

Agilent 7900 ICP-MS으로 USP <232>/<233> 및 ICH Q3D/Q2(RI) 프로토콜에 따른 멸균 인공 눈물 점안액의 원소 불순물 분석

저자

Jennifer Sanderson 및 Lindsey
Whitecotton
Agilent Technologies, Inc.

서론

의약품이 전 세계적으로 계속 사용됨에 따라 규제 기관은 그 안전성과 효율성을 보장할 책임이 있습니다. 이러한 의무를 충족하기 위해 원소 불순물을 포함한 모든 잠재적 독성 및 유해 오염물질을 식별하고 최대 허용 섭취량을 결정해야 합니다. 미국 약전(USP), 국제의약품규제조화위원회(ICH), 유럽, 중국 및 일본 약전(Ph. Eur., CHP 및 JP)과 같은 기관에서 이러한 일을 담당하고 있습니다. 이러한 다양한 기관은 ICH 가이드라인 Q3D¹ 및 USP NF(National Formulary) 챕터 <232>²에 정의된 조화 표준을 제정하기 위해 협력하고 있습니다.

조화된 ICH 및 USP 분석법은 USP 및 ICH에서 제공하는 분석법에 따라 µg/일 단위의 1일 노출허용량(PDE)이 할당된 24개 원소를 모니터링하도록 규정하고 있습니다. 표 1은 조화된 ICH 및 USP 분석법의 규제 원소와 PDE를 보여줍니다.

표 1. 완제의약품에서 모니터링한 24개 원소 불순물에 대한 조화된 ICH Q3D 및 USP <232> PDE 한계. 최소한 회색으로 음영 처리한 원소를 제품 위험 평가에서 고려해야 합니다.

ICH/USP Class	원소	허용 농도(µg/일)		
		비경구	경구	흡입
Class 1	Cd - 카드뮴	2	5	2
	Pb - 납	5	5	5
	As - 비소(무기물)	15	15	2
	Hg - 수은(무기물)	3	30	1
Class 2A	Co - 코발트	5	50	3
	V - 바나듐	10	100	1
	Ni - 니켈	20	200	5
Class 2B	Tl - 탈륨	8	8	8
	Ag - 은	10	100	1
	Se - 셀레늄	80	100	1
	Au - 금	100	100	1
	Pd - 팔라듐	10	100	1
	Ir - 이리듐	10	100	1
	Os - 오스뮴	10	100	1
	Rh - 로듐	10	150	130
	Ru - 루테튬	10	150	7
Pt - 백금	10	100	1	
Class 3	Li - 리튬	250	550	25
	Sb - 안티몬	90	1,200	20
	Ba - 바륨	700	1,400	300
	Mo - 몰리브덴	1,500	3,000	10
	Cu - 구리	300	3,000	30
	Sn - 주석	600	6,000	60
	Cr - 크롬	1,100	11,000	3

사용되는 의약품 및 투여 방법에 따라 제품 위험 평가에 포함되는 원소와 각 원소와 관련된 PDE는 다를 수 있습니다. 모든 제품은 Class 1 원소에 대해 평가되어야 하지만, 비경구 및 흡입 투여 약물은 필요하다고 간주되는 경우 Class 3 원소에 대해 평가됩니다. 위험 평가는 의도적으로 또는 의도하지 않게 추가된 원소를 포함해야 합니다. 경구 투여 약물과 비교하여 비경구 또는 흡입 투여 약물은 PDE가 훨씬 더 낮은 경향이 있습니다. 원소 불순물은 국소 또는 점막 적용 의약품으로부터 거의 흡수되지 않기 때문에 새로운 챕터에서 언급되지 않습니다. 국소 및 점막 의약품에는 경구 PDE 한계를 사용할 수 있습니다.

ICH/USP 일반 챕터에 대한 분석법의 적합성을 평가하려면 정확성, 특이성, 감도 및 재현성을 입증하기 위한 성능 테스트가 필요합니다. ICH Q2(R1)³ 및 USP⁴에서 특이성은 필수 기준입니다. 특이성은 다른 원소와 시료 매트릭스 간섭이 있는 상태에서 분석물질들을 확실하게 평가할 수 있는 시험법의 효과성을 측정합니다. 이 응용 자료에서는 인공 점안액의 원소 불순물 측정 시험법에 대한 밸리데이션을 보여주는 데이터를 제공합니다.

원소 분석 및 저농도 정량에 대한 요구가 증가함에 따라 애질런트의 유도 결합 플라즈마(ICP), 원자 흡수(AA) 및 마이크로웨이브 플라즈마(MP) 기기 제품군과 더불어 대규모 무기 표준물질 카탈로그 및 맞춤형 보고서를 제공하는 사용자 친화적 소프트웨어를 이용한 포괄적인 애질런트 워크플로의 필요성이 커지고 있습니다. 이 포트폴리오를 통해 애질런트는 시료 주입부터 보고서 작성까지 단일 소스에서 완전한 워크플로 솔루션을 제공할 수 있습니다.

실험

제약 원료 내 원소 불순물 분석에 사용되는 모든 기기로 시스템 적합성 테스트를 위한 시료 전처리 및 분석법 밸리데이션 절차는 USP에 의해 정의됩니다.⁴

애질런트 USP 232 비경구 투여 키트(제품 번호 5191-4536)를 사용한 검량을 위해 비경구 한계 0.5, 0.8, 1.0 및 1.5 J에 적절한 농도로 24개의 원소를 5% 산 매트릭스에 첨가했습니다 (9:1 HNO₃:HCl). J 값은 PDE의 측정 단위이며 이전 발행물에 설명되어 있습니다.⁵ 이 키트는 최대 안정성을 위해 매트릭스 호환성에 따라 서로 다른 원소가 결합된 3개의 병으로 구성됩니다. 보다 간편한 시료 전처리를 위한 또 다른 특징은 각 원소가 특정 농도로 존재한다는 것인데, 그 덕분에 용량과 무게를 기준으로 계산된 J 값을 얻을 때 각 표준물질 시약병에서 스파이킹 시료 및 검량 물질을 만드는 데 동일한 부피가 필요합니다. 예를 들어 1일 최대투여량이 5g인 비경구의 경우 1g을 최종 부피 50mL로 희석하면 각 원소에 대해 1J 농도를 계산할 수 있습니다. 스파이크 부피를 결정하기 위한 추가 계산을 거치면 각 표준물질 시약병에서 분취해야 하는 양이 똑같습니다. 표 2에 이러한 표준물질을 세부적으로 분류하여 나타냈습니다.

표 2. Agilent USP 232 화학 표준물질 키트에는 내부 표준물질 혼합물 1개와 검량 표준물질 혼합물 3개가 포함되어 있습니다. 각 혼합물에 대한 원소와 해당 농도를 나열했습니다.

ICH/USP 232 비경구 결합-1(µg/mL)		ICH/USP 232 비경구 Class 1 및 2 비경구 원소(µg/mL)	
Ag	10.0	As	15.00
Ba	700	Cd	2.00
Cr	1,100	Co	5.00
Cu	300	Hg	3.00
Li	250	Ni	20.00
Mo	1,500	Pb	5.00
Sb	90.0	V	10.00
Se	80.0	제약 내부 표준물질 1(µg/mL)	
Sn	600	Bi	5.00
Tl	8.00	Ge	5.00
ICH/USP 232 비경구 결합-2(µg/mL)		In	5.00
Au	100	Lu	5.00
Ir	10.00	Sc	5.00
Os	10.00	Te	5.00
Pd	10.00		
Pt	10.00		
Rh	10.00		
Ru	10.00		

시료 전처리

이 연구에서 시스템 적합성 테스트는 비경구 PDE 한계에서 스파이크된 일반 멸균 인공 눈물 점안액(SATED)을 사용하여 실행했습니다. 점안액은 USP 및 Q3D에서 PDE가 지정되지 않았습니다. 그러나 투여 경로에 따라 Q3D의 지침을 바탕으로 변경 없이 비경구 PDE를 적용할 수 있었습니다.¹ 5g의 1일 투여량을 사용하여 24개 원소에 대한 J 값을 계산했으며 표 3에 나타냈습니다.

표 3. SATED에 대한 비경구 1일 투여량과 J 값(50배 희석에서 5g/일 기준).

원소	PDE(µg/일)	J 값(µg/L)
Cd	2	8
Pb	5	20
As	15	60
Hg	3	12
Co	5	20
V	10	40
Ni	20	80
Tl	8	32
Ag	10	40
Se	80	320
Au	100	400
Pd	10	40
Ir	10	40
Os	10	40
Rh	10	40
Ru	10	40
Pt	10	40
Li	250	1,000
Sb	90	360
Ba	700	2,800
Mo	1,500	6,000
Cu	300	1,200
Sn	600	2,400
Cr	1,100	4,400

이 등장액의 유효 성분은 폴리비닐 알코올(0.5%)과 포비돈(0.6)입니다. 50mL 원심분리 튜브에 20방울을 넣은 다음 5% 9:1 HNO₃:HCl 산 매트릭스를 이용해 50mL의 최종 부피로 희석하여 분석을 위한 3개의 1mL 분취액을 준비했습니다.

전체 금속 함량을 추가로 평가하기 위해 Mars6 마이크로웨이브 산 분해 시스템(CEM, 노스캐롤라이나, 미국)으로 마이크로웨이브 산 분해를 수행하여 3개의 4mL 분취액을 준비했습니다. 시료는 표 4에 나타난 파라미터를 사용하여 전처리했습니다. 9:1 HNO₃:HCl 비율의 20% 산을 포함하는 분해된 시료를 4배 희석하여 산 농도를 5%로 만들고 시료를 분해되지 않은 시료와 동등한 수준으로 희석하여 최종 부피 50mL MilliQ H₂O를 준비했습니다.

표 4. SATED 준비에 사용되는 마이크로웨이브 산 분해 분석법.

평균 인공 눈물 점안액		희석	
시료/산		Milli-Q H ₂ O	40mL
시료 부피	4mL	희석	50mL
HNO ₃ 첨가	9mL	최종 희석	
HCl 첨가	1mL	시료 분취액	12.5mL
마이크로웨이브 분해		Milli-Q H ₂ O	37.5mL
온도	210°C	최종 희석	200배 희석
승온	20분		
유지	15분		
압력	800psi		
전력	900 ~ 1,050W		

분해 및 비분해 SATED 시료에 대해 24개 원소를 모두 포함하는 표준물질 0.5 및 1.0 J로 스파이크하여 매트릭스 시료의 회수율 및 다른 시스템 적합성 지표를 평가했습니다. 견고성과 같은 추가적인 정량 밸리데이션에는 24개 원소를 첨가한 6개의 1.0 J 세트가 포함되었으며, 이러한 세트는 다른 날에 준비하고 분석했습니다.

기기

Octopole 반응 셀(ORS)이 장착되고 He 충돌 가스에 최적화된 Agilent 7900 ICP-MS는 의약품 분석에 매우 적합합니다. 이 시스템은 광학 장치, 검출기 및 시료 주입 시스템에 대한 자동 튜닝 기능을 사용하여 최적화되었습니다. 매트릭스의 동중원소 간섭을 줄이면서 신호를 최적화하기 위해 He 충돌 가스를 수동으로 미세 조정했습니다. 표 5는 최적화된 조건을 보여줍니다.

표 5. USP 232 비경구 분석을 위한 Agilent 7900 작동 조건.

파라미터	값
기기	Agilent 7900 ICP-MS
플라즈마 모드	범용
RF 일치	1,550W
샘플링 깊이	8mm
Nebulizer 가스 유속	1.05L/분
스프레이 챔버 온도	2°C
추출 렌즈 1	0V
운동 에너지 판별	5V
He 셀 가스 유속	4.4mL/분

Agilent SPS 4 자동 시료 주입기는 ICP-MS에 시료를 주입하는데 사용되었습니다. 7900 ICP-MS에는 표준 glass concentric nebulizer(제품 번호 G3266-80004), 석영 스프레이 챔버, 2.5mm 내경 석영 토치 및 니켈 시료/스키머 콘이 장착되었습니다. 시료는 1.02mm 내경 튜브(흰색/흰색, 제품 번호 G1833-65569)를 사용하는 연동 펌프를 통해 주입되었고, 내부 표준물질은 주황색/파란색 0.25mm 튜브(제품 번호 G3280-67047)로 주입되었습니다. 시료와 내부 표준물질(물은 질산으로 10배 희석된 의약품 내부 표준물질)은 온라인 내부 표준물질 첨가 키트(제품 번호 G3280-60590)를 사용하여 nebulizer 이전에 혼합되었습니다.

ICP-MS MassHunter 소프트웨어

직관적이고 단순하면서 세련된 Agilent MassHunter 소프트웨어를 사용하면 데이터 분석과 맞춤형 보고 작성이 간편합니다. USP <232>/ICH Q3D에 대한 기존 설정 분석법이 소프트웨어에 사전 로드되어 있어 시간을 절약하고 몇 번의 클릭만으로 배치를 설정 및 실행할 수 있습니다. 시료 타입이 사전 정의되어 있어 PDE 한계에 대한 QC 검사가 간단합니다. 내장된 보고서는 클릭 한 번으로 회수율과 반복성/견고성을 보여줍니다.

결과 및 토의

밸리데이션 및 시스템 적합성

분석 기기 밸리데이션은 성능 기반 지표를 통해 이루어집니다. ICH 및 USP <233>은 성능 평가를 위한 기준을 정의합니다. 시스템 적합성은 분석 실행 전반에서 시스템의 안정성을 나타냅니다. USP <233>은 시스템 적합성을 입증하기 위한 한계 시험법과 정량 시험법을 구체적으로 명시합니다. 한계 시험법은 검출 가능성, 정밀성 및 특이성에 대해 허용 가능한 성능을 입증해야 합니다. 정량 시험법은 반복성과 견고성, 특이성, 정량 한계(LOQ), 범위 및 직선성을 통해 정확성과 정밀성을 구합니다. 이 분석을 위해 정량 시험법을 따랐습니다.

정밀성(반복성)

기기 한계 시험법에 대한 허용 기준을 충족하려면 1.0 J에서 스파이크된 6개의 개별 시료의 상대 표준편차(RSD)가 20% 미만이어야 합니다. 모든 원소의 RSD는 표 6에 나타난 임계값보다 충분히 낮은 수준입니다. RSD는 1차 동위원소의 경우 3% 미만으로 우수한 재현성을 보여줍니다.

		Level			QC		
Units	Outlier	Level 1	Level 2	Level 3	Oral (QC1)	Parenteral (QC2)	Inhalational (QC3)
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				100	10	1
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				11000	1100	3
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				200	20	5
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				3000	300	30

그림 1. Agilent MassHunter 소프트웨어의 QC 검사.

중간 정밀성(견고성)

견고성은 총 n=12의 1 J 스파이킹 시료에 대해 1.0 J 농도에서 분석된 새로운 6개의 첨가 시료 세트에 여러 차례 수행한 반복성 테스트를 분석하여 측정했습니다. 동일한 기기를 사용하는 경우 다른 날에 분석을 실시해야 합니다. 이것이 이 연구를 위해 수행된 것입니다. 밸리데이션 기준을 충족하기 위해서는 %RSD가 25%를 초과하는 반복 분석이 12회를 넘을 수 없습니다. 7900 ICP-MS는 은(silver)의 주요 동위원소를 포함하여 모든 원소에 대한 %RSD가 2% 미만으로 우수한 안정성을 나타냈습니다. 표 6에 이러한 값을 나열했습니다.

특이성

ICP-MS를 이용한 검출은 질량 선택적으로 검출이 가능하다는 특성 때문에 특이성을 알아보기에 적합합니다. 이 연구에서 모니터링한 24개 원소 각각에는 동중 원소 간섭이 없는 고유한 질량이 하나 이상 존재합니다. 간섭은 He 가스를 이용한 ORS 충돌 셀을 사용하여 7900 ICP-MS에서 해결할 수 있습니다. 헬륨 모드는 운동 에너지 판별을 통해 동중원소 이온을 효과적으로 감쇠시킴으로써 표적 분석물질 질량에서 이들의 기여를 제거합니다.

정성 원소로 사용할 수 있는 추가 동위 원소를 측정하여 많은 원소를 추가적으로 입증할 수 있습니다.⁶

표 6. 24개 원소에 대해 1.0 J로 첨가된 SATED 시료의 반복성 및 견고성 데이터. 일부 원소는 2차 동위원소도 분석했습니다.

m/z	원소	참값 1 J(µg/L)	1 J 평균	%RSD (n=6)	%RSD (n=12)
7	Li	1,000	966	0.7	0.8
51	V	40	40	1.1	1.2
52	Cr	4,400	4,361	1.5	1.5
53	Cr	4,400	4,367	0.8	1.1
59	Co	20	20	1.0	1.1
60	Ni	80	78	1.1	1.1
62	Ni	80	77	0.7	1.0
63	Cu	1,200	1,174	1.1	1.2
65	Cu	1,200	1,169	1.6	1.6
75	As	60	60	0.9	1.1
77	Se	40	41	1.3	1.9
78	Se	40	41	1.0	1.2
82	Se	40	41	1.0	1.1
95	Mo	6,000	5,945	1.0	1.2
97	Mo	6,000	5,924	1.3	1.5
101	Ru	40	39	1.9	1.6
103	Rh	40	39	1.5	1.4
105	Pd	320	309	1.5	1.3
107	Ag	40	39	2.7	2.0
109	Ag	40	39	3.8	2.7
111	Cd	8	8	1.2	1.4
114	Cd	8	8	1.5	1.5
118	Sn	2,400	2,394	1.4	1.4
121	Sb	360	363	1.2	1.6
135	Ba	2,800	2,781	1.5	1.7
137	Ba	2,800	2,775	1.2	1.6
138	Ba	2,800	2,789	1.8	1.7
188	Os	40	39	0.9	1.1
189	Os	40	40	0.8	0.9
191	Ir	400	392	1.0	1.1
193	Ir	400	393	1.3	1.5
194	Pt	40	39	1.3	1.2
195	Pt	40	39	1.2	1.3
197	Au	40	37	1.5	1.9
200	Hg	12	12	0.6	1.1
201	Hg	12	12	0.6	1.1
202	Hg	12	12	0.6	1.1
205	Tl	32	32	0.5	0.9
206	Pb	20	20	0.9	1.3
207	Pb	20	20	0.9	1.2
208	Pb	20	20	0.9	1.2

정량 시험법

정확성

SATED 시료는 0.5, 1.0 및 1.5 J 농도로 스파이크되었습니다. 각 농도에 대한 허용 기준은 스파이크되지 않은 시료로부터 계산된 농도를 보정한 후 70 ~ 150%의 회수율을 갖도록 스파이크되었습니다. 그림 2에서 볼 수 있듯이 회수율은 이 기준을 쉽게 충족했으며, 24개 원소 모두에 대해 각 농도에서 스파이크 회수율의 변동성이 10% 미만이었습니다.

또한 이러한 농도는 검량선을 만들고 분석법의 LOQ를 결정하는데 사용되었습니다. 모든 원소에 대해 우수한 직선성이 얻어졌으며 선형 회귀 값은 0.999보다 우수했습니다. 그림 3은 다양한 원소 종류의 검량선을 보여줍니다. 백그라운드 등가 농도(BEC)는 모두 낮은 ng/L(ppt) 범위였습니다. 이는 바나듐 및 비소와 같은 원소에서 특히 주목할 만한데, 이러한 원소의 백그라운드 높이는 염소의 동중원소 간섭이 존재하기 때문입니다. He 기반 ORS를 사용하면 이러한 동중원소 이온이 효과적으로 제거되어 백그라운드가 낮아집니다.

시료 분석: 분해된 시료 대 분해되지 않은 시료

24개 원소 모두 SATED 시료에서 검출할 수 없었습니다(0.5 J 미만). 분해된 시료는 분해되지 않은 시료에 비해 높은 농도를 보였지만 24개 원소 모두에 대해 계산된 농도는 0.5 J 표준보다 최소 2자리수 낮았습니다. 원소에 대한 1일 최대투여량과 1일 노출허용량을 기준으로 할 때, 분해는 이 분석에 불필요한 단계이며 이 매트릭스에는 희석만으로 충분합니다.

검출 가능성

0.5 및 1.0 J(목표값의 50 및 100%)에서 스파이크된 SATED 시료를 사용하여 검출 가능성을 입증했습니다. 1.0 J 검량 표준물질과 비교할 때 1.0 J에서 3회 반복 분석 평균에 15% 이내의 스파이크 회수율 기준을 적용했습니다. 또한 0.5 J 스파이크된 시료의 계산된 농도는 1.0 J 스파이크된 시료의 절반이어야 합니다. 표 7은 0.5 J 및 1.0 J 스파이크된 시료의 회수율이 검량 표준물질과 매우 잘 일치한다는 사실을 보여줍니다.

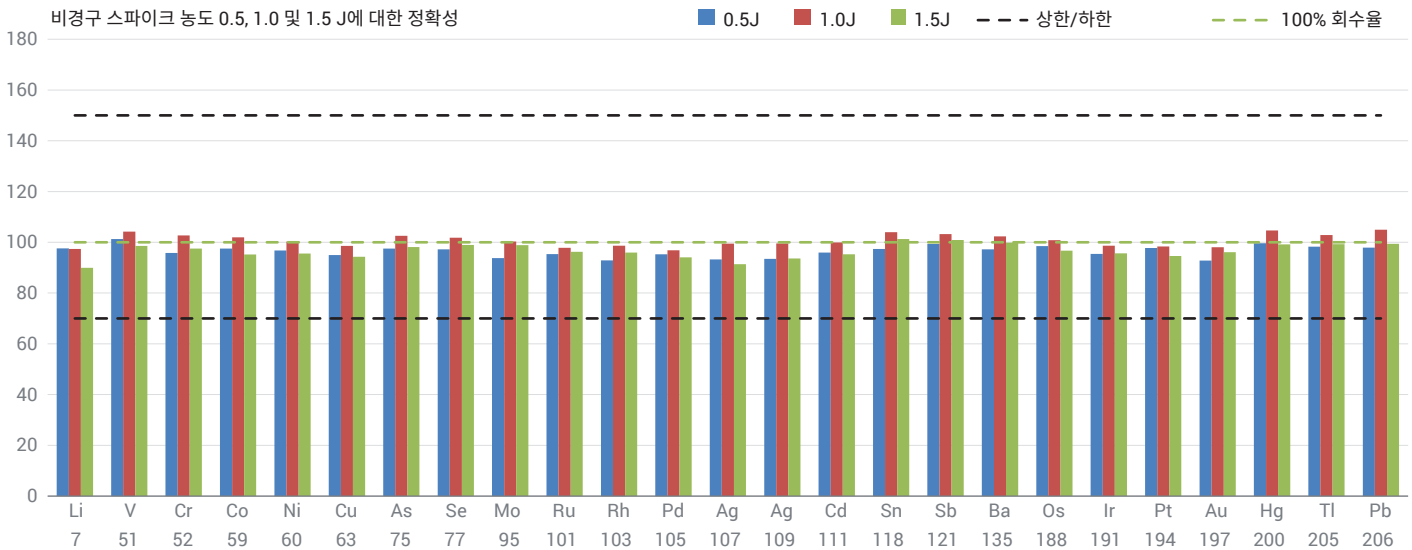


그림 2. Agilent 7900 ICP-MS로 얻은 0.5, 1.0 및 1.5 J에서 스파이크된 SATED 시료의 정확성 결과.

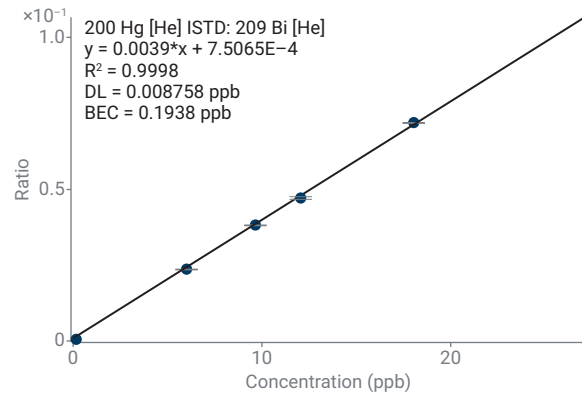
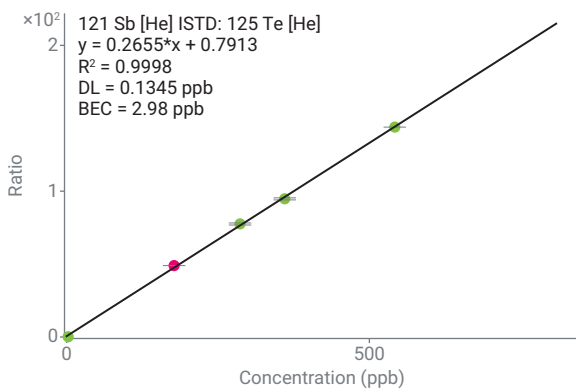
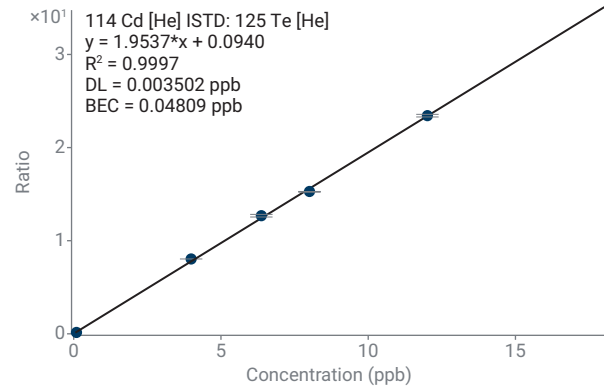
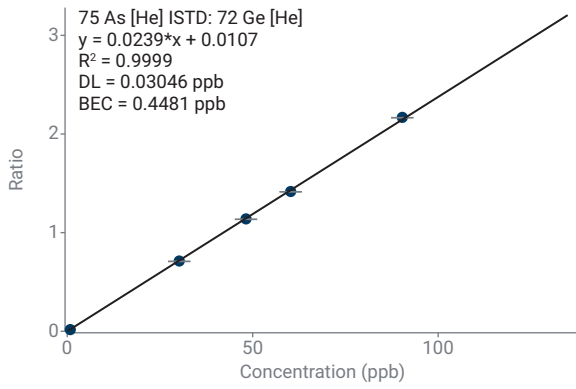
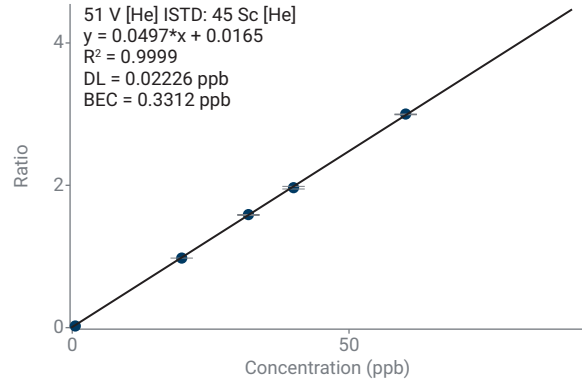
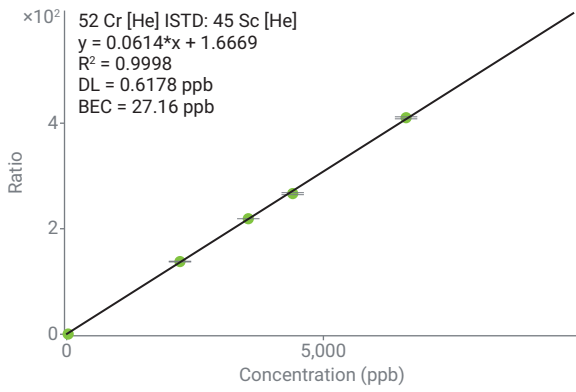
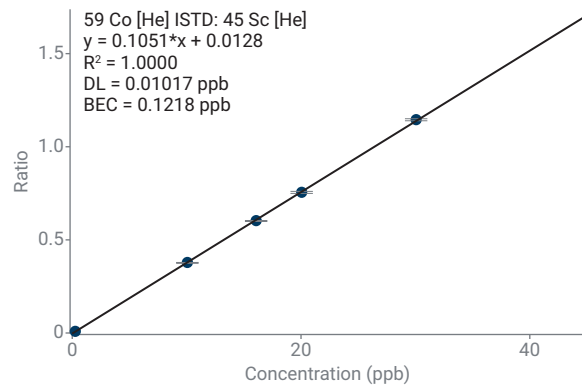
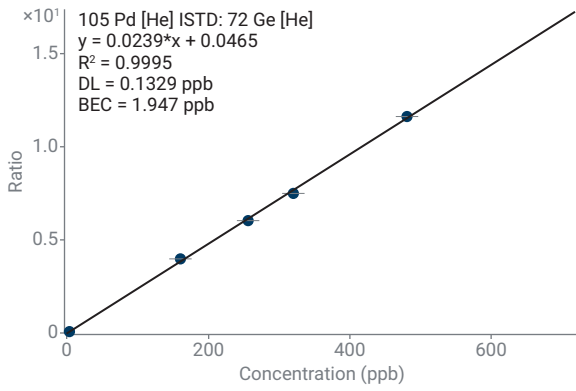


그림 3. Agilent 7900 ICP-MS에서 얻은 Pd, Co, Cr, V, As, Cd, Hg 및 Sb의 검량선.

표 7.0.5 및 1.0 J 농도에서 입증된 검출 가능성.

m/z	원소	검량 표준편차 0.5J	계산 0.5J	% 회수율	검량 표준편차 1.0J	계산 1.0J	% 회수율
7	Li	557	542	97	1031	964	93
51	V	21	21	99	40	41	101
52	Cr	2,326	2,251	97	4,453	4,361	98
53	Cr	2,293	2,234	97	4,445	4,366	98
59	Co	11	10	97	20	20	98
60	Ni	43	42	97	80	78	98
62	Ni	43	41	95	80	78	97
63	Cu	641	616	96	1,216	1,173	96
65	Cu	631	608	96	1,197	1,166	97
75	As	32	31	99	60	61	102
77	Se	21	21	100	40	42	104
78	Se	21	21	99	40	41	103
82	Se	21	21	99	40	42	103
95	Mo	3,122	3,010	96	5,977	5,954	100
97	Mo	3,119	3,017	97	6,001	5,919	99
101	Ru	21	21	97	40	39	99
103	Rh	21	20	95	40	39	98
105	Pd	170	162	95	317	310	98
107	Ag	22	20	94	40	39	97
109	Ag	21	20	93	40	41	102
111	Cd	4	4	96	8	8	96
114	Cd	4	4	98	8	8	97
118	Sn	1,243	1,229	99	2,432	2,376	98
121	Sb	186	186	100	362	362	100
135	Ba	1,459	1,427	98	2,826	2,774	98
137	Ba	1,449	1,424	98	2,842	2,775	98
138	Ba	1,460	1,433	98	2,832	2,801	99
188	Os	21	20	98	40	39	97
189	Os	21	21	99	40	40	98
191	Ir	208	204	98	402	390	97
193	Ir	207	202	98	404	391	97
194	Pt	21	20	97	40	39	97
195	Pt	21	20	97	40	39	96
197	Au	20	17	87	40	37	92
200	Hg	6	6	98	12	12	100
201	Hg	6	6	98	12	12	100
202	Hg	6	6	98	12	12	100
205	Tl	17	17	97	32	32	100
206	Pb	11	10	98	20	20	101
207	Pb	10	10	98	20	20	100
208	Pb	11	10	99	20	20	101

MassHunter ICP-MS 소프트웨어에서 보고

USP <232> 응용 분야에 맞춤화된 기존 템플릿을 사용하여 정확성 및 스파이크 회수율에 대한 보고서를 간단하게 생성했습니다. 스파이크되지 않은 시료를 참조로 사용하여 스파이킹 시료의 회수율과 정확성을 계산했으며, 이 과정에서 시료 백그라운드는 자동으로 제거되었습니다. 스파이크 농도별로 읽기 쉬운 표가 보고됩니다. 그림 4는 1.0 J 첨가 시료를 6회 반복 분석한 level 2 스파이크에 대해 소프트웨어에서 생성된 보고서의 일부입니다. 측정값의 평균 및 %RSD와 함께 각 원소의 농도가 보고됩니다.

배치 분석에 대한 적절한 파일을 추가하고 삭제하기만 하면 견고성에 대한 보고서가 간단히 생성됩니다. 팝업 창을 통해 배치로부터 시료를 쉽게 제거하고 추가할 수 있습니다. 결과 보고서는 농도, % 회수율 및 농도의 %RSD와 함께 배치별로 구분하여 시료 분석 결과를 보여줍니다. 그림 5는 보고서의 일부를 발췌한 내용입니다.

	Sample Name	111 Cd [He]		114 Cd [He]		118 Sn [He]		121 Sb [He]	
		Conc. [ppb]	Recovery [%]	Conc. [ppb]	Recovery [%]	Conc. [ppb]	Recovery [%]	Conc. [ppb]	Recovery [%]
1	SATED NOSPK	0.011		0.003		0.265		0.038	
	Mean	0.011		0.003		0.265		0.038	
3	SATED 1.0J	7.749	96.7	7.922	99.0	2376.230	99.0	362.459	100.7
4	SATED 1.0J	7.548	94.2	7.827	97.8	2352.859	98.0	357.301	99.2
5	SATED 1.0J	7.580	94.6	7.900	98.7	2394.578	99.8	363.020	100.8
6	SATED 1.0J	7.791	97.2	8.054	100.6	2420.406	100.8	368.985	102.5
7	SATED 1.0J	7.770	97.0	8.021	100.2	2420.879	100.9	366.857	101.9
8	SATED 1.0J	7.638	95.3	7.892	98.6	2398.333	99.9	361.043	100.3
	Mean	7.679	95.8	7.936	99.2	2393.881	99.7	363.278	100.9
	RSD of Conc. [%]	1.4		1.1		1.1		1.1	

그림 4. 1.0 J에서 스파이크한 시료의 반복성을 보여주는 Agilent MassHunter 생성 보고서의 발췌 내용.

	Sample Name	135 Ba [He]		137 Ba [He]		138 Ba [He]		188 Os [He]	
		Conc. [ppb]	Recovery [%]	Conc. [ppb]	Recovery [%]	Conc. [ppb]	Recovery [%]	Conc. [ppb]	Recovery [%]
1	SATED 1.0J	2774.191	99.1	2774.648	99.1	2800.918	100.0	39.023	97.5
2	SATED 1.0J	2723.445	97.3	2715.472	97.0	2750.059	98.2	38.928	97.3
3	SATED 1.0J	2793.643	99.8	2783.742	99.4	2788.082	99.6	39.226	98.0
4	SATED 1.0J	2809.762	100.3	2814.682	100.5	2817.966	100.6	39.563	98.8
5	SATED 1.0J	2804.823	100.2	2800.133	100.0	2810.305	100.4	39.637	99.0
6	SATED 1.0J	2782.058	99.4	2759.068	98.5	2769.389	98.9	39.268	98.1
	Mean	2781.320	99.4	2774.624	99.1	2789.453	99.6	39.274	98.1
	RSD of Conc. [%]	1.1		1.3		0.9		0.7	

그림 5. 1.0 J에서 스파이크한 시료의 견고성을 보여주는 보고서 발췌 내용.

결론

Agilent 7900 ICP-MS는 USP 및 ICH 지침에 명시된 대로 USP <232>/<233> 정량 테스트에 대한 적합성 테스트를 성공적으로 수행했습니다. SATED 매트릭스에 대한 모든 테스트와 QC는 정확성, 정밀성, 견고성 및 특이성 기준을 통과했습니다. 화학 표준물질, 검량 물질 및 매트릭스 스파이킹부터 USP <232>/<233> 및 ICH Q3D 보고서를 자동으로 생성하는 부분까지 전체 분석 워크플로가 애질런트 기기, 화학 표준물질 및 소모품을 이용하여 수행되었습니다. 이 완벽한 솔루션은 제약 실험실에서 해당 워크플로에 원활하게 통합할 수 있습니다. USP <232> 비경구 표준 키트를 이용하면 빠르고 쉬운 검량 및 매트릭스 스파이킹이 가능합니다. 새로 준비한 스파이크 시료를 엄격한 정밀성 및 정확성으로 며칠에 걸쳐 분석한 견고성 연구로부터 7900 ICP-MS의 안정성이 우수함을 확인했습니다. 관심 대상인 24개 원소의 선형 측정 범위도 회귀값이 거의 1에 가까운 탁월한 결과를 나타냈습니다. 견고성은 각 원소별로 여러 농도로 준비한 매트릭스 스파이크에 대한 회수율을 구하여 확인했습니다.

참고 문헌

1. Guideline for Elemental Impurities Q3D - Step 5, July **2016**, International Conference on Harmonisation.
2. Elemental Impurities—Limits. *Pharm. Forum* **2016**, 42(2), Revision to Chapter <232>.
3. Validation of Analytical Procedures Q2(R1)—Step 4, November **2005**, International Conference on Harmonisation.
4. Elemental Impurities—Procedures. *Pharm. Forum* **2014**, 40(2), Revision to Chapter <233>.
5. Whitecotton, L. *et al.* Validating Performance of an Agilent 7800 ICP-MS for USP <232>/<233> & ICH Q3D/Q2(R1): Elemental Impurity Analysis in Pharmaceuticals, Agilent Technologies Application Note, publication number 5991-8335EN, **2017**.
6. Wilbur, S.; McCurdy, E. Using Qualifier Ions to Validate Multi-element ICP-MS Data in Complex Samples. *Spectroscopy* **2010**, 25(5), 2–7.

www.agilent.com/chem

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2019
2019년 12월 20일, 한국에서 인쇄
5994-1561KO
DE.7233449074

한국애질런트테크놀로지스(주)
대한민국 서울특별시 서초구 강남대로 369,
A+ 에셋타워 9층, 06621
전화: 82-80-004-5090 (고객지원센터)
팩스: 82-2-3452-2451
이메일: korea-inquiry_lsca@agilent.com

