

ICP-MS를 이용한 추출물 및 침출물 원소 검출

Agilent 7900 ICP-MS를 이용한 플라스틱 안약 용기
유래의 원소 불순물 분석



저자

Paige Solomon
University of California, San
Francisco, CA, USA
Jenny Nelson
Agilent Technologies, Inc.

서론

추출물 및 침출물 (E&L) 측정은 신약 출시 전에 필요한 전반적인 위험 평가 중에서 중요한 부분을 차지합니다. E&L은 제조, 보관 중, 그리고 포장 시스템(용기 마개 시스템(CCS)이라고도 함)에서 의약품 내로 유입될 수 있습니다. CCS는 1차 포장 요소(바이알 및 바이알 캡, 블리스터 포장 등과 같이 의약품과 접촉하는 요소) 및 2차 포장으로 구성됩니다. 라벨링 및 약물 전달 요소(점적기, 용량 측정 스푼, 흡입기, 주사기 등)와 같은 추가 구성 요소도 제품에 포함된 경우 위험 평가에 포함되어야 합니다(1). 일부 유기 및 무기 E&L 오염물질은 고유한 독성으로 인해 직접적인 위험이 있으며, 다른 화합물들은 약물의 효능, 안정성 및 유통 기한에 부정적인 영향을 미칠 수 있습니다. E&L 연구는 극한 조건에서 의약품이 오염될 가능성(추출물)과 정상 및 장기간 보관 중에 발생하는 실제 오염(침출물)을 보여줍니다.

추출물은 최악의 경우(극단적) 조건에서 용기에서 의약품으로 이동할 수 있는 원소 및 기타 화합물입니다. 추출 접근법은 예를 들어 약품 포장기 자동차의 트렁크 선반에서 햇빛에 몇 시간 동안 방치된 경우 발생할 수 있는 가장 가혹한 조건을 재현해야 합니다. 높거나 낮은 pH, 상승된 온도 또는 초음파 처리와 같은 추출 조건은 불순물이 용기에서 이동하여 잠재적으로 의약품을 오염시킬 수 있는 가능성을 더 높입니다. 추출물의 소스에는 플라스틱 및 엘라스토머 포장 구성품(단량체, 중합 개시제, 가스제 등), 라벨에 사용되는 잉크 및 접착제, 용기 처리, 보관 및 살균과 관련된 분해 산물이 포함됩니다.

침출물은 정상적인 보관 조건하에 용기에서 의약품으로 이동하는 원소 및 기타 화합물입니다. 침출 가능한 오염물질을 측정하기 위해 사전 분석된 의약품은 정상적인 환경 조건하에 일정 기간 동안 의약품 용기에 보관됩니다. 그런 다음 의약품을 재측정하여 의약품의 원소 함량 변화를 평가합니다. 보관 조건을 변경하여 제품의 일반적인 보관 수명까지 연장된 보관을 시뮬레이션할 수 있습니다.

포장된 의약품에 유입될 수 있는 잠재적인 불순물의 다양성을 고려하여, E&L 측정에는 여러 분석 기술이 필요하고 많은 양의 데이터가 생성되는 복잡한 과제입니다(2). E&L 분석을 위한 일반적인 분석 워크플로를 그림 1에 요약했습니다.

전세계 규제에서는 일반적으로 ICP-MS 또는 ICP-OES와 같은 다원소 기기 기법을 사용하여 의약품 내 원소 불순물을 분석할 것을 권장합니다. 두 기법 모두 의약품의 원소 불순물 관리에 관한 미국 약전 및 National Formulary (USP-NF) 일반 첩터에서 사용하도록 승인되었습니다(3, 4). USP<232>는 원소 불순물의 한계를 규정하며, USP<233>은 시료 전처리 및 분석 옵션을 규정하면서 ICP-MS 또는 ICP-OES 사용을 권장하고 있습니다. 분석법 검증 요구 사항을 충족하는 것으로 입증할 수 있다면 다른 원자 분광 기법을 사용할 수 있습니다. 의약품의 원소 불순물 관리에 관한 국제 지침들은 대체적으로 USP 분석법을 따르고 있습니다. 국제의약품규제조화위원회(ICH)는 ICH 가이드라인 Q3D에 동등한 표준을 규정하여 발표했습니다(5). 조화 분석법은 유럽, 중국 및 일본 약전과 협력하여 개발되었습니다.

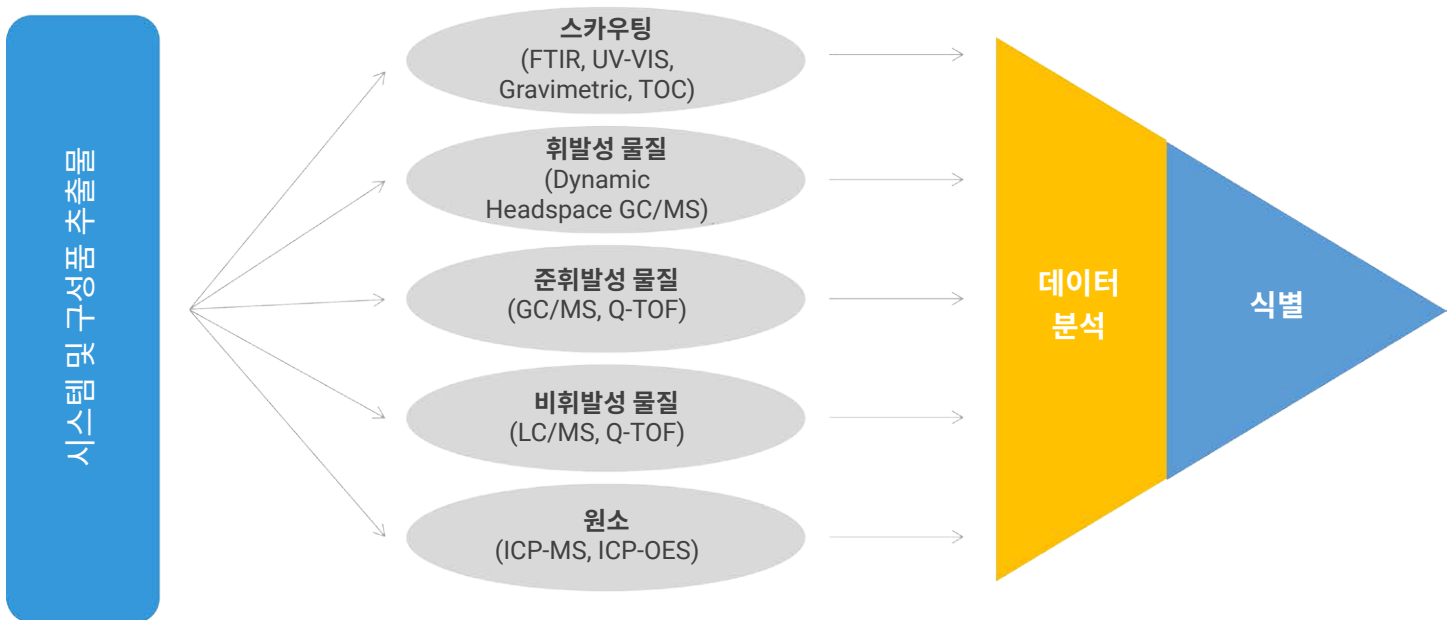


그림 1. E&L 분석에 사용되는 분석 접근 방식.

미국 식품의약청(FDA)은 화합물이 포장에서 의약품으로 옮겨질 가능성과 투여 경로와 관련된 위험 수준을 기준으로 E&L 오염물질을 분류합니다. 흡입 또는 주사용 에어로졸 및 용액의 위험도가 가장 높고 경구 또는 국소 사용과 같은 다른 투여 경로와 관련된 위험은 낮습니다. 안과용 의약품에 대한 별도의 일일 노출 허용(PDE) 한계는 없기 때문에 FDA는 안과용 침출물을 사례별로 관리해야 한다고 권장합니다(6). FDA는 안구 손상 가능성을 감안하여 안과용 의약품을 주사용 약물에 준하여 위험을 평가할 것을 제안하고 있습니다. 이 권장 사항에 따라 본 연구에서는 원소 불순물 한계가 높은 경구 또는 국소용 PDE가 아닌, 비경구용 약물에 적용되는 낮은 한계를 이용했습니다(7). 안과용 용액에서 E&L을 포함한 원소 불순물을 평가하는 일은 다양한 원소 불순물을 낮은 농도까지 분석해야 하는 중요한 응용 분야입니다.

이전 연구에서 Agilent 7900 ICP-MS는 멸균 인공 눈물 점안액 (SATED)의 24종 USP/ICH 원소 분석과 관련해 USP <232>/<233> 적합성 테스트를 성공적으로 마쳤습니다(8). 이 연구에 요약된 분석법은 점안액 제품의 원소 불순물 분석에 7900 ICP-MS가 적합함을 입증했습니다. 점안액의 원소 불순물 수준에 미치는 보관의 영향도 조사했으며 본 연구에서 그 침출성 데이터를 얻었습니다.

본 연구에서는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE) 점안액 용기에서 추출될 수 있는 원소 불순물을 조사했습니다. 용기는 초음파 처리 및 열을 사용하거나 사용하지 않은 조건에서 유기 용매, 강산 및 알칼리를 포함한 다양한 추출 용액으로 처리했으며, 그림 2에 해당 워크플로를 나타냈습니다. 각 추출 용액의 원소를 7900 ICP-MS를 사용하여 정량화했습니다. 7900은 ORS⁴ 충돌/반응 셀(CRC)을 사용하여 ICP-MS를 사용한 많은 원소 측정에 영향을 미칠 수 있는 일반적인 동중원소 간섭을 제어합니다. ORS⁴는 운동 에너지 판별 (KED)의 물리적 프로세스를 통해 헬륨(He) 충돌 모드를 사용하여 동중원소 중첩을 제거하는 데 최적화되었습니다. He KED는 모든 일반적인 분석 원소에 대해 동일한 셀 설정을 사용하여 원소 불순물의 일상적인 모니터링에 필요한 고품질 데이터 세트를 제공하는 간단한 분석법을 제공합니다.

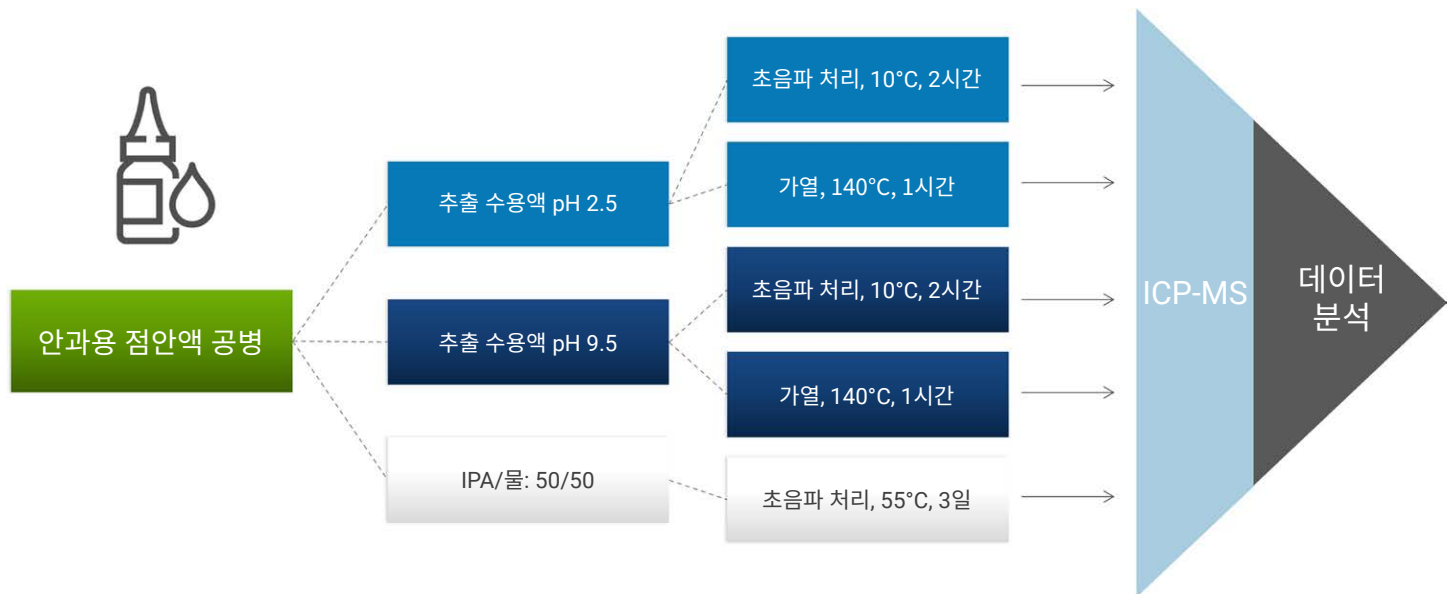


그림 2. ICP-MS를 이용한 측정을 위해 안과용 점안액 플라스틱 공병에서 원소 불순물을 추출하는 데 사용되는 분석 워크플로.

실험

시료 전처리 절차는 제품 품질 연구 기관(PQRI) 침출물 및 추출물 워킹 그룹을 위해 개발된 분석법을 기초로 삼았습니다(9). 제약 업계, 학계 및 규제 기관의 대표자로 구성된 PQRI는 의약품 분석의 규제 지침을 개발하기 위해 1999년에 설립되었습니다. E&L 워킹 그룹의 가이드라인은 미국 FDA에서도 승인했습니다. 추출 용매는 광범위한 극성을 포함해야 하며 의약품 제형을 잘 재현해야 합니다.

시약

안과용 점안액은 미국 캘리포니아 버클리의 지역 상점에서 구입했습니다. E&L 연구에서는 관심 대상 원소가 많기 때문에 USP/ICH 가이드라인에 등재된 것보다 더 광범위한 원소에 대한 검량을 준비했습니다. 애질런트 원소 표준 용액 1-4(품번 8500-6940, 8500-6942, 8500-6944, 8500-6944) 및 애질런트 환경 품질 관리 용액(품번 5183-4686)을 사용하여 검량과 품질 관리 용액을 준비했습니다. ${}^6\text{Li}$, ${}^{45}\text{Sc}$, ${}^{72}\text{Ge}$, ${}^{89}\text{Y}$, ${}^{115}\text{In}$, ${}^{159}\text{Tb}$ 및 ${}^{209}\text{Bi}$ 를 포함한 애질런트 내부 표준물질(ISTD) 혼합물을 사용했습니다(품번 5183-4681). ISTD 혼합물을 2% 질산(HNO_3)에 1ppm으로 희석하고 표준 온라인 혼합 T 커넥터를 사용하여 추출 용액에 첨가했습니다. Optima 등급 HNO_3 , 이소프로필 알코올(IPA), 염화칼륨(KCl), 37% 염산(HCl), 일염기성 인산수소염(H_2PO_4^- , HPO_4^{2-}), 수산화나트륨(NaOH)은 Sigma Aldrich에서 구입했습니다. 탈이온수(DIW, 18M Ω .cm, EMD Millipore Billerica, MA, USA)를 사용했습니다.

추출 용액

산성 추출 수용액: 1M KCl 및 37% HCl 스톡 용액을 준비하고 질량비로 희석하여 최종 농도가 0.01M KCl 및 0.003M HCl인 추출 용액을 만들었습니다. 용액의 pH는 2.29였습니다.

염기성 추출 수용액: 0.0045 및 0.007M 농도의 일염기성 및 이염기성 인산나트륨 염 용액을 각각 DIW에서 질량비로 준비했습니다. 용액을 1M NaOH로 적정하여 최종 pH를 9.47에 맞추었습니다.

극성 추출 용액: IPA를 DIW 1:1(v:v)에 첨가했습니다.

표준물질, 품질 관리 및 시료 전처리

검량 표준물질은 적절한 수용액 또는 유기 희석 용액으로 표준 스톡 용액을 연속적으로 희석하여 질량비로 제조했습니다. 희석 용액은 수용액(산성) 추출의 경우 5% HNO_3 DIW 용액이고 IPA 추출의 경우 5% HNO_3 /5% IPA DIW 용액이었습니다. 표준물질은 모든 원소에 대해 0.01-10ppb로 준비했습니다.

두 가지 품질 관리(QC) 용액을 블랭크 용액과 함께 0.5 및 5ppb로 준비했습니다. 연속 검량 검증(CCV) 및 연속 검량 바탕(CCB) 요구 사항을 충족하기 위해 각 QC 용액은 10개 시료마다 측정했습니다.

추출물 용액을 적절한 희석제를 이용해 1:10 비율로 희석하고 3회 분석했습니다. 또한 각 데이터 세트의 추가적인 검증을 위해 산성(pH 2.29) 및 유기(IPA) 추출물 분액에 0.1ppb QC 표준물질을 스파이킹했습니다.

기기

Agilent 7900 ICP-MS에는 glass concentric nebulizer, 석영 더블 패스 스프레이 챔버, UHMI(Ultra High Matrix Introduction) 시스템, 2.5mm 주입기 석영 토치, Ni 인터페이스 콘 및 ORS⁴ 셀이 표준으로 포함됩니다. Agilent SPS 4 자동 시료 주입기를 시료 주입에 사용했습니다. 시료 주입 시스템, 이온 렌즈 전압 및 검출기에 대한 7900 설정은 Agilent ICP-MS MassHunter 소프트웨어 자동 조정 기능을 사용하여 자동으로 최적화시켰습니다. 일반적인 기기 작동 파라미터를 표 1에 나타냈습니다. 데이터 수집 설정을 위해 사전 설정된 분석법 'USP<232>/<233> 의약품 내 원소 불순물'이 사용되었습니다. 이 분석은 Agilent 7900 ICP-MS에서 실행했지만 분석법은 Agilent 7850 ICP-MS와도 호환됩니다.

표 1. 일반적인 Agilent ICP-MS 작동 조건.

파라미터	설정
RF 전력(W)	1550
샘플링 깊이(mm)	10
Nebulizer 가스 유속(L/분)	1.05
렌즈 조정	자동 조정
He 셀 가스 유속(mL/분)	5.0
KED(V)	5

결과 및 토의

모든 원소에 대해 검량선을 생성하였습니다. As, Cd, Hg 및 Pb에 대한 예시 7900 ICP-MS 검량선을 그림 3에 나타냈습니다.

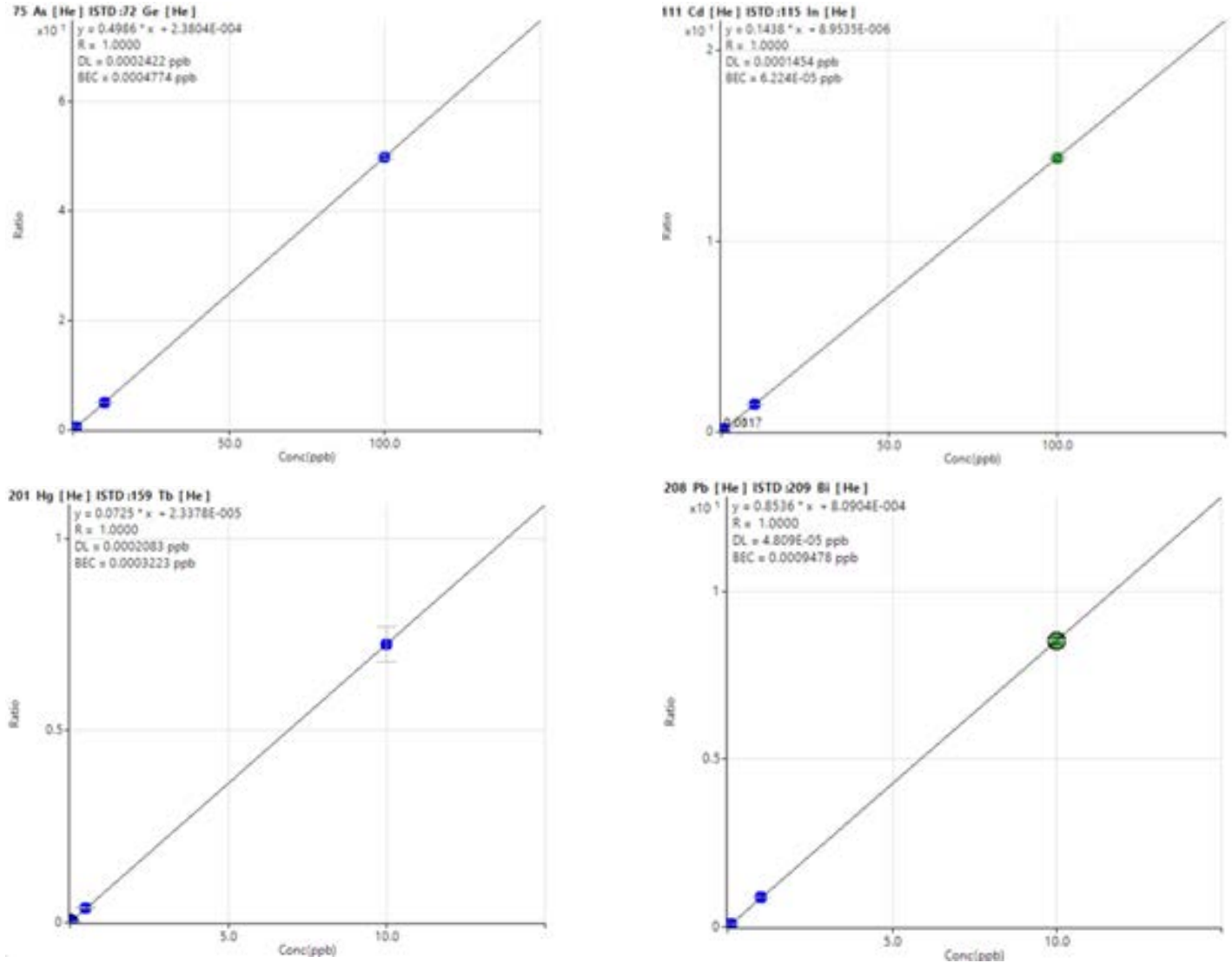


그림 3. As, Cd, Hg 및 Pb에 대한 대표적인 검량선은 검량 범위 전반에 걸쳐 매우 낮은 sub-ppb 수준의 기기 검출 한계와 우수한 직선성(R = 1.0000)을 보여줍니다.

점안액은 USP 및 Q3D에서 PDE가 지정되지 않았으므로 비경구 PDE를 사용했습니다(7). 5g/day의 일일 복용량을 사용하여 일부 원소에 대한 J 값을 계산하고 표 2에 나타냈습니다. J 값은 이전 간행물에 명시된 대로 시료 희석과 1일 용량을 고려하여 용액 농도로 변환된 PDE 한계치입니다(10).

표 2에 제공된 검출 한계(LOD) 및 정량 한계(LOQ)는 7개의 블랭크 실행에 대한 표준편차(SD)로부터 계산했습니다(LOD = 3.14 x SD, LOQ = 10 x SD).

각 분석 실행의 정밀성과 정확성을 모니터링하기 위해 CCB, CCV (낮은 수준(0.5µg/kg) 및 중간 수준(5.0µg/kg))로 구성된 일련의 QC 용액을 10개 시료마다 분석 실행하고 시료를 스파이킹했습니다 (수준(1.0µg/kg)). CCV 및 스파이크 시료의 회수율은 표 3에 나와 있는 것처럼 89~108% 범위였습니다.

표 2. SATED에 대한 비경구 일일 노출 한도, 5g/day 용량 및 50배 희석을 기반으로 한 J 값, 검출 한계(LOD), 정량 한계(LOQ), CCV 평균 회수율(1µg/kg), n= 4; 낮은 수준 및 중간 수준의 QC(별도로 표시한 경우를 제외하고 각각 0.5µg/kg 및 5.0µg/kg), n=5 각각; 및 스파이크 회수율 데이터(1.0µg/kg), n=3.

ICH/USP Class	원소	비경구 PDE, µg/day	J 값 (µg/L)	LOD	LOQ	CCV 평균 회수율(%)	낮은 수준 QC 평균 회수율(%)	중간 수준 QC 평균 회수율(%)	스파이크 평균 회수율(%)
				(µg/L)	(µg/L)				
Class 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
Class 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
Class 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	
Class 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
기타	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	

기술입력 데이터: 낮은 수준 및 중간 수준 QC의 농도는 각각 0.5J 및 1.5J였습니다. 스파이크 수준은 1J였습니다.
 *스파이크 농도가 용액의 기본 수준에 비해 너무 낮았습니다.

침출성 원소 오염물질

침출 가능한 오염물질이 플라스틱 용기 병에서 점안액으로 옮겨질 가능성을 보여주기 위해 점안액을 받은 그대로 분석했습니다(처리 없음). 장기간 보관 조건을 시뮬레이션하기 위해 120°C로 단기간 가열하고 장기 보관을 시뮬레이션(55°C에서 3일 동안 초음파

처리)한 후에 점안액을 분석했습니다. 그 결과는 표 3에 나타냈습니다. 점안액 용기에서 침출된 원소 수준 중 어느 것도 점안액에 대한 PDE 기준 J 값을 초과하는 불순물 수준에 이르지 않았습니다.

표 3. 안과 점안액 플라스틱 병에 서로 다른 보관 시간과 조건으로 보관한 후 SATED에서 측정된 침출성 원소에 대한 정량적 결과입니다.

원소	SATED에 대한 J 값 (µg/L)	제공된 상태의 안과 점안액 (µg/L)	120°C 로 가열 후 (µg/L)	55°C에서 3일 동안 초음파 처리 후(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

추출성 원소 오염물질

추출 용액 및 조건의 각 조합으로부터 표 4에 표시된 대로 추출된 원소의 고유한 프로파일을 생성했습니다. 결과로부터 부적절한 보관 조건이 약물 오염에 영향을 미치고 잠재적으로 소비자 안전을 위협할 수 있음을 확인했습니다. 많은 원소가 LOQ 미만이었지만 추출 조건 중 하나 이상에서 Ni, Zn, Rb, Zr, Nb, Cs, W 및 U를 포함한 일부 오염물질이 검출되었습니다.

결과로부터 열이 Fe(알칼리 조건에서), Zn, Sr 및 Ba를 포함한 오염 수준에 상당한 영향을 미친다는 것을 확인했습니다. 모든 농도가 USP <232> 노출 한도 미만이었지만, 특히 Zn 및 Fe가 백내장 발병과 관련되어 있기 때문에 이러한 발견은 여전히 공중 보건에 대한 고려가 필요함을 시사합니다(11, 12).

표 4. 다양한 추출 용액 및 조건($\mu\text{g}/\text{kg}$, $n=3$)에서 상당한 차이가 관찰된 원소의 농도.

원소	pH 2.5		pH 9.5		IPA/물
	초음파 처리	가열	초음파 처리	가열	초음파 처리
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

결론

Agilent 7900 ICP-MS를 이용하여 다양한 스트레스 조건에서 안과용 플라스틱 약병에서 추출한 원소 불순물을 분석했습니다. 추출 조건에는 상승된 온도, 높고 낮은 pH, 유기 용매 및 연장된 시간이 포함됩니다. 추출 용매에서 검출된 일부 원소, 특히 Fe와 Zn는 안과용 의약품에서 우려되는 대상이었습니다. 극미량 수준에서도 Fe와 Zn는 백내장 발병과 관련이 있습니다. 안약의 안전한 원소 노출 한계를 결정하기 위해서는 추가적인 연구가 필요합니다.

참고 문헌

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-MS으로 USP <232>/<233> 및 ICH Q3D/Q2(R1) 프로토콜에 따른 멸균 인공 눈물 점안액의 원소 불순물 분석, 애질런트 발행 **5994-1561KO**
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*, Phytochelatin inhibit the metal-induced aggregation of α -crystallin, *J Biosci Bioeng.*, **2009**, 107:173–176

www.agilent.com/chem

DE44505.3835532407

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2021
2021년 12월 9일, 한국에서 인쇄
5994-4340KO

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

 **Agilent**
Trusted Answers