

药物中的 元素杂质分析

ICP-MS



了解测定药物中元素杂质的全新 ICH 和 USP 方法

测定元素杂质的新方法须由制药行业实施

包括元素（无机）污染物在内的杂质控制始终是药品开发和生产过程中的关键问题。然而，早前的美国药典 (USP) 方法 USP <231>（重金属限度检测）虽广泛用于痕量金属检测，但却无法提供有关这些可能有害或有毒污染物的充足信息。USP <231> 不适用于特定分析或定量分析，它的适用范围有限，对挥发性分析物的回收率通常很低，这些分析物会在高温灰化步骤中损失。

为了解决这些局限性，人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 和 USP 新发布了一种以性能为基础的统一方法：用于测定药品和原材料中元素杂质的 ICH Q3D、USP <232>（限量）和 USP <233>（规程）。相关方法 USP <2232> 适用于膳食补充剂。

ICH Q3D 和 USP <232> 根据毒理学数据（而非方法容量）定义了目标分析物和每日允许暴露限量 (PDE)，并要求定量测定每种金属的浓度，以代替之前 USP <231> 中的硫化物沉淀检测。

ICH Q3D 和 USP <232> 中规定的 24 种目标分析物包括“四大”高毒性元素：砷 (As)、镉 (Cd)、汞 (Hg) 和铅 (Pb)，这几种元素需要控制在最低浓度，并需要对所有药品中的这些元素进行评估。对于制剂过程中（如原材料中天然存在的元素、金属催化剂、Pt、Pd 等）引入或生产过程中产生的其他监管元素，应规定其在药品中的限量并对其进行测定。

新方法中建议的参考分析技术是 ICP-MS 和 ICP-OES，这两种技术取代了早期方法中使用的比色检测法。

ICP-OES 和 ICP-MS 均可在直接分析口服药品所需的浓度下测定所有受监管的元素杂质。根据测试样品的目标 PDE 值计算每种元素的最大浓度（也称为“J”值），并根据样品前处理稀释进行校正；即“J”是所分析样品溶液的 PDE 等效浓度。

ICP-MS 具有优异的检测限，同样适用于因样品可用量有限（如某些 API）或样品前处理流程（前处理稀释）而需要高倍稀释的制药材料。ICP-MS 还可在远低于 J 值的水平下实现准确分析，这种情形适用于注射给药和吸入给药的药物，其中的 PDE 限值明显低于口服药品。



Agilent Technologies

图 1 示出“四大”元素在 0.1-2.0 J 范围内的 ICP-MS 校准曲线，图中给出了可在 Agilent 7800/7900 ICP-MS 上实现的 ng/L (ppt) 级检测限。这些低检测限是安捷伦 ICP-MS 极高的等离子体温度、高离子传输效率以及 ORS⁴ 碰撞/反应池的多原子干扰有效去除功能共同实现的结果。

检测药品质量（包括是否存在无机污染物）时需要采用基于风险的评估方法，这种方法同样支持质量源于设计 (QbD) 原则。Agilent 7800/7900 ICP-MS 的 He 模式快速扫描功能为鉴定更多可能的元素杂质提供了实用工具 (图 2)。在测试药品所用容器和包装时 (可萃取和可浸出物研究)，这一功能同样很重要。

USP<233> 对明确鉴定目标分析物的要求同样适用于在 He 模式下对多原子干扰的一般去除，可通过使用二级或“定性”同位素的确证性数据达到这一要求。

USP<232> 和 ICH Q3D 中规定，元素的毒性可能因其化学形式或“形态”不同而发生变化，其中需要特别关注的是 As 和 Hg。超出某种元素的浓度限值后，可能需要分

离各种形态并对其单独定量，以确保有毒的形态未超出限值。通过 HPLC 分离与 7800/7900 ICP-MS 相结合，可轻松实现这一操作。

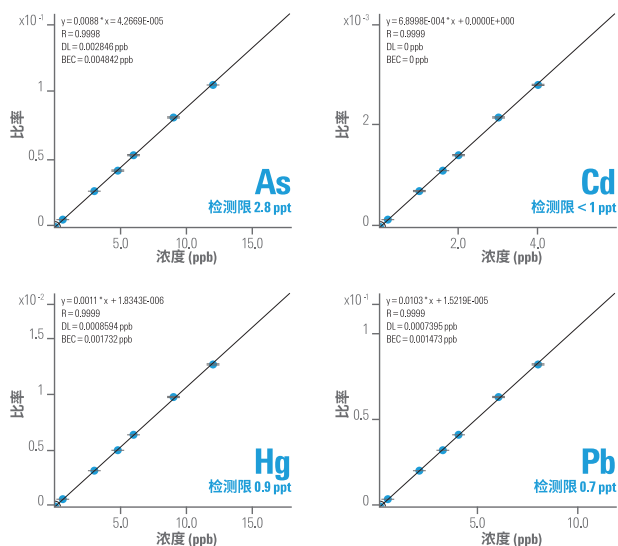


图 1. 在安捷伦 ICP-MS 的单次运行中，采用 1% 的 HNO₃:0.5% HCl 基质和 He 模式得到的砷、镉、汞和铅的校准曲线，结果表明在获得低检测限的同时有效去除了 As 的 Cl 干扰

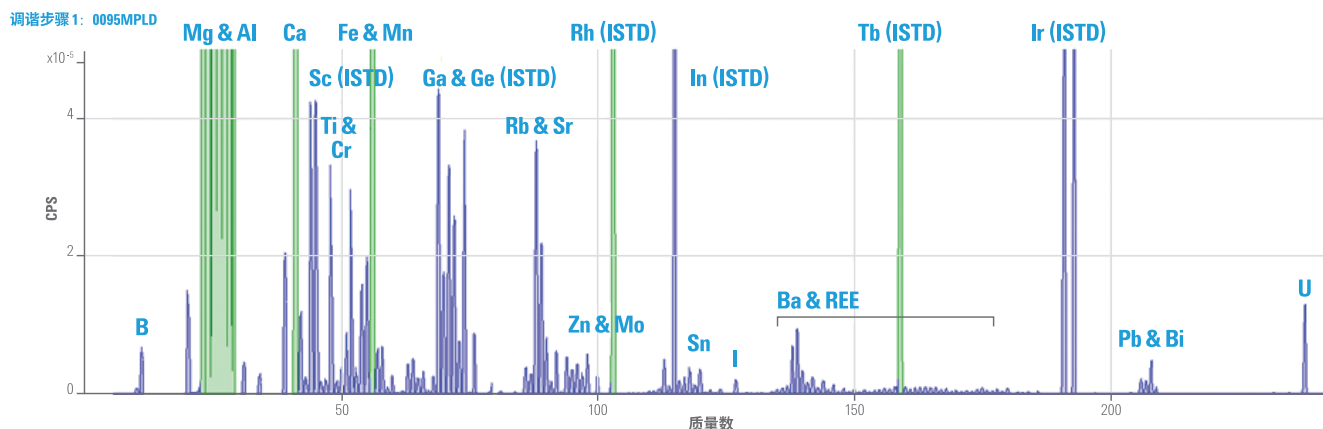


图 2. Agilent 7800/7900 ICP-MS 利用氦 (He) 碰撞池模式获得了强大的筛查功能。无论采用哪种样品基质，He 模式均可消除所有分析物的常见多原子干扰。它的谱图简单易于解读，只需一次快速扫描即可获得全面的元素组成信息。上图给出了市售抗酸剂样品的筛查扫描示例 (绿色信号和紫色信号分别为模拟检测器模式和脉冲检测器模式)

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

如需了解更多信息，
请联系当地的安捷伦客户服务中心或访问：

www.agilent.com/chem/pharma

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技 (中国) 有限公司, 2017
2017 年 5 月 8 日, 中国出版
5991-5314CHCN