

Анализ стерильных глазных капель типа «искусственная слеза» на элементные примеси с использованием протоколов ФармСША <232>/<233> и ICH Q3D/Q2(RI) на приборе для ИСП-МС Agilent 7900

Авторы

Дженнифер Сандерсон и
Линдси Уайткоттон
Agilent Technologies, Inc.

Введение

Потребители продолжают использовать фармацевтические препараты во всем мире, поэтому регулирующие органы несут ответственность за обеспечение их безопасности и эффективности. Чтобы выполнить соответствующее обязательство, необходимо идентифицировать все потенциально токсичные и вредные загрязнения, включая элементные примеси, а затем определить их максимально допустимый объем потребления. Этим занимаются такие организации, как Фармакопея США (ФармСША, USP), Международный совет по гармонизации технических требований (ICH), а также Европейская, Китайская и Японская фармакопеи (Ph. Eur., CNP и JP). Данные организации совместно разработали гармонизированные стандарты, изложенные в руководстве ICH Q3D¹ и Национальном формуляре (NF) USP, ст. <232>.²

В рамках гармонизированных методик ИСН и ФармСША указаны 24 элемента, содержание которых в препаратах необходимо контролировать. Для этих элементов на основании методик ФармСША и ИСН определены значения допустимого суточного воздействия (ДСВ) в мкг/сут. В Таблице 1 приведены названия контролируемых элементов и ДСВ на основании гармонизированных методик ИСН и ФармСША.

Таблица 1. Гармонизированные, установленные ИСН Q3D и ФармСША <232> пределы ДСВ для 24 элементных примесей в лекарственных средствах, подлежащих контролю. При оценке риска препарата следует учитывать как минимум элементы, выделенные серой заливкой.

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

Элементы, определение которых входит в оценку риска препарата, а также ДСВ всех соответствующих элементов, могут различаться в зависимости от фармацевтического препарата и от способа его введения. Все препараты необходимо оценивать на содержание элементов класса 1, а парентеральные и ингаляционные препараты – на содержание элементов класса 3, когда это считается необходимым. При оценке риска следует проводить анализ на содержание элементов, добавленных намеренно или непреднамеренно. Препараты для парентерального или ингаляционного введения, как правило, имеют гораздо более низкие ДСВ по сравнению с пероральными препаратами. Элементные примеси, входящие в состав препаратов для местного применения или нанесения на слизистые оболочки, абсорбируются в минимальной степени, поэтому в новых статьях такие препараты не упоминаются. В отношении средств для местного применения или нанесения на слизистые оболочки можно использовать пределы ДСВ для пероральных препаратов.

В целях оценки соответствия аналитического метода общим статьям ИСН/ФармСША необходимо провести эксплуатационное испытание по демонстрации точности, специфичности, чувствительности и воспроизводимости. В ИСН Q2(R1)³ и ФармСША⁴ специфичность приведена в качестве обязательного критерия. Специфичность представляет собой возможность с помощью методики точно определить аналиты при наличии других элементов и матричных интерференций пробы. В этих рекомендациях по применению представлены данные по валидации методики измерения содержания элементных примесей в глазных каплях типа «искусственная слеза».

Растущая потребность в элементном анализе и низкие уровни количественного определения являются основаниями для комплексного рабочего процесса Agilent. Компания предлагает семейство приборов для анализа с индуктивно-связанной плазмой (ИСП), атомной абсорбцией (АА) и микроволновой плазмой (МП), а также большой каталог неорганических стандартов и удобного программного обеспечения с настраиваемыми параметрами отчетности. Такой ассортимент позволяет Agilent представить собственное комплексное решение для всего рабочего процесса, от ввода проб до создания отчетов.

Экспериментальная часть

Процедуры пробоподготовки и валидации метода для испытания пригодности системы на любом оборудовании, используемом для анализа фармацевтических материалов на элементные примеси, изложены в ФармСША.⁴

Двадцать четыре элемента добавили в 5% раствор смеси кислот (9:1 HNO₃:HCl) в соответствующей концентрации для обеспечения пределов, применяемых к парентеральным препаратам, равных 0,5, 0,8, 1,0 и 1,5 J, в целях калибровки с использованием набора Agilent USP 232 parenteral kit (каталожный номер 5191-4536). Значение J является величиной измерения ДСВ и описано в предыдущей публикации.⁵ В названный набор входят три флакона с разными элементами, объединенными на основе согласованности по матрице для максимальной стабильности. Еще одна особенность, облегчающая пробоподготовку, заключается в том, что каждый элемент содержится в наборе в определенной концентрации, так что после расчета значения J на основании дозировки и веса для приготовления пробы с добавкой и калибровки можно будет брать такой же объем из каждого флакона стандарта. Например, для парентерального препарата с максимальной суточной дозой 5 г (разбавление 1 г до конечного объема 50 мл), можно рассчитать концентрацию 1 J для каждого из элементов. Вместо дальнейших расчетов по определению объема добавки для одной порции раствора из каждого флакона со стандартом берут аликвоту. Подробная информация по этим стандартам приведена в Таблице 2.

Таблица 2. В набор химических стандартов Agilent USP 232 входит одна смесь внутреннего стандарта и три смеси калибровочного стандарта. По каждой смеси указаны элементы и соответствующая концентрация.

Комбинация по ICH/USP 232 для парентеральных препаратов 1 (мкг/мл)		Элементы классов 1 и 2 по ICH/USP 232 для парентеральных препаратов (мкг/мл)	
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	Внутренний фармацевтический стандарт 1 (мкг/мл)	
Sn	600	Bi	5,00
Tl	8,00	Ge	5,00
Комбинация по ICH/USP 232 для парентеральных препаратов 2 (мкг/мл)		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		

Пробоподготовка

В этом исследовании испытания пригодности системы проводились с использованием генерических стерильных глазных капель типа «искусственная слеза» (SATED) с добавкой предельного уровня ДСВ для парентеральных препаратов. ФармСША и Q3D не установили значения ДСВ для офтальмологических растворов. Однако для них на основании способа введения в руководстве Q3D допускается использование значений ДСВ, применяемое к парентеральным препаратам, без изменений.¹ Значения J для 24 элементов были рассчитаны с использованием суточной дозы 5 г/сут. Эти значения указаны в Таблице 3.

Таблица 3. Суточная доза парентеральных препаратов, используемая для SATED, и значения J, рассчитанные по дозе 5 г/сут и разведению 50X.

Элемент	ДСВ (мкг/сут)	Значение J (мкг/л)
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

Действующими веществами этого изотонического раствора являются поливиниловый спирт (0,5%) и повидон (0,6). Для анализа подготовили три аликвоты объемом по 1 мл, поместив 20 капель в центрифужную пробирку объемом 50 мл и затем разбавив до конечного объема 50 мл 5% раствора кислот с соотношением компонентов 9:1 (HNO₃:HCl).

Для дальнейшей оценки общего содержания металла с помощью микроволнового разложения, выполненного на системе микроволнового разложения Mars6 (СЕМ, Северная Каролина, США), были приготовлены три аликвоты объемом по 4 мл. Пробы готовили с использованием параметров, перечисленных в Таблице 4. Для разложенной пробы, которая содержала 20% кислот в соотношении $\text{HNO}_3:\text{HCl}$ 9:1, выполнили четырехкратное разведение, чтобы довести концентрацию кислот до 5% и разбавить пробу в конечном объеме 50 мл H_2O MilliQ до уровня, эквивалентного уровню неразложенной пробы.

Таблица 4. Метод микроволнового расщепления кислот, который применяли для подготовки SATED.

Стерильные глазные капли типа «искусственная слеза»		Разведение	
Проба/кислота		Milli-Q H_2O	40 мл
Объем пробы	4 мл	Разведение	50 мл
Добавка HNO_3	9 мл	Окончательное разведение	
Добавка HCl	1 мл	Аликвота пробы	12,5 мл
Микроволновое расщепление		Milli-Q H_2O	37,5 мл
Температура	210 °C	Окончательное разведение	Разведение 200X
Скорость изменения температуры	20 мин		
Удерживание	15 мин		
Давление	800 psi (0,74 бара)		
Мощность	900–1 050 Вт		

Для разложенных и неразложенных проб SATED в стандарты, содержащие все 24 элемента, были сделаны добавки уровня 0,5 и 1,0 J в целях оценки извлечения в пробах матрицы и других показателей пригодности системы. В ходе дальнейшей количественной валидации, например по устойчивости, использовали свежий набор из шести проб 1,0 J со всеми 24 элементами, подготовку и анализ которого проводили в отдельный день.

Оборудование

Прибор ИСП-МС Agilent 7900 с октопольной реакционной ячейкой (ОРС), оптимизированный к газу для соударений He, хорошо подходит для фармацевтического анализа. Систему оптимизировали с использованием функций автонастройки оптики, детектора и системы ввода проб.

Чтобы оптимизировать сигнал и снизить полиатомные интерференции от матрицы, тонкую настройку по газу для соударений He выполнили вручную. В Таблице 5 представлены оптимизированные параметры.

Таблица 5. Рабочие условия прибора Agilent 7900 при анализе пробы парентерального препарата по ФармСША 232.

Параметр	Значение
Прибор	Прибор для ИСП-МС Agilent 7900
Плазменный режим	Общего назначения
Согласование РЧ	1 550 Вт
Глубина забора пробы	8 мм
Поток газа, поступающего в распылитель	1,05 л/мин
Температура распылительной камеры (°C)	2 °C
Экстракционная линза 1	0 В
Дискриминация по кинетическим энергиям	5 В
Расход газа в гелиевой ячейке	4,4 мл/мин

Для ввода проб в прибор ИСП-МС использовался автосамплер Agilent SPS 4. Применялся прибор ИСП-МС 7900, оснащенный стандартным стеклянным концентрическим распылителем (каталожный номер G3266-80004), кварцевой распылительной камерой, кварцевой горелкой с внутренним диаметром 2,5 мм и пробоотборным и скиммер-конусами из никеля. Пробы вводили с помощью перистальтического насоса с использованием трубки с внутренним диаметром 1,02 мм (белый/белый, каталожный номер G1833-65569). Внутренний стандарт вводили с помощью трубки диаметром 0,25 мм (оранжевый/синий, каталожный номер G3280-67047). Пробу и внутренний стандарт (фармацевтический внутренний стандарт I, десятикратно разведенный разбавленной азотной кислотой) перед распылением смешивали с использованием интерактивного набора для добавления внутреннего стандарта (каталожный номер G3280-60590).

Пакет ПО MassHunter для ИСП-МС

Интуитивно понятное, простое ПО Agilent MassHunter, обладающее прекрасными функциональными характеристиками, позволяет легко анализировать данные и создавать отчеты. Готовые методы по ФармСША <232>/ICH Q3D предварительно загружены в программное обеспечение для экономии времени и позволяют настроить и запустить анализ серии с помощью всего нескольких щелчков мышью. За счет предварительного определения типов образцов проводить контроль качества по пределам ДСВ становится легче. Во встроенных отчетах можно отобразить результаты извлечения и повторяемости/устойчивости, один раз щелкнув мышью.

Результаты и их обсуждение

Валидация и пригодность системы

Основаниями для валидации аналитических приборов служат показатели производительности. Критерии оценки производительности определены в ICH и ФармСША <233>. Пригодность системы – это демонстрация системой стабильности на протяжении всего аналитического цикла. В ФармСША <233> отдельно указаны предельные и количественные процедуры для демонстрации пригодности системы. В результате выполнения предельных процедур должны быть продемонстрированы приемлемые характеристики обнаруживаемости, точности и специфичности. В рамках количественных процедур определяются точность, прецизионность, которая достигается за счет повторяемости и устойчивости, специфичность, предел количественного определения (ПКО), диапазон и линейность. Для данного анализа мы применяли количественные процедуры.

Прецизионность (повторяемость)

Для соответствия прибора критериям приемлемости по предельным процедурам относительное стандартное отклонение (ОСО) шести отдельных проб с добавкой уровня 1,0 J должно составлять менее 20%. Полученные значения ОСО всех элементов значительно ниже порогового значения, приведенного в Таблице 6. ОСО по первичным изотопам составляет менее 3%, что демонстрирует превосходную воспроизводимость.

Outlier	Minimum Value	Maximum Value	Method
Calibration Curve Fit R	0.95		
ISTD Recovery % [compared with CalBlk]	80	120	
Spike Recovery % [compared with SpikeRef]			Spike Ref
QC Sample Conc Stability % [use 'QC1' Sample]	0	100	Oral (QC1)
QC Sample Conc Stability % [use 'QC2' Sample]	0	100	Parenteral (QC2)
QC Sample Conc Stability % [use 'QC3' Sample]	0	100	Inhalational (QC3)
QC Sample Conc Stability % [use 'QC4' Sample]			QC4
QC Sample Conc Stability % [use 'QC5' Sample]			QC5
Count RSD %		5	>= 10000 cps
Blank Conc Level % [use 'BlkVirt' Sample]		100	BlkVirt
Out of Calibration Curve Concentration Range %		100	

Units	Outlier	Level			QC		
		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

Рисунок 1. Контроль качества в ПО MassHunter от Agilent.

Промежуточная прецизионность (устойчивость)

Устойчивость определяется путем повторного анализа повторяемости нового набора из шести обогащенных проб с добавками уровня 1,0 J при анализе, всего n = 12 проб с добавками 1 J. Такой анализ необходимо выполнить в другой день, если используется тот же прибор. При проведении данного исследования следовали именно этому порядку. Для соответствия валидационным критериям необходимо, чтобы не более 12 повторных проб имели ОСО (%) более 25%. Прибор ИСП-МС 7900 продемонстрировал превосходную стабильность: значения ОСО (%) по всем элементам были ниже 2%, включая основной изотоп серебра. Данные результаты приведены в Таблице 6.

Специфичность

При обнаружении методом ИСП-МС специфичность обеспечивается за счет самого характера масс-селективного обнаружения. Каждый из 24 элементов, содержание которых в пробах контролируется в этом исследовании, имеет по крайней мере одну уникальную массу, не подверженную изотопной интерференции. Интерференцию можно устранить на приборе ИСП-МС 7900 с помощью ячейки соударений ОРС и газа He. Режим с применением гелия обеспечивает эффективное ослабление многоатомных ионов за счет дискриминации по кинетическим энергиям, устраняя их влияние на массу целевого аналита.

Для многих элементов можно получить дополнительное подтверждение путем измерения дополнительных изотопов, которые можно использовать для проведения качественных расчетов/подтверждения.⁶

Таблица 6. Данные повторяемости и устойчивости проб SATED с добавками уровня 1,0 J для 24 элементов. Некоторые элементы имеют вторичные изотопы, которые тоже были включены в анализ.

m/z	Элемент	Истинное значение пробы с добавкой 1 J (мкг/л)	Среднее значение по пробам с добавкой 1 J	ОСО % (n = 6)	ОСО % (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

Количественные процедуры

Точность

В пробы SATED были сделаны добавки уровней 0,5, 1,0 и 1,5 J. Критерии приемлемости для каждого уровня — значение извлечения в диапазоне от 70 до 150% после коррекции рассчитанной концентрации по пробе без добавок. Как показано на Рисунке 2, значения извлечения соответствуют этому критерию, причем такие значения проб с добавками имеют вариацию менее 10% на каждом из уровней для всех 24 элементов.

Кроме того, эти уровни использовали для построения калибровочной кривой и определения предела количественного определения для метода. Для всех элементов были получены отличные результаты линейности со значениями линейной регрессии, превосходящими 0,999. На Рисунке 3 представлены калибровочные кривые для элементов различных классов. Все концентрации, эквивалентные фону, (BECs) находились в нижней части диапазона значений в нг/л (трлн д.). Это особенно важно для таких элементов, как ванадий и мышьяк, поскольку имеются полиатомные интерференции, возникающие за счет хлора, которые усиливают фон этих элементов. Использование ОРС с гелием обеспечивает эффективное устранение этих многоатомных ионов, создавая более слабый фон.

Анализ проб: разложенные и неразложенные пробы

Все 24 элемента не обнаруживались (менее 0,5 J) в пробе SATED. Несмотря на то, что в разложенных пробах действительно имелись повышенные концентрации по сравнению с неразложенными пробами, расчетные концентрации для всех 24 элементов были по меньшей мере на два порядка ниже стандарта 0,5 J. Исходя из максимальной суточной дозы и допустимого суточного воздействия элементов, признано, что расщепление является ненужным шагом для этого анализа. Для данной матрицы достаточно простого разведения.

Обнаруживаемость

Для демонстрации обнаруживаемости использовали пробы SATED с добавками уровней 0,5 и 1,0 J (50 и 100% от целевого значения). Требование критерия по степени извлечения (в пределах 15%) в сравнении с калибровочным стандартом 1,0 J было применено к среднему значению трех повторных проб 1,0 J. Кроме того, значения проб с добавками уровня 0,5 J должны составлять половину от расчетной концентрации проб с добавками уровня 1,0 J. В Таблице 7 продемонстрировано, что степень согласованности между извлечением проб с добавками уровней 0,5 и 1,0 J и калибровочных стандартов очень высока.

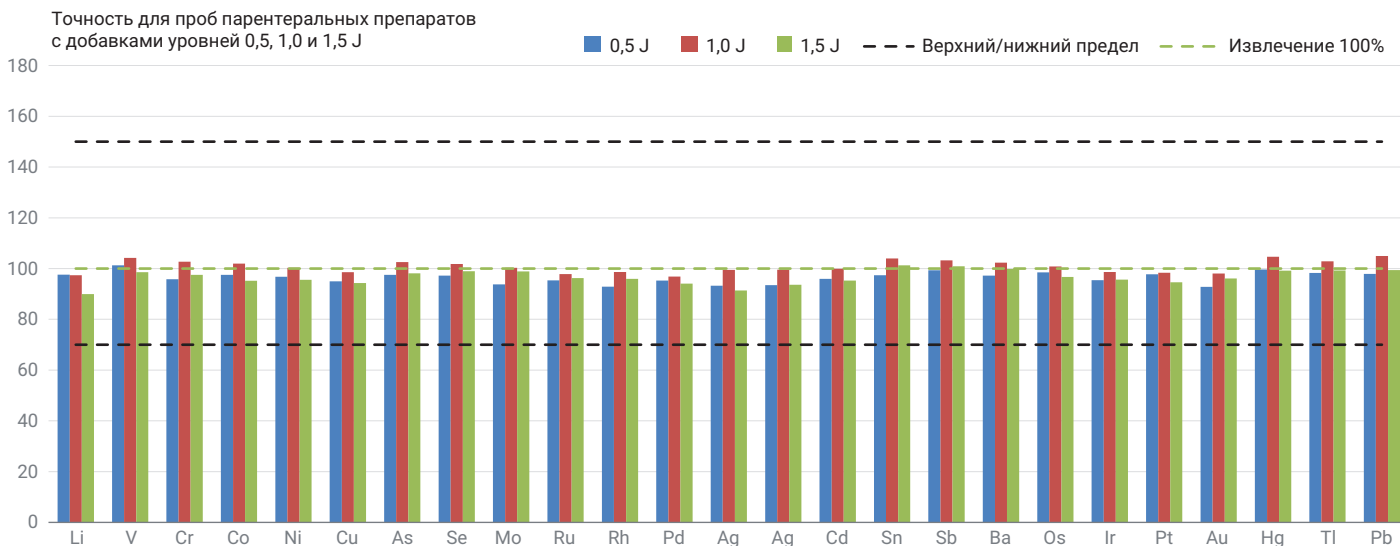


Рисунок 2. Показатели точности для проб SATED с добавками уровней 0,5, 1,0 и 1,5 J, полученные с помощью прибора для ИСП-МС Agilent 7900

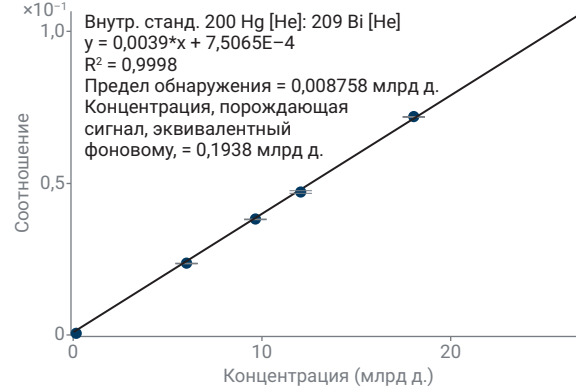
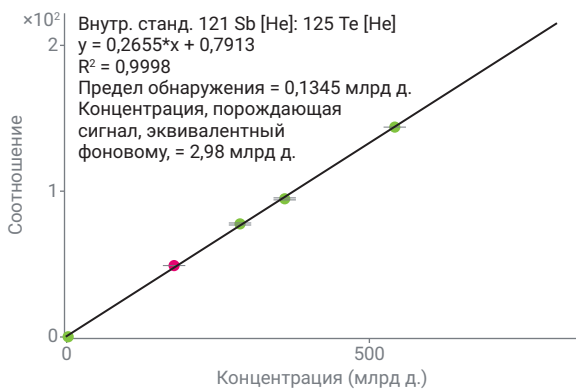
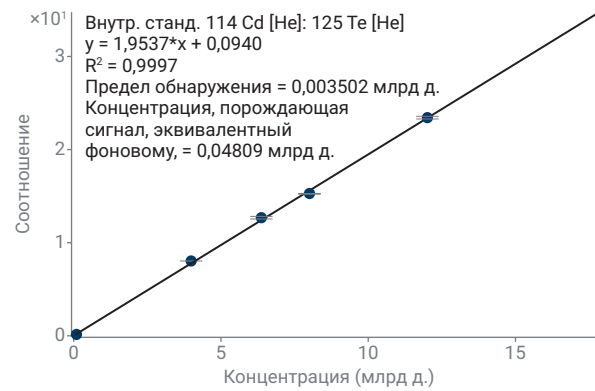
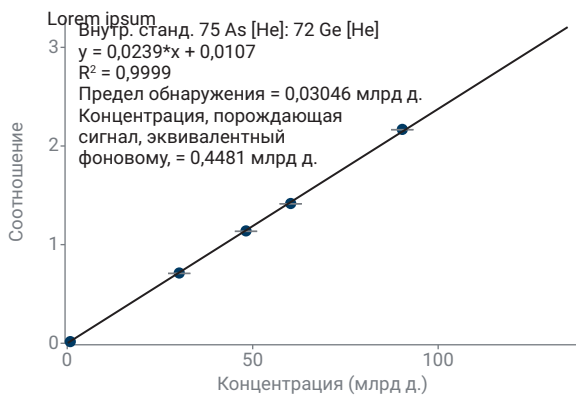
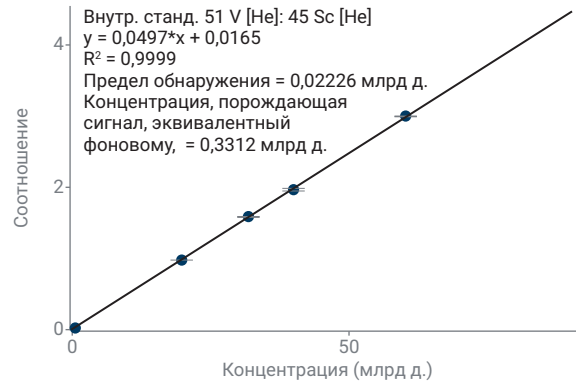
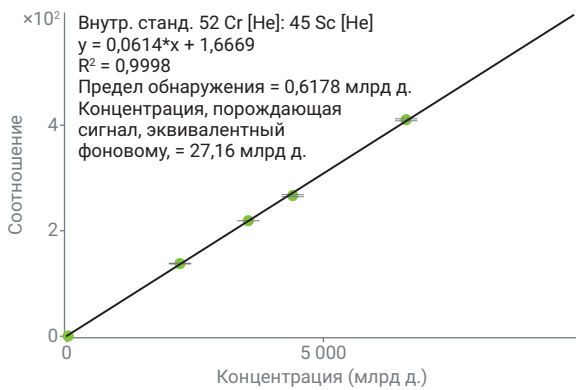
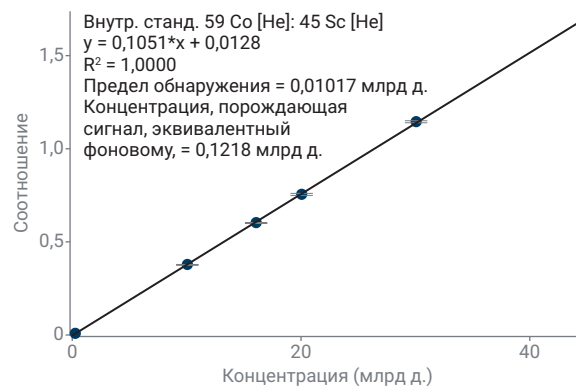
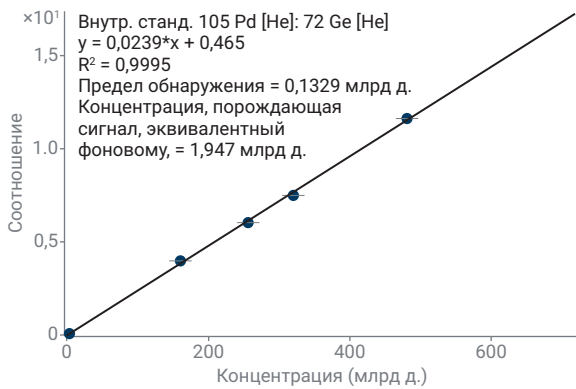


Рисунок 3. Калибровочные кривые для Pd, Co, Cr, V, As, Cd, Hg и Sb, полученные с помощью прибора для ИСП-МС Agilent 7900.

Таблица 7. Обнаруживаемость на уровнях 0,5 и 1,0 J.

m/z	Элемент	Калибр. станд. 0,5 J	Расчетн. знач. 0,5 J	% извлечения	Калибр. станд. 1,0 J	Расчетн. знач. 1,0 J	% извлечения
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

Создание отчетов в ПО MassHunter для ИСП-МС

ПО предлагает упрощенное создание отчетов по точности и степени извлечения с использованием шаблона, настроенного под ФармСША <232>. Значения точности и извлечения проб с добавками рассчитывались с использованием пробы без добавок в качестве эталона и автоматическим вычитанием фона проб. В удобной для восприятия таблице значения указаны по уровням добавок. На Рисунке 4 показана выдержка из созданного программным обеспечением отчета о добавке уровня 2 с данными о шести повторных обогащенных пробах с добавкой уровня 1,0 J. Для каждого элемента концентрации указаны вместе со средним значением и ОСО (%) измерений.

Создать отчет об устойчивости так же просто, как добавить и удалить соответствующие файлы для анализа серии. Всплывающее окно позволяет легко удалять и добавлять пробы из любой серии. В итоговом отчете пробы представлены с разделением по сериям. Указаны концентрация, % извлечения и ОСО (%) концентрации. Выдержка из отчета приведена на Рисунке 5.

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	95.7	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	7.560	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	

Рисунок 4. Выдержка из отчета по повторяемости проб с добавками уровня 1,0 J, созданного ПО MassHunter от Agilent.

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	

Рисунок 5. Выдержка из отчета, демонстрирующая устойчивость проб с добавкой уровня 1,0 J.

Заключение

Прибор для ИСП-МС Agilent 7900 успешно прошел тестирование на пригодность для проведения количественных испытаний по ФармСША <232>/<233> в соответствии с рекомендациями ФармСША и ICH. Все испытания и контроль качества в отношении матрицы SATED соответствуют критериям для точности, прецизионности, устойчивости и специфичности. Весь аналитический процесс, от подготовки химических стандартов, калибровки и добавления в матрицу до автоматического создания отчетов по ФармСША <232>/<233> и ICH Q3D, проводился с использованием оборудования, химических стандартов и расходных материалов от Agilent. Данное комплексное решение доступно для заказа фармацевтическими лабораториями и легко интегрируется в их рабочие процессы. Набор USP <232> parenteral standard kit обеспечивает быструю и простую калибровку, а также добавление веществ в матрицу. Прибор для ИСП-МС 7900 отличается производительностью, демонстрируя превосходную стабильность, что было доказано в исследовании устойчивости, в котором анализировали свежеприготовленные пробы с добавками в несколько дней и получили высокие результаты прецизионности и точности. Характеристики линейного динамического диапазона всех 24 контролируемых элементов также превосходны, значения регрессии составляют около 1. Устойчивость подтверждается значениями извлечения проб с добавками при нескольких концентрациях каждого элемента.

Литература

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

Информация в этом документе может быть изменена без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc., 2019
Напечатано в США 20 декабря 2019 г.
5994-1561RU
DE.7233449074

