

Analýza kovových nečistot (ICP-OES, ICP-MS, příprava vzorků)

Jan Marek
PS atomová spektrometrie

Analýza kovových nečistot

ICH Q3D

pokyn vydaný Mezinárodní radou pro harmonizaci technických požadavků na registraci léčiv pro humánní použití (od r. 2015 pro nová léčiva, plně platný od 1/2018 pro vše)

ICH Q3D(R2) – nejnovější revize, která aktualizovala limity pro některé prvky a rozšířila výklad o limity pro absorpci kovů pokožkou (Ni, Co)

(konečná verze schválena v **lednu 2022**, s implementací ve státech během roku 2022–2023).

Cílem pokynu Q3D je:

zajistit bezpečnost léčiv tím, že definuje limity pro **kovové nečistoty** v léčivých přípravcích, a stanoví přístupy k **hodnocení rizik a ke kontrole těchto nečistot**.

Kovy mohou pocházet z různých zdrojů jako jsou **suroviny, výrobní zařízení, katalyzátory, nebo obalové materiály...**

Definované limity pro 24 kovových prvků, podle jejich toxicity a cesty podání

Rozdělení kovů do tříd:

1. **Třída 1** – Vysoce toxické
2. **Třída 2A a 2B** – Potenciálně toxické
3. **Třída 3** – Nízká toxicita

PDE (Permitted Daily Exposure) – stanovené maximální denní dávky kovů, které mohou být považovány za bezpečné pro pacienta.

Přístup založený na hodnocení rizik – výrobci léčiv nemusí testovat každý produkt, pokud prokážou, že riziko kovových nečistot je nízké na základě původu, procesu a kontrolních opatření.

Implementace doporučení ICH Q3D do světových lékopisů

USP <232> (Limits for Elemental Impurities)

USP <233> (Procedures for Elemental Impurities Testing)

EP 2.4.20 "Determination of Elemental Impurities,,

JP18 2.66 "Elemental Impurities – Procedures,,

Čína, Indie, ...

Povolené denní dávky (PDE) podle ICH Q3D a USP <232>

Element	Oral PDE (µg/day)	Parenteral PDE (µg/day)	Inhalational PDE (µg/day)
ICH/USP Class 1			
Cd – Cadmium	5	2	2
Pb – Lead	5	5	5
As – Arsenic (inorganic)	15	15	2
Hg – Mercury (inorganic)	30	3	1

Element	Oral PDE (µg/day)	Parenteral PDE (µg/day)	Inhalational PDE (µg/day)
ICH/USP Class 2A			
Co – Cobalt	50	5	3
V – Vanadium	100	10	1
Ni – Nickel	200	20	6

Element	Oral PDE (µg/day)	Parenteral PDE (µg/day)	Inhalational PDE (µg/day)
ICH/USP Class 2B			
Tl – Thallium	8	8	8
Au – Gold	300	300	3
Pd – Palladium	100	10	1
Ir – Iridium	100	10	1
Os – Osmium	100	10	1
Rh – Rhodium	100	10	1
Ru – Ruthenium	100	10	1
Se – Selenium	150	80	130
Ag – Silver	150	15	7
Pt – Platinum	100	10	1

Element	Oral PDE (µg/day)	Parenteral PDE (µg/day)	Inhalational PDE (µg/day)
ICH/USP Class 3			
Li – Lithium	550	250	25
Sb – Antimony	1200	90	20
Ba – Barium	1400	700	300
Mo – Molybdenum	3000	1500	10
Cu – Copper	3000	300	30
Sn – Tin	6000	600	60
Cr – Chromium	11000	1100	3



Doporučené techniky pro stanovení kovových nečistot dle ICH Q3D

(Ph. Eur. 2.4.20, USP 233,...)

Analýza

ICP-MS – hmotností spektrometrie s ionizací v indukčně buzeném plazmatu

ICP-OES – optická emisní spektrometrie s atomizací v indukčně buzeném plazmatu

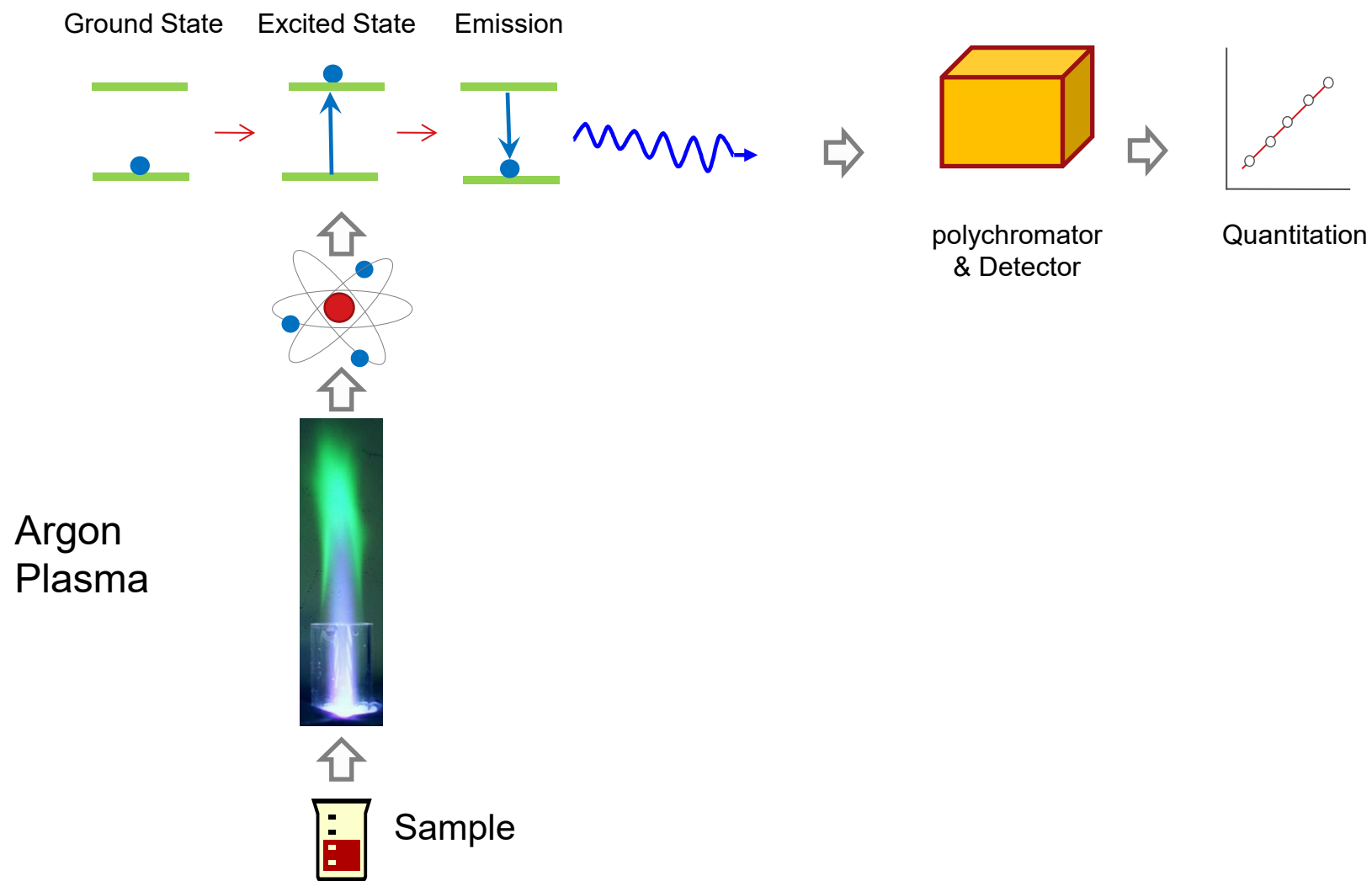
AAS/AES – atomová absorpční / emisní spektrometrie

XRF – rentgenová fluorescenční spektrometrie

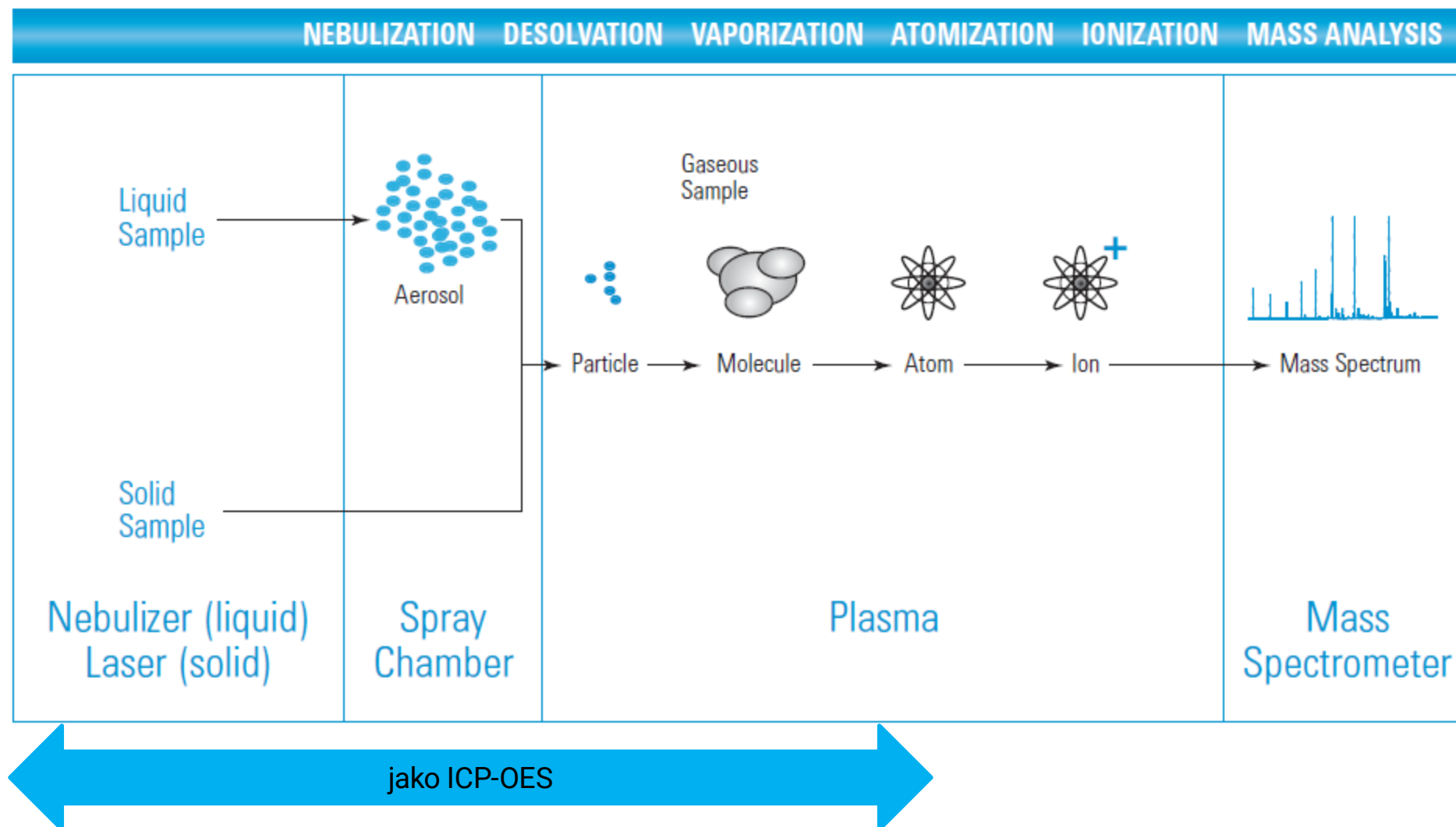
Příprava vzorků

Uzavřené rozklady – vysokotlaké mikrovlně asistované mikrovlnné rozklady

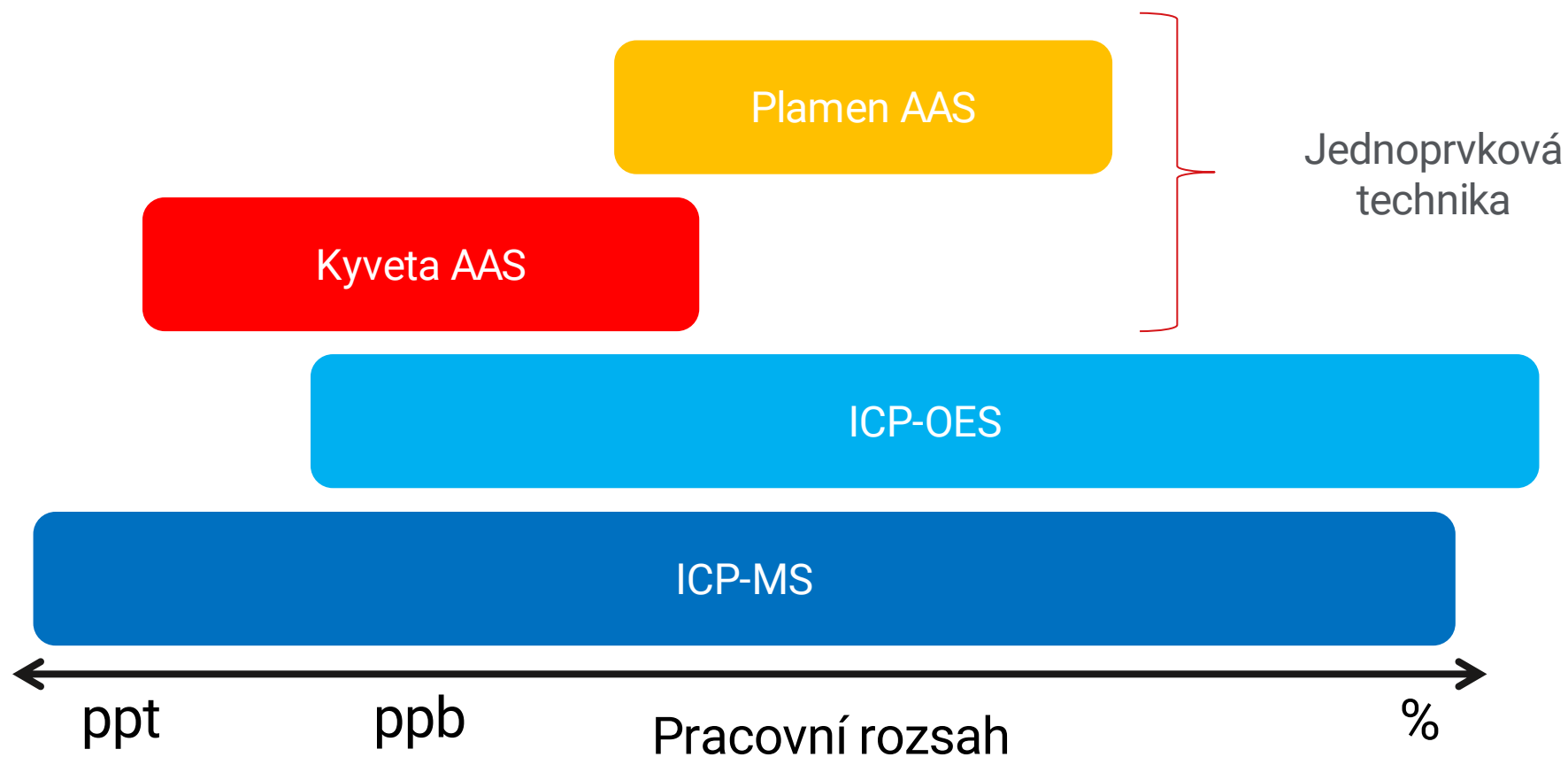
ICP-OES princip



ICP-MS princip



Pracovní rozsahy



ICP-OES



ICP-OES



5800 VDV

5900 SVDV

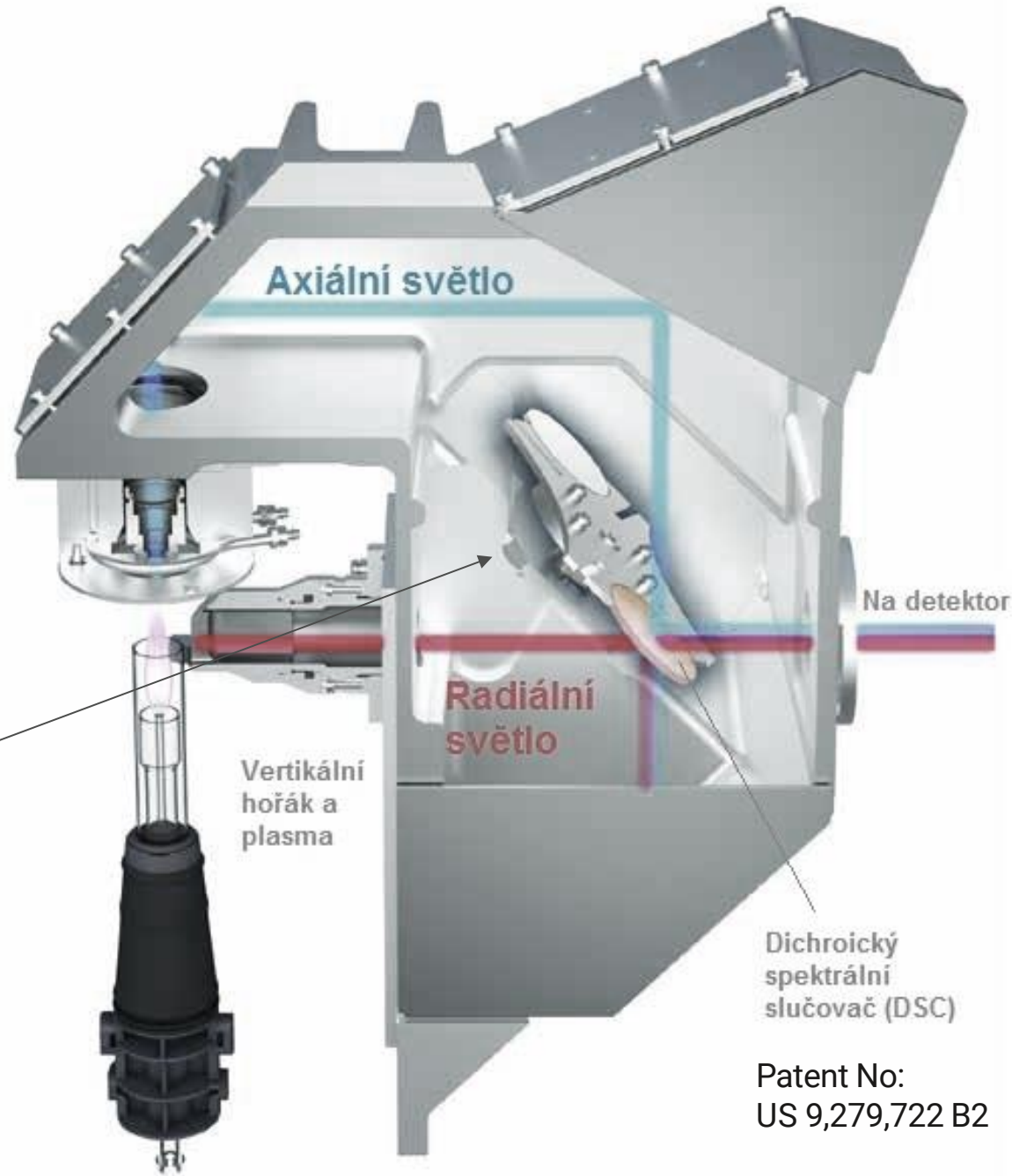
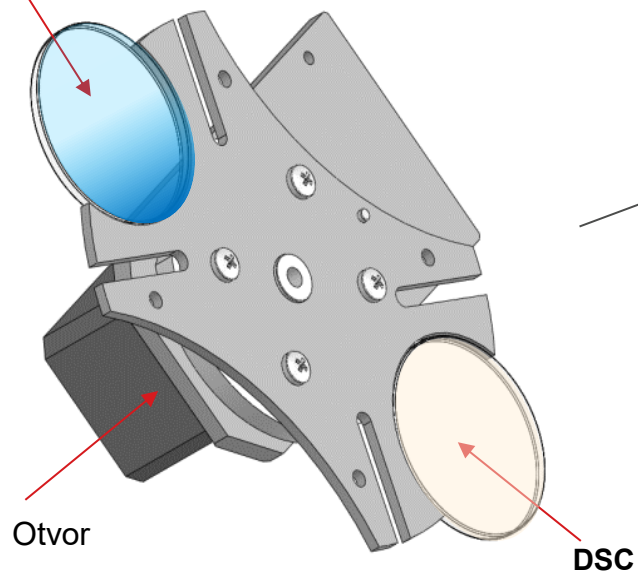
5800

**Vertikální
Dual
View**

5900

**Synchronní
Vertikální
Dual
View**

Zrcadlo



Patent No:
US 9,279,722 B2

ICP-MS



7850 ICP-MS



7900 ICP-MS



8900 ICP-MS-MS

← Běžné rutinní aplikace

Náročnější aplikace, citlivost, rozlišení →

ROBUSTNOST CITLIVOST INTERFERENCE

8900 QQQ



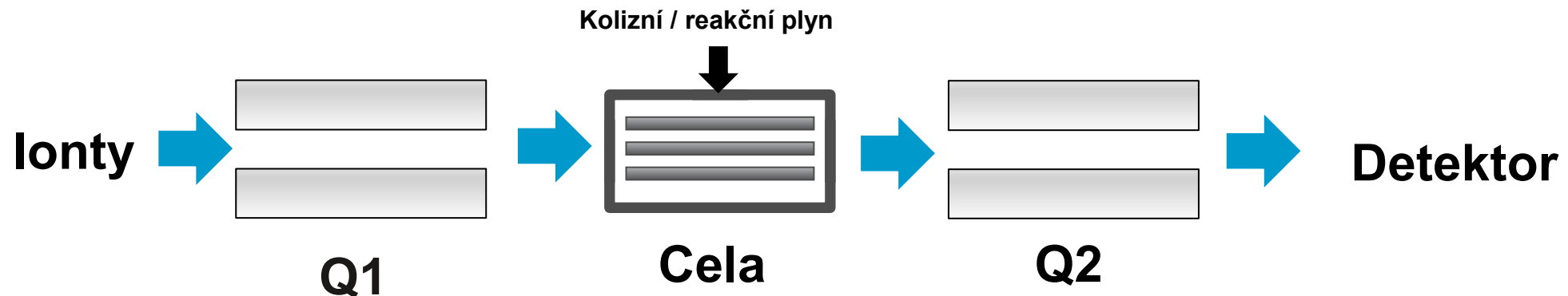
Náročné aplikace, kdy nestačí SQ ICP-MS

Potřeba extrémně nízké detekční limity

- ultra stopové kontaminanty
- vysoce čisté materiály
- nejmenší nanočástice

Odstranění

- isobarických interferencí
- dvojitě nabitých interferencí
- překryvů sousedních hmot
- intenzivních polyatomických interferencí



8900 QQQ



Díky citlivosti 1 Gcps/ppm a abundance sensitivity 10^{-14}

^{55}Mn vedle ^{56}Fe v krvi (tailing Fe)

Velmi nízké koncentrace P, S, Si, Cl, F

^{46}Ti jako $^{48}\text{TiNH}(\text{NH}_3)_3^+$ bez překryvu ^{46}Ca

^{46}Ti jako $^{64}\text{TiO}_2$ bez překryvu ^{46}Ni , ^{46}Cu , ^{46}Zn

^{11}B v organice (tailing ^{12}C)

Kvantifikace jednotlivé REE ($^{150}\text{Ne}^{++}$, $^{150}\text{Gd}^{++}$, $^{156}\text{Sm}^{++}$, $^{156}\text{Dy}^{++}$ vedle $^{78}\text{As}^+$, $^{78}\text{Se}^+$)

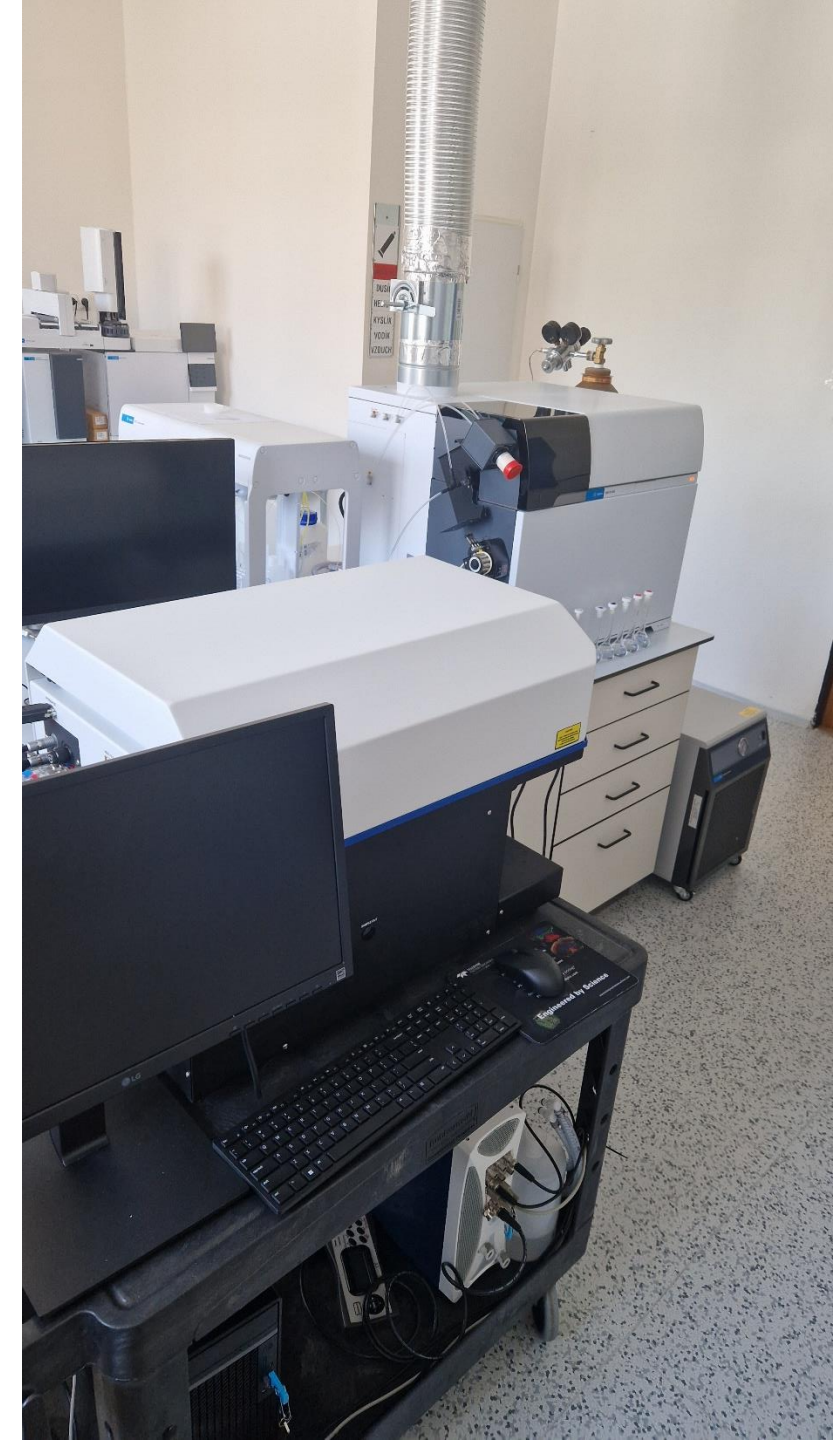
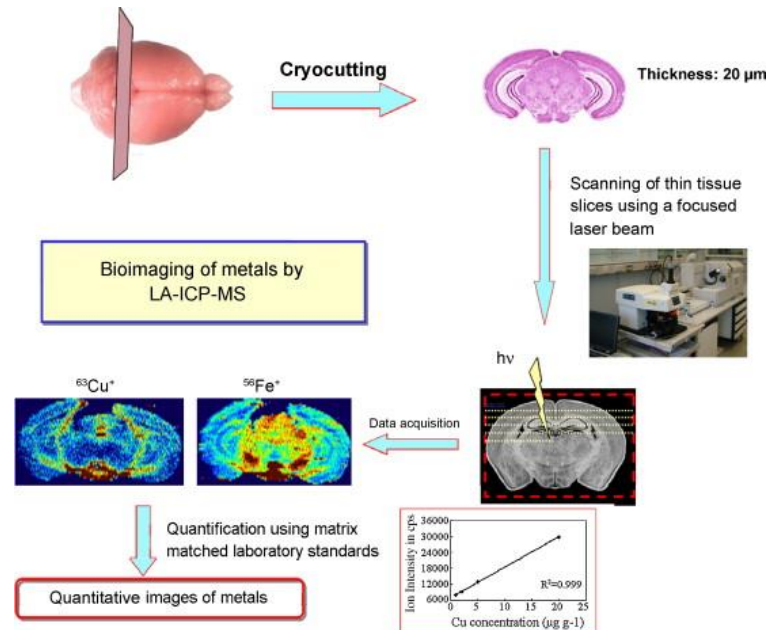
Isotopové poměry např. ^{87}Rb na ^{87}Sr , ^{176}Lu na ^{176}Hf

Další pokročilé možnosti techniky ICP-MS

Speciační analýza ve spojení s kapalinovou chromatografií (alt. GC, IC, či elektroforézou) pro rozlišení jednotlivých ox. stavů a iontových forem (Hg elementární/organická/anorganická, Cr III vs. Cr VI, As III, As V)

Analýza nanočástic metodou single nanoparticle (stanovení velikosti, koncentrace a složení jednotlivých nanočástic v kapalinách)

Spojení s laserovou ablací pro analýzy kovů v pevné matici a mapování kovů ve strukturách (kupř. bioimaging tkání)



TOF-ICP-MS NU Instruments

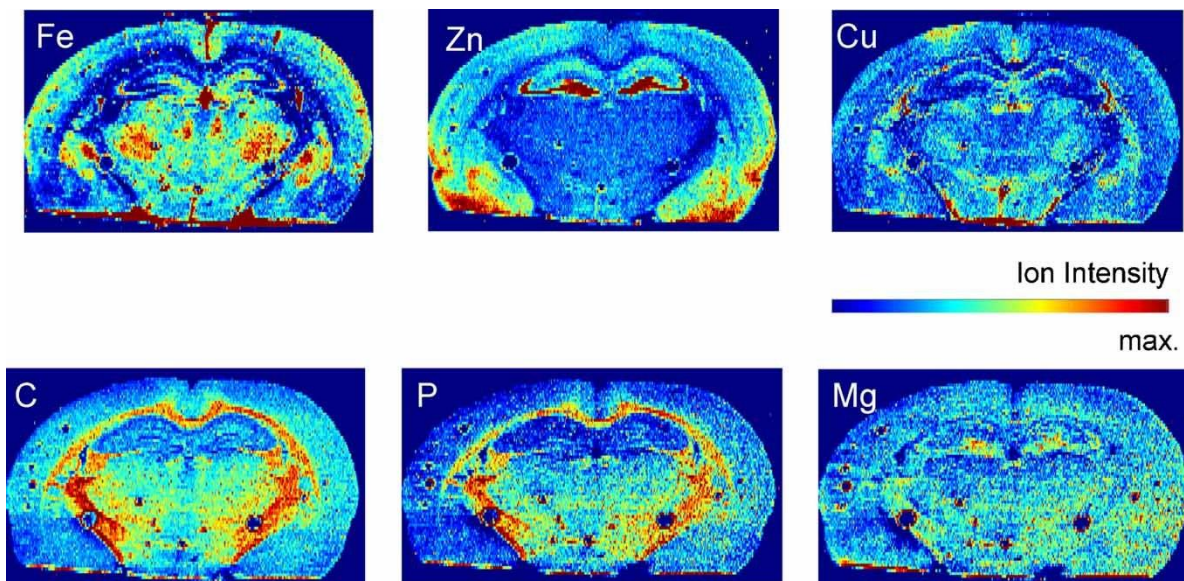


Simultánní detekce všech prvků ve vzorku s vysokým časovým rozlišením (Q ICP MS analyzuje sekvenčně)

Velmi rychlá a komplexní analýza nanočástic (schopnost detekce všech izotopů současně)

- stanovení kovových nanočástic v léčivech nebo pomocných látkách
- studium osudu a chování nanočástic v životním prostředí nebo biologických matricích
- detekce nanočástic (např. stříbra) v obalech
- analýza TiO_2 nebo ZnO nanočástic

Spojení s laserovou ablací pro analýzy kovů v pevné matici a mapování kovů ve strukturách (kupř. bioimaging tkání)



OES nebo MS?

Typ vzorku/léková forma
(nižší limity platí pro léčiva určená k inhalaci/injekci)

Množství dostupného vzorku a použitá příprava/ředění vzorku
(větší ředění = potřeba nižších DL ICP-MS)

Počet vzorků za den
(OES zpracovává velmi vysoké množství vzorků > 1000/den)

Pokročilé aplikace
(speciace, LA, nanočástice)

Rozpočet





ICP-OES

Hlavně léky pro orální užití, kde jsou limity PDE vyšší

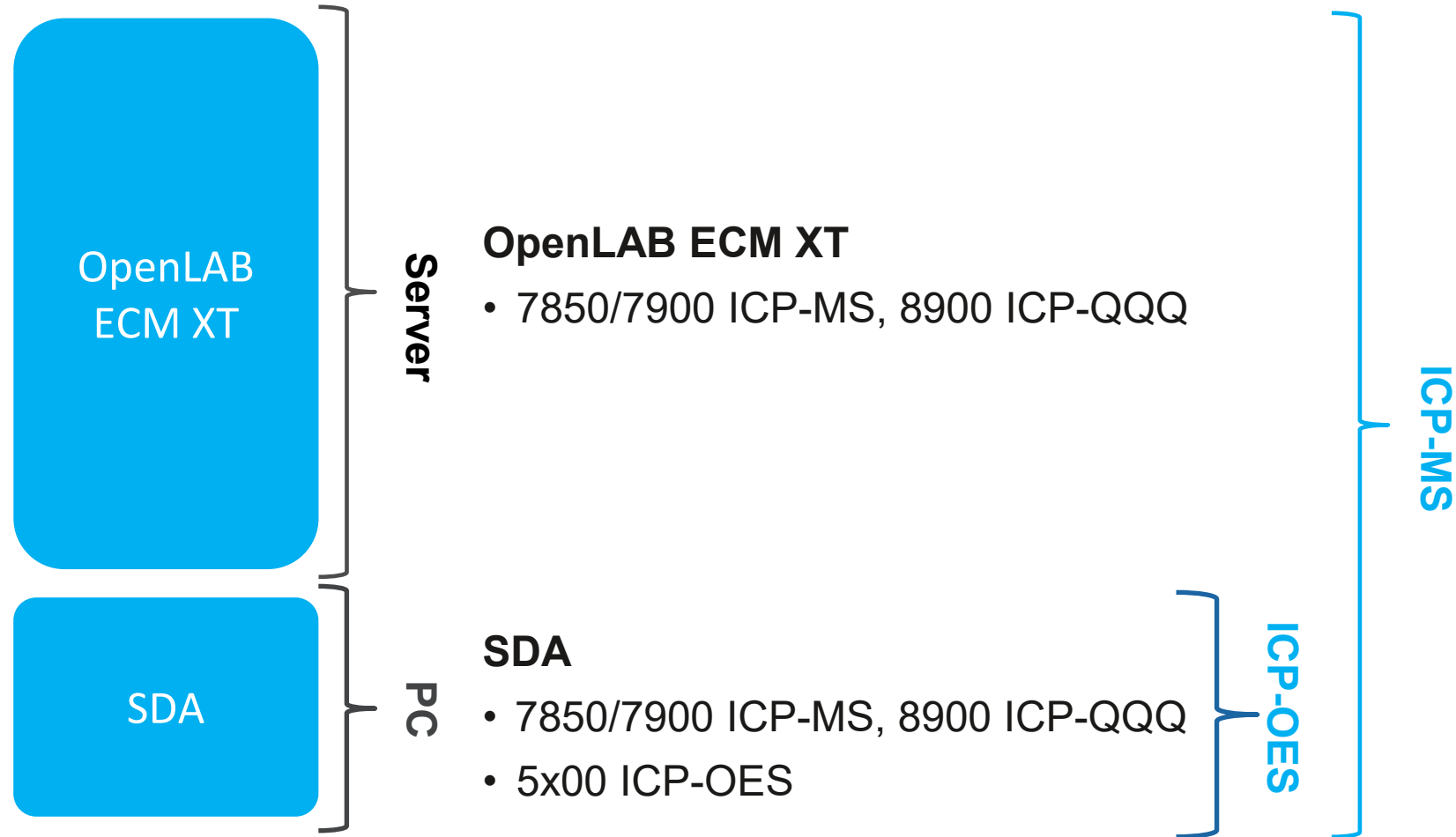
- K dispozici je velký objem vzorku (např. pomocné látky); bez ředění

- Všechny dávkové formy: Parenterální, inhalační nebo orální podání
- Malé dostupné množství vzorků (např. API); potřeba velkého ředění
- Speciace pro As/Hg (LC-ICP-MS)
- LA, nanočástice

ICP-MS



Bezpečnost Integrita Dohledatelnost Dat





Altium

Příprava vzorků

Příprava vzorků výtěžnosti

Table 1. Effects on Test Samples of Heating/Temperature on Volatilization of Heavy Metals Using ICP Detection

Heavy Metal Spiked	Test Solution with 10 ppm Heavy Metal				
	Pharmacopeial Methodology				ICP Sample Preparation
	After Hot Plate Evaporation		After 600 °C Ashing		After Acid Digestion
	PPM	% Recovery	PPM	% Recovery	PPM % Recovery
Silver (Ag)	5.2	52	1.8	18	9.4 94
Arsenic (As)	3.4	34	5.2	52	9.0 90
Bismuth (Bi)	10.5	105	5.4	54	9.9 99
Cadmium (Cd)	11.0	110	9.4	94	10.6 106
Copper (Cu)	10.4	104	4.8	48	10.5 105
Mercury (Hg)	5.6	56	0.6	6	10.7 107
Molybdenum (Mo)	9.5	95	4.7	47	9.8 98
Lead (Pb)	12.5	125	9.6	96	10.5 105
Antimony (Sb)	4.6	46	0.5	5	10.4 104
Tin (Sn)	7.0	70	0.3	3	10.9 109



MILESTONE

H E L P I N G
C H E M I S T S

*1988, Sorisole IT (Bergamo/Milano)

Průkopník v laboratorních vysokotlakových mikrovlnných rozkladech

1. komerční laboratorní uzavřené vysokotlakové mikrovlnné rozkladné systémy

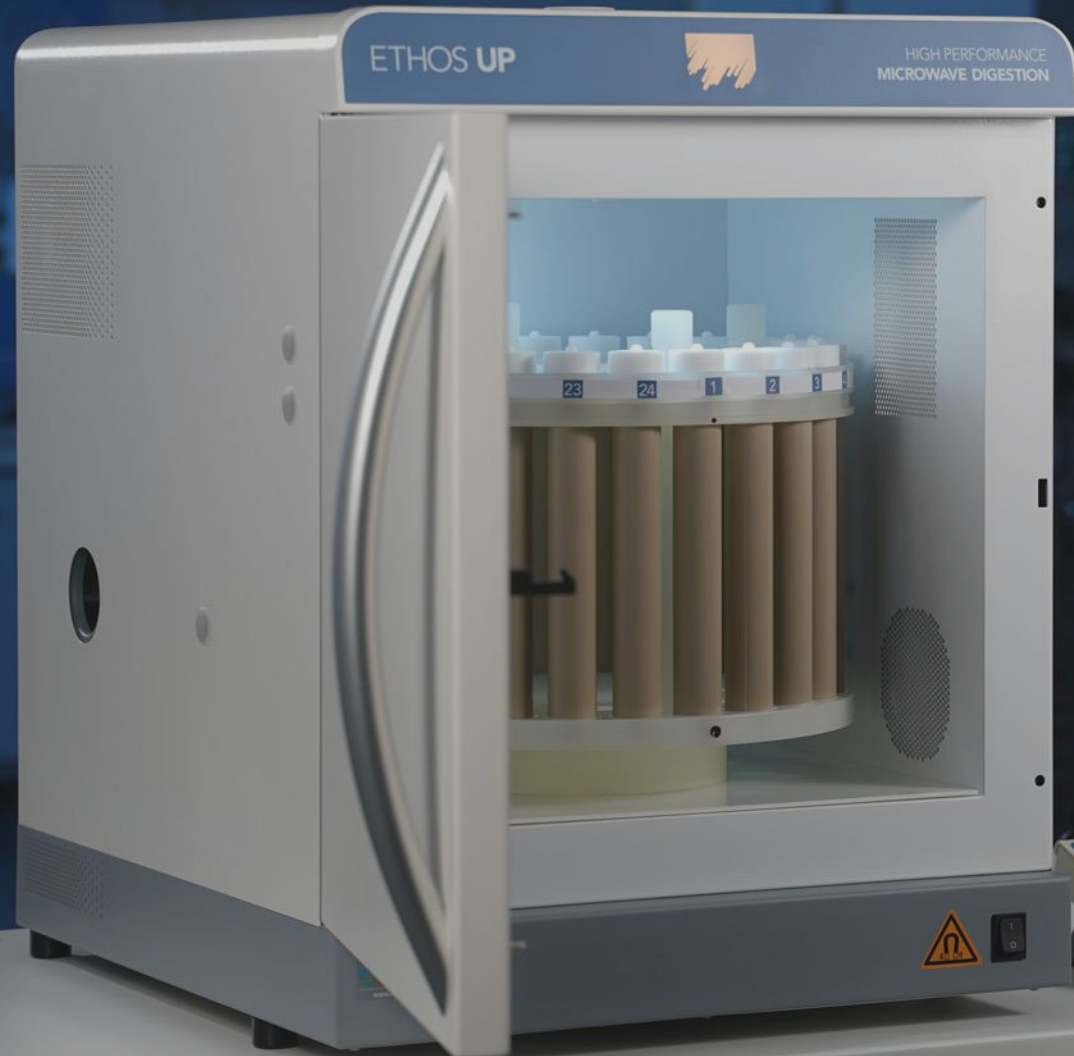
> 25000 instalovaných systémů
> 50 patentů



12/2024
→



ETHOS EASY & UP



ROZKLADNÉ ROTORY ETHOS EASY & UP

easyTEMP & VENT-AND-RESEAL

MAXI-44

35 bar, 100 ml, 300°C
44 nádobek



MAXI-24 HP

60 bar, 80 ml, 300°C
24 nádobek



SK-15

100 bar, 100 mL, 300°C
15 nádobek



MMR-15

Evaporační rotor



UltraWAVE 3

SRC technologie

199 Bar

295 °C



Rack 7 - Skleněné, křemenné a TFM nádoby 40ml – možnost míchání

Rack 9 - skleněné, křemenné a TFM nádoby 25ml – možnost míchání

Rack 20 - skleněné, křemenné a TFM nádoby 15ml – možnost míchání

Rack 27 - skleněné, křemenné a TFM nádoby 6 ml

Rack 40 - skleněné nádoby 5ml





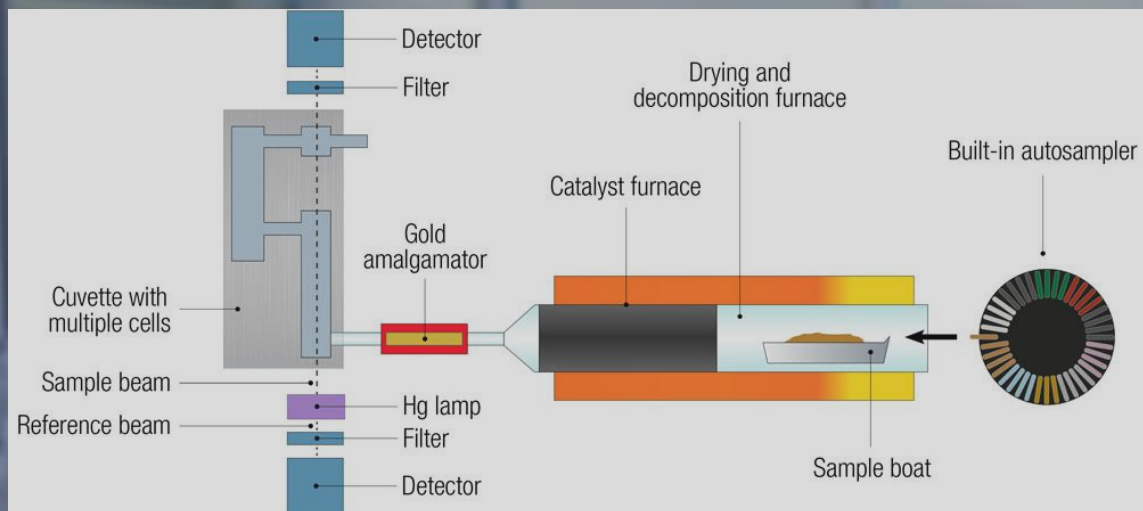
Altium



MILESTONE

H E L P I N G
C H E M I S T S

ANALÝZA RTUTI



DMA 80-evo

DIRECT MERCURY ANALYSIS

Single beam double cell
Double beam double cell
Double beam tri cell





MILESTONE

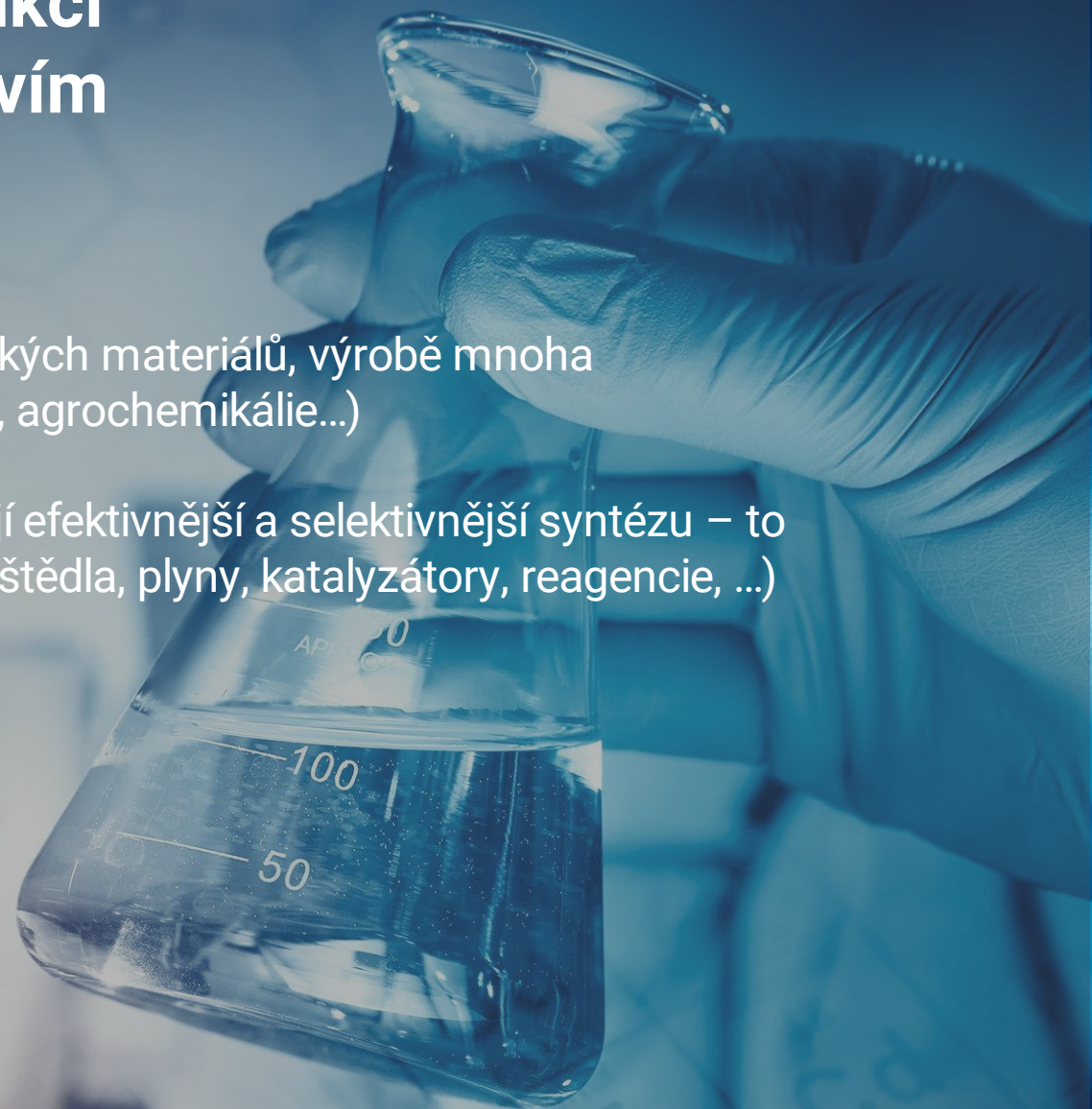
H E L P I N G
C H E M I S T S

MIKROVLNNĚ ASISTOVANÉ SYNTÉZY

Chemická syntéza se zabývá **konstrukcí organických sloučenin prostřednictvím organických reakcí**

Hraje klíčovou roli při výrobě nových léčiv, nových organických materiálů, výrobě mnoha chemických látek používaných v průmyslu (plasty, barviva, agrochemikálie...)

Studují se nové chemické reakce a metody, které umožňují efektivnější a selektivnější syntézu – to vše za různých podmínek – teplota, tlak, prostředí (rozpouštědla, plyny, katalyzátory, reagensie, ...)



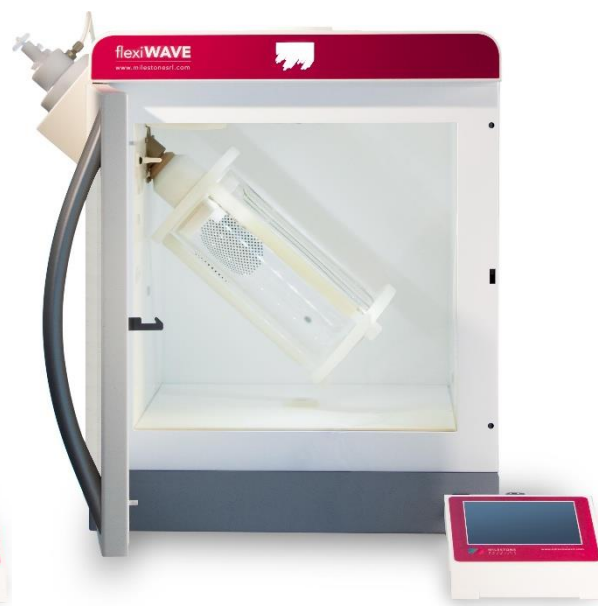
flexiWAVE



Klasická skleněná
aparatura

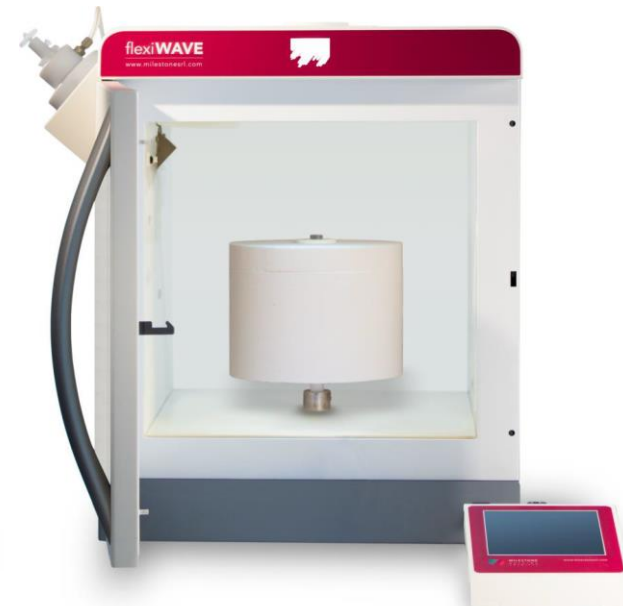


Vysokotlaké syntézy



Pro pevné látky

Pod vakuem



Vysokoteplotní
syntézy



SynthWAVE

MIKROVLNNÁ SYNTÉZA ZA EXTRÉMNÍCH PODMÍNEK

200 bar

300°C

SNADNÉ A BEZPEČNÉ POUŽITÍ PLYNŮ

N₂, Ar – Inertní atmosféra

H₂ – hydrogenace

CO – karboxylace

CO₂ – zavádění plynu

O₂ – oxidace

Reakční komora 1 litr



- Muflové mikrovlnně asistované spalování
- Mikrovlnně asistované extrakce
- Automatické dávkování reagensů
- Destilační myčky nádobí pro stopovou analýzu



Altium