

Application News

No. J98A

ICP 発光分光分析
Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry

ICP-AES と ETAAS による医薬品中の金属不純物の分析

Measurement of Elemental Impurities in Pharmaceutical Products by ICP-AES and ETAAS

はじめに

Introduction

微量金属の分析法として、電気加熱原子吸光法 (ETAAS) や誘導結合プラズマ発光分析法 (ICP-AES) が広く用いられており、医薬品やその原料の金属不純物の測定にも有効です。

国内では、新規医薬品原薬中の不純物に関するガイドライン (医薬審発第 1216001 号, 平成 14 年 12 月 16 日改) において、金属触媒が残留した場合、日本薬局方 (JP) 収載の試験方法または適切な方法で残留金属触媒を分析し、開発段階で評価することになっています。その分析方法として、第十六改正日本薬局方の第一追補 (平成 24 年 9 月 27 日) において、新たに誘導結合プラズマ発光分析法 (ICP-AES) と誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が一般試験法として収載されました。

一方、米国薬局方 (The United States Pharmacopeia (USP)) の刊行物である USP<232> Elemental Impurities-Limits では、Big Four と呼ばれる 4 元素 (鉛, カドミウム, ヒ素, 水銀) と 11 元素について許容限度値を定めています。また USP<233> Elemental Impurities-Procedures において処理手順と分析法を掲載しており、分析法として ICP-AES と ICP-MS が掲載されています。

ここでは代表的な消炎鎮痛剤であるアセチルサリチル酸 (アスピリン) 中の金属不純物を ICP-AES と ETAAS を用いて分析した例をご紹介します。

T. Kawakami

前処理

Sample Preparation

分解処理はマイルストーンゼネラル製のマイクロ波試料前処理装置 ETHOS One を用いました。マイクロ波分解法は密閉系で分解処理を行うため、水銀、ヒ素、カドミウムなどの低沸点元素の揮散を防ぐことができます。分解処理のフロー図を Fig. 1 に示します。ヒ素については水素化物発生法を用いるため、分解液をトルビーカーに移しホットプレート上で乾固近くまで加熱して硝酸をほぼ除去したのち、塩酸とヨウ化カリウムを加えることにより予備還元処理を行いました。

サンプル0.5 gを分解容器に採取
↓←硝酸5 mLを添加
約30分間放置
↓←硝酸9.5 mLと塩酸0.5 mLを添加
マイクロ波試料前処理装置 (ETHOS-One)にセットして分解 (約1 hr)
↓
冷却
↓
容器に移して25 mlに定容 (内標準元素を添加)

Fig. 1 分解処理のフロー図
Flow Chart of Sample Pretreatment

また、前処理および測定 of 妥当性評価のために、添加回収測定液を作製しました。標準液は試料処理前に添加を行いました。

測定方法と条件

Analytical Method and Conditions

① ICP-AES

島津マルチタイプ ICP 発光分光分析装置 ICPE-9000 を用いて Big Four を含む 14 元素について測定を行いました。酸濃度を処理液と合わせた標準液を作製し、必要に応じてイットリウムによる内標準補正を適用しました。ヒ素については高感度な水素化物発生法を用いました。Table 1 に ICP の主な測定条件を示します。

② ETAAS

島津原子吸光光度計 AA-7000 を用いてヒ素と鉛の測定を行いました。酸濃度を処理液と合わせた標準液を作製しました。Table 2 に ETAAS の主な測定条件を示します。

Table 1 ICP-AES の主な測定条件
Analytical Conditions by ICP-AES

装置	ICPE-9000		
高周波出力	1.2 kw		
プラズマガス流量	10 L/min		
補助ガス流量	0.6 L/min		
キャリアーガス流量	0.7 L/min		
試料導入	同軸ネプライザー ヒ素:水素化物発生装置HVG-1		
チャンバー	サイクロンチャンバー		
プラズマトーチ	ミニトーチ		
観測方法	軸方向		
内標準元素	Y 0.1 mg/L		
測定波長 (nm)	As 189.042 Cu 327.396 Mo 202.030 Pd 340.458 Ru 240.272	Cd 226.502 Hg 184.950 Ni 221.647 Pt 203.646 V 292.402	Cr 205.552 Ir 212.681 Pb 220.353 Rh 343.489

Table 2 ETAAS の主な測定条件
Analytical Conditions by ETAAS

装置	本体 AA-7000 グラフアイトファーマネス GFA-7000	
	As	Pb
測定波長 (nm)	193.7	283.3
バックグラウンド補正	D2法	
灰化温度	800 °C	600 °C
原子化温度	2200 °C	2000 °C
チューブタイプ	パイロ化グラフアイトチューブ	
干渉抑制剤	硝酸Pd 50 mg/L	-

■測定結果とまとめ

Results and Conclusion

ICP-AES による 14 元素の測定結果を Table 3 に、ETAAS による鉛とヒ素の測定結果を Table 4 にそれぞれ示します。いずれの元素もサンプルからは検出されませんでした。添加回収試験については良好な値が得られました。Fig. 2 と 3 に ICP-AES と ETAAS のピークプロファイルの例をそれぞれ示します。

測定に用いた ICPE-9000 は、エシエル分光器と CCD 検出器の採用により、全元素・全波長の同時分析が可能であり、医薬品不純物元素測定のように対象項目が多い場合でも、ハイスループットで測定を行うことができます。また、ミニトーチは従来トーチと比べ、アルゴンガスの消費量が少なく、ランニングコストを低減できます。AA-7000 の ETAAS 法では、小容量の試料で高感度分析を行うことができます。

Table 3 ICP-AES による測定結果
Results by ICP-AES

	As	Cd	Cr	Cu	Hg	Ir	Mo
許容限度値 (µg/g)	0.15 ^{*1}	2.5	2.5 ^{*2}	100	1.5 ^{*1}	10	10
測定値 (µg/g)	<0.003 ^{*3}	<0.007	<0.03	<0.03	<0.4	<0.07	<0.05
添加回収率 (%)	97 %	91 %	101 %	109 %	95 %	93 %	106 %
	Ni	Pb	Pd	Pt	Rh	Ru	V
許容限度値 (µg/g)	50	0.5	10	10	10	10	10
測定値 (µg/g)	<0.04	<0.2	<0.05	<0.3	<0.07	<0.03	<0.01
添加回収率 (%)	94 %	95 %	109 %	98 %	109 %	95 %	100 %

許容限度は USP<232> で示されている一日の経口摂取量が 10 g 以下の医薬品中での濃度です。

*1: ヒ素と水銀については無機形態としての値です。

*2: Cr については吸入薬中での値です。

*3: ヒ素の測定値は水素化物発生法を用いた値です。

Table 4 ETAAS による測定結果
Results by ETAAS

	As	Pb
許容限度値 (µg/g)	0.15	0.5
測定値 (µg/g)	<0.06	<0.02
添加回収率 (%)	95 %	100 %

許容限度は USP<232> で提案されている一日の経口摂取量が 10 g 以下の医薬品中での濃度です。ヒ素については無機形態としての値です。

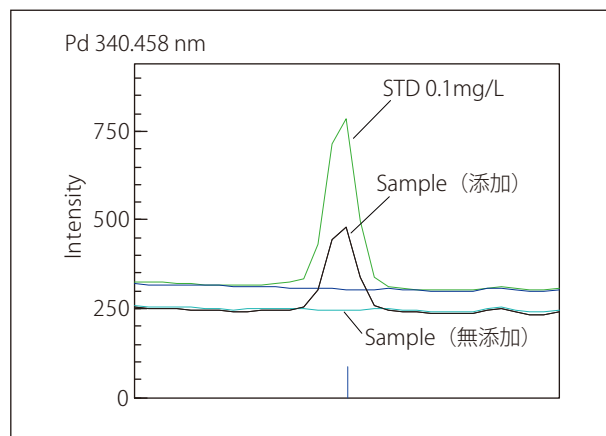


Fig. 2 ICP-AES による Pd340.458nm のピークプロファイル
Peak Profile of Pd340.458nm by ICP-AES

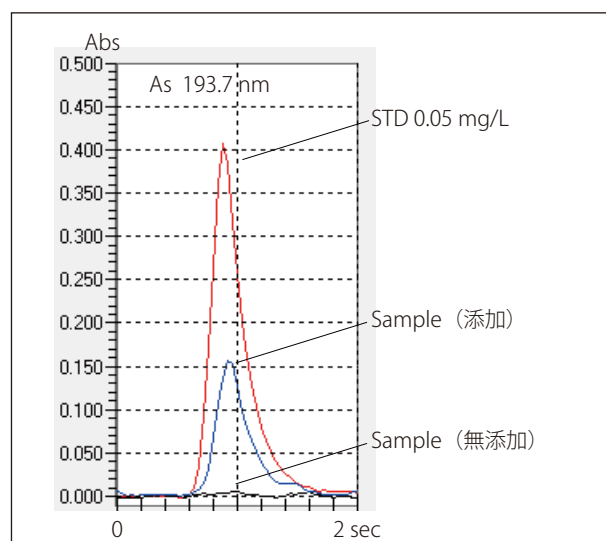


Fig. 3 ETAAS による As193.7 nm のピークプロファイル
Peak Profile of As193.7 nm by ETAAS