医薬品中の不純物分析
新たな ICH ガイドラインと USP メソッド <232> および <233> への適用

キーワード

医薬品製剤とその成分中の微量不純物元素の分析

概要

PlasmaQuantMS を使用した ICH および USP 232、233 に準拠した医薬品の日常的な前処理および分析のための簡単かつ効果的な分析方法

はじめに

医薬品中の重金属不純物の危険因子は大きく変化したにも関わらず、これらの基準とモニタリングの試験方法は 100 年以上変わっていませんでした。その結果、重金属の基準値は、毒物学ではほとんど根拠がないものとなっていました。最近 10 年間で米国薬局方 (USP) により導入された最も重要なメソッドの 1 つが、薬品およびサプリメントの不純物と汚染を測定するための新しい方法でした。

これらの新しいメソッドは、何年ものレビューと承認のプロセスを経て、USP [1] による最近の発表により、2018 年 1 月 1 日にこれらの新しいメソッドが実施されることが提示されました。同時に 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において Q3D ステップ 4 ガイドライン [2] が承認されました。既存の医薬製品に対しては、ガイドライン公開後 36 か月は適用を期待されない旨記載されています。新しいメソッドは、現在の方法の限界を解消し、分析対象リストを拡大し、最大許容暴露値を減らし、混入のルートも考慮しています。密閉型のサンプル分解と最新の機器の使用は、個々の分析対象の濃度の正確な回収と検出を保証するために導入されました。

analytikjena
An Endress+Hauser Company

USP メソッド <232> と ICH Q3D

USP <232> と ICH Q3D は、医薬品、医薬品原料、有効成分、製剤中の不純物元素の最大許容量を設定しています。 これらの不純物には、自然に存在するもの、製剤の製造工程で意図的に添加された触媒の残留物または不注意で混入したもの、または原料の環境からの汚染などがあります。不純物元素が存在する可能性がある場合には、指定されたレベルでの管理が求められます。

表 1 には、24 元素の経口製剤、注射剤および吸引剤の最大許容一日暴露量 (permitted daily exposure : PDE) を一日当たりの mg 単位で示します。 PDE 値は、50 kg (110 lb) のヒト成人と 1 日当たり 10 g の投薬量が基本となっています。PDE 値はもっとも最近改訂された USP <232> で提示され、2016 年 3 月から 4 月の薬局方フォーラム 42 [(2) (3)] でパブリックコメントが 発行され、2014 年 12 月 16 日付けの ICH Q3D ステップ 4 も同調した内容となりました。

元素の分類

新しい元素不純物の章では、試験に必要な金属をいくつかのグループに細分化しています。最初のグループ、クラス 1 の元素は、毒性物質の As、Cd、Pb、Hg です。これらの元素は、全ての医薬品について試験し、試験の最低要件を構成しています。クラス 2 の元素は、構成成分 (製剤または医薬品原料) 、製造工程または、投薬などの暴露経路による暴露リスクに基づいてテストされます。サブクラス 2A の元素は、それらの偏在と毒性からすべてのアセスメントに含まれなくてはなりません。サブクラス 2B の元素は、製品の製造の際に意図的に添加される場合にのみ評価が必要です。クラス 3 の元素は、経口投与による毒性が比較的低いものですが、吸引と注射による投与に関わるアセスメントは必要とされています。

元素のスペシエーション

USP <232> は、分析法を指定していませんが、元素のスペシエーションも取り上げています。 不純物元素には、酸化状態や化学種が異なるものが存在する可能性があります。 ヒ素と水銀は特に有機、および無機の形態の毒性に非常に違いがあるために特に重要視されています。ヒ素の限界値は、無機態を基本にしています。それは非常に毒性が高いためです。水銀の限界値も、無機態を基本にしています。最も有毒なメチル水銀は、医薬品では問題にならないためです。しかし原料が魚や海草などメチル水銀を含んでいる可能性が知られている場合は、スペシエーションが必要です。

表 1: 不純物元素の最大許容一日暴露量 (permitted daily exposure : PDE)

元素	クラス	経口 PDE (µg/day)	非経口 PDE (µg/day)	吸入 PDE (µg/day)	元素	クラス	経口 PDE (µg/day)	非経口 PDE (µg/day)	吸入 PDE (µg/day)
Cd	1	5	2	2	Rh	2B	100	10	1
Pb	1	5	5	5	Ru	2B	100	10	1
As (無機)	1	15	15	2	Se	2B	150	80	130
Hg (無機)	1	30	3	1	Ag	2B	150	10	7
Co	2A	50	5	3	Pt	2B	100	10	1
V	2A	100	10	1	Li	3	550	250	25
Ni	2A	200	20	5	Sb	3	1200	90	20
Th	2B	8	8	8	Ba	3	1400	700	300
Au	2B	100	100	1	Mo	3	3000	1500	10
Pd	2B	100	10	1	Cu	3	3000	300	30
Ir	2B	100	10	1	Sn	3	6000	600	60
Os	2B	100	10	1	Cr	3	11000	1100	3

USP <233>

USP <233> [4] は、分析手順を規定しています。これは、ICP-OES と ICP-MS の 2 つのプラズマベースの分光化学技術のうちの 1 つを使用して元素不純物を測定するための、サンプル前処理手順、機器メソッド、検証プロトコルが記述されています。測定方法については、バリデーション手順で定義したデータ品質目標に適合するのであればフレームやファーネス原子吸光法のような他の微量測定法も使用することができます。
加えて、適用する方法を使用する前に、分析手順全体が使用する機器および分析するサンプルに適していることを確認し、代替手順検証プロトコルに適合させる必要があります。USP<233> では、プラズマスペクトル法のより詳しいガイダンスのために USP <730> PLASMA SPECTROCHEMISTRY も参照する事を推奨しています。

バリデーションプロトコル

機器や試料溶解過程を含めた分析手順の全ての側面を検証して許容できることを示す必要があるため、USP<233> に記載されているバリデーションプロトコルを満たすことはこのアプリケーションにとって非常に重要です。何を行うかは、使用する手順が基準測定か定量測定かに依存します。基準測定手順は、測定の検出能力、再現性と特異性を確認しなければなりませんが、一方定量的手順は、精度、正確性 (繰り返し再現性と耐久性) と特異性を実証しなければなりません。
これらのテストに定義された性能要件を満たしていることを、適切なシステム適合性試験と参照物質を使用した実験で示されなければなりません。メソッドの適合性試験は、適切な許容限界濃度で対象となる各ターゲット元素を既知濃度含有または添加したテスト中の材料を使用して実験を行い決定する必要があります。どのようなサンプル前処理手順を適用する場合でも、前処理前にテストを行う物質に添加しなければならない事も強調すべきです。

装置

表 2: PlasmaQuant MS 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	1.25 L/min
ネブライザーガス	1.05 L/min
iCRC ガス	He と H_2
RF 出力	1.30 kW
デュエルタイム	20 ms
スキャン回数	20 (ピークホッピング, 1pt/peak)
繰り返し回数	3
ポンプ回転数	15 rpm - 黒/黒 PVC ポンプチューブ (<1mL/min)
サンプル導入時間	0s – OneFAST サンプル導入システム使用
イオン光学系	自動最適化
スプレーチャンバー温度	3 °C

PlasmaQuant MS 、ASPQ 3300 オートサンプラー、OneFAST サンプル導入システム (ESI) を USP <232> と ICH Q3D で規定された 24 元素の測定に使用しました。測定条件を表 3 にまとめました。2 つの異なるコリジョンリアクションセル (iCRC) ガスモード (ヘリウムと水素) を使用しました。

試薬とサンプル

サンプル前処理

多くの医薬品と原材料には酸分解が必要です。3 種類の異なった種類のサンプルを分析に選択しました。サンプルは市販品を購入しました。

サンプル A – Aspergic (アスピリンを含む粉末)
サンプル B – Biseptine (スプレータイプの消毒薬)

表 3: マイクロ波分解装置のサンプル分解条件

パラメーター	設定
マイクロ波試料分解装置	
機種名	TOPwave (アナリティクイエナ社製)
分解容器種類	PL 100
分解条件	
サンプル量	0.2 g
HNO_3	1 mL
HCl	0.25 mL
H_2O_2	0.5 mL
脱イオン水	3.5 mL
分解パラメーター	
常温での反応時間 (分解前反応時間)	15 分
昇温速度 (150°C まで)	15 分
保持時間 (150°C)	10 分
冷却時間	30 分
最終希釈	
定容量	50 mL
希釈倍率	250倍

サンプル C – Metformin (タブレットタイプの経口糖尿病薬)

USP <233> による不溶性のサンプルの分解に “強酸” を使用する推奨事項として、密閉容器によるマイクロ波分解を推奨しています。この分析に使用したマイクロ波分解の条件を表 3 に示します。
検量線用の標準溶液は、サンプル希釈液と同じ酸濃度 (2% HNO_3 と 0.5% HCl) となるように調製しました。検量線用標準溶液には、最新の USP <232> で 元素不純物 – 限界値 (Mar- Apr 2016) [4] の 1 日摂取限界 PDE (µg/g) として挙げられている 24 元素を含んでいます。内部標準は 50 ppb の Sc、Y、Tb、Bi を Y コネクターを使用してサンプルにオンライン添加しました。

濃度基準値 (J 値)
不純物の分析に対して分析法の適合性を評価するには、各ターゲット元素の PDE 値、特に USP が J 値と呼ぶものを知ることが重要です。J 値は対象元素の PDE 値から濃度に換算した値で、サンプル前処理後の希釈サンプル中の濃度に変換されています。

例えば、経口剤の カドミウムの PDE 値は USP<232> で 5 µg/day と規定されています。 1 日に 10 g の製剤を投与することにすると、限界濃度は、0.5 µg/g と計算されます。もし、0.2 g のサンプルを分解または溶解して 50 mL に定容 (250 倍希釈) すると、この場合のカドミウムの J 値は 2 µg/L となります。メソッドでは 2 つの標準、標準 1 = 0.5 J, 標準 2 = 1.5 J の検量線を作成することが記載されています。したがって、Cd の標準 1 は、1 µg/L、標準 2 は 3 µg/L となります。全ての元素濃度を J 値に換算した値と検量線範囲を表 4 に示します。

表4: 経口剤のJ値と検量線範囲 (1日10 g投与)

元素	1日あたりの最大投与量が10 g/日(µg/g)以下の経口薬の濃度限界	0.2g / 50 mL(µg/L)のサンプル希釈でのJ値	検量線 Std1 (0.5J) (µg/L)	検量線 Std2 (J) (µg/L)	検量線 Std3 (1.5J) (µg/L)
Cd	0.5	2	1	2	3
Pb	0.5	2	1	2	3
As (無機)	1.5	6	3	6	9
Hg (無機)	3	12	6	12	18
Co	5	20	10	20	30
V	10	40	20	40	60
Ni	20	80	40	80	120
Th	0.8	3.2	1.6	3.2	4.8
Au	10	40	20	40	60
Pd	10	40	20	40	60
Ir	10	40	20	40	60
Os	10	40	20	40	60
Rh	10	40	20	40	60
Ru	10	40	20	40	60
Se	15	60	30	60	90
Ag	15	60	30	60	90
Pt	10	40	20	40	60
Li	55	220	110	220	330
Sb	120	480	240	480	720
Ba	140	560	280	560	840
Mo	300	1200	600	1200	1800
Cu	300	1200	600	1200	1800
Sn	600	2400	1200	2400	3600
Cr	1100	4400	2200	4400	6600

結果と考察

検量線

USP<232> で規定されたいくつかの毒性の可能性のある微量元素、とりわけ As、Cd、Hg、Pb は検出限界が低いことが重要です。各元素の方法検出限界 (MDL) を表 5 に示します。
MDL の測定はルーチン分析条件下でおこない、すべての元素で限界値を下回りました。MDL は連続しない 2 日間の 12 回のブランク測定とブランク値の 3 σから計算しました。

表 5: MDL と J 値

同位体	MDL (µg/L)	J (µg/L)	同位体	MDL (µg/L)	J (µg/L)
^{7}Li	0.17	220	^{107}Ag	0.03	60
^{51}V	0.28	40	^{111}Cd	0.001	2
^{52}Cr	0.53	4400	^{118}Sn	0.49	2400
^{59}Co	0.01	20	^{121}Sb	0.08	480
^{60}Ni	0.09	80	^{137}Ba	0.16	560
^{65}Cu	0.30	1200	^{189}Os	0.44	40
^{75}As	0.04	6	^{193}Ir	0.11	40
^{78}Se	0.01	60	^{195}Pt	0.01	40
^{98}Mo	0.01	1200	^{197}Au	0.09	40
^{101}Ru	0.02	40	^{202}Hg	0.05	12
^{103}Rh	0.01	40	^{205}Tl	0.001	3.2
^{105}Pd	0.03	40	^{208}Pb	0.03	2

添加回収 – 真度

USP <232> のガイドラインに従い添加回収試験を行いました。 図 2 と 3 にすべてのサンプルの 2 つのレベル 0.5J と 1.5J の添加回収の結果を示します。

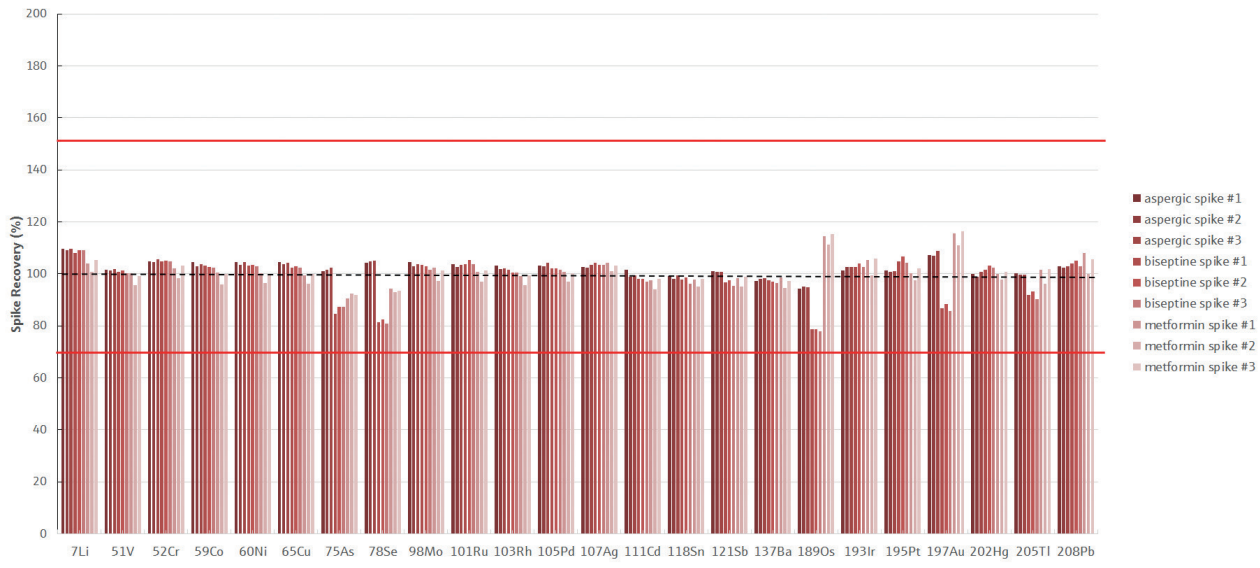

図1 : 0.5J添加の回収率

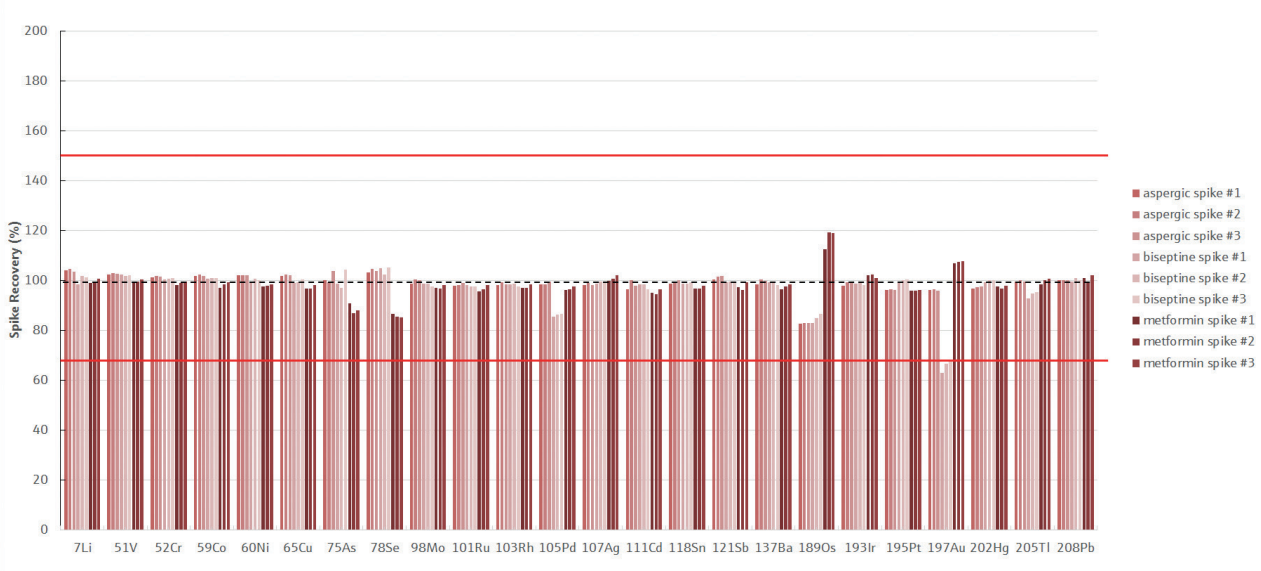

図2 : 1.5J添加の回収率

USP <232> で定義された回収率は 70-150%です。図 1 と 2 の PlasmaQuant MS の測定値はこの基準を容易にクリアし、全てのサンプルの回収率は、80 から 110% の間でした。

サンプル C の個別の 6 サンプルによる 24 元素の分析 (併行精度試験) の相対標準偏差値 (RSD%) は 2.5%以下で、評価基準の 20%よりかなり良い結果が得られ、測定方法の堅牢性と信頼性を示す良い例となりました。他の 2 つのサンプルの測定結果も RSD3.5%以内でした。

表 6: 併行精度試験の結果 (サンプルC; Metformin)

同位体	添加濃度	添加サンプル測定結果						平均 (µg/L)	標準偏差	%RSD
	1J (µg/L)	添加 1	添加 2	添加 3	添加 4	添加 5	添加 6			
^{7}Li	220	218	226	223	221	219	221	221	3.04	1.37
^{51}V	40.0	39.7	40.9	40.3	40.3	39.9	40.2	40.2	0.41	1.02
^{52}Cr	4400	4316	4489	4364	4384	4357	4378	4381	57.8	1.32
^{59}Co	20.0	19.4	20.4	19.7	19.7	19.7	19.9	19.8	0.32	1.59
^{60}Ni	80.0	78.0	80.2	78.2	78.5	78.3	78.7	78.7	0.80	1.01
^{65}Cu	1200	1162	1196	1169	1174	1163	1177	1173	12.4	1.06
^{75}As	6.00	5.45	5.25	5.38	5.49	5.21	5.28	5.34	0.11	2.13
^{78}Se	60.0	52.0	51.5	52.0	52.2	51.2	51.1	51.7	0.46	0.88
^{98}Mo	1200	1163	1198	1158	1169	1159	1179	1171	15.5	1.32
^{101}Ru	40.0	38.3	39.2	38.9	38.6	38.6	39.3	38.8	0.39	1.01
^{103}Rh	40.0	38.8	39.8	38.9	39.1	38.9	39.4	39.1	0.38	0.97
^{105}Pd	40.0	38.5	39.4	38.7	39.0	38.6	39.0	38.8	0.35	0.89
^{107}Ag	60.0	59.9	61.1	59.8	60.2	60.4	61.2	60.4	0.61	1.01
^{111}Cd	2.00	1.90	1.96	1.85	1.89	1.89	1.93	1.90	0.04	1.98
^{118}Sn	2400	2319	2386	2338	2344	2320	2349	2342	24.5	1.04
^{121}Sb	480	467	479	469	469	462	477	471	6.28	1.33
^{137}Ba	560	540	548	550	554	547	551	548	4.94	0.90
^{189}Os	40.0	45.0	47.6	47.1	45.8	47.7	47.6	46.8	1.13	2.42
^{193}Ir	40.0	40.8	41.4	40.5	40.9	40.9	40.4	40.8	0.36	0.88
^{195}Pt	40.0	38.4	39.3	38.7	39.0	38.4	38.5	38.7	0.37	0.95
^{197}Au	40.0	42.8	43.3	41.9	43.9	43.0	43.1	43.0	0.66	1.53
^{202}Hg	12.0	11.7	12.0	11.9	11.8	11.6	11.8	11.8	0.14	1.16
^{205}Tl	3.20	3.15	3.19	3.11	3.19	3.20	3.22	3.18	0.04	1.25
^{208}Pb	2.00	2.02	2.11	2.00	2.02	1.99	2.04	2.03	0.04	2.11

室内精度

個別の 6 サンプルの濃度 J 添加試料を連続しない 2 日間、異なる分析者、異なる検量線、装置の再最適化を行った状態で合計 12 回の繰り返し測定を行いました。2 日間のサンプル A の測定値を表 7 に示します。

室内精度の評価基準は RSD25% であり、表 7 の添加試料の PlasmaQuant MS による測定値は 24 元素すべて 7%以下でした。 他の 2 つのサンプルも同様の結果となりました。 3 種類のサンプルとそれぞれの連続しない 2 日の分解測定の結果から、この分析法の耐久性と信頼性が証明できました。

表 7: 室内精度試験結果

同位体	Aspergic サンプル - Day 1						Aspergic サンプル - Day 2						平均 (µg/L)	標準偏差	%RSD
	添加 1a	添加 2a	添加 3a	添加 4a	添加 5a	添加 6a	添加 1b	添加 2b	添加 3b	添加 4b	添加 5b	添加 6b			
^{7}Li	239	241	240	241	238	243	229	226	230	231	230	227	235	6.27	2.67
^{51}V	40.4	40.7	40.5	40.7	40.3	41.1	41.0	41.1	41.2	41.0	41.1	41.1	40.8	0.32	0.78
^{52}Cr	4585	4613	4602	4645	4593	4683	4450	4457	4474	4456	4475	4463	4541	86.4	1.90
^{59}Co	20.6	20.9	20.6	20.8	20.6	20.9	20.4	20.3	20.5	20.4	20.5	20.4	20.6	0.20	0.97
^{60}Ni	82.8	83.6	82.8	83.7	82.7	84.1	81.6	81.3	81.8	81.5	81.8	81.7	82.5	0.97	1.17
^{65}Cu	1235	1254	1245	1250	1244	1263	1221	1215	1228	1218	1227	1226	1236	15.4	1.24
^{75}As	6.64	6.72	6.32	6.45	6.70	6.44	6.00	6.58	5.95	6.36	6.26	6.22	6.39	0.25	3.97
^{78}Se	68.6	69.6	69.0	70.3	69.7	69.4	62.0	62.8	62.8	63.2	64.2	62.3	66.1	3.48	5.26
^{98}Mo	1223	1255	1235	1244	1233	1257	1185	1193	1203	1194	1209	1203	1220	25.0	2.05
^{101}Ru	40.7	41.5	41.1	41.4	41.1	41.8	39.1	39.1	39.2	39.6	39.8	39.6	40.3	1.03	2.56
^{103}Rh	40.4	41.3	40.8	40.9	40.8	41.0	39.3	39.6	39.7	39.4	40.1	39.3	40.2	0.72	1.80
^{105}Pd	40.8	41.2	41.2	41.7	40.9	41.8	39.3	39.5	39.4	39.3	39.8	39.8	40.4	0.97	2.40
^{107}Ag	61.1	61.6	61.5	62.1	61.6	62.4	59.0	59.2	59.4	59.4	59.6	58.9	60	1.34	2.22
^{111}Cd	1.98	1.97	1.97	2.02	1.96	2.00	1.93	1.98	2.00	1.95	1.97	1.96	1.97	0.02	1.23
^{118}Sn	2344	2380	2352	2384	2360	2376	2366	2401	2388	2397	2404	2403	2380	20.4	0.86
^{121}Sb	476	485	483	484	482	484	482	493	488	485	490	489	485	4.52	0.93
^{137}Ba	541	545	549	550	545	545	551	564	563	558	557	559	552	7.69	1.39
^{189}Os	36.1	37.8	38.0	38.0	36.6	37.4	33.1	33.0	33.2	34.3	33.2	33.1	35.3	2.18	6.17
^{193}Ir	39.9	40.5	41.0	41.0	40.4	41.7	39.2	39.8	39.7	40.0	39.9	39.6	40.2	0.73	1.81
^{195}Pt	39.1	40.5	40.3	40.4	40.2	41.0	38.5	38.8	38.6	38.9	39.0	38.5	39.5	0.91	2.31
^{197}Au	42.0	42.9	42.7	43.5	42.6	44.0	38.5	36.1	38.6	37.5	38.2	38.4	40.4	2.78	6.88
^{202}Hg	11.7	12.0	11.9	12.1	11.9	12.2	11.6	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.8	0.18	1.55
^{205}Tl	3.12	3.21	3.19	3.19	3.15	3.23	3.19	3.20	3.20	3.17	3.21	3.19	3.19	0.03	0.92
^{208}Pb	2.05	2.06	2.05	2.06	2.04	2.07	2.00	1.99	2.00	2.00	2.00	2.00	2.03	0.03	1.51

サンプル分析結果

3 種類のサンプルのそれぞれの前処理での目的元素の測定値と測定溶液中の濃度値を表 8 に示します。すべての元素は装置検出限界以下であり、計算限界濃度値以下でした。

結論

PlasmaQuant MS は、ICH ガイドラインと USP <232> に定義された限度値と性能要件を容易に満たしており、この装置は医薬品原料の不純物元素の測定に適している事が明らかになりました。

表 8: 3つの分解した医薬品サンプル溶液中のUSPターゲット元素の濃度結果 (ug/L) (n.d = 検出限界以下)

同位体	Aspergic			Biseptine			Metformin		
	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3
^{7}Li	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{51}V	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{52}Cr	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{59}Co	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{60}Ni	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.38	0.38	0.39
^{65}Cu	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	1.2	0.98
^{75}As	n.d	n.d	n.d	n.d	0.04	n.d	n.d	0.11	n.d
^{78}Se	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{98}Mo	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{101}Ru	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{103}Rh	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{105}Pd	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.11	0.04	n.d
^{107}Ag	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.07	n.d	n.d
^{111}Cd	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{118}Sn	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{121}Sb	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{137}Ba	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{189}Os	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{193}Ir	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.92	0.55	0.55
^{195}Pt	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{197}Au	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	3.12	1.61	0.22
^{202}Hg	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{205}Tl	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
^{208}Pb	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d

PlasmaQuant MS は独自の特許技術により低いランニングコストと複雑な操作を必要としない簡単な測定を提供します。エコプラズマは、プラズマの性能や感度を落とすことなくプラズマガス流量 10 L/min 以下での測定を可能としました。

統合コリションリアクションセルは、医薬品に含まれる Cr、As、Se、V、Cu などの重要な元素の干渉を取り除く為の使いやすい干渉除去システムです。

このアプリケーションノートでは、密閉容器を使用したマイクロ波分解と ICP-MS による医薬品の分解と分析は、簡単で効果的な方法であることを証明しました。

References

[1] United States Pharmacopeia Update Communication, January 14, 2015: *http://www.usp.org/usp-nf/key-issues/elemental-impurities*
[2] International Conference on Harmonization, ICH Q3D Step 4 - *Guideline for Elemental Impurities (ICH, Geneva, Switzerland, 2014)*
[3] General Chapter <232> Elemental Impurities—Limits, USP39. *Publishing in Pharmacopeial Forum 42(2) [Mar.–Apr. 2016]*
[4] General Chapter <233> Elemental Impurities—Procedures, *Second Supplement to USP 38–NF 33, 2015*

株式会社アナリティクイエナジャパン
神奈川県横浜市保土ヶ谷区神戸町134
横浜ビジネスパークイーストタワー11階
Tel 045-340-5740
Fax 045-340-5745
sales@analytik-jena.co.jp
www.analytik-jena.de/jp

jp · 05/2016