

复方氨基酸类注射液中铝元素杂质 测定指导原则

复方氨基酸类注射液在生产、贮存过程中可能会引入铝元素杂质，该产品中的铝元素不仅不能为患者提供任何治疗作用，甚至还有一定的毒性，铝元素有必要作为杂质进行控制。本指导原则用于复方氨基酸类注射液中铝元素的测定。

基本原则

本指导原则适用于复方氨基酸类注射液中铝元素的测定。该产品中铝元素杂质的限度可结合毒性数据、国内外相关行业的限度标准拟定。

基本内容

根据复方氨基酸类注射液的处方组成特点，建议选择电感耦合等离子体质谱法、电感耦合等离子体原子发射光谱法、高效液相色谱法测定复方氨基酸类注射液中的铝元素杂质。各测定方法的具体操作可参考《中国药典》四部通则、相关指南和标准操作规范。建立的任何一种测定方法，均需经过分析方法验证，以证明分析方法满足预期的质量控制目的。

1. 电感耦合等离子体质谱法

(1) 仪器参数的设置 应根据选用的电感耦合等离子体质谱仪型号特点，合理设置仪器参数，并采用开启碰撞池等

手段消除质谱型干扰。仪器的一般参考条件：射频功率为 1400~1600W，采样深度 6.0~10.0mm，雾化器/载气流速 0.65~1.30L/min，载气补偿气流速 0~0.65L/min，样品提升速率为 0.1ml/min，积分时间为 0.3~3.0 秒，重复次数为 3 次。

(2) 分析方法选择 为减少工作条件变化对分析结果的影响，提高定量分析的准确度，建议采用内标校正的方法进行分析，一般可采用标准曲线法或限度检查法。

(3) 同位素的选择 对于待测铝元素及内标元素，一般应选择干扰少、丰度较高的同位素，也可采用多个同位素对测定结果进行验证和比较。一般情况下铝元素选择 ^{27}Al ，内标同位素可选择 ^{45}Sc 或 ^{74}Ge 等。

(4) 标准溶液的配制 在选定的仪器条件下，测定不少于 6 个不同浓度（含原点）的铝元素标准溶液，一般浓度范围为 0~100 $\mu\text{g/L}$ 。可根据供试品溶液中铝元素的含量合理调整系列标准溶液的浓度。除另有规定外，目标同位素峰的响应值与浓度所得回归方程的相关系数应不低于 0.99。如采用限度检查法，可根据限度的规定配成适宜浓度的铝元素标准溶液。

(5) 供试品溶液的制备 复方氨基酸类注射液处方组成中除含有多种氨基酸外，还可能含有葡萄糖和电解质等物质，如采用微波消解等元素分析样品前处理方法，加入的消解试

剂可能引入大量的铝元素，直接影响测定结果的精密度和准确度。因此，样品不经前处理，可经适当的稀释（一般为 20% 硝酸溶液），或不经稀释，直接进行测定。

（6）注意事项 应注意试验环境、使用器皿、试剂等引入铝元素污染问题，应保证试验环境的洁净，试验中使用的试剂应为色谱纯或金属痕量级。应避免接触玻璃器皿，并采用高浓度酸液浸泡器皿。

复方氨基酸类注射液中成分较多，有的处方含盐量较高，雾化器顶部及矩管喷嘴容易堵塞，造成气溶胶通道不畅，从而影响测定。因此，大批量连续进样测定过程中，应注意经常清洗仪器管路。

为保证结果的准确性，防止仪器的管路产生残留（记忆效应），测定时浓度应由低到高进行。

2. 电感耦合等离子体原子发射光谱法

（1）仪器参数的设置 应根据选用的电感耦合等离子体原子发射光谱仪型号特点，合理设置仪器参数，一般参考条件：射频功率为 1400~1600W，采样深度 6.0~10.0mm，载气流速 0.65~1.30L/min，载气补偿气流速 0~0.65L/min，测定波长推荐 396.153nm 或 394.403nm。

（2）分析方法选择、同位素的选择、标准溶液的配制、供试品溶液的制备 可参考本指导原则电感耦合等离子体质谱法项下有关内容。

(3) 注意事项 如果仪器无加氧装置, 在每次测定前后检查雾化器、雾化室和矩管等部件, 如有污染, 请及时清洁, 避免堵塞。

需根据仪器特点及复方氨基酸类注射液处方组成, 进一步优化测定波长。

3. 高效液相色谱法

(1) 色谱条件与系统适用性试验 可根据复方氨基酸类注射液的处方组成选择适宜的固定相和流动相, 以达到良好分离效果。

固定相推荐使用苯乙基键合硅胶为填充剂, 可根据情况选择适宜的粒径和柱长以满足分离需求。推荐的流动相为 8-羟基喹啉乙腈溶液 (3g→1000ml) -0.2mol/L 醋酸铵溶液 (45: 55), 柱温为 30℃; 流速为每分钟 1.0ml; 进样体积为 100 μl; 以荧光检测器 (激发波长为 380nm, 发射波长为 520nm) 进行测定。

铝荧光络合物峰的保留时间约为 8 分钟, 与相邻峰 (包括倒峰) 之间的分离度应不小于 1.5。空白溶液连续测定 5 次, 与铝荧光络合物峰保留时间一致的色谱峰峰面积的 RSD 应不大于 15%。

(2) 分析方法选择 本法系依据复方氨基酸类注射液中游离态铝和 8-羟基喹啉形成铝离子荧光络合物, 采用配有荧光检测器的高效液相色谱仪测定该荧光络合物的含量, 一般

可采用标准曲线法或限度检查法。

(3) 衍生试剂配制 取流动相 30ml, 加入 50% 氢氧化钠溶液 180 μ l, 混匀即得, 该试剂需临用前新制。

(4) 标准品溶液的制备 测定不少于 6 个不同浓度 (含原点) 的铝元素标准溶液, 一般浓度范围为 0~100 μ g/L。可根据供试品溶液中铝元素的含量合理调整系列标准溶液的浓度。除另有规定外, 目标物质的响应值与浓度所得回归方程的相关系数应不低于 0.99。如采用限度检查法, 可根据限度的规定配成适宜浓度的铝元素标准溶液。

(5) 供试品溶液的制备 取注射液直接作为供试品溶液。

(6) 空白溶液的制备 配制标准品溶液用水。

(7) 衍生化方法 取空白溶液、标准品溶液、供试品溶液各 4.5ml, 分别加入盐酸 0.5ml, 并在 50℃ 水浴中水解 30min 后, 精密量取水解液 0.1ml, 精密加入衍生试剂 0.9ml, 混匀。

标准曲线测定法中样品测定时可同时进行加标回收试验和灵敏度试验。

(8) 注意事项 由于环境及试剂中存在铝元素, 因此空白试验测定色谱图中也有铝与 8-羟基喹啉的荧光络合物色谱峰, 控制峰面积小于浓度为 5 μ g/L 对照品溶液峰面积的 80%, 以避免本底过高引入试验误差。

流动相应配制后当天使用。整个测定过程应在加入衍

生试剂 2 小时以内完成，尽量避免环境中铝元素对测定结果的影响。

试验中使用的试剂应为色谱纯或金属痕量级，盐酸及 50% 氢氧化钠溶液应为塑料器皿包装。除流动相外，避免使用玻璃容器。

起草单位 辽宁省药品检验检测院 联系人 杨宏伟 13066663541