

Элементные примеси в ацетилсалициловой кислоте: методика, изложенная в ФармСША <232>/<233> и ICH Q3D, с использованием оптико-эмиссионной спектроскопии индуктивно-связанной плазмой

Валидация прибора ИСП-ОЭС Agilent с применением
методики, изложенной в ФармСША <232>/<233>



Автор

Линдси Уайткоттон, Грег
Джилленд, Элизабет Куликов
и Амир Либа
Agilent Technologies, Inc., США

Самина Хуссейн
Ehova, США



Введение

Производители фармацевтической продукции обязаны контролировать содержание элементных примесей в лекарственных средствах. К источникам элементного загрязнения относятся исходное сырье, производственные процессы, а также системы упаковки/укупорки (CCS).

Прежняя методика Фармакопеи США (ФармСША, USP) в отношении следов металлов, указанная в ФармСША <231>, (тестирование пределов тяжелых металлов) не предполагала количественного определения и не позволяла получить достаточные данные о потенциальной токсичности загрязнений. Чтобы устранить такую ограниченность результатов по статье <231>, Фармакопея США выпустила обновленную методику, обеспечивающую количественное определение неорганических примесей в фармацевтической продукции с использованием современного аналитического оборудования.

В общих статьях ФармСША <232> («Элементные примеси: пределы») (1) и <233> («Элементные примеси: процедуры») (2) приведены предельные значения элементных примесей и процедуры по количественному определению таких примесей в лекарственных средствах и их компонентах. Методики согласованы с техническими требованиями к лекарственным препаратам для медицинского применения, выпущенными Международным советом по гармонизации ICH Q3D (3).

ФармСША <232> «Элементные примеси: пределы»

Как в рекомендациях ICH Q3D, так и в статье ФармСША <232> приведены целевые аналиты и предельные значения допустимого суточного воздействия (ДСВ) элементных примесей, содержащихся в лекарственных средствах, требования по которым должны выполнять фармацевтические компании.

В Таблице 1 указаны пределы ДСВ в отношении элементных примесей, содержащихся в лекарственных средствах, в зависимости от способа введения. Также приведен потенциальный класс токсичности каждого элемента, как указано в методике ФармСША/ICH.

Таблица 1. Пределы допустимого суточного воздействия (ДСВ) элементных примесей, содержащихся в пероральных, парентеральных и ингаляционных препаратах.

Класс ICH/USP	Элемент	Пероральные препараты (мкг/сут)	Парентеральные препараты (мкг/сут)	Ингаляционные препараты (мкг/сут)
Класс 1	Cd – кадмий	5	2	3
	Pb – свинец	5	5	5
	As – мышьяк (неорганический)	15	15	2
	Hg – ртуть (неорганическая)	30	3	1
Класс 2A	Co – кобальт	50	5	3
	V – ванадий	100	10	1
	Ni – никель	200	20	5
Класс 2B	Tl – таллий	8	8	8
	Au – золото	100	100	1
	Pd – палладий	100	10	1
	Ir – иридий	100	10	1
	Os – осмий	100	10	1
	Rh – родий	100	10	1
	Ru – рутений	100	10	1
	Se – селен	150	80	130
	Ag – серебро	150	10	7
	Pt – платина	100	10	1
Класс 3	Li – литий	550	250	25
	Sb – сурьма	1 200	90	20
	Ba – барий	1 400	700	300
	Mo – молибден	3 000	1 500	10
	Cu – медь	3 000	300	30
	Sn – олово	6 000	600	60
	Cr – хром	11 000	1 100	3

ФармСША <233> «Элементные примеси: процедуры»

В общей статье ФармСША <233> для анализа лекарственных средств или их компонентов на элементные примеси рекомендуется применять оптико-эмиссионную спектроскопию индуктивно-связанной плазмой или масс-спектрометрию с индуктивно-связанной плазмой.

Приведено несколько методов пробоподготовки. Следует выбирать наиболее подходящую процедуру растворения анализируемого исходного фармацевтического препарата. Возможные варианты:

- Прямой анализ
- Разведение/растворение в подходящем водном растворителе, таком как вода или разбавленная кислота
- Разведение/растворение в подходящем органическом растворителе
- Для нерастворимых проб – разложение в микроволновой системе закрытого типа

Прибор ИСП-ОЭС Agilent для применения в фармацевтической отрасли

Приборы ИСП-ОЭС [Agilent 5900 с синхронизированным вертикальным двойным обзором \(SVDV\)](#) или [Agilent 5800 с двойным обзором плазмы с вертикальным расположением горелки \(VDV\)](#) идеально подходят для определения элементных примесей в исходных сырьевых материалах и готовой продукции для перорального применения (4). Приборы могут использоваться для измерения самых сложных проб и имеют следующие особенности:

- Вертикально ориентированная горелка, позволяющая проводить анализ широкого диапазона проб с незначительным разведением или без разведения, включая пробы с общим содержанием растворенных веществ более 25%.
- Детектор Vista Chip III: высокоскоростной детектор с широким спектром длин волн, способный определять волны всех длин в диапазоне от 167 до 785 нм в ходе одного измерения. Широкий спектр длин волн позволяет лаборантам выбирать длины волн без помех.
- Высокая скорость анализа. На приборах ИСП-ОЭС Agilent можно измерить до 2 500 проб в сутки без потери производительности. Приборы подходят для лабораторий как с низким, так и с высоким уровнем загрузки.
- Несколько методов коррекции фона, из которых можно выбирать: метод поправки на фон с автоматической аппроксимацией (FBC) и метод скоростной автоматической аппроксимации кривых (FACT). FBC обеспечивает упрощение процедуры и снижение уровня сложности для лаборанта, а FACT – коррекцию спектральных помех и сложных фоновых структур.
- Простота в использовании. Интуитивно понятное программное обеспечение Agilent ICP Expert поставляется с предустановленными готовыми методами анализа проб фармацевтических препаратов на элементные примеси (версия 7.4 и более поздняя). Методы соответствуют требованиям ICH-Q3D и ФармСША <232>/<233>.

В этом исследовании описаны аналитические процедуры и валидационные исследования, необходимые согласно требованиям ФармСША <233> / ICH-Q3D. Его частью является описание анализа проб ацетилсалициловой кислоты на 24 представляющих интерес элементах с применением ИСП-ОЭС.

Экспериментальная часть

Оборудование

Анализ был выполнен на приборе ИСП-ОЭС 5110 SVDV, однако данный метод также подходит для приборов ИСП-ОЭС Agilent 5800 VDV и Agilent 5900 SVDV. Оба инструмента имеют вертикально ориентированную горелку и полупроводниковый радиочастотный генератор, работающий на частоте 27 МГц, для создания плазмы с необходимым для анализа проб сложного состава уровнем стабильности и устойчивости.

Система ввода проб состояла из распылителя SeaSpray, двухходовой вихревой распылительной камеры и инжекторной горелки с внутренним диаметром 1,8 мм. Для ввода проб использовался автосамплер Agilent SPS 4. Рабочие параметры прибора приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Параметры прибора ИСП-ОЭС Agilent 5110 SVDV и параметры метода.

Параметр	Установленное значение
Время накопления сигнала (с)	30
Число повторных измерений	3
Задержка при вводе пробы (с)	30
Время стабилизации (с)	15
Время промывки (с)	36
Скорость насоса (об/мин)	12
Ускоренный режим насоса во время подачи пробы и промывки (об/мин)	Вкл.
Мощность РЧ-генератора (кВт)	1,50
Вспомогательный газ (л/мин)	1,00
Газ в плазму (л/мин)	12,0
Поток газа-носителя на распылитель (л/мин)	0,7
Режим обзора	SVDV
Трубка подачи пробы перистальтического насоса	Белый/белый
Капилляр слива отходов перистальтического насоса	Синий/синий
Трубка к насосу для подачи внутреннего стандарта	Оранжевый/зеленый

Подготовка проб и стандартов

Значение J

Максимальное содержание элементных примесей в готовых лекарственных средствах выражается в виде максимального ДСВ. При расчете пределов ДСВ учитывается концентрация элемента, содержащегося в лекарственном средстве, и максимальная рекомендуемая суточная доза препарата.

Для материалов, которые перед проведением анализа требуется разложить или развести в растворителе, предел ДСВ (в мкг/сут) необходимо конвертировать в предел концентрации (в мкг/л) по подготовленной для испытания пробе. Это значение концентрации рассчитывают путем умножения ДСВ на коэффициент разбавления. Используемый коэффициент разбавления можно оптимизировать, чтобы значения аналита или аналитов находились в пределах аналитического диапазона прибора.

Значение целевой концентрации в подготовленной пробе (значение J) определяет максимально допустимый предел концентрации аналита в этой пробе, где:

$$J = \frac{ДСВ}{\text{Общее разведение} \times \text{макс. суточная доза}}$$

Значение J также используют для определения уровня калибровки и концентрации растворов для контроля и обеспечения качества (КК). Например, калибраторы необходимо готовить с уровнями концентрации от 0,5 до 1,5 J. Обнаруживаемость (для предельных процедур, описанных в ФармСША <233>) должна быть продемонстрирована на пробе с добавкой в концентрации 80% от значения J (0,8 J). Анализы методом «введено – найдено» необходимо проводить при концентрациях в диапазоне 50–150% от значения J (т. е. 0,5–1,5 J).

Подготовка стандартов

Калибровочные стандарты были приготовлены в концентрациях 0,5, 1,0 и 1,5 J для каждого целевого аналита с использованием многоэлементных стандартов из набора Agilent ICH Q3D/USP <233> Elemental Impurities kit (5). В набор входит пять сертифицированных эталонных образцов (CRM). Каждый CRM содержит группу элементов (целевых элементов), выбранных по классу ICH/USP, химической совместимости и обязательным относительным концентрациям. Расчетные значения J для каждого аналита в ацетилсалициловой кислоте (исходя из максимальной суточной дозы = 3 000 мг/день) приведены в Таблице 4.

Стандарты нескольких элементов разбавляли деионизированной водой Millipore с сопротивлением 18,2 МОм. Состав матрицы всех холостых проб и стандартов был приведен в согласование с составом матрицы образцов в 10% HNO₃ и 10% HCL.

Пробоподготовка

Точные навески ацетилсалициловой кислоты (приблизительно 1,0 г) поместили в пробирки из боросиликатного стекла. Было выполнено разложение проб в 5 мл HNO₃ и 1 мл HCL с использованием микроволновой системы для разложения проб с одной реакционной камерой UltraWAVE (Milestone Inc., Шелтон, Коннектикут). Параметры нагревания приведены в Таблице 3. После микроволнового разложения к пробе добавили 5 мл HCL и затем разбавили водой Nanopure до конечного объема 50 мл.

Таблица 3. Параметры микроволнового разложения (T1 и T2 – заданные начальная и конечная температуры емкости).

Шаг	Время (мин)	T1 (°C)	T2 (°C)	Давление газообразного азота (бар)	Мощность (Вт)
1	15	250	60	140	1 500
2	15	250	60	140	1 500

Растворы проб с добавками

Перед разложением приготовили три раствора проб ацетилсалициловой кислоты с добавками:

- Раствор пробы с добавкой 1: в пробу ацетилсалициловой кислоты добавили стандартный раствор с концентрацией 1,0 J.
- Раствор пробы с добавкой 2: в пробу ацетилсалициловой кислоты добавили стандартный раствор с концентрацией 0,8 J.
- Раствор пробы с добавкой 3: в пробу ацетилсалициловой кислоты добавили стандартный раствор с концентрацией 0,5 J.

Результаты и их обсуждение

Линейность калибровки

Линейность калибровки была достигнута для всех 24 элементов, являющихся объектом анализа. На Рисунке 1 показаны калибровочные кривые для аналитов класса 1 (As, Cd, Hg и Pb), содержание которых необходимо контролировать во всех лекарственных средствах. Значения длины волн и рабочий диапазон калибровки для всех элементов приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Длины волн, используемый метод коррекции фона, рассчитанное значение 1 J и рабочий диапазон калибровки, используемый для каждого из 24 целевых элементов. Анализ элемента по двум длинам волн не является обязательным, но был включен в испытание на специфичность.

Элемент и длина волны (нм)	Коррекция фона	Значение 1 J (мкг/л)	Диапазон калибровки (млн д.)
As 188,980	ФАКТ	100	0,0–0,15
As 193,696	Метод поправки	100	0,0–0,15
Cd 214,439	Метод поправки	33	0,0–0,05
Cd 226,502	Метод поправки	33	0,0–0,05
Hg 184,887	Метод поправки	200	0,0–0,30
Hg 194,164	Метод поправки	200	0,0–0,30
Pb 220,353	Метод поправки	33	0,0–0,05
Ag 328,068	ФАКТ	667	0,0–0,10
Ag 338,289	ФАКТ	667	0,0–1,00
Au 242,794	Метод поправки	667	0,0–1,00
Au 267,594	Метод поправки	667	0,0–1,00
Co 228,615	Метод поправки	333	0,0–0,05

Элемент и длина волны (нм)	Коррекция фона	Значение 1 J (мкг/л)	Диапазон калибровки (млн д.)
Co 238,892	Метод поправки	333	0,0–0,05
Ir 212,681	Метод поправки	667	0,0–1,0
Ir 224,268	Метод поправки	667	0,0–1,0
Ni 216,555	Метод поправки	1 333	0,0–2,0
Ni 231,604	Метод поправки	1 333	0,0–2,0
Os 225,585	Метод поправки	667	0,0–1,0
Os 228,228	Метод поправки	667	0,0–1,0
Pd 229,651	Метод поправки	667	0,0–1,0
Pd 340,458	Метод поправки	667	0,0–1,0
Pt 203,646	Метод поправки	667	0,0–1,0
Pt 214,424	Метод поправки	667	0,0–1,0
Rh 343,488	ФАКТ	667	0,0–1,0
Rh 369,236	ФАКТ	667	0,0–1,0
Ru 245,657	Метод поправки	1 000	0,0–1,5
Ru 267,876	Метод поправки	1 000	0,0–1,5
Se 196,026	Метод поправки	1 000	0,0–1,5
Se 203,985	ФАКТ	1 000	0,0–1,5
Tl 190,794	Метод поправки	53	0,0–0,8
V 292,401	Метод поправки	667	0,0–1,0
V 309,310	Метод поправки	667	0,0–1,0
Ba 455,403	Метод поправки	9 333	0,0–1,4
Ba 493,408	Метод поправки	9 333	0,0–1,4
Cr 205,560	Метод поправки	73 333	0,0–110
Cr 267,716	Метод поправки	73 333	0,0–110
Cu 324,754	Метод поправки	20 000	0,0–30
Cu 327,395	Метод поправки	20 000	0,0–30
Li 610,365	ФАКТ	3 667	0,0–5,5
Li 670,783	Метод поправки	3 667	0,0–5,5
Mo 202,032	Метод поправки	20 000	0,0–30
Mo 204,598	Метод поправки	20 000	0,0–30
Sb 206,834	ФАКТ	8 000	0,0–12
Sb 217,582	Метод поправки	8 000	0,0–12
Sn 189,925	Метод поправки	40 000	0,0–60
Sn 283,998	Метод поправки	40 000	0,0–60

продолжение таблицы приведено далее...

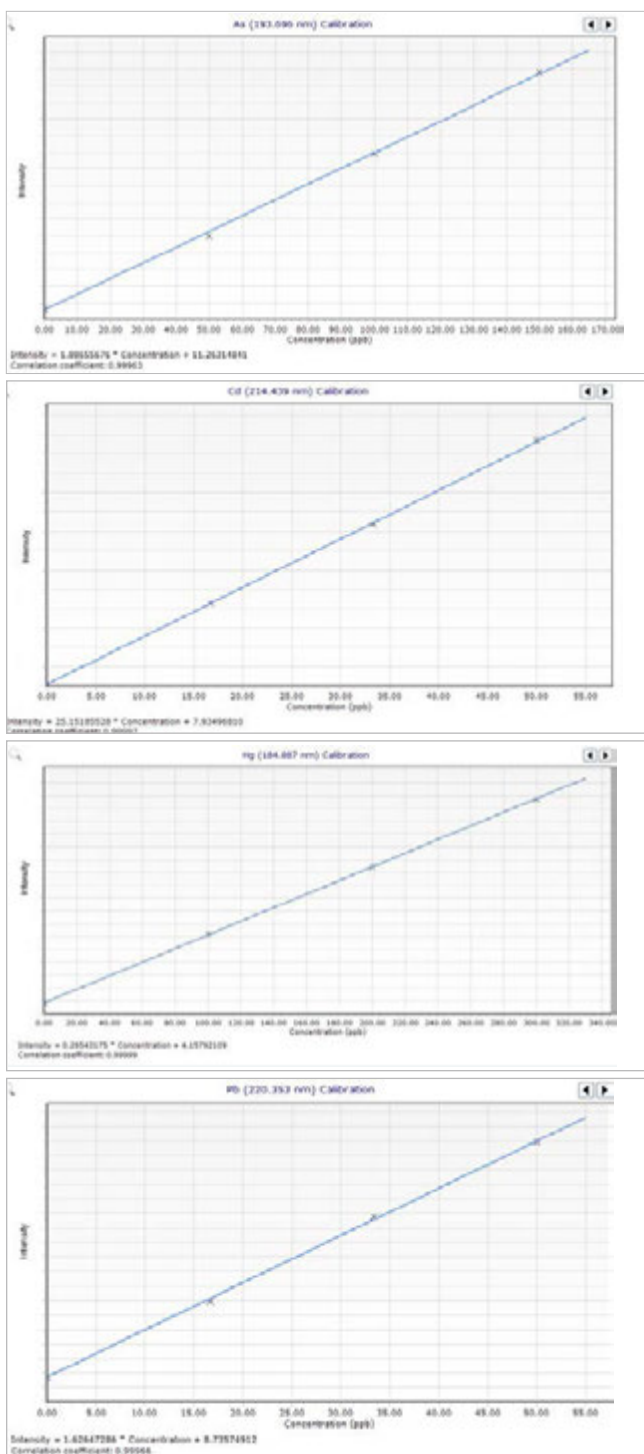


Рисунок 1. Калибровочные кривые для четырех элементов класса 1: As 193,696 нм, Cd 214,439 нм, Hg 184,887 нм и Pb 220,353 нм.

Валидационные процедуры

В ФармСША <233> указаны два варианта валидации аналитической методики, используемой для определения уровней элементарных примесей: предельные процедуры и количественные процедуры. Предельные процедуры часто используются производителями готовой фармацевтической продукции, а количественные – производителями активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и вспомогательных веществ. В этом исследовании приведена информация по обоим вариантам, но требуется использовать только один.

Количественные процедуры

Количественные процедуры включают: испытания на точность, прецизионность (повторяемость, устойчивость) и специфичность.

Точность

Для испытания на точность следует провести измерения проб с добавками трех уровней: 0,5 J, 1,0 J и 1,5 J – для каждого целевого элемента. Для проб ацетилсалициловой кислоты добавки каждого уровня приготовили в трех повторностях, чтобы провести в целом девять измерений. Результаты, представленные в Таблице 5, демонстрируют, что значения всех целевых элементов находились в пределах критериев приемлемости для среднего значения трех повторностей на каждом уровне концентрации.

Таблица 5. Результаты испытания на точность путем измерения трех отдельных проб ацетилсалициловой кислоты с добавками трех уровней концентрации: 0,5 J, 1,0 J и 1,5 J. Среднее значение трех пределов в добавках должно находиться в диапазоне 70–150%.

Элемент и длина волны (нм)	Ацетилсалициловая кислота + добавка 0,5 J (%)	Ацетилсалициловая кислота + добавка 1,0 J (%)	Ацетилсалициловая кислота + добавка 1,5J (%)	Среднее всех измерений, % извлечения (n = 9)
As 193,696	92	96	99	96
Cd 214,439	98	99	98	98
Hg 184,887	93	91	94	93
Pb 220,353	108	104	108	106
Co 238,892	95	94	94	94
Ni 231,604	94	95	94	94
V 292,401	88	92	90	90
Ag 328,068	93	94	94	94
Au 242,794	94	96	96	95
Ir 212,681	92	93	93	93
Os 225,585	94	99	98	97
Pd 340,458	88	92	93	91
Pt 214,424	93	97	96	95
Rh 343,488	90	94	95	93
Ru 245,657	92	94	94	93
Se 196,026	102	98	99	100
Tl 190,794	80	86	88	85
Ba 455,403	95	95	93	94
Cr 205,560	99	96	91	95
Cu 327,395	92	93	93	93
Li 670,783	93	99	101	98
Mo 202,032	92	93	91	92
Sb 217,582	92	94	94	93
Sn 189,925	97	96	93	95

Прецизионность

Испытание на прецизионность включает оценку повторяемости и устойчивости результатов применения методики. Повторяемость оценивали путем анализа шести отдельных проб ацетилсалициловой кислоты с добавкой уровня 1 J, а устойчивость — путем анализа шести отдельных проб ацетилсалициловой кислоты с добавкой уровня 1 J в два разных дня. Допустимый предел повторяемости для каждого целевого элемента составляет < 20% ОСО, а допустимый предел устойчивости — < 25% ОСО. Значения всех целевых элементов соответствовали критериям приемлемости (см. Таблицу 6).

Таблица 6. Результаты повторяемости и устойчивости по шести отдельным пробам с добавкой уровня 1,0 J, полученных за два дня.

Элемент и длина волны (нм)	Повторяемость День 1 Результат, полученный за 1 день (n = 6) (%)	Повторяемость День 2 Результат, полученный за 2 дня (n = 12) (%)
As 193,696	1,00	1,90
Cd 214,439	1,90	1,60
Hg 184,887	2,60	2,30
Pb 220,353	2,30	2,60
Co 238,892	1,40	1,20
Ni 231,604	1,10	1,10
V 292,401	1,50	1,20
Ag 328,068	1,80	1,60
Au 242,794	1,20	1,10
Ir 212,681	0,90	0,80
Os 225,585	4,80	4,60
Pd 340,458	1,10	1,00
Pt 214,424	1,00	1,30
Rh 343,488	1,10	0,90
Ru 245,657	1,00	0,90
Se 196,026	1,30	1,20
Tl 190,794	2,50	2,10
Ba 455,403	1,00	1,00
Cr 205,560	0,90	0,80
Cu 327,395	1,40	1,20
Li 670,783	1,40	1,50
Mo 202,032	0,70	0,60
Sb 217,582	0,70	0,60
Sn 189,925	1,20	0,90

Специфичность

Процедура должна обеспечивать определение каждого целевого элемента при возможном содержании в пробе других компонентов. К ним относятся другие целевые элементы и компоненты матрицы. (См. «Валидацию фармакопейных методик» <1225>). В целях подтверждения соответствия процедуры критерию по специфичности необходимо доказать для каждого целевого элемента, что наличие других компонентов не влияет на его извлечение. См. показатели точности в Таблице 5.

Второй, дополнительный, способ оценки специфичности — измерение концентрации каждого элемента на нескольких длинах волн. Если посчитанная концентрация одинакова для обеих длин волн в отношении одного элемента, это означает, что помехи полностью отсутствуют. В Таблице 7 приведены значения концентрации целевых элементов, измеренные на двух длинах волн, в пробах ацетилсалициловой кислоты.

Таблица 7. Результаты испытания на специфичность демонстрируют, что на двух длинах волн для каждого элемента были получены одинаковые значения концентрации (они находились в пределах допуска).

Элемент и длина волны (нм)	Значение в пробе ацетилсалициловой кислоты с добавкой уровня 1,0 J (млрд д.) (n-3)	Элемент и длина волны (нм)	Значение в пробе ацетилсалициловой кислоты с добавкой уровня 1,0 J (млрд д.) (n-3)
As 188,980	98	Rh 343,488	628
As 193,696	96	Rh 369,236	626
Cd 214,439	32	Ru 245,657	627
Cd 226,502	32	Ru 267,876	620
Hg 184,887	180	Se 196,026	977
Hg 194,164	186	Se 203,985	900
Pb 220,353	34	Tl 190,794	45
Ag 328,068	941	V 292,401	611
Ag 338,289	916	V 309,310	522
Au 242,794	639	Ba 455,403	8 890
Au 267,594	624	Ba 493,408	8 941
Co 228,615	313	Cr 205,560	70 043
Co 238,892	317	Cr 267,716	69 306
Ir 212,681	622	Cu 324,754	18 765
Ir 224,268	631	Cu 327,395	18 629
Ni 216,555	1 256	Li 610,365	3 384
Ni 231,604	1 267	Li 670,783	3 638
Os 225,585	663	Mo 202,032	18 600
Os 228,228	671	Mo 204,598	18 536
Pd 229,651	628	Sb 206,834	7 389
Pd 340,458	614	Sb 217,582	7 494
Pt 203,646	628	Sn 189,925	38 327
Pt 214,424	641	Sn 283,998	37 558

Предельные процедуры

Валидационные параметры предельных процедур включают: испытания на обнаруживаемость (неинструментальный и инструментальный методы), прецизионность (повторяемость) и специфичность. Параметры прецизионности и специфичности описаны выше в разделе о количественных процедурах.

Обнаруживаемость

Испытание на обнаруживаемость имеет два аспекта: инструментальный и неинструментальный методы. Процедура испытания на обнаруживаемость инструментальным методом предполагает сравнение среднего значения интенсивности излучения трех отдельных проб с добавкой уровня 1,0 J. Значение извлечения для проб с добавкой должно находиться в пределах $\pm 15\%$ от среднего значения, полученного при повторных измерениях стандартного раствора с концентрацией 1,0 J. Результаты для проб ацетилсалициловой кислоты приведены в Таблице 8. Значения всех элементов находились в пределах критериев приемлемости.

Испытание на обнаруживаемость неинструментальным методом предполагает сравнение интенсивности сигнала или значения концентрации пробы с добавкой уровня 1,0 J с соответствующим значением, полученным путем измерения пробы с добавкой уровня 0,8 J. Если среднее значение интенсивности сигнала или концентрации пробы с добавкой уровня 0,8 J меньше, чем таковое при добавке уровня 1,0 J, испытание пройдено успешно. Результаты для проб ацетилсалициловой кислоты, полученные неинструментальным методом, приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Результаты испытания на обнаруживаемость в пробе с добавкой уровня 1,0 J по сравнению со стандартом уровня 1,0 J (результаты должны находиться в пределах 15%). В пятой колонке указано среднее значение концентрации пробы с добавкой уровня 0,8 J, которое для положительного результата испытания (соответствия требованиям) должно быть меньше, чем у пробы с добавкой уровня 1,0 J (третья колонка).

Элемент и длина волны (нм)	Стандарт уровня 1,0 J (млрд д.) (n = 3)	Проба с добавкой уровня 1,0 J (млрд д.) (n = 3)	Разница (%)	Значение в пробе ацетилсалициловой кислоты с добавкой уровня 0,8 J млн д. (n-3)	Соотв. / не соотв.
Ag 328,068	1 000	938	6,25	756	Соответствует
As 193,696	100	96	1,40	74	Соответствует
Au 242,794	667	642	3,80	515	Соответствует
Ba 455,403	9 333	8 892	4,90	7 117	Соответствует
Cd 214,439	33	32	0,30	26	Соответствует
Co 238,892	333	319	4,00	257	Соответствует
Cr 205,560	73 333	70 162	4,30	57 642	Соответствует
Cu 327,395	20 000	18 714	6,40	14 888	Соответствует
Hg 184,887	200	183	7,80	142	Соответствует
Ir 212,681	667	624	6,20	502	Соответствует
Li 670,783	3 667	3 638	0,80	2 867	Соответствует
Mo 202,032	20 000	18 570	7,10	14 811	Соответствует

Элемент и длина волны (нм)	Стандарт уровня 1,0 J (млрд д.) (n = 3)	Проба с добавкой уровня 1,0 J (млрд д.) (n = 3)	Разница (%)	Значение в пробе ацетилсалициловой кислоты с добавкой уровня 0,8 J млн д. (n-3)	Соотв. / не соотв.
Ni 231,604	1 333	1 271	5,00	1 026	Соответствует
Os 225,585	667	651	2,90	501	Соответствует
Pb 220,353	33	34	4,20	26	Соответствует
Pd 340,458	667	617	7,30	489	Соответствует
Pt 214,424	667	643	3,00	512	Соответствует
Rh 343,488	667	631	5,40	498	Соответствует
Ru 245,657	667	632	5,10	507	Соответствует
Sb 217,582	8 000	7 512	6,10	6 039	Соответствует
Se 196,026	1 000	984	1,20	802	Соответствует
Sn 189,925	40 000	38 473	3,80	31 036	Соответствует
Tl 190,794	53	45	14,10	36	Соответствует
V 292,401	667	613	8,10	485	Соответствует

Заключение

Прибор ИСП-ОЭС Agilent легко прошел испытания на соответствие требованиям по определению элементных примесей в фармацевтических препаратах в соответствии с процедурами, изложенными в ICH Q3D и ФармСША <232> и <233>.

Валидационные исследования с анализом проб фармацевтических препаратов на элементные примеси (на пробах ацетилсалициловой кислоты) завершены с положительным результатом.

Литература

1. USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), Mar-April 2016
2. USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38–NF 33, Second Supplement
3. ICH Guideline Q3D on Elemental Impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, March 2019
4. USP <232>/<233> and ICH Q3D Elemental Impurities Analysis: Agilent's ICP-OES solution, Agilent publication [5991-8150EN](#)
5. Simplify testing of elemental impurities in pharmaceuticals with Agilent's Certified Reference Materials Kit, Agilent publication [5991-8177EN](#)



Утверждено для приборов
ИСП-ОЭС
5800 и 5900 от Agilent

www.agilent.com/chem

DE44461.8200925926

Информация в этом документе может быть изменена без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc., 2021
Напечатано в США 28 сентября 2021 г.
5991-8337RU