

使用 ICPMS-2040/2050 对药品中的 24 种元素杂质进行筛选分析

01-00718-CN

松野 夏奈、堀 贵翔

特点描述

- ◆ 通过 24 种元素杂质的筛选分析，可以确定应管理的元素。
- ◆ 通过使用 LabSolutions™ ICPMS 的预设方法，可以省去条件研究的麻烦，轻松地开始分析。
- ◆ 可以研究内标校正的候选元素。

■ 引言

药品元素杂质指导原则：ICH Q3D¹⁾ 中设定了 24 种可能存在毒性的元素的每日允许最大暴露量（PDE）。

在风险评估中应该考虑的元素因制剂的给药途径不同而异。口服制剂的情况下，除了合成时使用到的催化剂等有意添加元素的情况以外，只有 1 类和 2A 类的 7 种元素是应该考虑的元素。但是，混入元素杂质的来源，不仅是原料药、添加剂等构成成分，还涉及制造设备、器具等多方面。

因此，考虑到潜在的元素杂质，对所有的 24 种元素进行了筛选分析。

另外，像相关应用那样使用内标校正时，需要预先确认可能用作内标校正的元素在样品中的含量。本文使用 ICPMS-2040/2050（图 1）内置的面向药品筛选分析用的预设方法，快速地分析了药品中 24 种元素杂质的浓度。并且，测定了用于内标校正的元素在药品中的浓度，确认了可以用于校正。

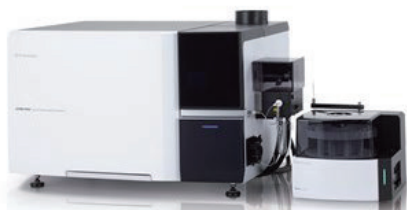


图 1 ICPMS-2040/2050，AS-20 仪器外观

注册元素、质量列表 (R)

	元素	质量数	类型	条件	反应池气体
1	Ag	107	定量	He1	He
2	As	75	定量	He1	He
3	Au	197	定量	He1	He
4	Ba	137	定量	He1	He
5	Be	9	定量	No Gas	OFF
6	Bi	209	定量	He1	He
7	Cd	111	定量	He1	He
8	Co	59	定量	He1	He
9	Cr	52	定量	He1	He
10	Cu	63	定量	He1	He
11	Ga	71	定量	He1	He
12	Hg	202	定量	He1	He
13	Ho	165	定量	He1	He
14	In	115	定量	He1	He
15	Ir	193	定量	He1	He
16	Li	7	定量	No Gas	OFF
17	Mo	95	定量	He1	He

图 2 分析元素、质量登录界面

■ 分析流程

首先用 2 点标准曲线筛选分析 24 种元素杂质，快速掌握浓度。另外，将经常用于内标校正的 Sc、Ga、In、Bi 作为内标元素的候选，与 24 种元素同时测定样品溶液中的浓度。

然后，使用确定了的内标元素精确地定量评估必要的 7 种元素和筛选分析中缩小范围的元素²⁾。

■ 预设方法

LabSolutions ICPMS 软件有面向药品的筛选分析用预设方法，预先注册了分析条件、元素质量、标准溶液浓度等（图 2、图 3）。因此，不需要研究条件、登录大量的元素质量和浓度等麻烦。

本文根据注册的方法进行了测定。

■ 供试品

口服制剂（肠胃药 口腔崩解片）

■ 样品预处理

在约 0.2 g 供试品中加入纯水 4 mL、硝酸 4 mL、盐酸 0.5 mL，使用微波消解仪器进行消解（200°C、约 60 min）。添加盐酸的目的是提高 Hg 等部分元素在溶液中的稳定性。

将溶液冷却至室温后，定容至 50 mL，得到样品溶液（稀释 250 倍）。

标准曲线样品列表 (L) (检查 ON = 质量除外)

	元素	单位	CAL1 BLK	CAL2 STD
	Ag	µg/L	0.0000000	30.00000
	As	µg/L	0.0000000	15.00000
	Au	µg/L	0.0000000	5.000000
	Ba	µg/L	0.0000000	30.00000
	Be	µg/L	0.0000000	100.0000
	Bi	µg/L	0.0000000	10.00000
	Cd	µg/L	0.0000000	5.000000
	Co	µg/L	0.0000000	30.00000
	Cr	µg/L	0.0000000	30.00000
	Cu	µg/L	0.0000000	30.00000
	Ga	µg/L	0.0000000	100.0000
	Hg	µg/L	0.0000000	5.000000
	Ho	µg/L	0.0000000	10.00000
	In	µg/L	0.0000000	10.00000
	Ir	µg/L	0.0000000	5.000000
	Li	µg/L	0.0000000	30.00000
	Mo	µg/L	0.0000000	30.00000
	Ni	µg/L	0.0000000	30.00000
	Os	µg/L	0.0000000	5.000000

图 3 标准样品登录界面

■ 标准溶液的制备

准备了含有分析对象的 24 种元素和可能用于内标校正的内标元素溶液和空白溶液。为了节省制备时间，使用下述认证混合标准溶液等，按照方法中注册的浓度进行制备（图 3）。根据设定的管理目标值和使用的标准溶液，可以适当变更浓度。

● 标准物质

ICH Q3D 对应认证混合标准溶液^{*1} (XSTC-2071A, XSTC-2073)

汞标准液 ICH Q3D 用^{*2}

Sc, Ga, In, Bi 单元素标准液^{*2*3}

*1 SPEX CertiPrep 公司制造

*2 富士薄膜和光纯药株式会社制造

*3 关东化学株式会社制造

■ 仪器配置和分析条件

仪器的配置如表 1 所示，分析条件如表 2 所示。

另外，在面向药品分析的预设方法中，只使用 He 气体作为反应池气体，以清除光谱干扰。ICPMS-2040 和 ICPMS-2050 可导入反应池的气体如表 3 所示，ICPMS-2040 和 ICPMS-2050 中的任何一种都可以进行与本文相同的分析。

表 1 设备配置

仪器	:	ICPMS-2040/2050
雾化器	:	雾化器 DC04
雾室	:	旋流雾室
炬管	:	Mini 炬管
截取锥	:	镍锥
自动进样器	:	AS-20

表 2 分析条件

高频功率	:	1.20 kW
等离子体气体流量	:	9.0 L/min
辅助气体流量	:	1.10 L/min
载气流量	:	0.85 L/min
反应池气体	:	He

表 3 可导入的反应池气体

仪器	He	H ₂	3rd 气 (可选)
ICPMS-2040	○	×	×
ICPMS-2050	○	○	○

■ 测定结果

用标准溶液和空白溶液的两点标准曲线测定样品溶液。测定结果见表 4。

样品溶液中元素杂质含量远低于 PDE 浓度换算值。

Sc、Ga、In、Bi 均未检出，可作为内标元素使用。请将内标元素的添加量添加到标准偏差足够小的浓度，如果在样品中检测到的话，其含量可以忽略不计。

表 4 元素杂质 24 种元素测定结果

级别	元素	口服制剂 PDE 值 ²⁾ ($\mu\text{g}/\text{day}$)	PDE 浓度换算 值 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	供试品中 定量限 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	供试品 中浓度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	¹¹¹ Cd	5	0.5	0.005	<
	²⁰⁸ Pb	5	0.5	0.0005	0.007
	⁷⁵ As	15	1.5	0.01	<
	²⁰² Hg	30	3	0.001	<
2A	⁵⁹ Co	50	5	0.004	<
	⁵¹ V	100	10	0.02	<
	⁶⁰ Ni	200	20	0.05	<
2B	²⁰⁵ Ti	8	0.8	0.0008	<
	¹⁹⁷ Au	300	30	0.001	0.006
	¹⁰⁵ Pd	100	10	0.002	<
	¹⁹³ Ir	100	10	0.0005	<
	¹⁸⁹ Os	100	10	0.002	<
	¹⁰³ Rh	100	10	0.0007	<
	¹⁰¹ Ru	100	10	0.003	<
	⁷⁸ Se	150	15	0.2	<
	¹⁰⁹ Ag	150	15	0.002	<
	¹⁹⁵ Pt	100	10	0.002	<
3	⁷ Li	550	55	0.02	<
	¹²¹ Sb	1200	120	0.007	<
	¹³⁷ Ba	1400	140	0.006	0.007
	⁹⁵ Mo	3000	300	0.007	<
	⁶³ Cu	3000	300	0.02	<
	¹¹⁸ Sn	6000	600	0.006	<
	⁵² Cr	11000	1100	0.01	0.07

PDE 浓度换算值：设定最大日给药量为 10 g，选择选项 1
定量限： $10 \times \sigma$ (标准曲线空白样品的标准偏差) \times 标准曲线的斜率
< : 小于定量限

■ 结论

本文中使用了 ICPMS-2040/2050 对口服制剂中的元素杂质 24 种元素和可用内标校正元素同时进行了筛选分析。

通过使用 LabSolutions ICPMS 的预设方法，可以像本次这样省去对多个元素进行分析条件和元素质量研究、登录的麻烦。

< 参考文献 >

- 1) 药品元素杂质指导原则 (2015 年 9 月 30 日、药食审查发 0930 第 4 号)
- 2) 关于药品元素杂质指导原则的修订 (2023 年 1 月 20 日、药生药审发 0120 第 1 号)

< 相关应用 >

- a. 参考 ICHQ3D 使用 ICPMS-2040/2050 分析口服制剂中的杂质元素 - [Application News 01-00577-jp](#)

岛津应用云



LabSolutions 是岛津制作所或其附属公司在日本和 / 或其他国家 / 地区的商标。



岛津企业管理 (中国) 有限公司
岛津 (香港) 有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话: 800-810-0439
400-650-0439

免责声明:

* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售;
* 本资料中的所有信息仅供参考, 不予任何保证。
如有变动, 恕不另行通知。

第一版发行日: 2024 年 3 月