

应对ICHQ3D-iCAPRQ ICPMS 测定注射液中杂质元素

贺静芳 王艳萍 荆淼 赛默飞世尔科技(中国)有限公司色谱质谱部

关键词:

ICPMS、USP232/233、ICHQ3D、杂质元素、注射液

摘要

本文在赛默飞iCAPRQ ICPMS上针对ICHQ3D的限量要求建立了盐水稀释直接进样和5%葡萄糖直接进样的检测方法，此方法采用内标法测试，以各元素目标限值（J按每天最大摄入2L计算）的0,0.5,1和2倍制作标准曲线，各元素浓度范围内线性关系良好（ $r^2 > 0.999$ ），加标回收率达到90%-110%，方法检出限远远低于ICHQ3D的限量，样品重复性好，各项指标均能满足ICHQ3D的检测要求。

1. 引言

一百多年来，美国制药行业一直采用传统的重金属测试方法USP<231>（比色法）测定药品中的重金属。然而，人们普遍认为USP<231>规定的“重金属限量检测”在范围、准确性、灵敏度和专属性等方面均存在不足。2010年美国食品药品监督管理局在Pharmacopeial Forum发表了药品杂质测试通则USP<232>（限度）和<233>（方法）。新通则将克服当前方法的局限，特别是在分析物列表、样品制备、挥发性分析物的保留以及密闭容器样品消解和现代仪器技术的应用等方面有了明确的规定，以实现单个分析物的准确测定。此方法将在2018年1月1日强制执行。

ICHQ3D step4 于2014年12月16日发布,对于元素杂质的分类及毒性评估等做了详尽的阐述，对于不同分类的金属杂质又专门做了不同的风险评估等要求。注射液在法规中限量低，每天摄入量要达到2L,对于部分重金属限量达到1微克每升，对分析仪器的灵敏度要求非常高。



2. 实验部分

2.1 仪器与试剂标准品

- 2.1.1 Thermo Fisher iCAPRQ 电感耦合等离子体质谱仪
- 2.1.2 硝酸 (Trace metal ,Fisher)
- 2.1.3 多元素标准溶液 (1000ug/mL, inorganic)
- 2.1.4 超纯水 (电阻率18.2兆欧)
- 2.1.5 移液器 (20-200微升, 100-1000微升)

2.2 标液配制

本实验选取了ICHQ3D中1和2A类元素进行测定，同时选取了限量较低的Ti元素测定。所测元素应在空白水平、0.5J、1J和2J

水平分别校准，其中J为相应元素在目标限值下样品对应的浓度（W/V），并适当稀释到仪器的工作范围。各元素的目标限值列于表1中。按照最大摄入量2L来计算，其中盐水样品前处理稀释10倍，计算出的溶液J值列于表2中，葡萄糖样品直接进样，计算出的溶液J值列于表3中。

Element	Oral Daily Dose	Concentration Limit
	PDE	Max. Daily Dose of $\leq 2L/day$
	($\mu g/day$)	($\mu g/L$)
Cd	2	1
Pb	5	2.5
As	15	7.5
Hg	3	1.5
Co	5	2.5
V	10	5
Ni	20	10
Tl	8	4

(表1) 注射液PDE值和限量

Element	Calibration	Calibration	Calibration
	Standard #1	Standard #2	Standard #3
	(0.5 J)	(1 J)	(2 J)
	($\mu g/L$)	($\mu g/L$)	($\mu g/L$)
Cd	0.05	0.1	0.2
Pb	0.125	0.25	0.5
As	0.375	0.75	1.5
Hg	0.075	0.15	0.3
Co	0.125	0.25	0.5
V	0.25	0.5	1
Ni	0.5	1	2
Tl	0.2	0.4	0.8

(表2) 盐水标准曲线浓度

Element	Calibration	Calibration	Calibration
	Standard #1	Standard #2	Standard #3
	(0.5 J)	(1 J)	(2 J)
	($\mu g/L$)	($\mu g/L$)	($\mu g/L$)
Cd	0.5	1	2
Pb	1.25	2.5	5
As	3.75	7.5	15
Hg	0.75	1.5	3
Co	1.25	2.5	5
V	2.5	5	10
Ni	5	10	20
Tl	2	4	8

(表3) 葡萄糖标准曲线浓度

2.4 仪器参数

采用Thermo Scientific iCAP RQ ICP-MS进行所有测量。所用的进样系统包括标准的Peltier冷却石英流雾室、PFA同心雾化器和可拆卸石英炬管（2.5 mm内径，石英中心管）。标准的镍采样锥和截取锥。仪器使用纯氮作为碰撞气体，以单一动能歧视（KED）碰撞池模式运行。ICPMS仪器参数如表4。

Parameter	Value
Analyzer Pressure Readback (mbar)	7.57E-07
Spray Chamber Temperature ($^{\circ}C$)	2.7
Cool Flow (L/min)	14
Sampling Depth (mm)	5
Torch Horizontal Position	-1.43
Plasma Power (W)	1550
Peristaltic Pump Speed (rpm)	40
Auxilliary Flow (L/min)	0.8
Nebulizer Flow (L/min)	1.08
Torch Vertical Position	-0.9

(表4) ICPMS仪器参数

2.5 分析结果

2.5.1 各元素标准工作曲线相关系数

同位素	R ² 葡萄糖
111Cd	0.99997
208Pb	0.99967
75As	0.99993
202Hg	0.99977
59Co	0.99999
51V	0.99998
60Ni	0.99999
205Tl	0.99952

(表5) 相关系数

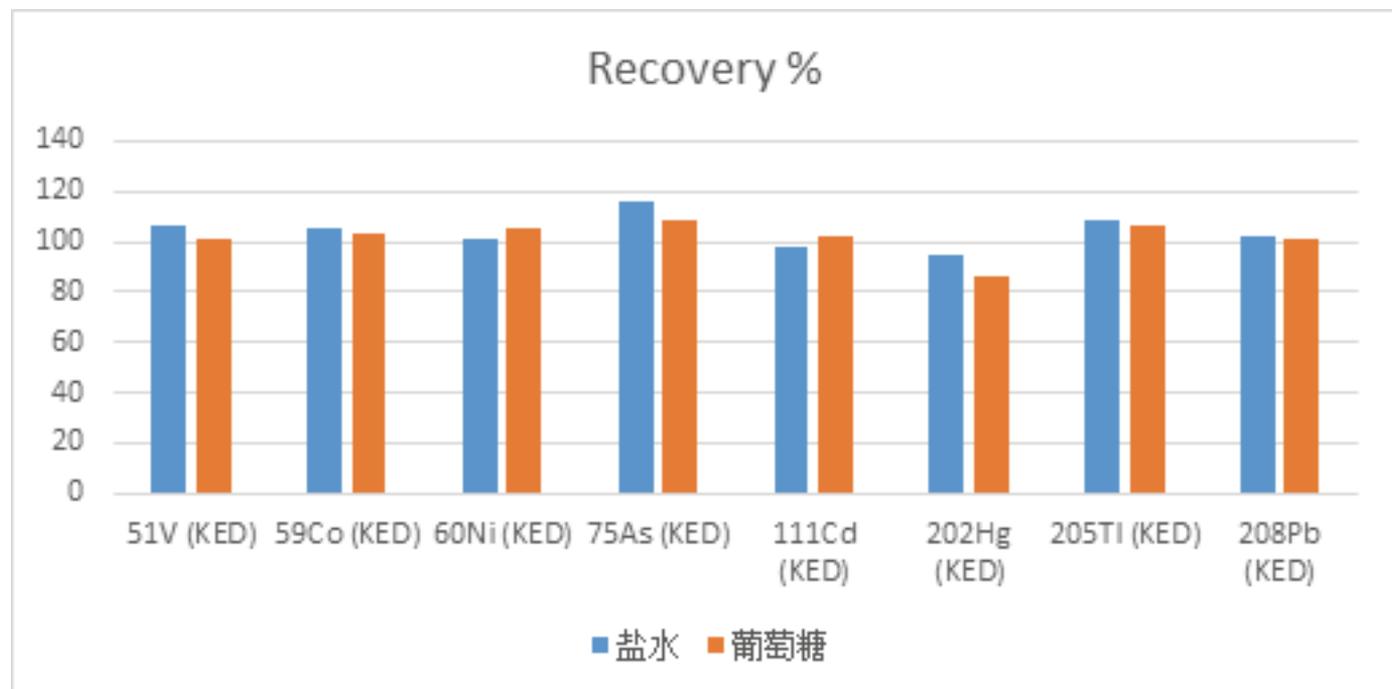
2.5.2 方法检出限

同位素	Method Detection Limit (盐水 $\mu g/L$)	Method Detection Limit (葡萄糖 $\mu g/L$)	Concentration Limit Max. Daily Dose of $\leq 2L/day$
111Cd	0.013	0.0013	1
208Pb	0.009	0.0009	2.5
75As	0.039	0.0039	7.5
202Hg	0.014	0.0014	1.5
59Co	0.02	0.002	2.5
51V	0.024	0.0024	5
60Ni	0.072	0.0072	10
205Tl	0.003	0.0003	4

(表6) (方法检出限) 11次空白的标准偏差*3

2.5.3 准确度实验

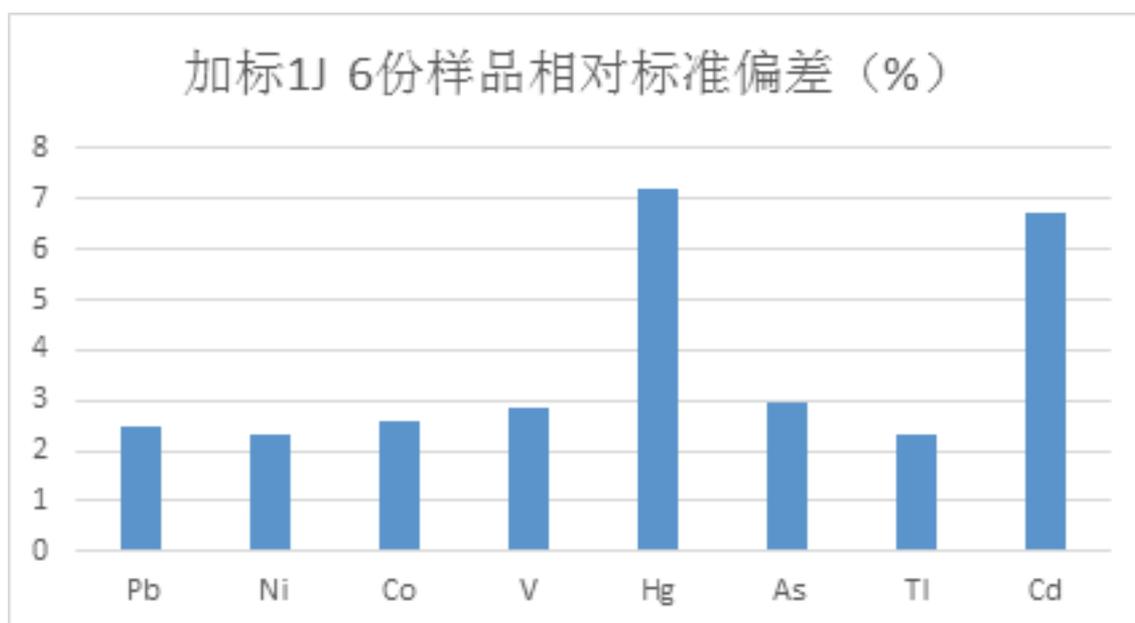
在测试样品中加标1J进行回收率实验，回收率需控制在70%到150%之间。



(表7) 样品加标1J回收率

2.5.4 精密度实验

平行取6份样品，加入1J计算相对标准偏差，本实验选取盐水样品，根据方法准则的要求，其偏差需控制在20%以内。



(表8) 6份样品加标1J相对标准偏差

2.5.5 实际样品测试结果

元素	Pb	Ni	Co	V	Hg	As	Tl	Cd
盐水µg/L	0.016	0.767	0.042	0.246	0.023	<MDL	<MDL	0.042
葡萄糖µg/L	0.528	0.846	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL

(表9) 样品结果

2.5.6 方法讨论

采用赛默飞iCAPRQ ICPMS针对注射液中杂质元素（ICHQ3D 1和2A类）的分析，各元素线性相关系数均大于0.999，精密度小于10%，加标回收率在80%-120%之间，检出限均低于法规的限量要求10倍以上，完全满足ICHQ3D和USP232/233的法规要求。



赛默飞
官方微信

热线 800 810 5118
电话 400 650 5118
www.thermofisher.com