

# 의약품 내 금속 불순물 분석

## ICP-MS



### 의약품에 포함되어 있는 금속 불순물 측정을 위한 새로운 ICH 및 USP 분석법

#### 제약 업계는 금속 불순물 측정을 위한 새로운 분석법을 실행해야 합니다

금속(무기물) 오염물질을 포함한 불순물 통제는 의약품 개발 및 생산에 있어서 항상 중요한 문제가 되어 왔습니다. 그러나, 극미량 금속에 대한 미국 약전(USP) 분석법인 USP<231> (중금속 한도 시험법)은 비록 널리 사용되었지만, 이렇게 잠재적으로 유해하거나 독성인 오염물질에 관해 충분한 정보를 제공하지 못했습니다. USP<231>은 원소별 정량값을 제공하지 않았으며, 제한된 범위에서만 사용할 수 있으며, 휘발성 분석물질이 대개 고온 회화법(ashing) 단계에 손실되어 회수율이 낮았습니다.

이러한 제한적인 방법을 개선하기 위하여 국제의약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 및 USP는 새로운 조율을 거친 성능 기반 분석법 즉, 의약품 및 원재료 내 금속 불순물을 측정하기 위한 ICH Q3D, USP<232>(허용 기준치) 및 USP<233>(절차)와 건강 보조 식품 분석을 위한 관련 분석법인 USP<2232>를 발표했습니다.

ICH Q3D 및 USP<232>는 분석절차 보다는 독성학 데이터를 기초로 대상 분석물질과 1일 노출허용량(PDE)의 기준치를 정의하며, 이전 USP<231>에서 나온 황화물 침전 검사 대신에 개별 금속 농도의 정량적 측정을 요구합니다.

ICH Q3D 및 USP<232>에서 규정한 24개의 대상 분석물질에는 독성이 강한 "4대" 원소인 비소(As), 카드뮴(Cd), 수은(Hg) 및 납(Pb)이 포함되며, 최저 수준에서 통제되고 모든 약물에서 평가되어야 합니다. 추가로 규제되는 원소들은 완제의약품에서 제한되어야 하며, 제제 공정 동안 또는 생산 공정에서 도입될 수 있는 경우 측정해야 합니다(예: 원재료에 자연적으로 존재하는 원소, 금속 촉매제, Pt, Pd 등).

새로운 분석법에서는 ICP-MS와 ICP-OES가 기준 분석 기술로 제시되었으며, 이전에 사용되었던 비색법을 대체합니다.

ICP-OES와 ICP-MS는 모든 규제 대상 금속 불순물을 경구투여 약물 기준에 부합시켜 직접 측정이 가능합니다. 각 분석 물질의 최대허용 기준이라고 알려진 "J"값은 전처리 희석 배수를 반영하여 시험 시료의 대상 PDE 기준으로부터 계산됩니다. 즉, "J"는 전처리가 반영된 분석 시료 용액의 실제 PDE에 해당하는 농도입니다.

또한, 매우 뛰어난 검출한계를 지닌 ICP-MS는 제한된 시료량 또는 전처리 과정상(전처리 희석)으로 인해 많은 희석배수를 요구하는 의약품 재료 분석에 유용합니다. 또한 ICP-MS는 비경구 및 흡입 투여 용도의 약물에 요구되는 훨씬 낮은 J 값 수준에서도 정확한 분석을 제공합니다. 여기서 PDE 한계는 경구용 약물보다 훨씬 낮습니다.



Agilent Technologies

그림 1은 "4대" 원소에 대해 0.1 ~ 2.0 J 값 수준의 ICP-MS 검량곡선을 보여주며, Agilent 7800/7900 ICP-MS를 통해 달성할 수 있는 ng/L(ppb) 수준 검출 한계를 증명합니다. Agilent ICP-MS는 매우 높은 플라즈마 온도, 높은 이온 전달 효율, 그리고 다원자 질량간섭을 매우 효율적으로 제거할 수 있는 ORS<sup>4</sup> 충돌/반응 셀에 의한 결과로 낮은 검출 한계를 얻을 수 있습니다.

무기 오염물질의 존재를 비롯한 의약품 품질 검사는 Quality by Design(QbD) 원칙을 지원하는 위험 기반 평가 방법이 요구됩니다. Agilent 7800/7900 ICP-MS에 내장된 He 모드의 Quick Scan 반정량 분석 기능은 모든 잠재적 추가 금속 불순물의 식별에 유용합니다(그림 2). 이 기능은 또한 의약품의 용기 및 포장재를 검사하는 데에 유용합니다(용출되거나 새어 나올 수 있는 성분들의 시험).

He 모드의 광범위한 다원자 질량간섭 제거 효과는 대상 분석물질의 확실한 식별을 위한 USP<233> 요건을 충족합니다. 이는 이차 또는 "정성" 동위원소의 확인 데이터를 사용하여 실현할 수 있습니다.

USP<232> 및 ICH Q3D는 원소의 독성이 화학적 형태 또는 "종(유기 또는 무기 상태)"에 따라 달라질 수 있음을 인정합니다. 이 중 As 및 Hg가 특히 우려 대상입니다. 금속원소가 허용 농도 기준을 초과하였을 때, 독성 원소를 유기 종과 무기종으로 분리하고, 개별적으로 종에 따라

기준을 초과했는지 확인할 수 있습니다(예, 무기비소, 유기비소 종분리). 이는 7800/7900 ICP-MS와 함께 HPLC 시스템을 이용해 쉽게 실현할 수 있습니다.

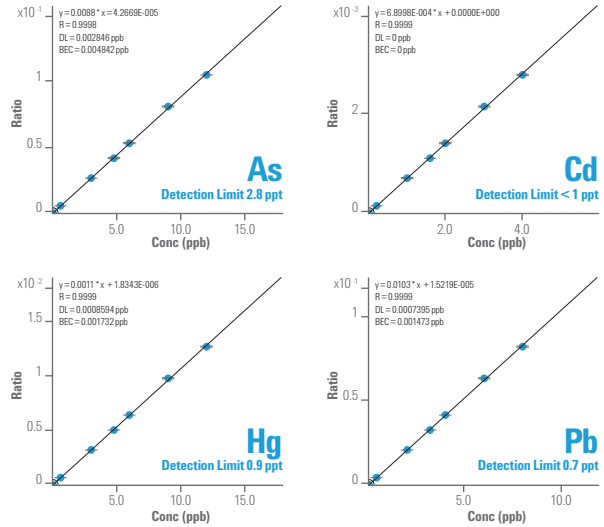


그림 1. Agilent ICP-MS의 He 모드를 이용한 한 번의 분석에서 얻은 비소, 카드뮴, 수은 및 납의 검량 결과(매트릭스: 1% HNO<sub>3</sub>-0.5% HCl). 이를 기반으로 한 질량 간섭을 효율적으로 제거하고 As의 낮은 검출 한계를 보여줍니다.

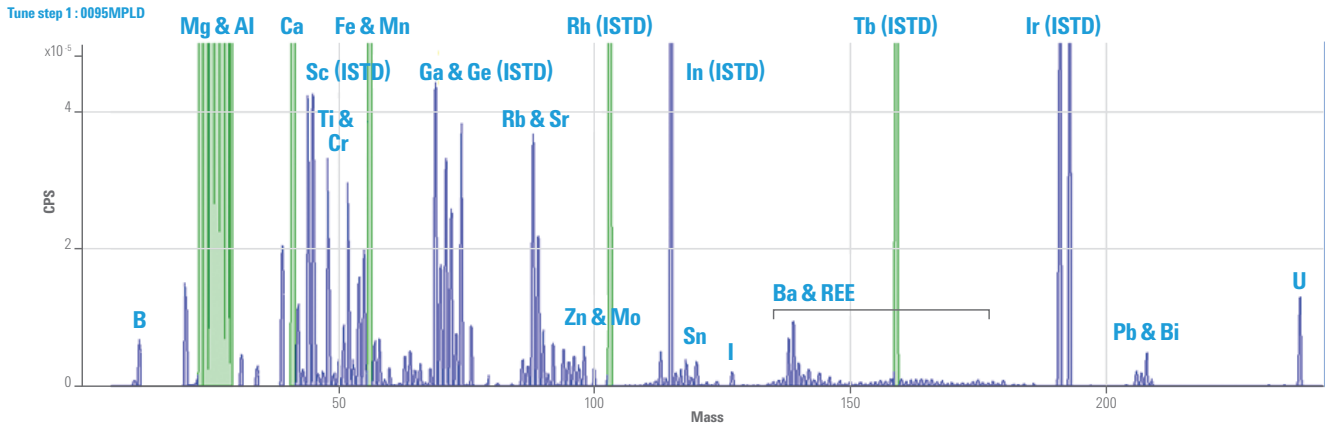


그림 2. 헬륨(He) 충돌 셀 모드가 탑재된 Agilent 7800/7900 ICP-MS는 강력한 스크리닝 기능을 제공합니다. He 모드는 일반적으로 쉽게 발생하는 다원자 질량 간섭을 시료 매트릭스와 상관없이 효율적으로 제거하고 모든 원소를 분석할 수 있습니다. 이는 간단하고 쉽게 해석되는 스펙트럼을 제공하므로, 한 번의 빠른 스캔으로 전체적인 원소 조성을 알려줍니다. 상용 제산제 시료에 대한 스크리닝 스캔의 예가 위에 나와 있습니다(녹색 및 자주색 신호는 각각 유사체 및 펄스 검출 모드임)

추가 정보:  
 애질런트 담당자에게 문의하시거나  
 다음 페이지를 방문하십시오.  
[www.agilent.com/chem/pharma](http://www.agilent.com/chem/pharma)

이 정보는 사전 공지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2017  
 2017년 5월 8일 한국에서 발행  
 5991-5314KO

서울시 용산구 한남대로 98, 일신빌딩 4층 우)04418  
 한국애질런트테크놀로지스(주) 생명과학/화학분석 사업부  
 고객센터 080-004-5090 www.agilent.com.kr

