

Application News

No. SSK_ICPMS_2102

Pharmaceutical Analysis/ ICPMS-2030

USP에 따른 MCT의 원소불순물 분석 : ICPMS-2030 (Analysis of Elemental Impurities in Medium-chain Triglycerides According to USP)

□ 개요

2020년부터 ICH(The International Conference on Harmonization, 국제의약품규제조화위원회) 회원국을 중심으로 의약품 중 금속불순물에 대한 규제가 본격화되면서, 미국약전(이하 USP, United States Pharmacopeia)과 유럽약전(이하 EP, European Pharmacopeia) 내 원자흡수분광법(이하 AAS, Atomic Absorption Spectrometer)을 이용한 중금속 시험법들이 점차 삭제되거나 ICP-AES 및 ICP-MS법으로 대체되고 있다.

이전 중금속 분석의 경우, 극미량 시험에는 주로 흑연로 원자흡수분광법(이하 GF-AAS, Graphite Furnace-AAS)이 활용되어 왔으나, 최근에는 ICP-MS를 이용한 극미량 분석이 더 높은 정확성과 정밀성을 확보할 수 있기 때문에 이를 이용한 시험법으로의 개정이 이루어지고 있다.

한 예로, 인체에 빠르게 흡수되는 특성 때문에 여러 흡수 장애 질환의 치료 및 일부 경구약과 비타민의 캐리어 오일로 이용되고 있는 Medium-chain Triglycerides(이하 MCT) 경우, 오래전부터 USP와 EP에서는 해당 성분을 유기용매에 용해한 후, GF-AAS를 이용하여 5종의 중금속(Pb, Cr, Cu, Ni, Sn)을 분석해 왔으나, 최근에 시험법이 개정되었다.

USP의 경우, 황산을 이용한 습식회화법으로 MCT 시료를 분해한 후, 기존과 동일한 허용치 내에서 ICP-MS를 이용하여 5종의 중금속을 분석하는 방법으로 개정하였으며, EP의 경우에는 중금속 분석 항목을 삭제하고, 해당되는 경우에 통상적인 금속불순물 분석법을 적용하도록 하고 있다.[1], [2]

이에 이 뉴스레터에서는 개정된 USP 개별시험법과 USP<233> 금속불순물 시험법에 근거하여 ICP-MS를 이용하여 MCT 중 유해 중금속을 분석하고, 결과의 유효성을 확인해 보고자 하였다.

□ 시험방법

1. USP 개별시험법

시료의 전처리에는 <그림 1>과 같이 습식회화법으로 진행하였으며, 검정곡선 작성용 표준용액은 시험법에 따라 Cr, Cu, Pb, Ni은 6.5 % 질산수용액, Sn은 7.5 % 염산수용액으로 각각 희석하여 1, 5 µg/L를 준비하였다. 이 때 허용농도와 ICP-MS 분석을 위한 원소별 질량수는 <표 1>과 같다.

2. USP<233> 금속불순물 시험법

EP의 경우, 금속불순물 시험방법에 대해 구체적으로 규정하고 있지 않아, USP <233> 금속불순물 시험법을 참조하였다.[3] 우선, 제품의 일일최대섭취량을 10 g/day로 하고, <표 2>에 따라 Microwave를 이용하여 유기물을 분해하는 방법으로 J-value를 산출하였다. 본 시험은 ICH Q3D Class 1, 2에 해당하는 7종 원소와 함께 USP기준에 포함된 Cr, Cu, Sn을 더해 총 10종을 대상으로 하였다. 단, 상기 USP에서 규정한 5종의 원소는 <표 1>의 허용농도를 적용하였으며, 그 외의 원소는 ICH Q3D의 경구투여 일일노출허용량(이하 PDE, Permitted Daily Exposures)에 근거하여 허용농도를 산정하였다.[4]

검정곡선 작성용 표준용액은 J-value를 기준으로 각각 50 %, 150 % 농도가 되도록 조제하였으며, 표준용액에 첨가한 시약의 농도는 시료 용액과 동일하게 하였다. 산출된 J-value와 분석원소의 정보는 <표 2>에 나타내었다.

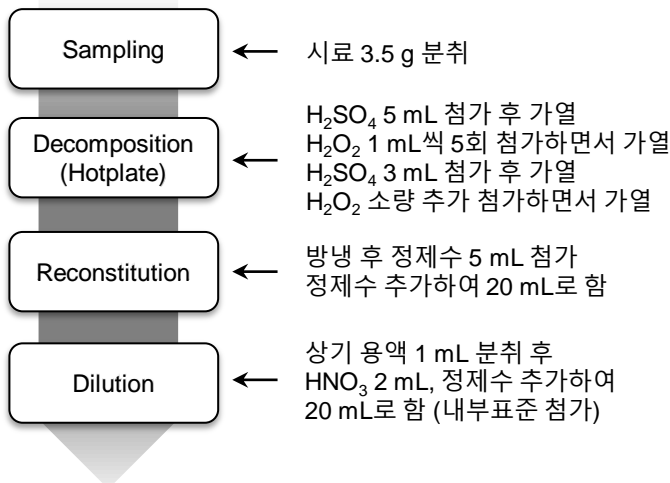


그림 1. 시료 전처리(USP 개별시험법)

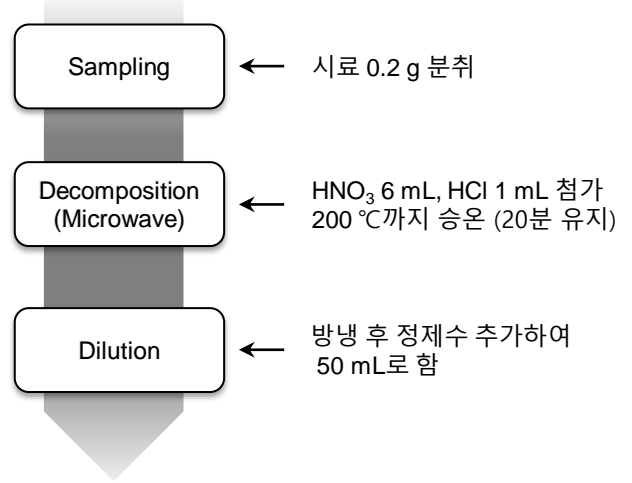


그림 2. 시료 전처리(USP<233>금속불순물 시험법)

표 1. 분석을 위한 원소별 질량수 및 USP에 따른 허용기준

Element	Isotope (amu)	Acceptance criteria, NMT (µg/g)
Chromium (Cr)	52	0.05
Copper (Cu)	63	0.1
Lead (Pb)	206	0.1
Nickel (Ni)	58	0.1
Tin (Sn)	118	0.1

표 2. 금속불순물을 분석하기 위한 원소별조건

Element	Oral PDE (µg/day)	Target concentration of drug* (µg/g)	J value** (µg/L)	Internal standard
⁵² Cr		0.05	0.2	⁷¹ Ga
⁶³ Cu		0.10	0.4	⁷¹ Ga
⁶⁰ Ni	Regardless	0.10	0.4	⁷¹ Ga
²⁰⁸ Pb		0.10	0.4	²⁰⁵ Tl
¹¹⁸ Sn		0.10	0.4	¹¹⁵ In
¹¹¹ Cd	5	0.25	1.0	¹¹⁵ In
⁷⁵ As	15	0.75	3.0	⁷¹ Ga
²⁰² Hg	30	1.50	6.0	²⁰⁵ Tl
⁵⁸ Co	50	2.50	10.0	⁷¹ Ga
⁵¹ V	100	5.00	20.0	⁷¹ Ga

* Target concentration: Cr, Cu, Ni, Pb, Sn의 경우는 USP 시험법의 허용농도 수치를 적용하였으며, 그 외 원소는 ICH Q3D의 PDE로부터 1일 최대섭취량을 10 g으로 하여 산출하였음.

** J value: 시료 0.2 g을 전처리하여 50 mL로 희석하여 준비한 시험용액에서의 기준 농도.

□ 분석 조건

시료의 분석은 <표 3>의 기기 조건에 따라 ICP-MS(그림 3)를 이용하였으며, 내부표준원소는 각 시험법을 참조하여 Ga, Y, In, Lu, Tl을 각 원소에 매칭하였다.

각 시험법의 유효성 확인을 위해 금속불순물 시험법을 참조하여 첨가회수율 시험을 진행하였으며, 정확성 및 반복성을 확인하였다.

표 3. 기기분석 조건

RF power	1.20 kW
Sampling depth	5.0 mm
Plasma gas flow	8.0 L/min
Auxiliary gas flow	1.10 L/min
Carrier gas flow	0.70 L/min
Cell gas (He) flow	6.0 mL/min
Torch type	Mini torch
Sampling & Skimmer cone	Nickel
Quantification method	Internal Standard Correction Method



그림 3: ICPMS-2030 시스템

□ 시험 결과

USP 개별시험법에 대한 결과는 <표 4>에서 보는 것과 같이 80 % - 120 %의 양호한 회수율을 보이는 것으로 나타났으며, USP<233>금속불순물 시험법에 대한 결과에 있어서도 <표 5>에서 보는 것과 같이 validation 요구사항을 만족하는 것으로 나타났다.

표 4. 시험결과(USP 개별시험법)

Element	Non-spiked sample (n = 3)		Spike recovery test						
	Raw data (µg/L)	Result (µg/g)	Test 1 (n = 3)			Test 2 (n = 6)			
			Spiked conc. (µg/L)	Raw data (µg/L)	Accuracy (Recovery)	Spiked conc. (µg/L)	Raw data (µg/L)	Accuracy (Recovery)	Precision (RSD)
⁵² Cr	0.064	0.007	0.5	0.640	115 %	1.0	1.265	120 %	5.0 %
⁶³ Cu	ND	ND	0.5	0.476	95 %	1.0	0.976	98 %	1.3 %
⁵⁸ Ni	ND	ND	0.5	0.399	80 %	1.0	0.874	87 %	2.1 %
²⁰⁶ Pb	ND	ND	0.5	0.491	98 %	1.0	0.983	98 %	1.2 %
¹¹⁸ Sn	0.021	0.002	0.5	0.480	92 %	1.0	0.982	96 %	1.1 %

* ND(Not Detected): Blank의 10회 반복 표준편차로부터 산출된 검출한계 미만

표 5. 시험결과(USP<233> 금속불순물 시험법)

Element	Non-spiked sample (n = 3)		Spike recovery test									
			50 % of J value (n = 3)			100 % of J value (n = 6)			150 % of J value (n = 3)			
	Raw data (µg/L)	Result (µg/g)	Spiked conc. (µg/L)	Raw data (µg/L)	Accuracy (Recovery)	Spiked conc. (µg/L)	Raw data (µg/L)	Accuracy (Recovery)	Precision (%RSD)	Spiked conc. (µg/L)	Raw data (µg/L)	Accuracy (Recovery)
⁵² Cr	ND	ND	0.1	0.088	88 %	0.2	0.179	90 %	1.0 %	0.3	0.283	94 %
⁶³ Cu	0.075	0.019	0.2	0.254	89 %	0.4	0.437	90 %	3.2 %	0.6	0.642	94 %
⁶⁰ Ni	ND	ND	0.2	0.191	95 %	0.4	0.381	95 %	3.1 %	0.6	0.589	98 %
²⁰⁸ Pb	ND	ND	0.2	0.198	99 %	0.4	0.398	99 %	0.7 %	0.6	0.622	104 %
¹¹⁸ Sn	ND	ND	0.2	0.179	89 %	0.4	0.369	92 %	2.9 %	0.6	0.574	96 %
¹¹¹ Cd	ND	ND	0.5	0.454	91 %	1.0	0.932	93 %	1.2 %	1.5	1.444	96 %
⁷⁵ As	ND	ND	1.5	1.592	106 %	3.0	3.206	107 %	1.7 %	4.5	4.926	109 %
²⁰² Hg	ND	ND	3.0	2.973	99 %	6.0	6.088	101 %	0.6 %	9.0	9.583	106 %
⁵⁹ Co	ND	ND	5.0	4.951	99 %	10.0	9.956	100 %	1.1 %	15.0	15.301	102 %
⁵¹ V	ND	ND	10.0	9.995	100 %	20.0	20.079	100 %	1.1 %	30.0	30.929	103 %

* ND(Not Detected): Blank의 10회 반복 표준편차로부터 산출된 검출한계 미만

□ 결론

의약품 중 금속불순물 미량 분석을 위한 ICH Q3D 가이드의 경우, 기존의 AAS를 이용한 시험법에서 보다 높은 정확도, 정밀도 및 편의성을 가지는 분석기기인 ICP-AES 또는 ICP-MS를 이용한 시험법으로 바뀌고 있는 추세이다. 이에 본 뉴스레터에서는 MCT에 대해 개정된 USP 개별시험법 및 USP<233> 금속불순물 시험법에 근거하여 ICP-MS를 이용한 분석 결과를 비교하고, 유효성을 평가하였다.

□ Reference

1. Medium-Chain Triglycerides, USP43-NF38, 2020.11.01
2. Triglycerides, Medium-Chain, 01/2020:0868, European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition, 2019. 07
3. USP43-NF38 <232> ELEMENTAL IMPURITIES—LIMITS, <233> ELEMENTAL IMPURITIES—PROCEDURES, 2020.11.01
4. ICH(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) Q3D(R1) Guideline for Elemental Impurities, Step 4, 2019.03.22



Shimadzu Corporation
www.shimadzu.com/an/

SHIMADZU Scientific Instruments Inc.
www.shimadzu.co.kr

For Research Use Only, Not for use in diagnostic procedures. |

This publication may contain references to products that are not available in your country. Please contact us to check the availability of these products in your country.

The content of this publication shall not be reproduced, altered or sold for any commercial purpose without the written approval of Shimadzu. Company names, products/service names and logos used in this publication are trademarks and trade names of Shimadzu Corporation, its subsidiaries or its affiliates, whether or not they are used with trademark symbol "TM" or "®".

Third-party trademarks and trade names may be used in this publication to refer to either the entities or their products/services, whether or not they are used with trademark symbol "TM" or "®". Shimadzu disclaims any proprietary interest in trademarks and trade names other than its own.

The information contained herein is provided to you "as is" without warranty of any kind including without limitation warranties as to its accuracy or completeness. Shimadzu does not assume any responsibility or liability for any damage, whether direct or indirect, relating to the use of this publication. This publication is based upon the information available to Shimadzu on or before the date of publication, and subject to change without notice.