

# ICPMS-2030 测定口服药中的元素杂质含量

## ICPMS-009

**摘要：**本文参考美国药典 USP<232> 对元素杂质的限量要求及 USP<233> 对元素杂质的测定方法，利用电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 测定了口服药样品中的重金属元素和其它元素杂质的含量。实验结果表明：各元素的相关系数  $r > 0.99974$ ，加标回收率在 91.0%~108% 之间，6 份样品一倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于 3%，样品测定前后分别测定二倍限量值，实际漂移小于 6.5%，该方法操作简便、快速，样品前处理简单，可以满足美国药典对口服药中杂质元素限量值的测定要求。

**关键词：**USP<232> USP<233> 口服药 ICP-MS

美国药典 (简称 USP) 是美国政府对药品质量标准 and 检定方法作出的技术规定，也是药品生产、使用、管理、检验的法律依据。2010 年 1 月，USP 在欧洲药典 (EP) 的建议下，用 USP<232> 和 USP<233> 这两个通则代替原来的 USP<231> 通则，以使将来标准更容易协调。USP<232> (该标准于 2015 年 12 月 1 日起正式执行) 规定了口服药品中元素杂质的限量值。USP<233> 规定了

微波消解方法，并用 ICP-AES 或者 ICP-MS 测定的方法规程。

本文参考 USP<232> 的限量要求和 USP<233> 方法规程，采用微波消解前处理口服药样品，采用岛津 ICPMS-2030 测定了口服药中重金属含量及其它元素含量。该方法操作简单，定量准确，可以满足美国药典对药品中杂质元素限量值的测定要求。

## 实验部分

### 1.1 仪器

岛津 ICPMS-2030 电感耦合等离子体质谱仪

### 1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿分别为塑料或玻璃材质，使用硝酸溶液 (1+1) 浸泡 24 小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验所用  $\text{HNO}_3$  和  $\text{HCl}$  为优级纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

### 1.3 样品的采集和样品前处理

称取 0.1 g (精确至 0.0001 g) 试样于聚四氟乙烯微波消解罐中，加入 4 mL  $\text{HNO}_3$ ，2 mL  $\text{HCl}$ ，盖上消解罐盖，放入微波消解仪消解。消解结束后冷却至室温，打开密闭消解罐，将消解液转移至 100 mL 容量瓶中，用超纯水定容至刻线，摇匀，待测。同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

### 1.4 仪器参数

等离子体参数：

高频功率：1.2 kW

辅助气流速：1.1 L/min

炬管类型：Mini

雾化室：旋流

采样深度：5.0 mm

等离子体气流速：8.0 L/min

载气流速：0.7 L/min

雾化器类型：同心

雾室温度：5°C

高频频率：27.12 MHz

碰撞池参数：

碰撞气种类：He

池电压：-21 V

碰撞气流速：6.0 mL/min

能量过滤器电压：5.0 V

## ■ 结果讨论

### 2.1 标准曲线溶液配制

根据药品剂型和每日最大剂量 ( $\leq 10$  g/day) 定义目标元素限值“J”值为分析杂质元素的可接受浓度, 即样品经前处理后待测元素在溶液中的最大限值。USP<233> 规定了标准曲线系列为两个基体匹配的标准溶液和一个基体匹配的空白溶液, 每个元素标准溶液高浓度为目标限值的 2 倍 (即 2 J), 低浓度为目标限值的 0.5 倍 (即 0.5 J) 待测元素的目标限值 (J)。

利用 4% 的硝酸以及 2% 的盐酸的混合溶液配制空白溶液、0.5 J 和 2 J 浓度的各个元素混合标准溶液, 各元素的限量值及标准溶液浓度见表 1。内标元素 In、Bi 浓度均为 50  $\mu\text{g/L}$ , Ge 浓度为 100  $\mu\text{g/L}$ , 采用内标组件在线添加。

表1 元素限值及标准曲线溶液浓度系列

元素	质量数 (amu)	口服药 PDE ( $\mu\text{g/day}$ )	元素限值 ( $\mu\text{g/g}$ )	元素限值 J ( $\mu\text{g/L}$ )	标准曲线系列 ( $\mu\text{g/L}$ )		
					0	0.5 J	2J
镉	114	25	2.5	2.5	0	1.25	5
铅	208	50	5.0	5	0	2.5	10
砷	75	15	1.5	1.5	0	0.75	3
汞	202	15	1.5	1.5	0	0.75	3
铍	193	100	10	10	0	5	20
钶	190	100	10	10	0	5	20
钇	108	100	10	10	0	5	20
铂	195	100	10	10	0	5	20
铈	103	100	10	10	0	5	20
钨	101	100	10	10	0	5	20
钼	96	100	10	10	0	5	20
镍	60	500	50	50	0	25	100
钒	51	100	10	10	0	5	20
铜	63	1000	100	100	0	50	200

备注: 1.PDE 为每日允许暴露剂量 ( $\mu\text{g/day}$ ); 2. 根据 10 g/day 的剂量及稀释 1000 倍计算得到元素限值 (J); 3. 以上元素测定为氦气碰撞模式

2.2 部分元素标准曲线如下:

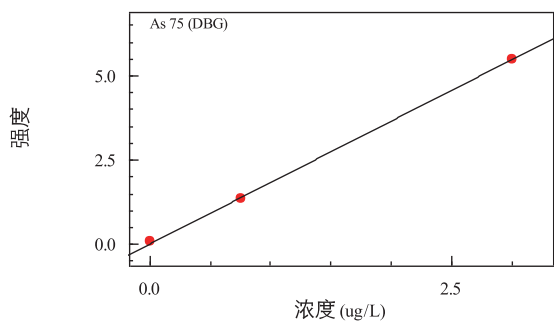


图1 As元素的标准曲线  $r=0.99990$

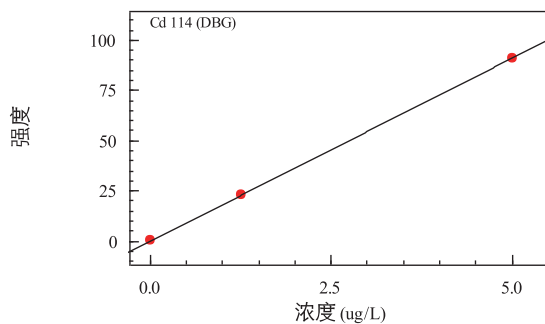


图2 Cd元素的标准曲线  $r=0.99998$

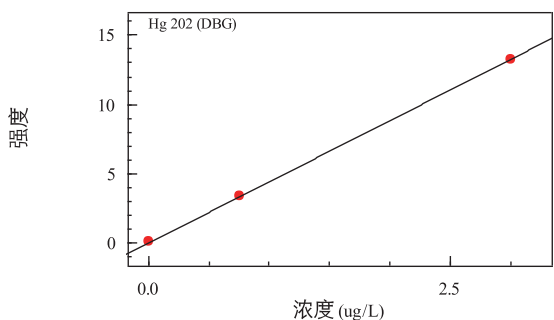


图3 Hg元素的标准曲线  $r=1.00000$

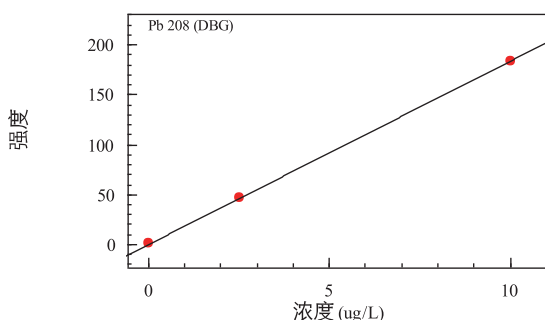


图4 Pb元素的标准曲线  $r=1.00000$

### 2.3 部分元素质量轮廓图

质谱分析存在着同量异位素干扰、多原子离子干扰、难熔氧化物干扰、双电荷离子干扰和基体干扰等多种类型的干扰因素。ICPMS-2030 的八极杆碰撞池通过引入氦气碰撞，可以有效地消除干扰。当分析结果异常，需要经验去识别甄别时，岛津 LabSolutions ICPMS 软件具有独特的“诊断助手”功能，可根据各元素的质量灵敏度、等效背景浓度、干扰情况等因素综合判断，对结果做出“Best”，“Good”和“NG”的判断，并给出相应的诊断依据，可大大提高分析效率并保证分析结果的准确性。

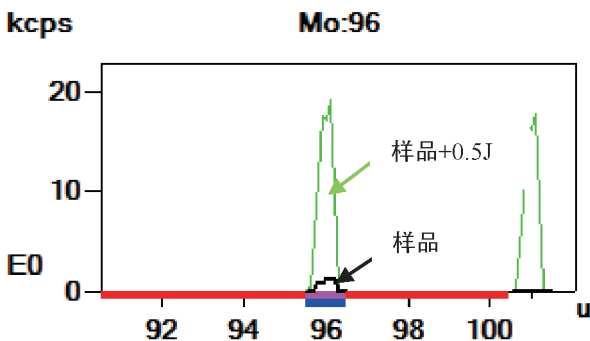


图5 Mo元素质量轮廓图

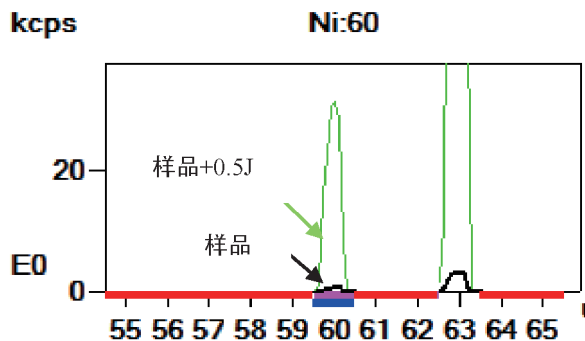


图6 Ni元素质量轮廓图

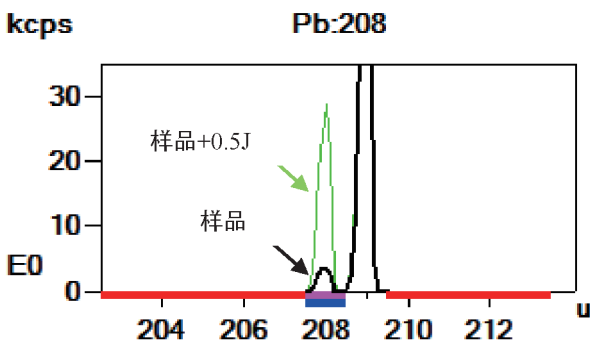


图7 Pb元素质量轮廓图

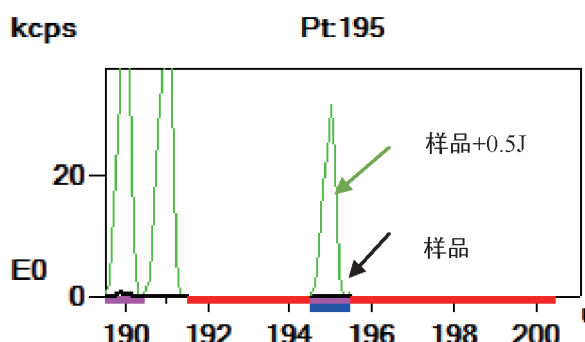


图8 Pt元素质量轮廓图

## 2.4 方法检出限、样品分析及加标回收率

按照实验方法,对空白溶液重复测定 10 次,取 3 倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限;根据样品稀释倍数(1000 倍),求得该方法的检出限;

测定样品中的杂质元素含量,每个样品重复测定 3 次;

根据 USP<233> 的指导原则,向样品中加入 0.5 J 限量的标准溶液,求出加标回收率,以考察方法的准确性。

表2 样品分析结果、方法检出限及加标回收率

元素	内标	分析结果 ( $\mu\text{g/L}$ )	RSD(n=3) (%)	0.5 J 的加标 回收率 (%)	方法检出限 ( $\mu\text{g/kg}$ )	最大剂量为 10g/day 的注射药含量限值 ( $\mu\text{g/g}$ )
镉	$^{115}\text{In}$	ND	--	93	0.3	0.25
铅	$^{209}\text{Bi}$	0.21	1.77	108	0.4	0.5
砷	$^{115}\text{In}$	ND	--	102	3	0.15
汞	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	98	0.8	0.15
铋	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	94	0.1	1.0
钷	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	100	1	1.0
钇	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	99	0.08	1.0
铈	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	91	0.05	1.0
镨	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	100	0.03	1.0
钕	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	100	0.6	1.0
钆	$^{115}\text{In}$	0.285	4.98	96	0.5	1.0
铈	$^{115}\text{In}$	0.395	5.14	94	2	5.0
钷	$^{74}\text{Ge}$	ND	--	93	8	1.0
铜	$^{115}\text{In}$	ND	--	94	6	10

备注: N.D 未检出;

结果显示,岛津 ICPMS-2030 质谱仪测定注射药中的元素杂质含量,各元素的方法检出限远低于注射药含量限值,可以满足美国药典 USP<232> 对对注射药的元素杂质的限量要求。

0.5 倍的限量值的加标回收率在 91~108% 之间,满足 USP<233> 对样品加标回收率需要 70%~150% 的要求。

## 2.5 方法精密度实验

为了验证本方法的重复性,取 6 份同样的样品,分别向样品中加入各元素的 1 倍限量值(即 1 J),求出 6 份样品加标回收率的 RSD 值,确定方法的精密度,其结果见表 3。

表3 样品加标回收率和精密度

元 素	1#样品 (%Rec)	2#样品 (%Rec)	3#样品 (%Rec)	4#样品 (%Rec)	5#样品 (%Rec)	6#样品 (%Rec)	RSD (%)
镉	92.0	90.8	91.2	92.0	94.0	94.8	1.72
铅	104.1	103.3	103.7	103.9	106.7	106.9	1.53
砷	101.0	96.7	98.0	102.0	103.0	104.0	2.84
汞	97.3	97.3	98.0	99.3	102.0	101.3	0.95
铍	95.1	94.4	95.1	95.5	97.4	97.0	1.24
钡	103.0	101.0	105.0	103.0	104.0	105.0	1.47
钪	102.0	99.6	101.0	102.0	103.0	102.0	1.15
铂	92.1	91.0	91.7	92.8	93.8	93.4	1.15
铈	103.0	102.0	103.0	104.0	106.0	106.0	1.61
钕	104.0	101.0	102.0	104.0	106.0	105.0	1.80
钼	96.9	94.9	95.1	96.1	97.9	97.4	1.27
镍	96.0	92.0	92.2	94.0	95.2	95.4	1.81
钒	94.9	94.8	94.3	95.8	97.3	96.3	1.17
铜	92.8	91.5	90.5	92	93.7	94	1.45

结果表明，6份样品一倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于3%，即该方法的精密度(%RSD)值完全符合USP<233>规定的标准，即每种目标元素的RSD值小于20%。

#### 2.6 方法稳定性实验

USP<233>规定样品分析前后，测定浓度为2J的标准溶液，两者之间的漂移不得超过20%，实际漂移小于6.5%，满足要求。

### ■ 结论

采用岛津公司电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2030 测定口服药中各限量元素的含量，元素线性关系及重复性良好，定量准确，各元素的相关系数  $r > 0.99974$ ，加标回收率在 91.0%~108% 之间，6份样品一倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于3%，样品测定前后分别测定二倍限量值，实际漂移小于6.5%，各指标均符合USP<233>规定的标准。该方法操作简便、快速，样品前处理简单，可以满足美国药典对口服药品中杂质元素限量值的测定要求。