

## 参考 ICHQ3D 使用 ICPMS-2040/2050 分析口服制剂中的杂质元素

松野 夏奈、堀 贵翔

### 特点描述

- ◆ 使用选项 1 作为 PDE 值的浓度换算方法作为控制阈值，也能以足够的灵敏度进行定量。
- ◆ 分析时可以轻松满足元素杂质试验方法定量试验中准确度和精确度的合格标准。
- ◆ 通过使用预设方法，可以省去条件设置的麻烦，任何人都能轻松地开始分析。

### ■ 简介

ICH Q3D<sup>1)2)</sup> 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)，需要使用合适的试验方法对含量进行监控。

因此，“2.66 元素杂质”<sup>3)</sup> 纳入日本药典，“<232> 元素杂质——限值”和“<233> 元素杂质——测定方法”纳入美国药典，“5.20 元素杂质”和“2.4.20 元素杂质的测定”纳入欧洲药典，同时规定电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 作为分析方法。

本次使用 ICPMS-2050 (图 1) 分析了市售的口服制剂 (肠胃药)。本文介绍了假定分析的浓度水平低于 PDE 值的 30% (控制阈值)，确认定量试验中的准确度、精确度、定量限的案例。

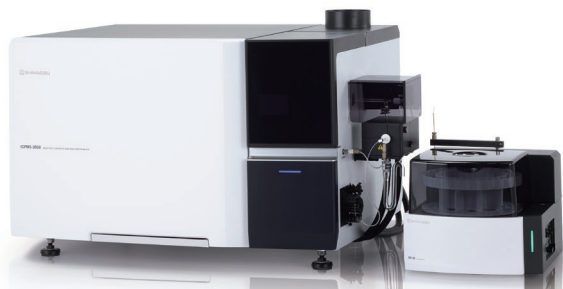


图 1 ICPMS-2050 及 AS-20

### ■ 样品

供试品：口服制剂 (肠胃药 口腔崩解片)  
 标准物质：多元素混合标准液 ICH Q3D 口服制剂用  
 (Cd, Pb, As, Co, V, Ni)  
 汞标准液 ICH Q3D 用  
 Sc, Ga, In, Bi 单元素标准液

### ■ 待分析元素

应实施风险评估的元素因制剂的给予途径不同而异。对口服制剂中需要进行风险评估的 1 和 2A 级元素进行了定量。

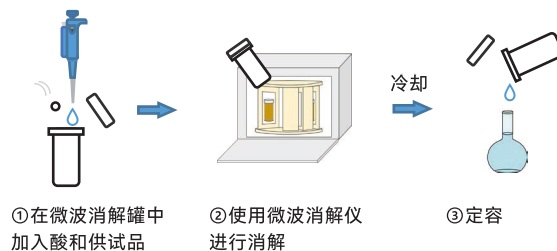
### ■ 样品预处理

供试品的预处理步骤如图 2 所示。

在供试品约 0.2 g 中加入纯水 4 mL、硝酸 4 mL、盐酸 0.5 mL，使用微波消解装置进行消解 (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。

为防止低沸点元素气化，将溶液冷却至室温后，定容至 50 mL，得到样品溶液 (稀释 250 倍)。

为了确认进行分解处理时的各元素污染量，同时准备了不含供试品的空白溶液。



①在微波消解罐中加入酸和供试品      ②使用微波消解仪进行消解      ③定容

图 2 预处理步骤

### ■ 目标限值和样品溶液中浓度 (J 值)

评估元素杂质含量的显著性时，可以将目标限值设置为 PDE 的 30% (控制阈值) 除以每日最大给药量的值 (公式 1)。PDE 值的浓度换算方法选择的是选项 1 (每日最大给药量为 10 g)。

$$\text{目标限值}[\mu\text{g/g}] = \frac{\text{PDE}[\mu\text{g/day}] \times 30[\%]}{10[\text{g/day}]} \dots [1]$$

将目标限值换算为样品溶液中浓度的值用 J 表示，通过公式 2 求得。

$$J[\mu\text{g/L}] = \frac{\text{目标限值}[\mu\text{g/g}] \times \text{供试品分解量}[\text{g}]}{\text{定容量}[\text{L}]} \dots [2]$$

### ■ 标准溶液的配制

- 标准溶液  
 制备了 0.5J、1.0J、1.5J 的三种水平含有 1 和 2A 类元素的溶液以及空白溶液。硝酸和盐酸按照与样品溶液相同的数量添加。
- 内标溶液  
 为了作为内标元素使用，对市售的单元素标准液进行稀释、混合，使 Sc 达到 2,000 μg/L、Ga 达到 1,000 μg/L、In 和 Bi 达到 100 μg/L，制备内标溶液。硝酸和盐酸按照与样品溶液相同的数量添加。为节省制备样品的时间，使用内标组件添加，按照样品：内标溶液 = 约 9：1 的比例自动添加。

## ■ 定量试验

为了评估定量试验中的准确度和精确度，测定了在样品溶液中添加待分析元素 0.5J、1.0J、1.5J 的加标样品溶液。

准确度、精确度定量限分别通过加标回收试验的回收率、添加 1.0J 的样品 6 次测定时的相对标准偏差 (RSD)、0.5J 的加标回收率进行确认。

## ■ 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。本次使用的分析条件和测定质量数可通过 LabSolutions™ ICPMS 的预设方法轻松调用。

消除干扰使用了碰撞模式（氦气），通过碰撞模式专用机 ICPMS-2040 也可以完成相同的分析。

表 1 仪器配置

仪器	:	ICPMS-2050
雾化器	:	雾化器 DC04
腔室	:	旋流腔室
炬管	:	Mini 炬管
截取锥	:	镍锥
自动进样器	:	AS-20
内标元素加标方法	:	自动内标组件 (样品: 内标溶液 = 约 9: 1)

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

## ■ 测定结果

结果如表 3 所示。供试品的固体中换算浓度是样品溶液浓度减去空白样品浓度，乘以稀释倍率得出的。

全部元素在样品溶液中的浓度均为 J 值以下。

在日本药典的定量试验合格标准中规定，准确度的合格标准为加标回收率 70 ~ 150%、精确度的合格标准为 RSD 20% 以下、定量限在 0.5 J 以下的浓度下满足准确度的合格标准。本次的加标回收率为 94% ~ 104%，RSD 为 3% 以下，满足合格标准。

仪器检测限 (IDL) 不超过目标值 50% 的 1/10。

## ■ 结论

本应用介绍了使用 ICPMS-2050 分析口服制剂的情况。

本产品可充分满足日本药典中准确度、精确度、定量限的合格标准。

另外，可以通过 LabSolutions ICPMS 预设方法省去研究测定质量数和分析条件所花费的时间和精力。

综上所述，可证实 ICPMS-2050 对分析口服制剂中的元素杂质是有效的。

### < 参考文献 >

- 1) ICH Q3D(R2) 元素杂质指导原则
- 2) 日本药典: 2.66 元素杂质
- 3) 美国药典  
<232> 元素杂质—限值  
<233> 元素杂质—测定方法
- 4) 欧洲药典  
5.20 元素杂质  
2.4.20 元素杂质的测定

表 3 定量结果

级别	元素	10σ [μg/L]	处理空白样品 溶液浓度 [μg/L]	样品溶液浓 度 [μg/L]	固体中浓度 [μg/g]	加标 0.5J		加标 1.0J			加标 1.5J	
						加标浓度 [μg/L]	回收率 [%]	加标浓度 [μg/L]	回收率 [%]	RSD [%]	加标浓度 [μg/L]	回收率 [%]
1	<sup>111</sup> Cd	0.02	<	<	<	0.3	94	0.6	97	2.2	0.9	96
	<sup>208</sup> Pb	0.004	0.005	0.029	0.006	0.3	102	0.6	103	0.95	0.9	103
	<sup>75</sup> As	0.04	<	<	<	0.9	103	1.8	100	0.74	2.7	99
	<sup>202</sup> Hg	0.01	<	<	<	1.8	96	3.6	96	0.94	5.4	97
2	<sup>59</sup> Co	0.01	<	<	<	3	100	6	100	0.73	9	100
	<sup>51</sup> V	0.05	<	<	<	6	103	12	104	0.93	18	104
	<sup>60</sup> Ni	0.4	<	<	<	12	104	24	104	0.60	36	104

10σ = 重复测定空白样品溶液时得到的标准偏差 × 10 × 标准曲线斜率

< : 小于 10σ

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: 2023 年 07 月