

直接进样 ICP-MS 法测定生理盐水和乳酸钠林格注射液中的杂质元素

1 前言

注射剂指药物制成的供注入体内的无菌溶液（包括乳浊液和混悬液）以及供临用前配成溶液或混悬液的无菌粉末或浓溶液。注射剂作用迅速可靠，不受 pH、酶、食物等影响，可发挥全身或局部定位作用，适用于不宜口服药物和不能口服的病人，但注射剂研制和生产过程复杂，安全性及机体适应性成为潜在的风险因素。其中非常重要的安全性风险因素之一是杂质元素含量，当注射剂中元素杂质超过每日允许最大暴露量（PDE）便会对人体造成伤害。研究证明，重金属对人体的新陈代谢和正常的生理作用造成明显的损害，并抑制人体正常生理作用的发挥，当人体内重金属过量时会导致各种疾病的发生。

国际人用药品注册技术协调会（ICH）发布的 Q3D 元素杂质指导原则中规定了 24 种元素的 PDE。我国作为 ICH 的成员国，也在大力推行 ICH Q3D 的实施。国家食品药品监督管理总局药品审评中心发布的《已上市化学仿制药（注射剂）一致性评价技术要求》明确指出“根据 ICH Q3D 的规定，通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略，包括原辅包、生产设备等可能引入的元素杂质”。ICH Q3D 基于元素毒性及在药品中出现的可能性，将元素分为三类。其中 1 类元素包括 As、Cd、Hg、Pb，此类元素毒性大，通常来源于矿物赋形剂，药品生产中不得使用或限制使用。因此，所有给药途径的风险评估中都必须评价 1 类元素。2A 类元素包括 Co、Ni、V，这些元素在制剂中出现的可能性较高，需要对所有潜在来源和给药途径进行风险评估。对于 2B 类和 3 类元素，由于自然界中含量稀少或毒性低，除非生产中有意添加，否则不需进行风险评估。

ICH Q3D 推荐使用电感耦合等离子体发射光谱法（ICP-OES）和电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）进行杂质元素分析。但是对于测定 Cd、As、Hg 等含量很低且必检的元素，ICP-OES 由于检出限较高而无法胜任，故 ICP-MS 成为首选方法。

本文基于 SUPEC 7000 型 ICP-MS，采用不稀释直接进样法，建立了生理盐水（0.9%氯化钠）和乳酸钠林格注射剂（含乳酸钠、氯化钠、氯化钾和氯化钙）

中 1 类和 2A 元素的测定方法，该方法的线性、准确度和精密度较好，且在上述高基体样品的直接进样中可保持良好的基体耐受性，完全能够满足注射剂样品中杂质元素的分析需求。

关键词：医药、ICH Q3D；注射剂；杂质元素；ICP-MS；生理盐水

2 实验部分

2.1 仪器

表 1 电感耦合等离子质谱仪测试参数

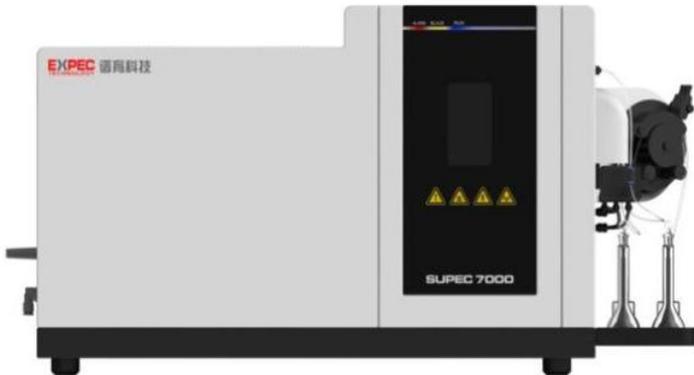
型号：SUPEC 7000 型 ICP-MS
配置：标配雾化器+Scott 雾化室+耐高盐锥


表 2 电感耦合等离子质谱仪检测参数

仪器参数	设定值
射频功率 (W)	1550
雾化气流量 (L/min)	0.53
稀释气流量 (L/min)	0.81
碰撞气流量 (mL/min)	1.10
冲洗/分析泵速 (rpm)	15
采样深度 (mm)	3.20
进样管径/内标管径 (mm/mm)	0.25/0.51
采样锥	镍锥

2.2 试剂及标准品

试剂：硝酸（优级纯）。

纯水：18.2 MΩ·cm 去离子水。

标准溶液：V、Co、Ni、As、Cd、Hg、Pb、Sc、Ge、In、Re、Au 单元素标准溶液（1000 ug/mL，国家有色金属研究院）。

2.3 样品前处理

生理盐水和乳酸钠林格注射液无须稀释，直接进样分析。

2.4 标准曲线

用精密移液器分别量取单元素标准溶液，以含有 200 $\mu\text{g/L}$ Au 元素的 2%硝酸溶液作为介质，配制成混合标准溶液，浓度梯度见表 3。

表 3 标准溶液浓度梯度

待测元素	浓度梯度 ($\mu\text{g/L}$)
V、Co、Ni、As、Cd、Pb	0, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50
Hg	0, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5

3 结果和讨论

3.1 标准曲线与检出限

采用 Sc、Ge、In、Re 单元素标准溶液，以 2%硝酸为介质，配制成浓度为 100 $\mu\text{g/L}$ 的内标混合溶液。通过在线加入内标法，在氦气碰撞模式下建立标准曲线。按照样品分析步骤，以空白试样连续分析 11 次所得测定值的 3 倍标准偏差所对应的样品浓度作为方法检出限。各元素线性范围、线性系数和方法检出限见表 4。

表 4 线性范围、线性系数及方法检出限

元素	内标	线性范围 ($\mu\text{g/L}$)	线性系数 R^2	方法检出限 ($\mu\text{g/L}$)
^{51}V	^{45}Sc	0.2~50	1.0000	0.018
^{59}Co	^{45}Sc	0.2~50	1.0000	0.022
^{60}Ni	^{72}Ge	0.2~50	1.0000	0.024
^{75}As	^{72}Ge	0.2~50	0.9996	0.031
^{111}Cd	^{115}In	0.2~50	0.9999	0.0074
^{202}Hg	^{185}Re	0.02~5	0.9999	0.0091
^{208}Pb	^{185}Re	0.2~50	1.0000	0.0089

3.2 准确度与精密度

对生理盐水和乳酸钠林格注射液进行测定，并对各元素采取低、中、高三种加标浓度进行加标回收试验，以加标回收率衡量该方法的准确度。采用加标样独立重复测定 7 次，计算测定结果的 RSD 来考察方法精密度。结果如表 5 所示，加标回收率在 88.6~105.7%之间，RSD 小于 5.6%。

表 5 准确度和精密度测定结果 ($\mu\text{g/L}$, $n=7$)

生理盐水测定结果					
元素	本底值	加标浓度	测定值	加标回收率	RSD
V	0.443	0.500	0.952	101.8%	3.3%
		1.000	1.355	91.2%	1.5%
		5.000	5.215	95.4%	1.2%

Co	未检出	0.500	0.443	88.6%	3.7%
		1.000	0.949	94.9%	1.4%
		5.000	4.896	97.9%	0.8%
Ni	0.0906	0.500	0.607	103.3%	2.6%
		1.000	1.073	98.2%	1.8%
		5.000	4.867	95.5%	1.1%
As	0.224	0.500	0.722	99.5%	1.8%
		1.000	1.271	104.7%	2.4%
		5.000	5.053	96.6%	1.8%
Cd	0.0819	0.500	0.542	92.0%	3.4%
		1.000	1.018	93.6%	1.7%
		5.000	5.015	98.7%	0.8%
Hg	0.0340	0.050	0.0810	94.0%	5.6%
		0.100	0.124	89.8%	3.2%
		0.500	0.558	104.9%	3.1%
Pb	0.0987	0.500	0.570	94.3%	2.5%
		1.000	1.026	92.8%	0.7%
		5.000	4.933	96.7%	0.4%
乳酸钠林格注射液测定结果					
元素	本底值	加标浓度	测定值	加标回收率	RSD
V	0.223	0.500	0.677	90.9%	3.0%
		1.000	1.143	92.0%	2.6%
		5.000	4.958	94.7%	1.0%
Co	0.230	0.500	0.719	97.8%	3.1%
		1.000	1.252	102.3%	2.3%
		5.000	4.748	90.4%	1.3%
Ni	0.126	0.500	0.608	96.4%	2.7%
		1.000	1.143	101.7%	1.9%
		5.000	4.985	97.2%	1.4%
As	0.222	0.500	0.693	94.2%	3.9%
		1.000	1.187	96.5%	2.6%
		5.000	5.028	96.1%	2.4%
Cd	0.0218	0.500	0.533	102.2%	1.7%
		1.000	0.952	93.0%	2.4%
		5.000	4.735	94.3%	1.8%
Hg	0.0394	0.050	0.0922	105.7%	4.3%
		0.100	0.132	92.1%	3.8%
		0.500	0.562	104.5%	2.9%
Pb	0.0814	0.500	0.552	94.1%	1.5%
		1.000	1.029	94.7%	1.4%
		5.000	4.702	92.4%	0.8%

3.3 基体耐受性试验

为了考察高基体的注射剂样品长期进样时的耐受性，采用生理盐水（0.9%氯化钠基体）加标样品连续进样 3 h，每隔 20 min 测定一次，根据测定值的趋势判断仪器稳定性。结果如表 6 和图 1 所示，在连续进样 3 h 过程中各元素测定值趋势稳定，RSD 均小于 4.7%。

表 6 生理盐水连续进样测定结果 (μg/L)

时间	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
0 min	1.341	0.943	1.018	1.168	0.901	0.116	1.068
20 min	1.316	0.930	1.047	1.208	0.904	0.118	1.053
40 min	1.269	0.997	1.025	1.173	0.963	0.116	1.070
60 min	1.333	0.957	1.065	1.272	0.903	0.128	1.030
80 min	1.312	0.921	1.044	1.229	0.897	0.113	1.069
100 min	1.325	0.932	1.013	1.231	0.950	0.113	1.015
120 min	1.283	0.942	1.100	1.278	0.931	0.110	1.055
140 min	1.291	0.943	1.052	1.162	0.937	0.126	1.047
160 min	1.371	0.976	1.112	1.264	0.903	0.121	1.022
180 min	1.320	0.985	1.053	1.157	0.914	0.115	1.022
RSD	2.3%	2.7%	3.1%	3.9%	2.5%	4.7%	2.0%

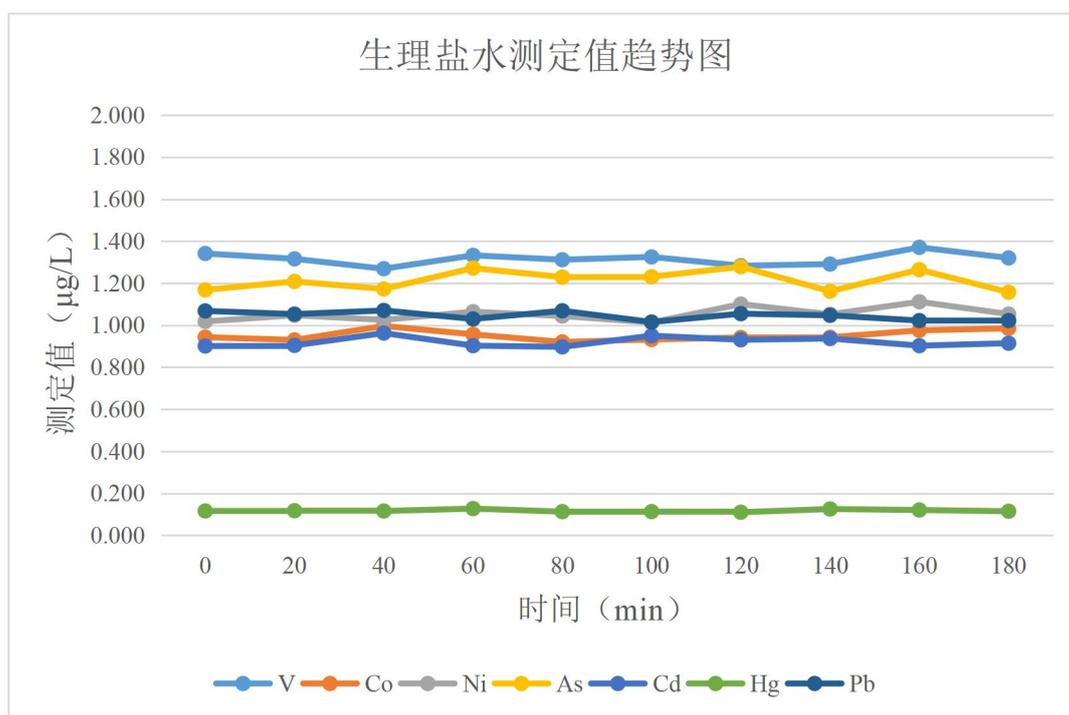


图 1 生理盐水连续进样测定值趋势图

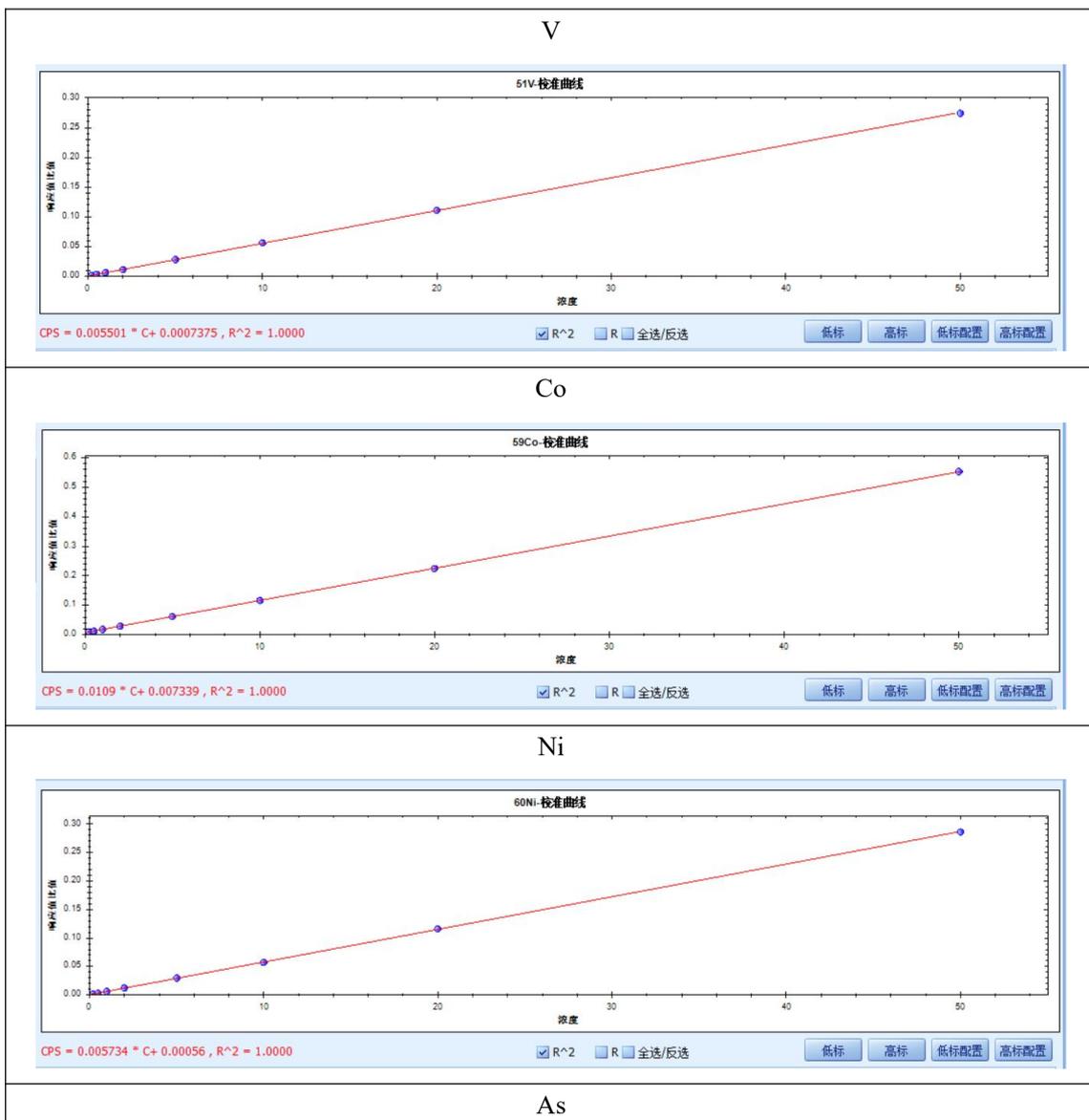
4 结论

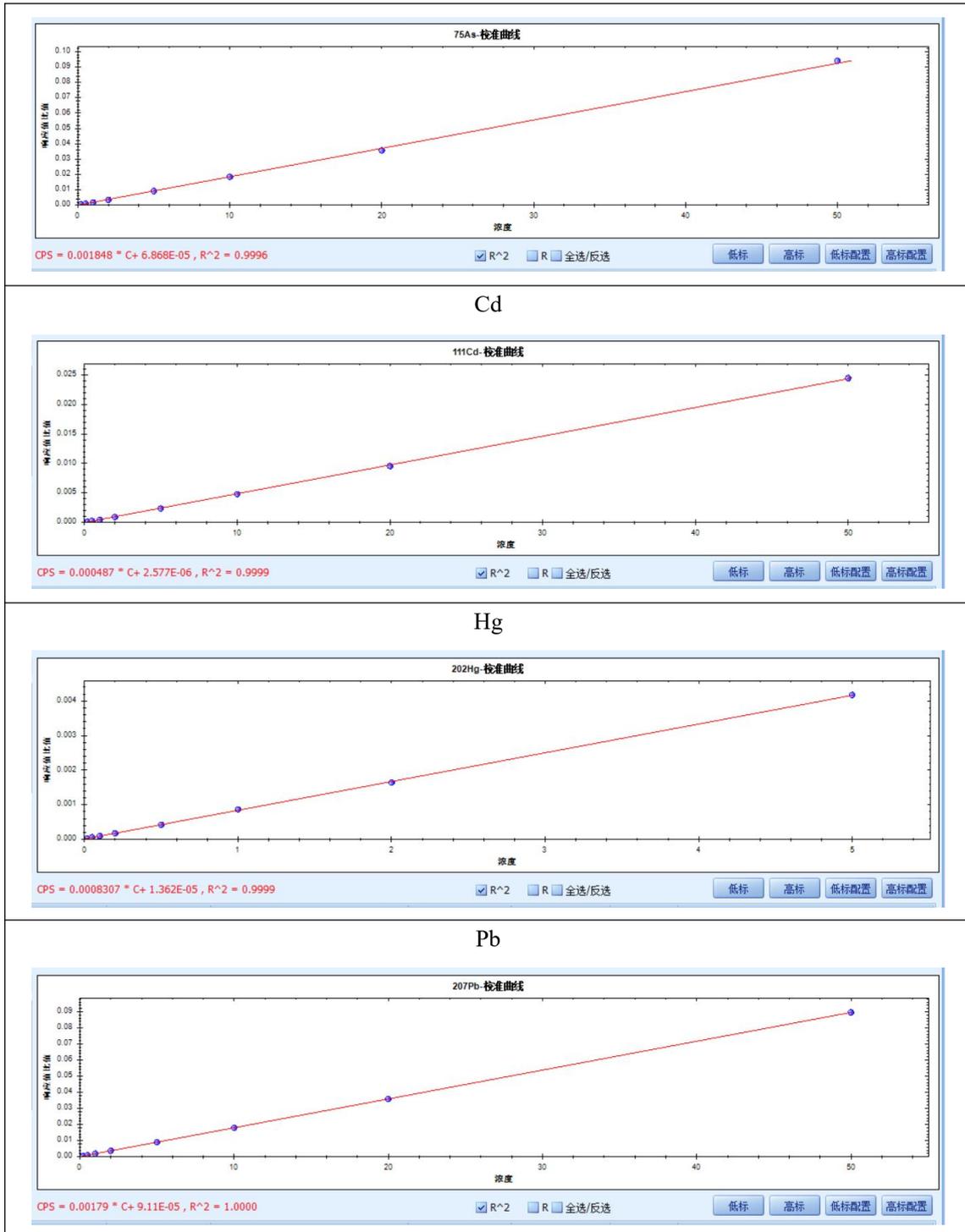
本文基于 SUPEC 7000 型 ICP-MS 建立了生理盐水和乳酸钠林格注射液中的 1 类和 2A 类杂质元素的分析方法。结果显示，所有待测元素的线性系数均大于

0.999, 加标回收率为 88.6~105.7%, 独立重复测定 7 次的 RSD 小于 5.6%, 且连续 3 h 进样生理盐水测定值的趋势稳定, RSD 小于 4.7%。证明该方法具有较好的线性、准确度、精密度和基体耐受性, 完全能满足高基体注射剂样品中杂质元素的分析需求。

5 附录

5.1 标准曲线图





5.2 设备与耗材方案

一、SUPEC 7000 耐高盐进样系统配置详情

配件类型	名称	规格
雾化器	同心雾化器	石英 0.4 ml/min Sea

		<i>Spray</i>
雾化室	Scott 双通道雾化室	
接口	采样锥, 镍	
	截取锥, 镍	耐高盐 (3.5mm)
炬管	石英炬管	
中心管	2.5mm 中心管	
泵管	进样管	0.51mm, 2 卡扣, 材质 PVC, 带扩口
	内标管	
气体	稀释气	Ar 纯度 99.999%
	补偿气	

二、试剂及标准品

产品类型	名称	规格
标准品	多元素标准溶液	1000 µg/mL