

ICPMS-2040LF 测定药用辅料元素杂质含量

ICPMS-251

摘要： 分别采用微波消解或直接溶解方式处理样品后，使用电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS) 测试了多种药用辅料中元素杂质含量。该方法操作简单，分析速度快，灵敏度高，可以对多种元素含量同时测定。各元素 0.3、0.5 倍限值浓度加标回收率在 79.4~105.3% 之间，满足 ICHQ3D 中 70~150% 的回收率要求，各元素 0.5 倍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-2040LF 药用辅料 元素杂质

技术特点：

- ❖ 使用软件预设方法即可完成药用辅料中的元素杂质分析问题，有效降低使用难度；
- ❖ 采用新一代 Mini 炬管，实现高灵敏度分析的同时降低了氦气消耗。

药用辅料是药物的重要组成部分，是药物元素杂质的重要来源，控制药物元素杂质含量需要首先控制药用辅料元素杂质的含量。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，在药用辅料元素分析中应用广泛。

本文使用微波消解或直接溶解的方式处理样品后，采用岛津 ICPMS-2040 LF 电感耦合等离子体质谱仪使用软件预设分析方法测定了葡萄糖、甲基纤维素、可溶性淀粉和硬脂酸镁中元素杂质含量。该方法适用于多种药用辅料中元素杂质含量的评估。

实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS - 2040 LF 电感耦合等离子体质谱仪。

1.2 仪器参数

ICP-MS 仪器分析使用软件预设条件，具体条件见表 1。

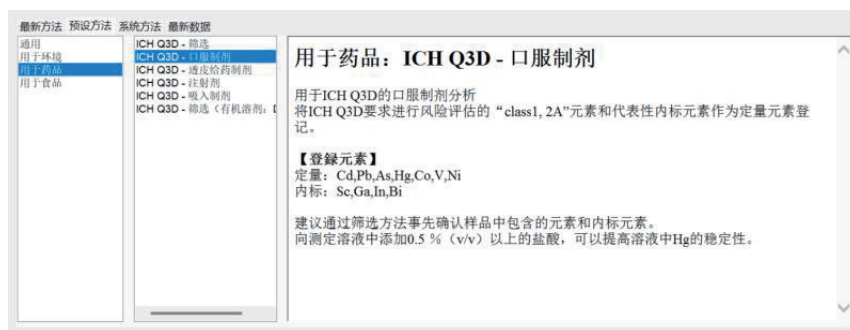


图 1 软件预设条件选择界面

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	0.85 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	9.0 mm	高频频率	27.12 MHz
碰撞气体	He	碰撞气流速	7 mL/min
池电压	-40/-20 V	能量过滤器电压	7.0 V

1.3 样品处理

葡萄糖：称取约 0.5 g 放入 100 mL 容量瓶，加 1% HNO₃ 适量和 10 mg/L 的 Au 溶液 100 μL，使得葡萄糖完全溶解后定容至刻度。同法开展样品加标处理和样品空白配制。

可溶性淀粉、甲基纤维素：称取约 0.5 g 放入微波消解内罐，加入 8 mL HNO₃ 和 10 mg/L 的 Au 溶液 100 μL，微波消解结束后冷却至室温，转移并用纯水定容至 100 mL。同法开展样品加标处理和样品空白处理。

硬脂酸镁：称取约 0.2 g 放入微波消解内罐，加入 8 mL HNO₃ 和 10 mg/L 的 Au 溶液 100 μL，微波消解结束后冷却至室温，转移并用纯水定容至 100 mL。同法开展样品加标处理和样品空白处理。

■ 结果与结论

2.1 标准曲线溶液配制

作为药用辅料，当日摄入量 10 g 时，对于葡萄糖、可溶性淀粉和甲基纤维素按照称取样品 0.5 g 并最终定容至 100 mL，或对于硬脂酸镁按照称取样品 0.2 g 并最终定容至 100 mL，根据 ICHQ3D 要求，计算得到葡萄糖、可溶性淀粉和甲基纤维素样品溶液和硬脂酸镁样品溶液中元素限值浓度见表 2。

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)	
				葡萄糖、可溶性淀粉和 甲基纤维素	硬脂酸镁
Cd	1	5	0.5	2.5	1
Pb	1	5	0.5	2.5	1
As	1	15	1.5	7.5	3
Hg	1	30	3	15	6
Co	2A	50	5	25	10
V	2A	100	10	50	20
Ni	2A	200	20	100	40

使用 1% 硝酸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 0/0.5/1/1.5 倍设置校准溶液浓度，各元素浓度如表 3 所示。

可溶性淀粉、甲基纤维素和硬脂酸镁是经过消解的样品，分析中使用 1% 硝酸配制 ^9Be 、 ^{45}Sc 、 ^{72}Ge 、 ^{115}In 、 ^{209}Bi 混合内标溶液。葡萄糖分析中采用含异丙醇 30% 的 1% 硝酸溶液配制 ^9Be 、 ^{45}Sc 、 ^{72}Ge 、 ^{115}In 、 ^{209}Bi 混合内标溶液。内标元素采用内标组件在线添加。

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 ($\mu\text{g/L}$)							
			葡萄糖、可溶性淀粉和甲基纤维素				硬脂酸镁			
			STD1	STD2	STD3	STD4	STD1	STD2	STD3	STD4
Cd	111	^{115}In	0.00	1.25	2.50	3.75	0.00	0.50	1.00	1.50
Pb	208	^{209}Bi	0.00	1.25	2.50	3.75	0.00	0.50	1.00	1.50
As	75	^{72}Ge	0.00	3.75	7.50	11.25	0.00	1.50	3.00	4.50
Hg	202	^{209}Bi	0.00	7.50	15.0	22.5	0.00	3.00	6.00	9.00
Co	59	^{45}Sc	0.00	12.5	25.0	37.5	0.00	5.00	10.0	15.0
V	51	^{45}Sc	0.00	25.0	50.0	75.0	0.00	10.0	20.0	30.0
Ni	60	^{45}Sc	0.00	50.0	100	150	0.00	20.0	40.0	60.0

2.2 元素标准曲线

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 0.9995，线性良好。

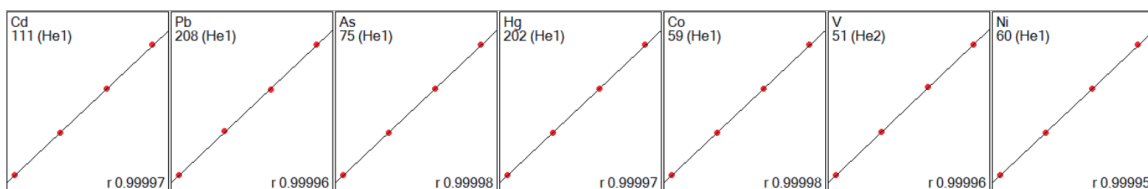


图 2 葡萄糖元素杂质分析时各元素校准曲线图

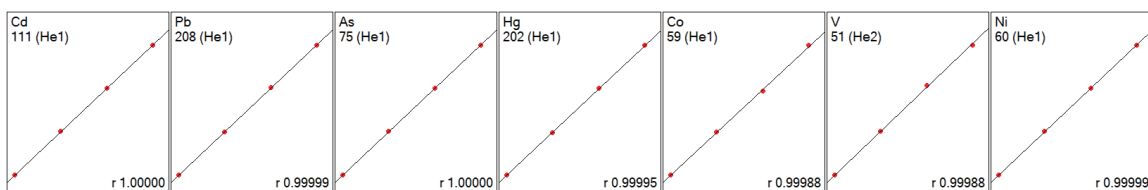


图 3 可溶性淀粉和甲基纤维素元素杂质分析时各元素校准曲线图

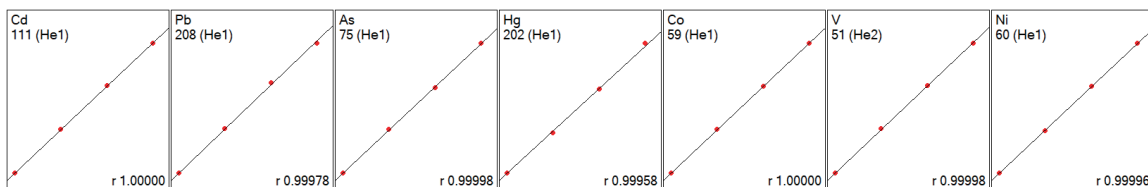


图 4 硬脂酸镁元素杂质分析时各元素校准曲线图

2.3 仪器检出限及方法检出限

连续测定空白 11 次，软件根据空白的标准偏差和元素灵敏度自动计算仪器检出限；根据样品处理过程可以计算方法检出限。以葡萄糖数据中的仪器检出限计算葡萄糖测试中各元素的方法检出限；以硬脂酸镁数据中的仪器检出限计算可溶性淀粉、甲基纤维素和硬脂酸镁测试中各元素的方法检出限。各元素检出限均可满足测试需求。

表 4 各元素检出限

元素	葡萄糖		可溶性淀粉、甲基纤维素和硬脂酸镁		
	仪器检出限 ($\mu\text{g/L}$)	方法检出限 (mg/kg)	仪器检出限 ($\mu\text{g/L}$)	方法检出限 (mg/kg)	
				可溶性淀粉、甲基纤维素	硬脂酸镁
Cd	0.002	0.0004	0.009	0.002	0.005
Pb	0.006	0.001	0.009	0.002	0.005
As	0.002	0.0004	0.02	0.004	0.01
Hg	0.008	0.002	0.02	0.004	0.01
Co	0.01	0.002	0.03	0.006	0.02
V	0.02	0.004	0.08	0.02	0.04
Ni	0.1	0.02	0.3	0.06	0.2

2.4 样品测定结果及加标回收率

上机测定样品中各元素含量，并进行 0.3 J 和 0.5 J 浓度的加标回收试验，结果见表 4。加标回收率结果均满足回收率 70~150% 的要求，0.3 J 和 0.5 J 浓度的加标回收率在 79.4~105.3% 之间，回收率良好。

表 5 样品测定结果及加标回收率

种类	项目	元素							
		Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	
葡萄糖	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	N.D.	0.064	0.015	0.106	0.049	N.D.	N.D.	
	样品含量 (mg/kg)	N.D.	0.013	0.003	0.021	0.010	N.D.	N.D.	
	加标回收率 (%)	0.3J	98.4	96.1	98.9	95.6	100	103	101
		0.5J	98.4	96.5	99.3	96.3	101	99.2	102
甲基纤维素	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	样品含量 (mg/kg)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	加标回收率 (%)	0.3J	96.9	97.9	96.9	96.9	97.5	101	95.3
		0.5J	99.2	103	97.1	98.0	98.8	101	96.0
可溶性淀粉	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	0.048	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	样品含量 (mg/kg)	0.010	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	加标回收率 (%)	0.3J	102	98.1	98.2	99.7	97.9	103	96.7
		0.5J	99.4	99.6	98.3	99.1	100	102	98.4
硬脂酸镁	测定结果 ($\mu\text{g/L}$)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.312	N.D.	0.859	
	样品含量 (mg/kg)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.156	N.D.	0.430	
	加标回收率 (%)	0.3J	86.3	81.0	104	79.4	100	95.7	103
		0.5J	91.0	83.6	105	80.0	93.8	97.0	102

注：N.D. 表示未检出。

2.5 分析精密度考察

对 0.5 J 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 3.4%，分析精密度良好。

表 6 各元素测定结果精密度

元素	分析结果精密度 RSD (n=6)			
	葡萄糖	甲基纤维素	可溶性淀粉	硬脂酸镁
Cd	1.13	0.80	1.52	3.10
Pb	0.71	1.36	0.40	1.38
As	0.87	1.16	1.54	1.06
Hg	0.66	1.60	0.99	0.79
Co	1.56	2.20	1.56	3.44
V	1.08	2.35	3.29	3.44
Ni	1.48	0.99	0.62	1.24

■ 结论

采用直接溶液或微波消解样品后，使用岛津 ICPMS-2040 LF 电感耦合等离子体质谱仪测定了多种药用辅料中元素杂质的含量，验证了岛津 ICP-MS 产品在药用辅料元素杂质测定中的适用性。各元素 0.3、0.5 倍限值浓度加标回收率在 79.4~105.3% 之间，满足 ICHQ3D 中 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 3.4%，分析精密度良好。

岛津应用云

