



キーワード

点眼薬とコンタクトレンズ保存液中の微量元素の分析

概要

PlasmaQuant MS Q による ICH Q3D および USP 232,233 に準拠した、医薬品サンプルの前処理とルーチン分析のための簡単で実用的な方法

ICP-MSによる点眼薬とコンタクトレンズ保存液中の金属含有量の分析

はじめに

眼科薬は、目の病気の診断、治療、予防に使用されます。ほとんどの眼科薬は処方箋が必要です。ただし市販の点眼薬として、目を潤す人工涙液と赤みを軽減する目の充血除去剤があります。目薬は、眼のさまざまな状態を治療するための薬を含む生理食塩水です。薬物を含まず、目を潤したり、異物を洗い流したりするためだけのものもあります。人工涙液にはさまざまな配合と粘度があります。中には重炭酸イオンが含まれている場合があり、粘度や張性が変化します。人工涙液を除いて、これらの製剤の多くは水性媒体にも有機媒体にも溶けません。

コンタクトレンズ保存液は、コンタクトレンズをすすぎ、保管し、洗浄するように設計されています。また、バクテリアを殺し、バクテリアの成長を防ぎ、コンタクトレンズが目に入ったときの安全を保ちます。保存液にはさまざまな方式があり、わずかに異なるニーズに対応することを目的としていますが、ほとんどの場合、それらは非常に似た働きをします。

非経口薬に分類され1日の投与量が比較的多いため、これらの医薬品中無機成分は、低濃度でなければなりません。したがって、ICP-MSは点眼薬中の微量元素の測定に最も適した手法です。

元素不純物の調和ガイドラインに関する国際会議 Q3D (ICH Q3D)⁽¹⁾ は、医薬品中の元素不純物の許容1日曝露量 (PDE) を設定しました。表1は、すべての対象となる元素の経口、非経口、および吸入曝露の PDE 値を示しています。

また ICH Q3D は、製剤中のすべての発生源からの元素不純物の合計レベルが一貫して PDE の 30%未満であると予想される場合、追加の管理は不要であるとも述べています。

このアプリケーションノートでは、さまざまな点眼薬およびコンタクトレンズ保存液における USP 232、233⁽²⁻³⁾ に準拠した、クラス 1、2、および 3 の元素分析に対する PlasmaQuant MS Q の性能を示します。

表 1: 不純物元素の許容一日暴露量 (PDE)

元素	クラス	経口製剤PDE [µg/day]	非経口製剤 PDE [µg/day]	吸入剤 PDE [µg/day]
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As (無機)	1	15	15	2
Hg (無機)	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Th	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	300	30
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

装置と条件

サンプルと試薬

2つの市販の点眼薬と2つのコンタクトレンズ保存液をサンプルとしました。表2に示すように、2つの異なるタイプのマトリックスに分類されます。

表 2: 点眼薬とコンタクトレンズ洗浄・保存液の成分

サンプル	種類	成分	使用量
1, 2	点眼薬	ヒアルロン酸	10 滴 / 1日
3, 4	コンタクトレンズ保存液	ポリヘキサニド ビグアニド EDTA NaCl KCl	2 g (使用時)

点眼薬やコンタクトレンズ保存液は液体で水溶性であるため、希釈するだけで直接分析を行うことができます。ただし、両方の製品で観察されたマトリックス効果のため、分解を行いました。サンプルをオートサンプラー用プラスチックチューブに0.4 g 量り取り、2 mL の逆王水 (3:1-HNO₃:HCl) を50 mL 添加しました。チューブのキャップを外し、ヒーターブロックで75°C、15 分間加熱しました。加熱プログラムの終了後、ICP-MS で分析する前に溶液を冷却し、超純水で50 mL に定容しました。

検量線用標準溶液は、サンプルと同じ希釈液 (48 mL 超純水と2 mL 逆王水) で調製しました。検量線用溶液には、最新の USP <232> バージョンである元素不純物 - 制限 (2016 年 3 月 - 4 月)⁽²⁾ の PDE (µg/g) をチェックするために、表1の元素が含まれています。すべての元素の検量線範囲を表3に示します。前処理済みサンプルでの目標濃度値 J 値で示しています。

表 3: 検量線用標準濃度

元素	Std1 (0.5J) [µg/L]	Std2 (1.0 J) [µg/L]	Std3 (1.5J) [µg/L]
Cd	1	2	3
Pb	2.5	5.0	7.5
As (無機)	7.5	15.0	22.5
Hg (無機)	1.5	3.0	4.5
Co	2.5	5.0	7.5
V	5	10	15
Ni	10	20	30
Th	4	8	12
Au	25	50	75
Pd	2.5	5	7.5
Ir	2.5	5	7.5
Os	2.5	5	7.5
Rh	2.5	5	7.5
Ru	2.5	5	7.5
Se	40	80	120

Ag	5	10	15
Pt	2.5	5	7.5
Li	62.5	125	187.5
Sb	22.5	45	67.5
Ba	175	350	525
Mo	375	750	1125
Cu	75	150	225
Sn	150	300	450
Cr	275	550	825

装置

USP <232> および ICH Q3D で指定された 24 元素の分析には、ASPQ 3300 オートサンプラーを接続した PlasmaQuant MS Q ICP-MS を使用しました。分析には、2 つのコリジョンリアクション (iCRC) ガスモード (ヘリウムと水素) を使用しました。分析条件を表 4 にまとめます。内部標準は 20 µg/L の Sc、Y、Tb および Bi を使用し、Y コネクターを使用してオンライン添加を行いました。

表 4: 分析条件

パラメーター	設定値
プラズマガス	9.0 L/min
補助ガス	1.20 L/min
ネブライザーガス	0.98 L/min
RF 出力	1.30 kW
サンプリング深さ	5.0 mm
スプレーチャンバー種類と温度	石英ガラス スコットチャンバー 冷却温度 4°C
ポンプ回転数 / チューブ	10 rpm - サンプル 黒/黒 PVC チューブ ; 内部標準 オレンジ/グリーン
サンプル導入時間	60 s
iCRC	H ₂ - 140 mL/min He - 120 mL/min
安定化遅延	20 s
デュエルタイム	10 - 20 ms
スキャンモード	ピークホッピング, 1 pt./peak
スキャン回数	20
繰り返し回数	5
測定時間	300 s

結果と考察

検出限界と分析結果

検出下限は、USP <232> で定義されている潜在的に有毒な微量元素、特に As、Cd、Hg、Pb にとって重要です。表 5 に方法検出限界 (MDL)、およびサンプル濃度を示します。この濃度は、ICH Q3D による非経口薬の最大 PDE の 30% 未満でした。つまり、これ以上の管理は必要なく、すべての製品は安全でした。

表 5: MDL と分析結果

同位体	MDL [µg/L]	管理閾値 30% PDE [µg/L]	サンプル 1 [µg/L]	サンプル 2 [µg/L]	サンプル 3 [µg/L]	サンプル 4 [µg/L]
⁷ Li	0.20	187.5	<MDL	<MDL	0.29	<MDL
⁵¹ V	0.06	7.5	<MDL	<MDL	2.0	2.1
⁵² Cr	0.49	825	<MDL	<MDL	1.2	0.70
⁵⁹ Co	0.01	3.75	<MDL	<MDL	<MDL	0.01
⁶⁰ Ni	0.05	15	0.07	<MDL	0.10	0.41
⁶⁵ Cu	0.16	225	<MDL	<MDL	0.17	<MDL
⁷⁵ As	0.01	11.25	<MDL	0.04	0.12	0.10
⁷⁸ Se	0.06	60	<MDL	<MDL	0.10	0.18
⁹⁸ Mo	0.02	1125	<MDL	0.08	1.2	0.14
¹⁰¹ Ru	0.02	7.5	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL
¹⁰³ Rh	0.01	7.5	<MDL	0.01	0.02	<MDL
¹⁰⁵ Pd	0.01	7.5	<MDL	0.25	<MDL	<MDL
¹⁰⁷ Ag	0.01	7.5	<MDL	0.03	<MDL	<MDL
¹¹¹ Cd	0.001	1.5	0.001	<MDL	0.01	0.01
¹¹⁸ Sn	0.18	450	<MDL	<MDL	0.43	<MDL
¹²¹ Sb	0.07	67.5	<MDL	<MDL	1.6	0.27
¹³⁷ Ba	0.11	525	<MDL	<MDL	0.36	<MDL
¹⁸⁹ Os	0.25	7.5	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL
¹⁹³ Ir	0.01	7.5	<MDL	<MDL	0.03	0.02
¹⁹⁵ Pt	0.007	7.5	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL
¹⁹⁷ Au	0.06	75	<MDL	2.4	0.79	0.27
²⁰² Hg	0.03	2.25	<MDL	0.13	0.05	<MDL
²⁰⁵ Tl	0.01	6	<MDL	<MDL	0.07	0.03
^{206,7,8} Pb	0.004	3.75	<MDL	<MDL	0.06	0.05

方法検出限界は通常の実験室条件下で測定され、各元素の管理限界を大幅に下回りました。MDL は、連続しない 2 日間で測定された 12 のブランク溶液の測定に基づいており、12 のブランク測定の標準偏差の 3 倍として定義されています。

添加回収 - 正確さ

USP <232> ガイドラインに従い、ICP-MS の正確度を評価するために添加回収試験を行いました。図 1 は、加熱処理前にサンプルに添加した 0.5J と 1.5J の添加回収率を示しています。

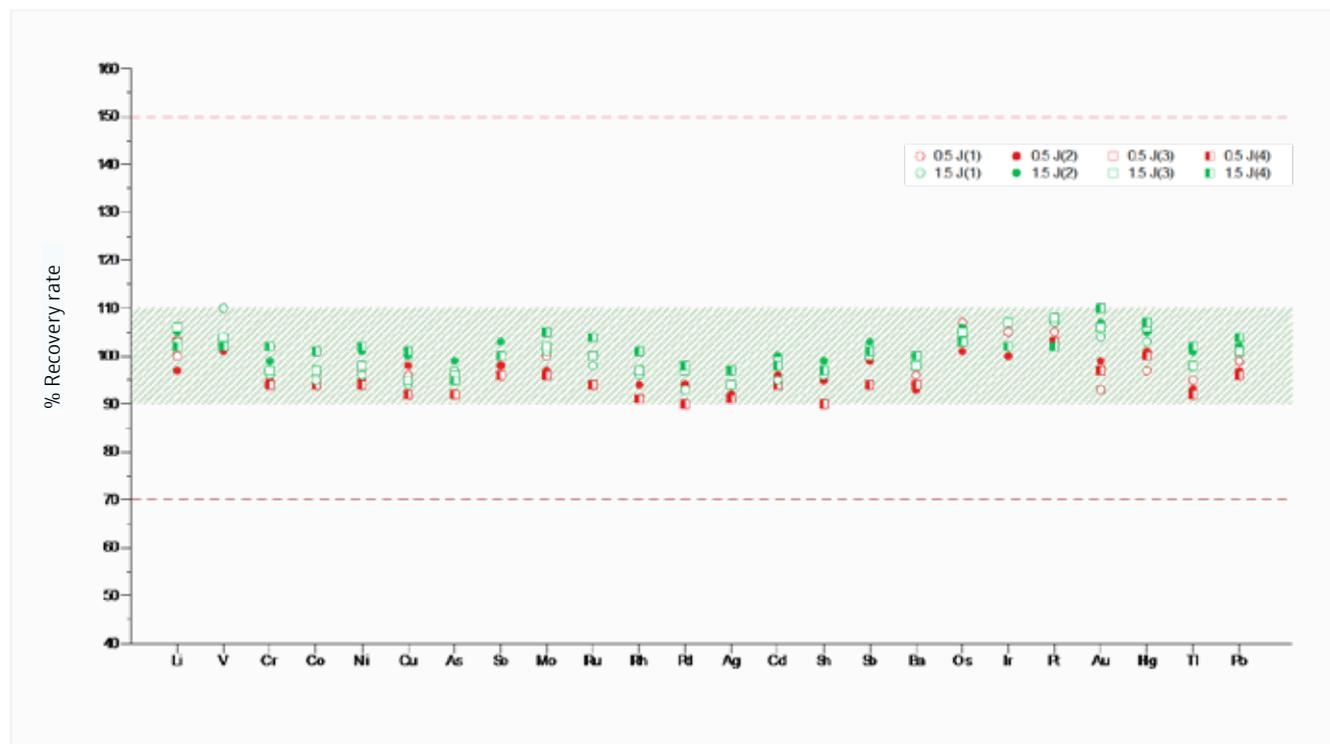


図 1: 0.5J と 1.5J 添加の回収率 (%)

このテストについて USP <233> で定義された回収率許容基準は、70 ~ 150%の範囲です。図 1 は、PlasmaQuant MS Q による測定でこれらの基準が満たされており、平均回収率は 90 ~ 110%でした。これは、テストした 4 つのサンプル溶液すべてにおいて、分析対象物が処理過程で損失していないことを示しています。

安定性 - 繰り返し再現性

分解の前に濃度を添加した各サンプルの 6 つの溶液を使用して、測定の再現性を確認しました。図 2 に示すように、これらのサンプルも 2 日間 (12 回の測定) の分析を行いました。ほとんどの元素で、両日とも 3%未満の RSD であり、メソッドの安定性が実証されました。

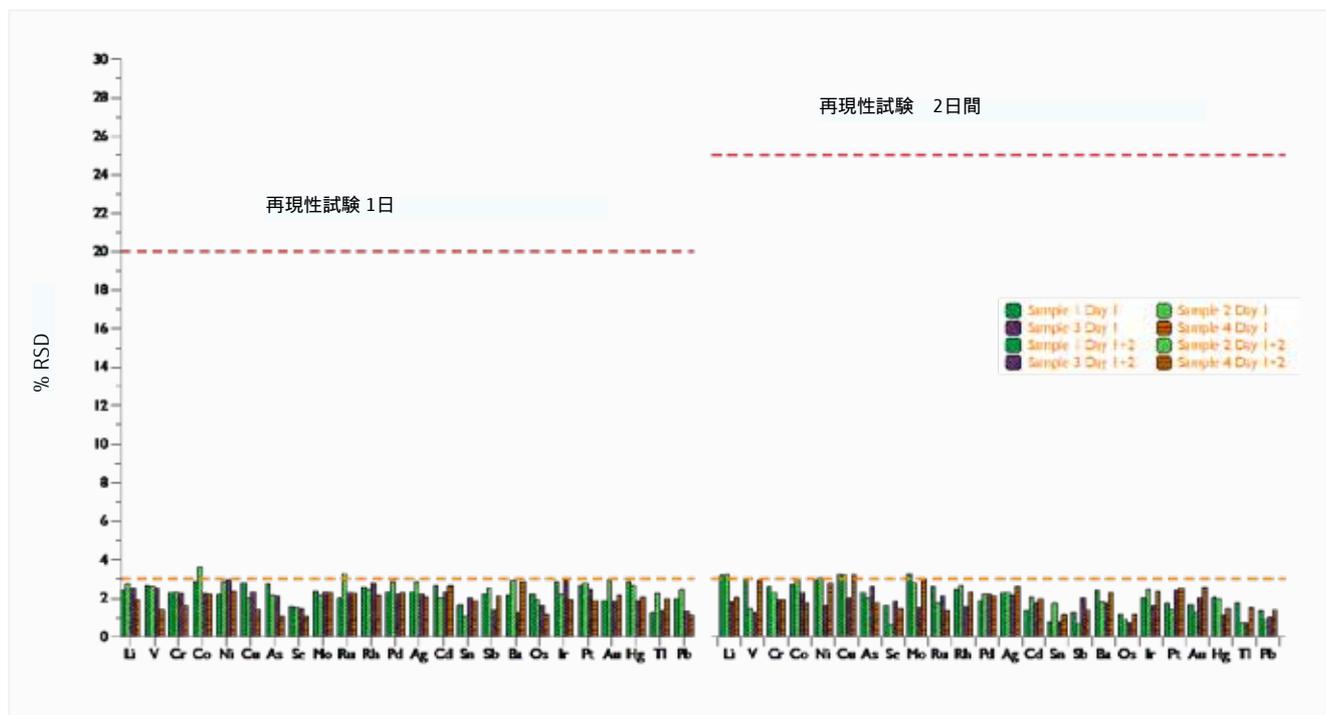


図2：2つの異なる日に分析した4つのサンプル6つのRSD。USP <232>の基準では、1日精度は20%、2日間では25%以内

結論

PlasmaQuant MS Q は、点眼薬およびコンタクトレンズ保存液中の微量元素不純物の測定に適していると言えます。ICH ガイドラインと USP<232> <233> で定義されているバリデーション項目と評価基準に対して準拠していることが証明できました。

このアプリケーションノートでは、ICP-MS による医薬品の分析のためのシンプルで効果的な方法と、逆王水による加熱ブロックでの分解を組み合わせ、懸濁液を溶解しマトリックス効果を克服する方法について説明しました。

PlasmaQuant MS Q には、ランニングコストを大幅に削減し、パフォーマンスを損なうことなく使いやすさを提供する独自の特許技術を搭載しています。その特許技術の一つは、プラズマの堅牢性や分析対象物の感度を損なうことなく、11L/min 以下のアルゴンガスで動作する唯一のプラズマシステムであるエコプラズマです。また、統合コリジョンリアクションセルは、Cr、As、Se、V、および Cu 等の重要な医薬品中不純物元素に対する分光干渉を除去する、強力でありながら使いやすい干渉除去システムです。

References

- [1] Guideline for Elemental Impurities: Q3D, International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2014.
- [2] General Chapter <232> Elemental Impurities—Limits, USP39. Publishing in Pharmacopeia Forum 42(2) [Mar.–Apr. 2016]
- [3] General Chapter <233> Elemental Impurities—Procedures, Second Supplement to USP 38–NF 33, 2015

この資料に記載している内容は、発行時点の内容であり、情報は変更される場合があります。技術的な変更や修正など、他の文書がこの文書に優先する場合があります。