

用在药品微量元素杂质评估过程中的超纯水

作者

Anastasia Domanova¹, Juhani Virkanen², Glenn Woods³, Stephane Mabic¹

¹ 实验室用水解决方案, Merck, 吉扬库尔, 法国

² 赫尔辛基大学, 芬兰赫尔辛基

³ 安捷伦技术有限公司 (Agilent Technologies Ltd.), 英国斯托克波特

本文讨论了试剂水的质量是如何影响制药行业中微量元素分析的结果的。本文证明了使用Milli-Q®纯水系统产出的新鲜超纯水适用于ICP-OES和ICP-MS微量元素分析。

药品微量元素分析

在制药行业,无论是在开发和生产的哪个阶段,对微量元素进行监测和控制都具有毋庸置疑的重要性,这包括以下三个主要原因:

- 在原材料、中间体和活性药物成分的合成加工、产品配方以及制造过程中,金属和类金属都被作为试剂和催化剂使用。因此,必须确保药品不含有任何浓度达到了对人类健康有害水平的有毒金属污染物,这一点非常重要。
- 对于某些客户和相关权威机构来说,重要的是产品(例如复合维生素或金属基药物)中的元素类别符合说明,含量达到包装上所列出的浓度。
- 金属可能会随受污染的试剂,以及产品在开发或生产过程中与金属表面的接触而无意被带入到药品中。此外,金属还可以通过包装进入到产品中。因此,对用于储存产品的包装材料,必须评估其微量元素可溶出物和溶出物含量。



分析技术:从 AAS 到 ICP

直到不久之前,火焰原子吸收光谱法(FAAS)和石墨炉原子吸收光谱法(GFAAS)一直都是分析化学家进行微量元素分析的首选。如今,这些技术经常被更先进的现代仪器所取代,例如电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)和电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)。¹ 美国药典(USP)鼓励人们使用新型仪器,因为新仪器可以对各种样品类型进行快速、特定且可靠的多元素分析。² ICP的特点是灵敏度高,技术成熟,对实验试剂质量有严格的要求。事实上,您必须选择质量非常高的试剂来优化ICP-MS或ICP-OES仪器性能。

微量元素分析用水的要求

在ICP-MS或ICP-OES微量元素分析中,超纯水得到了广泛的使用。其可以用来直接稀释样品和标准品,也可以作为试剂空白样使用,还可以用来清洁仪器和样品容器(图1)。样品制备过程中引入的任何污染(在本例中为微量元素污染)将贯穿整个分析过程,影响最终结果。因此,用于微量元素分析的水必须是质量非常高且稳定的水,不会对样品或分析仪器造成污染。³

在制药行业,水质的选择取决于其预期用途。⁴然而,在选择作为分析试剂的水时,不仅应保证其符合对应的药典标准,同时还必须满足现代分析仪器的要求,以确保所有微量元素的分析都能获得成功。

Milli-Q®超纯水系统专为提供符合或超过各种药典要求的水而设计。本研究评估了Milli-Q®超纯水纯化系统产出的新鲜超纯水对于ICP-MS和ICP-OES微量元素分析时的适用性。

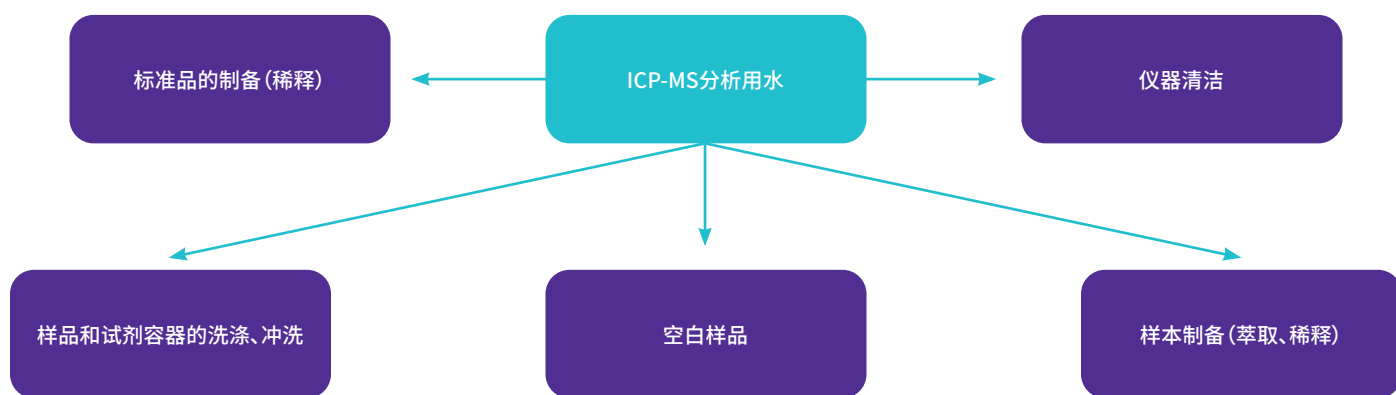


图 1.超纯水在ICP-MS和ICP-OES分析中的应用。

ICP-MS 实验条件

通过以下两个步骤将自来水纯化超纯水:

1. 使用类似于 [Milli-Q® IX 纯水系统](#)的Milli-Q®系统,通过智能反渗透、Elix®电去离子(EDI)和杀菌紫外灯的技术组合,将自来水净化为纯水。
2. 使用Milli-Q®纯水精制系统将上述纯水进一步纯化,获得超纯水,该系统类似于[Milli-Q® IQ 7000 超纯水系统](#),配备了一个Millipak®终端滤器。注意,分析汞元素时,要使用取自Milli-Q® Direct 系统(相当于 [Milli-Q® EQ 7008 系统](#))的超纯水,该系统不含 Elix® EDI 模块。

按下列条件分析超纯水样品中的元素杂质水平:

- Li、Be、B、Na、Mg、Al、K、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Ni、Co、Cu、As、Se、Sr、Mo、Pd、Ag、Cd、Sn、Sb、Cs、Ba、Tl、Pb、Th和U使用Agilent® 7700s ICP-MS仪器进行测定
- Hg、Sc、Fe、Zn、Ga、Ge、Rb、Y、Zr、Nb、Ru、Rh、In、Te、La、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au和Bi使用Agilent® 7500s ICP-MS 仪器进行测定

所有实验均在常规实验室条件下进行(非洁净室内)。

Agilent® 7700s 仪器详情及参数:PFA(全氟烷氧基)-50雾化器, PFA雾化室,蓝宝石惰性炬管,石英2.5 mm内径炬管中心管,铂金采样锥和截取锥,射频功率600/1600 W,采样位置12/8 mm,载气流0.90 L/min,尾吹气流0.32/0.51 L/min,自动检测器模式,1、5、10、50 ng/L校准。

Agilent® 7500s仪器详情及参数:石英雾化器,石英雾化室,石英内径炬管中心管,镍采样锥和截取锥,射频功率1300/1500 W,采样位置8 mm,载气0.96 L/min,尾吹气0.23 L/min,自动检测器模式,1、20、50、100 ng/L校准。

所有容器均为PFA材质,经超纯水预清洗。来自Milli-Q®纯水系统的所有超纯水样(电阻率为18.2 MΩ·cm, TOC低于5 ppb)均现采现分析。

超纯水对于微量元素分析的适用性

尽管制药行业对分析产品和包装中的微量元素的兴趣越来越高，但对于应对哪些元素进行监测，整个行业尚未达成一致意见。需受控的元素种类完全取决于产品开发或制造过程所处的阶段。因此，根据USP第2332章、EMA所提出的用于药品评估的ICH Q3D元素杂质指南⁵以及各种科学文献^{3,6}，我们选择了多种元素。在表1中，每种元素的背景当量浓度 (BEC)和检测限(LOD)均以 ng/L (ppt)为单位。

在制药行业中，微量元素的分析范围从mg/L (ppm) 到亚µg/L (亚ppb) 不等，目标元素的BEC值最好不超过ppt (ng/mL)或亚ppt范围。此外，由于在方法验证过程中，必须对其灵敏度、准确度、精确性和回收率进行验证，因此获得低且稳定的检测限非常重要。表1显示某些元素的值略高于亚ppt水平，这是由实验室环境污染所造成的，因为分析是在正常实验室条件下进行的。⁷ 如果需要显著降低元素含量，可以考虑加入额外的精制步骤，例如使用 [Milli-Q® IQ Element纯化装置](#)，可以使BEC达到亚ppt水平。⁸

元素	BEC (ppt)	LOD (ppt)	元素	BEC (ppt)	LOD (ppt)	元素	BEC (ppt)	LOD (ppt)
⁷ Li	0.00	0.00	⁸⁵ Rb	0.07	0.14	¹⁵⁷ Gd	0.18	0.13
⁹ Be	0.24	0.28	⁸⁸ Sr	0.36	0.15	¹⁵⁹ Tb	0.03	0.03
¹¹ B	7.71	1.84	⁸⁹ Y	0.11	0.11	¹⁶³ Dy	0.11	0.08
²³ Na	17.49	2.72	⁹⁰ Zr	0.47	0.09	¹⁶⁵ Ho	0.03	0.02
²⁴ Mg	13.17	0.52	⁹³ Nb	0.23	0.15	¹⁶⁶ Er	0.10	0.06
²⁷ Al	0.47	0.06	⁹⁵ Mo	0.62	0.36	¹⁶⁹ Tm	0.04	0.03
³⁹ K	38.72	1.00	¹⁰¹ Ru	0.69	0.19	¹⁷² Yb	0.14	0.10
⁴⁰ Ca	63.60	2.17	¹⁰³ Rh	0.16	0.26	¹⁷⁵ Lu	0.03	0.03
⁴⁵ Sc	7.50	1.89	¹⁰⁵ Pd	0.07	0.06	¹⁷⁸ Hf	0.12	0.09
⁴⁹ Ti	2.08	2.49	¹⁰⁷ Ag	0.59	0.11	¹⁸¹ Ta	0.15	0.13
⁵¹ V	0.72	0.39	¹¹¹ Cd	0.06	0.20	¹⁸² W	0.59	0.40
⁵² Cr	2.10	0.37	¹¹⁵ In	0.07	0.06	¹⁸⁷ Re	0.06	0.03
⁵⁵ Mn	2.64	0.14	¹¹⁸ Sn	0.47	0.85	¹⁸⁹ Os	0.28	0.23
⁵⁶ Fe	0.60	0.19	¹²¹ Sb	0.06	0.11	¹⁹³ Ir	0.08	0.12
⁵⁸ Ni	0.76	0.18	¹²⁵ Te	3.77	2.61	¹⁹⁵ Pt	0.29	0.19
⁵⁹ Co	0.30	0.11	¹³³ Cs	0.05	0.00	¹⁹⁷ Au	0.40	0.32
⁶³ Cu	0.19	0.11	¹³⁷ Ba	3.90	0.50	²⁰² Hg	0.49	0.25
⁶⁶ Zn	14.07	1.17	¹³⁹ La	0.13	0.06	²⁰⁵ Tl	0.50	0.21
⁶⁹ Ga	0.02	0.10	¹⁴¹ Pr	0.05	0.04	²⁰⁸ Pb	1.37	0.33
⁷² Ge	8.05	4.96	¹⁴⁶ Nd	0.22	0.17	²⁰⁹ Bi	0.07	0.08
⁷⁵ As	3.10	0.72	¹⁴⁷ Sm	0.25	0.18	²³² Th	0.10	0.08
⁷⁸ Se	1.05	0.91	¹⁵³ Eu	0.05	0.05	²³⁸ U	0.11	0.05

表1.在正常实验室条件 (非洁净室) 下所测量的、Milli-Q®超纯水系统生产的新鲜超纯水中的元素浓度 (以 ng/L (ppt) 为单位)。

超纯水用于微量元素分析的优势

本研究表明:Milli-Q®纯水系统产出的超纯水中微量元素含量极低,属于低ppt水平。因此,制药行业中需要进行微量元素分析的实验室可以选择Milli-Q®超纯水系统来产出满足严格要求的超纯水。选用来自Milli-Q®系统的超纯水进行微量元素分析,将有助于确保生成优质数据。

本文相关产品

描述	货号
Milli-Q® IQ 7000超纯水系统	ZIQ7000TOC
Milli-Q® IQ 纯水和超纯水纯化系统 (流量 3 升/小时)	ZIQ7003TOC
Milli-Q® IQ 纯水和超纯水纯化系统 (流量 5 升/小时)	ZIQ7005TOC
Milli-Q® IQ 纯水和超纯水纯化系统 (流量 10 升/小时)	ZIQ7010TOC
Milli-Q® IQ 纯水和超纯水纯化系统 (流量 15 升/小时)	ZIQ7015TOC
Milli-Q® IQ Element水纯化及取水装置	ZIQELEMTO
带 E-POD® 取水臂的 Milli-Q® IX 纯水系统 (流量为 3 升/小时)	ZIX7003POC
带 E-POD® 取水臂的 Milli-Q® IX 纯水系统 (流量为 5 升/小时)	ZIX7005POC
带 E-POD® 取水臂的 Milli-Q® IX 纯水系统 (流量为 10 升/小时)	ZIX7010POC
带 E-POD® 取水臂的 Milli-Q® IX 纯水系统 (流量为 15 升/小时)	ZIX7015POC

参考文献

1. Nageswara Rao R., Kumar Talluri M. An overview of applications of inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) in determination of inorganic impurities in drugs and pharmaceuticals. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007;43(1):1-13. [doi.org/10.1016/j.jpba.2006.07.004](#)

2. United States Pharmacopeia (2013).General Chapter, <233> Elemental Impurities—Procedures. [doi.org/10.31003/uspnf_m5193_02_01](#)

3. Lewen N. The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011;55(4):653-61. [doi.org/10.1016/j.jpba.2010.11.030](#)

4. United States Pharmacopeia, General Chapter, <1231> Water for Pharmaceutical Purposes. [doi.org/10.31003/uspnf_m99956_07_01](#)

5. Implementation strategy of ICH Q3D guideline. [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/implementation-strategy-ich-q3d-guideline_en.pdf](#)

6. Abernethy D.R., DeStefano A.J., Cecil T.L., Zaidi K., Williams R.L. 食品和药品中的金属杂质。*Pharm. Res.* 2010;27(5):750-5. [doi.org/10.1007/s11095-010-0080-3](#)

7. Rodushkin I., Engström E., Baxter D.C. Sources of contamination and remedial strategies in the multi-elemental trace analysis laboratory. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010;396(1):365-77. [doi.org/10.1007/s00216-009-3087-z](#)

8. 专为微量元素分析量身定制的超纯水。[数据表](#)。

详情请浏览：
[SigmaAldrich.com/labwater](#)

我们凭借深厚的经验积淀打造独有的生命科学品牌阵线，
助力客户不断实现科研突破。

Millipore® Sigma-Aldrich® Supelco® Milli-Q® SAFC® BioReliance®

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, Germany

