

# ICPMS-2030 测定缩宫素注射液中的杂质元素

## ICPMS-101

**摘要：**本文参考 ICH Q3D 元素杂质指南及 USP<233> 对杂质元素的测定方法，利用电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）测定了缩宫素注射液中杂质元素的含量。实验结果表明：各元素的相关系数  $r > 0.9998$ ，加标回收率在 99~111% 之间，满足 USP<233> 对样品加标回收率 70%~150% 的要求，6 份样品 0.5 倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于 3%，方法的精密度值（%RSD）完全符合 USP<233> 规定每种目标元素的 RSD 值小于 20% 的要求，该方法操作简便、快速，样品前处理简单，可以满足 ICH Q3D 中对注射药物中杂质元素限量值的测定要求。

**关键词：**ICH Q3D USP<233> ICP-MS 缩宫素注射液 杂质元素

缩宫素是垂体后叶激素的主要成分，由 6 个氨基酸组成的环状结构和 3 个氨基酸组成的侧链结构构成。作为妇产科药物，缩宫素具有间接刺激子宫平滑肌收缩的作用，临床用于引产、催产、产后及流产后因宫缩无力或缩复不良而引起的子宫出血。近年来，药物的杂质残留，越来越受到医药界的关注，不仅仅是由于某些杂质具有毒性，而且这些杂质会对药品的稳定性、有效期限产生不利的影响，甚至引发有害的副作用。

因此，建立一种处理简单、快速、灵敏度高的方法来对注射药物中的金属元素进行测定显得尤为必要。

本文参考 ICH Q3D 的限量要求和 USP <233> 方法规程，采用直接稀释法处理注射液样品，使用岛津 ICPMS-2030 测定了注射药物中多种杂质元素含量。该方法操作简单，定量准确，可以满足 ICH Q3D 对注射药物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  $\text{HNO}_3$  为优级纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

### 1.3 样品前处理

移取 1 mL 试样于 100mL 容量瓶中，加入 2 mL  $\text{HNO}_3$ ，加入 Au 溶液作为稳定剂（最终溶液中 Au 浓度为 1mg/L），用超纯水定容至刻度线，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：7.0 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标准溶液和一个空白溶液, 每个元素标准溶液高浓度为目标限值的 1.5 倍 (即 1.5 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 2% 的硝酸溶液配制空白溶液、0.5 J 和 1.5 J 浓度的各个元素混合标准溶液, 加入 Au 溶液作为稳定剂 (最终溶液中 Au 浓度为 1mg/L), 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、Sc 浓度为 500  $\mu\text{g/L}$ , 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)	注射给药 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	1.5J
镉	111	2	0.2	2	0	1.0	3.0
铅	208	5	0.5	5	0	2.5	7.5
砷	75	15	1.5	15	0	7.5	22.5
汞	202	3	0.3	3	0	1.5	3.0
钴	59	5	0.5	5	0	2.5	7.5
钒	51	10	1.0	10	0	5.0	15
镍	60	20	2.0	20	0	10.0	30.0
铊	203	8	0.8	8	0	4.0	12.0
铊	191	10	1.0	10	0	5.0	15.0
铍	188	10	1.0	10	0	5.0	15.0
铯	103	10	1.0	10	0	5.0	15.0
钨	99	10	1.0	10	0	5.0	15.0
硒	78	80	8.0	80	0	40.0	120.0
铂	194	10	1.0	10	0	5.0	15.0

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 100 倍计算得到元素限值 (J)

## 2.2 部分元素标准曲线如下

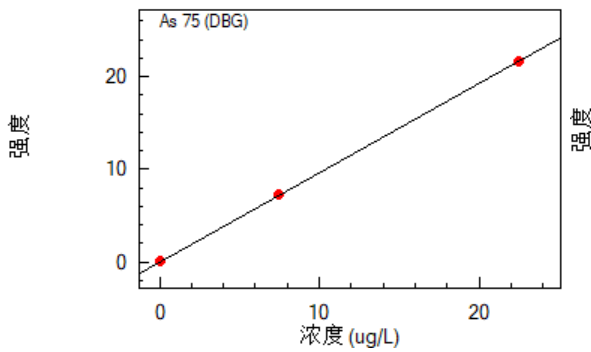


图 1 As 元素的标准曲线  $r=1.00000$

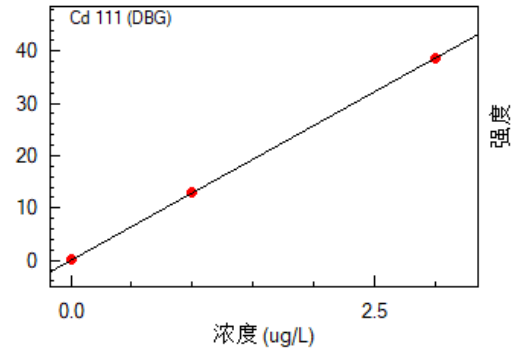


图 2 Cd 元素的标准曲线  $r=1.00000$

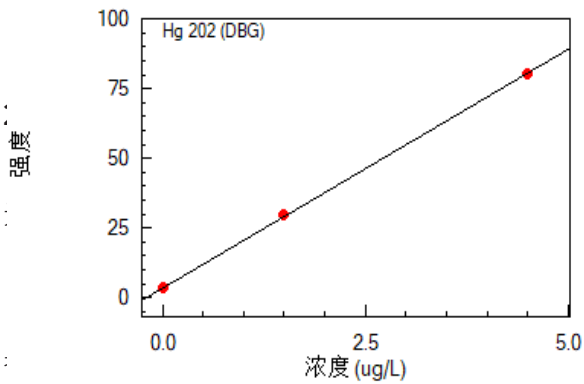


图 3 Hg 元素的标准曲线  $r=0.99998$

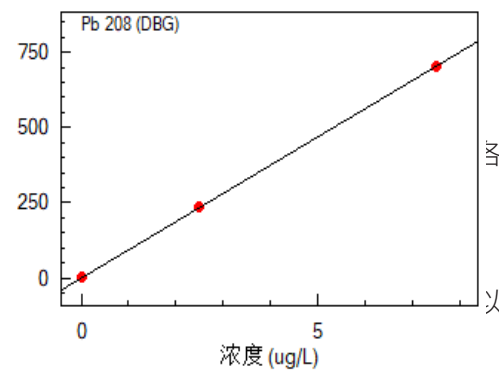


图 4 Pb 元素的标准曲线  $r=1.00000$

## 2.3 样品分析结果及加标回收率

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（100 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 样品分析结果及加标回收率

元素	内标	分析结果 ( $\mu\text{g/L}$ )	0.5 J 加标测定值 ( $\mu\text{g/L}$ )	RSD(n=3)/ (%)	0.5J 的加标回收率 (%)	方法检出限 ( $\mu\text{g/L}$ )
镉	$^{115}\text{In}$	ND	1.04	0.48	104	0.14
铅	$^{209}\text{Bi}$	0.21	2.81	0.79	104	0.08
砷	$^{72}\text{Ge}$	ND	7.70	1.05	103	0.97
汞	$^{209}\text{Bi}$	ND	1.66	2.32	111	6.78
钴	$^{45}\text{Sc}$	ND	2.72	1.25	109	0.09
钒	$^{45}\text{Sc}$	ND	5.17	0.72	103	0.13
镍	$^{72}\text{Ge}$	ND	10.8	1.78	108	1.08
铊	$^{209}\text{Bi}$	ND	4.14	1.68	104	0.02
铋	$^{209}\text{Bi}$	ND	5.22	1.64	104	0.02
铟	$^{209}\text{Bi}$	ND	4.98	1.96	100	0.07

铊	<sup>115</sup> In	ND	5.33	1.26	107	0.06
钨	<sup>115</sup> In	ND	5.17	1.38	103	0.01
硒	<sup>72</sup> Ge	ND	39.7	0.49	99	4.90
铂	<sup>209</sup> Bi	ND	5.28	0.78	106	0.05

备注：ND 未检出；

结果显示，岛津 ICPMS-2030 质谱仪测定注射药物中的杂质元素含量，各元素的方法检出限远低于注射药物的含量限值，可以满足 ICH Q3D 对注射药物的杂质元素的限量要求。

0.5 倍的限量值的加标回收率在 99~111% 之间，满足 USP<233> 对样品加标回收率需要 70%~150% 的要求。

#### 2.4 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 0.5 倍限量值（即 0.5J），求出 6 份样品加标测定结果的 RSD 值，确定方法的精密度，其结果见表 3。

表 3 样品加标样测定结果和精密度

元素	加标样 (0.5J) 测定结果 (μg/L)						RSD (%)
	1# 样品	2# 样品	3# 样品	4# 样品	5# 样品	6# 样品	
镉	1.05	1.04	1.03	1.01	1.03	1.02	1.15
铅	2.80	2.82	2.80	2.72	2.73	2.91	2.48
砷	7.69	7.58	7.61	7.62	7.55	7.76	1.01
汞	1.66	1.67	1.63	1.58	1.64	1.67	1.90
钴	2.70	2.65	2.61	2.65	2.53	2.59	2.24
钒	5.16	5.11	5.00	5.14	4.90	5.01	1.94
镍	10.9	10.7	10.5	10.5	10.3	10.4	2.09
铊	4.12	4.13	4.10	4.05	4.05	4.16	1.06
铋	5.12	5.18	5.08	5.00	5.08	5.20	1.46
钨	5.04	4.99	4.95	4.84	4.99	5.09	1.69
铊	5.42	5.31	5.30	5.27	5.28	5.17	1.54
钨	5.25	5.14	5.13	5.12	5.12	5.06	1.19
硒	39.7	40.1	40.0	40.3	39.9	40.6	0.81
铂	5.20	5.11	5.09	5.05	5.03	5.12	1.16

结果表明，6 份样品 0.5 倍限量值加标样测定结果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%。

## ■ 结论

参考 ICH Q3D 元素杂质指南及 USP<233> 对杂质元素的测定方法，利用电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 测定了缩宫素注射液中杂质元素的含量。元素线性关系及重复性好，定量准确，各元素的相关系数  $r > 0.9998$ ，加标回收率在 99~111% 之间，6 份样品 0.5 倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于 3%，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 ICH Q3D 中对注射药物中杂质元素限量值的测定要求。