

ICP-MS による抽出物および 浸出物の元素測定

Agilent 7900 ICP-MS によるプラスチック製
点眼薬容器における元素不純物の分析



著者

Paige Solomon

University of California, San
Francisco, CA, USA

Jenny Nelson

Agilent Technologies, Inc.

はじめに

抽出物および浸出物（E&L）の測定は、新薬の上市前に不可欠とされる総合リスク評価の重要な部分になります。医薬品への E&L の混入は製造および保管時や、容器施栓系（CCS）とも呼ばれる包装システムで発生する可能性があります。CCS は一次包装材（バイアル、バイアルキャップ、プリスターパックなど、医薬品と接触するもの）と二次包装材で構成されています。その他、点眼薬容器、薬剤計量スプーン、吸入器、シリンジといった薬剤搬送コンポーネントやラベリングについては、製品に付属される場合はリスク評価の対象とする必要があります（1）。有機および無機の E&L の汚染物質は、それ自体が有毒であることから直接的なリスクとなります。また、その他の化合物は医薬品の有効性、安定性、使用期限に悪影響を与えることがあります。E&L 分析では、医薬品を対象に、極端な条件下で発生する汚染の可能性（抽出物）と、通常の保管および長期保管で発生する実際の汚染の可能性（浸出物）が示されます。

抽出物とは、最悪の（極端な）条件下で、容器から医薬品へと移動する恐れがある元素やその他の化合物を指します。抽出アプローチにより、発生する可能性がある最も厳しい条件を再現する必要があります。例えば、直射日光が当たる車中に包装医薬品を数時間置いたままにするなどの条件になります。高 pH や低 pH、温度の上昇、超音波処理などの抽出条件は、不純物が容器から移動する可能性を高め、その結果、医薬品が汚染される恐れがあります。抽出物の溶出源は、プラスチックやエラストマー製の包装材（モノマー、高分子開始剤、可塑剤など）、ラベルに使用されるインクおよび接着剤、容器の処理、保管、滅菌に関連する分解生成物などがあります。

浸出物とは、通常の保管条件下で、容器から医薬品へと移動する元素およびその他の化合物を指します。浸出汚染物質を測定するには、事前に分析済みの医薬品を医薬品容器内に設置し、通常環境条件下に一定時間おきます。その後、医薬品を再測定して、医薬品材料の元素含有量の変化を評価します。製品の最大通常使用期限にあたる長期保管のシミュレーションは、保管条件を調整することで実施可能です。

包装医薬品内に混入する可能性がある不純物の多様性を考慮すると、E&L の測定には、複数の分析技術が必要であり、大量のデータを作成するといった複雑な課題が伴います (2)。E&L の分析における一般的な分析ワークフローを図 1 にまとめます。

国際的な規制では、医薬品の元素不純物は、ICP-MS や ICP-OES などの多元素分析の技術を使って分析することが一般的に推奨されています。医薬品中の元素不純物の管理に関して、米国の薬局方と国民医薬品集 (USP-NF) の総則では、両機器の技術の使用が承認されています (3, 4)。推奨される ICP-MS または ICP-OES の使用に関して、USP<232> では元素不純物の検出下限が、USP<233> ではサンプル前処理と分析オプションが定義されています。その他の原子分光分析の技術は、メソッドバリデーションの要件への準拠を示すことが可能な場合に使用できます。医薬品の元素不純物の管理に関する国際的なガイドラインは USP メソッドと調和した内容になっています。医薬品規制調和国際会議 (ICH) は ICH ガイドライン Q3D で同等の基準の規定を公表しました (5)。欧州、中国、日本の各薬局方と協力して、統一された方法の作成が行われました。

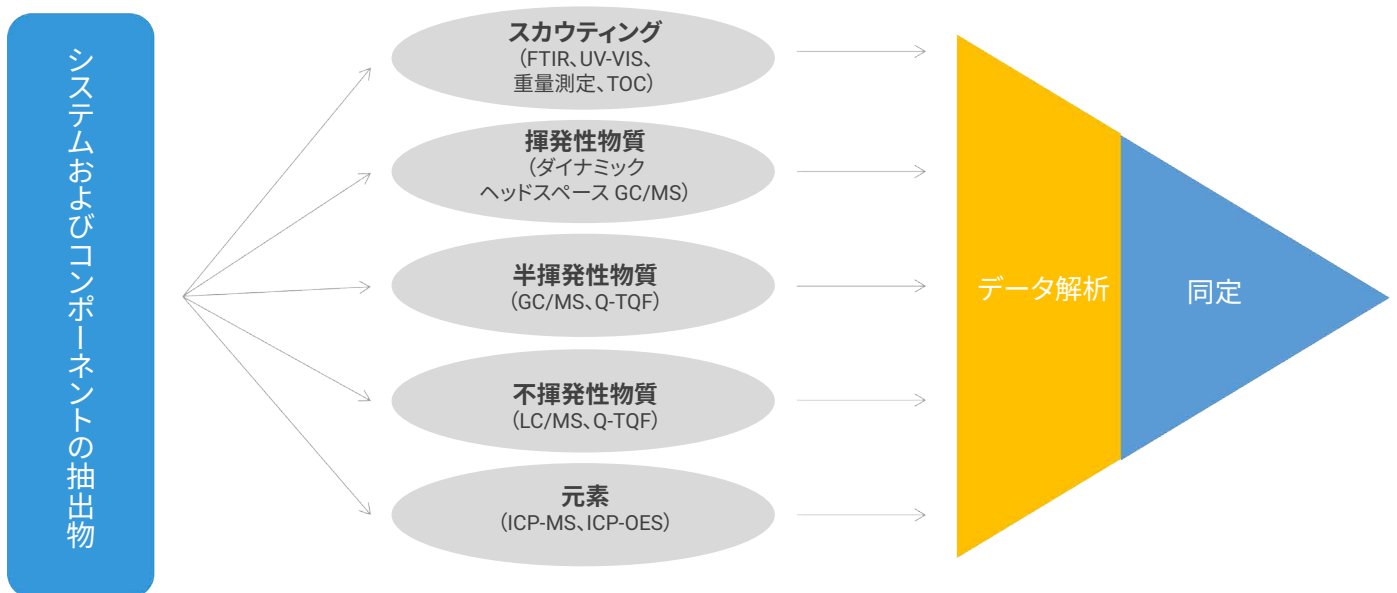


図 1. E&L 分析で使用する分析アプローチ

米国食品医薬品局（FDA）は、化合物が包装材料から医薬品に移動する可能性と投与経路に関連したリスクレベルに基づき、E&L 汚染物質の分類を行っています。吸入または注入用のエアロゾル剤や液剤はリスクが最も高いと思われる一方で、その他の経口医薬品や外用剤などの投与経路に関連するリスクは低いと考えられます。点眼医薬品向けの個別の 1 日最大摂取許容量（PDE）限度は存在しませんが、点眼薬中の浸出物は個々の状況に応じて管理するよう FDA が推奨しています（6）。眼が損傷する可能性を考慮すると、点眼医薬品のリスクは注射液剤と同様の方法で評価すべきであることが推奨されています。本実験では、この推奨事項に従い、経口医薬品や外用剤に使用される元素不純物の高い PDE 限度ではなく、非経口医薬品に適用される低い PDE 限度を使用しました（7）。点眼薬において、E&L などの元素不純物の評価は、さまざまな元素不純物の微量分析を必要とする重要なアプリケーションです。

以前の実験では、Agilent 7900 ICP-MS を用いて USP <232>/<233> 適合性試験を完了し、無菌人工涙液点眼薬（SATLED）を対象に USP/ICH の 24 元素の分析を行いました（8）。この実験のメソッドにより、点眼薬の元素不純物の分析に対する 7900 ICP-MS の適合性が実証されています。点眼薬の元素不純物濃度に関する保管の影響も調査され、これにより本実験に含まれる浸出物のデータが作成されました。

本実験では、低密度ポリエチレン（LDPE）点眼薬の容器から溶出する元素不純物の抽出物を調査しました。図 2 のワークフローに示すとおり、有機溶媒、強酸、アルカリなどのさまざまな抽出液を用い、超音波または加熱処理のいずれかを経て、分析を行いました。各抽出液の元素は 7900 ICP-MS を用いて定量しました。7900 ICP-MS では、ORS⁴ コリジョンリアクションセル（CRC）が使われており、ICP-MS により、多くの元素の測定に影響を与える可能性がある一般的な多原子イオン干渉を制御します。ORS⁴ はヘリウム（He）コリジョンモードを使用しており、運動エネルギー弁別（KED）の物理プロセスによる多原子イオン干渉の除去が最適化されています。He モードおよび KED では、一般的な分析対象の元素すべてに対して同一のセル設定が使用でき、これにより元素不純物の日常的なモニタリングに必要な高品質なデータセットがシンプルな方法で提供されます。

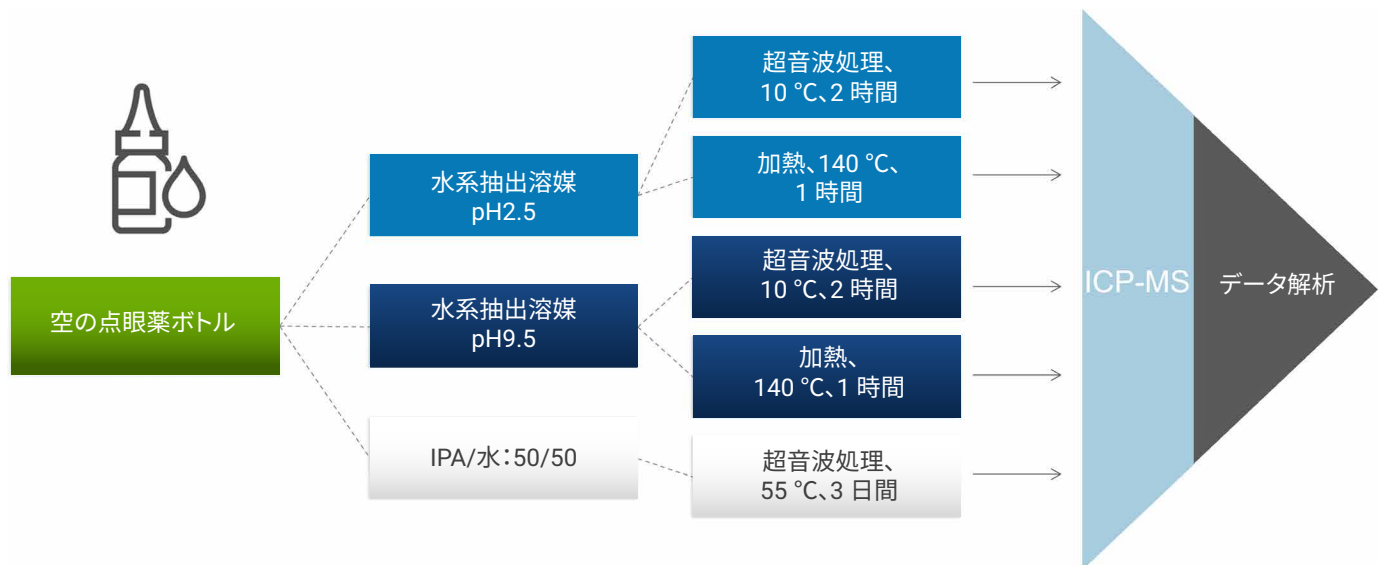


図 2. 空のプラスチック製点眼薬ボトルから抽出される元素不純物の測定に用いられた ICP-MS 分析ワークフロー

実験方法

サンプル前処理手順には Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractable Working Group (9) 用の作成メソッドを採用しました。医薬品業界、学界、規制当局の代表者で構成される PQRI は、医薬品分析の規制ガイダンスを作成する目的で 1999 年に設立されました。この E&L Working Group のガイダンスは米国 FDA から認められています。抽出溶媒は幅広い極性を対象とし、かつ医薬品の配合成分を再現できるものである必要があります。

試薬

点眼薬は米国カリフォルニア州のバークレイの地元の小売店で購入しました。E&L 分析では対象元素が多岐にわたるため、USP/ICH ガイダンスに記載されているものよりもさらに広範な元素を対象として標準溶液を調製しました。アジレントの元素標準溶液 1 ~ 4 (部品番号 8500-6940、8500-6942、8500-6944、8500-6944) とアジレントの環境品質管理溶液 (部品番号 5183-4686) を使用して、標準溶液と品質管理溶液を調製しました。⁶Li、⁴⁵Sc、⁷²Ge、⁸⁹Y、¹¹⁵In、¹⁵⁹Tb、²⁰⁹Pb を含むアジレントの内部標準 (ISTD) 混合液 (部品番号 5183-4681) を使用しました。ISTD 混合液を 2 % 硝酸 (HNO₃) で 1 ppm に希釈し、一般的なオンライン混合 T-コネクタを使って抽出液に添加しました。Optima グレード HNO₃、イソプロピルアルコール (IPA)、塩化カリウム (KCl)、37 % 塩酸 (HCl)、一塩基性および二塩基リン酸水素 (H₂PO₄⁻、HPO₄²⁻)、水酸化ナトリウム (NaOH) は Sigma-Aldrich から購入しました。脱イオン水 (DIW、18 MΩ·cm、EMD Millipore 社、ピレリカ、マサチューセッツ州、米国) を使用しました。

抽出液

酸性水溶液の抽出液：1 M KCl と 37 % HCl の原液を調製し質量で希釈して、最終濃度 0.01 M KCl と 0.003 M HCl の抽出液を作成しました。抽出液の pH は 2.29 でした。

塩基性水溶液の抽出液：0.0045 と 0.007 M 濃度の一塩基性および二塩基性のリン酸ナトリウム塩の溶液をそれぞれ DIW 中の質量で調製しました。抽出液は 1 M NaOH で調製し、最終 pH は 9.47 でした。

極性抽出液：IPA を DIW 1:1 (v:v) に添加しました。

標準溶液、品質管理、サンプル前処理

標準原液から標準溶液を質量で調製し、適切な水溶液または有機溶媒に段階希釈しました。希釈溶液は、水溶液 (酸性) の抽出液として DIW 中 5 % HNO₃、IPA 抽出液として DIW 中 5 % HNO₃/5 % IPA としました。標準溶液はすべての元素に対して 0.01 ~ 10 ppb に調製しました。

2 つの品質管理 (QC) 溶液は、ブランク溶液とともに 0.5 および 5 ppb に調製しました。定期キャリブレーションチェック (CCV) および定期キャリブレーションブランク (CCB) の要件を満たすために、各 QC 溶液を 10 個のサンプルごとに測定しました。

抽出液は適切な希釈液で 1:10 で希釈し、3 回分析しました。また、酸性水溶液 (pH 2.29) と有機溶媒 (IPA) の抽出液には 0.1 ppb QC 標準溶液を添加し、各データセットのさらなるバリデーションを行いました。

装置構成

Agilent 7900 ICP-MS には、ガラス製同軸ネブライザ、石英製ダブルパスプレーチャンバ、超高マトリックス導入 (UHMI) システム、2.5 mm インジェクタ付き石英製トーチ、Ni インタフェースコーン、ORS⁴ セルが標準搭載されています。サンプル導入には、Agilent SPS 4 オートサンブラを使用しました。サンプル導入システム、イオンレンズ電圧、検出器に対する Agilent 7900 の設定は、Agilent ICP-MS MassHunter ソフトウェアの自動化機能を用いて自動的に最適化しました。機器の一般的な測定条件を表 1 に示します。データ取得設定に関しては、「USP<232>/<233> 医薬品中の不純物元素向け」のプリセットメソッドを使用しました。今回の分析は Agilent 7900 ICP-MS を用いて実施しましたが、メソッドは Agilent 7850 ICP-MS にも対応しています。

表 1. Agilent ICP-MS の一般的な測定条件

| パラメータ | 設定 |
|-------------------|---------|
| RF 出力 (W) | 1550 |
| サンプリング深さ (mm) | 10 |
| ネブライザガス流量 (L/min) | 1.05 |
| レンズチューン | オートチューン |
| He セルガス (mL/min) | 5.0 |
| KED (V) | 5 |

結果と考察

検量線はすべての元素ごとに作成しました。As、Cd、Hg、およびPbの7900 ICP-MSの検量線の例を図3に示します。

表2の検出下限 (LOD) および定量下限 (LOQ) は、7回のブランクの標準偏差 (SD) をもとに算出しました (LOD = 3.14 x SD、LOQ = 10 x SD)。

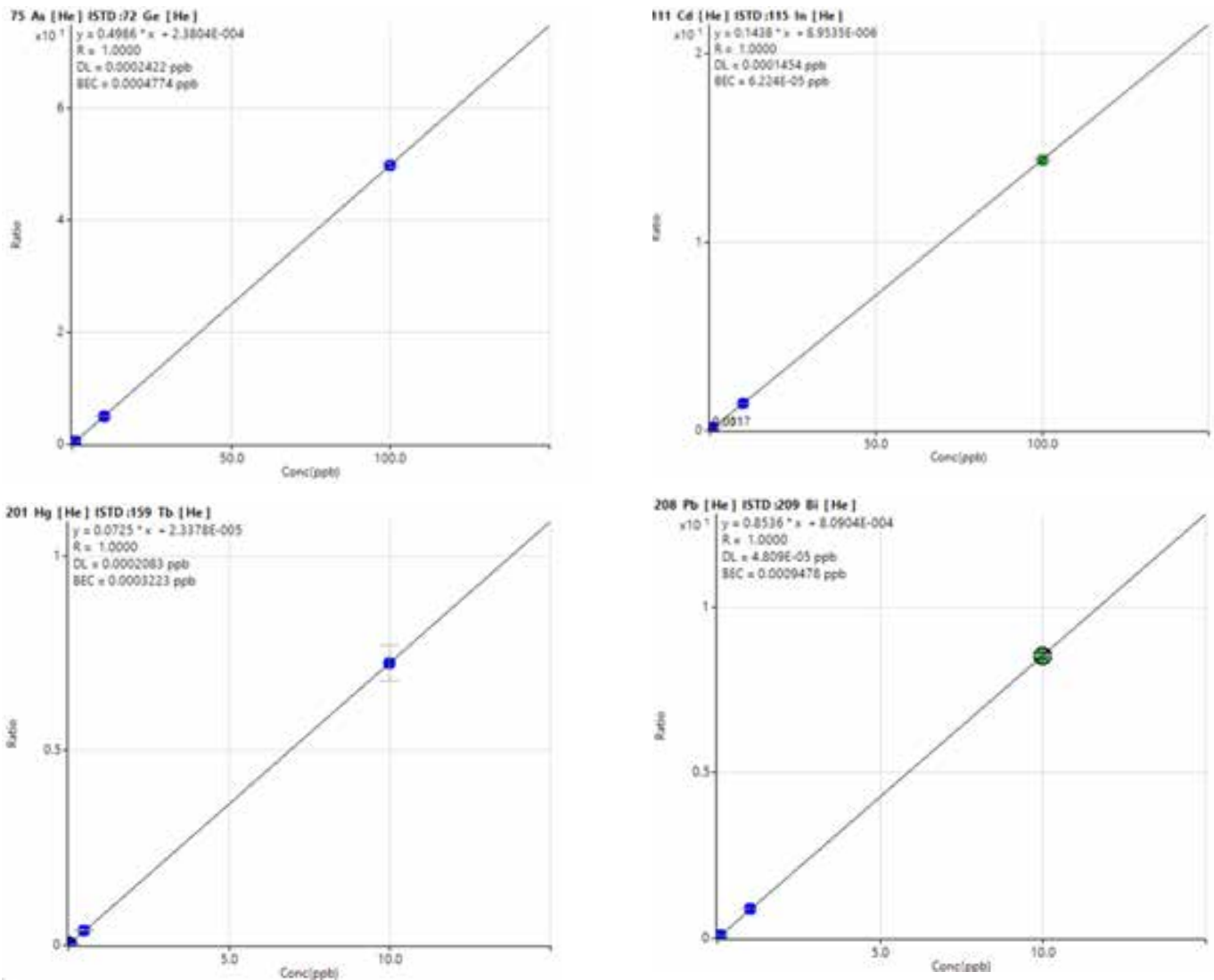


図3. As、Cd、Hg、Pbの代表的な検量線。極めて低いサブppbレベルのDLと良好な直線性 (R = 1.0000) が検量範囲にわたって示されています。

点眼液用のPDEはUSPおよびQ3Dで指定されていないため、非経口用のPDEを使用しました(7)。1日あたり5g/日を用い、一部の元素のJ値を算出しました。表2に示します。J値は、以前のアプリケーションノートで説明しているように(10)、サンプルの希釈と1日あたりの投与量を考慮した上で、PDE限度を溶液中濃度に換算したものです。

各分析の精度と真度をモニタリングするため、CCB、CCV(低濃度(0.5 µg/kg)および中濃度(5.0 µg/kg))(10個のサンプルごとに実行)、添加サンプル(濃度(1.0 µg/kg))で構成されたQC溶液一式を使用しました。CCVと添加サンプルの回収率は表2に示すように79~117%でした。

表 2. SATED の 1 日最大摂取許容量限度（非経口）、1 日あたり 5 g/日の投与量と 50 倍希釈に基づく J 値、検出下限（LOD）、定量下限（LOQ）、CCV 平均回収率（1 µg/kg）n=4、低濃度および中濃度の QC（明記されている場合を除き、それぞれ 0.5 µg/kg および 5.0 µg/kg）各 n=5、添加回収率のデータ（1.0 µg/kg）n=3

| ICH/USP クラス | 元素 | 非経口 PDE、 µg/日 | J 値 (µg/L) | LOD | LOQ | CCV 平均 回収率 (%) | 低濃度の QC 平均回収率 (%) | 中濃度の QC 平均回収率 (%) | 添加平均 回収率 (%) |
|----------------|--------|------------------|---------------|--------|--------|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| | | | | (µg/L) | (µg/L) | | | | |
| クラス 1 | 111 Cd | 2 | 8 | 0.0001 | 0.0002 | 100 | 104 | 104 | 106 |
| | 208 Pb | 5 | 20 | 0.0002 | 0.0005 | 101 | 103 | 105 | 110 |
| | 75 As | 15 | 60 | 0.0003 | 0.0011 | 100 | 104 | 105 | 104 |
| | 201 Hg | 3 | 12 | 0.0009 | 0.0172 | 72 | 100 | 99 | 104 |
| クラス 2A | 59 Co | 5 | 20 | 0.001 | 0.0193 | 100 | 102 | 104 | 103 |
| | 51 V | 10 | 40 | 0.0002 | 0.0005 | 99 | 103 | 103 | 104 |
| | 60 Ni | 20 | 80 | 0.0009 | 0.003 | 98 | 105 | 106 | 100 |
| クラス 2B | 205 Tl | 8 | 32 | 0.0107 | 0.0340 | 103 | 100 | 103 | 103 |
| | 107 Ag | 10 | 40 | 0.0179 | 0.0571 | 83 | 93 | 91 | 99 |
| | 78 Se | 80 | 320 | 0.0193 | 0.0613 | 73 | 100 | 100 | 110 |
| | 197 Au | 100 | 400 | 0.9631 | 3.0672 | 104 | 93 | 96 | 98 |
| | 105 Pd | 10 | 40 | 0.1176 | 0.3746 | 95 | 95 | 94 | 97 |
| | 193 Ir | 10 | 40 | 0.0463 | 0.1475 | 98 | 95 | 96 | 99 |
| | 189 Os | 10 | 40 | 0.0311 | 0.0991 | 99 | 100 | 97 | 102 |
| | 103 Rh | 10 | 40 | 0.0047 | 0.0149 | 98 | 93 | 96 | 99 |
| | 101 Ru | 10 | 40 | 0.0203 | 0.0648 | 96 | 95 | 96 | 98 |
| 195 Pt | 10 | 40 | 0.0096 | 0.0305 | 95 | 97 | 95 | 99 | |
| クラス 3 | 7 Li | 250 | 1000 | 0.0194 | 0.0619 | 88 | 98 | 90 | 97 |
| | 121 Sb | 90 | 360 | 0.0002 | 0.0005 | 103 | 101 | 101 | 103 |
| | 137 Ba | 700 | 2800 | 0.0005 | 0.0014 | 100 | 104 | 104 | 105 |
| | 95 Mo | 1500 | 6000 | 0.0002 | 0.0005 | 81 | 107 | 106 | 79 |
| | 63 Cu | 300 | 1200 | 0.4245 | 1.3520 | 105 | 99 | 102 | 99 |
| | 118 Sn | 600 | 2400 | 0.0004 | 0.0012 | 102 | 97 | 101 | 104 |
| | 52 Cr | 1100 | 4400 | 0.0011 | 0.0034 | 100 | 103 | 104 | 100 |
| その他 | 24 Mg | | | 0.0081 | 0.0258 | 105 | 97 | 100 | 115 |
| | 27 Al | | | 0.0145 | 0.0462 | 110 | 91 | 96 | 105 |
| | 47 Ti | | | 0.0078 | 0.0249 | 84 | | | |
| | 55 Mn | | | 0.0017 | 0.0056 | 106 | 97 | 98 | 102 |
| | 56 Fe | | | 0.0035 | 0.0113 | 106 | 100 | 102 | 99 |
| | 66 Zn | | | 0.0033 | 0.0105 | 103 | 99 | 101 | * |
| | 71 Ga | | | 0.0005 | 0.0016 | 106 | | | 109 |
| | 85 Rb | | | 0.0007 | 0.0021 | 106 | | | 94 |
| | 88 Sr | | | 0.0002 | 0.0006 | 105 | | | 117 |
| | 90 Zr | | | 0.0001 | 0.0003 | 83 | | | |
| | 93 Nb | | | 0.0001 | 0.0003 | 83 | | | |
| | 133 Cs | | | 0.0004 | 0.0012 | 104 | | | |
| | 181 Ta | | | 0.0007 | 0.0023 | 79 | | | |
| | 182 W | | | 0.0002 | 0.0006 | 80 | | | |
| 185 Re | | | 0 | 0.0002 | 81 | | | | |
| 238 U | | | 0 | 0.0001 | 88 | 104 | 108 | 93 | |

イタリック体で表示されているデータ：低濃度および中濃度の QC は、それぞれ 0.5 J および 1.5 J でした。添加濃度は 1 J でした。

*添加濃度は溶液中の本来の濃度と比べ、非常に低い値でした。

元素汚染物質の浸出物

プラスチック製容器のボトルから点眼薬内に浸出汚染物質が移動する可能性を示すために、納品されたままの状態（未処理状態）で点眼薬の分析を行いました。また、長期保管条件をシミュレートするため、点眼薬を

120 °C で短時間加熱した後と、長期保管のシミュレーション（55 °C で3日間超音波処理）を行った後に分析を実施しました。結果を表3に示します。点眼薬の容器から浸出した元素の濃度を起因として、不純物の濃度が点眼薬のPDEに基づくJ値を超えることはありませんでした。

表3. 異なる保管期間と条件を経たプラスチック製点眼薬ボトルに入ったSATEDを測定した際の浸出元素の定量結果

| 元素 | SATEDのJ値 (µg/L) | 点眼薬（納品されたままの状態） (µg/L) | 120 °Cで加熱後 (µg/L) | 55 °Cで3日間 超音波処理を実施した後（µg/L） |
|--------|--------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------------|
| 7 Li | 1000 | <LOQ | <LOQ | 1.65 ± 0.13 |
| 24 Mg | - | 0.17 ± 0.19 | 0.10 ± 0.08 | <LOQ |
| 27 Al | - | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 47 Ti | - | 0.27 ± 0.20 | 0.68 ± 0.22 | <LOQ |
| 51 V | 40 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 52 Cr | 4400 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 55 Mn | - | <LOQ | <LOQ | 0.08 ± 0.01 |
| 56 Fe | - | <LOQ | 0.15 ± 0.05 | 0.24 ± 0.30 |
| 59 Co | 20 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 60 Ni | 80 | <LOQ | 0.28 ± 0.03 | <LOQ |
| 66 Zn | - | <LOQ | 84.47 ± 15.73 | <LOQ |
| 71 Ga | - | <LOQ | <LOQ | 0.04 ± 0.01 |
| 75 As | 60 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 78 Se | 320 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 85 Rb | - | 0.0934 ± 0.046 | 0.3656 ± 0.0191 | 0.1541 ± 0.0608 |
| 88 Sr | - | <LOQ | <LOQ | 0.0446 ± 0.0529 |
| 90 Zr | - | 0.0369 ± 0.023 | 0.0211 ± 0.0066 | 0.0163 ± 0.0085 |
| 93 Nb | - | 0.0012 ± 0.001 | 0.0011 ± 0.0009 | <LOQ |
| 95 Mo | 6000 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 111 Cd | 8 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 118 Sn | 2400 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 121 Sb | 360 | <LOQ | <LOQ | 0.0016 ± 0.0009 |
| 133 Cs | - | 0.0195 ± 0.003 | 0.0227 ± 0.0021 | 0.0501 ± 0.0385 |
| 137 Ba | 2800 | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 181 Ta | - | 0.0049 ± 0.002 | <LOQ | <LOQ |
| 182 W | - | 0.0110 ± 0.003 | 0.0118 ± 0.0004 | 0.0175 ± 0.0044 |
| 185 Re | - | 0.0019 ± 0.000 | <LOQ | <LOQ |
| 201 Hg | 12 | 0.01 ± 0.00 | <LOQ | <LOQ |
| 208 Pb | 20 | <LOQ | 0.0151 ± 0.0038 | <LOQ |
| 238 U | - | 0.0054 ± 0.002 | 0.0049 ± 0.0003 | 0.0052 ± 0.0008 |

元素汚染物質の抽出物

抽出液と条件とを個々に組み合わせ、表 4 に示す抽出元素の独自プロフィールを作成しました。この結果から、不適切な保管状態が医薬品の汚染に影響を与え、これにより消費者の安全が損なわれる可能性があることが確認されました。多くの元素は LOQ 未満でしたが、Ni、Zn、Rb、Zr、Nb、Cs、W、U などの一部の汚染物質が複数の抽出条件で検出されました。

この結果は、熱が Fe (アルカリ性条件下)、Zn、Sr、Ba といった汚染物質の濃度に重大な影響を与えることを示しています。すべての濃度は USP <232> 摂取許容量限度未満に収まりましたが、特に Zn と Fe は白内障の発症に関与しているため、今回の結果から公衆衛生の懸念があることが示されました (11, 12)。

表 4. 抽出液と条件 (µg/kg, n=3) を変えた場合に大きな違いが見られる各元素の濃度

| 元素 | pH 2.5 | | pH 9.5 | | IPA/水 |
|--------|----------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | 超音波処理 | 加熱 | 超音波処理 | 加熱 | 超音波処理 |
| 7 Li | <LOQ | <LOQ | 0.07 ± 0.12 | 0.15 ± 0.12 | <LOQ |
| 24 Mg | <LOQ | <LOQ | 0.1171 ± 0.1224 | 0.5128 ± 0.1241 | <LOQ |
| 27 Al | <LOQ | <LOQ | 0.9226 ± 0.8848 | 1.7875 ± 0.1769 | <LOQ |
| 47 Ti | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 1.1500 ± 0.2356 | <LOQ |
| 51 V | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0101 ± 0.0003 | <LOQ |
| 52 Cr | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0825 ± 0.0071 | <LOQ |
| 55 Mn | <LOQ | <LOQ | 0.0266 ± 0.0075 | 0.0567 ± 0.0033 | <LOQ |
| 56 Fe | <LOQ | <LOQ | 0.0840 ± 0.1787 | 0.9264 ± 0.3489 | <LOQ |
| 59 Co | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 60 Ni | 0.1798 ± 0.004 | 0.2162 ± 0.0236 | 0.1088 ± 0.1011 | 0.0727 ± 0.0573 | <LOQ |
| 66 Zn | 0.3521 ± 0.119 | 106.4095 ± 17.9431 | 0.8106 ± 0.8306 | 80.3392 ± 16.7258 | <LOQ |
| 71 Ga | <LOQ | <LOQ | 0.0043 ± 0.0056 | 0.0106 ± 0.0032 | 0.0122 ± 0.0062 |
| 75 As | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0061 ± 0.0015 | <LOQ |
| 80 Se | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 85 Rb | 0.0934 ± 0.046 | 0.3656 ± 0.0191 | 0.1541 ± 0.0608 | 0.1952 ± 0.0353 | 0.1048 ± 0.0219 |
| 88 Sr | <LOQ | <LOQ | 0.0446 ± 0.0529 | 0.2363 ± 0.0307 | <LOQ |
| 90 Zr | 0.0369 ± 0.023 | 0.0211 ± 0.0066 | 0.0163 ± 0.0085 | 0.0401 ± 0.0038 | 0.0242 ± 0.0016 |
| 93 Nb | 0.0012 ± 0.001 | 0.0011 ± 0.0009 | <LOQ | 0.0007 ± 0.0003 | 0.0028 ± 0.0005 |
| 95 Mo | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0157 ± 0.0057 | <LOQ |
| 111 Cd | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0018 ± 0.0006 | <LOQ |
| 119 Sn | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 121 Sb | <LOQ | <LOQ | 0.0016 ± 0.0009 | 0.0044 ± 0.0015 | <LOQ |
| 133 Cs | 0.0195 ± 0.003 | 0.0227 ± 0.0021 | 0.0501 ± 0.0385 | 0.0657 ± 0.0187 | 0.0195 ± 0.0271 |
| 137 Ba | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.3391 ± 0.0175 | <LOQ |
| 181 Ta | 0.0049 ± 0.002 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 182 W | 0.0110 ± 0.003 | 0.0118 ± 0.0004 | 0.0175 ± 0.0044 | 0.0176 ± 0.0033 | 0.0228 ± 0.0078 |
| 185 Re | 0.0019 ± 0.000 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | 0.0165 ± 0.0013 |
| 201 Hg | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| 208 Pb | <LOQ | 0.0151 ± 0.0038 | <LOQ | 0.0117 ± 0.0095 | <LOQ |
| 238 U | 0.0054 ± 0.002 | 0.0049 ± 0.0003 | 0.0052 ± 0.0008 | 0.0054 ± 0.0009 | <LOQ |

結論

さまざまなストレス条件下においたプラスチック製点眼薬ボトルから元素不純物を抽出し、Agilent 7900 ICP-MS を用いて分析を行いました。抽出条件は、温度の上昇、高 pH および低 pH、有機溶媒、長期保管期間などです。抽出溶媒から検出された一部の元素、特に Fe と Zn は、点眼薬にとって懸念要素です。Fe と Zn はたとえ微量でも白内障の発症に関与します。点眼薬の安全な元素摂取許容量を決定するために、さらなる研究が必要とされます。

参考文献

1. US FDA Guidance for Industry, Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, accessed September 2021, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>
2. M. A. Jordi, S. Khera, K. Roland et al., Qualitative assessment of extractables from single-use components and the impact of reference standard selection, J. Pharma and Biomed Anal, 150, **2018**, 368–376
3. USP Chemical Tests, Elemental Impurities—Limits. Pharm. Forum 2016, 42(2), Revision to Chapter <232>, accessed October 2021, <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/c232-usp-39.pdf>
4. USP Elemental Impurities—Procedures. Pharm. Forum 2014, 40(2), Revision to Chapter <233>, accessed October 2021, https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/233_ElementalImpuritiesProcedures.pdf
5. ICH Guideline Q3D (R1) on Elemental Impurities, Step 5, March 2019, accessed October 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf
6. Product Quality Research Institute (PQRI) Parenteral and Ophthalmic Drug Product Leachables and Extractables Working Group Update, Sept 2020, accessed Oct 2021, https://pqri.org/wp-content/uploads/2020/10/PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update_9Sept2020_FINAL.pdf
7. US FDA, Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, 1999, accessed October 2021, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>
8. J. Sanderson, L. Whitecotton, Agilent 7900 ICP-MS での USP <232>/<233> および ICH Q3D/Q2(RI) プロトコルに準拠した無菌人工涙液点眼薬の元素不純物分析, Agilent publication 5994-1561JAJP
9. Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractable Working Group, <https://pqri.org/>
10. L. Whitecotton, E. McCurdy, C. Jones, A. Liba, Validating Performance of an Agilent 7800 ICP-MS for USP <232>/<233> & ICH Q3D/Q2(R1): Elemental Impurity Analysis in Pharmaceuticals, Agilent publication 5991-8335EN
11. A.I. Bush, L.E. Goldstein, Specific metal-catalysed protein oxidation reactions in chronic degenerative disorders of ageing: focus on Alzheimer’s disease and age-related cataracts. Novartis Found Symp, **2001**, 235:26–43
12. Y. Hori, T. Yoshikawa, N. Tsuji, et al, Phytochelatins inhibit the metal-induced aggregation of α -crystallin, J Biosci Bioeng., **2009**, 107:173–176

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンター

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

DE44505.3835532407

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2022

Printed in Japan, January 28, 2022

5994-4340JAJP