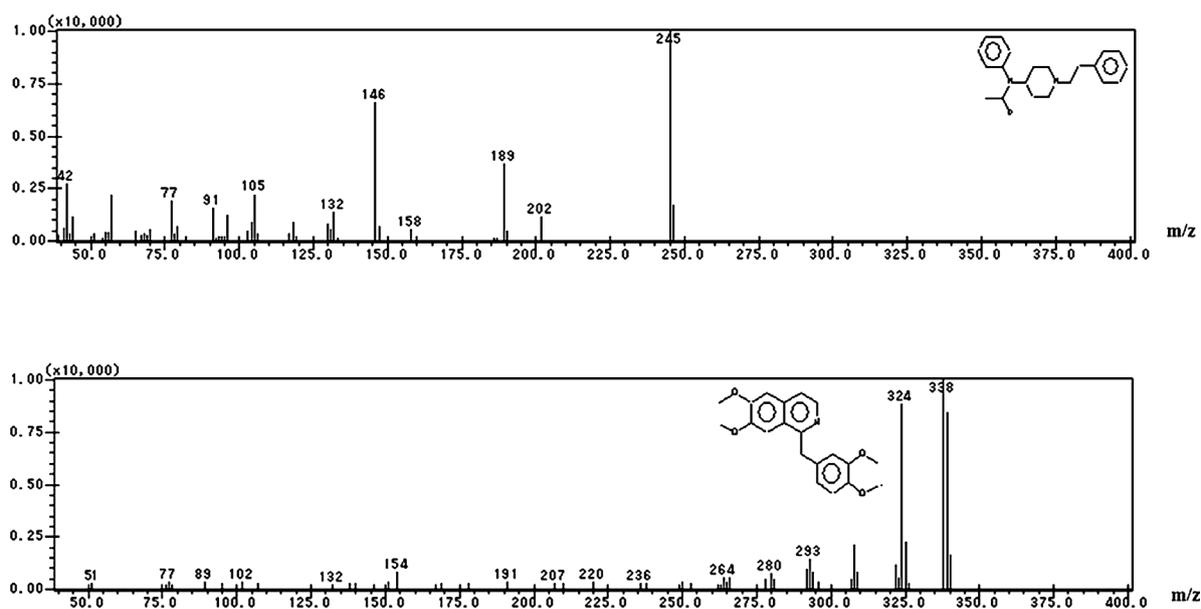


図1 フェンタニル（上）とパパペリン（下）のマススペクトル（イオン化：EI法）

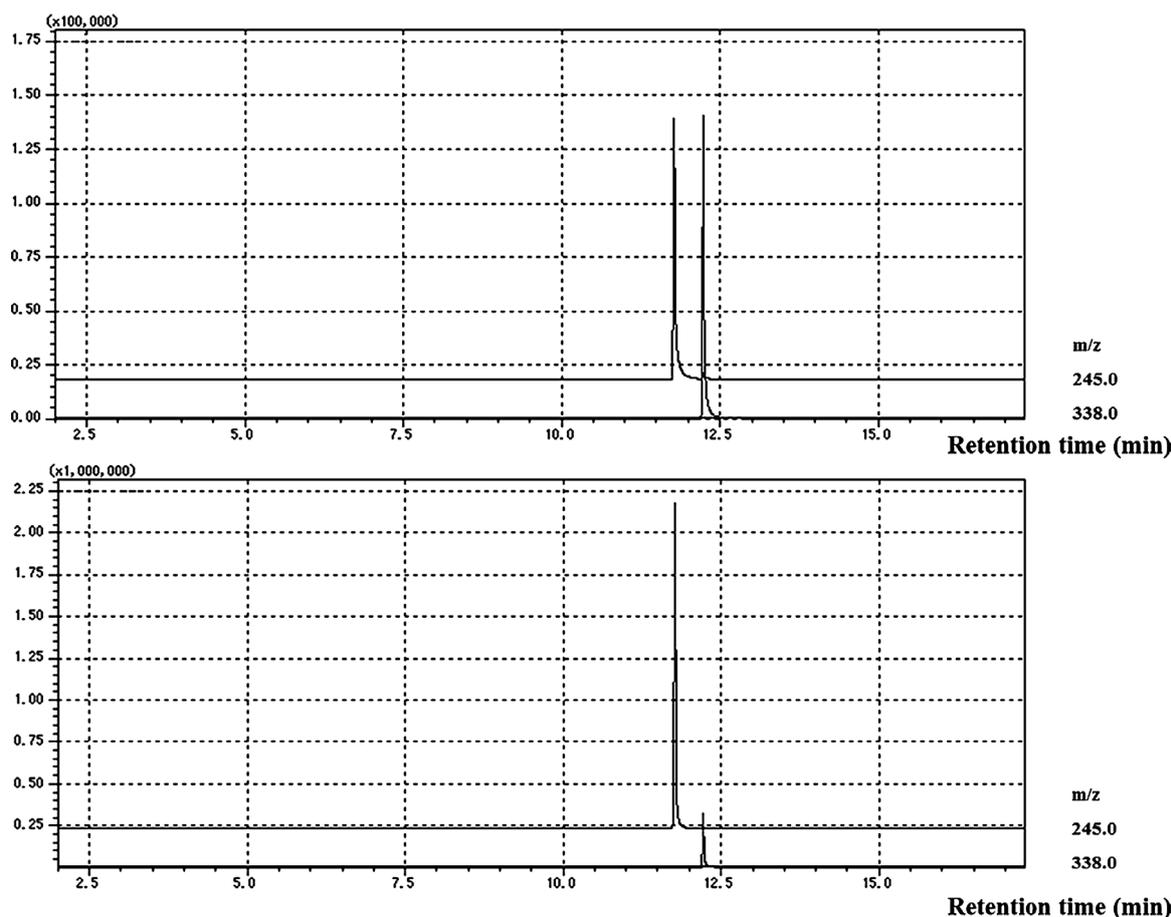


図2 フェンタニルとパパペリン塩酸塩 10 µg/ml 溶液を分析した GC/MS マスクロマトグラム (上: 1/10 スケール) とデュロテップ® MT パッチ 2.1 mg 抽出液 (フェンタニル濃度 42 µg/ml) とパパペリン塩酸塩 10 µg/ml 溶液を分析した GC/MS マスクロマトグラム (下).

オンはフェンタニルが  $m/z$  245.0, パパペリンが  $m/z$  338.0 であり, 定量分析に用いる検出イオンはこの値を使った.

図2に, フェンタニルとパパペリン塩酸塩 (内部標準物質) が 10 µg/ml となるように混合した標準メタノール溶液と, デュロテップ® MT パッチ 2.1 mg (未使用品) の抽出液を分析した GC/MS マスクロマトグラムを示す.

基礎実験の結果, 注入試料濃度 10 µg/ml のパパペリン塩酸塩を内部標準物質としたフェンタニルの検量線は, フェンタニルの注入濃度により以下の2つを使い分けた. どちらの検量線も良好な直線性を示した. そして, シグナル/ノイズ比を5としたときのフェンタニルの検出限界は, 注入試料濃度として 0.05 µg/ml であった.

① フェンタニル注入濃度 400 ~ 10 µg/ml

フェンタニル標準メタノール溶液 400 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml, 10 µg/ml を用い, 原点を通さない直線.

$$y = 2.91x - 3.72 \quad r^2 = 0.998$$

② フェンタニル注入濃度 10 ~ 0.1 µg/ml

フェンタニル標準メタノール溶液 10 µg/ml, 1.0 µg/ml,

0.1 µg/ml を用い, 原点を通さない直線.

$$y = 0.79x - 0.001 \quad r^2 = 0.999$$

表1に, 本抽出操作における, デュロテップ® MT パッチからのフェンタニルの回収率を示す. また, よりフェンタニル含有量が低い検体における回収率も確認するため, デュロテップ® MT パッチ 2.1 mg を半分に切ったものも加えた. その結果, デュロテップ® MT パッチから理論上 100% 抽出した際の濃度を基準とした平均回収率 ( $n = 5$ ) は, 95.4% 以上, 再現性は C.V. 値で 2.88% 以下と, 良好であった. また, 各製剤の分析を6回繰り返したときの平均測定値 (日内再現性) と, この測定をさらに2日行った計3日の平均測定値 (日間再現性) は, どちらも相対標準偏差 (C.V.%) は 8.2% 以下, 真度 (相対誤差) は -1.07 ~ -6.28 と, 精度および真度も良好であった.

## 2. 使用済みデュロテップ® MT パッチのフェンタニル残存量

使用済みデュロテップ® MT パッチのフェンタニル放出率を, 製剤規格ごとに表2に示す. 2.1 mg, 4.2 mg, 16.8 mg は  $n = 5$ , 8.4 mg, 12.6 mg は  $n = 4$ , 同規格のも

表1 抽出操作におけるデュロテップ®MT パッチ中フェンタニル回収率

製剤規格	理論濃度*1	実測濃度*2 平均値±S.D.	回収率*3	
			平均値±S.D.	C.V.(%)
デュロテップ®MT パッチ 2.1 mg 半分	21 µg/ml	20.0 ± 0.47	95.4 ± 2.25	2.36
デュロテップ®MT パッチ 2.1 mg	42 µg/ml	40.2 ± 1.16	95.9 ± 2.76	2.88
デュロテップ®MT パッチ 4.2 mg	84 µg/ml	80.4 ± 1.62	95.7 ± 1.93	2.01
デュロテップ®MT パッチ 8.4 mg	168 µg/ml	165 ± 1.88	98.0 ± 1.12	1.15
デュロテップ®MT パッチ 12.6 mg	252 µg/ml	247 ± 2.81	97.8 ± 1.12	1.14
デュロテップ®MT パッチ 16.8 mg	336 µg/ml	332 ± 2.52	98.8 ± 0.75	0.76

\*1 50 ml のメタノールに 100% 抽出した場合のフェンタニル濃度。

\*2 各規格製剤を抽出した実測濃度 (n = 5)。

\*3 実測濃度 ÷ 理論濃度 × 100 (%) (n = 5)。

表2 デュロテップ®MT パッチの規格別フェンタニル残存量

デュロテップ®MT パッチ 2.1 mg					デュロテップ®MT パッチ 4.2 mg				
検体番号	性別	残存量 (mg)	放出量 (mg)	放出率 (%)**	検体番号	性別	残存量 (mg)	放出量 (mg)	放出率 (%)**
A	女	1.32	0.78	87.1	F	女	3.07	1.13	62.6
B	男	0.78	1.32	146.4	G	女	1.47	2.73	151.7
C	男	1.05	1.05	116.3	H	男	1.24	2.96	164.2
D	男	1.04	1.06	117.5	I	男	0.96	3.24	180.2
E	男	1.19	0.91	100.8	J	女	0.97	3.23	179.4
Mean		1.08	1.02	113.6	Mean		1.54	2.66	147.6
S.D.		0.20	0.20	22.2	S.D.		0.88	0.88	49.0
C.V.(%)		18.5	19.5	19.5	C.V.(%)		57.1	33.2	33.2

デュロテップ®MT パッチ 8.4 mg					デュロテップ®MT パッチ 12.6 mg				
検体番号	性別	残存量 (mg)	放出量 (mg)	放出率 (%)**	検体番号	性別	残存量 (mg)	放出量 (mg)	放出率 (%)**
K	女	3.05	5.35	148.7	O	男	6.20	6.40	118.5
L	男	4.07	4.33	120.2	P	男	5.86	6.74	124.8
M	女	3.98	4.42	122.8	Q	女	6.37	6.23	115.4
N	男	1.72	6.68	185.7	R	男	5.95	6.65	123.2
Mean		3.20	5.20	144.4	Mean		6.09	6.51	120.5
S.D.		1.09	1.09	30.4	S.D.		0.23	0.23	4.31
C.V.(%)		34.2	21.1	21.1	C.V.(%)		3.82	3.57	3.57

デュロテップ®MT パッチ 16.8 mg				
検体番号	性別	残存量 (mg)	放出量 (mg)	放出率 (%)**
S	男	8.22	8.58	119.2
T	男	5.19	11.6	161.2
U	男	4.35	12.5	173.0
V	女	9.00	7.80	108.4
W	男	8.40	8.40	116.7
Mean		7.03	9.77	135.7
S.D.		2.11	2.11	29.2
C.V.(%)		29.9	21.6	21.6

\*放出率は各製剤規格の3日間における理論的放出量に対する放出量を100分率で計算した。

デュロテップ®MT パッチ 2.1 mg は 0.9 mg/3 日。

のはすべて別患者でデータ収集した。

データはすべて72時間(3日間)貼付したものである。デュロテップ®MT パッチは、含有するフェンタニルのすべてが放出されるわけではなく、例えばデュロテップ®MT パッチ 2.1 mg の場合、1日 0.3 mg、3日間で 0.9 mg が放出されるよう設計されている<sup>6)</sup>。したがって、3日間貼付した使用済みデュロテップ®MT パッチ 2.1 mg には

1.2 mg のフェンタニルが残存することになる。今回、著者らは、この理論放出量に対する実検体の放出量を100分率で計算した。その結果、すべての製剤規格で平均放出率は100%を超えていた。

今回の少数データにおいては、各製剤規格群の平均放出率に有意差はなく(一元配置分析:  $p = 0.414$ , Kruskal Wallis 検定:  $p = 0.198$ )、すべてのデータを男女に分けた

場合も両群間に有意差はなかった ( $t$  検定:  $p = 0.547$ , Mann-Whitney 検定:  $p = 0.245$ ).

デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチからのフェンタニルの平均放出量は、製剤のフェンタニル含有量が増すにしたがい増加した。しかし、デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg の検体番号 A と検体番号 B の放出量はそれぞれ 0.78 mg と 1.32 mg であり、1.69 倍もの違いがあった。さらに、デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg の検体番号 B の放出量 (1.32 mg) はデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 4.2 mg の検体番号 F (1.13 mg) の値を上回った。

表 3 に、検体番号 A の患者が 3 日ごとに連続して使用したデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg (検体番号 A1 ~ A5) のフェンタニル残存量を示す。平均放出量は 0.97 mg, C.V. 値は 20.7% であり表 2 のデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg 群と大差はなく、表 2 から検体番号 A1 のデータを抜いたデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg 群と表 3 の平均放出率に有意差はなく ( $t$  検定:  $p = 0.387$ , Mann-Whitney 検定:  $p = 0.413$ ), バラツキの範囲内であった。

## 考 察

### 1. 分析条件

使用済みデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ中フェンタニルの分析法は、内部標準物質にパパペリン塩酸塩<sup>3,4)</sup> あるいは  $p$ -ヒドロキシ安息香酸エチル<sup>2,5)</sup> を用いた UV 検出 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 法などが報告されている。当院薬剤部は、救命救急センター支援業務として中毒分析室を保有しており、常時 HPLC, Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS), GC/MS が稼働している。今回、著者らは使用済みデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ中のフェンタニル分析を実臨床の評価として高頻度に利用することから、移動相の調製やカラムのコンディショニングが不要な GC/MS による分析を選択した。また、内部標準物質としてパパペリン塩酸塩を用いたが、 $p$ -ヒドロキシ安息香酸エチルも誘導体化なしで GC 分析が可

能なことが知られており、その使用を否定するものではない。

予備実験の段階で、フェンタニルと内部標準物質のパパペリンは低極性の HP-1MS カラムを用いて分離したが、どちらのピークも若干のテーリングが見られた。そこで、試料注入をスプリットモードにすることでピーク形状を改善した。また、パパペリンはフェンタニルに対する検出強度および保持時間の同等性から、GC/MS 分析における内部標準物質として適切な化合物と思われた。

使用済みデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ中のフェンタニル定量分析を行う場合、製剤ごとの含有フェンタニル量には大きな幅がある (2.1 ~ 16.8 mg)。そこで著者らは、フェンタニル注入濃度 400 ~ 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とフェンタニル注入濃度 10 ~ 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の 2 つの検量線を作成して対応した。このことで、すべての規格の使用済みデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ中のフェンタニル放出率が 0 ~ 100% の範囲内で定量分析が可能となった。

従来報告されるリザーバー式フェンタニル貼付剤中フェンタニルの抽出法は、①メタノール/塩酸を用いて恒温水槽中、40°C、15 時間振とう<sup>3)</sup>、②メタノールを用いて恒温水槽中、70°C、15 時間振とう<sup>2)</sup>、③メタノールを用いて恒温水槽中、60°C、12 時間振とう (1 時間ごとに超音波振動併用)<sup>5)</sup> で行う。一方、マトリックス型フェンタニル貼付剤中フェンタニルの抽出法は、アセトニトリルを用いて超音波処理で行っている<sup>4)</sup>。今回、著者らはメタノール 40 ~ 50 ml を用い、シェイキングインキュベータによる 40°C、2 時間の抽出で、全規格のデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチからフェンタニルを抽出できることを確認した。

著者らは、リザーバー型フェンタニルの抽出を行ったことはないが、放出システムが変わったことで抽出時間が大きく短縮されたのかもしれない。この分析条件であれば、午後には回収した使用済みデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチからフェンタニルを抽出し、帰宅時にプログラム分析処理を行うことで、翌朝には複数検体の残存量を確認できる。このメリットを生かすことで、デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチの適正使用に貢献できると考える。

### 2. 使用済みデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチのフェンタニル残存量

今回、著者らが算出した使用済みデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチのフェンタニル放出率は、すべての製剤規格で平均放出率が 100% を超えていた。

これは、当院で使用したデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチが理論放出量より多く放出する傾向があることを意味する。当院では、デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチを貼付する際、貼った上から [優肌] パーミロール<sup>®</sup> で固定している。この製剤を持続的に皮膚に密着させる処置が、理論値より高い放出

表 3 検体番号 A の患者のデュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg のフェンタニル残存量

デュロテップ <sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg			
検体番号	残存量 (mg)	放出量 (mg)	放出率 (%)**
A1	1.32	0.78	87.1
A2	1.29	0.81	90.5
A3	0.97	1.13	125.7
A4	0.86	1.24	137.2
A5	1.21	0.89	98.8
Mean	1.13	0.97	107.9
S.D.	0.20	0.20	22.3
C.V.(%)	17.8	20.7	20.7

\*放出率は各製剤規格の 3 日間における理論的放出量に対する放出量を 100 分率で計算した。

デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ 2.1 mg は 0.9 mg/3 日。

率となった一因かもしれない。

また、デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチのフェンタニル放出量のバラツキが大きく、個々のデータにおいては時として異なる製剤規格と同等の放出量であった。つまり、増量したのに効果が変わらないケースがあることが示された。この事実は、デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチの効果判定を行う点で念頭に置く必要がある。

すでに報告されるデュロテップ<sup>®</sup> パッチによる研究<sup>1-3)</sup>と同様に、デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチにおいても、フェンタニル放出率のバラツキは患者年齢、がん種、貼り付け部位、貼り付け手技（皮膚への密着度）、皮下脂肪量、温度（発熱）、などさまざまな要因が複合した結果と考えられる。今後は、蓄積した分析検体を要因ごとに分類して、バラツキの解析も試みたい。

利益相反 (COI) : 本論文すべての著者には規定された COI はない。

## 文 献

- 1) Solassol I, Caumette L, Bressolle, et al. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol. Rep.* 2005; Oct; 14(4): 1029-1036.
- 2) 沼田千賀子, 寺岡麗子, 松田芳久, 他. 使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因—個人差および貼付部位—. *医療薬* 2005; 31(8): 599-605.
- 3) 山本佳代, 小島昌徳, 井口博文, 他. 使用済みフェンタニルパッチの残存薬物量測定 : 4 症例における残存量に影響を及ぼす臨床因子の検討. *薬誌* 2008; 128(6): 959-964.
- 4) 高科嘉章, 内藤隆文, 八木達也, 他. フェンタニルのマトリックス型貼付剤中残存量の迅速測定法の開発 : がん患者における経費吸収動態の評価への応用. *日本医療薬学会年会講演会要旨集* 2009; 1: 262-262.
- 5) 吉澤一巳, 森川陽子, 精松とも子, 他. 使用済みフェンタニル貼付剤の残存量からみた貼付部位選択に関する比較検討. *日病薬師会誌* 2009; 45(6): 773-776.
- 6) ヤンセンファーマ株式会社. デュロテップ<sup>®</sup> MT パッチ. 医薬品インタビューフォーム, 2008.

## Rapid Analysis of Fentanyl Remaining in Used Durotep<sup>®</sup> MT Patch by Gas Chromatography/Mass Spectrometry

Shiori FUJITA<sup>\*1, \*4</sup>, Yasushi HORI<sup>\*1</sup>, Hiroko TANAKA<sup>\*1, \*4</sup>,  
Kanakano MURAYAMA<sup>\*1, \*4</sup>, Masato MURAKOSHI<sup>\*1</sup>, Toru YAMADA<sup>\*1</sup>,  
Yuji NOMOTO<sup>\*2, \*4</sup>, Tetsuya OTANI<sup>\*3</sup>, and Norio KATAYANAGI<sup>\*3, \*4</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Hospital Pharmacy, Niigata City General Hospital,  
463-7, Chuo-ku, Shumoku, Niigata 950-1197, Japan

<sup>\*2</sup> Palliative Care Medicine, Department of Hospital Pharmacy, Niigata City General Hospital,  
463-7, Chuo-ku, Shumoku, Niigata 950-1197, Japan

<sup>\*3</sup> Digestive Surgery, Department of Hospital Pharmacy, Niigata City General Hospital,  
463-7, Chuo-ku, Shumoku, Niigata 950-1197, Japan

<sup>\*4</sup> Palliative Care Team, Department of Hospital Pharmacy, Niigata City General Hospital,  
463-7, Chuo-ku, Shumoku, Niigata 950-1197, Japan

**Abstract:** Durotep<sup>®</sup> MT Patch (DMTP) is designed to sustain plasma fentanyl concentrations for 3 days. It is widely used for patients who have continuous moderate to severe cancer pain and noncancerous chronic pain. With simple extraction operation and Gas Chromatograph/Mass Spectrometer (GC/MS), we built a method to perform quantitative analysis of fentanyl in DMTP. Fentanyl was extracted while slowly shaking for 120 min at 40°C in methanol. On the formulations of DMTP 2.1 mg, DMTP 4.2 mg, DMTP 8.4 mg, DMTP 12.6 mg, and DMTP 16.8 mg products, the mean recovery rate of each fentanyl was 95.4% to 98.8%, and the CV was 0.76% to 2.88%, which are acceptable. Using the present GC/MS method, we measured the amount of fentanyl remaining in DMTP after continuous 3-day use in patients. The dermal transfer rates of DMTP were greater than the theoretical values of products (113.6% to 147.6%). Also the Intra-individual variability was observed (CV: 3.57% to 33.2%). This approach would contribute to evaluating appropriate usage of DMTP.

**Key words:** GC/MS, quantitative analysis of fentanyl, transdermal fentanyl patch, remaining amount analysis