

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)21-0053-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.21.013



电感耦合等离子体质谱法测定明胶空心胶囊中元素杂质残留量*

李 艺, 胡淑君, 林嗣翔, 王彩媚[△]

(广东省药品检验所, 广东 广州 510663)

摘要:目的 建立测定明胶空心胶囊中镉、铅、砷、汞、钴、钒、镍、铬、铁、锌 10 种元素杂质残留量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。方法 以钪、铟、锗、铋元素为内标, 载气为氦气, 等离子体模式为 HMI-8, 载气流量为 0.8 L/min, 雾化气流量为 0.8 L/min, 辅助气流量为 0.8 L/min, 等离子气流量为 15.0 L/min, 蠕动泵转速为 0.10 r/min, 雾化室温度为 2.0 °C。结果 10 种元素杂质在各自质量浓度范围内与其响应值线性关系良好($r \geq 0.998 6$, $n = 7$); 加样回收率为 93.26%~104.84%, RSD 为 0.62%~3.66% ($n = 6$); 精密度试验结果的 RSD 为 1.23%~3.20% ($n = 6$)。测定的 36 批样品中, 4 批样品中铅元素含量超过 ICH Q3D 口服限度, 4 批样品中铬元素含量超过控制阈值, 3 批样品中铁元素含量超过 30 $\mu\text{g/g}$ 。结论 该方法灵敏度高, 精密度和准确度均良好, 能很好地控制明胶空心胶囊中的痕量元素杂质。所测 36 批样品有 7 种元素杂质的风险系数较低, 铅、铬、铁 3 种元素杂质的风险系数较高。

关键词: 电感耦合等离子体质谱法; 明胶空心胶囊; 元素杂质; 风险评估

Determination of Residual Elemental Impurities in Vacant Gelatin Capsules by ICP-MS

LI Yi, HU Shujun, LIN Sixiang, WANG Caimei

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou, Guangdong, China 510663)

Abstract: Objective To establish an inductively-coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for the determination of the residual impurities of cadmium, lead, arsenic, mercury, cobalt, vanadium, nickel, chromium, iron, and zinc impurities in Vacant Gelatin Capsules. **Methods** With scandium, indium, germanium, and bismuth as internal standards, the carrier gas was helium, the plasma mode was HMI-8, the flow rate of carrier gas was 0.8 L/min, the flow rate of atomization gas was 0.8 L/min, the flow rate of auxiliary gas was 0.8 L/min, the flow rate of plasma gas was 15.0 L/min, the speed of peristaltic pump was 0.10 r/min, and the temperature of atomization chamber was 2.0 °C. **Results** There is a good linear relationship between the response values of 10 elemental impurities within their respective mass concentration ranges ($r \geq 0.998 6$, $n = 7$). The recovery rate of the sample was in the range of 93.26% - 104.84%, with RSD of 0.62% - 3.66% ($n = 6$). The RSD of the precision test results was in the range of 1.23% - 3.20% ($n = 6$). Among the thirty-six batches of samples, four batches had lead content exceeding the oral limit recommended by the ICH Q3D, four batches had chromium content exceeding the control threshold, and three batches had iron content exceeding 30 $\mu\text{g/g}$. **Conclusion** The method has high sensitivity, good precision and accuracy, which can effectively control trace element impurities in Vacant Gelatin Capsules. The risk factors of seven elemental impurities in the 36 batches of samples are relatively low, while the risk factors of three elemental impurities (lead, chromium, and iron) are relatively high.

Key words: ICP-MS; Vacant Gelatin Capsules; elemental impurities; risk assessment

明胶空心胶囊是由胶囊用明胶加其他药用辅料精制而成的空囊, 由可套合和锁合的帽和体两节组成, 质硬且有弹性^[1], 具有掩味, 便于携带, 易吞服, 保护药物成分免受潮, 保护患者胃肠道免受刺激等优点, 应用广泛。明胶空心胶囊配料组成中 90% 是明胶, 明胶质量的优劣及生产过程是否规范是影响空心胶囊安全性的主要因素。明胶是动物的皮、骨、筋腱中的胶原质经部分水解后提纯而获得的蛋白质制品^[2-3], 生产过程中可能存在非法使用甲醛等化学试剂进行漂白或防腐处理的现象, 从而导致重金属超标^[4]。虽然 QB/T 4087—2010^[5]和 2020 年版《中国药典(二部)》^[6]已明确规定食

用明胶或明胶中铬不得过 2 $\mu\text{g/g}$, 比色法测定重金属不得过 50 $\mu\text{g/g}$ (《中国药典》规定限度为 30 $\mu\text{g/g}$), 但目前仅通过以上手段已无法满足检测食用明胶或明胶空心胶囊的安全性。已有文献报道用原子吸收法^[7-9]测定明胶空心胶囊中的元素, 但电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定痕量元素杂质的专属性强、灵敏度高, 且可同时、快速测定多种元素杂质^[10-11]。本研究建立了测定明胶空心胶囊中 10 种元素杂质残留量的 ICP-MS 法, 并评估了 36 批次明胶空心胶囊中元素杂质的风险, 为提高其质量控制水平提供参考。现报道如下。

* 基金项目: 2022 年度国家药品标准制修订研究课题[2022Y002]。

第一作者: 李艺, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药用辅料质量标准, (电子信箱)liyi851222@163.com。

[△]通信作者: 王彩媚, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药用辅料质量标准, (电子信箱)691262952@qq.com。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 7900 型 ICP - MS 仪(美国 Agilent 公司); ETHOS One 型微波消解仪(意大利 Melestone 公司); ED16 型电热赶酸器(北京莱伯泰科仪器公司); CP225D 型电子天平(德国 Sartorius 公司,精度为十万分之一)。

1.2 试剂

样品(36 批,涉及 13 家生产企业,信息见表 1); 镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)多元素混合标准溶液 A(批号为 5190 - 9766),钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)、铊(Tl)、硒(Se)、银(Ag)多元素混合标准溶液 B(批号为 5190 - 9767),均购于美国 Agilent 公司,其单元元素初始质量浓度分别为 5, 5, 15, 30, 50, 100, 200, 8, 150, 150 $\mu\text{g} / \text{mL}$; 铬(Cr)、铁(Fe)、金(Au)单元元素标准溶液(国家钢铬材料测试中心钢铬研究总院,批号分别为 18090365, 18081463, 17052363, 质量浓度均为 1 000 $\mu\text{g} / \text{mL}$, 其中 Au 为配制保护液); 锌(Zn)单元元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号为 163001 - 1, 质量浓度为 1 000 $\mu\text{g} / \text{mL}$); 铈(Sc)、铟(In)、锆(Ge)、铋(Bi)元素混合溶液(供在线内标用,美国 Agilent 公司,批号为 5190 - 9770, Sc, In, Ge, Bi 元素的质量浓度分别为 10, 5, 5, 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$; 65% 硝酸溶液(德国 Merck 公司); 30% 过氧化氢溶液(广东光华科技股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 试验条件

载气: 氦气; 等离子体模式: HMI - 8; 采样深度: 10.0 mm; 射频功率: 1 600 W; 载气流量: 0.8 L / min; 雾化气流量: 0.8 L / min; 辅助气流量: 0.8 L / min; 等离子气流量: 15.0 L / min; 蠕动泵转速: 0.10 r / min; 雾化室温度: 2 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.2 溶液制备

精密量取 Au 单元元素标准溶液(质量浓度为 1 000 $\mu\text{g} / \text{mL}$) 100 μL , 置 100 mL 容量瓶中, 加 2% 硝酸溶液定容, 配制质量浓度为 1.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的 Au 保护溶液。取样品 0.5 g, 精密称定, 置消解罐中, 精密加入 Au 保护溶液 0.2 mL, 加 65% 硝酸溶液 7 mL 及 30% 过氧化氢溶液 2 mL, 盖上内盖, 旋紧外盖, 100 $^{\circ}\text{C}$ 预消解 2 h, 置微波消解仪中, 按说明书操作, 缓慢升温至 180 $^{\circ}\text{C}$ 消解 1 h, 稍放冷, 旋开外盖, 取下内盖, 将消解罐置赶酸器上, 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热赶酸, 至溶液剩余 3 ~ 4 mL, 用 2% 硝酸溶液稀释, 转移至 50 mL 容量瓶中, 加 2% 硝酸溶液定容, 摇匀, 作为供试品溶液。同法制备空白溶液。精密量取多元素混合标准溶液 A 和多元素混合标准溶液 B 各 1 mL, Fe 和 Zn 单元元素标准溶液各 0.3 mL, Cr 单元元素标准溶液 0.02 mL, 分别置 50 mL 容量瓶中, 用 2% 硝酸溶液稀释并定容, 摇

表 1 样品信息

Tab. 1 Sample information

编号	颜色	型号	生产企业	名称
1 - 1	绿色、黄色	0	A	明胶空心胶囊
2 - 2	白色、橙色	0	B	明胶空心胶囊
3 - 3	黄色	1	C	明胶空心胶囊
4 - 4	深红色、橘黄色	1	D	明胶空心胶囊
5 - 5	红色	1	E	明胶空心胶囊
6 - 6	乳黄色	0	F	明胶空心胶囊
6 - 7	灰色、深蓝色	2	F	明胶空心胶囊
6 - 8	铁锈色、灰色	1	F	明胶空心胶囊
7 - 9	绿色、白色	2	G	明胶空心胶囊
8 - 10	浅绿色、白色	1	H	明胶空心胶囊
9 - 11	灰色、橘红色	1	I	明胶空心胶囊
9 - 12	黑色、橘黄色	0	I	明胶空心胶囊
9 - 13	紫红色、黄色	2	I	明胶空心胶囊
10 - 14	蓝色、白色	0	J	明胶空心胶囊
11 - 15	棕色、透明色	3	K	明胶空心胶囊
6 - 16	天蓝色、乳白色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 17	天蓝色、乳白色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 18	紫红色、橘黄色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 19	紫红色、橘黄色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 20	紫红色、橘黄色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 21	紫红色、橘黄色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 22	青绿色、黄色	1	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 23	乳白色	0	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 24	紫红色、橘黄色	3	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 25	红色、白色	1	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 26	天蓝色、乳白色	1	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 27	天蓝色、乳白色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 28	天蓝色、乳白色	2	F	肠溶明胶空心胶囊
6 - 29	深绿色、浅绿色	3	F	肠溶明胶空心胶囊
12 - 30	棕红色	2	L	肠溶明胶空心胶囊
12 - 31	紫红色、橘黄色	3	L	肠溶明胶空心胶囊
8 - 32	红色、乳白色	1	H	肠溶明胶空心胶囊
8 - 33	蓝色	2	H	肠溶明胶空心胶囊
13 - 34	乳白色、橙红色	2	M	肠溶明胶空心胶囊
13 - 35	乳白色	1	M	肠溶明胶空心胶囊
13 - 36	乳白色	2	M	肠溶明胶空心胶囊

匀, 作为混合标准贮备液。取混合标准贮备液 0, 0.5, 1.0, 1.0, 2.5, 3.0, 3.5 mL, 分别稀释 100, 100, 100, 50, 50, 50, 50 倍, 用 2% 硝酸溶液按表 2 质量浓度配制线性标准溶液。精密量取 Sc, Ge, In, Bi 混合标准溶液 5 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 用 2% 硝酸溶液稀释并定容, 配制 Sc, Ge, In, Bi 质量浓度分别为 1 000, 500, 500, 500 ng / mL 的内标溶液。空白溶液、标准溶液和供试品溶液均通过仪器在线加入内标溶液。

表 2 线性标准溶液质量浓度(μg/L)

Tab. 2 Mass concentration of linear standard solution (μg/L)								元素	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6
元素	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	元素	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Cd	0	0.5	1	2	5	6	7	V	0	10	20	40	100	120	140
Pb	0	0.5	1	2	5	6	7	Ni	0	20	40	80	200	240	280
As	0	1.5	3	6	15	18	21	Cr	0	2	4	8	20	24	28
Hg	0	3	6	12	30	36	42	Fe	0	30	60	120	300	360	420
Co	0	5	10	20	50	60	70	Zn	0	30	60	120	300	360	420

2.3 方法学考察

线性关系考察:取表 2 中的线性标准溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,以各元素质量浓度($X, \mu\text{g/L}$)为横坐标、响应值(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表 3,表明 10 种元素在各自质量浓度范围内与响应值线性关系良好。

检测限与定量限确定:取 2.2 项下空白溶液适量,按 2.1 项下试验条件连续进样 21 次,以响应值的 3 倍标准偏差(3 SD)对应质量浓度为检测限,以响应值的 10 倍标准偏差(10 SD)对应质量浓度为定量限。结果见表 3。

精密度试验:精密量取线性溶液 S4 适量,按 2.1 项下试验条件重复进样测定 6 次。结果的 RSD 见表 4,表明仪器精密度良好。

表 3 线性关系考察与精密度试验、检测限和定量限确定结果
Tab. 3 Results of the linear relation test, precision test, limit of detection, and limit of quantification

元素	回归方程	内标元素	r	线性范围(μg/L)	精密度试验的 $RSD(\%)$	检测限(μg/L)	定量限(μg/L)
⁵¹ V	$Y = 0.3275X + 0.001443$	⁴⁵ Sc	0.9991	0~140	1.62	0.0076	0.025
⁵² Cr	$Y = 0.5416X + 0.1255$	⁴⁵ Sc	0.9987	0~28	3.20	0.04143	0.138
⁵⁶ Fe	$Y = 0.3250X + 0.8680$	⁴⁵ Sc	0.9995	0~420	1.94	0.09153	0.305
⁵⁹ Co	$Y = 2.0360X + 0.05715$	⁷² Ge	0.9986	0~70	2.51	0.007895	0.026
⁶⁰ Ni	$Y = 0.5790X + 0.05732$	⁷² Ge	0.9988	0~280	2.21	0.01533	0.051
⁶⁶ Zn	$Y = 0.2162X + 2.6150$	⁷² Ge	0.9991	0~420	2.82	1.306	4.353
⁷⁵ As	$Y = 0.1621X + 0.0001$	⁷² Ge	0.9990	0~21	2.52	0.0015	0.005
¹¹¹ Cd	$Y = 0.0321X + 0.00004$	¹¹⁵ In	0.9996	0~7	2.32	0.007	0.023
²⁰¹ Hg	$Y = 0.01336X + 0.001$	²⁰⁹ Bi	0.9995	0~42	1.23	0.01281	0.043
²⁰⁸ Pb	$Y = 0.1352X + 0.0055$	²⁰⁹ Bi	0.9991	0~7	1.61	0.1084	0.361

加样回收试验:取样品(编号为 1-1)0.5 g,精密称定,平行 6 份,加入 2.2 项下 Au 保护溶液 0.2 mL 和混合标准贮备液 2.5 mL,按供试品溶液制备方法消解,定量转移至 50 mL 容量瓶中,用 2% 硝酸溶液稀释并定容,摇匀,按 2.1 项下试验条件进样测定,计算回收率。结果见表 4。

2.4 样品元素杂质残留量测定

目前,药品风险评估的重点是结合人用药品注册技术要求国际协调会(ICH) Q3D 中的每日允许暴露量(PDE)评估药品中元素杂质的水平。不同给药途径药品

表 4 10 种元素杂质加样回收试验结果(%, $n = 6$)

Tab. 4 Results of the recovery test of 10 elemental impurities (% , $n = 6$)								
元素	1	2	3	4	5	6	$\bar{X}$	RSD
⁵¹ V	99.44	99.69	97.02	99.41	99.18	99.23	99.00	0.99
⁵² Cr	99.48	95.51	94.40	97.32	93.81	94.44	95.83	2.27
⁵⁶ Fe	105.07	105.58	100.83	103.21	103.29	102.72	103.45	1.65
⁵⁹ Co	98.46	98.04	97.73	98.01	99.24	97.01	98.08	0.76
⁶⁰ Ni	97.68	96.82	96.44	97.03	97.87	96.51	97.06	0.62
⁶⁶ Zn	105.27	99.89	99.32	97.52	97.30	94.51	98.97	3.66
⁷⁵ As	95.70	93.53	93.68	94.21	94.20	88.24	93.26	2.76
¹¹¹ Cd	104.41	102.22	104.31	105.87	109.21	103.03	104.84	2.37
²⁰¹ Hg	98.82	100.88	104.21	101.90	103.63	102.29	101.96	1.91
²⁰⁸ Pb	103.91	102.93	102.40	105.97	104.43	102.81	103.74	1.28

的元素杂质的 PDE 值不同,明胶空心胶囊的元素杂质 PDE 值按口服给药途径进行风险评估。本研究中的第 1 类元素、第 2 类元素和 Cr 元素的允许浓度参考 ICH Q3D 附录 2 中的表 A. 2. 2,以药品的日摄入量 10 g 计算药品中每种组分的目标元素通用允许浓度;Fe 元素和 Zn 元素允许浓度参考 2023 年版《美国药典-国家处方集》(USP-NF 2023)^[12]、《欧洲药典 11.0 版》(EP 11.0)^[13]、2023 年版《英国药典》(BP 2023)^[14]、《日本药典 18 版》(JP 18)^[15] 中“明胶”质量标准项下 Fe 和 Zn 的控制项目。ICH Q3D 将药品既定 PDE 值的 30% 定义为控制阈值,若药品中所有来源的总元素杂质水平始终低于 PDE 值的 30%,则不需再额外控制。若风险评估无法证明某个元素杂质水平始终低于控制阈值,则需建立控制方法,以保证药品中元素杂质水平不超过 PDE 值。最终,确定口服给药途径药品中 As, Cd, Hg, Pb, V, Co, Ni, Cr, Fe, Zn 元素的限度浓度(口服)分别为 1.5, 0.5, 3.0, 0.5, 10.0, 5.0, 20.0, 3.0, 30.0, 30.0 μg/g, 控制阈值分别为 0.45, 0.15, 0.9, 0.15, 3.0, 1.5, 6.0, 0.9, 9.0, 9.0 μg/g。

取 36 批样品(编号为 1-1 至 13-36),按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件分别进样测定,并计算含量。结果有 5 批样品中, Pb, Cr, Fe 元素杂质含量超出 ICH Q3D 附录 2 中表 A. 2. 2 中的限度(口服)及 2020 年版《中国药典》(Cr 限度 2 μg/g)、USP-NF 2023 的限度浓度,涉及 1 家生产企业(F 生产企业)的产品。详见表 5。

3 讨论

3.1 样品前处理方法选择

微波消解后赶酸温度若过高,会影响 Hg 元素的回收率。分别在 120 °C 和 100 °C 时进行赶酸试验, Hg 元素的平均回收率分别为 83% 和 102%。36 批样品中大部分含有钛白粉,供试品溶液经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取

表 5 样品元素杂质残留量测定结果(μg / g, n = 36)

Tab.5 Results of the content determination of elemental impurities in samples (μg / g, n = 36)										
编号	As	Cd	Hg	Pb	V	Co	Ni	Cr	Fe	Zn
1-1	0.02	<LOD	0.03	<LOD	0.09	0.02	0.11	0.36	5.34	1.43
2-2	0.01	<LOD	0.06	<LOD	0.08	0.01	0.10	0.33	5.09	1.56
3-3	0.01	<LOD	0.12	<LOD	0.06	0.01	0.13	1.08	6.10	1.91
4-4	0.03	<LOD	0.06	<LOD	0.07	0.02	0.19	0.74	17.90	1.46
5-5	0.01	<LOD	0.02	0.12	0.06	0.02	0.17	0.67	10.13	3.55
6-6	0.01	<LOD	0.02	<LOD	0.04	0.01	0.09	0.37	6.45	<LOD
6-7	0.03	<LOD	0.01	<LOD	0.13	0.01	0.12	0.29	3.47	1.35
6-8	0.03	<LOD	0.02	<LOD	0.11	0.02	0.18	0.56	4.20	1.87
7-9	0.02	<LOD	0.02	<LOD	0.20	0.01	0.12	0.35	3.51	2.15
8-10	0.01	<LOD	0.01	0.16	0.08	0.01	0.12	0.24	3.17	2.93
9-11	0.02	<LOD	0.09	<LOD	0.19	0.01	0.11	0.34	3.44	2.25
9-12	0.01	<LOD	0.05	<LOD	0.03	0.01	0.09	0.37	4.42	2.10
9-13	0.01	<LOD	0.02	<LOD	0.03	0.02	0.14	0.37	5.00	1.70
10-14	0.01	<LOD	0.02	0.11	0.05	0.01	0.21	0.64	7.47	2.94
11-15	0.01	<LOD	0.02	<LOD	0.07	0.01	0.07	0.19	3.39	1.79
6-16	0.01	<LOD	<LOD	<LOD	0.05	0.01	0.11	0.58	8.60	<LOD
6-17	0.01	<LOD	<LOD	<LOD	0.06	0.00	0.13	0.66	11.10	4.66
6-18	0.01	<LOD	<LOD	3.45	0.05	0.01	0.18	0.60	8.88	2.76
6-19	0.01	<LOD	<LOD	1.08	0.05	0.01	0.21	0.73	70.04	1.51
6-20	0.01	<LOD	0.01	3.25	0.05	0.01	0.22	0.71	9.44	1.94
6-21	0.01	<LOD	0.01	1.64	0.05	0.01	0.22	0.78	98.83	1.79
6-22	0.01	<LOD	0.01	0.10	0.08	0.01	0.31	1.02	14.02	2.91
6-23	0.05	<LOD	0.01	<LOD	0.08	0.01	0.15	0.50	11.89	<LOD
6-24	0.01	<LOD	0.01	0.10	0.08	0.02	0.62	2.66	36.58	6.75
6-25	0.11	<LOD	0.01	<LOD	0.09	0.01	0.11	0.34	9.26	<LOD
6-26	0.01	<LOD	0.01	0.12	0.07	0.01	0.14	0.61	10.85	2.50
6-27	0.01	<LOD	<LOD	<LOD	0.06	0.01	0.10	0.59	10.98	1.33
6-28	0.04	<LOD	<LOD	<LOD	0.05	0.01	0.10	0.71	10.91	<LOD
6-29	0.02	<LOD	<LOD	<LOD	0.04	0.01	0.08	0.32	7.35	<LOD
12-30	0.01	<LOD	0.02	<LOD	0.07	0.01	0.11	0.28	4.01	<LOD
12-31	0.02	<LOD	0.02	0.10	0.04	0.01	0.17	0.84	10.29	2.34
8-32	0.01	<LOD	0.02	0.10	0.05	0.01	0.18	1.05	7.23	12.29
8-33	0.01	<LOD	0.01	<LOD	0.11	0.01	0.16	0.60	6.07	3.32
13-34	0.01	<LOD	0.01	<LOD	0.06	0.01	0.07	0.17	5.33	<LOD
13-35	0.01	<LOD	0.01	<LOD	0.07	0.02	0.18	0.34	7.14	<LOD
13-36	0.01	<LOD	<LOD	<LOD	0.09	0.03	0.20	0.43	6.42	<LOD

注:LOD为检测限。

Note:LOD refers to limit of detection.

初滤液和弃 2 mL 初滤液后的续滤液分别进行分析,结果 10 种元素杂质的残留量变化不大。故确定 2.2 项下样品前处理方法。

3.2 元素选取

已有文献报道的 ICP - MS 法测定明胶空心胶囊中

元素^[16-18],只重点关注了 Cr 元素或其他部分元素。ICH Q3D 将元素杂质分为 3 类,明胶空心胶囊属口服制剂用药用辅料,故本研究中选择第 1 类和第 2A 类元素作为评估对象。第 2B 类元素丰度较低,出现在药品中的概率较低,除非有意添加,否则无须进行风险评估。“毒胶囊”事件主要涉及 Cr 元素,故 Cr 元素也是本研究中的考察对象之一。由于明胶生产过程中使用铁质器皿较多,为监控是否使用较差的铁质器皿,需监控 Fe 元素和 Zn 元素的含量。目前,Fe 元素和 Zn 元素在 USP - NF 2023^[12]、EP 11.0^[13]、BP 2023^[14]、JP 18^[15]的“明胶”质量标准中均有控制项,故本研究中还增加了 Cr、Fe、Zn 元素杂质作为考察对象。

3.3 样品中元素杂质残留量测定结果分析

由表 5 可知,F 生产企业共 17 批样品,其中 4 批样品的 Pb 元素含量超出允许浓度,1 批样品的 Cr 元素含量超过 2020 年版《中国药典(四部)》明胶空心胶囊质量标准中的限度(2 μg / g),3 批样品的 Fe 元素含量超过 USP - NF 2023 中明胶质量标准中的限度(30 μg / g),提示该生产企业的生产用原料或生产环境存在安全风险。其他生产企业的产品中元素杂质残留风险较小。

3.4 风险评估

根据样品中元素杂质含量测定结果,36 批样品中的 Cd、As、Hg、Co、V、Ni 6 种元素杂质残留量均低于控制阈值,提示这 6 种元素杂质在明胶空心胶囊中存在的安全风险较低。4 批样品中的 Pb 元素含量超过允许浓度,涉及 1 家生产企业的产品,提示 Pb 元素的安全风险较高。1 批样品的 Cr 元素含量超过 2 μg / g,4 批样品的 Cr 元素含量超过控制阈值,涉及 3 家生产企业的产品,提示 Cr 元素仍存在一定安全风险。3 批样品中 Fe 元素含量超过 30 μg / g,其中 1 批含量超过限度的 3 倍;14 批样品中 Fe 元素含量超过控制阈值(按 USP - NF 2023 限度浓度的 30% 计算),涉及 4 家生产企业的产品。提示 Fe 元素的安全风险较高。Zn 元素只有 1 家生产企业的 1 批样品超过控制阈值,提示其风险系数较小。

3.5 方法评价

本研究中建立的方法灵敏度高,精密度和准确度均良好,能很好地控制明胶空心胶囊中的痕量元素杂质。所检测样品中,Cd、As、Hg、Co、V、Ni、Zn 7 种元素杂质的风险系数较低,Pb、Cr、Fe 3 种元素杂质的风险系数较高,建议生产企业建立 Pb、Cr、Fe 元素的测定方法,以进行内部质量控制。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2020:687 - 688.
[2] 李宝林. 明胶空心胶囊生产原材料质量控制刍议[J]. 首都