

# ICPMS-2030 测定氨基酸注射剂中的元素杂质含量

## ICPMS-056

**摘要：**本文参考 ICH Q3D 和 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) 测定了氨基酸注射剂中元素杂质的含量。实验结果表明：各元素的相关系数  $r > 0.99994$ ，1J 的加标回收率在 90.0%~110% 之间，6 份样品 1 倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于 4.3%，样品测定前后分别测定 1.5 倍限量值 (即 1.5 J)，实际漂移小于 11%，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注射剂中杂质元素限量值的测定要求。

**关键词：**USP<232>USP<233> 注射剂 ICP-MS ICH Q3D 元素杂质

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，美国食药局 (FDA) 决定修改 ICH Q3D 和 USP 通则 232 和 233 章中的内容，强制制药厂商对药品生产所用的原材料、中间体、活性成分、赋形剂 (稳定剂、填充剂、粘结剂、着色剂、调味剂、糖衣)、以及最终药物产品中所含的有机和无机杂质进行监测和

控制。对于生产过程中可能混入的杂质，如催化剂和来自制药设备的杂质污染物，同样也必须进行监测。

本文参考 ICH Q3D 和 USP<232> 的限量要求和 USP<233> 方法规程，采用岛津 ICPMS-2030 测定了口服药中 1A、2A 类、3 类中部分元素含量。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

移取 1 g 试样于容量瓶中，加入 1 mL  $\text{HNO}_3$ ，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℃

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：5.0V

## 结果与讨论

### 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 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 1% 的硝酸以及 1% 的盐酸的混合溶液配制空白溶液、0.5 J 和 1.5 J 浓度的各个元素混合标准溶液, 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  $500 \mu\text{g/L}$ , Be 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)	注射剂 PDE ( $\mu\text{g/day}$ )	元素限值 ( $\mu\text{g/g}$ )	元素限值 J ( $\mu\text{g/Ly}$ )	标准曲线系列 ( $\mu\text{g/L}$ )		
					0	0.5 J	1.5J
As*	75	15	1.5	15	0	7.5	22.5
Cd*	111	2	0.2	2	0	1	3
Co*	59	5	0.5	5	0	2.5	7.5
Cu	63	300	30	300	0	150	450
Hg	202	3	0.3	3	0	1.5	4.5
Li	7	250	25	250	0	125	375
Ni*	60	20	2	20	0	10	30
Pb	208	5	0.5	5	0	2.5	7.5
Sb	121	90	9	90	0	45	135
V*	51	10	1	10	0	5	15

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)  
 3. \*元素测定为氦气碰撞模式

2.2 部分元素标准曲线如下:

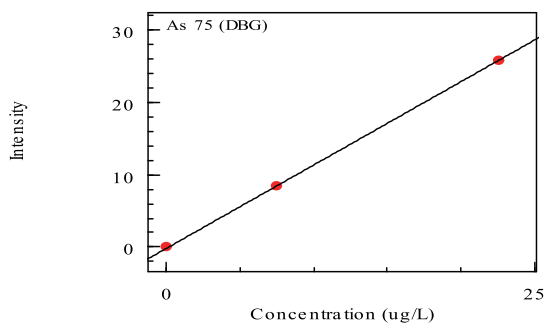


图1 As元素的标准曲线  $r=0.99998$

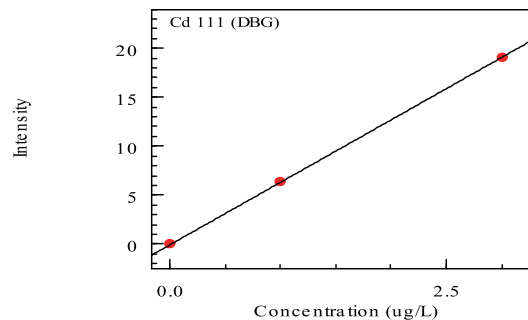


图2 Cd元素的标准曲线  $r=1.00000$

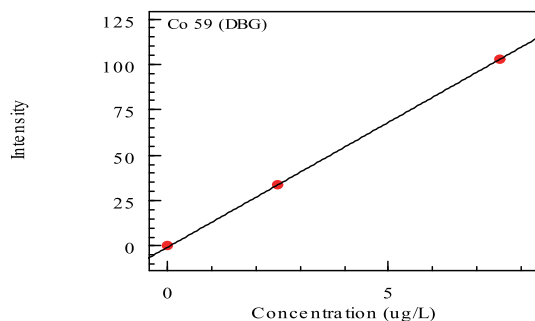


图3 Co元素的标准曲线  $r=0.99998$

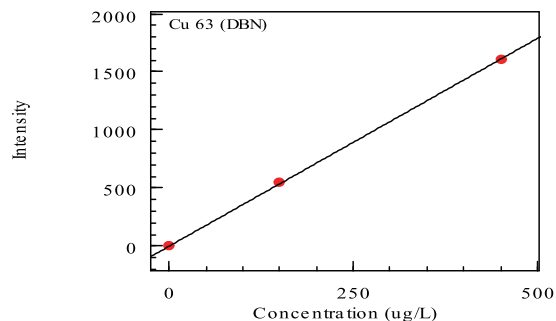


图4 Cu元素的标准曲线  $r=0.99995$

### 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，需要经验去识别甄选时，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。

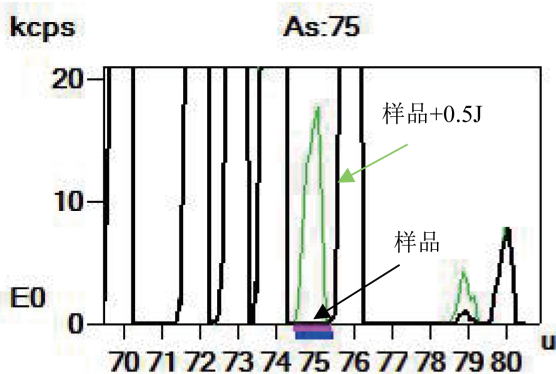


图5 As元素质量轮廓图

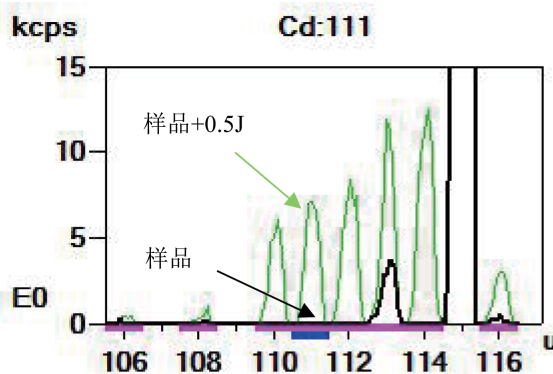


图6 Cd元素质量轮廓图

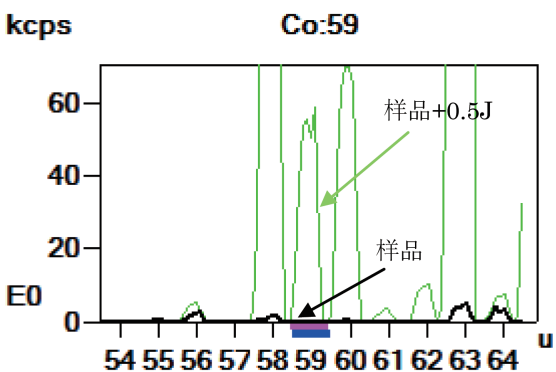


图7 Co元素质量轮廓图

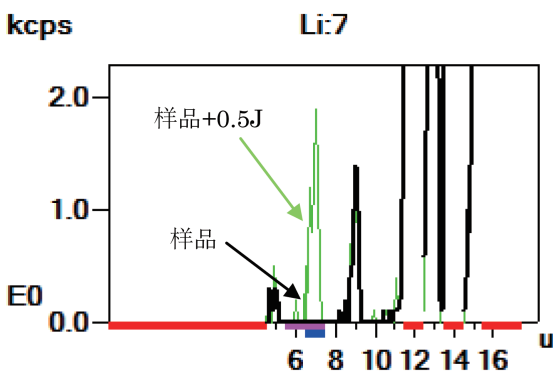


图8 Li元素质量轮廓图

### 2.4 方法检出限、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 1 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) (%)	1 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 ( $\mu\text{g/g}$ )
As	$^{72}\text{Ge}$	ND	--	110	0.3	1.5
Cd	$^{115}\text{In}$	ND	--	105	0.1	0.2
Co	$^{72}\text{Ge}$	ND	--	100	0.05	0.5
Cu	$^{72}\text{Ge}$	ND	--	99	0.6	30
Hg	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	90	40	0.3
Li	$^9\text{Be}$	ND	--	96	0.06	25
Ni	$^{72}\text{Ge}$	ND	--	99	0.3	2
Pb	$^{209}\text{Bi}$	ND	--	90	0.3	0.5
Sb	$^{115}\text{In}$	ND	--	97	17	9
V	$^{72}\text{Ge}$	ND	--	101	0.2	1

备注：N.D未检出

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

1 倍的限量值的加标回收率在 90~110% 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 (%)
As	113	115	113	110	112	113	1.4
Cd	106	106	108	104	106	107	1.1
Co	99	99	98	95	96	97	1.4
Cu	98	94	99	98	98	98	1.6
Hg	91	97	94	93	98	100	3.6
Li	98	94	99	97	101	102	2.7
Ni	99	99	97	95	97	97	1.6
Pb	98	97	100	97	108	103	4.3
Sb	99	98	102	97	101	100	1.8
V	100	99	97	95	96	97	1.9

结果表明，6份样品1倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于4.3%，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1.5 J的标准溶液，两者之间的漂移不得超过20%，实际漂移小于11%，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 测定注射剂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  $r > 0.99994$ ，加标回收率在 90.0%~110% 之间，6份样品1倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于4.3%，样品测定前后分别测定1.5倍限量值，实际漂移小于11%，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。