

## 使用 ICPMS-2030 对基于第十七次修订日本药典第二增刊元素杂质试验法的分析法进行评价

### ■ 前言

2015年9月30日，发布了药物杂质指南：ICHQ3D<sup>1), 2)</sup>，并针对可能具有毒性的24种元素设定了一天允许暴露量（Permitted Daily Exposure: PDE），同时，要求采用适当的试验方法对含量进行管理。为此，在2019年6月28日在第十七次修订的日本药典第二增刊<sup>3)</sup>中，作为元素杂质试验法收录了电感耦合等离子体质谱分析法（ICP-MS）。

此次，将用作口服制剂使用的构成成分作为测试样品，并根据定量试验的步骤，使用ICPMS-2030对分析方法进行了验证。假设在浓度水平低于PDE值（管理阈值）的30%进行分析的情况下以24元素为对象，介绍确认了真实度、精度、定量界限、特异性的例子。

K. Hori, T. Nakao

### ■ 分析对象元素

根据药物的给药路径不同，应实施风险评估的元素也不同。在口服给药的情况下，除了合成时使用催化剂等有意添加元素的情况外，只对等级1、2A的7个元素进行风险评估即可。这里假设有意添加的情况，将含有等级2B、3元素的24个元素作为分析对象元素。

### ■ 目标浓度

根据日本药典，“当所有来源的药物中元素杂质的总和始终超过设定的PDE值的30%时，进行适当评估并对元素杂质的适当管理进行验证时，不需要进一步的管理。”因此，假定测试样品的元素杂质浓度充分低于设定的PDE值（管理阈值）的30%，将管理值设定为PED值的10%。

由于样品的1天投用量小于等于10g，所以按照最大一天投用量10g（选项1），根据（1）式算出了目标浓度。

$$\text{目标浓度} [\mu\text{g/g}] = \frac{\text{管理值 (PDE} [\mu\text{g/day}] \times 0.1)}{\text{最大一天投用量} [\text{g/day}]} \dots(1)$$

### ■ 样品

测试样品：甲苯磺酸妥舒沙星一水合物

标准物质：

- Elemental Impurities according to ICH Q3D oral, Standard 1 (SIGMA-ALDRICH)
- Elemental Impurities according to ICH Q3D oral, Standard 2 (SIGMA-ALDRICH)
- Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn 1000 mg/L 标准液 (关东化学)

### ■ 预处理

使用安东帕公司制造的微波预处理装置“微波反应系统 Multive PRO”将样品进行微波消解处理。样品处理的流程如图1所示。向消解罐中加入0.2g样品，再依次加入硝酸、盐酸、超纯水对样品进行消解。消解结束后，将消解液定容至50mL（稀释250倍）。另外，为了保证Os的测定，使用了按照其他条件处理的消解液。

在微波消解罐中加入样品 0.2g  
↓ 添加硝酸、盐酸、超纯水  
设置在微波样品预处理装置中进行分解（约 60min）  
↓  
温度冷却至 50°C  
↓  
取出消解液定容至 50mL（稀释 250 倍）

图1 微波消解处理的流程

### ■ 验证试验

本次，对定量试验的准确度和精度（并行精度）的符合性测试、定量界限和特异性进行了评价。另外，定量界限可以根据准确度的符合试验进行确认。

## ■ 标准溶液

配制了含有 0.5、1.0、1.5J<sup>\*1</sup> 三种水平浓度的分析对象元素的溶液和空白溶液。添加酸以获得与样品溶液相同的基质溶液。

## ■ 试样的制备

### • 准确度

在样品微波消解处理之前进行加标试验，以达到目标浓度的 50%、100%、150% 的 3 个浓度。另外，所添加标准物质微波消解处理后的浓度为 0.5J、1.0J、1.5J。

### • 精度（并行精度）

对于 6 个独立的样品，标准物质的加入量使其达到目标浓度。操作与按照准确度制备的目标浓度的 100% 样品的操作相同。

\*1 J: 样品溶液中目标限度值时的对象元素的浓度 (w/v)

对样品进行分解处理制备样品溶液时，根据 (2) 式将目标浓度 (μg/g)

换算成样品溶液中浓度的 J (μg/L)。

从目标浓度到 1.0J 的换算如表 1 所示。

$$J [\mu\text{g/L}] = \frac{\text{目标浓度} [\mu\text{g/g}]}{\text{稀释倍率} [\text{L/g}]} \dots (2)$$

表 1 从 PDE 值换算为目标浓度、J

等级	元素	口服制剂 PDE 值	口服制剂 PDE 值 10%	目标浓度 选项 1 最大摄取量 10 g	1.0J
		μg/day	μg/day	μg/g	μg/L
1	As	15	1.5	0.15	0.6
	Cd	5	0.5	0.05	0.2
	Hg	30	3	0.3	1.2
	Pb	5	0.5	0.05	0.2
2a	Co	50	5	0.5	2
	Ni	200	20	2	8
	V	100	10	1	4
2b <sup>*1</sup>	Ag	150	15	1.5	6
	Au	100	10	1	4
	Ir	100	10	1	4
	Os	100	10	1	4
	Pd	100	10	1	4
	Pt	100	10	1	4
	Se	150	15	1.5	6
	Rh	100	10	1	4
	Ru	100	10	1	4
Tl	8	0.8	0.08	0.32	
3 <sup>*1</sup>	Ba	1400	140	14	56
	Cr	11000	1100	110	440
	Cu	3000	300	30	120
	Li	550	55	5.5	22
	Mo	3000	300	30	120
	Sb	1200	120	12	48
	Sn	6000	600	60	240

\*1 除非有意将其添加到口服制剂中，否则不需要风险评估的等级

## ■ 内标准元素校正

使用 Be、Bi、Ga、Sc、Tb、Te、Y 作为内标准元素。

内标准元素的添加使用了内标准自动添加套件。按照内标准元素溶液：样品 = 1：9 的比例进行了混合。

## ■ 分析条件

表 2 ICP-MS 分析条件

仪器名称	: ICPMS-2030
高频功率	: 1.2 kW
等离子体气体流量	: 8.0 L/min
辅助气体流量	: 1.1 L/min
载气流量	: 0.7 L/min
雾化器类型	: 雾化器 07
蠕动泵转速	: 20 rpm
雾化室	: 旋流雾室 (电子冷却)
炬管类型	: mini 炬管
采样锥 / 截取锥材质	: 铜
碰撞气体	: He
内标准元素添加方法	: 自动添加

## ■ 验证结果

### (1) 准确度、精度、定量界限

- 符合标准

准确度：对于每种浓度，从三次反复制备的样品中获得的平均添加回收率为 70% 至 150%。

精度（并行精度）：对于各分析对象元素，6 个独立样品的测定值的相对标准偏差为 20% 或更小

定量界限：目标浓度 50% 或更小，符合准确度标准

- 结果

目标浓度的 50% 和 150% 的浓度的添加样品以 n=3 进行测定，目标浓度的添加样品和未添加样品以 n=6 进行测定。使用各样品定量值的平均值算出了添加回收率。测定结果如表 3 所示。

准确度：目标浓度的 50%、100%、150% 的各添加样品的添加回收率为 94 ~ 105%，满足符合标准。

精度（并行精度）：目标浓度的添加样品的相对标准偏差为 0.5 ~ 3.9%，满足符合标准。

定量界限：由于目标浓度 50% 的准确度满足符合标准，所以，能够确认定量界限。

表 3 准确度·精度·定量界限 (μg/L)

等级	元素	m/z	未添加样品定量值平均 (n=6)	目的浓度 50% 添加			目的浓度 100% 添加				目的浓度 150% 添加		
				添加浓度	定量值平均 (n=3)	准确度 加标回收率	添加浓度	定量值平均 (n=3)	精度 相对标准偏差	准确度 加标回收率	添加浓度	定量值平均 (n=3)	准确度 加标回收率
1	As	75	0.02	0.3	0.32	99%	0.6	0.59	1.2%	95%	0.9	0.87	95%
	Cd	111	<0.001	0.1	0.099	99%	0.2	0.189	1.5%	95%	0.3	0.286	95%
	Hg	202	0.01	0.6	0.62	103%	1.2	1.22	1.4%	101%	1.8	1.83	101%
	Pb	207	0.02	0.1	0.12	97%	0.2	0.21	0.5%	96%	0.3	0.31	98%
2a	Co	59	<0.005	1	0.985	98%	2	1.93	2.2%	96%	3	2.94	98%
	Ni	60	0.1	4	4.0	98%	8	8.0	1.8%	98%	12	12.1	100%
	V	51	0.02	2	1.89	94%	4	3.86	3.9%	96%	6	5.83	97%
2b	Ag	107	<0.003	3	3.09	103%	6	6.09	0.7%	101%	9	9.16	102%
	Au	197	<0.01	2	2.04	102%	4	3.99	0.5%	100%	6	6.04	101%
	Ir	191	<0.001	2	1.99	100%	4	3.92	0.6%	98%	6	5.91	98%
	Os	188	<0.007	2	1.99	100%	4	3.94	0.9%	99%	6	5.93	99%
	Pd	108	0.14	2	2.12	99%	4	4.06	1.9%	98%	6	6.08	99%
	Pt	194	<0.004	2	2.03	102%	4	3.97	0.5%	99%	6	6.00	100%
	Se	78	<0.03	3	3.06	102%	6	5.96	1.2%	99%	9	9.12	101%
	Rh	103	<0.0009	2	2.00	100%	4	3.88	1.6%	97%	6	5.92	99%
	Ru	101	<0.005	2	1.99	100%	4	3.89	1.8%	97%	6	5.91	98%
Tl	205	<0.003	0.16	0.163	102%	0.32	0.317	0.7%	99%	0.48	0.479	100%	
3	Ba	137	0.06	28	29.1	104%	56	57.4	1.5%	102%	84	85.6	102%
	Cr	52	<0.09	220	220	100%	440	431	1.2%	98%	660	651	99%
	Cu	65	<0.2	60	60.5	101%	120	119	1.5%	99%	180	181	100%
	Li	7	<0.07	11	10.6	96%	22	20.8	1.0%	94%	33	31.3	95%
	Mo	95	0.04	60	59.7	99%	120	117	1.2%	97%	180	177	99%
	Sb	121	<0.01	24	25.2	105%	48	49.9	1.3%	104%	72	74.5	104%
	Sn	118	<0.04	120	124	104%	240	246	0.9%	102%	360	365	101%

<: 未达到检测界限 (3σ)

σ: 空白溶液反复 n=10 测定的标准偏差

## (2) 特异性

即使存在可能包含其他分析对象元素的成分和基质成分，分析法也必须能够专门评价各分析对象元素。在 ICP-MS 中，需要对同量异位素、Ar 引起的多原子离子、共存的元素的氧化物、氯化物离子的干扰进行评价。在此对 As、Cd 两种元素进行了评价。

### 1. As

Ar 和 Cl 引起的多原子离子 ArCl 会干扰 As，由于测试样品中含有 0.5% 用于消解样品的盐酸，因此干扰影响很大。图 2 为测定 0.5% 盐酸溶液时的 As ( $m/z=75$ ) 质谱图，通过使用碰撞气体大幅减少 ArCl 对 As 的干扰。此外，还对盐酸 0.5% 溶液进行了 As 的定量分析结果如表 4 所示。当不使用碰撞气体时，由于存在 ArCl 干扰，As 的测试值变为较高的异常值，但由于使用碰撞气体而低于检测界限值。由此证实，即使使用盐酸消解样品，也可以在不受 ArCl 干扰的情况下对 As 进行定量。

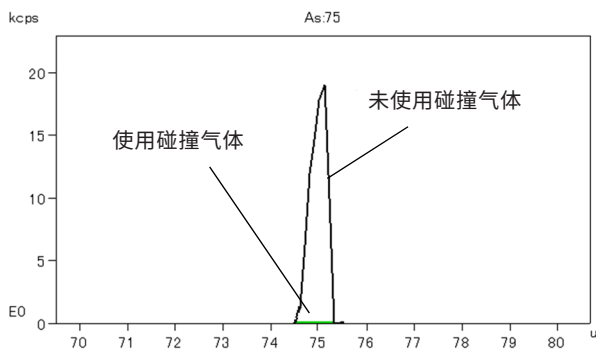


图 2 盐酸 0.5% 溶液 As 谱

表 4 0.5% 盐酸溶液 As 定量结果 ( $\mu\text{g/L}$ )

元素 ( $m/z$ )	未使用碰撞气体	使用碰撞气体
As (75)	2.6	<0.009

### 2. Cd

由于等级 3 中 Mo 的存在，MoO 对 Cd 有干扰。测定 180  $\mu\text{g/L}$  的 Mo 溶液（相当浓度为 1.5J）测定了对 Cd 的干扰量。除了使用碰撞气体外，还进行了元素间校正，结果如表 5 所示。

使用碰撞气体可减少 MoO 的干扰，但会有少量干扰残留。因此，同时元素间校正时，定量值未达到检测界限值。从该结果可以确认，通过使用元素间校正，可以适当校正不能被碰撞池完全消除的干扰。

另外，元素间校正可以对来自 2 价离子和同量异位素的干扰进行校正，并且可以在不使用反应池的情况下进行测定。

表 5 180  $\mu\text{g/L}$  的 Mo 溶液 Cd 定量结果 ( $\mu\text{g/L}$ )

元素 ( $m/z$ )	使用碰撞气体 无元素间校正	使用碰撞气体 有元素间校正
Cd (111)	0.056	<0.001

## ■ 总结

根据本次的分析步骤，即使在将管理值设定为比管理阈值低的浓度水平的情况下，关于准确度和精度的符合性试验也可以得到良好的结果。另外，确认了即使在通过预处理添加的盐酸和其他分析对象元素存在的情况下，也可以通过使用碰撞气体和元素间校正，毫无问题地对分析对象元素进行分析。

由上可知，作为第十七次修订日本药典第二增刊的元素杂质测定法，ICPMS-2030 是有效的方法。

### < 谢辞 >

安东帕日本有限公司在使用预处理设备微波反应系统 Multiwave PRO 方面提供了建议和协助。

深表感谢。

### < 参考文献 >

- 1) 药物的杂质指南  
(药食审查 0930 第 4 号厚生劳动省医药食品局审查管理课长通知)
- 2) GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D(R1)
- 3) 第十七次修订日本药典第二增刊 (2019 年 6 月 28 日厚生劳动省告示第 49 号)

岛津应用云



此外，本文中出现的公司名称和产品名称是各公司的商标及注册商标。本文中有些部分对“TM”和“®”进行了省略。



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：2020 年 2 月