

ICPMS-2030 测定注射剂辅料中的元素杂质含量

ICPMS-148

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）测定了注射剂辅料中杂质元素的含量。实验结果表明：各元素的相关系数 $r > 0.9998$ ，加标回收率在 91.7~109.9% 之间，满足 USP<233> 对样品加标回收率 70%~150% 的要求，6 份样品 1 倍限量值加标结果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 中辅料中杂质元素限量值的测定要求。

关键词：ICH Q3D USP<233> ICP-MS 辅料 杂质元素

原料药制成不同剂型的药用制剂必须加入一些有助于制剂成型、稳定、增溶、助溶、缓释、控释等不同功能和作用的各种辅料。

磺丁基-β-环糊精钠是高水溶性环糊精衍生物，能很好地与药物分子包合形成非共价复合物，从而提高药物的稳定性、水溶性、安全性，降低肾毒性、缓和药物溶血性，控制药物释放速率，掩盖不良气味等。磺丁基-β-环糊精钠对含氮类药物具有特殊的亲和力与包合性，已广泛应用于注射药、口服药、鼻部用药、眼部用药。

元素杂质是药品审评的关注重点之一，是药物研发和全生命周期管理中的重要内容。ICH Q3D 元素杂

质指南对药用辅料的元素杂质限值进行了规定。2017 年，中国成为 ICH（人用药品注册技术要求国际协调）正式会员，中国药典 2020 年版通则 9102《药品杂质分析指导原则》中明确要求，应参照 ICH Q3D 对药物中的无机杂质进行研究。

本文根据该注射剂在临床中的最大日使用剂量以及参考 ICH Q3D 的限量要求和 USP <233> 中 ICP-MS 方法规程，采用直接稀释法处理磺丁基-β-环糊精钠注射剂辅料，使用岛津 ICPMS-2030 测定了该辅料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 对注射液辅料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 HNO₃ 为优级纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品前处理

准确称取 30 mg 试样，加入 Au 溶液作为稳定剂（最终溶液中 Au 浓度为 1 mg/L），用 1% 硝酸定容至 10 g，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

ICP-MS 仪器分析条件见表 1。

表 1 ICP-MS 分析条件

参数	参数设定	参数	参数设定
高频功率	1.20 kW	等离子体气	9.0 L/min
辅助气	1.10 L/min	载气	0.70 L/min
炬管类型	Mini 炬管	雾化器	同心雾化器
雾化室	旋流雾室	雾化室温度	5°C
采样深度	5.0 mm	高频频率	27.12 MHz
碰撞气	He	碰撞气流速	6 mL/min
池电压	-21 V	能量过滤器电压	7.0 V

■ 结果与讨论

2.1 标准曲线溶液配制

根据该注射剂日最大使用剂量 (≤ 15 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 (即 J)。

利用 1% 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 1 mg/L), 各元素的限量值及标准溶液浓度见表 2。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 2 元素限值及标准曲线溶液浓度系列

元素	分类	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	1.5 J
^{114}Cd	1	2	0.13	0.4	0	0.2	0.6
^{208}Pb	1	5	0.33	1.0	0	0.5	1.5
^{75}As	1	15	1.00	3.0	0	1.5	4.5
^{202}Hg	1	3	0.20	0.6	0	0.3	0.9
^{59}Co	2A	5	0.33	1.0	0	0.5	1.5
^{51}V	2A	10	0.67	2.0	0	1.0	3.0
^{60}Ni	2A	20	1.33	4.0	0	2.0	6.0
^7Li	3	250	16.7	50	0	25	75
^{121}Sb	3	90	6.00	18	0	9.0	27
^{95}Mo	3	1500	100.0	300	0	150	450
^{63}Cu	3	300	20.0	60	0	30	90
^{52}Cr	3	1100	73.3	220	0	110	330

备注: 1. PDE 为每日允许暴露剂量 ($\mu\text{g/day}$);

2. 根据 15 g/day 的剂量 (参考该注射剂临床使用说明书) 及稀释 333 倍计算得到元素限值 (J)

2.2 部分元素标准曲线

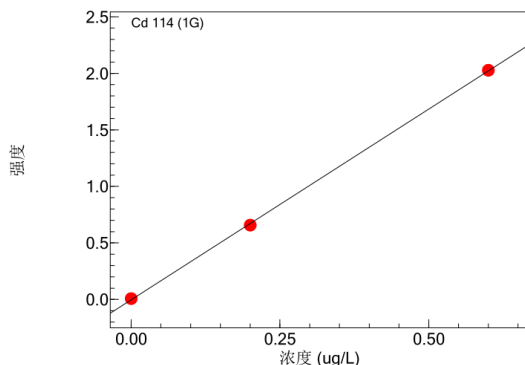


图 1 Cd 元素的标准曲线 $r=0.99991$

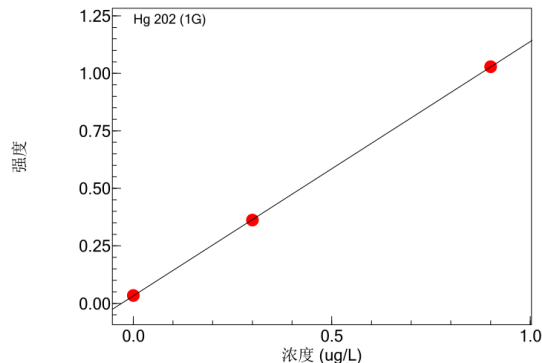


图 1 Hg 元素的标准曲线 $r=0.99999$

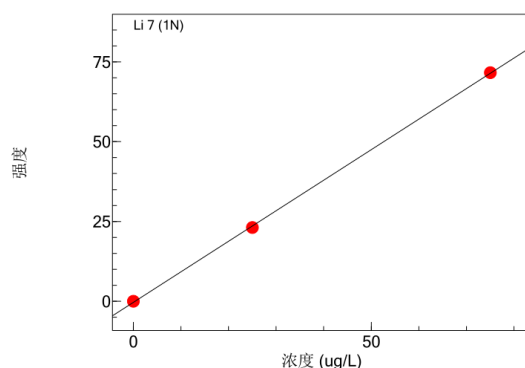


图 3 Li 元素的标准曲线 $r=0.99993$

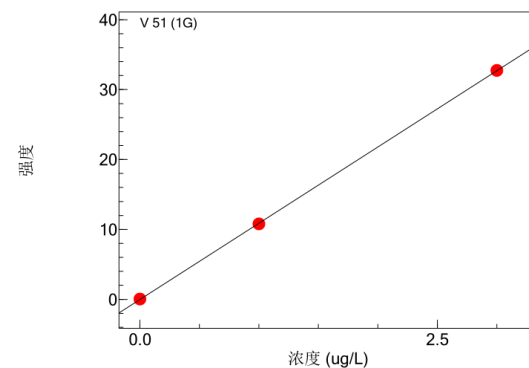


图 4 V 元素的标准曲线 $r=0.99998$

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 (333 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;

USP<233> 的指导原则规定了样品加标回收率的方法是向样品中加入 0.5 J 限量的标准溶液,本实验中分别样品中加入 0.5 J、1.0 J 和 1.5 J 的标准溶液,然后求出加标回收率,以便更全面系统的考察方法准确性。

表 3 样品分析结果及加标回收率

分析元素	内标元素	方检出限 ($\mu\text{g/g}$)	分析结果 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (n=3,%)	0.5 J 加标回收率 (%)	1.0 J 加标回收率 (%)	1.5 J 加标回收率 (%)
镉 (^{114}Cd)	^{115}In	0.0009	N.D.	-	98.9	98.0	95.7
铅 (^{208}Pb)	^{209}Bi	0.001	N.D.	-	107.2	105.9	106.8
砷 (^{75}As)	^{72}Ge	0.003	N.D.	-	108.4	109.9	108.0
汞 (^{202}Hg)	^{209}Bi	0.002	N.D.	-	96.0	101.6	100.2
钴 (^{59}Co)	^{45}Sc	0.0004	0.010	5.93	91.7	93.7	94.0
钒 (^{51}V)	^{45}Sc	0.0008	0.023	5.06	95.7	97.4	96.7
镍 (^{60}Ni)	^{72}Ge	0.002	0.21	5.64	96.0	96.6	98.0
锂 (^7Li) *	$^{45}\text{Sc}^*$	0.0006	0.12	4.22	100.9	101.6	102.1
锑 (^{121}Sb)	^{115}In	0.002	N.D.	-	99.1	99.5	99.5
钼 (^{95}Mo)	^{115}In	0.01	N.D.	-	102.3	103.8	103.0
铜 (^{63}Cu)	^{72}Ge	0.04	N.D.	-	93.3	93.8	93.5
铬 (^{52}Cr)	^{45}Sc	0.001	0.44	3.31	95.5	96.1	95.8

备注：1、* 代表无碰撞模式；

2、N.D. 代表未检出

分析结果显示，岛津 ICPMS-2030 质谱仪测定注射剂辅料中的杂质元素含量，各元素的方法检出限远低于元素杂质含量限值，可以满足 ICH Q3D 对注射剂辅料中杂质元素的限量要求。

0.5 倍、1 倍和 1.5 倍的限量值的加标回收率在 91.7~109.9% 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 1 倍限量值（即 1.0 J），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 4。

加标样 (1.0 J) 测定结果 (µg/L)												
元素	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Li	Sb	Mo	Cu	Cr
1# 样品	0.40	1.03	3.26	0.60	0.94	2.00	4.04	50.6	17.9	313	56.4	213
2# 样品	0.39	1.05	3.37	0.61	0.95	1.94	4.03	51.2	18.0	313	56.3	211
3# 样品	0.39	1.05	3.23	0.59	0.96	1.96	4.03	51.4	18.0	311	55.8	211
4# 样品	0.39	1.04	3.30	0.59	0.95	1.92	4.04	52.0	18.2	315	55.9	212
5# 样品	0.39	1.07	3.35	0.60	0.98	2.00	4.23	52.7	18.5	323	57.8	218
6# 样品	0.38	0.99	3.26	0.62	0.97	2.01	4.13	52.4	18.3	318	57.0	215
RSD/%	1.75	2.61	1.68	2.18	1.63	1.88	1.99	1.53	1.24	1.39	1.33	1.28

结果表明，6 份样品 1 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%。

■ 结果与讨论

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) 测定了磺丁基-β-环糊精钠注射剂辅料中杂质元素的含量。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 91.7~109.9% 之间，6 份样品 1 倍限量值加标结果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 中对注射剂辅料中杂质元素限量值的测定要求。

岛津应用云

