

Agilent ICP-MS 在注射剂一致性 评价中元素杂质解决方案



法规解读

2017 年 12 月 22 日，国家食品药品监督管理总局药品审评中心 (CDE) 发布了“关于公开征求《已上市化学仿制药（注射剂）一致性评价技术要求》意见的通知”。继口服固体制剂一致性评价之后，对品种更多、药物含量比更高的注射剂的一致性评价也被提上了日程。

在《已上市化学仿制药（注射剂）一致性评价技术要求》（征求意见稿）（以下简称“意见稿”）中，明确规定了原料药的元素杂质、包材相容性和质量工艺中元素杂质的检测等内容。意见稿中还要求“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 规定了 24 种元素杂质的每日最大允许暴露量 (PDE)，如表 1 所列。而对于包材的相容性研究，则“按照《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》、《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》等相关技术指导原则”，对迁移至注射剂药液的常见元素（包括 Na、Pb、As）等开展相关工作。

表 1. ICH Q3D 对各种无机元素的分类及其 PDE

元素	分类	口服类 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)	注射类 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)	吸入类 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

2019 年 6 月 3 日，国家食品药品监督管理总局药品审评中心公布了第 22 批参比制剂目录，其中包括大量注射剂。加上 2 月份公布的第 21 批目录，共发布了 474 种注射剂参比制剂，其中基本涵盖了销量较大的注射剂品种。

仪器选择

现行《中国药典》二部中推荐使用分光光度计通过比色法进行重金属检测，但该方法只能通过颜色来判断几种重金属的总量，无法判断单个元素的含量。

对于包材相容性研究，相关指导原则推荐使用原子吸收光谱仪 (AAS)、电感耦合等离子体发射光谱仪 (ICP-OES) 和电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS)。ICH Q3D 推荐使用 ICP-OES 和 ICP-MS。但是在分析 Cd、Pb、As、Hg 等必检元素时，由于这些元素的 PDE 值较低（在注射剂中，Cd、Pb、As、Hg 的 PDE 分别为 2、5、15、3 $\mu\text{g}/\text{日}$ ），按照 100 g 的日摄入量和 100 倍的前处理稀释倍数计算，J 值分别为 0.0002、0.0005、0.0015 和 0.0003 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，因此检测限较高的 ICP-OES 难以胜任这些元素的检测。

通过对各种技术的综合评估发现，对于开展元素分析的实验室而言，ICP-MS 是应对日益严格的化学仿制药（注射剂）一致性评价工作最具性价比的选择。



注射剂一致性评价中元素杂质检测所面临的挑战和解决方案

针对即将开展的化学仿制药（注射剂）一致性评价工作，相关企业应如何做好准备应对即将来临的挑战。

挑战 I

某些注射剂从未接受过元素杂质检测，相关分析人员在开展检测工作时可能会无从下手，编辑仪器方法所用的时间甚至超过实际样品的检测时间。

解决方案 I

对于从未接受过元素杂质检测的注射剂，Agilent ICP-MS 具备同时进行筛查和定量分析的能力，能够在准确定量的同时筛查出所有潜在元素杂质。另外，Agilent ICP-MS 配备的 MassHunter 软件中内置有 ICH Q3D、USP 232/233 和中国药典的分析方法包，日常实验过程中可以直接调取使用，大大节省了编辑仪器方法所需的时间（见图 1-2）。

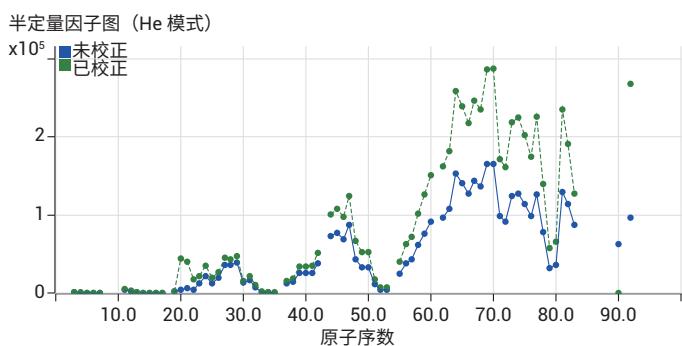


图 1. MassHunter 软件内置的半定量筛查功能可以快速对 75 种以上的元素进行半定量测量

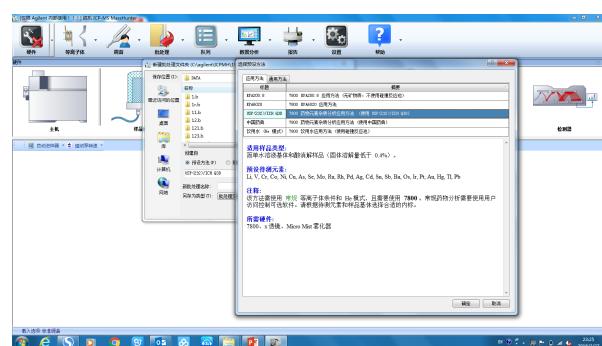


图 2. MassHunter 软件内置了 USP232、ICHQ3D 以及中国药典的分析方法包

挑战 II

多种注射剂含有大量 Cl（例如盐酸氨溴索液和盐酸替罗非班注射液等）或溶于氯化钠/葡萄糖氯化钠注射液中，因此 $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}$ 、 $^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}$ 会对 ^{75}As 、 ^{51}V 的测定造成质谱干扰，严重影响目标元素分析结果的准确度。

解决方案 II

Agilent ICP-MS 配备第四代八极杆碰撞反应池，与安捷伦专有的屏蔽炬技术相结合，可最大程度发挥氦气碰撞模式下的动能歧视作用，完全去除基质中可能引起质谱干扰的所有分子、离子。即使同时分析多种基质差异巨大的注射剂样品，用户也只需设定一种分析方法，即可准确测定所有元素（见图 3）。

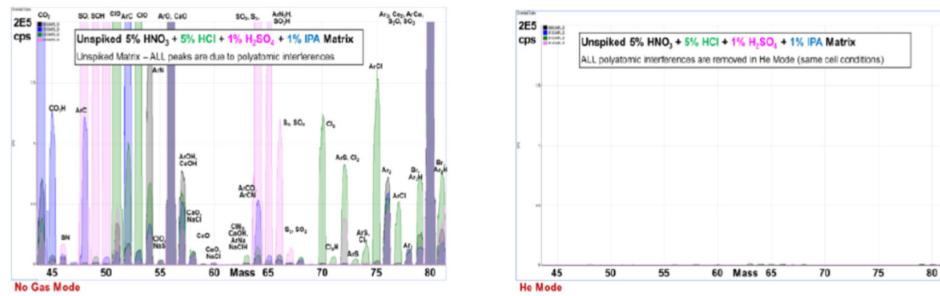


图 3. 稀酸空白样品受到质谱干扰所得谱图 (左) 和采用 He 模式一次性消除所有干扰后所得谱图 (右)

挑战 III

某些注射剂需要溶解于 100% 有机溶液（例如异丙醇、二甲基亚砜等）中，而传统 ICP-MS 仅能耐受低浓度有机试剂。

解决方案 III

传统的 ICP-MS 采用 27.12 MHz 固定频率的 RF 发生器，频率稳定但进有机样品时产生大反射功率容易灭火，无法实现有机样品的正常测试。Agilent ICP-MS 采用变频式射频 (RF) 发生器（见图 4），在样品溶剂发生改变时，可以根据样品状态自动切换，可以实现在水溶液和 100% 甲醇之间切换时不熄火，直接分析有机样品。

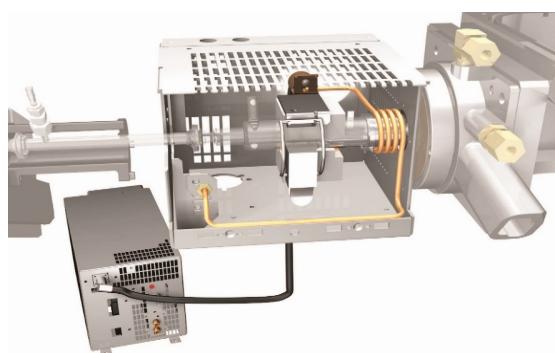


图 4. 变频式 RF 发生器

挑战 IV

某些注射剂含有大量 NaCl 或需溶于氯化钠/葡萄糖氯化钠注射液中，而传统 ICP-MS 的耐盐度仅为 0.2%，稳定性和灵敏度较差，因此在分析这些注射剂时，很难获得理想的分析效果，并会增大接口锥和炬管的损耗。解决基质效应的传统方法是进行手动稀释。但手动稀释会造成稀释误差，提高样品污染风险，导致灵敏度下降、工作量增加等。

解决方案 IV

Agilent ICP-MS 配备高基质进样系统 (HMI) (见图 5)，基质耐受性明显优于业内其它品牌 ICP-MS。该系统采用当前业内最成熟的在线自动气体稀释技术，使 ICP-MS 的耐盐度由传统 ICP-MS 的 0.2% 提升至 3% (最高可达到 25%)。因此，用户无需手动稀释即可直接分析高盐样品。减轻了用户工作量，避免了手动稀释引入偶然污染的风险，在获得准确分析结果的同时延长了仪器的维护周期和使用寿命。另外，HMI/UHMI 操作简单、灵活，可选择预设稀释级别或手动无级调节稀释倍数，以便针对不同基质浓度的样品选择不同的稀释方式和稀释倍数，在保证稀释效果的同时确保稀释后获得足够高的灵敏度。

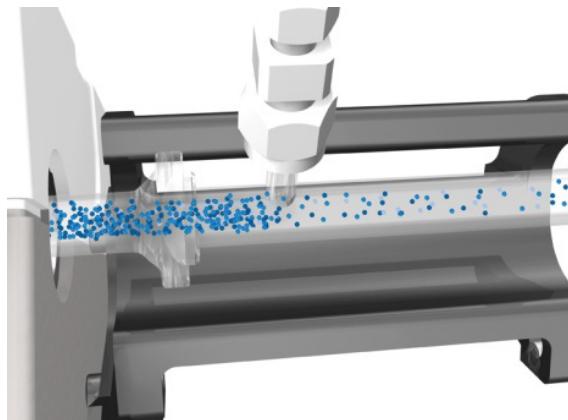


图 5. 安捷伦高基质进样系统

挑战 V

面对注射剂中各种元素杂质 J 值的计算，刚接触元素分析的操作人员往往一筹莫展，甚至可能会因 J 计算错误而导致重大工作失误。因此，准确计算 J 值在实际实验过程中具有至关重要的意义。

解决方案 V

Agilent ICP-MS 配备的 MassHunter 软件具有专门针对 ICH Q3D 设计的功能，涵盖 PDE、日剂量、J 值的计算等。借助该软件，分析人员可轻松完成法规要求的所有数据的计算 (见图 6)。

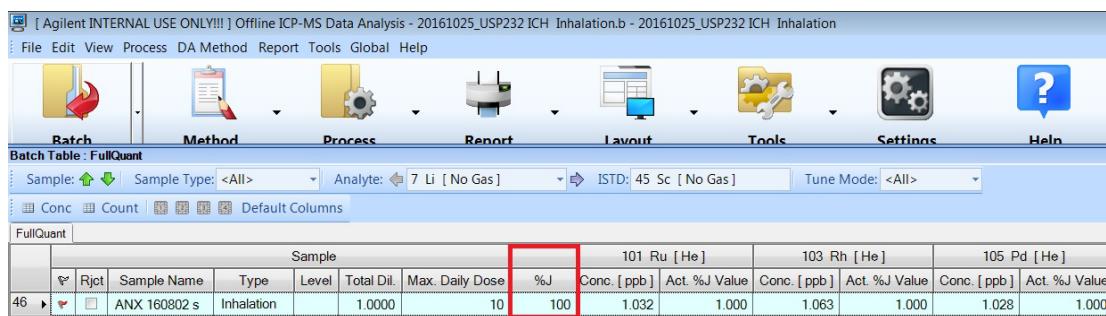


图 6 展示了 MassHunter 软件的用户界面，具体是 Offline ICP-MS Data Analysis - 20161025_USP232 ICH Inhalation.b - 20161025_USP232 ICH Inhalation。界面顶部有菜单栏：File, Edit, View, Process, DA Method, Report, Tools, Global, Help。下方是工具栏：Batch, Method, Process, Report, Layout, Tools, Settings, Help。中间是搜索栏：Sample: 7 Li [No Gas], ISTD: 45 Sc [No Gas], Tune Mode: <All>。下方是数据表格，标题为 FullQuant。表格列包括：Sample, 101 Ru [He], 103 Rh [He], 105 Pd [He], %J, Conc. [ppb], Act. %J Value, Conc. [ppb], Act. %J Value, Conc. [ppb], Act. %J Value。表格中有一行数据：46, ANX 160802 s, Inhalation, 1.0000, 10, 100, 1.032, 1.000, 1.063, 1.000, 1.028, 1.000。最后一列 %J 有红色边框，表示正在计算或显示该值。

FullQuant													
	Sample					101 Ru [He]	103 Rh [He]	105 Pd [He]					
	Rjot	Sample Name	Type	Level	Total Dil.	Max. Daily Dose	%J	Conc. [ppb]	Act. %J Value	Conc. [ppb]	Act. %J Value	Conc. [ppb]	Act. %J Value
46	ANX 160802 s	Inhalation			1.0000	10	100	1.032	1.000	1.063	1.000	1.028	1.000

图 6. 自动计算 J 值并体现在报告中

注射剂一致性评价中元素杂质检测的应用实例

实例 1：高盐样品稳定性实验

通过分析注射剂样品中的元素杂质来考察 Agilent 7800 ICP-MS 在高盐样品分析中的稳定性。待测注射剂样品的盐浓度高于 0.9%，在不经稀释的情况下直接进样分析。通过连续分析 2 小时所获得的 10 次测定结果来评价仪器的稳定性，实测数据列于表 2 中。

表 2. 注射剂样品稳定性结果

元素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	稳定性 (RSD%)
Al	20.72	21.31	21.23	21.34	21.07	21.10	20.72	21.31	21.32	21.30	1%
Ni	6.21	6.24	6.19	6.11	6.27	6.05	5.94	6.24	6.19	6.10	2%
Cu	0.97	1.01	0.99	0.96	0.96	0.94	0.92	1.01	1.00	0.90	3%
As	6.52	6.67	6.60	6.52	6.56	6.45	6.36	6.67	6.60	6.51	2%
Sr	7.60	7.40	7.45	7.59	7.81	7.61	7.51	7.40	7.45	7.60	2%
Cd	0.19	0.18	0.19	0.20	0.20	0.19	0.20	0.21	0.19	0.20	5%
Ba	83.85	83.15	83.33	84.38	86.76	85.56	83.89	83.24	83.32	84.30	2%
Hg	1.36	1.34	1.39	1.38	1.45	1.41	1.42	1.36	1.38	1.38	3%
Tl	0.22	0.20	0.21	0.22	0.22	0.22	0.22	0.20	0.22	0.21	3%
Pb	1.73	1.69	1.71	1.72	1.75	1.72	1.71	1.68	1.70	1.72	1%

利用 Agilent 7800 ICP-MS 直接分析 3% NaCl 溶液中各种金属元素的含量，连续分析 1 小时，计算各种元素含量的 RSD，以考察仪器的稳定性。具体结果如表 3 和图 7 所示。

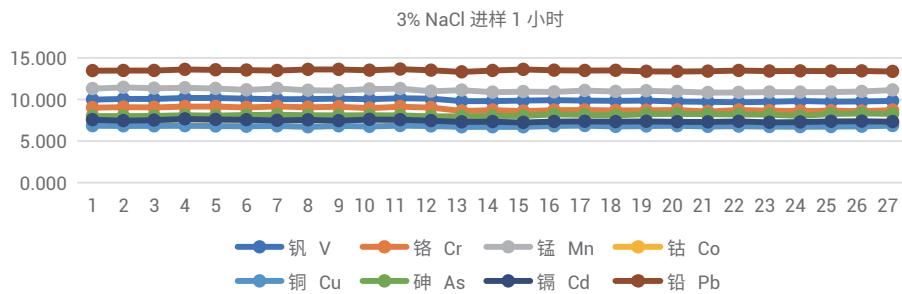


图 7. 3% NaCl 溶液 1 小时稳定性测定结果

表 3. 3% NaCl 溶液 1 小时稳定性测定结果

采集时间	钒 V	铬 Cr	锰 Mn	钴 Co	铜 Cu	砷 As	镉 Cd	铅 Pb
2016/5/17 12:39	9.992	9.009	11.311	7.574	6.828	8.006	7.563	13.460
2016/5/17 12:41	10.072	9.082	11.457	7.541	6.824	8.008	7.445	13.488
2016/5/17 12:44	10.069	9.048	11.347	7.513	6.820	8.018	7.504	13.478
2016/5/17 12:46	10.176	9.143	11.404	7.567	6.841	8.105	7.653	13.613
2016/5/17 12:50	10.178	9.150	11.316	7.534	6.802	8.060	7.598	13.572
2016/5/17 12:52	10.109	9.048	11.149	7.412	6.769	8.136	7.564	13.531
2016/5/17 12:55	10.037	9.163	11.327	7.542	6.813	8.166	7.483	13.480
2016/5/17 12:57	10.056	9.068	11.115	7.433	6.711	8.099	7.546	13.612
2016/5/17 12:59	10.096	9.127	11.079	7.572	6.824	8.084	7.445	13.613
2016/5/17 13:01	10.042	8.966	11.257	7.472	6.756	8.099	7.591	13.515
2016/5/17 13:04	10.142	9.124	11.304	7.556	6.850	8.096	7.558	13.642
2016/5/17 13:06	10.107	9.034	10.999	7.463	6.809	7.971	7.439	13.511
2016/5/17 13:09	9.802	8.625	11.119	7.169	6.710	7.968	7.306	13.320
2016/5/17 13:11	9.802	8.712	10.869	7.219	6.709	8.027	7.325	13.481
2016/5/17 13:14	9.875	8.603	10.939	7.094	6.698	8.019	7.232	13.621
2016/5/17 13:16	9.912	8.713	10.905	7.143	6.815	8.199	7.343	13.517
2016/5/17 13:18	9.868	8.732	11.082	7.159	6.860	8.155	7.363	13.483
2016/5/17 13:20	9.841	8.677	10.965	7.101	6.746	8.097	7.338	13.494
2016/5/17 13:22	9.871	8.694	11.048	7.143	6.797	8.235	7.372	13.383
2016/5/17 13:24	9.749	8.740	10.965	7.081	6.834	8.275	7.310	13.359
2016/5/17 13:26	9.716	8.555	10.827	7.033	6.750	8.214	7.304	13.407
2016/5/17 13:29	9.675	8.730	10.835	7.063	6.781	8.205	7.359	13.488
2016/5/17 13:31	9.727	8.646	10.887	6.970	6.739	8.172	7.243	13.422
2016/5/17 13:33	9.824	8.619	10.874	7.013	6.718	8.031	7.279	13.427
2016/5/17 13:35	9.733	8.651	10.897	7.009	6.743	8.255	7.367	13.415
2016/5/17 13:39	9.769	8.594	10.955	7.062	6.778	8.320	7.388	13.437
2016/5/17 13:40	9.820	8.717	11.143	7.148	6.848	8.271	7.332	13.369
RSD	1.6%	2.5%	1.7%	3.1%	0.7%	1.2%	1.6%	0.6%

以上实验表明, Agilent 7800 ICP-MS 在高盐注射剂样品分析中具有以下优势:

- 可直接进样分析, 简化样品前处理过程, 避免传统稀释过程带来的试剂消耗以及可能引入的污染
- 表现出良好的稳定性, 两小时连续测定结果的相对标准偏差均处于 5% 以内, 表明几乎消除了高盐基质对分析稳定性的干扰

实例 II：脂肪乳注射剂中的元素杂质检测及加标回收率结果

脂肪乳注射剂是由植物油、磷脂乳化剂、渗剂和注射用水制成的稳定水包油型乳剂。注射剂本身为乳白色液体，其中含有大量油脂，难以消解，需要操作人员具备娴熟的前处理技术。

本实验采用有机试剂（异丙醇）将脂肪乳注射剂样品稀释 15 倍后，直接上机测定样品中的 As、Hg、Pb、Cd、Pt 含量。采用传统 ICP-MS 需要一天才能完成的实验，在 Agilent 7800 ICP-MS 上只需 1 小时即可完成。具体测定结果列于表 4 中，各种元素的校准曲线如图 8 所示。

表 4. 脂肪乳注射剂中各元素的测定结果

元素	J 值 (μg/L)	平行样 1	平行样 2	≤ J 值
As	0.667	0.054	0.059	pass
Cd	0.333	0.000	0.001	pass
Pt	0.667	0.101	0.122	pass
Hg	0.333	0.016	0.018	pass
Pb	0.333	0.012	0.013	pass

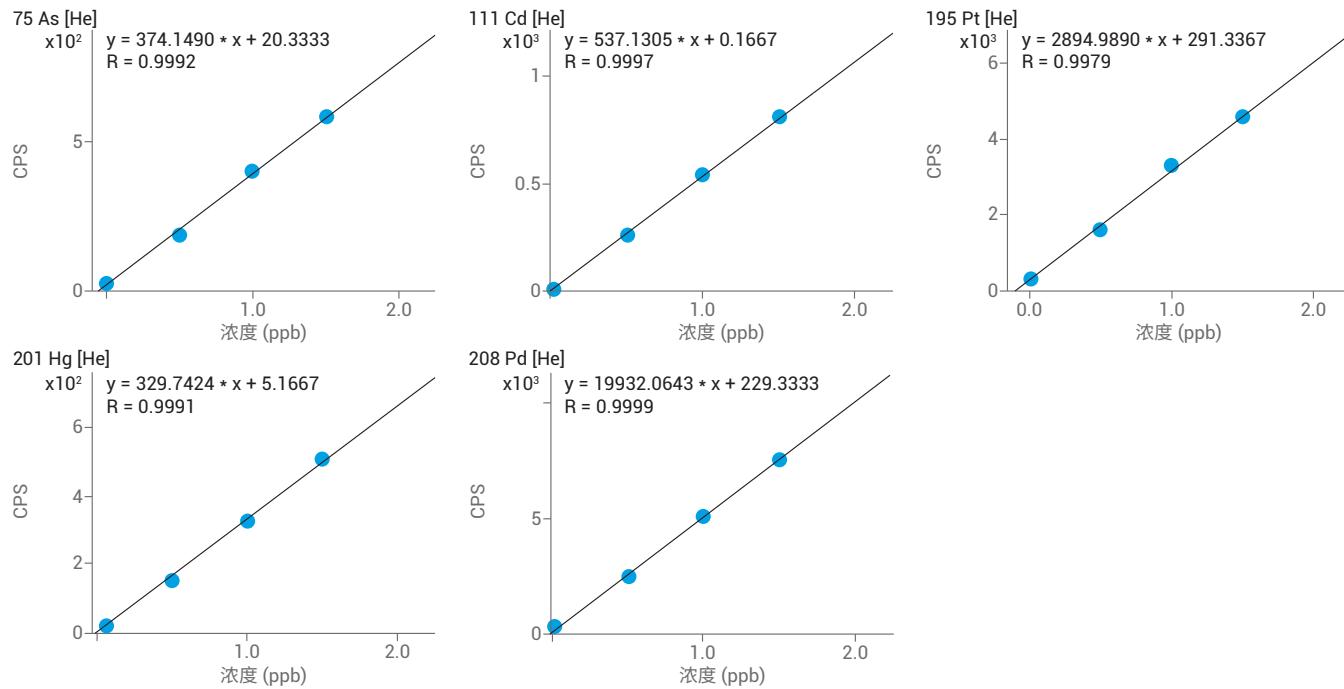


图 8. 各种元素的校准曲线（线性范围：0–1.5 ppb）

为验证分析结果，对样品进行加标回收实验，结果列于表 5 中。

表 5. 脂肪乳注射剂的加标回收率结果

元素	原始样品中的浓度 (µg/L)	加标样品中的浓度 (µg/L)	加标浓度 (µg/L)	加标回收率 (%)
As	0.054	0.628	0.5	115%
		1.193	1.0	114%
		1.575	1.5	101%
Cd	0.000	0.474	0.5	95%
		0.972	1.0	97%
		1.497	1.5	100%
Pt	0.101	0.566	0.5	93%
		1.109	1.0	101%
		1.632	1.5	102%
Hg	0.016	0.476	0.5	92%
		0.901	1.0	89%
		1.456	1.5	96%
Pb	0.012	0.488	0.5	95%
		0.991	1.0	98%
		1.512	1.5	100%

以上实验表明，Agilent 7800 ICP-MS 在脂肪乳注射剂样品分析中具有以下优势：

- 样品测定结果准确，且检测方法简单，可大大降低样品前处理过程的污染风险
- 样品中含有大量 Cl 元素会导致 As 的检测异常困难，Agilent 7800 ICP-MS 采用的 ORS4 第四代八极杆碰撞反应池能够消除潜在的多原子干扰离子，获得准确的 As 定量结果

Agilent ICP-MS 在注射剂样品的元素杂质分析中的突出特点

- **配备高基质进样系统，有效应对高盐样品分析：**通过干气溶胶自动在线稀释，仪器的基质耐受性由传统 ICP-MS 的 0.2% 提升至 3%（最高可至 25%）
- **采用第四代氦气碰撞反应池技术，高效彻底地消除干扰，操作简便：**只需使用氦气碰撞，在同一操作条件下即可消除所有可能的多原子离子干扰
- **功能齐全的合规软件设计：**MassHunter 软件具有专门针对 ICH Q3D 设计的功能，内置 ICH Q3D 的方法文件，涵盖 PDE、日剂量、J 值计算等
- **采用变频式射频发生器设计：**能够在水溶液和 100% 甲醇之间切换时不熄火，脂肪乳注射剂等样品经有机试剂稀释后可直接上机测试，快速完成分析

查找当地的安捷伦客户中心：
www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：
800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：
LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：
www.agilent.com/chem/erfq-cn



www.agilent.com

安捷伦对本资料可能存在的错误或由于提供、展示或使用本资料所
造成的间接损失不承担任何责任。

本文中的信息、说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司, 2019
2019年11月7日, 中国印刷
5994-1282ZHCN

 **Agilent**
Trusted Answers