

ICPMS-2050LF 有机进样系统测定原料药元素杂质含量

ICPMS-222

摘要：采用乙醇溶解原料药后，使用电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS）有机进样系统测试了某原料药中元素杂质含量。该方法操作简单，分析速度快，灵敏度高，可以对多元素含量进行同时测定。各元素 0.3、1 倍限值浓度加标回收率在 82.9~109% 之间，满足 70~150% 的回收率要求，各元素限值浓度加标样品连续 6 次测定结果 RSD 小于 3.4%。

关键词：ICPMS-2050LF 有机进样 原料药 元素杂质

技术特点：

- ❖ 有机样品直接进样，可有效避免消解过程中部分元素的损失或价态变化；
- ❖ 乙醇溶解某原料药样品，前处理简单，可有效提高样品分析效率。

ICH（人用药品技术要求国际协调理事会）规定，在化学药物的生产过程中，需要对药物中制剂的原料药和辅料中有害金属元素杂质含量进行评估。

ICP-MS 作为可以实现多种痕量金属元素同时分析的重要工具，在药物杂质元素分析中应用广泛。但目前主要采用消解样品至澄清均一的溶液后上机测试的方式，测试周期长且对样品前处理仪器有较高的要求。对于化合物结构复杂的原料药，难以通

过普通的微波消解仪完成样品前处理，无法使用常规 ICP-MS 进样系统进行测试。

本文使用乙醇溶解某原料药样品后，采用岛津 ICPMS-2050 LF 电感耦合等离子体质谱仪有机进样系统，直接测定了原料药中痕量杂质元素含量。该方法样品处理简单，对于难以消解的样品可以方便的对样品中痕量杂质元素含量进行评估。

实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS - 2050 LF 电感耦合等离子体质谱仪。

1.2 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	1.60 kW	等离子体气流速	20.0 L/min
辅助气流速	0.50 L/min	载气流速	0.55 L/min
混合气类型	70% 氩气, 30% 氧气	混合气流速	0.35 L/min
炬管类型	有机炬管	雾化器	同心雾化器
雾化室	旋流	雾化室温度	-5°C
采样深度	8.0 mm	高频频率	27.12 MHz
碰撞气体	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

对于某注射剂原料药, 当日摄入量 10 g 时, 按照称取样品 0.5 g, 溶解并定容至 100 mL 计算, 根据 ICHQ3D 要求, 计算得到原料药及样品溶液中元素限值浓度见表 2。

以吸取一定体积硝酸加入无水乙醇后摇匀的方式配制硝酸: 乙醇体积比为 4:96 的溶液, 作为稀释剂, 其中加入 Au 单标使得稀释剂中 Au 元素浓度为 20 µg/L。

使用稀释剂配制系列校准溶液于 50 mL 容量瓶中, 按照样品中元素杂质允许浓度 J 的 0/0.5/1.5 倍设置校准溶液浓度, 各元素浓度如表 3 所示。

使用稀释剂配制 ^9Be 、 ^{45}Sc 、 ^{72}Ge 、 ^{115}In 、 ^{209}Bi 混合内标溶液, 采用内标组件在线添加。

表 2 元素限度信息

元素	分类	日允许暴露量 (µg/天)	样品中元素杂质允许浓度 (µg/g)	溶液中元素杂质允许浓度 J (µg/L)
Cd	1	2	0.2	1
Pb	1	5	0.5	2.5
As	1	15	1.5	7.5
Hg	1	3	0.3	1.5
Co	2A	5	0.5	2.5
V	2A	10	1	5
Ni	2A	20	2	10
Li	3	250	25	125
Sb	3	90	9	45
Cu	3	300	30	150

表 3 标准溶液浓度及分析质量数

元素	质量数 (amu)	内标	标准曲线浓度 (µg/L)		
			STD1	STD2	STD3
Cd	114	^{115}In	0.00	0.50	1.50
Pb	208	^{209}Bi	0.00	1.25	3.75
As	75	^{72}Ge	0.00	3.75	11.25
Hg	202	^{209}Bi	0.00	0.75	2.25
Co	59	^{45}Sc	0.00	1.25	3.75
V	51	^{45}Sc	0.00	2.50	7.50
Ni	58	^{45}Sc	0.00	5.00	15.0
Li*	7	^9Be	0.00	62.5	187.5
Sb	121	^{115}In	0.00	22.5	67.5
Cu	63	^{45}Sc	0.00	75.0	225

注: Li 元素采用无 He 碰撞条件测试。

2.2 元素标准曲线

使用有机进样系统测定校准样品得到各元素校准曲线图如下，各元素线性相关系数 r 均大于 0.999，线性良好。

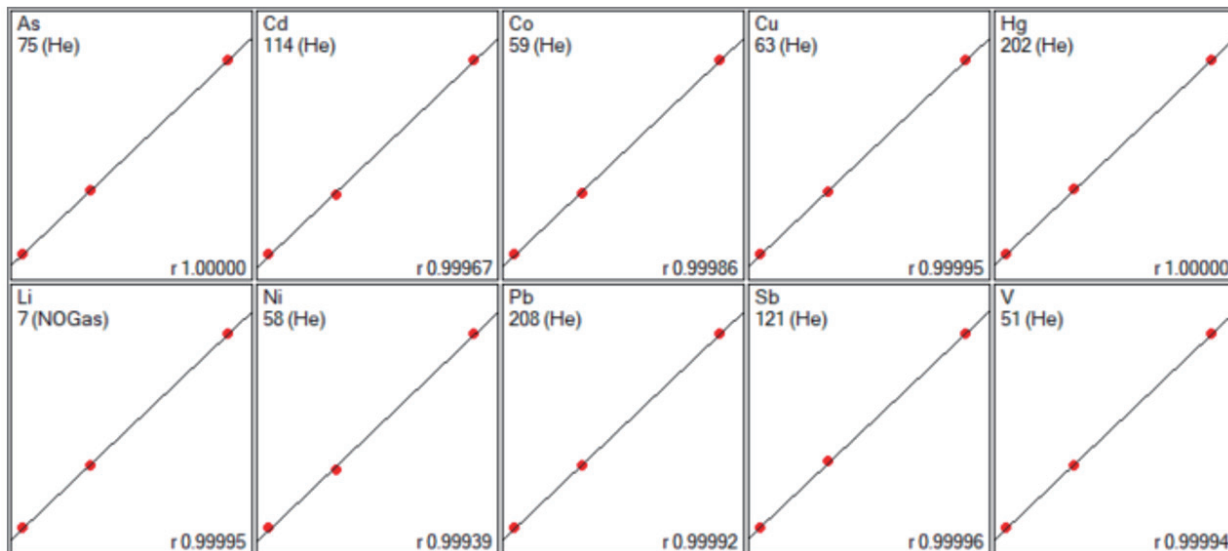


图 1 各元素校准曲线图

2.3 样品测定结果及加标回收率

称取样品约 0.5 g 置于 100 mL 容量瓶中，加入适量稀释剂后摇匀使样品完全溶解，使用稀释剂定容至刻度。上机测定样品中各元素含量，并进行 0.1/0.3/1J 浓度的加标回收试验，结果见表 4。样品中各元素测定结果均低于限值浓度，其中 Pb 和 Ni 元素有检出，样品中含量分别为 0.105 $\mu\text{g/g}$ 和 0.108 $\mu\text{g/g}$ 。加标回收率结果均满足回收率 70~150% 的要求，其中 0.3J 浓度的加标回收率在 82.9~109% 之间，1J 浓度的加标回收率在 90.7~103% 之间，回收率良好。

表 4 样品测定结果及加标回收率

元素	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	0.1 J 加标样		0.3 J 加标样		1 J 加标样	
		测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	回收率 (%)
Cd	N.D.	0.097	97.1	0.286	95.3	0.933	93.3
Pb	0.527	0.750	89.2	1.24	95.1	2.98	98.1
As	N.D.	0.589	78.5	2.05	91.1	7.09	94.5
Hg	N.D.	0.111	74.0	0.373	82.9	1.36	90.7
Co	N.D.	0.218	87.2	0.699	93.2	2.46	98.4
V	N.D.	0.373	74.6	1.39	92.7	4.92	98.4
Ni	0.541	1.62	108	3.82	109	10.7	102
Li	N.D.	10.7	85.6	37.4	99.7	129	103
Sb	N.D.	3.62	80.4	13.1	97.0	45.2	100
Cu	N.D.	12.8	85.3	42.7	94.9	147	98.0

注：N.D. 表示未检出。

2.4 分析精密度考察

对 0.3 μ l 和 1 μ l 浓度的加标样品，分别连续测定 6 次，计算测定结果的 RSD (%)，结果见表 5。各元素连续 6 次测定结果的 RSD 最大为 3.3%，分析精密度良好。

表 5 各元素测定结果精密度

元素	测定结果精密度 RSD (%) (n=6)	
	0.3 μ l 加标样	1 μ l 加标样
Cd	1.88	2.26
Pb	0.98	0.39
As	1.67	0.71
Hg	2.10	1.25
Co	2.46	1.15
V	3.27	2.02
Ni	1.60	0.52
Li	0.85	0.60
Sb	2.65	0.78
Cu	1.19	0.38

■ 结论

本文采用乙醇溶解样品后，使用岛津 ICPMS-2050 LF 电感耦合等离子体质谱仪有机进样系统测定了某注射剂原料药中元素杂质的含量，验证了岛津 ICP-MS 产品有机进样系统在化药元素杂质测定中的适用性。各元素 0.3、1 倍限值浓度加标回收率在 82.9~109% 之间，满足 70~150% 的回收率要求，各元素限值浓度加标样品连续 6 次测定结果 RSD 均不超过 3.3%，分析精密度良好。

岛津应用云

