

Fig. 1 Chemical structures of *l*-hyoscyamine and *l*-scopolamine

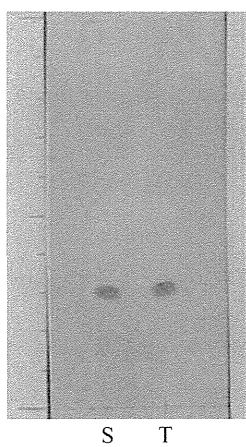


Fig. 2 TLC chromatogram for belladonna total alkaloid

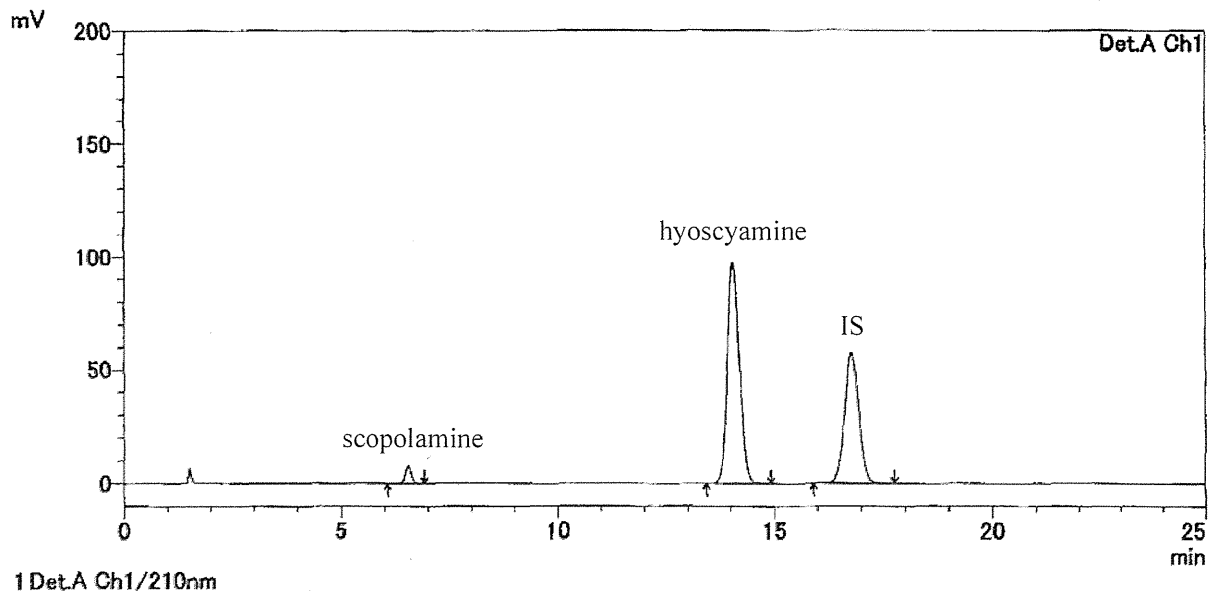


Fig. 3 LC chromatogram for belladonna total alkaloid

Table 1 各試料の重金属含量と添加回収試験成績

## 試料 A

	測定含量 (ppm)	回収含量 (ppm)	理論含量 (ppm)	回収率 (%)
無添加品	2.38			
15 ppm 添加品	16.33	13.95	14.87	93.8
20 ppm 添加品	21.18	18.80	19.87	94.6
25 ppm 添加品	24.11	21.73	21.73	87.5

## 試料 B

	測定含量 (ppm)	回収含量 (ppm)	理論含量 (ppm)	回収率 (%)
無添加品	5.07			
15 ppm 添加品	18.20	13.13	14.95	87.8
20 ppm 添加品	24.44	19.37	19.97	97.0
25 ppm 添加品	34.90	29.83	24.98	119.4

## 試料 C

	測定含量 (ppm)	回収含量 (ppm)	理論含量 (ppm)	回収率 (%)
無添加品	4.71			
15 ppm 添加品	17.83	13.12	14.96	87.7
20 ppm 添加品	21.62	16.91	19.93	84.8
25 ppm 添加品	31.73	27.02	24.82	108.9

Table 2 各試料のヒ素含量と添加回収試験成績

## 試料 A

	測定含量 (ppm)	回収含量 (ppm)	理論含量 (ppm)	回収率 (%)
無添加品	0.04			
0.75 ppm 添加品	0.62	0.58	0.74	78.4
1.00 ppm 添加品	0.77	0.73	0.99	73.7
1.25 ppm 添加品	0.97	0.93	1.24	75.0

## 試料 B

	測定含量 (ppm)	回収含量 (ppm)	理論含量 (ppm)	回収率 (%)
無添加品	0.02			
0.75 ppm 添加品	0.63	0.61	0.74	82.4
1.00 ppm 添加品	0.93	0.91	0.99	91.9
1.25 ppm 添加品	1.18	1.16	1.24	93.5

## 試料 C

	測定含量 (ppm)	回収含量 (ppm)	理論含量 (ppm)	回収率 (%)
無添加品	0.01			
0.75 ppm 添加品	0.54	0.53	0.74	71.6
1.00 ppm 添加品	0.73	0.72	0.99	72.7
1.25 ppm 添加品	0.99	0.98	1.24	79.0

## 医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

分担研究者 阿曾幸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室長

研究要旨 医薬品各条の国際調和が進められている乳糖水和物について、その純度試験(1) 澄明性試験における試料の溶解法について検討を行い、再現性のある溶解法として、「本品 1g を 20mL の三角フラスコにとり、沸騰水 10mL を速やかに加え溶解する。溶解後、直ちに濁度標準液 I と比較する」ことを提案する。

## A. 研究目的

医薬品添加剤は人体に対する作用が緩和不いしは無害であるという特徴とともに、医薬品製剤の必須の構成成分として、薬物療法におけるコンプライアンスや、有効成分の体内送達を確保するという重要な役割を全面的に担っている。医薬品添加剤は、全世界で多くの医薬品に共通に使われ、流通が極めて国際的であるため、先進諸国の薬局方に添加剤の品質に関する情報を規格として収載する意義は極めて大きく、国際調和が強く望まれている。現在、日本薬局方(日局)、欧州薬局方 (EP)、米国薬局方(USP)の 3 局の間で、60 余りの添加剤について調和作業が続けられている。局方間の考え方の相違から調和が膠着することや、添加剤メーカーが国内にないため調和テキストの各局各条への取り込みの際に問題が生ずる場合が生ずる場合があり、調和の障害になる。

乳糖水和物は無水乳糖とともに、日局に収載される医薬品添加物であり、国際調和の対象品目になっている。現在、調和テキストのリビジョンが行われており、純度試験の溶状にホルマジン濁度標準液との比較によって、澄明性を判定する案が提案されている。乳糖水和物の Coordinate Pharmacopeia は USP であり、澄明性試験については EP の乳糖水和物各条に既に収載されていることから、今回、調和テキストに追加されたものである。澄明性試験については、以前、理化学試験法委員会において検討され、乳糖水和物に関しては目視による判定の再現性がないことが問題点として指摘されている。本研究においては、乳糖水和物の各条の国際調和の進捗させるため、本試験法が国内で流通する乳糖水和物に適用可能かを実験的に確認し、より再現性のある方法を検討した。

## B. 研究方法

## 試料

日本医薬品添加剤協会より提供された 14 種類の乳糖水和物 (Table 1) と別途乳糖水和物メーカーから提供された乳糖水和物 (Table 2) を用

Table 1 検討した乳糖水和物

	品名	ロット番号
1	Pharmatose 80M	10625303
2	Pharmatose 100M	10621233
3	Pharmatose 200M	10638785
4	SuperTab 11SD	10579314
5	SuperTab 30GR	10570280
6	Pharmatose 200M	GV220020
7	Pharmatose 200M	CV250020
8	SuperTab 11SD	FV090027
9	ダイラクトーズ R	120708
10	ダイラクトーズ R	120709
11	ダイラクトーズ R	120710
12	ダイラクトーズ S	120703
13	ダイラクトーズ S	120704
14	ダイラクトーズ S	120705

Table 2 検討した乳糖水和物

	品名	ロット番号
15	Pharmatose 200M	10531704
16	Pharmatose 200M	EV090017
17	ダイラクトーズ R	100403
18	ダイラクトーズ S	100404

いた。

## 溶解方法の検討

乳糖水和物の調和テキスト案を Appendix 1 に示す。純度試験 Clarity and color of

solution の記述のうち、下線を付した部分が今回追加になった部分である。「本品 1g を熱湯 10 mL に溶かした溶液は、澄明であり、ほとんど無色である。液の澄明性は水と同じか、又はその濁りの度合は濁りの比較液 I 以下であり、その色は次の比較液より濃くない。この液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行うとき、波長 400nm における吸光度は 0.04 以下である。」

溶解方法に関する記述が簡単すぎ、試験結果に実験室間のばらつきが生じたものと考えられるため、以下の 2 つの方法について検討した。

#### Method 1

本品 1.5g を内径 22mm のネスラー管にとり、沸騰水浴中で加熱した水 15mL を加えて、沸騰水浴中で加熱しながら溶かす。(EP では内径 15~25mm の比色管を用いることになっており、液層約 40mm で比較する。今回用いたネスラー管の場合、水 15mL を加えると液層が約 40mm になる。)

#### Method 2

本品 1g を 20mL の三角フラスコにとり、沸騰水 10mL を速やかに加え溶解する。溶解後、直ちに濁度標準液 I と比較する。

(倫理面への配慮)

本研究は化学実験のみを行い、倫理面への配慮の必要はないと考えられる。

### C. 研究結果

#### 1. 溶解方法の検討

ネスラー管を用いた溶解方法(Method 1)による結果を Table 3 に示す。実験日 1 の加熱方法は乳糖水和物の粉末が無くなった時点まで加熱し、実験日 2 においては加熱時間を 1 分間と 2 分間で比較した。2 分間加熱した方が適になる場合が多い傾向が見られた。実験日 3 の試験においては、実験日 2 の結果を踏まえ、試料 6 を除き、加熱時間を 2 分間に統一した。3 番、14 番の試料のように、再現性が見られない場合があり、また、6 番の試料のように 3 分間加熱したものは適と判定されたが、5 分間加熱したものは不適と判定され、必ずしも長時間加熱することがよいとは限らないことが分かった。また、加熱時間が長くなると着色する傾向が見られることから、最適な加熱時間があるように思われた。

Method 1 で用いたネスラー管の容量は 50mL あり、15mL の沸騰水に比べ容量が大きく、液温が低下する可能性があるため、水を添加し

Table 3 乳糖水和物の澄明性試験の結果 (Method 1)

	サンプル名		試験日 3	試験日 2		試験日 1
			加熱 2 分	加熱 1 分	加熱 2 分	
1	Pharmatose 80M	10625303	適	適	適	適
2	Pharmatose 100M	10621233	適	n.t.	n.t.	適
3	Pharmatose 200M	10638785	不適	不適	適	適
4	SuperTab 11SD	10579314	適	n.t.	n.t.	適
5	SuperTab 30GR	10570280	適	n.t.	n.t.	適
6	Pharmatose 200M	GV220020	適、不適*	不適	不適	不適
7	Pharmatose 200M	CV250020	適	適	適	適
8	SuperTab 11SD	FV090027	適	n.t.	n.t.	適
9	ダイラクトーズ R	120708	適	n.t.	n.t.	適
10	ダイラクトーズ R	120709	適	n.t.	n.t.	適
11	ダイラクトーズ R	120710	適	n.t.	n.t.	適
12	ダイラクトーズ S	120703	不適	不適	不適	適
13	ダイラクトーズ S	120704	適	不適	適	不適
14	ダイラクトーズ S	120705	不適	不適	適	適

\* 適:加熱時間 3分、不適:加熱時間 5分

n.t.:not tested

た後に更に加熱時間を設けたが、判定結果の再現性が良くなく、また、試料によって最適な加熱時間が異なることを示唆する結果が得られた。そこで、加熱を行わない方法として、溶解時にできるだけ液温の低下を避ける方法として、Method 2 の方法を検討した。Table 4 に示すように再現性の良い結果が得られ、Method 2 の方法は乳糖水和物の澄明性試験における溶解方法として適切と考えられる。

## 2. EP への質問に対する回答

乳糖水和物の澄明性試験は、EP の各条に既に記載されていることから、JP の事務局から EP の事務局に対して、ヨーロッパにおいて再現性の問題がないか、実験的に注意すべき点はないかを質問したところ、EP の専門家の報告によると専門家の実験室では問題が起きたことはないが、複数のユーザーが過剰に高い濁度について苦情を訴えていることは認識しているとのことであった。乳糖水和物の澄明性試験の結果に実験室間のば

らつきがあることを認識しており、現在、実験的な検討を開始しているとの回答が得られている。

乳糖水和物の澄明性試験結果の実験室間のばらつきのない試験方法を詳細に記載する必要があると考えられる。

## D. 考察

乳糖水和物の澄明性試験について、再現性のある溶解方法を提案することができた。今後、実験室間の再現性を確認する必要があると考えられる。

乳糖水和物は牛乳から製造されるため、牛乳中のたんぱく質や塩類が不純物として含まれる可能性がある。乳糖水和物の純度試験の澄明性試験やタンパク質光吸収物質試験によって、これらの不純物を規制しているものと考えられる。澄明性試験において、濁りの原因物質は牛乳中のたんぱく質の凝集体や不溶性のカゼインと考えられるが、実態は不明である。今後、濁りの原因物質を明らかにし、それにふさわしい試験方法を考える

Table 4 乳糖水和物の澄明性試験の結果 (Method 2)

	サンプル名		1g/10mL 20mL 三角フラスコ 沸騰水 10mL 駒込ピペット		
1	Pharmatose 80M	10625303	-	適	適
2	Pharmatose 100M	10621233	-	適	適
3	Pharmatose 200M	10638785	適	適	適
4	SuperTab 11SD	10579314	-	適	適
5	SuperTab 30GR	10570280	-	適	適
6	Pharmatose 200M	GV220020	適	適	適
7	Pharmatose 200M	CV250020	-	適	適
8	SuperTab 11SD	FV090027	-	適	適
9	ダイラクトーズ R	120708	適	適	適
10	ダイラクトーズ R	120709	適	適	適
11	ダイラクトーズ R	120710	適	適	適
12	ダイラクトーズ S	120703	適*	適*	適*
13	ダイラクトーズ S	120704	適*	適*	適*
14	ダイラクトーズ S	120705	適*	適*	適*
15	Pharmatose 200M	10531704	適	適	適
16	Pharmatose 200M	EV090017	適	適	適
17	ダイラクトーズ R	100403	適	適	適
18	ダイラクトーズ S	100404	適	適	適
適*:濁度の標準液 1 に近い(判定者によって判定が変わる可能性あり)					

必要があると思われる。

乳糖水和物中には牛乳由来のたんぱく質が混在している可能性があるが、経口投与製剤の賦形剤として用いられる場合には、牛乳タンパク質にアレルギー反応を起こす患者に対しても大きな問題を起こさない量であると考えられるが、吸入剤の賦形剤として使用する場合には、タンパク質性の不純物をより厳格に規制する必要があると考えられ、そのような考えに従って、現在、吸入剤用の乳糖の各条について調和作業が進められていることを申し添える。

#### E. 結論

乳糖水和物の澄明性試験における溶解方法として、本品1gを20mLの三角フラスコにとり、沸騰水10mLを速やかに加え溶解することにより、再現性のある試験結果を得ることができた。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## Stage 3 draft for Rev. 3

### LACTOSE MONOHYDRATE

» Lactose Monohydrate is the monohydrate of *O*- $\beta$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glucopyranose.

**Clarity and color of solution**—A solution of 1 g in 10 mL of boiling water is clear and nearly colorless. Its clarity is the same as that of water or its opalescence is not more pronounced than that of reference suspension I, and it is not more colored than the reference solution.

Primary solutions:

- Ferric chloride primary solution: a 45.0 g/l solution of ferric chloride ( $\text{FeCl}_3, 6\text{H}_2\text{O}$ ).
- Cobalt chloride primary solution: a 59.5 g/l solution of cobalt chloride ( $\text{CoCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ ).
- Copper sulfate primary solution: a 62.4 g/l solution of copper sulfate ( $\text{CuSO}_4, 5\text{H}_2\text{O}$ ).

Reference solution:

To 2.5 ml of cobalt chloride primary solution, 6.0 ml of ferric chloride primary solution and 1.0 ml of copper sulfate primary solution, add hydrochloric acid (10 g/l HCl) to make 1000.0 ml.

Determine the absorbance of this solution at a wavelength of 400 nm. The



absorbance divided by the path length in centimeters is not more than 0.04.

### **Identification—**

A. Infrared Absorption.

**Specific rotation**—Dissolve 10 g by heating in 80 mL of water to 50 degrees. Allow to cool, and add 0.2 mL of 6 N ammonium hydroxide. Allow to stand for 30 minutes, and dilute with water to 100 mL: the specific rotation, calculated on the anhydrous basis, determined at 20 degrees, is between +54.4 degrees and +55.9 degrees.

**Acidity or alkalinity**—Dissolve 6 g by heating in 25 mL of carbon dioxide-free water, cool, and add 0.3 mL of a solution of phenolphthalein (1 g in 100 mL of alcohol): the solution is colorless, and not more than 0.4 mL of 0.1 N sodium hydroxide is required to produce a pink or red color.

**Water**, Karl Fischer—between 4.5% and 5.5%, determined on a preparation containing lactose monohydrate in a mixture of methanol and formamide (2:1).

**Residue on ignition**—not more than 0.1%. Ignition temperature is  $600 \pm 50^\circ$ .

**Protein and light-absorbing impurities**—Measure the light absorption of a 1% (w/v) solution in the range of 210 to 300 nm. The absorbance divided by the path length in centimeters is not more than 0.25 in the range of 210 to 220 nm and is not more than 0.07 in the range of 270 to 300 nm.

**Microbial contamination** (internationally harmonized methods) - TAMC: acceptance criterion  $10^2$  CFU/g. TCMY: acceptance criterion 50 CFU/g. Absence of Escherichia coli.

### **REAGENTS**

Hydrazine sulphate solution. Dissolve 1.0 g of hydrazine sulphate in water and dilute to 100.0 ml with the same solvent. Allow to stand for 4-6 h.

Hexamethylenetetramine solution. In a 100 ml ground-glass-stoppered flask, dissolve 2.5 g of hexamethylenetetramine in 25.0 ml of water.

Primary opalescent suspension (formazin suspension). To the hexamethylenetetramine solution in the flask add 25.0 ml of the hydrazine sulfate solution. Mix and allow to stand for 24 h. This suspension is stable for 2 months, provided it is stored in a glass container free from surface defects. The suspension must not adhere to the glass and must be well mixed before use.

Standard of opalescence. Dilute 15.0 ml of the primary opalescent suspension to 1000.0 ml with water. This suspension is freshly prepared and may be stored for up to 24 h.

Reference suspension I. To 5.0 ml of standard of opalescence add 95.0 ml of water. Mix and shake before use.

## 理化学試験法の改正に関する研究

研究分担者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

### 研究要旨

第 16 改正日本薬局方では、元素の分析法として、原子吸光光度法が一般試験法に、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES) が参考情報に記載されている。しかし、USP や EP では既に元素の分析法として誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が記載されており、ICH では金属不純物の規制の国際調和が進行している。このような背景から、第 16 改正日本薬局方第一追補で、一般試験法として、2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法を記載することとした。

本研究では、USP で準備されている元素不純物試験法を概観し、それに従って本邦に流通する医薬品および添加剤を取り上げ、鉛、水銀、ヒ素、鉛の含有量評価を試みた。

### 研究協力者

小椋康光 昭和薬科大学薬学部  
中田裕二 日本食品分析センター 千歳研究所

### A. 研究目的

USP では、医薬品や添加剤に含まれる元素の不純物を規定する一般試験法が、2012 年の USP36-NF31 Second Supplement において<233>Elemental Impurities-Procedures が記載された。すなわち USP<232>Elemental Impurities-Limits では不純物となる元素の1日許容摂取量(PDE)を規定し、USP<233>では試料の前処理を含め、分析法を規定している。

USP<232>においては、Cd, Pb, As (inorganic), Hg (inorganic), Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Cr, Mo, Ni, V, Cu について1日許容摂取量(PDE)を規定し、投与形態、例えば経口投与、注射あるいは吸入によって、許容値が異なっている。

一方、USP<233>では、USP<232>を達成するために必要な試験法が記載されており、分析法としては ICP-AES と ICP-MS が主に記載され、機器のシステム適合性試験に用いる試料の前処理手順やメソッドバリデーションが記載されている。ただし、その他の試験法も適切にバリデートされていれば使用可能としている。

本研究では、将来的な元素不純物試験法の国際調和に向けて、USP<232>および USP<233>を概観し、両試験法を和訳し、本邦に流通するいくつかの医薬品および添加剤について、これら試験法を適用し、試験法の妥当性と金属含有量の実態を検討した。

### B. 方法

#### B-1. USP 試験法の概観

USP<232>および USP<233>を以下の通り、和訳し、精査した。

#### USP<232> 元素不純物の限度値

はじめに

本一般試験法では、医薬品中の元素不純物について規定する。元素不純物とは、医薬品、原薬および賦形剤中に含まれる触媒および環境汚染物質を指す。これらの不純物は天然物由来、意図的な添加ないし偶然生成する(例えば、製造装置との相互作用によるなど)可能性がある。不純物が存在する、何らかの理由により添加された、混入したおそれがある場合は、その混入の程度を保証する必要がある。リスクに基づく管理方法は、分析担当者がどのように信頼性を保証するかを決める際に、適切と思われる。ヒ素、カドミウム、鉛及び水銀は遍く天然に存在するため、最低限これらのリスク管理を考慮する必要がある。全ての医薬品について、測定方法に関わらず、規定された限度値を遵守することが求められる。

本項における限度値は、本項あるいは各条で規定されたものを除き、原薬や賦形剤には適用しない。しかし、原薬あるいは賦形剤中に含まれる不純物量は、報告されるべきものである。

本項で示された限度値は、専ら動物に使用する医薬品や通常ワクチンについては対象外とする。栄養補助食品及びその成分に関する元素不純物については、<2232>に記載してある。

化学形態分析

元素の酸化状態、配位状態(複合体)あるいはそれらの組み合わせに基づく元素の定量をスペシエーションと呼ぶ。元素の不純物は、試料毎に異なる酸化状態や複合体の形態をとる可能性がある。特にヒ素及び水銀では、有機態と無機態との間の毒性に差異がみられる。

ヒ素の限度値は、最も毒性の高い無機ヒ素として設定している。被験物中に混入したヒ素が全て無機ヒ素であると仮定し、総ヒ素量として測定する。総ヒ素量の測定によって限度値を超えた場合は、特異的な手法により無機態のヒ素量を含めた化学形態を特定できる方法により、混入量を示すことが求められる。

水銀は二価の水銀イオン(Hg<sup>2+</sup>)を基準とし、限度値を設定している。メチル水銀は医薬品に使用される事はほぼ無い。従って、最も存在しうる化学形態(Hg<sup>2+</sup>)を基準としている。例えば魚介類に由来する物質など、メチル水銀が混入するおそれのある製品の限度値は各条に収載される予定である。

#### 曝露経路

元素不純物の毒性は、曝露の程度(バイオアベイラビリティ)と関係する。曝露の程度は、経口、注射および吸入の3種の投与経路により左右される。本項の限度値は、慢性毒性をもとにした数値である。粘膜及び局所的投与経路では経口投与と同等であるとみなしており、Table 1 に示した許容1日曝露量も経口投与のものが適用される。(医薬品の投与経路は通則<1151>に定義されている。)

#### Table 1(略)

#### 医薬品

Table 1 の2番目から4番目のカラムに記載された限度値は、各カラムに示された投与経路から医薬品を決められた用法用量に従い使用したときに曝露される元素不純物の許容1日曝露量(PDE)の一覧である。静脈内投与において、最大投与量が10 mL以上かつ100 mL以下であるものは下記のSummation optionを参照のこと。

#### 大量静脈内投与(LVP)

注射により1日あたり100 mL以上投与をする場合は、医薬品における元素不純物量は、製剤に含まれる原料毎に管理が必要である。LVPに用いられる個々の原料中の元素不純物の限度値は、Table 1の5番目のカラムの数値より低値である。

#### 適合性を保証するオプション

(1) 医薬品分析オプション 医薬品の一日投与量あたりに換算した分析値がPDEと比較される。

製剤の分析値と最大一日摂取量を乗じた値は、PDEよりも大きくない。

#### (2) 総和のオプション

製剤の組成物中の元素量の存在量を個々に足し合わせる。

足し合わせた結果は、各条に特に記載しない限り、PDEよりも大きくない。

#### 医薬品原料および賦形剤

医薬品原料及び賦形剤中の元素不純物は規制を受け、混入している場合は、報告が求められる。元素不純物の許容量は、最終製品に使われる量に依存する。そのため、医薬品製造業者は、最終製品に使用する医薬品原料および賦形剤の元素不純物の許容を定量する必要がある。Table 2 に示した数値は、1日あたりの最大投与量が10 g以下場合の製品中の不純物の限度値の一覧である。これらの数値は、医薬品製造業者と医薬品原料供給業者との間で限度値に関する議論をする際の基準として役立てることができる。(各医薬品原料および賦形剤は、医薬品各条において決められた条件に応じ、それらの限度値を緩和することができる。)

#### Table 2(略)

#### 分析方法

もし医薬品製造業者が信頼に足る製造過程や供給管理により、不純物が混入していないことを示すことが可能であるならば、さらなる分析は不要である。元素不純物に関するコンプライアンスを示すために分析を実施する場合は、一般試験法 USP<233>および USP<35>により少なくとも As, Cd, Pb, Hg について分析を実施すること。

#### USP<232> 元素不純物の分析法

#### はじめに

本項は、USP<232>および USP<2232>で定められた元素不純物の限度値を得るための分析法について記述している。2種の手法及び基準について解説する。また2種類の分析法とそれらに代わる代替法を用いる場合の基準について記述している。ここで言う分析信頼性が確保された代替分析法とは、本項で記述している方法1および2と分析目的において同等と考えられているのである。標準物質を用いたシステムの標準化と適合性の評価は、分析と同日に行うべきである。各試験の要求項目は通則及び医薬品各条を参照のこと。

#### スペシエーション

酸化状態、化学形態(配位状態)あるいはそれらの組み合わせに基づく元素の定量をスペシエ

ーションとよぶ。スペシエーションを実施するために必要な分析法については、本項には含まれないが、分析例については USP・医薬品集 (USP-NF) および関連文献で参照可能である。

#### 用語の定義

**Strong acid:** 超純度の濃硝酸、濃硫酸、濃塩酸、濃フッ化水素酸または王水をいう。

**Matched matrix:** 試料溶液と同一の溶媒組成を有する溶液。水溶液である場合、matched matrix とは、使用する酸の種類と濃度が同一であり、水銀安定剤はいずれの溶液にも含まれる。

**Target elements:** 製品に存在が想定される測定対象となる元素。Target elements には鉛、水銀、ヒ素およびカドミウムが含まれ、原料に混入が想定される UPS<232>の元素不純物に記載がある前述 4 元素以外の元素である。また Target elements には、加工や貯蔵の過程において混入しうる他の元素や分析に干渉をもたらす元素も含まれるべきである。(本項や USP<232>に記載された要求項に関するコンプライアンスから、リストからの特定の元素を除外しても、規制が免除されることはない。)

**Target limit or target concentration:** 元素不純物の上限値で示されている。上限値の超過は、被験物質が限度値を上回ったことを示している。コンプライアンスの決定は他項に記載されている。(Target limit は、Modified Daily Dose PDEs を USP<232>中の付帯事項の最大 1 日投与量で除するか、Daily Serving PDE を USP<232>に記載されている the maximum daily serving size で除すると、概算できる。)

**J:** 分析機器の分析可能範囲内で適切に希釈された Target limit における測定元素濃度 (w/w)

**Appropriate reference materials:** 本項において appropriate reference materials と記述されている場合、NIST などから供給される認証標準物質 (CRM) または CRM に対して traceable な標準物質が使用されるべきである。

#### 局方の方法 1 および 2

方法 1 は誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES 又は ICP-OES) により測定する。方法 2 は誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) により測定する手法である。

##### (1) 検証

分析操作の前に分析担当者は、分析方法が使用する機器及び試料に以下の点において適当であるか確認する必要がある。

##### (2) 試料調製

試料調製方法には無希釈法、直接溶解法(水

溶性溶媒)、直接溶解法(有機溶媒)、間接溶解法がある。被験物質の性質および分析担当者の裁量により適切な試料調製法を選択する。

医薬品各条に該当する調製法が無い場合、分析担当者は以下に示す適切な手法を選択する事が可能である。選択した溶媒において測定対象元素の溶解度に限界がある場合、試料溶液とブランク溶液に対して測定元素でスパイクを行う。多元素含有の標準溶液を用いることができる。(すべての液体試料は秤量の必要がある。)

無希釈法: 溶液の試料あるいは溶媒和しない試料の分析の際の代替的な手法として用いる。

直接溶解法(水溶性溶媒): 水溶液の試料に用いる。

直接溶解法(有機溶媒): 有機溶媒に溶解した試料に用いる。

間接溶解法: 試料が水および有機溶媒いずれにも溶解しない場合に用いる。下記の方法と類似した、閉鎖容器内での分解方法を用いる。本方法で、医薬品各条で定められた限界値においても各元素の定量分析が可能となるような十分な試料量を得るべきである。

閉鎖容器内での分解方法: 本調製法は閉鎖容器内において強酸を使用した試料分解である。閉鎖容器内で行う事で揮発性物質の損失を最小限に抑えることができる。サンプルマトリックスにより、使用する強酸は異なる。いずれの強酸も使用可能であるが、それぞれ吸入の危険性は生じる。そのため、いかなる場合も適切な安全策を講じる必要がある。(必要であれば分解容器に適するよう質量及び体積を調整する。)

以下の一例は幅広く応用できる手法である。

試料 0.5 g を脱水及び前分解し、強酸 5 mL を加える。30 分間密栓せずにドラフトチャンバー内で放置する。さらに 10 mL 以上の強酸を加え閉鎖容器内で完全に分解する。必要であれば 5 mL 以上の強酸を繰り返し追加する。(安全確保のため、本方法を用いる場合は製造業者の推奨する手法を遵守する。)

##### 試薬

試料及びスタンダード溶液の調製に用いる全ての試薬は USP<730>プラズマ分光分析に規定があるように、元素不純物が混入していないものを使用する。

##### (3) 手法1: ICP-AES

スタンダード溶液1: マトリックスが一致した溶液中に 2J の測定元素を含む

スタンダード溶液2: マトリックスが一致した溶液中に 0.5J の測定元素を含む

サンプルストック溶液:上記の通り、調製する。必要に応じて、冷却可。水銀測定の場合、適当な安定化剤を加える。

試料溶液:適当な溶媒を用いてサンプルストック溶液中の各元素の終濃度が NMT2J となるよう調整する。

ブランク:マトリクスが一致した溶液

元素分析システム(730 項分光分析法を参照のこと)

モード:誘導結合プラズマ(ICP)

検出器:光学検出システム

洗浄液:希酸

標準化:スタンダード溶液1、スタンダード溶液2およびブランク

システム適合性

試料:スタンダード溶液1

安定条件:

ドリフト:試料溶液の分析前後でスタンダード溶液1を測定し比較する。

安定性基準:各元素につき NMT 20 %以内  
(試料中にミネラルが多量に存在する場合、持ち越し汚染の最小化のため、試料導入の前に 60 秒間よく洗浄する。)

分析:個々の分析機器に推奨されるプログラム及び波長で行う。元の試料の容積を考慮し、結果を算出、報告書を作成する。

#### (4) 手法 2:ICP-MS

スタンダード溶液1:マトリクスが一致した溶液中に 2J の測定元素を含む

スタンダード溶液2:マトリクスが一致した溶液中に 0.5J の測定元素を含む

サンプルストック溶液:上記の通り、調製する。必要に応じて、冷却可。水銀測定の場合、適当な安定化剤を加える。

試料溶液:適当な溶媒を用いてサンプルストック溶液中の各元素の終濃度が NMT2J となるよう調整する。

ブランク:マトリクスが一致した溶液

元素分析システム(730 項分光分析法を参照のこと)

モード:誘導結合プラズマ(ICP)(冷却機能を備えたスプレーチャンバーが推奨される)

検出器:質量分析計

洗浄液:希酸

標準化:スタンダード溶液1、スタンダード溶液2およびブランク

システム適合性

試料:スタンダード溶液1

安定条件:

ドリフト:試料溶液の分析前後でスタンダード溶液1を測定し比較する。

安定性基準:各元素につき NMT 20 %以内  
(試料中にミネラルが多量に存在する場合、持ち越し汚染の最小化のため、試料導入の前に 60 秒間よく洗浄する。)

分析:個々の分析機器に推奨されるプログラム及び質量電荷比で行う。元の試料の容積を考慮し、結果を算出、報告書を作成する。(例えばアルゴンに起因するヒ素の干渉などマトリクスによる干渉を回避した適切な測定を行う。)

#### 代替え試験法のバリデーション

特異的な簡易的手法が適応できない場合、代替的手法を用いてもよい。(通則 6.30 参照)代替的手法は信頼できる分析法であり、かつ局方の手法と同等の性能を有さなければならない。バリデーションの方法は一般参考情報<1225>局方分析法のバリデーションに記載してある。測定の目的に合致しているかを確認するためのバリデーションの必要性の程度、すなわち代替法を用いる適切性は、限度試験か定量試験かに依存する。いずれの試験法による元素不純物試験に関するバリデーションの要求項は、以下に記載してある。一般参考情報<1225>との記載事項との相違点に関しては、本項における指標および許容基準が優先される。

#### 限度試験のバリデーション

以下のセクションでは、限度試験の許容範囲に関わるバリデーションのパラメータについて定義する。これらの必要項に合致することは、システム適合性を満たした手法で標準物質を測定することにより、実験的に実証される必要がある。

分析条件の適切性は、許容限界濃度に近い既知濃度の測定対象元素の添加した試料の分析により求める。被検物質は、いかなる前処理が施される前に添加すべきである。

##### (1) 検出限界:

スタンダード溶液:Target concentration における測定対象元素を含む標準物質を調製したもののスパイクされた試料溶液1:被検物質の試料に Target concentration における測定対象元素の標準物質をスパイクしたもの、少なくとも 3 つ以上 スパイクされた試料溶液2:被検物質の試料に Target concentration の 80%における測定対象元素の標準物質をスパイクしたもの、少なくとも 3 つ以上

許容条件:それぞれのスパイクされた試験溶液1は、スタンダード溶液と同等もしくはそれ以上の信号強度や値を示す。スパイクされた試験溶液2は、

スタンダード溶液と以下の信号強度や値を示さなければならぬ。(それぞれの試料から得るシグナルはブランクより得た結果と異なるものでなければならぬ。)

(2) 機器分析の精度(再現性):

(機器以外に由来する精度は、上記の検出限界の要求条項に適合する事で実証できる。)

試料溶液: 6 つの測定対象元素の標準物質を明示された濃度でスパイクしたもの

許容条件: 各元素につき RSD20 %以内。

(3) 特異性

ここで用いる方法は、明確に他の元素やマトリクスの存在が想定される条件下において、測定対象元素を測定し得る方法でなければならぬ。

定量試験のバリデーション

以下のセクションでは、定量試験の許容範囲に関わるバリデーションのパラメータについて定義する。これらの必要項に合致することは、システム適合性を満たした手法で標準物質を測定することにより、実験的に実証される必要がある。

(1) 正確さ:

スタンダード溶液: 測定対象元素を含む標準物質を用いて、それぞれの限度値の 50% から 150% の濃度範囲で調製したもの

試料: 被験物質の試料に測定対象元素を含む標準物質を 50% から 150% の濃度範囲で、いかなる前処理の前にスパイクしたもの

許容条件: それぞれの濃度における 3 回の繰り返し測定の前平均値が、スパイクした元素の回収率として 70% - 150% の範囲であること。

(2) 精度:

再現性:

試料溶液: 6 つの測定対象元素の標準物質を明示された濃度でスパイクしたもの

許容条件: 各元素につき RSD20 %以内。

頑健性:

以下のいずれか条件で、再現性試験を行う。

1. 違う日において分析を行う
2. 異なる分析機器を使用する
3. 異なる分析担当者が測定する

許容条件: 各元素につき RSD25 %以内。

(3) 特異性:

ここで用いる方法は、明確に他の元素やマトリクスの存在が想定される条件下において、測定対象元素を測定し得る方法でなければならぬ。

定量、範囲および直線性の限界

正確性の必要項目を満たすことで実証される。

**B-2. USP<233>による医薬品および添加剤中の**

**元素不純物の測定**

以下の 3 つの試料各 3 検体につき、USP<233>に従い、As, Cd, Hg, Pb を ICP-MS により測定した。なお、PDE 値は、ICH で作成中の金属不純物のガイドラインのプレステップ 2 文書を参考にした。分析条件の詳細は以下の通りである。

試料 A: 日本薬局方バレイシヨデンポン(試料番号 1~3)

PDE: Oral 値を用いた。

仮定摂取量: 10 g と想定した。

制限値: PDE/仮定摂取量から算出した。

試験設計

検量線: 検量線濃度は USP<233>に従い、2J、0.5J、0J を用いた。

測定法: 試料 0.5g を採取し、マイクロ波分解装置で試料を分解後、ICP-MS 法により測定した。

システム適合性試験: USP<233>に従い、試験溶液の測定前後に 2J を測定し、その変動が 20% 以下であることを確認することとした。

添加回収試験: 任意の 1 検体について、試料採取時に限度値相当濃度添加し、調製した試料溶液について測定した。

試料 B: テプレノン細粒(試料番号 4~6)

PDE: Oral 値を用いた。

仮定摂取量: 1.5 g と想定した。

制限値: PDE/仮定摂取量から算出した。

試験設計

検量線: 検量線濃度は USP<233>に従い、2J、0.5J、0J を用いた。

測定法: 試料 0.1g を採取し、マイクロ波分解装置で試料を分解後、ICP-MS 法により測定した。

システム適合性試験: USP<233>に従い、試験溶液の測定前後に 2J を測定し、その変動が 20% 以下であることを確認することとした。

添加回収試験: 任意の 1 検体について、試料採取時に限度値相当濃度添加し、調製した試料溶液について測定した。

試料 C: エダラボン注射剤(試料番号 7~9)

PDE: Parenteral 値を用いた。

仮定摂取量: 10 g と想定した。

制限値: PDE/仮定摂取量から算出した。

試験設計

検量線: 検量線濃度は USP<233>に従い、2J、

0.5J、0Jを用いた。

測定法:試料0.5gを採取し、マイクロ波分解装置で試料を分解後、ICP-MS法により測定した。

システム適合性試験:USP<233>に従い、試験溶液の測定前後に2Jを測定し、その変動が20%以下であることを確認することとした。

添加回収試験:任意の1検体について、試料採取時に限度値相当濃度添加し、調製した試料溶液について測定した。

#### C. 結果及び考察

C-1. USP 各試験法を精査し、将来的に国際整合の試験法として大きな問題が無いと確認された。

C-2. USP<233>による医薬品および添加剤中の元素不純物の測定では、各試料とも、元素不純物として測定対象とした4元素の実測値を表1に示した。これらは、いずれも定量下限(0.5J)およびICHガイドライン案での暫定的PDE値から得られた限度値(J)以下であった(表2)。また添加回収率は89~111%であった(表3)。これらのことから、今回試料とした3つの医薬品および添加剤は、USP<232>に定められた元素不純物試験で適切に試験が実施可能であり、いずれの物質中含有量のも規制値に適合するものと判定された。

#### D. 結論

USPに収載された元素不純物試験に関する調査を行い、わが国で流通する医薬品や添加剤に

ついて試験の実施を試みた。今回用いた試料については、いずれもPDEの規制に適合する可能性が高いこと、良好な分析が可能であることが示唆された。今後も引き続き、JPでの収載を判断するために必要な調査、研究を進めていく。

#### E. 健康危険情報

該当する情報なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1)小椋康光:ICP-AESとICP-MSの一般試験法への新規収載. ファームテックジャパン(2012) 28, 2791-2794

##### 2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 知的所有権の取得状況

##### 2. 実用新案登録

なし

添付文書 1 SP<232>Elemental Impurities-Limits

添付文書 2 <233>Elemental Impurities-Procedures



表1 測定結果(μg/g)

試料番号	ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
1	0.0024	0.0020	0.0024	0.0473
2	0.0007	0.0032	0.0026	0
3	0.0005	0.0017	0.0034	0
4	0.0371	0	0.1024	0.1980
5	0.0698	0.0014	0.0084	0.1485
6	0.0759	0.0004	0.0122	0.1346
7	0.0178	0	0	0
8	0.0204	0	0	0
9	0.0156	0	0	0

表2 各試料の限度値および定量下限(μg/g)

試料番号		ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
1~3	限度値	1.5	0.5	0.5	5
	定量下限	<0.75	<0.25	<0.25	<2.5
4~6	限度値	10	3	3	30
	定量下限	<5	<1.5	<1.5	<15
7~9	限度値	1.5	0.5	0.5	0.5
	定量下限	<0.75	<0.25	<0.25	<0.25

限度値：J

定量下限：0.5J

表3 添加回収率(%)

試料番号	ヒ素	カドミウム	鉛	水銀
1	111	100	100	103
4	100	106	101	96
7	108	105	101	89

**Add the following:****■(232) ELEMENTAL IMPURITIES—LIMITS****INTRODUCTION**

This general chapter specifies limits for the amounts of elemental impurities in drug products. Elemental impurities include catalysts and environmental contaminants that may be present in drug substances, excipients, or drug products. These impurities may occur naturally, be added intentionally, or be introduced inadvertently (e.g., by interactions with processing equipment). When elemental impurities are known to be present, have been added, or have the potential for introduction, assurance of compliance to the specified levels is required. A risk-based control strategy may be appropriate when analysts determine how to assure compliance with this standard. Due to the ubiquitous nature of As, Cd, Pb, and Hg, they (at the minimum) must be considered in the risk-based control strategy. Regardless of the approach used, compliance with the limits specified is required for all drug products.

The limits presented in this chapter do not apply to excipients and drug substances, except where specified in this chapter or in the individual monographs. However, elemental impurity levels present in drug substances and excipients must be known and reported.

The limits indicated in this chapter are not required for articles intended only for veterinary use and conventional vaccines. Dietary supplements and their ingredients are addressed in *Elemental Contaminants in Dietary Supplements* (2232).<sup>1</sup>

**SPECIATION**

The determination of the oxidation state, organic complex, or combination is termed speciation. Each of the elemental impurities has the potential to be present in differing oxidation or complexation states. However, arsenic and mercury are of particular concern because of the differing toxicities of their inorganic and complexed organic forms.

The arsenic limits are based on the inorganic (most toxic) form. Arsenic can be measured using a total-arsenic procedure under the assumption that all arsenic contained in the material under test is in the inorganic form. Where the limit is exceeded using a total arsenic procedure, it may be possible to show via a procedure that quantifies the different forms that the inorganic form meets the specification.

The mercury limits are based upon the inorganic (2+) oxidation state. The methyl mercury form (most toxic) is rarely an issue for pharmaceuticals. Thus, the limit was established assuming the most common (mercuric) inorganic form. Limits for articles that have the potential to contain methyl mercury (e.g., materials derived from fish) are to be provided in the monograph.

**ROUTES OF EXPOSURE**

The toxicity of an elemental impurity is related to its extent of exposure (bioavailability). The extent of exposure has

<sup>1</sup>This dietary supplement chapter is still under revision and will appear online in PF 38(3) [May–June 2012].

been determined for each of the elemental impurities of interest for three routes of administration: oral, parenteral, and inhalational. These limits are based on chronic exposure. The other two routes of administration, mucosal and topical, are considered to be the same as oral for the purpose of this standard, and the PDEs described in *Table 1* would apply to these products. [NOTE—The routes of administration of drug products are defined in general chapter *Pharmaceutical Dosage Forms* (1151).]

**DRUG PRODUCTS**

The limits described in the second through fourth columns of *Table 1* are the base daily dose PDEs of the elemental impurities of interest for a drug product taken by the patient according to indicated routes of administration. Parenterals with an intended maximum dose of greater than 10 mL and not more than 100 mL must use the *Summation Option* described below.

**Large Volume Parenterals**

When the daily dose of an injection is greater than 100 mL (large volume parenteral (LVP)), the amount of elemental impurities present in the drug product must be controlled through the individual components used to produce the product. The amounts of elemental impurities present in each component used in an LVP are less than the values included in the fifth column of *Table 1*.

**Table 1. Elemental Impurities for Drug Products**

Element	Oral Daily Dose PDE <sup>a</sup> (µg/day)	Parenteral Daily Dose PDE (µg/day)	Inhalational Daily Dose PDE (µg/day)	LVP Component Limit (µg/g)
Cadmium	25	2.5	1.5	0.25
Lead	5	5	5	0.5
Inorganic arsenic <sup>b</sup>	1.5	1.5	1.5	0.15
Inorganic mercury <sup>b</sup>	15	1.5	1.5	0.15
Iridium	100	10	1.5	1.0
Osmium	100	10	1.5	1.0
Palladium	100	10	1.5	1.0
Platinum	100	10	1.5	1.0
Rhodium	100	10	1.5	1.0
Ruthenium	100	10	1.5	1.0
Chromium	*	*	25	*
Molybdenum	100	10	250	1.0
Nickel	500	50	1.5	5.0

<sup>a</sup> PDE = Permissible daily exposure based on a 50-kg person.

<sup>b</sup> See *Speciation* section.

\* Not a safety concern.

**Table 1. Elemental Impurities for Drug Products (Continued)**

Element	Oral Daily Dose PDE <sup>a</sup> (µg/day)	Parenteral Daily Dose PDE (µg/day)	Inhalational Daily Dose PDE (µg/day)	LVP Component Limit (µg/g)
Vanadium	100	10	30	1.0
Copper	1000	100	70	25

<sup>a</sup> PDE = Permissible daily exposure based on a 50-kg person.

<sup>b</sup> See *Speciation* section.

\* Not a safety concern.

### Options for Demonstrating Compliance

#### DRUG PRODUCT ANALYSIS OPTION

The results obtained from the analysis of a typical dosage unit, scaled to a maximum daily dose, are compared to the *Daily Dose PDE*.

$$\text{Daily Dose PDE} \geq \text{measured value } (\mu\text{g/g}) \times \text{maximum daily dose (g/day)}$$

The measured amount of each impurity is NMT the *Daily Dose PDE*, unless otherwise stated in the individual monograph.

#### SUMMATION OPTION

Separately add the amounts of each elemental impurity (in µg/g) present in each of the components of the drug product using the following equation:

$$\text{Daily Dose PDE} \geq [\sum M_i (C_M \times W_M)] \times D_D$$

where

$M$  = each ingredient used to manufacture a dosage unit  
 $C_M$  = element concentration in component (drug substance or excipient) (µg/g)

$W_M$  = weight of component in a dosage unit (g/dosage unit)

$D_D$  = number of units in the maximum daily dose (unit/day)

The result of the summation of each impurity is NMT the *Daily Dose PDE*, unless otherwise stated in the individual monograph. Before products can be evaluated using this option, the manufacturer must validate that additional elemental impurities cannot be inadvertently added through the manufacturing process.

### DRUG SUBSTANCE AND EXCIPIENTS

The presence of elemental impurities in drug substances and excipients must be controlled and, where present, re-

ported. The acceptable levels for these impurities depend on the material's ultimate use. Therefore, drug product manufacturers must determine the acceptable level of elemental impurities in the drug substances and excipients used to produce their products.

The values provided in *Table 2* represent concentration limits for components (drug substances and excipients) of drug products dosed at a maximum daily dose of ≤ 10 g/day. These values serve as default concentration limits to aid discussions between drug product manufacturers and the suppliers of the components of their drug products. [NOTE—Individual components may need to be limited at levels different from those in the table depending on monograph-specific mitigating factors.]

**Table 2. Default Concentration Limits for Drug Substances and Excipients**

Element	Concentration Limits (µg/g) for Oral Drug Products with a Maximum Daily Dose of ≤10 g/day	Concentration Limits (µg/g) for Parenteral Drug Products with a Maximum Daily Dose of ≤10 g/day	Concentration Limits (µg/g) for Inhalational Drug Products with a Maximum Daily Dose of ≤10 g/day
Cadmium	2.5	0.25	0.15
Lead	0.5	0.5	0.5
Inorganic arsenic	0.15	0.15	0.15
Inorganic mercury	1.5	0.15	0.15
Iridium	10	1.0	0.15
Osmium	10	1.0	0.15
Palladium	10	1.0	0.15
Platinum	10	1.0	0.15
Rhodium	10	1.0	0.15
Ruthenium	100	10	1.5
Chromium	*	*	2.5
Molybdenum	10	1.0	25
Nickel	50	5.0	0.15
Vanadium	100	10	30
Copper	100	10	7

\* Not a safety concern.

### ANALYTICAL TESTING

If, by validated processes and supply-chain control, manufacturers can demonstrate the absence of impurities, then further testing is not needed. When testing is done to demonstrate compliance, proceed as directed in general chapter *Elemental Impurities—Procedures* (233), and minimally include As, Cd, Pd, and Hg in the *Target Element* evaluation. ■25 (USP35)

**Add the following:****233 ELEMENTAL IMPURITIES—  
PROCEDURES****INTRODUCTION**

This chapter describes two analytical procedures (*Procedures 1 and 2*) for the evaluation of the levels of the elemental impurities. The chapter also describes criteria for acceptable alternative procedures. Alternative procedures that meet the validation requirements described herein may be considered equivalent to *Procedures 1 and 2* for the purposes of this test. In addition, system standardization and suitability evaluation using applicable reference materials should be performed on the day of analysis. The requirement for an elemental impurity test is specified in *General Notices and Requirements* or in the individual monograph. By means of verification studies, analysts will confirm that the analytical procedures described herein, as well as alternative analytical procedures, are suitable for use on specified material.

**Speciation**

The determination of the oxidation state, organic complex or combination is termed *speciation*. Analytical procedures for speciation are not included in this chapter but examples may be found elsewhere in the *USP–NF* and in the literature.

**Definitions**

**Concentrated Acid:** Concentrated ultra-pure nitric, sulfuric, hydrochloric, or hydrofluoric acids or *Aqua Regia*.

**Aqua Regia:** Aqua regia is a mixture of concentrated hydrochloric and nitric acids, typically at ratios of 3:1 or 4:1, respectively.

**Matched Matrix:** Solutions having the same solvent composition as the *Sample solution*. In the case of an aqueous solution, *Matched Matrix* would indicate that the same acids, acid concentrations, and mercury stabilizer are used in both preparations.

**Target Elements:** Elements with the potential of being present in the material under test. Include As, Cd, Pd, and Hg in the target element evaluation when testing is done to demonstrate compliance. Target elements should also include any elements that may be added through material processing or storage, and any elements whose presence may interfere with the operation of the analytical procedures.

**Target Limit or Target Concentration:** The acceptance value for the elemental impurity being evaluated. Exceeding the target limit indicates that a material under test exceeds the acceptable value. The determination of compliance is addressed in other chapters. [NOTE—When applying this chapter to *Elemental Impurities—Limits (232)* and *Elemental Contaminants in Dietary Supplements (2232)*,<sup>1</sup> *Target Limits* can be approximated by dividing the *Daily Dose PDEs* by the maximum daily dose for the *Drug Product Analysis Option* in (232) or the *Daily Serving PDE* divided by the maximum daily serving size in (2232)]

**J:** The concentration (w/w) of the element(s) of interest at the *Target Limit*, appropriately diluted to the working range of the instrument. For example, if the target elements are

<sup>1</sup>This dietary supplement chapter is still under revision and will appear online in *PF 38(3)* [May–June 2012].

Pb and As for an analysis of an oral solid drug product with a daily dose of 10 g/day using an inductively coupled plasma–mass spectrometry (ICP–MS). The target limit for these elements would be 0.5 µg/g and 0.15 µg/g (see *Table 2* in chapter (232)). However, in this case, the linear dynamic range of the ICP–MS is known to extend from 0.01 ng/mL to 0.1 µg/mL for these elements. Therefore, a dilution factor of at least 1:10 is required to ensure that the analysis occurs in the linear dynamic range of the instrument. *J* would thus equal 0.05 µg/mL and 0.015 µg/mL for Pb and As, respectively, when the dilution factor is added.

**Appropriate Reference Materials:** Where *Appropriate Reference Materials* are specified in the chapter, certified reference materials (CRM) from a national metrology institute (NMI), or reference materials that are traceable to the CRM of a NMI should be used. An example of a NMI in the United States is the National Institute of Standards and Technology.

**COMPENDIAL PROCEDURES 1 AND 2****Procedure and Detection Technique**

*Procedure 1* can be used for elemental impurities generally amenable to detection by inductively coupled plasma–atomic (optical) emission spectroscopy (ICP–AES or ICP–OES). *Procedure 2* can be used for elemental impurities generally amenable to detection by ICP–MS. Before initial use, the analyst should verify that the procedure is appropriate for the instrument and sample used (procedural verification) by meeting the *Alternative Procedure Validation* requirements below.

**Sample Preparation**

Forms of sample preparation include *Neat*, *Direct Aqueous Solution*, *Direct Organic Solution*, and *Indirect Solution*. The selection of the appropriate sample preparation depends on the material under test and is the responsibility of the analyst. When a sample preparation is not indicated in the monograph, an analyst may use any of the following appropriately verified preparation procedures. In cases where spiking of a material under test is necessary to provide an acceptable signal intensity, the blank should be spiked with the same *Target Elements*, and where possible, using the same spiking solution. Standard solutions may contain multiple *Target Elements*. [NOTE—All liquid samples should be weighed.]

**Neat:** Used for liquids or alternative procedures that allows the examination of unsolvated samples.

**Direct Aqueous Solution:** Used when the sample is soluble in an aqueous solvent.

**Direct Organic Solution:** Used where the sample is soluble in an organic solvent.

**Indirect Solution:** Used when a material is not directly soluble in aqueous or organic solvents. Digest the sample using a closed-vessel digestion procedure, similar to the procedure provided below. The sample preparation scheme should yield sufficient sample to allow quantification of each element at the limit specified in the corresponding monograph or chapter.

**Closed Vessel Digestion:** This sample-preparation procedure is designed for samples that must be digested in a *Concentrated Acid* using a closed-vessel digestion apparatus. Closed-vessel digestion minimizes the loss of volatile impurities. The choice of a *Concentrated Acid* depends on the sample matrix. The use of any of the *Concentrated Acids* may be appropriate, but each introduces inherent safety risks. Therefore, appropriate safety precautions should be used at all times. [NOTE—Weights and volumes provided may be ad-