

ICP-MS 同时测定氢化可的松注射液中 21 种元素杂质的迁移量

谢莉, 张亿, 廉向金, 陈红(成都市药品检验研究院, 成都 610045)

摘要: 目的 建立同时测定氢化可的松注射液中 21 种元素杂质(Hg、As、Cd、Pb、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu、Ba、Cr、Fe、Zn、Mn、Al、B、Ca、Mg、Si、Ti)含量的电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)。方法 采用标准加入法, 样品经稀释直接进样, 以 Ge、In、Bi 元素为内标, 采用 ICP-MS 测定 67 批样品和加速试验样品中的 21 种元素杂质的含量。结果 各元素在相应的浓度范围内均具有良好的线性关系($r \geq 0.9998$), 加样回收率为 96.10%~101.94%, RSD 均 $<4.34\%$ ($n=9$)。随着时间的推移, Al 元素发生了迁移, 各元素的每日摄入量均低于相应的每日允许暴露量。结论 该方法简便快速, 具有良好的灵敏度和准确度, 可用于氢化可的松注射液中 21 种元素杂质迁移量的检测。

关键词: 电感耦合等离子体质谱; 氢化可的松注射液; 迁移量

中图分类号: R971.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)22-2959-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.009

引用本文: 谢莉, 张亿, 廉向金, 等. ICP-MS 同时测定氢化可的松注射液中 21 种元素杂质的迁移量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 2959-2966.

Simultaneous Determination of Migration in Twenty-one Elemental Impurities from Hydrocortisone Injection by ICP-MS

XIE Li, ZHANG Yi, LIAN Xiangjin, CHEN Hong(Chengdu Institute for Drug Control, Chengdu 610045, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the simultaneous determination of twenty-one elemental impurities(Hg, As, Cd, Pb, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Ba, Cr, Fe, Zn, Mn, Al, B, Ca, Mg, Si, Ti)in hydrocortisone injection by inductively coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS). **METHODS** Standard addition method was employed, and samples were determined after dilution. With Ge, In, Bi as the internal standard elements, the contents of twenty-one elemental impurities in 67 batches of hydrocortisone injection and that in accelerated experimental samples were determined by ICP-MS. **RESULTS** Each element had a good linear relationship within the corresponding concentration range($r \geq 0.9998$). The recoveries were in the range of 96.10%–101.94%, with these RSDs $<4.34\%$ ($n=9$). The content of Al increased over time, but the daily intake of each element was below the permitted daily exposure. **CONCLUSION** This method is convenient, rapid, has good sensitivity and accuracy, and can be used for the determination of twenty-one elemental impurities in hydrocortisone injection.

KEYWORDS: ICP-MS; hydrocortisone injection; migration

氢化可的松注射液属于肾上腺皮质激素药, 为氢化可的松的灭菌稀乙醇溶液^[1], 用于肾上腺皮质功能减退症、垂体功能减退症以及过敏性和炎症性疾病等^[2]。氢化可的松注射液采用的包装材料为玻璃安瓿。玻璃安瓿的化学组成、生产工艺、注射剂的处方、灭菌方式的不同可能会造成玻璃安瓿内表面耐受性的差异^[3]。注射剂药液在与玻璃安瓿接触后, 药液与玻璃相互作用, 随着时间的推移, 玻璃安瓿中的元素可能会迁移进入药液, 不同耐受性的安瓿迁移出的元素种类与元素量不同, 迁移进入药液的元素杂质最终会影响注射液的质量。目前, 已有部分文献报道, 采用 ICP-MS^[4-5]或 ICP-OES 等方法对注射液及其包装材料中的元

素杂质进行检查, 并发现有部分元素迁移^[6-11]。

国内外为监控药品中的元素杂质提出了多个法规要求。欧洲药物管理局人用药品委员会(EMA/CHMP)于 2008 年 2 月颁布了金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导^[12]。人用药品注册技术国际协调会议(ICH)于 2014 年 12 月发布元素杂质指导原则, 基于科学的风险评估, 对元素杂质进行了分类, 并提供了部分元素杂质不同给药途径的每日允许暴露量(permitted daily exposure, PDE)及推导过程^[13]。美国药典 USP35 推出了元素杂质限度即 USP<232>^[14]和元素杂质方法即 USP<233>^[15]。美国食品药品监督管理局(FDA)要求 2018 年 1 月 1 日起对所有药品的元素杂质进

作者简介: 谢莉, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 715614831@qq.com

行控制。2020年5月14日,药品审评中心(CDE)发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[16],要求对原料药的元素杂质进行评估研究,并指出注射剂的关键质量属性(critical quality attributes, CQA),包括了元素杂质,要求根据ICH Q3D的杂质控制策略对元素杂质进行研究。

本研究参考ICH Q3D以及《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》^[5],ICH Q3D建议注射剂对10种元素进行风险评估,包括1类元素汞(Hg)、砷(As)、镉(Cd)、铅(Pb),2A类元素钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)以及3类元素中的锂(Li)、锑(Sb)、铜(Cu);《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》提出了迁移入注射剂药液的十余种常见元素,并建议重点对其中的Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、钡(Ba)、铁(Fe)、锌(Zn)、铬(Cr)共10种元素进行评估,还需检查可预示玻璃被侵蚀或产生脱片趋势的硅(Si)、硼(B)、铝(Al)等元素。综合考虑ICH Q3D和上述指导原则,本研究最终选择了Hg、As、Cd、Pb、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu、Ba、Cr、Fe、Zn、锰(Mn)、Al、B、钙(Ca)、镁(Mg)、Si、钛(Ti)共21个元素作为氢化可的松注射液元素杂质迁移的研究对象,采用标准加入法,建立了ICP-MS测定氢化可的松注射液中21种元素杂质的方法,并对67批样品及15批次加速样品进行测定,考察氢化可的松注射液的元素迁移情况。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

iCAPQ 电感耦合等离子体质谱仪(Thermo scientific); Milli-Q 纯水机(Millipore)。

1.2 试剂与试剂

Hg 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1729-2004)、Co 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1722-2004)、V 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1759-2004)、Ni 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1740-2004)、Li 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1734-2004)、Sb 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1748-2004)、Ba 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1717-2004)、Cr 单元素标准溶液[编号: GSB 04-1723-2004(a)]、Fe 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1726-2004)、Zn 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1761-2004)、Mn 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1736-2004)、Al 单元素标准溶液(编号: GSB

04-1713-2004)、B 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1716-2004)、Ca 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1720-2004)、Mg 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1735-2004)、Si 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1752-2004(a))、Ti 单元素标准溶液(编号: GSB 04-1757-2004)、金(Au)单元素标准溶液(编号: GSB 04-1715-2004),含量均为 $1\,000\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;锆(Ge)单元素标准溶液(编号: GNM-SGE-002-2013)、铟(In)单元素标准溶液(编号: GNM-SIN-002-2013)、铋(Bi)单元素标准溶液(编号: GNM-SBI-002 2013),含量均为 $100\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心。As 单元素标准溶液[编号: GBW(E)080117]、Cd 单元素标准溶液[编号: GBW(E)080119],含量均为 $100\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; Pb 单元素标准溶液(编号: GBW08619)、Cu 单元素标准溶液(编号: GBW08615),含量均为 $1\,000\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;以上标准物质来源均为中国计量科学研究院。以上标准物质均在有效期内。

硝酸[MOS级,含量:(69.0 ± 0.9)%;来源:北京化学试剂研究所];超纯水(Milli-Q 超纯水系统制水)。

不同厂家的氢化可的松注射液67批,加速试验研究用样品15批次。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

稀释液:量取10 mL 硝酸和0.5 mL Au 单元素标准溶液,置于1 L 量瓶中,用超纯水稀释至刻度即得,稀释液也作为空白溶液。

内标溶液:分别精密量取Ge、In、Bi 单元素标准溶液各适量,用水稀释制成每1 mL 各含20 ng 的混合溶液,即得,采用在线内标加入。

硅标准品储备液:取硅单元素标准溶液5 mL,置50 mL 量瓶,加稀释液稀释至刻度,摇匀,即得每1 mL 含Si 100 μg 的汞标准品储备液。

标准品混合储备液:分别精密量取各单元素标准溶液适量,用稀释液制成每1 mL 含Hg 100 ng, As 1 500 ng, Cd 200 ng, Pb 500 ng, Co 500 ng, V 1 000 ng, B 10 μg , Ca 10 μg , Ni、Li、Sb、Cu、Ba、Cr、Fe、Zn、Mn、Al、Mg、Ti 均为2 000 ng 的标准品混合储备液。

系列浓度的标准品溶液:分别精密量取标准品混合储备液和硅标准品储备液0.1, 0.5, 1.25,

2.5, 5 mL 置 50 mL 量瓶中, 精密加入氢化可的松注射液 5 mL, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 作为标准品溶液。

供试品溶液: 取本品 10 支内容物, 混匀, 精密量取 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

2.2 仪器参数

RF 功率 1 550 W; 采样深度 5 mm; 雾化气流速 1.035 L·min⁻¹; 辅助气流速 0.8 L·min⁻¹; 冷却气流速 14 L·min⁻¹; 数据采集模式为跳峰; 停留时间 0.02 s。

2.3 测定与计算

按照中国药典 2020 年版通则 0412 “电感耦合等离子体质谱法” 使用 ICP-MS 进行测定。试验前用调谐液调整仪器各项指标, 使仪器各项指标达到测定要求后, 编辑测定方法, 用蠕动泵进样体系分别引入空白溶液、标准品溶液、供试品溶液, 同时引入内标溶液进行测定。测定时采用 KED 模式, 选取同位素 ⁷Li、¹¹B、²⁴Mg、²⁷Al、²⁸Si、⁴⁴Ca、²⁸Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁶Fe、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁶³Cu、⁶⁶Zn、⁷³Ge、⁷⁵As、¹¹¹Cd、¹¹⁵In、¹²¹Sb、¹³⁷Ba、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 和 ²⁰⁹Bi, 其中 ⁷Li、¹¹B、²⁴Mg、²⁷Al、²⁸Si、⁴⁴Ca、²⁸Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁵Mn、⁵⁶Fe、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、

⁶³Cu、⁶⁶Zn、⁷⁵As 以 ⁷³Ge 作为内标, ¹¹¹Cd、¹²¹Sb、¹³⁷Ba 以 ¹¹⁵In 作为内标, ²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 以 ²⁰⁹Bi 作为内标, 进行测定, 用标准加入法计算测定浓度 (ng·mL⁻¹)。含量 (ng·mL⁻¹) = 测得浓度 (ng·mL⁻¹) × 10 (稀释倍数)。

2.4 方法学验证

2.4.1 线性范围、定量限(limit of quantitation, LOQ)和检测限(limit of detection, LOD) 取系列浓度的标准品溶液进样分析, 线性范围结果见表 1。取空白溶液连续进样 11 次, 计算各元素 11 次空白溶液信号值的标准差 SD, 测定结果 LOD 按 LOD=3×SD/k(k: 各元素线性斜率)计算, Ca 的 LOQ 按 LOQ=10×SD/k 计算, 其他元素以线性最低点溶液的浓度作为 LOQ, 结果见表 1。

2.4.2 准确度考察 分别在低、中、高 3 个浓度水平上考察 Hg、As 等 21 种元素的准确度。每个浓度水平平行制备 3 份溶液。分别精密量取标准品混合储备液和硅标准品储备液 1.25, 2.5, 3.75 mL 置 50 mL 量瓶中, 精密加入氢化可的松注射液(批号: BA01)5 mL, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 分别作为低、中、高各水平的准确度考察溶液。结果各元素在低、中、高浓度水平的加样回收率在 90%~110%, 回收率良好。结果见表 2。

表 1 线性关系、检测限和定量限

Tab. 1 Linearity, LOD and LOQ

元素	线性方程	r	线性范围	SD	LOD	LOQ	方法 LOD	方法 LOQ
⁷ Li	$f(x)=125.073\ 5x-4.155\ 6$	1.000 0	4~200	3.9	0.09	4.00	0.94	40.00
¹¹ B	$f(x)=46.629\ 0x+8\ 940.231\ 4$	0.999 9	20~1 000	132.0	8.49	20.00	84.93	200.00
²⁴ Mg	$f(x)=329.957\ 5x+377.309\ 8$	0.999 9	4~200	33.2	0.30	4.00	3.02	40.00
²⁷ Al	$f(x)=65.465\ 4x+217.939\ 4$	0.999 9	4~200	11.4	0.52	4.00	5.22	40.00
²⁸ Si	$f(x)=25\ 137.692\ 9x+70\ 277.461\ 3$	0.999 9	0.2~10	310.6	0.04	0.20	0.37	2.00
⁴⁴ Ca	$f(x)=12.116\ 6x+912.869\ 3$	0.999 9	20~1 000	76.8	19.02	63.38	190.15	633.84
⁴⁸ Ti	$f(x)=1\ 304.466\ 8x-227.807\ 0$	1.000 0	4~200	30.8	0.07	4.00	0.71	40.00
⁵¹ V	$f(x)=6\ 108.646\ 1x-866.377\ 4$	0.999 9	2~100	7.5	0.00	2.00	0.04	20.00
⁵² Cr	$f(x)=10\ 492.956\ 3x+856.791\ 4$	1.000 0	4~200	57.0	0.02	4.00	0.16	40.00
⁵⁵ Mn	$f(x)=4\ 049.046\ 6x+1\ 138.916\ 3$	1.000 0	4~200	16.9	0.01	4.00	0.13	40.00
⁵⁶ Fe	$f(x)=8\ 528.267\ 3x+7\ 758.941\ 9$	1.000 0	4~200	242.3	0.09	4.00	0.85	40.00
⁵⁹ Co	$f(x)=21\ 703.179\ 5x+1\ 857.602\ 4$	1.000 0	1~50	9.6	0.00	1.00	0.01	10.00
⁶⁰ Ni	$f(x)=6\ 664.130\ 9x+3\ 147.698\ 2$	1.000 0	4~200	38.8	0.02	4.00	0.17	40.00
⁶³ Cu	$f(x)=21\ 284.528\ 6x-5\ 463.937\ 6$	0.999 8	4~200	120.3	0.02	4.00	0.17	40.00
⁶⁶ Zn	$f(x)=3\ 053.247\ 2x+2\ 978.048\ 8$	1.000 0	4~200	60.9	0.06	4.00	0.60	40.00
⁷⁵ As	$f(x)=4\ 011.451\ 2x-1\ 485.573\ 9$	0.999 9	3~150	11.1	0.01	3.00	0.08	30.00
¹¹¹ Cd	$f(x)=6\ 268.138\ 3x+112.861\ 4$	1.000 0	0.4~20	7.0	0.00	0.40	0.03	4.00
¹²¹ Sb	$f(x)=14\ 269.388\ 4x-3\ 912.310\ 2$	0.999 9	4~200	15.5	0.00	4.00	0.03	40.00
¹³⁷ Ba	$f(x)=3\ 077.628\ 0x+2\ 502.136\ 9$	1.000 0	4~200	29.6	0.03	4.00	0.29	40.00
²⁰² Hg	$f(x)=36\ 094.242\ 4x+1\ 618.247\ 3$	1.000 0	0.2~10	58.6	0.00	0.20	0.05	2.00
²⁰⁸ Pb	$f(x)=164\ 835.388\ 7x-18\ 453.964\ 3$	0.999 8	1~50	290.9	0.01	1.00	0.05	10.00

注: Si 元素的单位为 μg·mL⁻¹, 其他元素为 ng·mL⁻¹。

Note: Si element was defined in a unit of μg·mL⁻¹, other element unit was ng·mL⁻¹.

表2 准确度考察结果

Tab. 2 Accuracy survey results

元素	浓度水平	加入量/ Si: $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 其他: $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	测定量/ Si: $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 其他: $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	平均回收率/%	RSD/ %	元素	浓度水平	加入量/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	测定量/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	平均回收率/%	RSD/ %
^7Li	低	50.00	49.90 47.37 50.27	97.15	2.53	^{51}V	低	25.00	25.02 24.22 24.51	99.12	1.69
	中	100.00	95.33 99.73 95.28				中	50.00	49.01 50.97 49.75		
	高	150.00	143.78 141.82 147.80				高	75.00	75.02 72.96 75.28		
^{11}B	低	250.00	251.61 224.76 244.08	96.10	3.70	^{52}Cr	低	50.00	49.15 48.48 49.36	98.11	1.70
	中	500.00	467.64 497.26 479.43				中	100.00	97.12 100.58 97.07		
	高	750.00	723.99 693.22 741.91				高	150.00	148.38 142.93 150.04		
^{24}Mg	低	50.00	50.51 48.97 48.26	99.41	1.78	^{55}Mn	低	50.00	50.62 49.29 50.73	100.63	1.82
	中	100.00	100.00 101.48 101.39				中	100.00	101.57 103.53 98.74		
	高	150.00	147.48 147.04 149.97				高	150.00	150.91 147.02 152.93		
^{27}Al	低	50.00	49.52 48.68 49.09	100.15	1.71	^{56}Fe	低	50.00	51.63 49.15 50.84	99.66	1.91
	中	100.00	99.77 101.54 101.31				中	100.00	99.30 100.42 98.86		
	高	150.00	151.55 150.73 153.97				高	150.00	148.83 145.19 148.74		
^{28}Si	低	2.50	2.44 2.25 2.37	98.21	3.81	^{59}Co	低	12.50	12.69 12.23 12.45	98.78	1.52
	中	5.00	4.92 5.11 5.00				中	25.00	24.49 25.07 24.55		
	高	7.50	7.48 7.44 7.64				高	37.50	36.93 36.15 37.06		
^{44}Ca	低	250.00	256.54 245.82 241.45	98.54	2.69	^{60}Ni	低	50.00	50.73 48.50 50.41	98.67	2.19
	中	500.00	481.75 511.08 484.96				中	100.00	97.97 101.64 98.49		
	高	750.00	754.62 715.26 733.25				高	150.00	145.25 143.44 147.33		
^{48}Ti	低	50.00	49.73 47.84 49.41	99.79	2.34	^{63}Cu	低	50.00	49.70 47.18 48.66	96.37	1.95
	中	100.00	98.88 103.11 99.73				中	100.00	95.06 97.51 95.30		
	高	150.00	152.31 147.32 154.03				高	150.00	142.77 141.84 148.06		

续表 2

元素	浓度水平	加入量/ ng·mL ⁻¹	测得量/ ng·mL ⁻¹	平均回收率/%	RSD/ %	元素	浓度水平	加入量/ ng·mL ⁻¹	测得量/ ng·mL ⁻¹	平均回收率/%	RSD/ %
⁶⁶ Zn	低	50.00	50.74	99.91	1.67	¹³⁷ Ba	低	50.00	51.50	101.94	0.88
			49.33						50.46		
			50.51						50.56		
	中	100.00	100.82				中	100.00	100.95		
			102.24						101.45		
			99.72						101.72		
	高	150.00	148.88				高	150.00	153.83		
			145.16						154.77		
			148.84						153.91		
⁷⁵ As	低	37.50	37.85	101.67	4.34	²⁰² Hg	低	2.50	2.50	100.58	0.86
			36.22						2.55		
			37.59						2.52		
	中	75.00	72.66				中	5.00	5.07		
			76.46						5.01		
			73.64						5.06		
	高	102.50	111.58				高	7.50	7.44		
			106.31						7.49		
			110.37						7.55		
¹¹¹ Cd	低	5.00	4.91	99.24	0.83	²⁰⁸ Pb	低	12.50	12.35	98.77	1.05
			4.96						12.31		
			5.05						12.25		
	中	10.00	9.92				中	25.00	24.65		
			9.99						24.36		
			9.84						24.39		
	高	15.00	14.91				高	37.50	37.52		
			14.86						37.52		
			14.83						37.48		
¹²¹ Sb	低	50.00	50.47	98.78	1.08						
			48.86								
			49.79								
	中	100.00	97.80								
			98.87								
			98.22								
	高	150.00	146.82								
			149.26								
			147.82								

2.4.3 重复性考察 平行制备中浓度水平的加样回收样品共 6 份, 计算 6 份样品各元素的含量, 结果同一批平行制备的 6 份加样供试品溶液各元素含量的 RSD 均<5%, 重复性良好。

2.5 样品测定

2.5.1 67 批样品检测结果 各批样品中 Li、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Hg、Pb 15 种元素杂质的检出量均低于方法 LOQ, 其他元素的检测结果见表 3。

同时, 对收集到的 5 个厂家(B、C、D、F、G)的原料药进行同法测定, 结果 21 个元素的含量均低于 LOQ。结果表明, 检出的元素均来源于玻璃安瓿中元素迁移。上表结果表明, 在样品批次较多的 4 家生产企业(即 A、B、C、D)中, B 厂家的样品中 Mg 元素的含量比其他企业高, B 和 C 厂家的 Al 元素以及 B 元素的含量较高。各批样品均检出 Si 元素, 个别厂家个别批次检出 Zn 元素和 Ba 元素。各厂家样品的元素检出量有明显差异,

可能与玻璃安瓿的化学组成和生产工艺的差异有关, 同时, 与样品的储运条件有关。

国内外在元素杂质监控方面有诸多法规要求, 且提出了大部分元素杂质的 PDE。ICH Q3D 中 1 类元素 Hg、As、Cd、Pb, 2A 类元素 Co、V、Ni 以及 3 类元素中的 Li、Sb、Cu、Ba、Cr 已有注射途径使用的 PDE,《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》附录 6 列出了 Fe 和 Zn 的 PDE,列出的其他元素 PDE 与 ICH Q3D 一致。Mn 的 PDE 参考 EMA 的《Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents》。参考 ICH Q3D 提供的 PDE 推导公式计算其他元素注射途径下的 PDE: Al 和 B 参考 USP《General Chapter on Inorganic Impurities: Heavy Metals》的口服制剂 PDE, 计算注射途径下的 PDE; Mg、Si 和 Ca 参考毒理学评估报告和其他文献^[17], 计算注射 PDE; Ti 未找到相关毒理学数据。各元素的 PDE 见表 4。

表 3 样品检测结果

Tab. 3 Determination results of samples

厂家	规格	批号	¹¹ B	²⁴ Mg	²⁷ Al	²⁸ Si	⁶⁶ Zn	¹³⁷ Ba	厂家	规格	批号	¹¹ B	²⁴ Mg	²⁷ Al	²⁸ Si	⁶⁶ Zn	¹³⁷ Ba		
A	2 mL : 10 mg	A01	/	/	43.47	6.31	/	/	D	5 mL : 25 mg	DA01	/	38.18	115.15	5.71	/	/		
		A02	/	/	49.19	5.65	/	/			DA02	/	/	139.90	5.36	78.87	/		
		A03	/	/	38.30	7.10	/	/			DA03	/	/	126.66	5.21	/	/		
		A04	/	/	50.05	6.44	/	/			DA04	/	/	102.63	5.24	/	/		
		A05	/	/	34.98	6.25	/	/			DA05	/	/	71.55	5.45	/	/		
		A06	/	/	45.16	6.22	/	/			DA06	/	/	70.41	5.09	/	/		
		A07	/	/	47.86	6.59	/	/			DA07	/	/	62.47	4.52	/	/		
		A08	/	/	45.14	7.41	/	/			DA08	/	/	64.45	5.00	55.19	/		
		A09	/	/	35.95	6.84	/	/			DA09	/	/	52.54	5.01	/	/		
		A10	/	/	42.48	6.19	/	/			DA10	/	/	32.29	5.27	/	/		
		A11	/	/	69.95	6.62	/	/			DA11	/	/	45.13	4.11	/	/		
		A12	/	/	52.15	6.39	/	/			DA12	/	/	49.92	3.53	/	/		
		A13	/	/	37.88	6.08	/	/			DA13	/	/	52.86	4.53	/	/		
		A14	/	/	37.19	6.35	/	/			DA14	/	/	39.68	5.28	/	/		
		A15	/	/	40.85	5.65	/	/	D	20 mL : 100 mg	DB01	/	/	39.56	3.18	/	/		
		A16	/	/	76.18	5.34	/	/			DB02	/	/	/	5.20	/	/		
B	2 mL : 10 mg	BA01	223.35	32.79	/	7.27	/	/	DB03	/	/	/	4.62	/	/				
		BA02	210.90	/	/	5.95	/	/	DB04	/	/	/	4.12	/	/				
		BA03	/	32.84	224.32	4.48	/	/	DB05	/	/	/	4.54	/	/				
		BA04	/	34.06	218.14	7.18	/	/	DB06	/	/	/	5.25	/	/				
		BA05	245.98	53.24	228.84	6.00	38.12	/	DB07	/	/	/	4.22	/	/				
		BA06	294.31	40.46	95.74	8.01	/	/	DB08	/	/	/	4.59	/	/				
		BA07	/	40.46	116.90	5.99	/	/	B	20 mL : 100 mg	BB01	/	/	76.60	4.95	/	/		
		BA08	/	54.87	115.31	5.20	/	/			BB02	/	/	/	4.51	/	/		
C	2 mL : 10 mg	C01	689.45	/	417.82	7.05	/	/	BB03	/	/	/	4.40	/	/				
		C02	321.70	/	229.83	5.92	/	/	E	2 mL : 10 mg	E01	296.20	/	231.98	5.08	/	104.64		
		C03	/	/	315.95	5.60	/	/			F	2 mL : 10 mg	F01	/	/	152.61	4.91	/	/
		C04	/	/	340.95	5.46	/	/	G	2 mL : 10 mg			G01	/	/	72.32	4.21	/	/
		C05	/	/	108.95	5.28	/	/			G02	/	/	72.05	3.16	/	/		
		C06	202.30	/	112.04	5.38	/	/											
		C07	/	/	101.81	4.57	/	/											
		C08	244.06	/	166.41	5.64	/	/											
		C09	/	/	94.44	5.02	/	/											
		C10	272.63	/	104.56	5.05	/	/											
		C11	/	/	113.36	4.45	/	/											
		C12	/	/	127.76	5.37	/	/											
		C13	/	/	122.20	4.42	/	/											
		C14	/	/	131.69	5.25	/	/											

注：“/”为低于该元素的定量限。Si 元素的单位为 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，其他元素为 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

Note: “/” meant below the LOQ of the corresponding element. Si element was defined in a unit of $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, other element unit was $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$.

根据氢化可的松注射液的每日最大使用量即 20 mL 计算各元素的每日摄入量, 将其与各元素的 PDE(每日允许暴露量)比较, 结果各批样品中 B、Mg、Al、Si、Zn、Ba 元素的每日摄入量均远低于相应的 PDE。

2.5.2 加速试验样品检测结果 选取 A、B、C、D 4 个厂家的 15 批样品, 在温度 40 °C、相对湿度 75%的条件下进行放置。测定加速 0, 1, 2, 3 月样品中的 21 个元素, 结果除 Al 外, 其他元素没有明显的变化, Al 元素的检测结果见表 5。

表 4 各元素注射途径下的 PDE

Tab. 4 PDE of each element in parenteral

元素	PDE/ $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	来源
Hg	3	ICH Q3D/USP
As	15	ICH Q3D/CDE/USP
Cd	2	ICH Q3D/CDE/USP
Pb	5	ICH Q3D/CDE/USP
Co	5	ICH Q3D/CDE
V	10	ICH Q3D/USP
Ni	20	ICH Q3D/USP
Li	250	ICH Q3D/CDE
Sb	90	ICH Q3D/CDE
Cu	300	ICH Q3D/USP
Ba	700	ICH Q3D/CDE
Cr	1 100	ICH Q3D/CDE/USP
Fe	1 300	CDE/EMA
Zn	1 300	CDE/EMA
Mn	250	EMA
Al	5 000	USP
B	1 000	USP
Ca	100 000	其他
Mg	100 000	其他
Si	25 000	其他
Ti	/	/

表 5 加速试验样品中 Al 的考察结果

Tab. 5 Results of accelerated test samples for Al $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$

厂家	规格	批号	0 月	加速 1 月	加速 2 月	加速 3 月
A	2 mL : 10 mg	A03	38.30	122.70	152.12	69.41
		A08	45.14	91.11	136.08	73.29
		A13	37.88	110.57	95.16	116.95
B	2 mL : 10 mg	BA01	22.85	84.31	48.96	63.39
		BA04	218.14	191.82	173.06	325.82
		BA06	95.74	160.67	218.52	100.36
C	2 mL : 10 mg	C02	229.83	423.01	481.19	508.38
		C06	112.04	209.33	265.25	293.19
		C12	127.76	219.93	212.06	276.36
D	5 mL : 25 mg	DA03	126.66	139.74	163.76	165.10
		DA05	71.55	138.72	132.33	153.55
		DA10	32.29	105.20	149.52	143.67
D	20 mL : 100 mg	DB01	39.56	69.03	98.94	84.41
		DB03	34.98	112.93	62.55	78.25
		DB06	34.77	49.30	62.02	120.49

结果表明,除 B 厂家的 BA04 样品外,其他厂家的样品以及 B 厂家的 BA01 加速 1, 2, 3 月的样品中的铝含量明显高于 0 月,BA06 样品的加速 1 月和 2 月明显高于 0 月,加速 3 月差异不明显,需进一步对这些批次样品的均匀性进行考察。总体而言,各厂家样品的整体趋势为加速后的铝含量高于 0 月,这些样品中的 Al 可能在加速试验中发生了迁移。

3 讨论

3.1 Al 元素的迁移

将近效期(距离有效期<6 个月)的样品与其他样品中的各元素进行对比,结果除 Al 元素外,其他元素的量无明显变化,Al 元素的变化见表 6。

表 6 近效期样品中 Al 含量的变化

Tab. 6 Changes in Al content in near-effect period samples $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$

企业	近效期样品				其他样品	
	批号	含量	范围	均值	范围	均值
C	C01	417.82	229.83~417.82	326.14	94.44~166.41	118.32
	C02	229.83				
	C03	315.95				
	C04	340.95				
D	DA01	115.15	102.63~139.9	121.09	32.29~71.55	54.13
	DA02	139.90				
	DA03	126.66				
	DA04	102.63				

由表 6 可知,近效期样品中的 Al 含量明显高于其他样品。综合考虑近效期样品和加速试验样品中 Al 元素的测定结果,说明随时间的推移,玻璃安瓿中的 Al 元素向药液发生了迁移。

3.2 部分厂家样品中铝元素含量均匀度与迁移明显程度的关系

因加速试验样品中 B 厂家的 BA04 样品无明显铝元素迁移的趋势,BA06 样品加速 3 月时间点铝元素迁移不明显,对此现象进行考察。取进行加速试验的 4 批样品,即 B 厂家的 3 批样品 BA06、BA04、BA01 以及 D 厂家的批号为 DA03 的样品各 10 支,考察样品各元素含量的均匀度,其他元素的含量均低于定量限或无明显差异,Al 元素含量的均匀度结果 BA01 为 $(30.02\pm 19.64)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,BA04 为 $(300.04\pm 65.49)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,BA06 为 $(127.48\pm 33.73)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,DA03 为 $(94.05\pm 19.32)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

结果表明,B 厂家的 BA04 样品中 Al 含量的标准差都明显高于 B 厂的 BA01 和 D 厂家的 DA03,B 厂家的 BA06 样品中 Al 含量的标准差略高于 B 厂的 BA01 和 D 厂家的 DA03,BA04 样品自身的 Al 元素含量差异大,可能导致该批样品在加速试验中无法观察到 Al 元素含量的明显变化趋势。样品中 Al 元素含量均匀度差异的大小,与各样品在加速试验中呈现出来的迁移明显程度呈现出一定的相关性,即样品中 Al 元素的含量越均匀,该样品中 Al 元素的迁移趋势越明显。

3.3 检查方法的选择

本研究采用标准加入法测定氢化可的松注射液的 21 种元素杂质。笔者所在课题组曾采用内标校正的标准曲线法(稀释液为 1%的硝酸溶液)对各元素进行测定,结果 As 的回收率约为 400%,Sb 的回收率约为 150%,该方法的准确度差。曾采用内标校正的标准曲线法(稀释液为含 5%乙醇的 1%硝酸溶液)对各元素进行测定,结果 As 的回收率约为 200%,方法准确度差。上述 2 种方法均难以消除干扰,准确度均较差。最终采用标准加入法,消除基质干扰,各元素回收率均在 90%~110%,方法准确度较好。

本研究采用 ICP-MS 法检测氢化可的松注射液 67 批样品、15 批次加速试验样品以及部分厂家原料药中 Hg、As 等 21 种元素,采用标准加入法消除基质干扰,进行定量检测,结果各批样品中 Li、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Hg、Pb 15 种元素杂质的检出量均低于定量限,随着时间的推移,Al 元素发生了迁移。虽然所测样品的 Al 含量折算后均远低于注射途径下 Al 元素的 PDE 值,但其明显的迁移趋势应引起足够的重视。本研究部分样品检出了高于定量限的其他元素 Si、B、Mg、Zn、Ba,虽然这些元素没有出现明显的迁移,但由于其检出量在定量限附近,可能会影响对这些元素迁移趋势的判断。包材中元素的迁移问题应得到各厂家的重视,但因不同玻璃的化学组成可能不同,关注的元素可包括但不限于本研究检测的元素杂质。本研究的样品均使用低硼硅玻璃安瓿,但不同安瓿生产企业的相同类型玻璃在化学组成和生产工艺上也有一定差异,建议安瓿生产企业注意提高安瓿质量。研究发现部分厂家同批次样品中元素杂质的均匀度较差,考虑到在实际操作中,该厂家的安瓿瓶在开启时容易碎裂,推测厂家所用的安瓿自身质量较差,安瓿个体差异较大。建议药品生产企业选择质量较好的安瓿,并对产品的运输和保存等易影响产品质量的过程进行监控。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2020: 933.
- [2] XIONG M J, LYU G Y, WANG X Y, et al. Effect of hydrocortisone combined with ulinastatin in treatment of septic shock[J]. China Med Her(中国医药导报), 2019, 16(32): 111-114.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 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)[S]. 2015.

- [4] XUE Q R, LIU B Y, CHEN Z F, et al. Comparison of graphite furnace atomic absorption spectrometry and ICP-MS for determination of aluminum in Compound Amino Acid injection[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(3): 318-322.
- [5] QI P F, ZHANG C X, ZHANG X P, et al. Simultaneous determination of 20 heavy metals and trace elements in *Sargassum pallidum* and *Sargassum fusiforme* and its adulterants by microwave digestion-ICP-MS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020(20): 2481-2486.
- [6] GUO Y H, DUN K, WANG R B, et al. Migration determination of six elements in glass ampoules of Phenobarbital Sodium injection by ICP-MS[J]. China Pharm(中国药师), 2019, 22(8): 1549-1551.
- [7] CHEN G Y, LI J, JIN P, et al. Study on migration contents of thirteen inorganic elements in netimicin sulfate injection by ICP-MS[J]. Guangzhou Chem Ind(广州化工), 2020, 48(14): 103-105.
- [8] XU Y H, LIN F, DAI L Q, et al. Determination of extraction contents and migration of Mg and Al in 3-layer co-extrusion infusion bags by ICP-MS[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2020, 32(3): 93-98.
- [9] LI C Y, ZHANG J, ZHONG Y W, et al. Determination of catalyst Palladium residue in Formoterol Fumarate Dihydrate crude product by ICP-MS[J]. Pharm Today(今日药学), 2020, 30(11): 767-768, 774.
- [10] LYU H, ZHANG Y L, SUN Y J, et al. Study on element migration in ampoules of scutellarin glucose injection[J]. China Meas Test(中国测试), 2015, 41(12): 36-40.
- [11] CHEN Y K, XUE Q R, LIANG W Y. Determination of B, Al, As, Ba and Pb in vitamin B₁ injection by ICP-MS[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2016, 36(3): 536-540.
- [12] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use(EMA/CHMP). Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents[EB/OL]. [2008-02-21]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specification-limit-s-residues-metal-catalysts-metal-reagents_en.pdf.
- [13] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guideline for Elemental Impurities Q3D[EB/OL]. [2019-03-22]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf.
- [14] USP<232>Elemental Impurities-Limits[S]. 2019: 6568-6571.
- [15] USP<233>Elemental Impurities-Procedures[S]. 2019: 6572-6574.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等 3 个文件的通告(2020 年第 2 号)[EB/OL]. [020-05-14]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=93bd0390c42cd808>.
- [17] BECKER L, BERGFELD W, BELSITO D, et al. Safety assessment of silica and related cosmetic ingredients[EB/OL]. [2009-09-25]. <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/FR466.pdf>.

收稿日期: 2021-12-03

(本文责编: 曹粤锋)