

# Agilent 7500ce ICP-MS 氦碰撞模式对抗病毒药物的半定量筛选分析

## 应用报告

药理学

### 作者

Rebeca Santamaria-Fernandez, Sheila Merson, and Ruth Hearn  
LGC, Queens Road  
Teddington, Middlesex, TW11 0LY  
UK

### 摘要

本文介绍了使用氦气作为碰撞气体的 Agilent 7500ce ICP-MS 对药品的快速半定量元素分析的方法。在 He 加压池中，消除了多原子干扰，实现了药品中元素的快速半定量分析。半定量分析的结果中包括了通常受多原子干扰的元素，取自三个不同批次的药品中得到的痕量金属元素的结果与全定量分析结果吻合。本方法有可能成为制药行业的快速分析工具。



**Agilent Technologies**

## 引言

药品中杂质的控制是目前制药业中的一个关键问题[1]。大多数药品都要求不能含有无机杂质。美国食品和药品管理局（FDA）以及英国药典（BP）强烈建议应及时、全面地研究药物的污染问题。因此，建立一种快速筛选、检测药物中无机污染杂质的方法是非常必要的。

药品中存在的杂质可能与其活性成分、赋形剂或着色剂有关。污染也有可能来自于制造过程，比如去垢剂、润滑剂以及催化剂的残留。许多情况下，生产环节涉及到混合/反应容器、水、过滤器或其它设备的使用。这些环节中的任何一个没有达到足够洁净的话，都有可能最终导致最终产品的无机元素污染。一种物质中痕量元素的成分常被作为该未知样品的指纹，它可以给出有关制造过程的信息。有证据表明，某些药品中残留的无机杂质会明显降低药物的稳定性和保质期[1]。因此，用于快速评价药物中无机杂质的方法对于制药业具有非常重要的意义，该方法可用于药物的快速质量控制和大量未知成分样品的痕量元素分析。采用该方法快速检测出药品中存在的无机杂质，为采取进一步措施提供了依据。

本研究中，采用具有氦模式碰撞/反应池（CRC）的电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）技术，探讨了半定量元素筛选分析的可行性。半定量分析已被证实，在没有校准标准品或有大量未知样品需要快速筛选分析的情况下很有用[2-4]。然而，对于其在实际样品分析中的应用却很少有报道。反应池技术的最新进展表明，八级杆反应池系统（ORS）具有通过控制氦碰撞模式的动能歧视（KED）来消除多原子干扰的能力，因此可以对未知基体进行比较准确的半定量分析。

本研究中，对药物中的 29 种元素进行了半定量扫描分析，同时做了定量分析进行比较。

## 实验部分

### 样品制备

本研究中，从不同生产批次的一种抗病毒药物中随机抽取 6 个药片。药片用研钵研磨粉碎、混匀。准确称取大约 0.06 g 的混匀样品，加入 4 mL 高纯硝酸（Romil, 英国剑桥）和 2 mL 高纯过氧化氢

（Romil, 英国剑桥），进行微波消解。微波消解程序为：经 10 min 将样品从室温加热至 180 °C，保持 20 min，待冷却后将消解液用去离子水补充至 30 g，该溶液直接用 ICP-MS 进行元素测定。

每次消解流程中都包括空白和质控样品。采用在 Aquacheck 能力验证实验工作中用的 Aquacheck 溶液对每次 ICP-MS 检测的准确度和精密度进行独立的质量控制（QC），该溶液含有 2 ng/g [ppb]的 Cd 和 11 μg/g [ppm]的 Ca。

## 仪器设备

采用 Multiwave 3000 型微波炉（Perkin Elmer, Beaconsfield, 英国）对样品进行消解，应用 Agilent 7500ce 型碰撞/反应池电感耦合等离子体质谱（CRC-ICPMS）的氦模式进行元素的半定量扫描分析。调谐条件见表 1。进样采用集成的样品引入系统（ISIS），在分析和清洗过程中，雾化器泵速为 0.1 rps，以尽量减少样品基体的组分对引入系统以及等离子体的过载。

炬管配置的注入管直径为 2.5 mm。采用不同气体模式进行元素的定量测量时，各模式的稳定时间均为 30 sec。每个样品重复测量三次，每批次分析都包括一个质控（QC）样品。

表 1. 氦碰撞模式半定量分析的调谐条件

RF 功率	1520 W
采样深度	8.0 mm
载气	0.88 L/min
补充气	0.27 L/min
样品流速	0.5 mL/min
雾化器	玻璃同心, 微量
雾化室	石英冷却到 2 °C
接口锥	镍
反应气	氦
反应气流速	4.6 mL/min
KED 电压	+2 V

## 氦模式半定量测定

准确的半定量测定，要求所有的元素应该在相同条件下采集，以保证相邻元素之间的响应关系保持一致。Agilent 7500 ORS 通过对氦碰撞模式动能歧视的严格控制，消除了多原子干扰，这种独特的性能使设备能够对未知样品中的多种元素进行准确的半定量分析。氦是一种惰性气体，其在反应池中不会形成新的干扰，并且碰撞反应也不会引起元素的损失，因此通过这种物理的“分子过滤”过程就可以消除等离子体中形成的干扰[2]。

在氦模式中，多原子干扰因其粒径大小不同而被排除。无论何种样品基体，只要使用一组 ORS 参数即可。该方法简单、快速、准确，可对所有元素实现无干扰分析（注意：对那些存在同质异位素干扰的元素，必须选择其无干扰同位素）。

如表 1 所示，将仪器调谐到典型的耐用型等离子体条件。使用一个校准标准来更新校准全部质量数范围内的可分析元素的半定量响应因子，该校准溶液以 10%  $\text{HNO}_3$ (w/w) 为基质，含有 100 ppb 的 Al, Ce, Cd, Co, Li, Tl, U 和 Y)。未被校准的元素是通过校准同位素之间的插入法来更新校准的。ICP-MS 化学工作站能够自动完成该工作。半定量分析对校准元素的数量没有限制，增加校准元素的数目，可以减少通过插入参比同位素之间进行校准的元素的数目，因而改善了半定量分析的准确度。在所有质量范围内，使用一组典型的内标元素进行内标校正。

当采用相似的积分时间时，氦半定量模式的灵敏度和全定量模式基本相同。本研究中没有专门计算半定量模式的方法检出限，该方法的检出限可以用测量的半定量响应因子以及低含量样品的响应值来估算。例如，图 1 显示的是一个样品中 Cd 同位素的响应。 $^{111}\text{Cd}$  的半定量校正响应因子是 9960 cps/ppb，该样品中  $^{111}\text{Cd}$  的响应值是 41 cps（同位素拟合良好），由此估算样品溶液中的  $^{111}\text{Cd}$  浓度是 4.1 ppt (pg/g)。基于此，保守地认为半定量检测模式中所有被测量元素的检出限是 100 ppt（相当于原始样品中的 50 ppb）。半定量采集参数见表 2。

## 全定量测定对照

为了进行比较，分别在标准模式（无反应气）、氦模式和氢模式下进行了全定量分析。制备了多元素标准，采集绘制一条包含 5 个浓度点的校准曲线。校准标准含下列元素：Al, As, Au, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Ge, Li, Mg, Mo, Nd, Ni, Pb, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Si, Sb, Sn, Sr, Te, Ti, Tl, V, Zn 和 Zr，用 1%  $\text{HNO}_3$  (w/w) 配制浓度从 1 ppb 到 2000 ppb 的标准溶液。

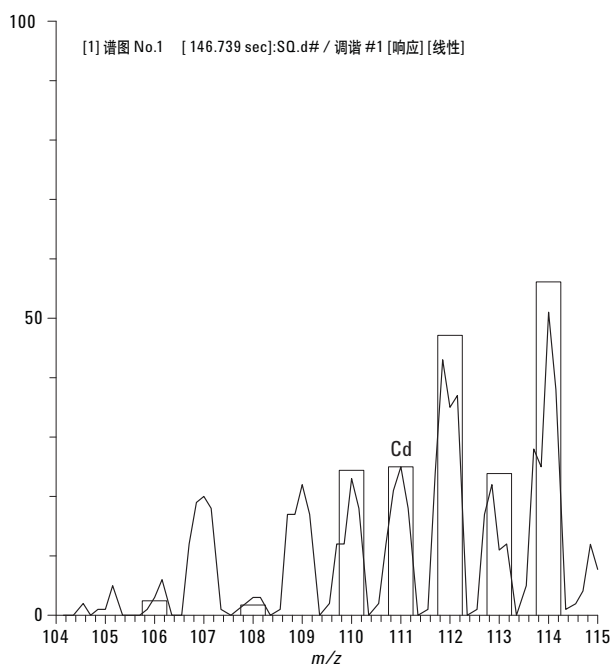


图 1. 氦半定量模式下测量的抗病毒药物中  $^{111}\text{Cd}$  同位素(大约 5ppt)

表 2. ICP-MS 半定量采集参数

总采集时间	150 sec
采集模式	跳峰
质量数 $m/z$	250
积分时间	0.6 sec
每个质量点数	6
重复次数	1
提升时间	50 sec
稳定时间	20 sec
采集后清洗时间	30 sec

## 结果和讨论

本研究分析了采自三个不同生产批次的 6 个抗病毒药片，得出了三个批次 B1, B2 和 B3 的样品分析结果。图 2 是分别采用氦模式半定量和全定量分析方法检测的三批次药物中痕量金属元素含量的结果。将半定量和全定量模式检测的结果进行比较，各批次的结果具有良好的一致性。

需要强调的是,药品中所分析的这一组元素包括 Co, Cr, Cu, Fe, Ni, V 和 Zn,所有这几个元素的同位素都会受到复杂基体中的多原子重叠干扰。图 3 是单次半定量分析获得的全元素扫描质谱图,右下角的图将包含 Ni、Cu、Zn 的区间进行放大。该三元素均与预期同位素比值非常吻合,证明不存在多原子干扰。图中也包括了药品中检测结果低于检出限的那些元素。在制药业中,了解药物中低于检出限的元素和其中的杂质成分的信息同样重要。

内部质控认证的结果表明,药品中被分析元素的含量在合格浓度值的 $\pm 30\%$ 内,水溶液中的元素含量从低至 2 ppb 的 Cd,到超过 11 ppm 的 Ca。

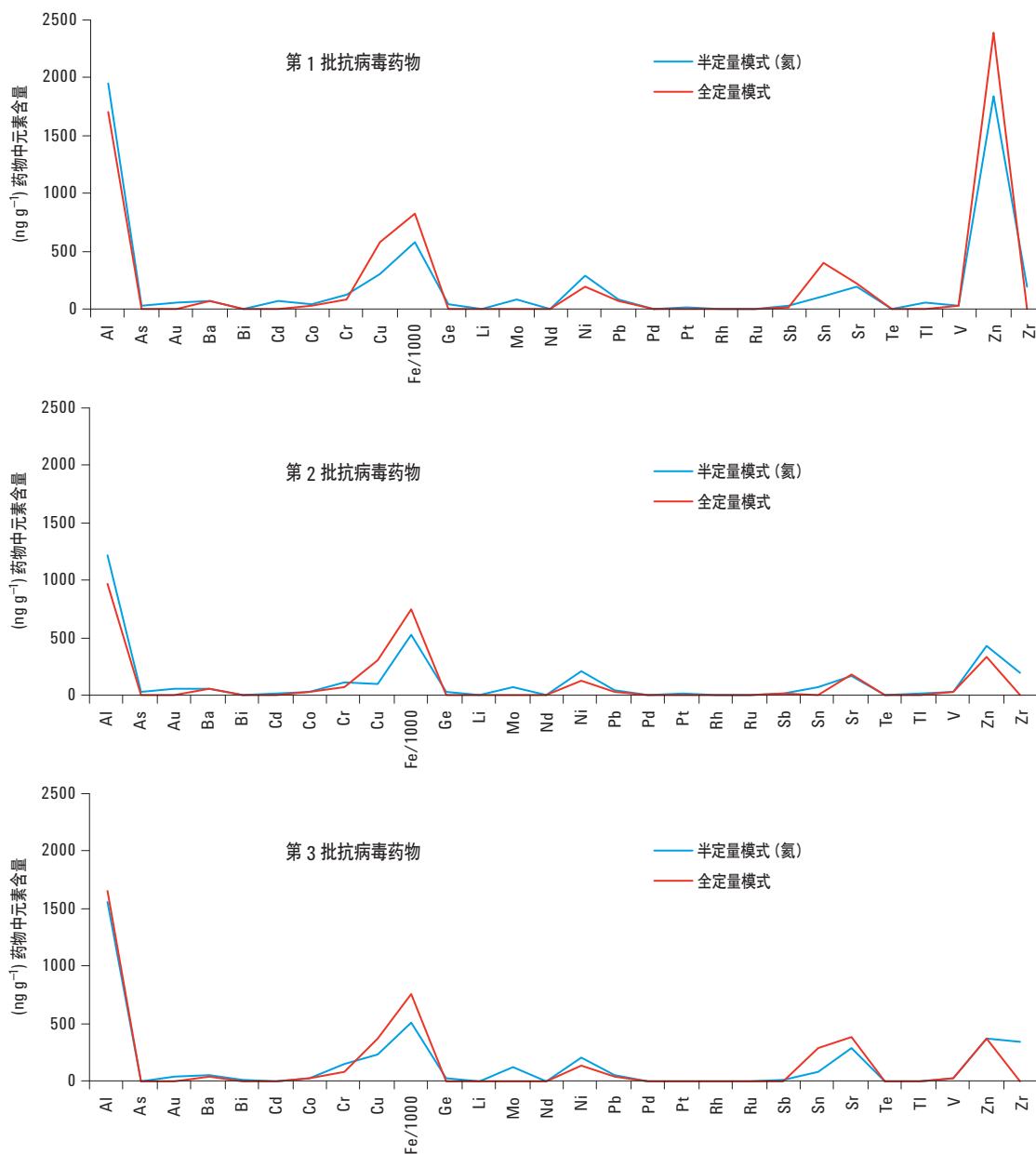


图2. 第1-3批药品中痕量金属元素含量的半定量与全定量结果比较(Fe浓度除以1000,其结果以 $\text{ng/g}$ 表示)

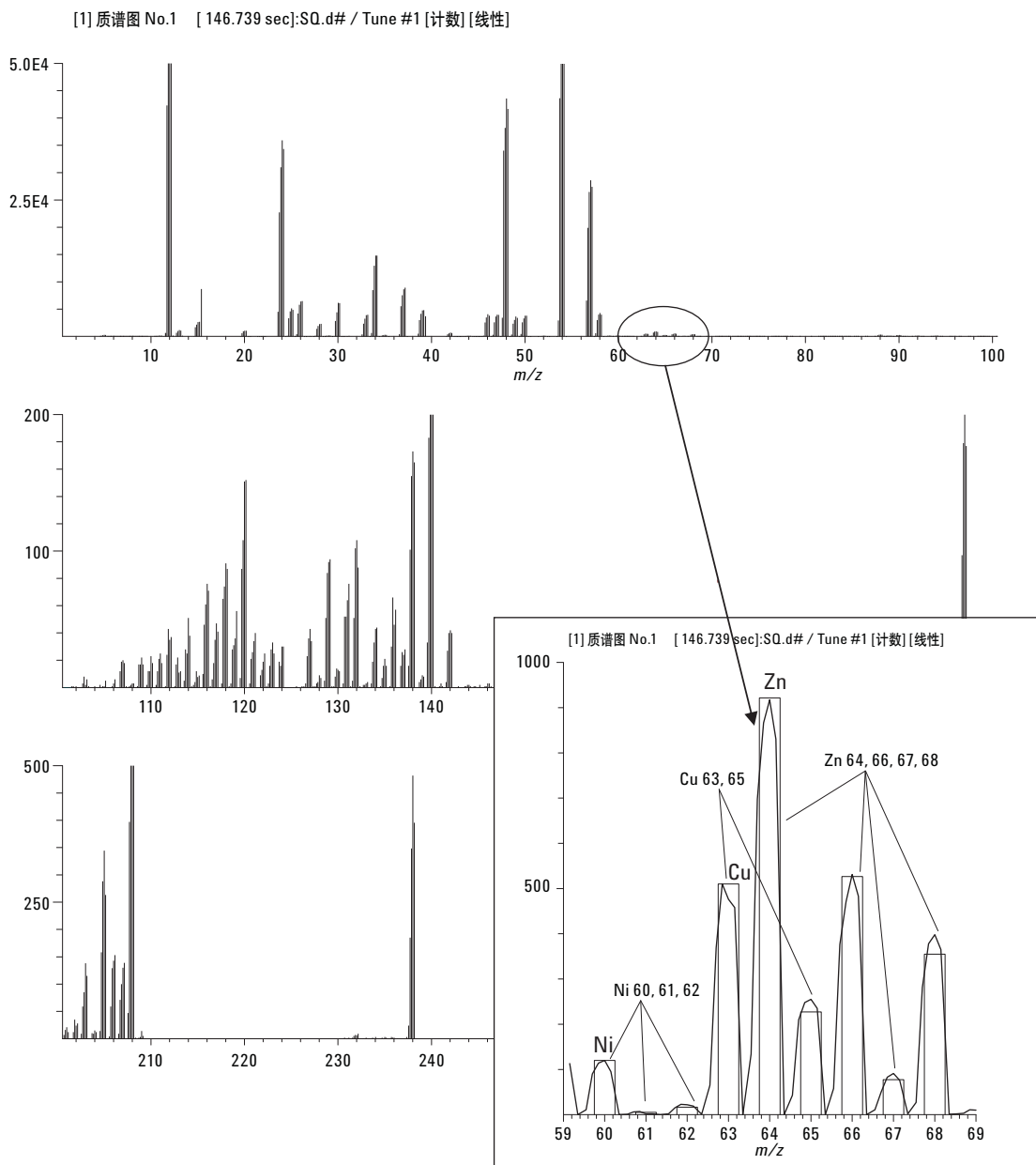


图3. 抗病毒药物中全元素成分的半定量扫描质谱图(插图为质量数从60至70区域的放大, 包括Ni, Cu和Zn的所有同位素及其与理论同位素比值的复合图)

## 结论

在制药业中, 对药品中无机杂质的控制非常重要, 因此需要一种快速的元素检测工具。

本研究提供了一种采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)氦碰撞\反应池技术(CRC)进行元素半定量筛选分析的技术。半定量分

析包括了那些通常易受多原子干扰的元素, 三个不同生产批次的药品中痕量金属元素的半定量分析结果与用全定量分析得到的结果具有良好的一致性。研究表明氦模式半定量分析方法能有效排除多原子干扰, 为实际的药物筛选分析提供了一种快速的检测方法。

## 参考文献

1. J. Roy, “药品杂质-微型综述”, AAPS PharmSciTech, 3(2) article 6  
(<http://www.aapspharmscitech.org>)
2. G. Woods, E. McCurdy, and S. Wilbur, “采用 Agilent 7500ce ICP-MS 的无干扰半定量分析” Agilent Technologies publication 5989-0741EN
3. M. Oishi and K. Fukuda, “激光剥蚀 ICP-MS 分析电镀-陶瓷”, Agilent Technologies publication 5989-0321EN
4. S. Wilbur, “Agilent 7500cx ICP-MS, 更快速、更简单、更准确的半定量分析手段”, Agilent Technologies publication 5989-6662EN

## 如需了解更多信息

有关我们产品和服务的更多信息, 请登录我们的网站: [www.agilent.com/chem/cn](http://www.agilent.com/chem/cn)。

[www.agilent.com/chem/cn](http://www.agilent.com/chem/cn)

安捷伦对该文中的错误或与该装置、性能或本文的应用有关的偶然或间接的损害将不负有责任。

本发表物中的信息, 说明及规格如有变更, 恕不另行通知。

© 安捷伦科技公司, 2008  
中国印刷  
2008 年 9 月 11 日  
5989-9443CHCN



**Agilent Technologies**