

ICP-MS 法测定原料药中钷催化剂残留量

ICPMS-212

摘要：现代药物合成中，常用到各种贵金属催化剂，钷（Os）元素作为一种常见的贵金属催化剂，在药物合成中也有应用。由于 Os 对人体有潜在的安全风险，需要对其在药物中的残留量进行管控。本文根据 ICHQ3D 元素杂质指南要求，使用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2030 系列建立了某注射剂原料药钷催化剂残留量测试的方法。

关键词：ICP-MS 钷（Os） 催化剂

技术特点：

- ❖ 样品经硝酸 - 盐酸体系消解后使用抗坏血酸将钷元素还原至稳定态，测定结果准确。
- ❖ ICP-MS 测试方法检出限低，可很好的满足药物催化剂残留测试需求。

钷是一种常见的贵金属催化剂，可被用在化学药物的合成中。由于高含量钷对人体有潜在的健康风险，ICHQ3D 元素杂质指南将其列入 2B 类元素，当其在原料药、辅料或药品的其它成分生产中被有意加入，需要进行风险评估，对钷的残留量进行准确测定。

药物分析中常见的元素分析仪器有原子吸收光谱仪（AAS）、电感耦合等离子体发射光谱仪（ICP-OES）、电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS）等，

其中 ICP-MS 线性范围宽、灵敏度高，在医药行业应用越来越广泛。

本文根据 ICHQ3D 元素杂质指南风险评估要求，采用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2030 系列测定了某原料药中钷元素的含量。结果表明，标准曲线线性良好，检出限低，准确度高，精密度好，可满足原料药中钷催化剂残留量测试的要求。

实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS-2030 系列电感耦合等离子体质谱仪

1.2 分析条件

仪器分析条件见表 1 所示。

表 1 ICP-MS 分析条件

参数	参数设定	参数	参数设定
高频功率	1.20 kW	等离子体气流速	9.0 L/min
辅助气流速	1.10 L/min	载气流速	0.70 L/min
炬管类型	Mini 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	5.0 mm	采样锥 / 截取锥	铜锥
碰撞气流速	6 mL/min	碰撞气体	He
能量过滤器电压	7.0 V	池电压	-21 V

1.3 样品前处理

稀释剂：向 1000 mL 容量瓶加入约 800 mL 水，加入 10 mL 盐酸摇匀。称取 2 g 抗坏血酸加入容量瓶，纯水定容至刻度，摇匀后作为稀释剂。

称取 0.2 g 样品加入微波消解内罐，添加 2 mL 盐酸、3 mL 硝酸后开启微波消解，升温至 180°C 保持 20 min。待消解程序结束，消解罐冷却至室温，使用稀释剂转移并定容至 100 mL 容量瓶，对样品溶液 60°C 水浴加热 60 min，冷却至室温后待测。同法处理空白并准备前处理加标样品。

■ 结果与讨论

2.1 标准曲线

进行风险评估的原料药为某注射制剂的原料药，ICHQ3D 规定的钷元素日允许暴露量为 10 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，按照药物日摄入量 10 g 计算时，药物元素限值为 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。根据样品处理方法，测试的样品溶液中元素限值浓度 J 为 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。按照 0J、0.3J、0.5J、1J、2J 的浓度使用稀释剂配制标准溶液，使用稀释剂配制系列浓度为 0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、0.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、1.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、2.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、4.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的钷元素标准液。钷元素的标准曲线见图 1，相关系数 $r=0.99996$ 。

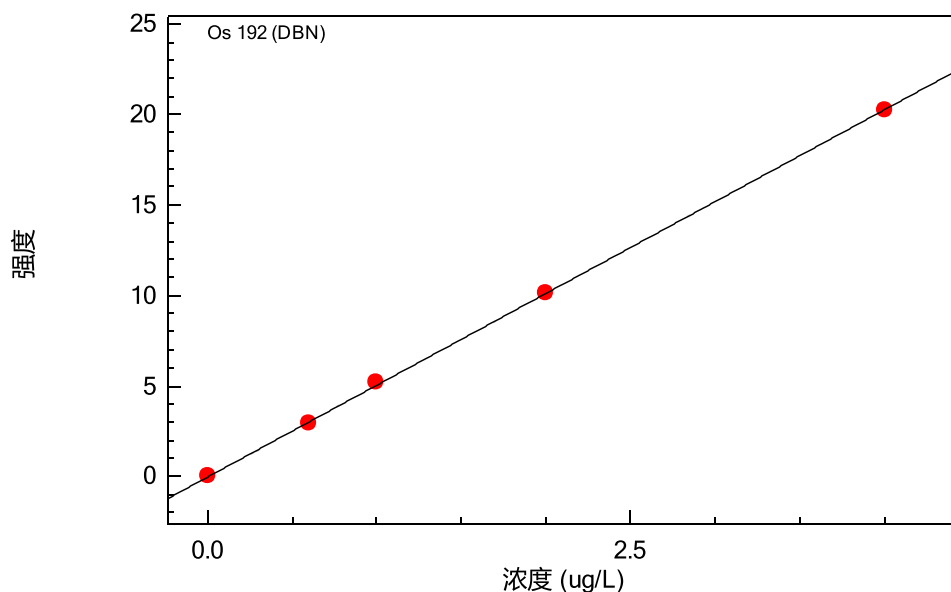


图 1 钷元素标准曲线

2.2 检出限考察

使用样品空白溶液测定 11 次，分别以浓度的 3 倍和 10 倍标准偏差 (SD) 计算检出限和定量限。以原料药样品称量 0.2 g、定容至 100 mL，计算方法检出限和定量限，结果见下表 2 所示。

表 2 检出限与定量限

元素	仪器检出限 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	仪器定量限 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	方法检出限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	方法定量限 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Os	0.001	0.003	0.50	1.50

2.3 样品分析结果

对原料药进行测定，并按照 0.3J、0.5J、1J、1.5J 浓度在消解过程中进行加标回收验证，钷元素样品及加标回收测定结果见表 3。不同浓度加标回收率在 90%~100% 之间，符合方法验证中回收率在 70%~150% 的要求。ICHQ3D 将 PDE 值的 30% 定义为控制阈值，0.3 J 浓度加标回收率为 96.7%，方法满足控制阈值浓度测定需求。

表 3 原料药样品及加标样分析结果

样品测试浓度 ($\mu\text{g/L}$)	样品含量 (mg/kg)	加标浓度 ($\mu\text{g/L}$)	加标样测定浓度 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (%, n=3)	回收率 (%)
0.011	0.006	0.600	0.591	0.45	96.7
		1.00	0.939	1.44	92.8
		2.00	1.82	0.44	90.5
		3.00	2.93	0.48	97.3

■ 结论

硝酸 - 盐酸消解原料药后采用抗坏血酸还原钪元素至稳定态，使用 ICPMS-2030 系列建立了测试原料药中钪催化剂残留的方法。该方法检出限低，准确度高，回收率在 90~100% 之间，适合原料药等药物中催化剂钪的残留量测试。

岛津应用云

