

# 医薬品製剤中の金属分析の実際

2013年11月 1日(月)

第15回 医薬品品質フォーラムシンポジウム

(株)東レリサーチセンター

無機分析化学研究部 中山 明弘

E-mail: [Akihiro\\_Nakayama@trc.toray.co.jp](mailto:Akihiro_Nakayama@trc.toray.co.jp)



Toray Research Center, Inc.

# 目次

- ① 会社紹介
- ② 無機元素分析の流れと各手法の特徴
- ③ 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例
- ④ まとめ

# 目次

- ① 会社紹介
- ② 無機元素分析の流れと各手法の特徴
- ③ 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例
- ④ まとめ



# (株)東レリサーチセンター(TRC)会社概要

**社名** 株式会社東レリサーチセンター  
**設立** 1978年(昭和53年)6月1日  
**資本金** 2億5千万円  
**代表** 代表取締役社長 佐藤 卓治  
**要員** 406名(2013年3月末)

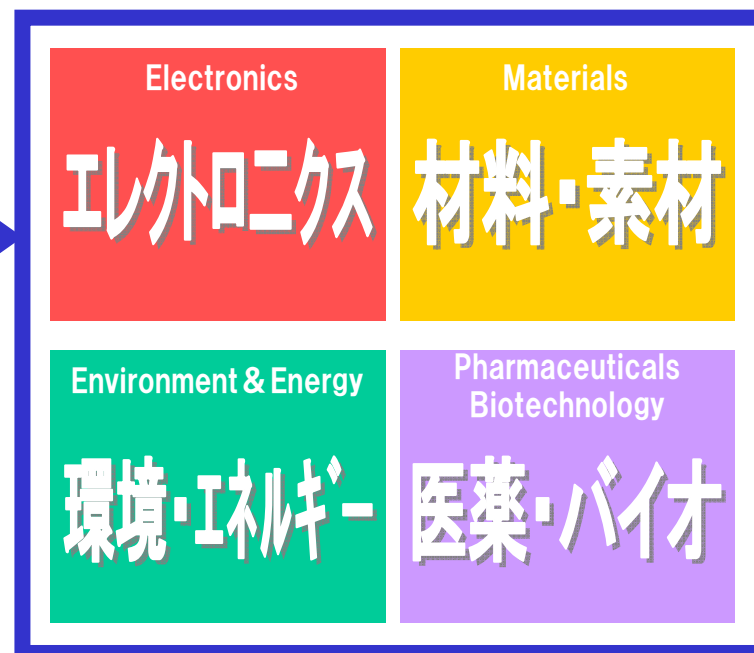


高度な技術で社会に貢献する

分析技術・物性解析・調査研究

**Technology & Trust**

「信頼性の高い技術を提供させていただくこと」  
 「機密保持を厳守すること」



Toray Research Center, Inc.

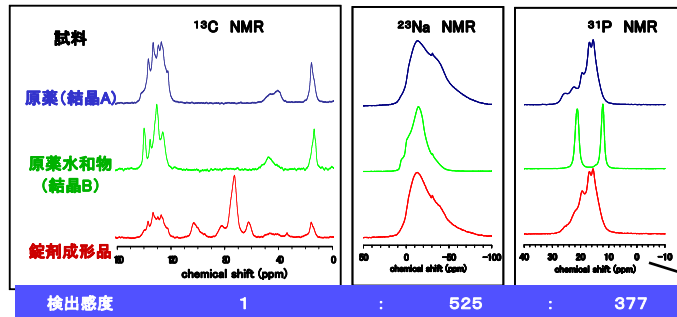
# 試験施設

滋賀

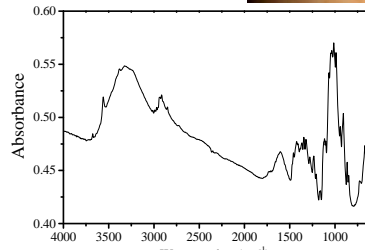
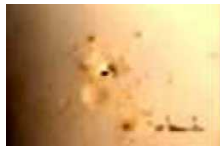
ICP-MS等による無機分析  
固体NMRによる多形評価

固体NMRによる結晶形分析

固体NMRによる医薬品の結晶形分析



異物分析



変色部のIRスペクトル

名古屋



安定性試験・規格試験

遺伝子解析  
たん白質・糖  
細胞免疫  
構造決定  
不純物の構造解析

鎌倉

薬物動態(TK, PK)

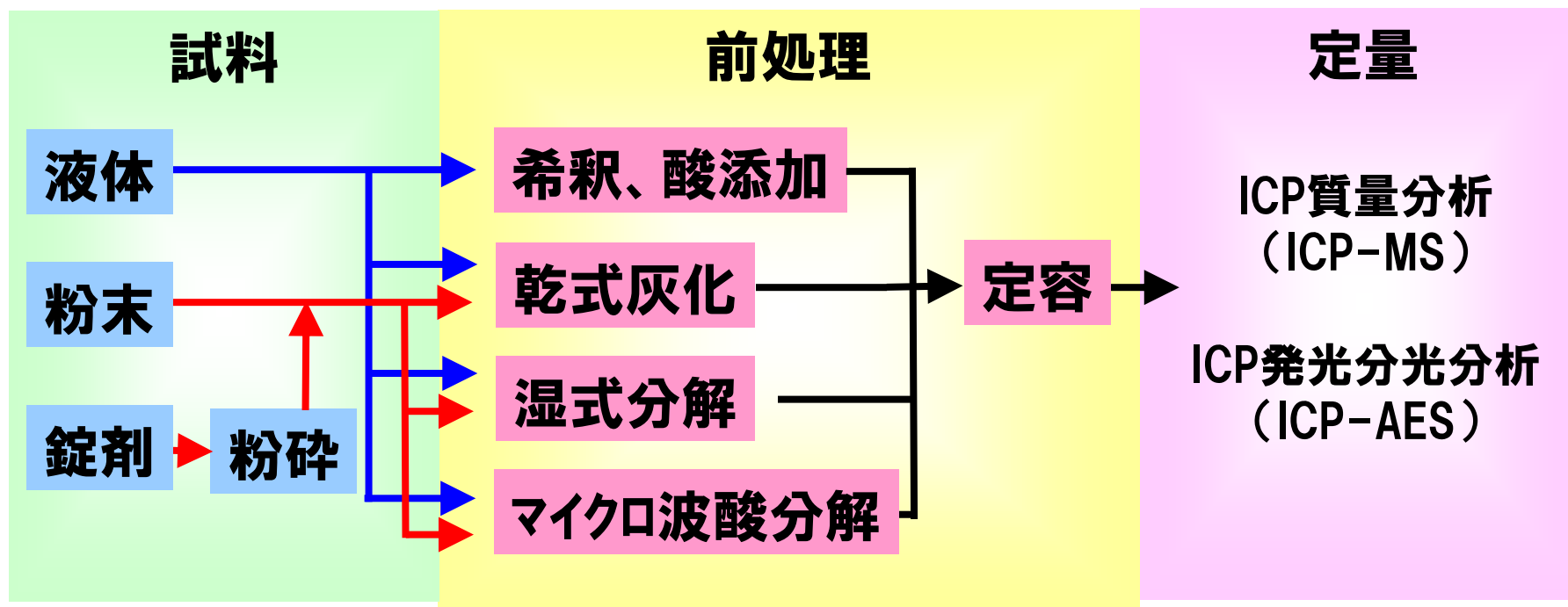


Toray Research Center, Inc.

# 目次

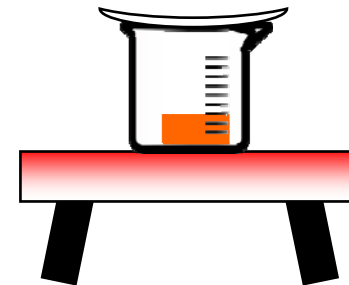
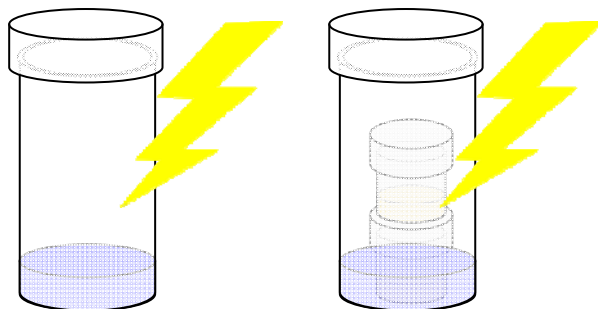
- ① 会社紹介
- ② 無機元素分析の流れと各手法の特徴**
- ③ 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例
- ④ まとめ

# 分析の流れ



# 前処理法

|    | マイクロ波酸分解   | 湿式分解  |
|----|--|---|
| 長所 | <ul style="list-style-type: none"><li>○高スループット<ul style="list-style-type: none"><li>・試料採取～溶液化:最短2.5 hr</li></ul></li><li>○密閉系である<ul style="list-style-type: none"><li>・揮発性元素も適用できる</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>○幅広い試料に適用可能<ul style="list-style-type: none"><li>・多量の試料を処理可能</li></ul></li><li>○分解中に制御可能<ul style="list-style-type: none"><li>・分解の様子を見ながら制御可能</li></ul></li></ul> |
| 短所 | <ul style="list-style-type: none"><li>○試料量に制限がある</li><li>○分解が不十分な場合がある</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>○低スループット</li><li>○揮発性元素に適用困難</li></ul>  |

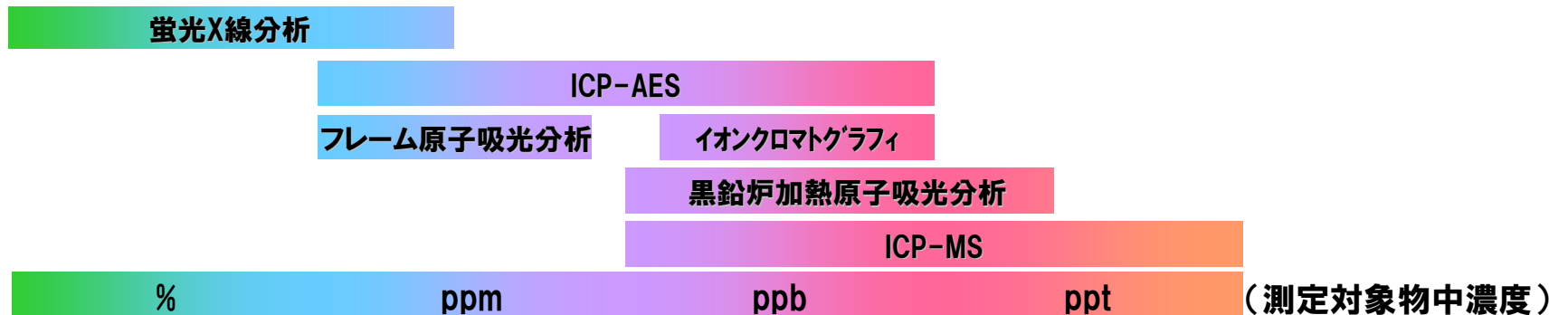




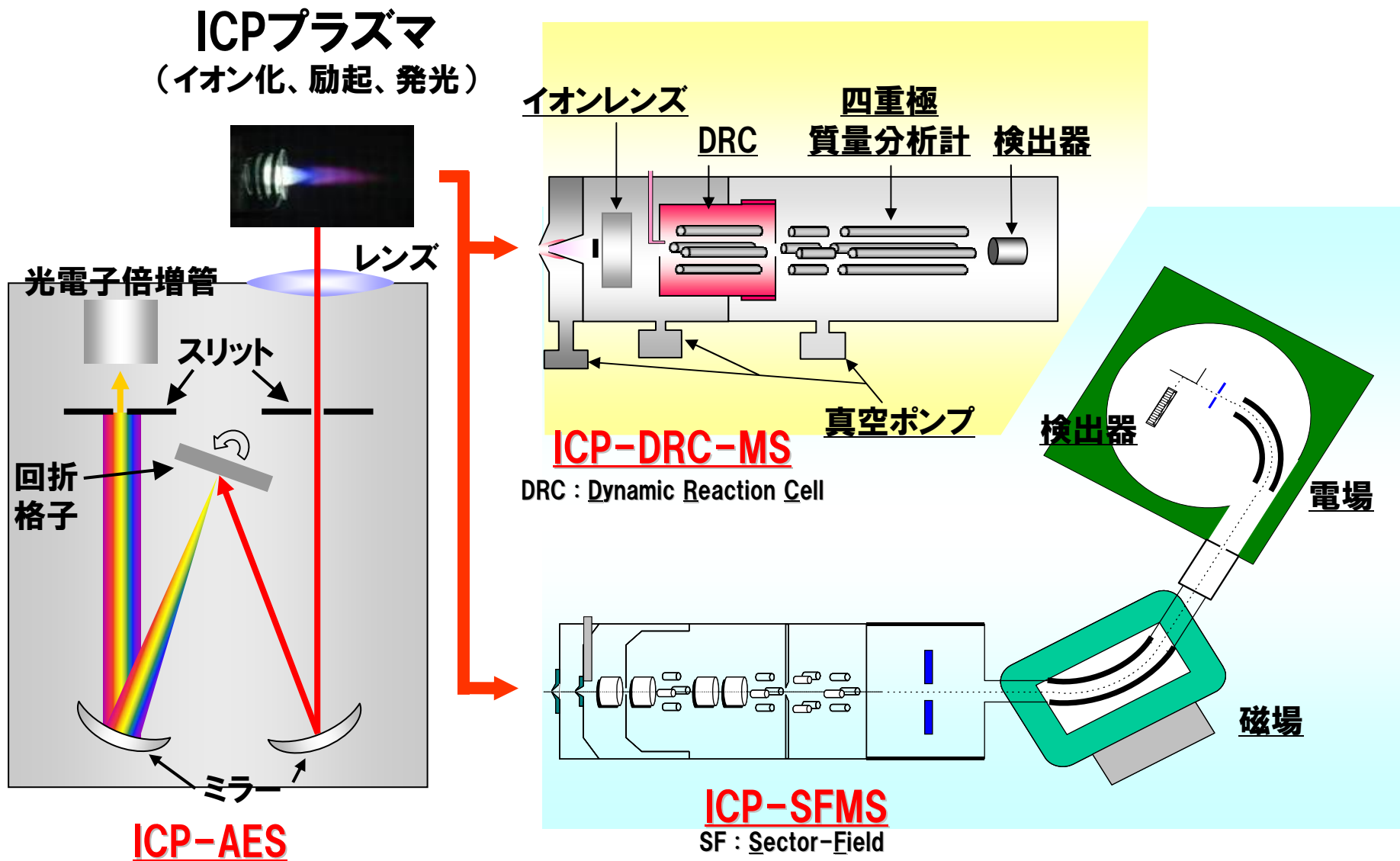
# 定量法の比較

|    | 原子吸光  | ICP-AES   | ICP-MS  |
|----|---|---|---|
| 長所 | <ul style="list-style-type: none"> <li>○スペクトル干渉が少ない</li> <li>○必要液量が少ない<br/>(黒鉛炉加熱原子吸光)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○多元素同時分析可能</li> <li>○ダイナミックレンジが広い</li> </ul> |   |
|    |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○高精度</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>○高感度</li> </ul>            |
| 短所 | <ul style="list-style-type: none"> <li>○低スループット</li> <li>○元素により感度が大きく異なる</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>○感度が悪い</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>○マトリックス効果を受けやすい</li> </ul> |

## 主な無機分析の手法と適用濃度範囲の目安

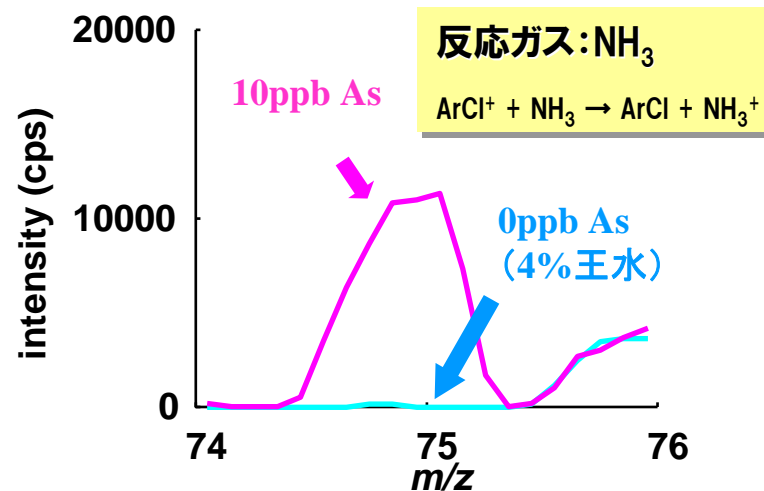
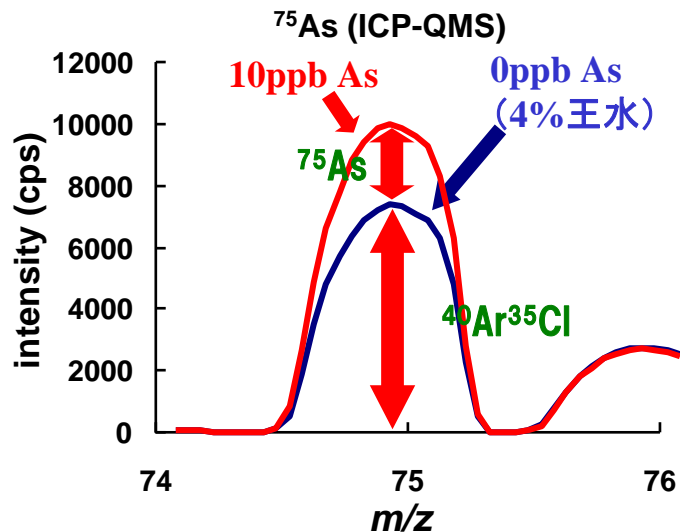


# ICP-AES及びICP-MS装置概略図



# 75As測定時の40Ar35Clの干渉除去

## ICP-DRC-MS



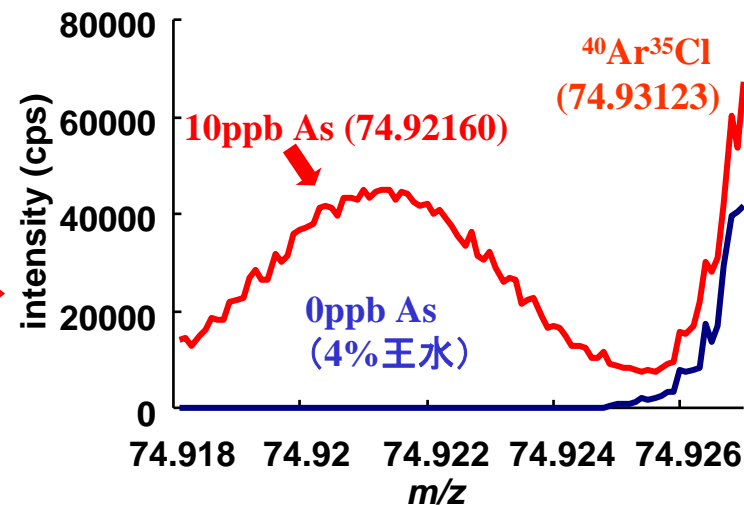
### ICP-DRC-MS

反応性ガスを使用して干渉イオンを化学的に除去

### ICP-SFMS

目的イオンと干渉イオンの僅かな質量差を分離

## ICP-SFMS



# 目次

- ① 会社紹介
- ② 無機元素分析の流れと各手法の特徴
- ③ 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例**
- ④ まとめ



# 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例

## 試験方法

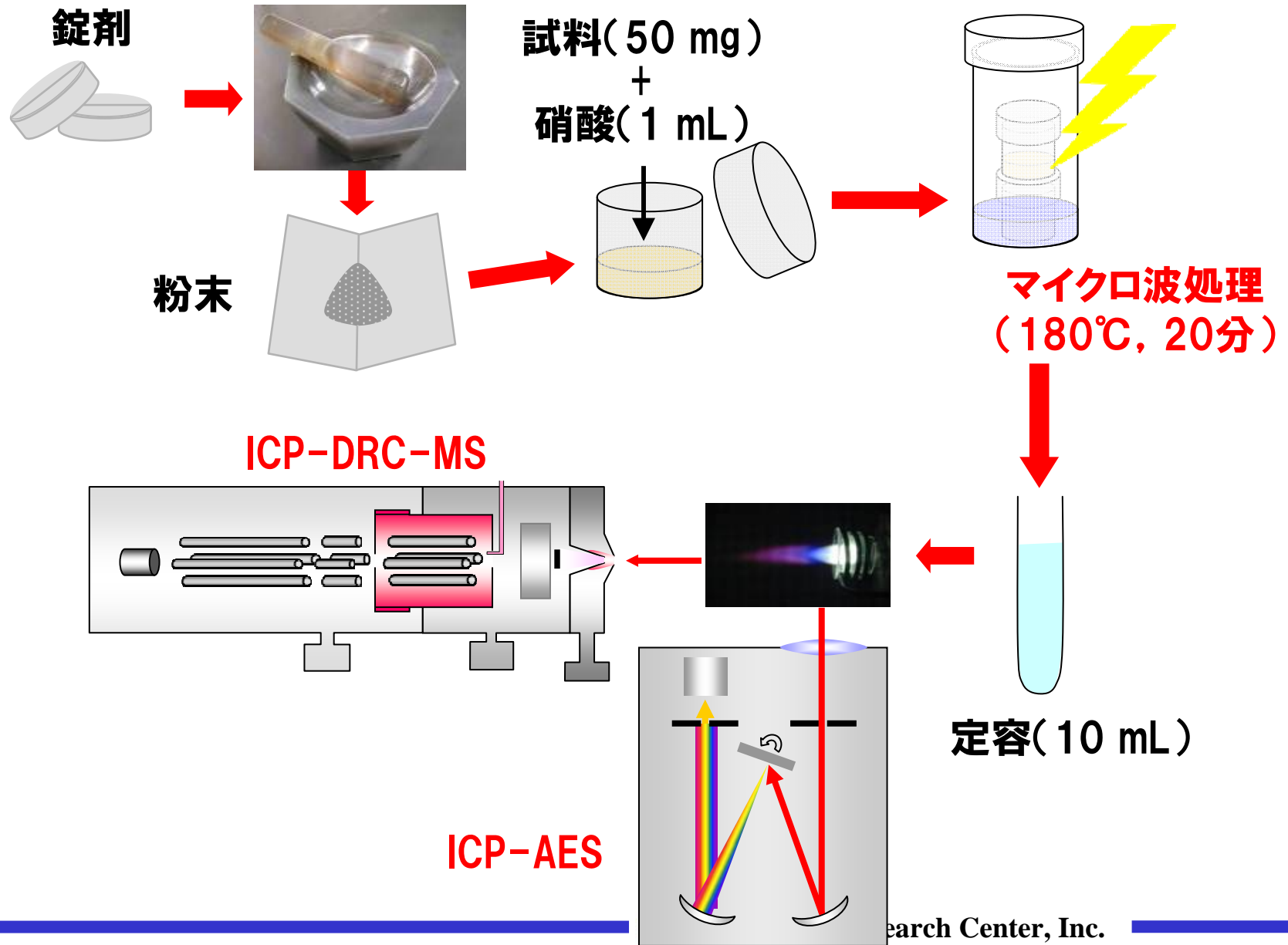


# 試料

| 試料                   | 分類  | 形状 |
|----------------------|-----|----|
| ①ステアリン酸Mg<br>Mgを含む   | 賦形剤 | 粉末 |
| ②乳糖                  |     |    |
| ③HPC(ヒドロキシプロピルセルロース) |     |    |
| ④錠剤A<br>Naを含む        | 市販薬 | 錠剤 |
| ⑤錠剤B<br>Sを含む         |     |    |

注)本試験に使用した試料は必ずしも医薬品製造用ではありません

# 試験方法



# 各元素のクラスとPDE値

| クラス | 元素 | 経口曝露時の<br>PDE値(μg/day) | 注射曝露時の<br>PDE値(μg/day) | 吸入曝露時の<br>PDE値(μg/day) |
|-----|----|------------------------|------------------------|------------------------|
| 1   | As | 15                     | 15                     | 1.9                    |
|     | Cd | 5.0                    | 6.0                    | 3.4                    |
|     | Hg | 40                     | 4.0                    | 1.2                    |
|     | Pb | 5.0                    | 5.0                    | 5.0                    |
| 2A  | Co | 50                     | 5.0                    | 2.9                    |
|     | Mo | 180                    | 180                    | 7.6                    |
|     | Se | 170                    | 85                     | 140                    |
|     | V  | 120                    | 12                     | 1.2                    |
| 2B  | Ag | 170                    | 35                     | 6.9                    |
|     | Au | 130                    | 130                    | 1.3                    |
|     | Ir | 1000                   | 10                     | 1.4                    |
|     | Os | 1000                   | 10                     | 1.4                    |
|     | Pd | 100                    | 10                     | 1.0                    |
|     | Pt | 1000                   | 10                     | 1.4                    |
|     | Rh | 1000                   | 10                     | 1.4                    |
|     | Ru | 1000                   | 10                     | 1.4                    |
|     | Tl | 8.0                    | 8.0                    | 69                     |
| 3   | Ba | 13000                  | 1300                   | 340                    |
|     | Cr | 11000                  | 1100                   | 2.9                    |
|     | Cu | 1300                   | 130                    | 13                     |
|     | Li | 780                    | 390                    | 25                     |
|     | Ni | 600                    | 60                     | 6.0                    |
|     | Sb | 1200                   | 600                    | 22                     |
|     | Sn | 6400                   | 640                    | 64                     |



# オプション1(10 g/日以下の製剤の許容濃度)

| クラス | 元素 | 経口曝露時の濃度<br>( $\mu\text{g/g}$ ) | 注射曝露時の濃度<br>( $\mu\text{g/g}$ ) | 吸入曝露時の濃度<br>( $\mu\text{g/g}$ ) |
|-----|----|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1   | As | 1.5                             | 1.5                             | 0.29                            |
|     | Cd | 0.50                            | 0.60                            | 0.34                            |
|     | Hg | 4.0                             | 0.40                            | 0.12                            |
|     | Pb | 0.50                            | 0.50                            | 0.50                            |
| 2A  | Co | 5.0                             | 0.50                            | 0.29                            |
|     | Mo | 18                              | 18                              | 0.76                            |
|     | Se | 17                              | 8.5                             | 14                              |
|     | V  | 12                              | 1.2                             | 0.12                            |
| 2B  | Ag | 17                              | 3.5                             | 0.69                            |
|     | Au | 13                              | 13                              | 0.13                            |
|     | Ir | 100                             | 1.0                             | 0.14                            |
|     | Os | 100                             | 1.0                             | 0.14                            |
|     | Pd | 10                              | 1.0                             | 0.10                            |
|     | Pt | 100                             | 1.0                             | 0.14                            |
|     | Rh | 100                             | 1.0                             | 0.14                            |
|     | Ru | 100                             | 1.0                             | 0.14                            |
|     | Tl | 0.80                            | 0.80                            | 6.9                             |
| 3   | Ba | 1300                            | 130                             | 34                              |
|     | Cr | 1100                            | 110                             | 0.29                            |
|     | Cu | 130                             | 13                              | 1.3                             |
|     | Li | 78                              | 39                              | 2.5                             |
|     | Ni | 60                              | 6.0                             | 0.60                            |
|     | Sb | 120                             | 60                              | 2.2                             |
|     | Sn | 640                             | 64                              | 6.4                             |

本講演ではオプション1の濃度を許容濃度とした。ter, Inc.

# 添加回収試験

## ○ICP-AES

各元素一律で10  $\mu\text{g/g}$ となるように標準溶液を添加し、得られた結果から添加回収率を算出した。

## ○ICP-MS

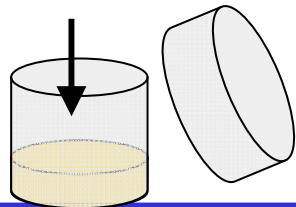
### 試験1:回収試験(低濃度)

各元素一律で0.4  $\mu\text{g/g}$ となるように標準溶液を添加し、得られた結果から添加回収率を算出した。

### 試験2:回収試験(高濃度)

各元素について、経口暴露時の許容濃度となるように標準溶液を添加し、得られた結果から添加回収率を算出した。

- ①試料:50 mg
- +
- ②混合標準溶液
- +
- ③硝酸:1.0 mL



MW処理  
(10 mL定容) → ICP-AES  
ICP-MS

## 回収試験における添加濃度

| 試験      | 元素  | 添加濃度                        |                 | 検量線<br>上限濃度<br>(ng/mL) |      |
|---------|-----|-----------------------------|-----------------|------------------------|------|
|         |     | 試料換算<br>( $\mu\text{g/g}$ ) | 測定液中<br>(ng/mL) |                        |      |
| ICP-AES | 全元素 | 10                          | 50              | 1000                   |      |
| ICP-MS  | 低濃度 | 全元素                         | 0.40            | 2.0                    | 10   |
|         | 高濃度 | As                          | 1.5             | 7.5                    | 37.5 |
|         |     | Cd                          | 0.50            | 2.5                    | 12.5 |
|         |     | Hg                          | 4.0             | 20                     | 100  |
|         |     | Pb                          | 0.50            | 2.5                    | 12.5 |
|         |     | Co                          | 5.0             | 25                     | 125  |
|         |     | Mo                          | 18              | 90                     | 450  |
|         |     | Se                          | 17              | 85                     | 425  |
|         |     | V                           | 12              | 60                     | 300  |
|         |     | Ag                          | 17              | 85                     | 425  |
|         |     | Au                          | 13              | 65                     | 325  |
|         | Ir  | 100                         | 500             | 2500                   |      |
|         | Os  | 100                         | 500             | 2500                   |      |
|         | Pd  | 10                          | 50              | 250                    |      |
|         | Pt  | 100                         | 500             | 2500                   |      |
|         | Rh  | 100                         | 500             | 2500                   |      |
|         | Ru  | 100                         | 500             | 2500                   |      |
|         | Tl  | 0.80                        | 4.0             | 20                     |      |
|         | Ba  | 1300                        | 6500            | 32500                  |      |
|         | Cr  | 1100                        | 5500            | 27500                  |      |
| Cu      | 130 | 650                         | 3250            |                        |      |
| Li      | 78  | 390                         | 1950            |                        |      |
| Ni      | 60  | 300                         | 1500            |                        |      |
| Sb      | 120 | 600                         | 3000            |                        |      |
| Sn      | 640 | 3200                        | 16000           |                        |      |

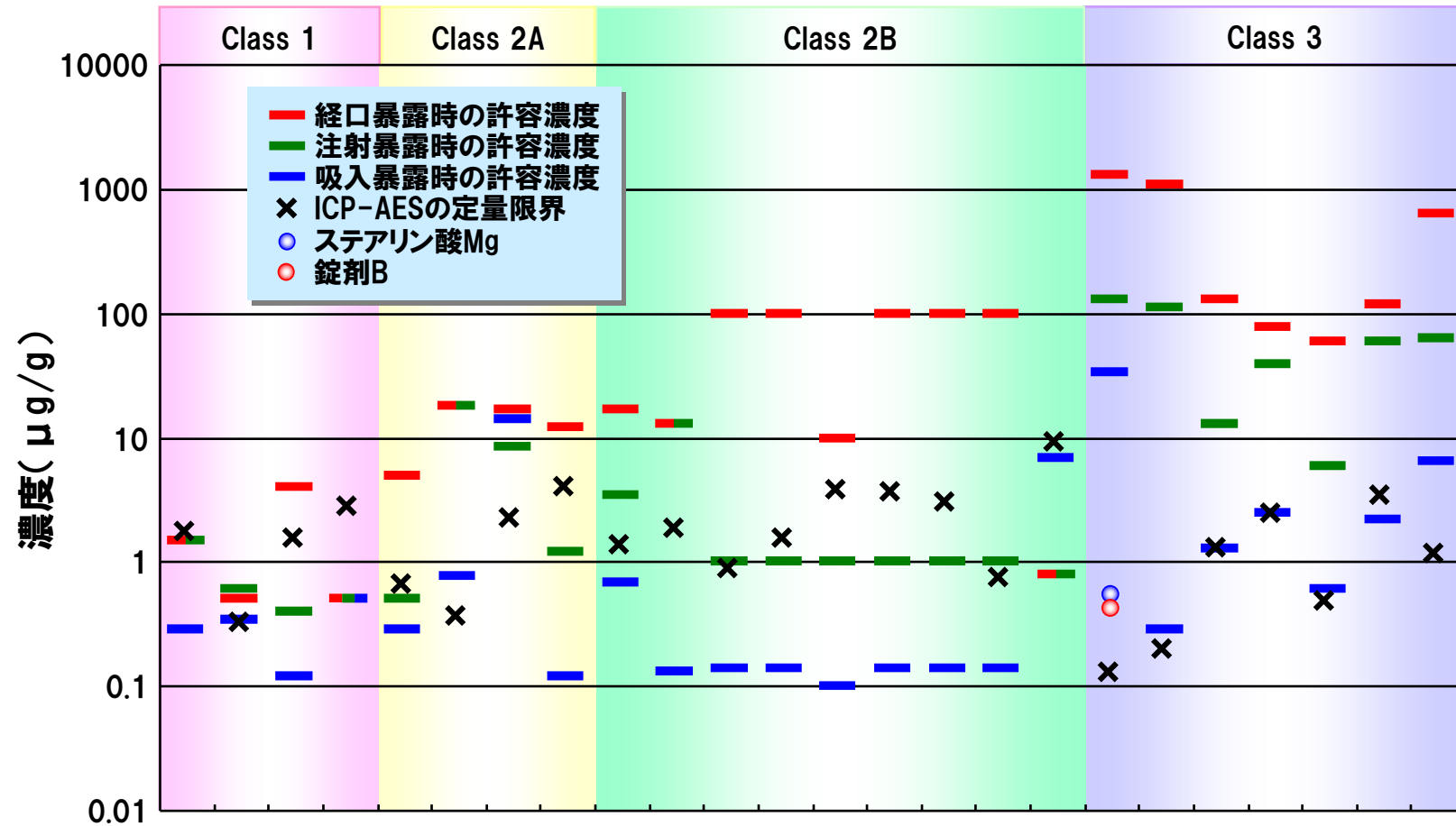


# 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例

## 定量結果



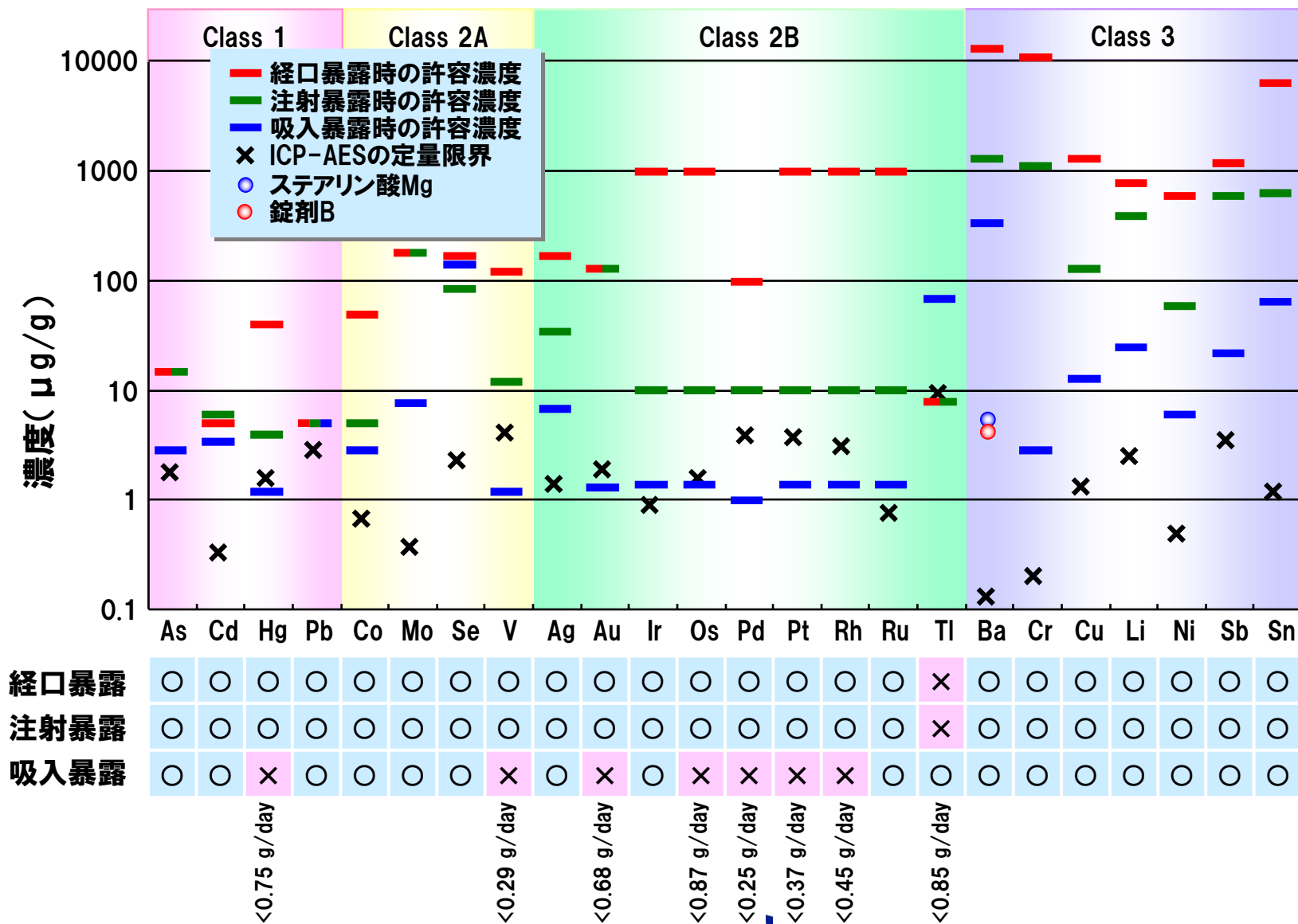
# ICP-AES測定時の定量限界



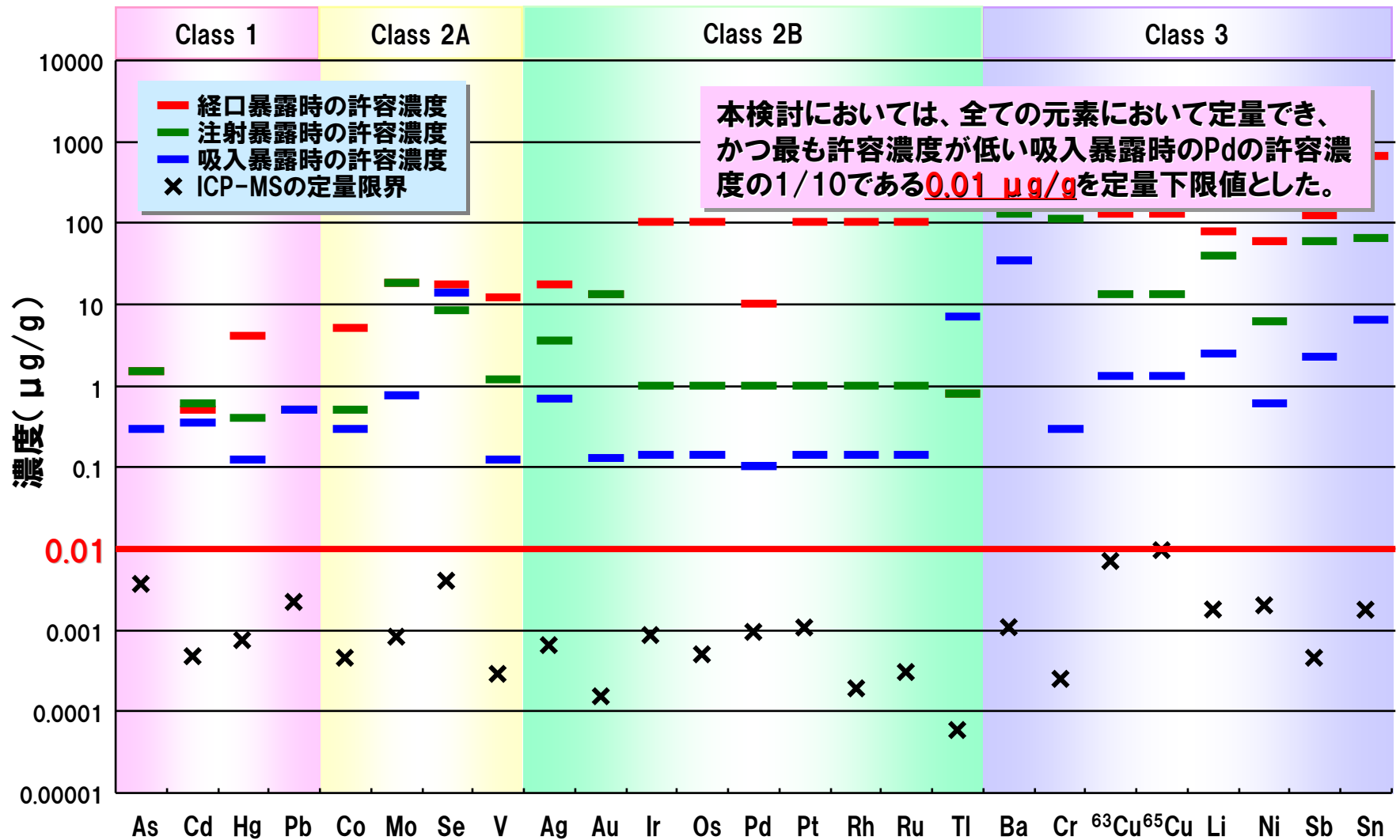
|      | As | Cd | Hg | Pb | Co | Mo | Se | V | Ag | Au | Ir | Os | Pd | Pt | Rh | Ru | Tl | Ba | Cr | Cu | Li | Ni | Sb | Sn |
|------|----|----|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 経口暴露 | ×  | ○  | ○  | ×  | ○  | ○  | ○  | ○ | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ×  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  |
| 注射暴露 | ×  | ○  | ×  | ×  | ×  | ○  | ○  | × | ○  | ○  | ○  | ×  | ×  | ×  | ×  | ○  | ×  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  |
| 吸入暴露 | ×  | ○  | ×  | ×  | ×  | ○  | ○  | × | ×  | ×  | ×  | ×  | ×  | ×  | ×  | ×  | ×  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ×  | ○  |



# ICP-AES測定時の定量限界(1 g/日の場合)



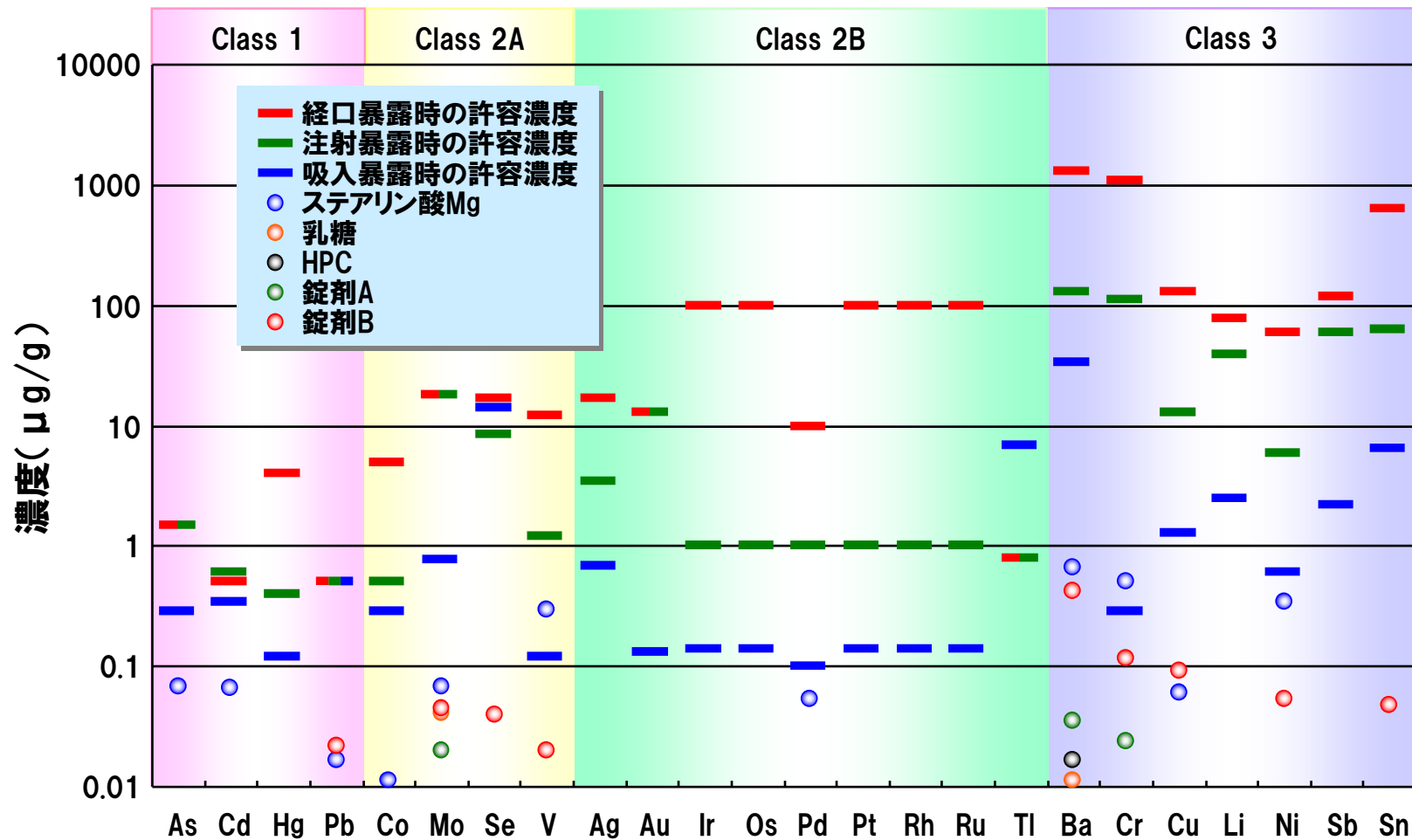
# ICP-MS測定時の定量限界



全ての元素について、十分な感度をもって測定できる



# 各元素の許容濃度と定量結果(ICP-MS)



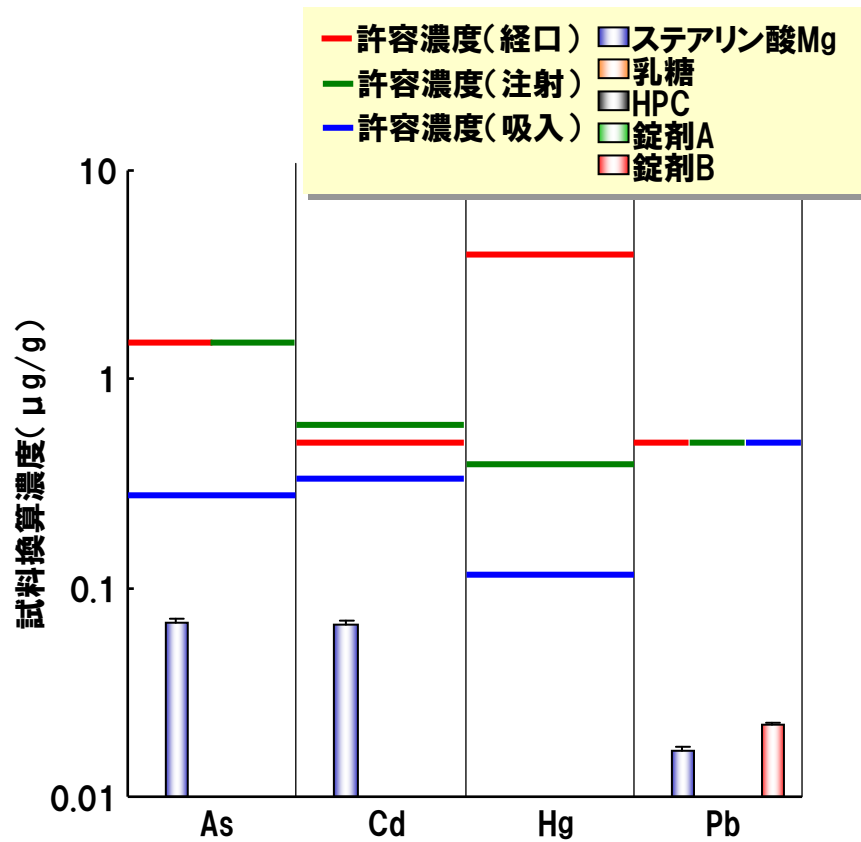
# 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例

## Class 1

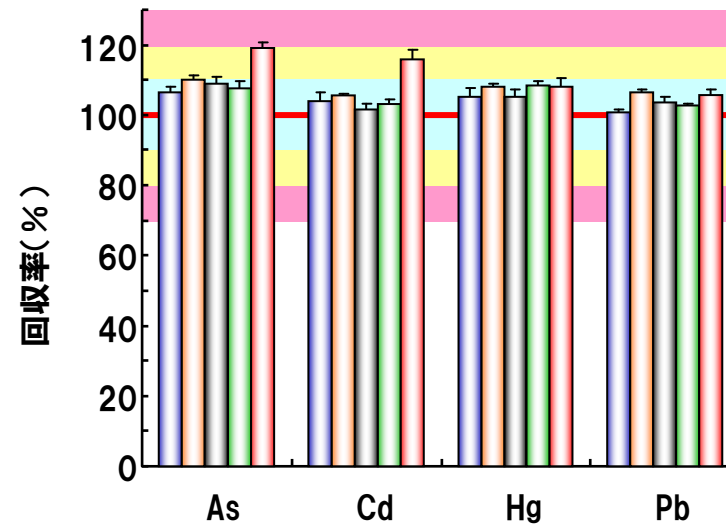




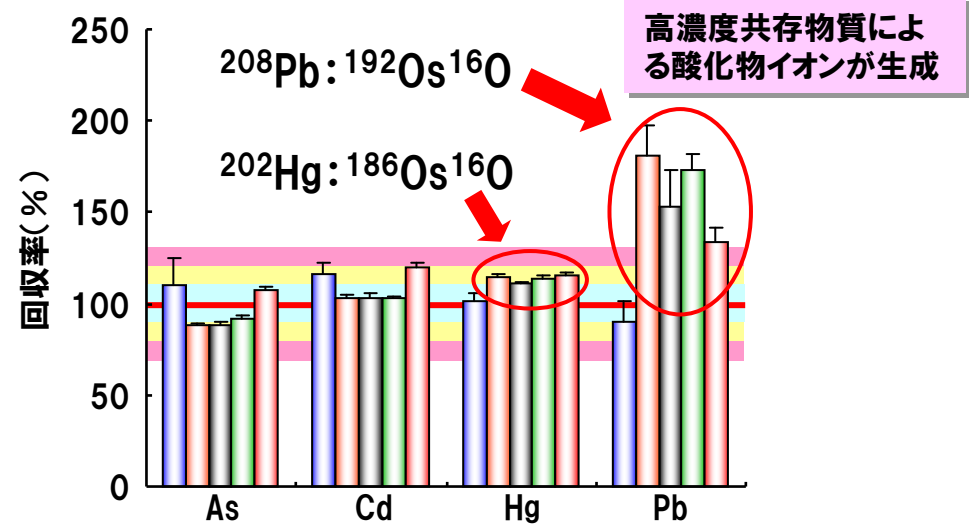
# Class 1



Class 1 元素の定量結果



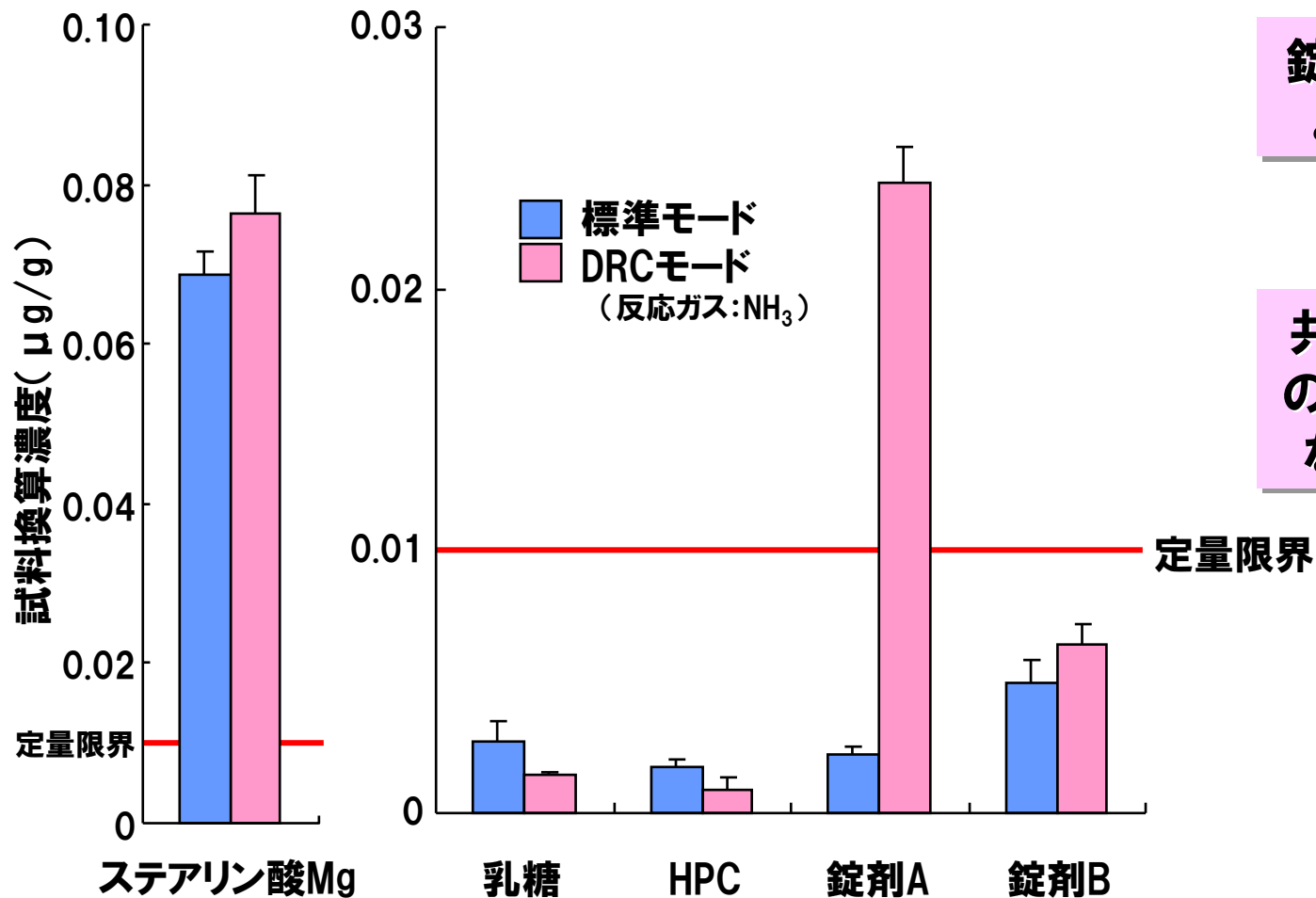
回収(低濃度)の分析結果



回収(高濃度)の分析結果



# 反応ガスの有無によるAsの定量結果の違い



錠剤AのDRCモードによる測定値が高い



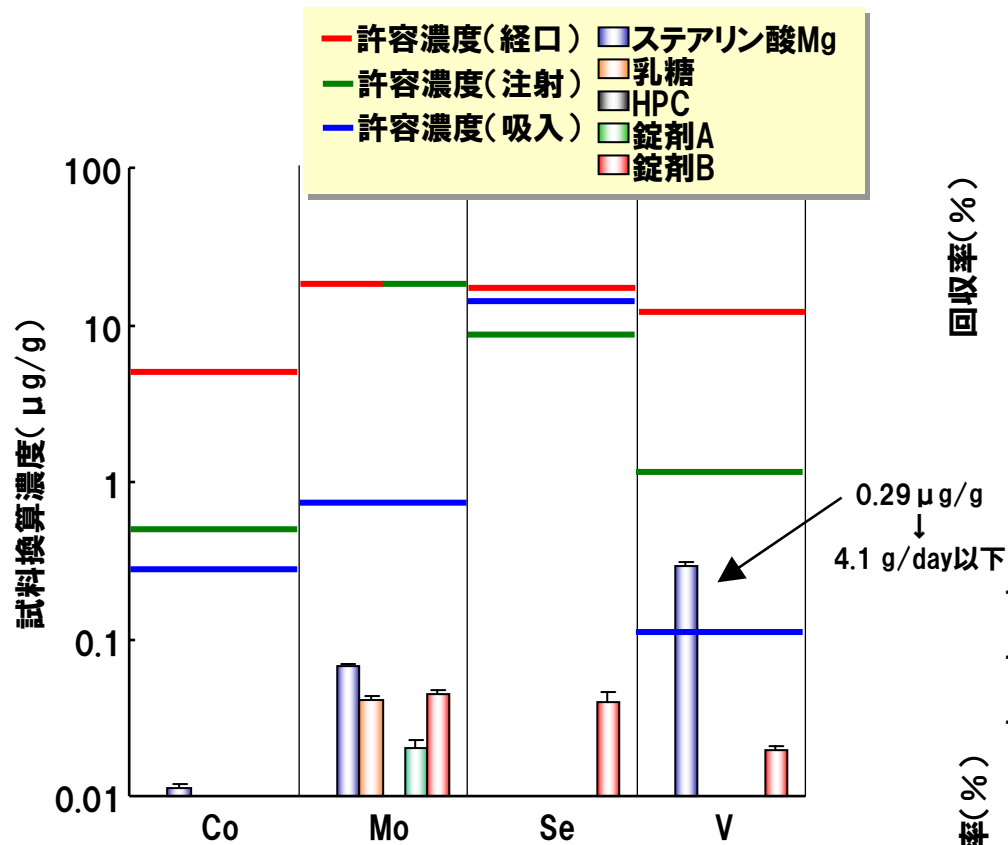
共存物質と反応ガスの反応生成物が新たな干渉となっている

# 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例

## Class 2A



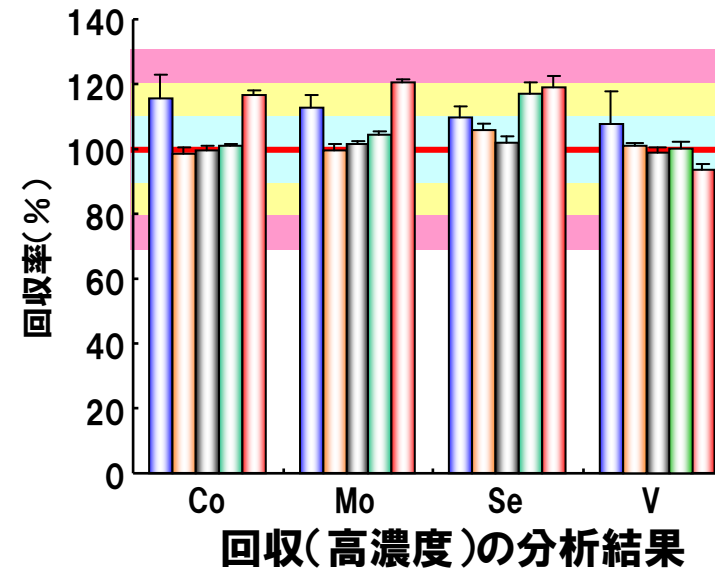
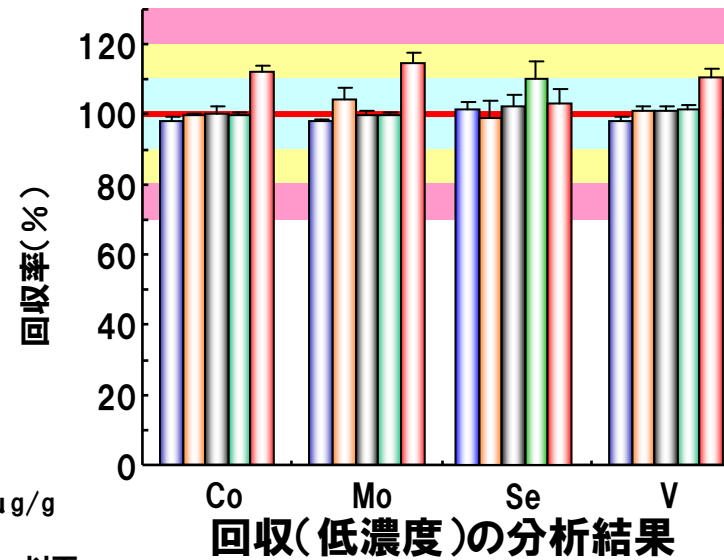
# Class 2A



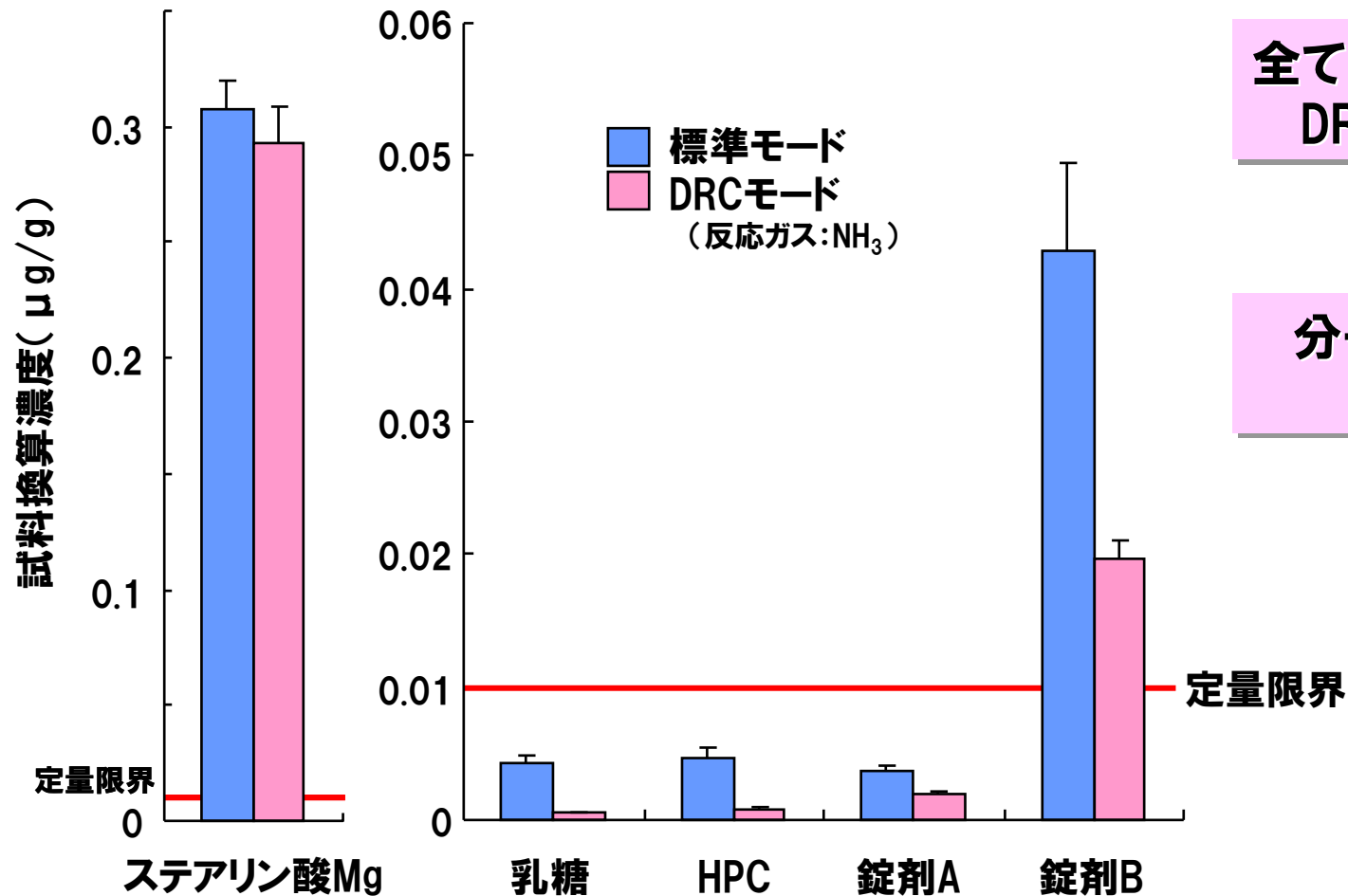
## Class 2A元素の定量結果

Se及びVはDRCモードにて定量した。

- Se : Arの分子イオンによる干渉
- V : Cl, Sの分子イオンによる干渉



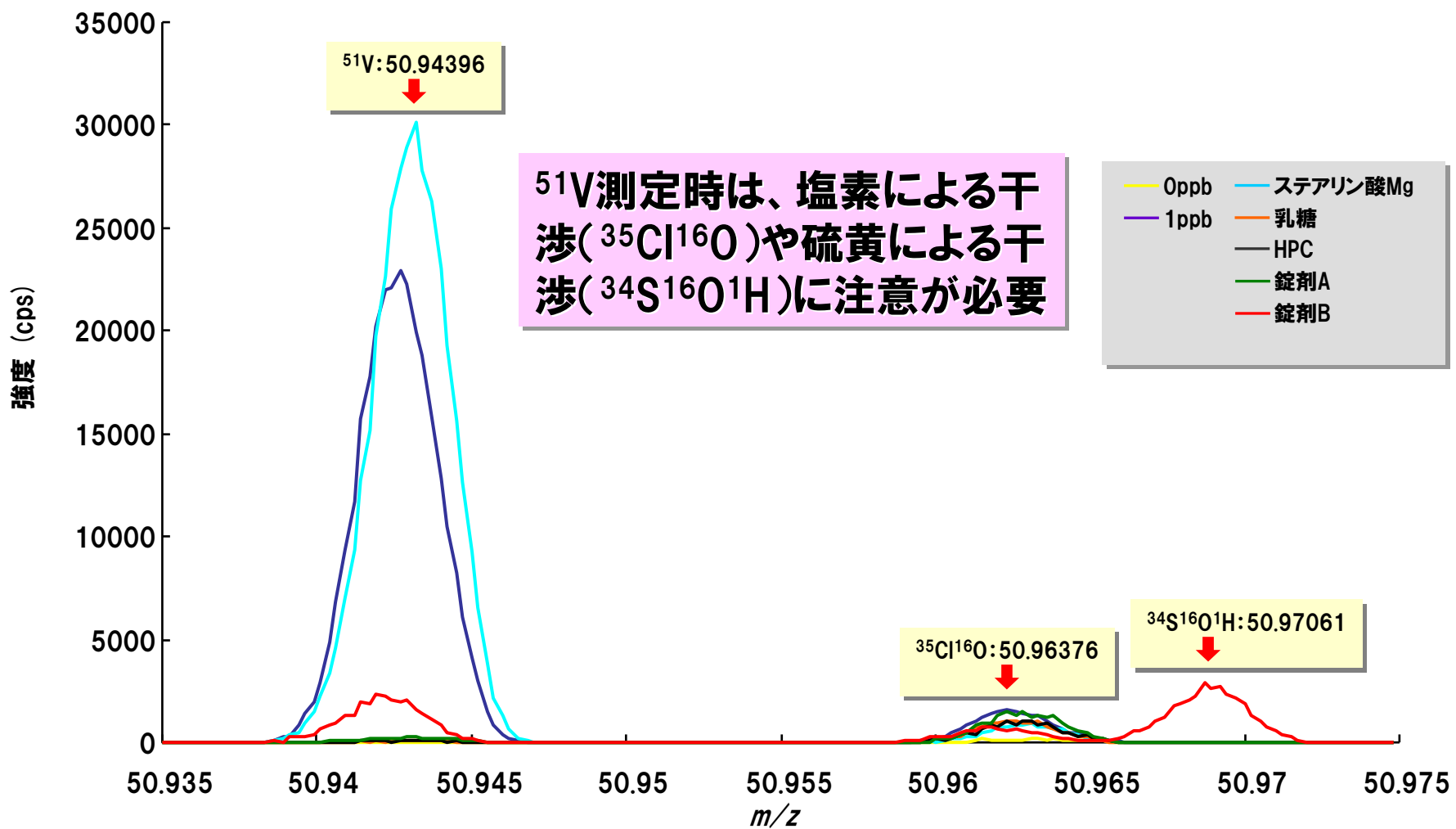
# 反応ガスの有無によるVの定量結果の違い



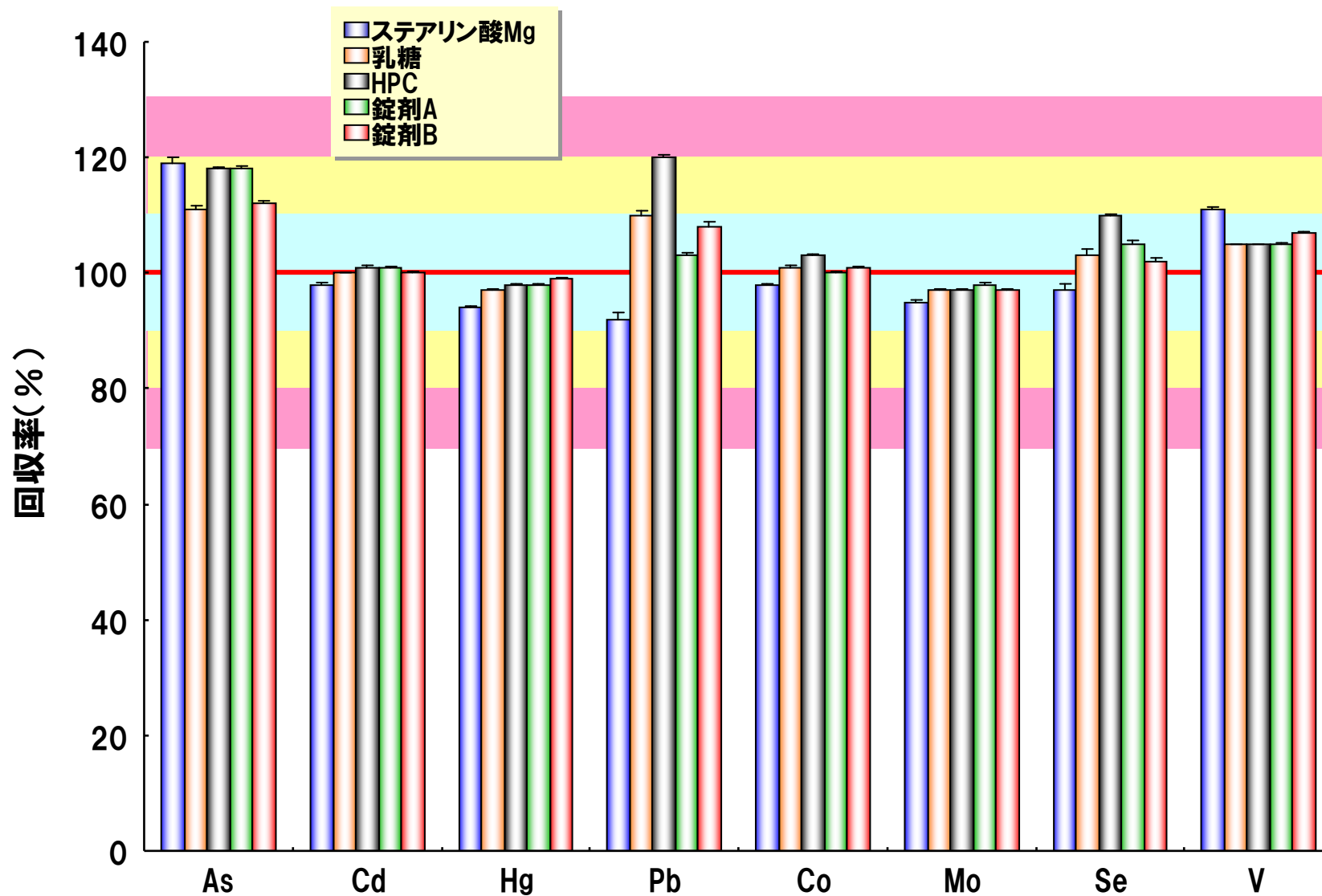
全ての試料について、  
DRCモードで低値

分子イオン干渉が  
疑われる

# 高分解能型ICP-MSによる $^{51}\text{V}$ のマスペクトル



# Class 1, 2A元素の添加回収率(ICP-AES)



# 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例

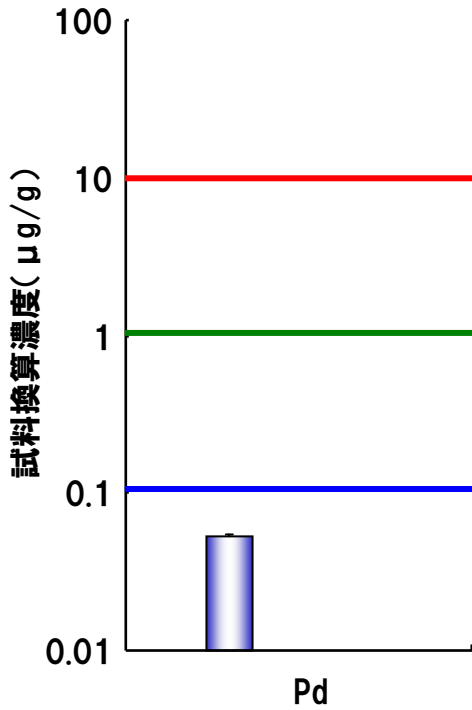
## Class 2B



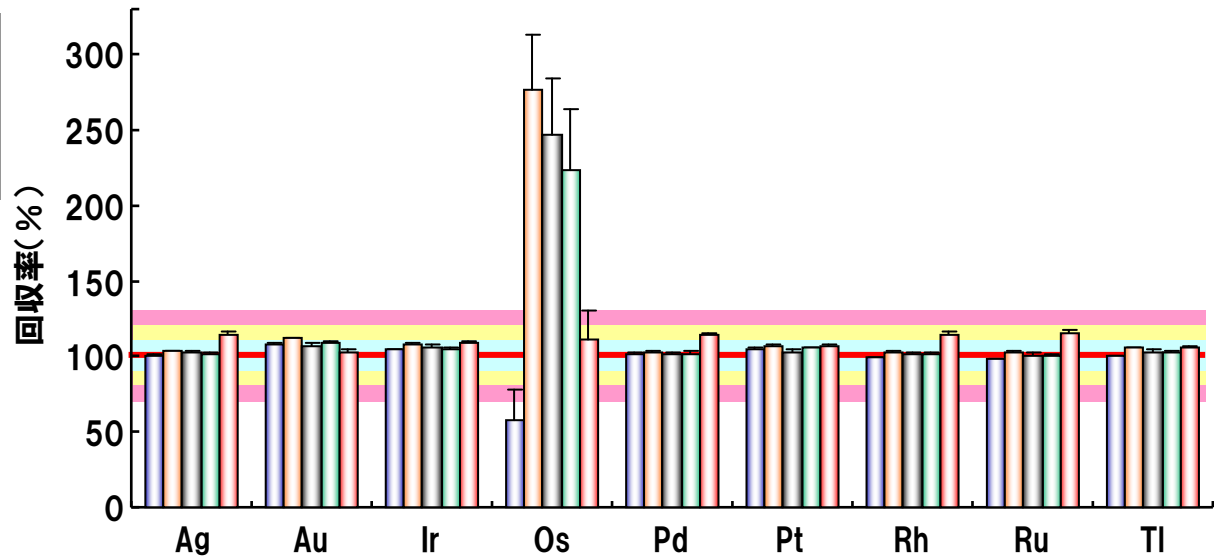


# Class 2B

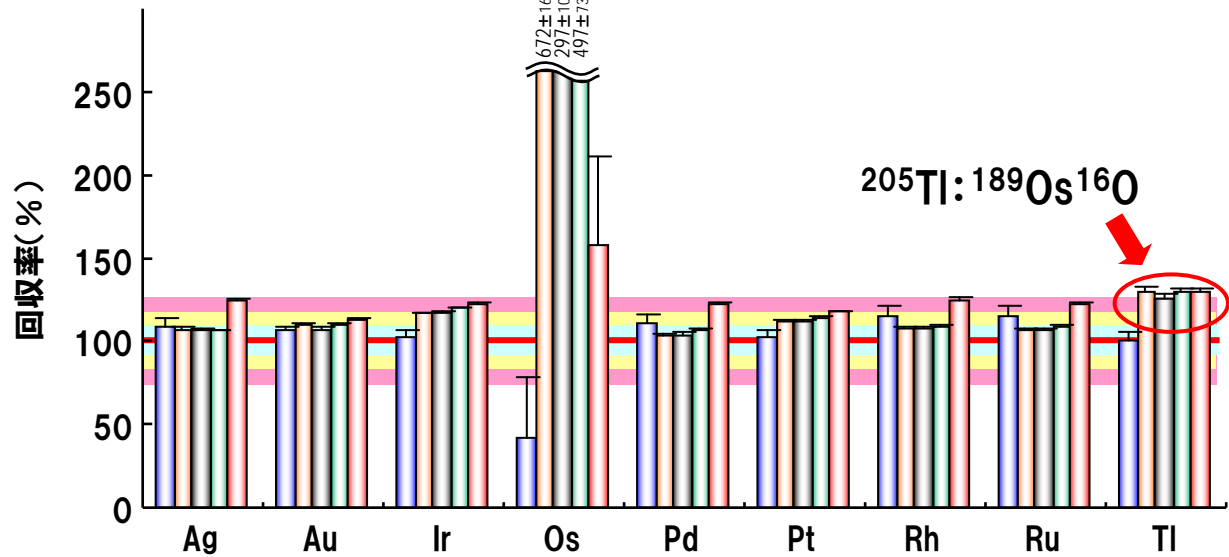
- 許容濃度(経口)    ■ ステアリン酸Mg
- 許容濃度(注射)   ■ 乳糖
- 許容濃度(吸入)   ■ HPC
- 錠剤A
- 錠剤B



**Class 2B元素の  
定量結果**  
(Pd以外は定量下限未満)

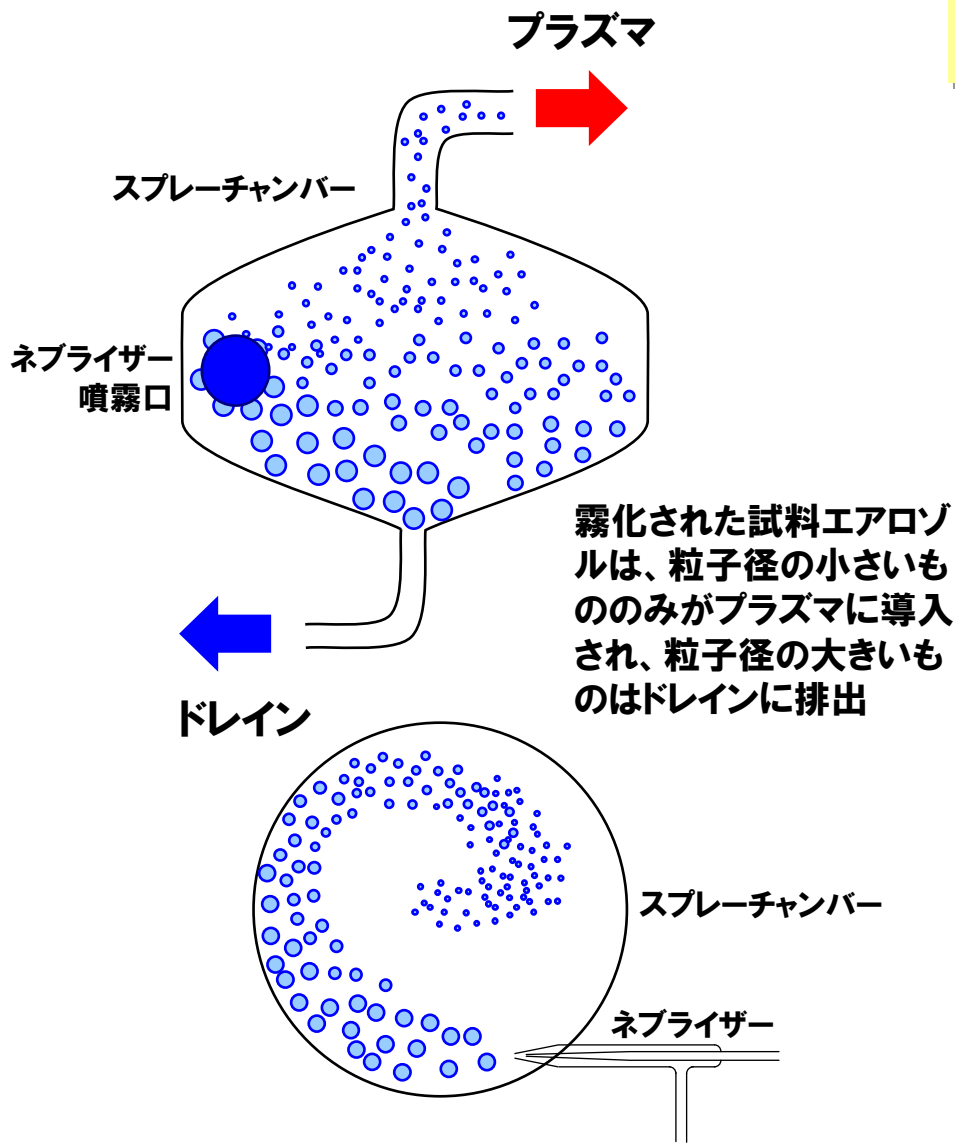


**回収(低濃度)の分析結果**

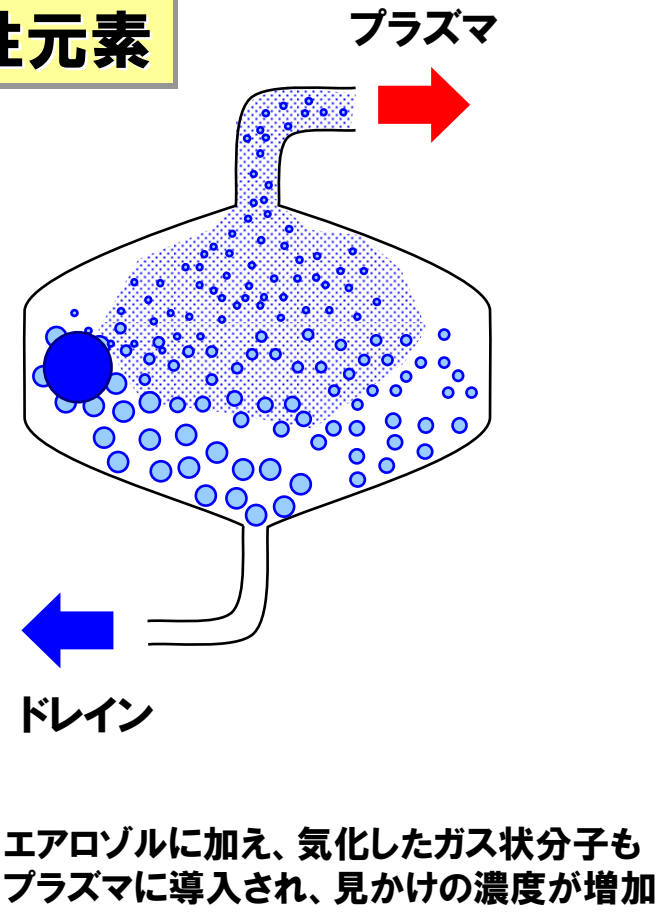


**回収(高濃度)の分析結果** nter, Inc.

# 揮発性元素における添加回収率異常



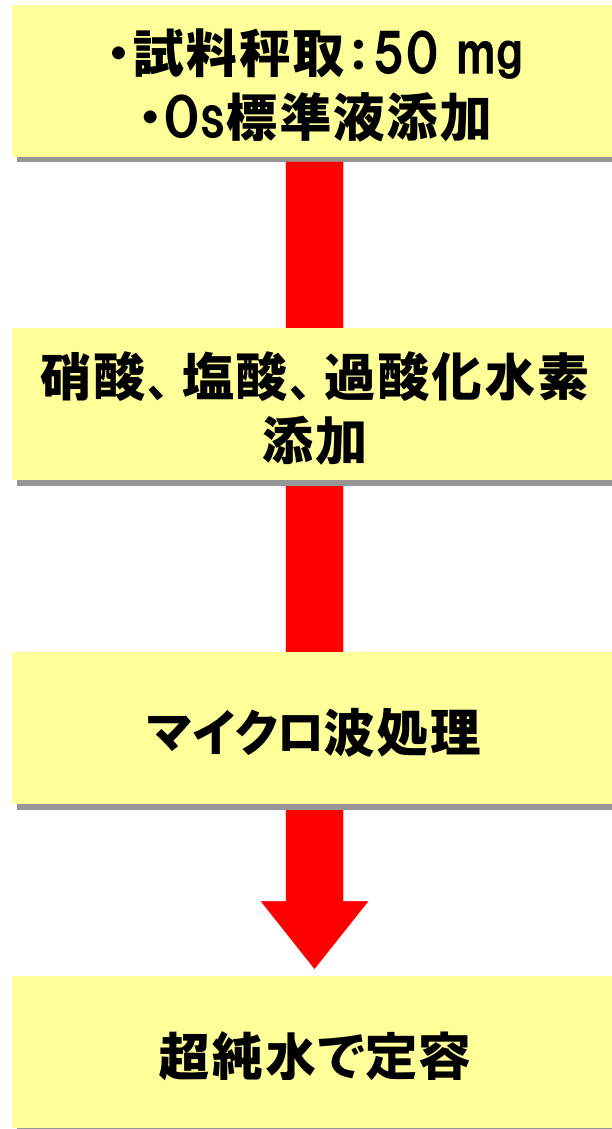
## 揮発性元素



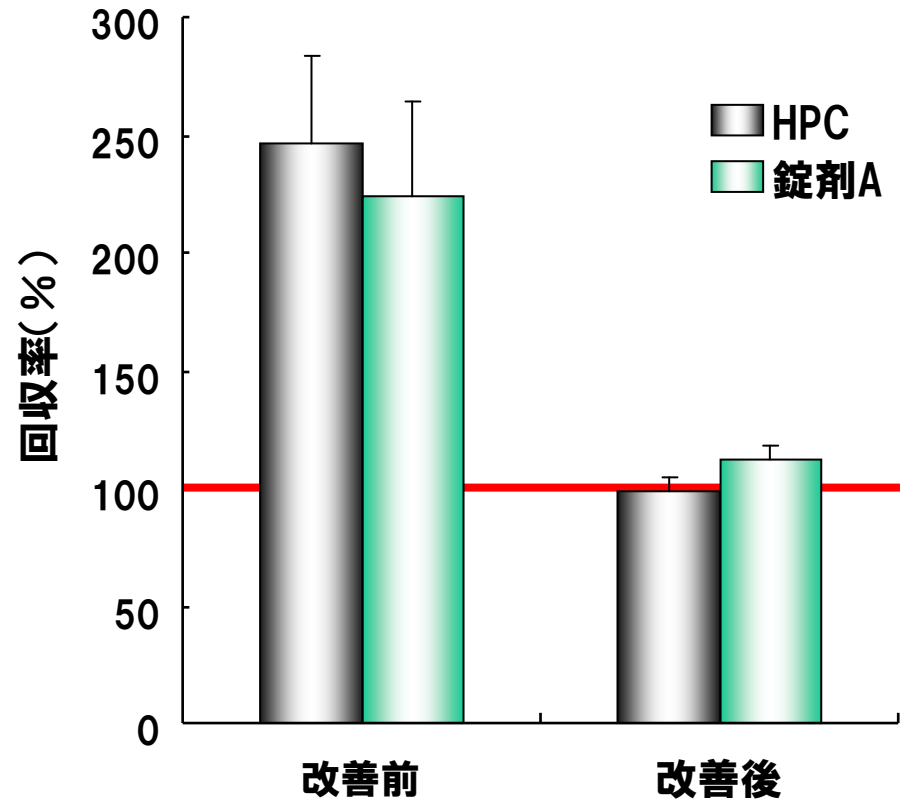
OsはHNO<sub>3</sub>処理により揮発性の化合物形態へ変化していると推測される



# Osの添加回収試験

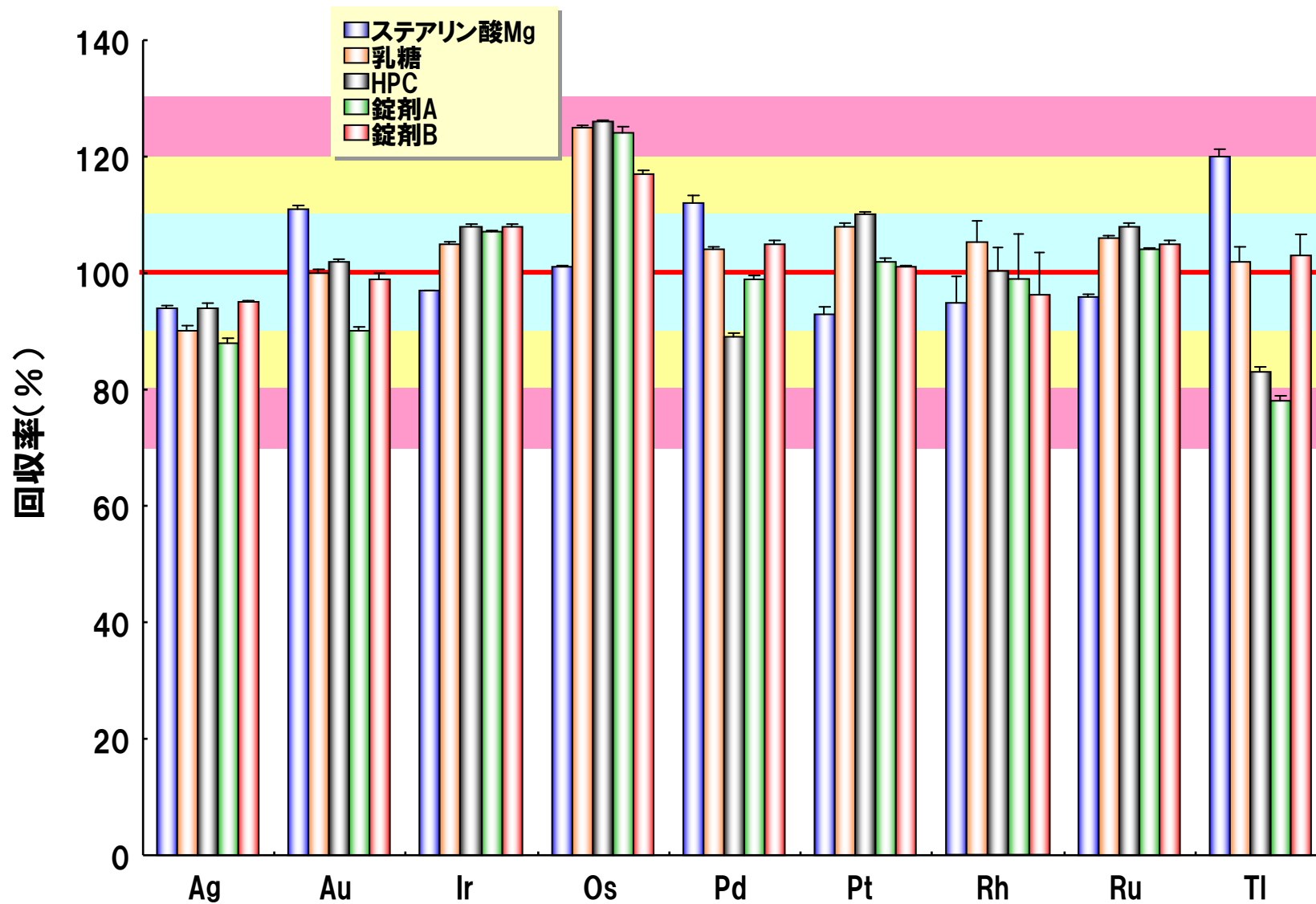


## Osの添加回収率

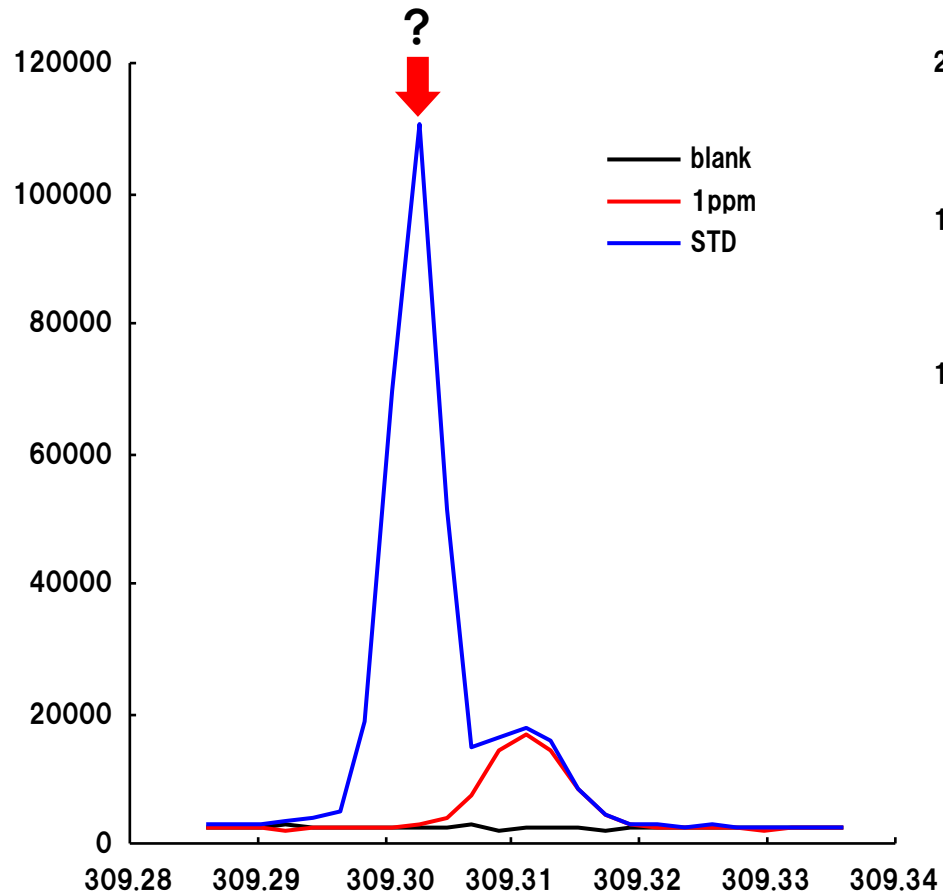


前処理において、硝酸に加えて塩酸及び過酸化水素を追加することで、回収率が改善した。

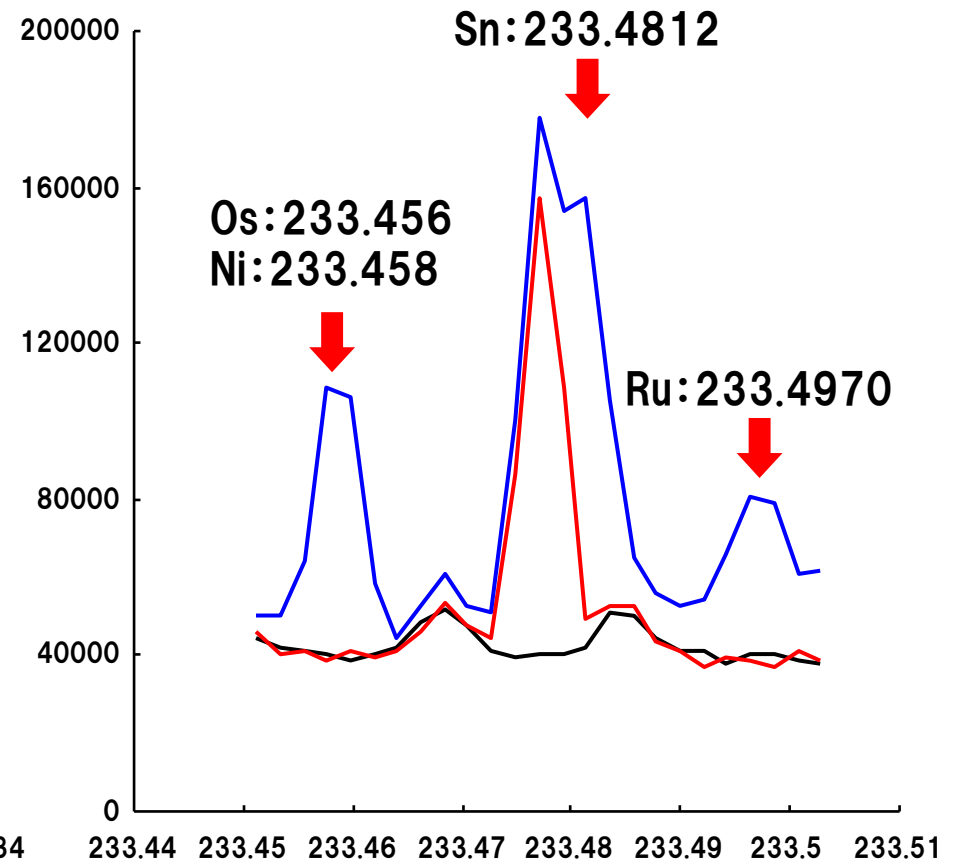
# Class 2B元素の添加回収率(ICP-AES)



# 標準溶液のICP-AESスペクトル



V:309.311 (nm)



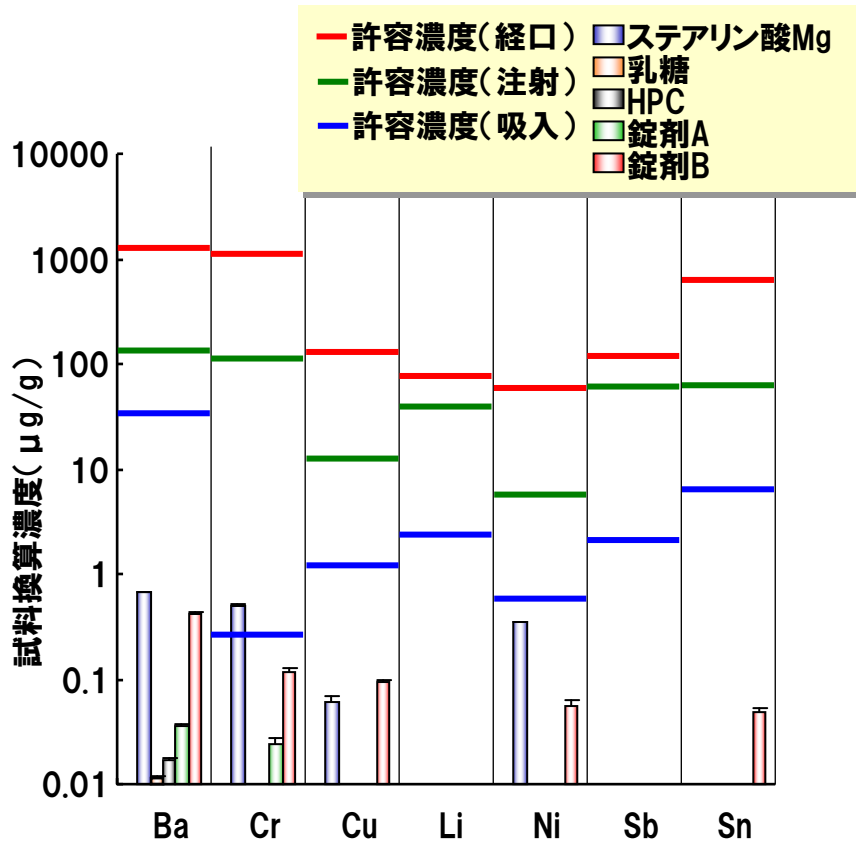
Rh:233.477 (nm)

# 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例

## Class 3



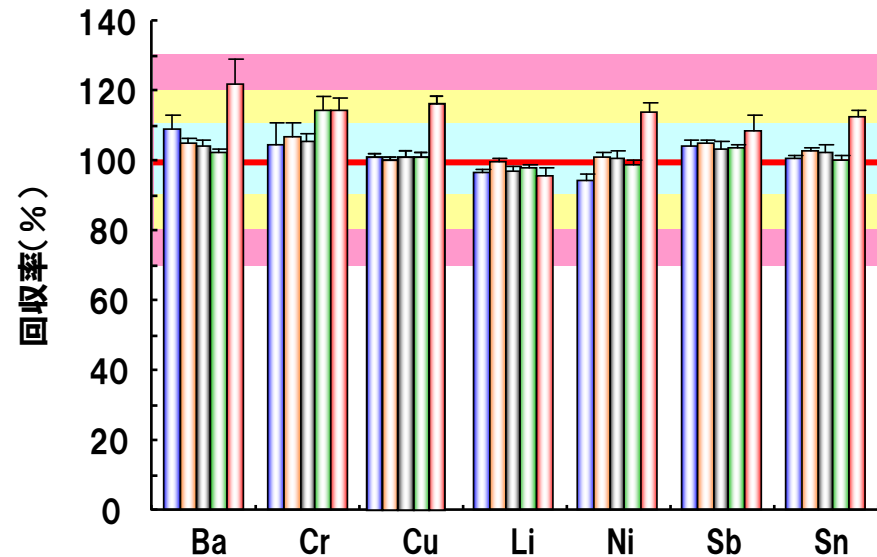
# Class 3



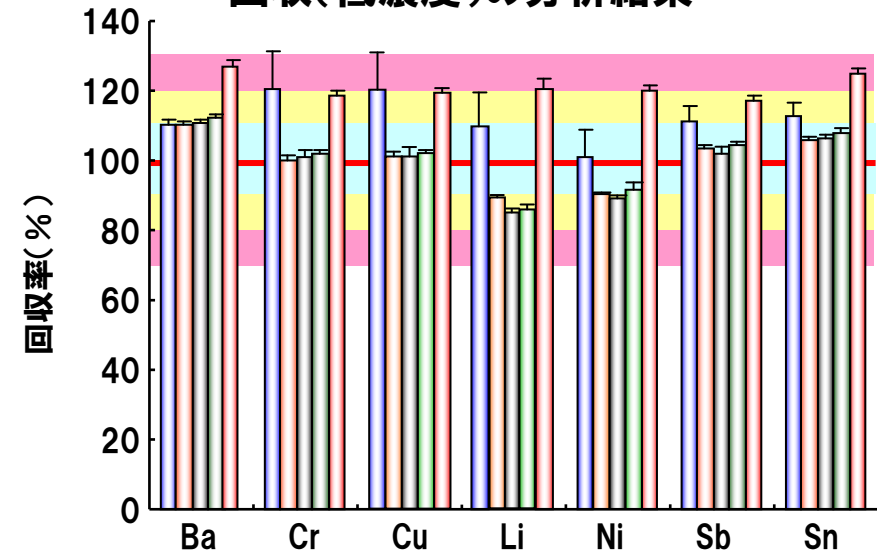
## Class 3元素の定量結果

**Cr**はDRCモードにて定量した。  
(DRCモード:ステアリン酸Mg、HPC)

**Cu**は試料により測定質量数を選択した。  
(錠剤Aのみ<sup>65</sup>Cu、その他は<sup>63</sup>Cu)



回収(低濃度)の分析結果

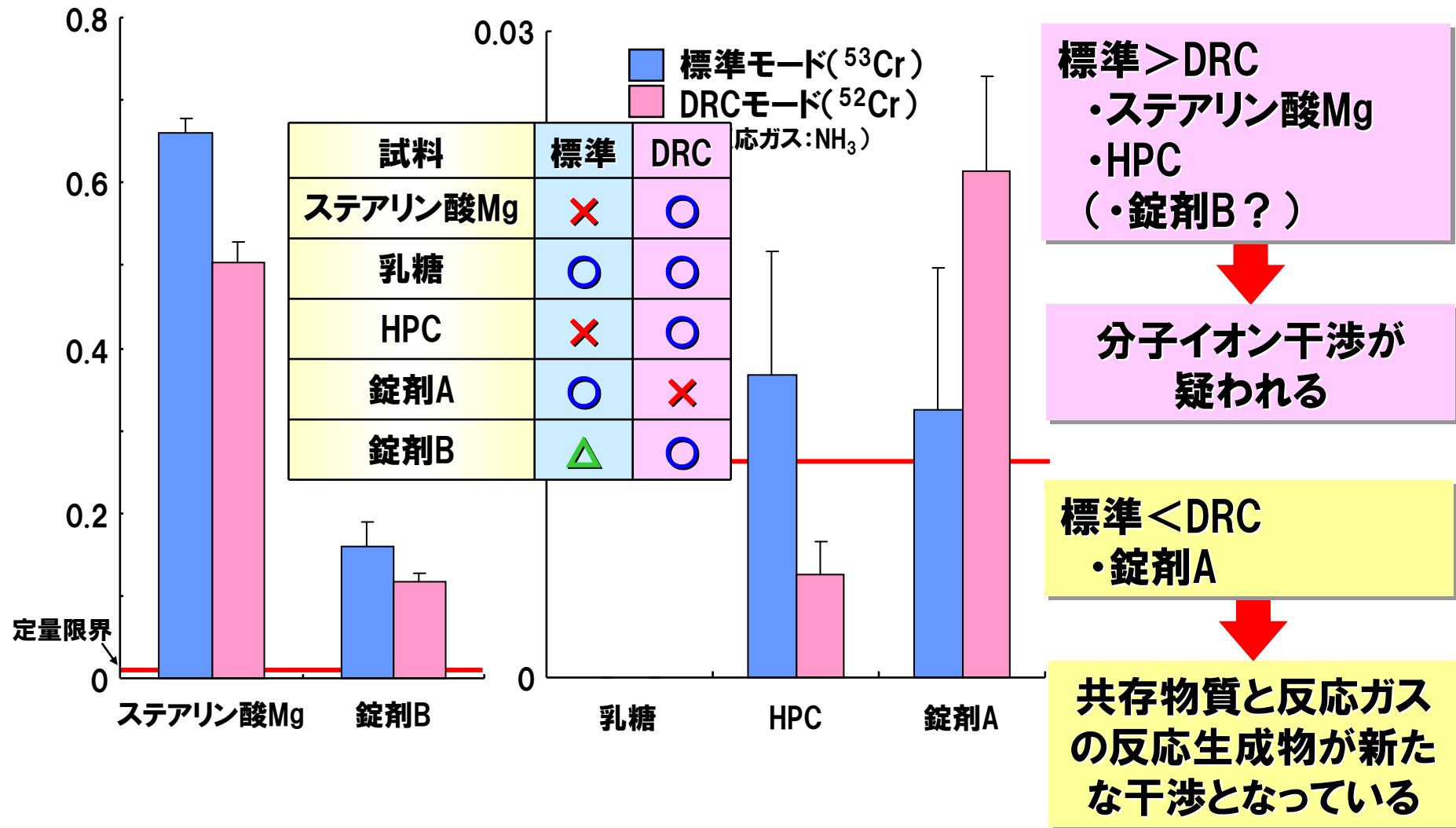


回収(高濃度)の分析結果



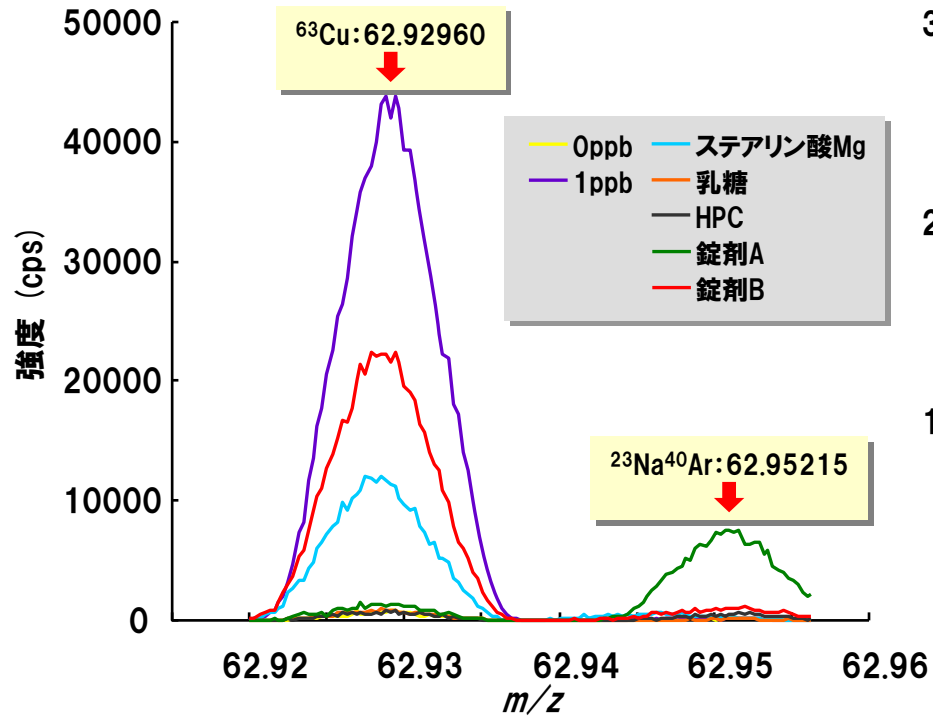
Toray Research Center, Inc.

# 反応ガスの有無によるCrの定量結果の違い

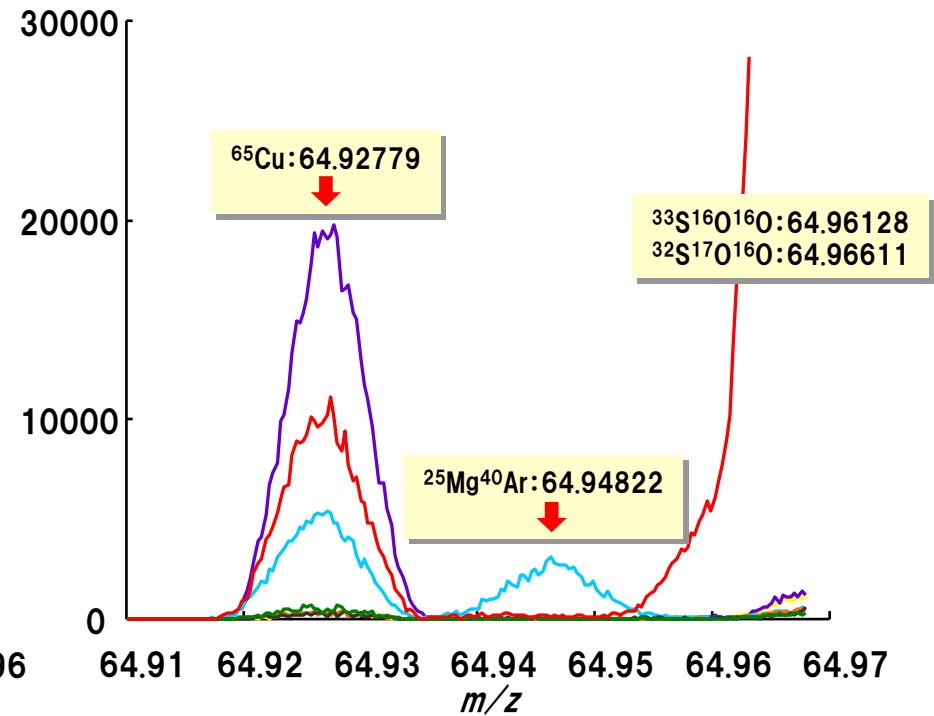




# 高分解能型ICP-MSによるCuのマスペクトル



$^{63}\text{Cu}$ のICP-SFMSスペクトル

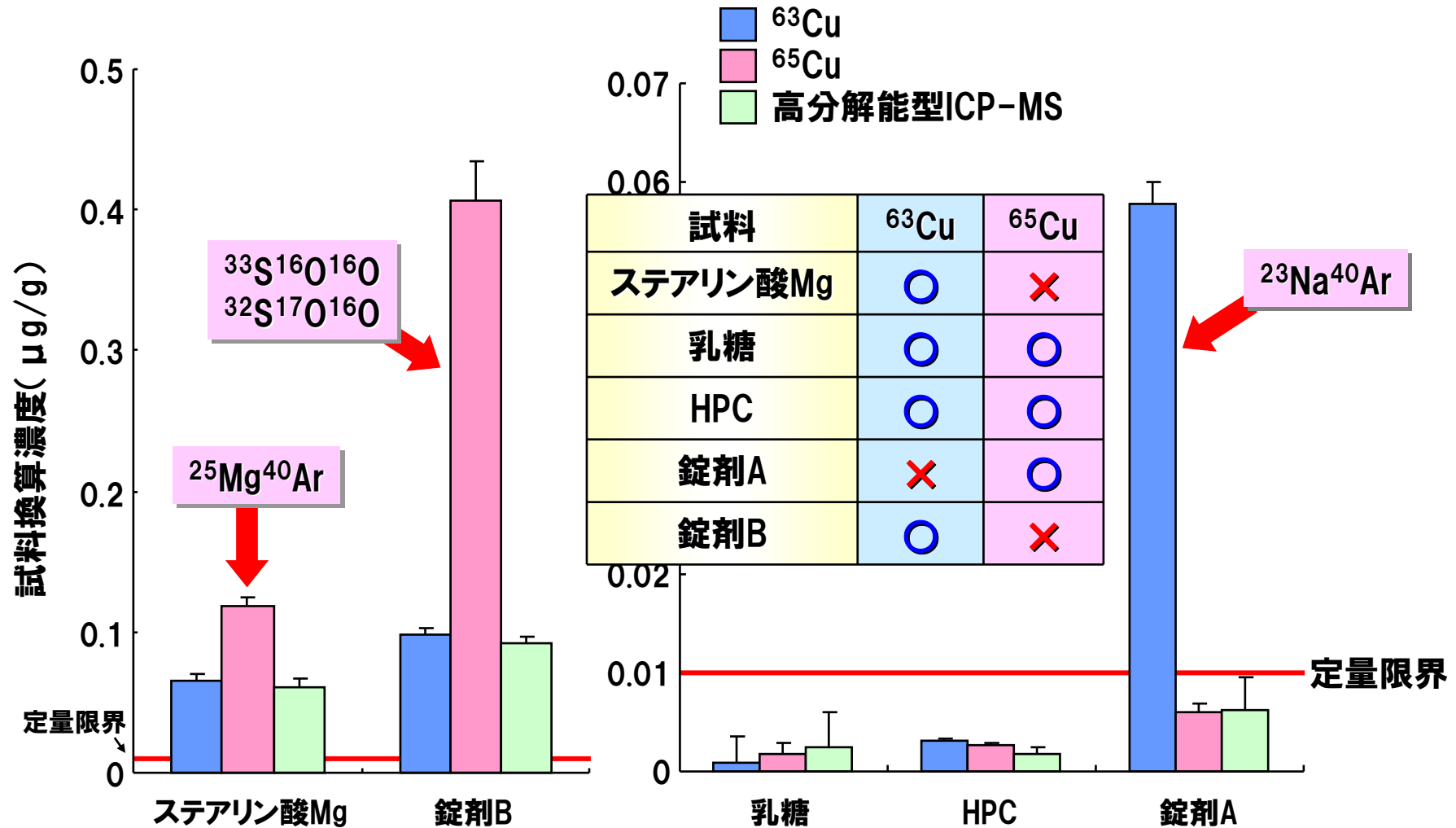


$^{65}\text{Cu}$ のICP-SFMSスペクトル

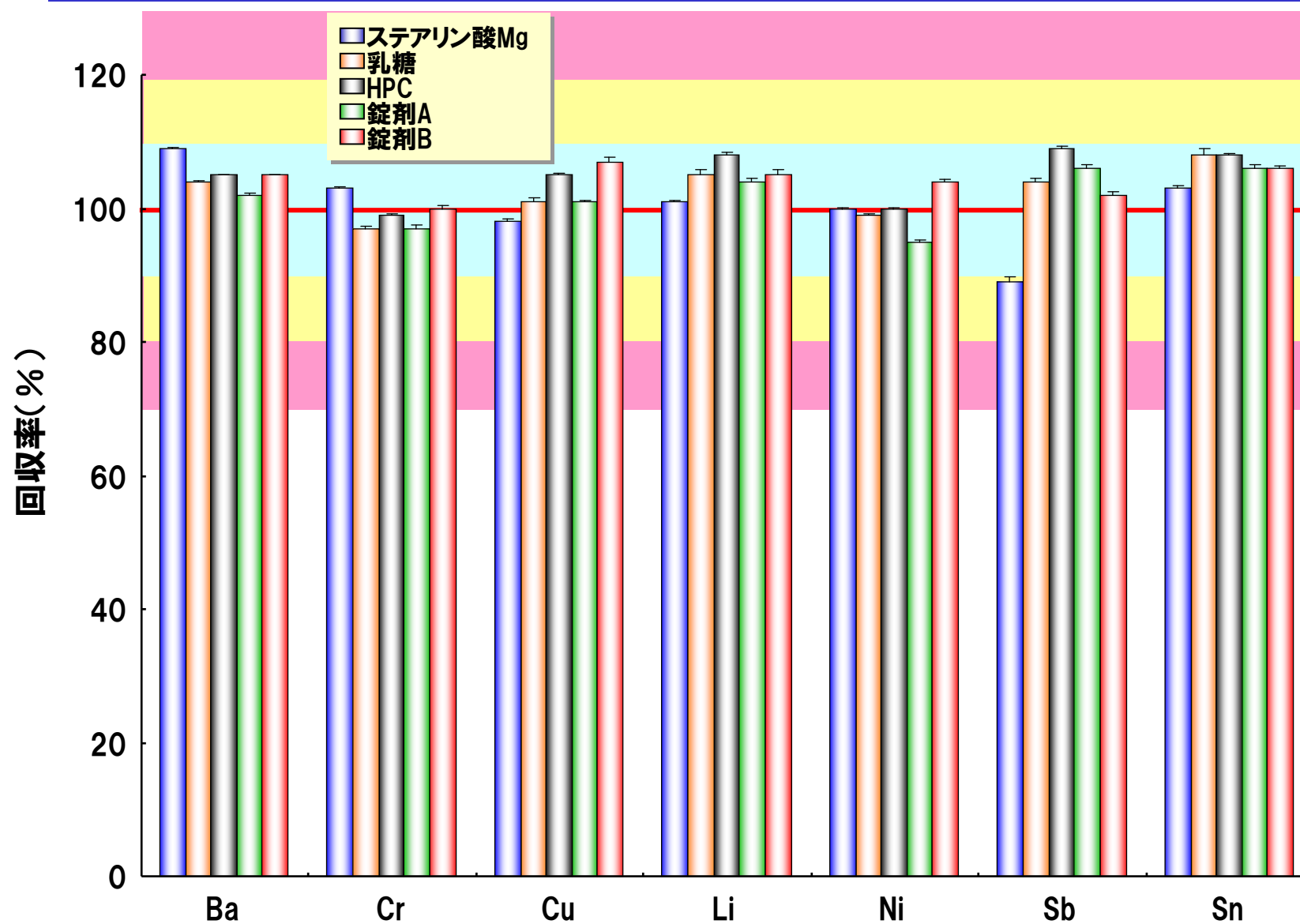
錠剤Aにおいて $^{23}\text{Na}^{40}\text{Ar}$ のピークが認められた

ステアリン酸Mgにおいて $^{25}\text{Mg}^{40}\text{Ar}$ のピークが、錠剤Bにおいて $\text{SO}_2$ のピーク認められた

# 63Cuと65Cuにおける干渉イオン



# Class 3元素の添加回収率(ICP-AES)

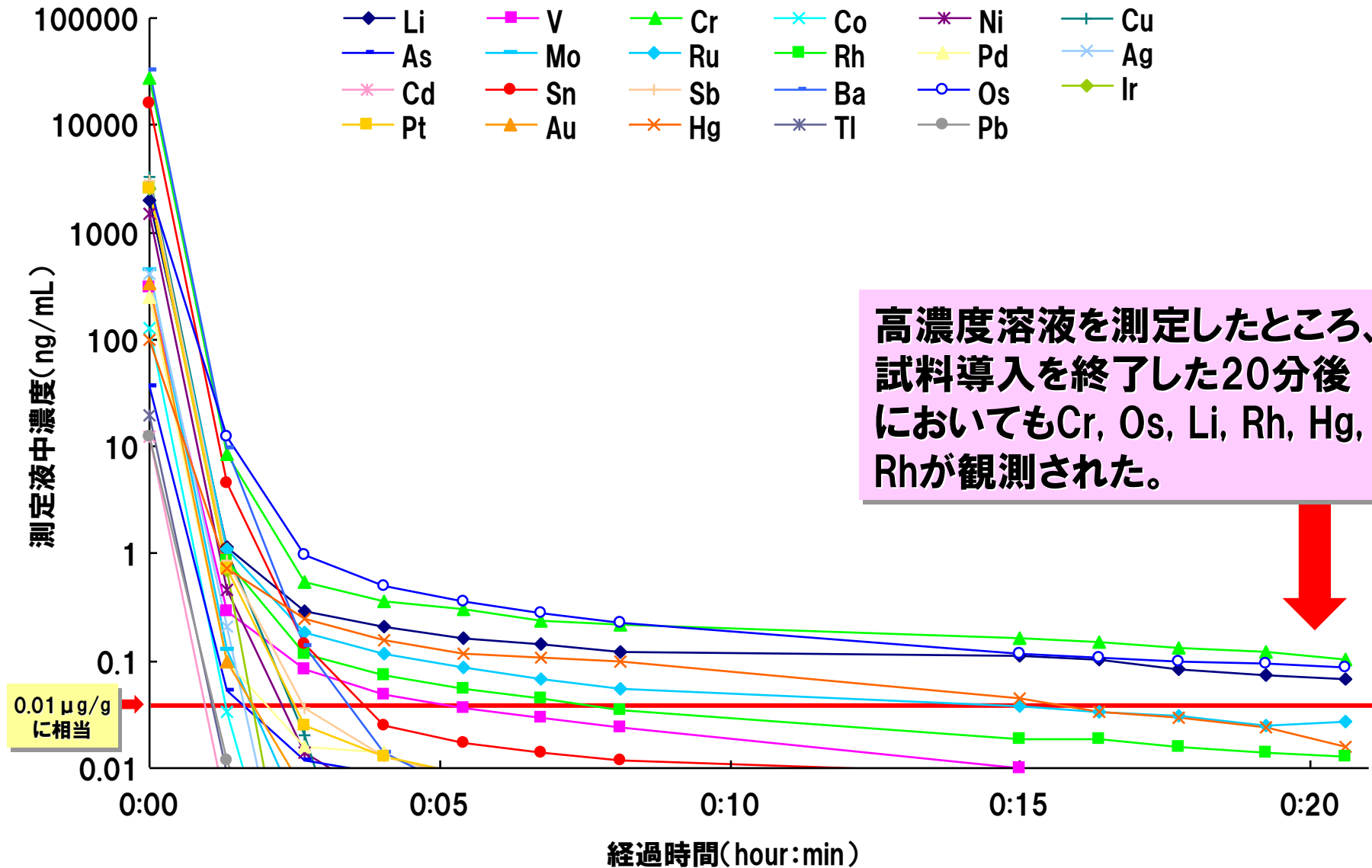


# 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例

## キャリアオーバーテスト



# 回収(高濃度)測定時のキャリーオーバーテスト



# 目次

- ① 会社紹介
- ② 無機元素分析の流れと各手法の特徴
- ③ 添加剤及び医薬品中の無機元素分析例
- ④ **まとめ**

## まとめ-1

- 硝酸のみでマイクロ波試料前処理法を実施したところ、Osを除く全ての元素について一斉分析が可能であった。
- Osは硝酸処理により揮発性の化合物形となることが推測された。硝酸に加えて、塩酸及び過酸化水素を用いることで測定できる可能性が示唆された。
- ICP-AESによる定量下限は1  $\mu\text{g/g}$ 前後であった。本定量下限は、元素や投与形態によっては、許容限度値を満たさなかった。
- ICP-MSによる定量下限は0.01  $\mu\text{g/g}$ 以下で、全ての元素及び投与形態において十分な感度をもって測定が可能であった。

## まとめ-2

- ICP-MSによる測定においては、分子イオンの干渉を受けるため、適切な質量数または測定モードを選択する必要がある。
- 添加回収試験において、高濃度の添加よりも低濃度の添加の方が精度よく測定できた。
- ICP-MSによる測定において、高い元素濃度となる溶液を導入した後は、キャリーオーバーの影響を考慮する必要がある。



## 最後に(TRCの強み)

- 前処理に関する豊富なノウハウを保有している。
- ICP-MSやICP-AESをはじめ、用途に応じて使い分けのできる測定機器を複数所有している。
- クリーンな前処理環境(クラス100)で、信頼性の高いデータを提供している。
- 「信頼性の基準」対応の試験も受託可能。
- 社外機関との共同研究を推進して技術向上を図っている。

### 学会発表

- ・2008.9 第57回 日本分析化学会
- ・2009.3 第74回 日本循環器学会
- ・2009.3 第58回 日本分析化学会
- ・2010.3 第78回 プラズマ分光分析研究会
- ・2010.6 9<sup>th</sup> International Symposium on Selenium in Biology and Medicine
- ・2010.7 第21回 日本微量元素学会
- ・2010.7 第20回 LECラット研究会
- ・2010.9 第50回 日本臨床化学会
- ・2011.4 2011 American Control Conference
- ・2011.5 International Congress on Analytical Science 2011
- ・2011.6 第56回 日本透析医学会
- ・2011.9 第60回 日本分析化学会

### TRC医薬ポスターセッション(医薬・生体試料中の無機元素分析関連)

- ・2009.7 東京コンファレンスセンター品川(東京都港区)
- ・2012.6 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- ・2013.6 千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市)、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

