

ICP - Mass Spectrometry

作者:

Aaron Hineman

使用 NexION 2000 ICP-MS 按照 ICH Q3D 和 USP <232>/<233> 的规定检测和验证药用抗酸剂中的 1 级和 2A 级元素杂质

简介

美国药典 (USP) 宣布药品中元素杂质的新标准将于 2018 年 1 月 1 日实施。通则 <232> 和 <233> 基于给药途径规定了关注元素的列表及其允许的日接触 (PDE)

限值¹。此次标准更新使 USP 在关注元素杂质列表和 PDE 方面与人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) Q3D 第 4 阶段文件相匹配²。2016 年 6 月 FDA 发布了药品中涵盖 ICH Q3D 的元素杂质的指导原则³。

随着元素杂质评估和监控期限的临近, 制药厂商及其服务实验室必须立即开始执行新的法规, 否则将承担违规风险。合规性要求分析方法应能准确地检测药品或 (如有必要) 其成分中较低的元素杂质含量, 以确保患者的安全。

1 级和 2A 级杂质清单⁴ 及其 PDE 列于表 1。USP 通则 <232> 概述了测定制成药品中元素杂质的两种分析方法：电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 或电感耦合等离子体发射光谱法 (ICP-OES)，以及相关的样品制备步骤。ICP-MS 的高性能最适合在低浓度水平下对 1 级元素进行常规性测定，尤其是日摄入量较大 (>10g/天) 的药品。在此类药品和营养品中，抗酸剂由于具有极高的钙含量，给分析造成了极大的挑战。本文旨在展示如何正确地制备样品、适当地考量各种仪器设计因素，就能轻松地克服这项挑战。

在本文中，我们展示了利用珀金埃尔默公司最新 NexION® 2000 ICP-MS，依照 USP 通则 <233> 的规定，对抗酸剂中 1 级和 2A 级元素杂质进行验证的数据。

表 1. ICH 1 级和 2A 级 PDE。

元素	等级	每日摄入量 PDE (µg/天)
Cd	1	5
Pb	1	5
As	1	15
Hg	1	30
Co	2A	50
V	2A	100
Ni	2A	200

实验

样品制备

我们选择进行评估的八种不同制酸剂是具有代表性的、无需处方即可出售的品种，具体列于表 2。

表 2. 本研究所采用的制酸剂。

类型	数量	说明
钙基	2	无需处方即可出售的制酸剂片剂，只包含钙
镁基	1	无需处方即可出售的制酸剂片剂，只包含镁
钙和镁基	2	无需处方即可出售的制酸剂片剂，包含钙和镁
其他	3	无需处方即可出售的制酸剂片剂，包含其他钙、镁、钠或铝等组合成分。

大部分制酸剂需要消解，以便所有的样品溶于溶液。典型的消解采用硝酸和盐酸，但由于部分样品含有二氧化硅 (SiO₂)，所以必须用到氟化物，以便完全溶解样品。一般情况下使用氢氟酸或四氟硼酸。

我们使用珀金埃尔默公司的 Titan MPS™ 微波样品制备系统和标准 75 mL TFM 容器消解所有的样品。

除了粉末状制酸剂以外，对大约 3-5g 材料进行了研磨和均质。然后将每一份重为 0.30 ± 0.01 g 的样品加入消解容器里。接下来向消解容器里添加 5 mL 硝酸 (70%)、1 mL 盐酸 (35%)、1 mL 过氧化氢 (30%) 和 0.5mL HF (49%)。打开容器的盖子，使容器静置十分钟，以便在盖上盖子和按照表 3 的程序进行消解之前完成安全的预反应。当消解完成时，用去离子水稀释所有样品，定容至 50 mL，得到 167 倍的总稀释因子，以及由 10% 的 HNO₃、2% 的 HCl 和 1% 的 HF 组成的试剂基体。用同样的基体制备校准标准。为了使汞稳定，向每份样品、标准和空白添加 200 ppb 的 Au。

表 3. Titan MPS 消解程序。

步骤	温度 (°C)	最大压力 (bar)	升温 (分钟)	恒温 (分钟)	功率 (%)
1	190	20	10	0	90
2	170	20	0	15	90
冷却	50	20	1	15	0

方法

经本工作验证：NexION 2000 ICP-MS (PerkinElmer Inc., Shelton, CT) 可以按照 USP <232> 和 ICH Q3D 的规定分析制酸剂片剂。前文已详述 NexION 技术⁵，故此处只作简要说明。NexION 是一个四极杆 ICP-MS 系统，它的功能体现在传统碰撞池的简易性和便利性，以及优异的反应池检测限值等方面。使用获得专利的通用池技术™ (UCT) 为特定的应用选择最合适的碰撞或反应池技术。在 NexION 的三锥接口 (TCI)、四极杆离子偏转器 (QID) 技术和全基体进样系统 (AMS) 的帮助下，降低偏差、减少接口区域的污染和将日常维护和清洁降至最低，可以提高生产率和操作便利性。

为了验证上述论述，我们使用 SMARTintro™ 高通量/高基体进样系统以实现最高的分析效率，AMS 进样系统利用氦气在线稀释，可实现高基体耐受性，进一步提高分析效率。NexION 的通用池在氦碰撞模式下对所有的分析物和样品进行操作，证明了本次分析方法设置的简易性。仪器条件列于表 4，元素和质量数列于表 5。

表 4. NexION 2000 ICP-MS 条件。

参数	数值
射频功率	1600 W
等离子体气	15 L/分钟
辅助流	1.2 L/分钟
雾化气	0.9 L/分钟
AMS 稀释	3 倍

表 5. 元素和质量数。

元素	质量数	通用池模式	内标
Na	23	碰撞 - 氦	⁷¹ Ga
Mg	24	碰撞 - 氦	⁷¹ Ga
Al	27	碰撞 - 氦	⁷¹ Ga
Ca	43	碰撞 - 氦	⁷¹ Ga
V	51	碰撞 - 氦	⁷¹ Ga
Co	59	碰撞 - 氦	⁷¹ Ga
Ni	60	碰撞 - 氦	⁷¹ Ga
As	75	碰撞 - 氦	⁷² Ge
Cd	111	碰撞 - 氦	¹¹⁵ In
Hg	202	碰撞 - 氦	¹⁵⁹ Tb
Pb	206 + 207 + 208	碰撞 - 氦	¹⁵⁹ Tb

校准

USP 通则 <233> 规定了使用基体匹配空白和浓度为 0.5J 和 1.5J 的校准标准进行校准的要求。J 值 = 分析物的每日最大接触值 ÷ (药品的最大日剂量 × 样品制备中使用的稀释因子)。在制酸剂案例中，对于本次研究的八个样品而言，可以使用较大的日剂量，药品的最大日剂量为 30g。因此，为了检测所有使用同一个校准标准的样品，我们在计算校准范围 (0.5J 和 1.5J) 时使用的剂量即为 30g/天。用珀金埃尔默公司的 J 值计算器计算元素和标准浓度，如图 1 所示。

成分名称:	制酸剂	
每日剂量:	1	
每剂重量:	30 g	
消解量:	0.3 g	
最终容积:	50 mL	
稀释:	1	

元素	每日口服剂量 PDE	J 值 (µg/L 溶液中)	标准 1 (1.5 J [µg/L])	标准 2 (0.5 J [µg/L])
Cd	5	1.0	1.5	0.5
Pb	5	1.0	1.5	0.5
无机砷	15	3.0	4.5	1.5
无机汞	30	6	9	3
Co	50	10	15	5
V	100	20	30	10
Ni	200	40	60	20

图 1. 适用于制酸剂的珀金埃尔默公司 J 值计算器。

结果

USP 通则 <233> 还阐述了质控的要求，其中包括以下测试：

- 准确性：**在相当于目标限值的 50%、100% 和 150% 的浓度下，用目标元素对待测基体和样品进行加标。每个目标元素的平均加标回收率必须介于理论浓度的 70%-150%。
- 重复性：**测量待测样品的六个独立样品，按照规定的目标限值的 100% 加标。对于每个目标元素而言，结果的相对标准偏差 (%RSD) 不得大于 20%。
- 重现性：**用不同的仪器在不同的日期或者用不同的分析物分析六个重复性测试溶液，按此进行重现性评估，测算结果的精确度。对于每个目标元素而言，12 个重复样品的 %RSD 不得大于 25%。
- 系统可持续性：**在分析一批样品之前和结束时测量高标准。对于每个目标元素而言，两个结果之间的差异不得大于 20%。

所有样品结果均小于 0.5J 标准，因此小于元素杂质的目标限值。出于研究目的，我们选择报告方法验证结果的样品是具有最大基体抑制效应的。我们给出了无需处方即可出售的钙基和镁基片剂的配方，它们是其中最具挑战的样品，因为它所含的总溶解固体 (TDS) 是最高的。

准确性

表 6 所示的准确性数据表明：对于三种加标水平（目标限值的 50%、100% 和 150%）下的制酸剂，样品基体中的加标回收率均通过了测试。每个目标元素的平均加标回收率正好介于接受标准的 70%-150% 以内。

表 6. Ca/Mg 制酸剂准确性研究。

元素 / 质量数	平均不加标样品		平均加标样品占目标的 % (ppb)			平均回收率 (%)			通过 / 未通过
	(µg/g)	(J)	50%	100%	150%	50%	100%	150%	
V 51	0.218	<0.3J	10.9	20.1	29.1	96 %	94 %	97 %	通过
Co 59	0.039	<0.3J	4.79	9.09	13.2	91 %	89 %	88 %	通过
Ni 60	0.729	<0.3J	21.1	37.1	51.8	84 %	82 %	86 %	通过
As 75	0.102	<0.3J	2.07	3.51	4.90	97 %	97 %	109 %	通过
Cd 111	0.123	<0.3J	1.14	1.55	1.93	80 %	81 %	127 %	通过
Hg 202	0.005	<0.3J	2.77	5.42	7.79	91 %	90 %	86 %	通过
Pb 208	0.083	<0.3J	0.93	1.34	1.68	86 %	84 %	111 %	通过

重复性

消解 Ca/Mg 制酸剂的六个独立制备样品，然后按照目标限值的 100% 加标。如表 7 所示，所有目标元素的 %RSD 均介于 2% 以内，也就是说正好在接受标准的 20% 以内。

表 7. Ca/Mg 制酸剂重复性研究（单位：ppb）。

元素 / 质量数	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	均值	% RSD	通过 / 未通过
V 51	3367	3424	3374	3370	3250	3342	3354	1.7 %	通过
Co 59	1524	1522	1536	1514	1497	1494	1515	1.1 %	通过
Ni 60	6285	6213	6231	6157	6081	6163	6188	1.1 %	通过
As 75	591	584	580	582	577	595	585	1.2 %	通过
Cd 111	265	257	257	250	260	264	259	2.0 %	通过
Hg 202	900	915	902	893	890	920	903	1.3 %	通过
Pb 208	225	225	222	218	221	228	223	1.6 %	通过

重现性

在两个日期里分析上述重现性研究的六个样品。这 12 个测量值的 RSD 全部小于 2.5%（如表 8 所示），小于方法要求的 25%。

表 8. Ca/Mg 制酸剂重现性研究（单位：ppb）。

元素 / 质量数	项目 1- 在目标 100% 时的加标样品 (ppb)						项目 2- 在目标 100% 时的加标样品 (ppb)						总计		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	均值	%RSD	通过 / 未通过
V 51	3367	3424	3374	3370	3250	3342	3247	3418	3327	3359	3276	3412	3347	1.8 %	通过
Co 59	1524	1522	1536	1514	1497	1494	1580	1525	1558	1519	1485	1463	1518	2.1 %	通过
Ni 60	6285	6213	6231	6157	6081	6163	6061	6202	6145	6137	6130	6293	6175	1.2 %	通过
As 75	591	584	580	582	577	595	613	585	588	584	572	582	586	1.8 %	通过
Cd 111	265	257	257	250	260	264	256	256	253	250	262	269	258	2.3 %	通过
Hg 202	900	915	902	893	890	920	933	917	914	896	883	901	905	1.6 %	通过
Pb 208	225	225	222	218	221	228	217	225	219	218	222	233	223	2.1 %	通过

系统可持续性

为了接受样品验证数据，在分析开始和结束时测量高标准，确定仪器偏差。对于每个目标元素而言，两个结果之间的差异不大于 6%，小于接受限值的 20%，如表 9 所示。

表 9. Ca/Mg 制酸剂验证偏差研究（单位：ppb）。

元素 / 质量数	项目 1				项目 2			
	初始标准化溶液 1	最终标准化溶液 1	偏差百分比	通过 / 未通过	初始标准化溶液 1	最终标准化溶液 1	偏差百分比	通过 / 未通过
V 51	29.8	29.6	0.6 %	通过	30.4	30.2	0.5 %	通过
Co 59	14.9	15.4	-3.2 %	通过	15.1	14.6	2.9 %	通过
Ni 60	60.0	62.2	-3.5 %	通过	59.8	57.5	3.9 %	通过
As 75	4.44	4.68	-5.6 %	通过	4.53	4.59	-1.2 %	通过
Cd 111	1.47	1.48	-0.2 %	通过	1.53	1.57	-2.6 %	通过
Hg 202	9.17	9.19	-0.2 %	通过	8.87	8.86	0.0 %	通过
Pb 208	1.55	1.59	-2.2 %	通过	1.48	1.51	-2.2 %	通过

结论

配备了 AMS 的珀金埃尔默公司 NexION 2000 ICP-MS 可以测试经过简单处理的部分高基体药品。AMS 气雾稀释技术有助于完成稳定、准确的复杂药品 ICP-MS 分析，例如本文描述的制酸剂。通过准确、重复地控制气雾稀释，避免重复操作和减少系统维护频次，简单操作 AMS 即可减少被导入等离子体中的总样品量。为了验证制酸剂，我们选择了难度最大的样品，按照 USP 通则 <233> 的规定所执行的所有验证测试均通过了标准，没有任何问题。

参考

1. <http://www.usp.org/usp-nf/key-issues/elemental-impurities>
2. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf.
3. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM509432.pdf>.
4. "Implementation of USP New Chapters <232> and <233> on Elemental Impurities in Pharmaceutical Products", PerkinElmer white paper, 2013.
5. "30-Minute Guide to ICP-MS", PerkinElmer technical note.

珀金埃尔默企业管理（上海）有限公司
地址：上海张江高科技园区张衡路1670号
邮编：201203
电话：021-60645888
传真：021-60645999
www.perkinelmer.com.cn

要获取我们全球办公室的完整列表，请访问 www.perkinelmer.com/ContactUs

©2017, PerkinElmer, Inc. 版权所有。保留所有权利。PerkinElmer® 是 PerkinElmer, Inc. 的注册商标。所有其他商标均为其各自所有者的财产。所有解释权归 PerkinElmer。

013264_CHN_01 PKI



欲了解更多信息，
请扫描二维码关注我们的
微信公众平台