

参照美国药典通则 <232>/<233> 草案验证 Agilent 7700x ICP-MS 在测定原料药元素杂质中的应用

应用简报

制药

作者

Samina Hussain

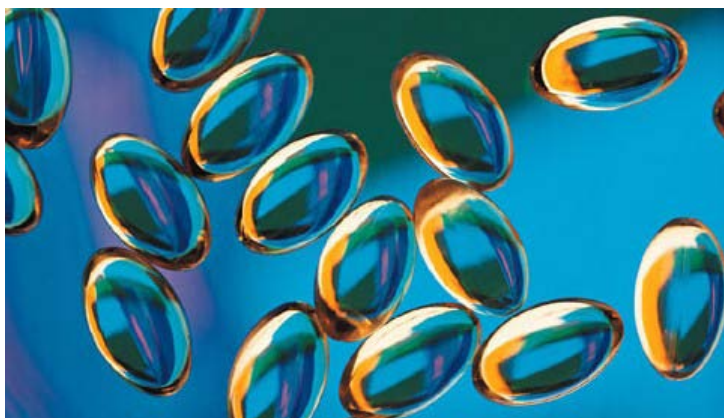
Exova

美国

Amir Liba and Ed McCurdy

安捷伦科技公司

美国



摘要

美国药典 (USP) 组织正在开发有关药品和原料药中元素杂质测定的新通则。USP<232> 规定了分析物的限量，而 USP<233> 则规定了样品制备选项（包括密闭容器微波消解）并推荐使用现代仪器，例如多元素 ICP-MS 和 ICP-OES 技术。根据 USP<233> 的规定，分析仪器的检定须基于性能测试，包括需要论证仪器的准确性、重现性以及能够可靠鉴定分析物。在本文中，我们列出的数据表明依照 USP<232>/<233> 成功验证了 Agilent 7700x ICP-MS 检测明胶胶囊样品中元素杂质的应用。



Agilent Technologies

所有规定的元素都通过了 USP<233> 的可接受标准，包括那些可能遭受基质干扰（比如 Cl 叠加在 V、Cr 和 As 上）的元素。在 USP<232> 所要求的元素中，有些在氯化物基质中更易溶解或在化学上更加稳定，尤其是低浓度汞和铂族元素 (PGE)，因此可在所有水溶液和酸消化样品中加入低百分比浓度的 HCl 使它们稳定。由于通过氦反应池气体 (7700 的标准操作模式) 能可靠地消除基于 Cl 的多原子干扰，因此，在常规操作中加入 HCl 来稳定样品对于 ICP-MS 方法来说已不再是问题。

引言

美国药典 (USP) 组织目前正在开发药物中无机 (元素性) 杂质的新监测方法。新通则 USP<232> (限量) 和 <233> (规程) 将在 2013 年实施。USP<232> 为覆盖面更广的无机 (元素) 杂质 (As、Cd、Hg、Pb、V、Cr、Ni、Mo、Mn、Cu、Pt、Pd、Ru、Rh、Os 和 Ir) 规定了新的、更低的允许日接触量 (PDE) [1]。表 3 给出了规定元素的列表及 PDE。

USP<233> 中提出了两项仪器技术：ICP-OES 和 ICP-MS [2]。不过，应当注意，USP<232> 中规定的 PDE 限量必须根据药品类型和给药途径进行调整。例如，注射或吸入的药品 PDE 必须调整为口服限量的十分之一，而大体积输液 (LVP) 药物 (每日剂量高于 100 mL) 的 PDE 限量则需为基础 PDE 限量的百分之一。USP<232> 还为药用物质和赋形剂给出了各组分限量，其中假设最高日剂量小于或等于 10 g/天。表 3 还给出了消解液中的组分浓度限量以及 7700x ICP-MS 的仪器检测限，以作比较。

USP<233> 进一步规定了用于药物元素杂质分析的任何仪器在进行系统适用性检定时应该采用的样品制备与方法验证规程 [2]。对于新 USP<232>/<233> 方法的分析仪器进行验证将以性能确认为基础，USP<233> 规定了实验室必须用来确保分析过程“特异、准确、精确”的分析及验证规程。

在本研究中，我们依照 2011 年 5 月修订的 USP<232>/<233> 使用 Agilent 7700x ICP-MS 分析明胶胶囊样品而进行方法验证和系统适用性性能测试。

实验部分

样品制备

许多药品及原材料都需要进行酸化消解。USP<233> 指出难溶解的样品需要用“强酸”消解，依照 USP<233>，首选的是密闭容器 (高温高压) 微波消解。

表 1 给出了本研究中制备明胶胶囊样品时所用的微波消解方法。

Agilent ICP-MS 应用专家确立了在 ICP-MS 样品分析中有 Hg 和 PGE 等元素时，用于稳定样品的最低盐酸浓度应为 0.5%；如果分析物中有 Os 等元素时，则可能需要提高盐酸浓度 (约 3%) 以确保样品溶液长期稳定。USP<232>/<233> 并没有明确指出必须确定消解后样品的稳定性，但是确保样品在数天之内稳定是制药行业的普遍要求，并且已经过 FDA 和国际协调会议 (ICH) 的讨论。因此，我们对所有制备的样品均采用 2% HNO₃ 与 0.5% HCl 基质，以确保 Hg 和 PGE 的稳定性。

表 1. 明胶胶囊样品制备微波消解法

| 参数 | |
|-------------------------------|---------------------|
| 微波炉 | |
| 品牌与型号 | Milestone Ethos |
| 转子类型 | 高压石英插件 |
| 转子容量 | 10 个小瓶, 约 20 mL 样品量 |
| 消解 | |
| 样品重量 | 0.2 g |
| HNO ₃ | 1 mL |
| HCl | 0.25 mL |
| H ₂ O ₂ | 0.5 mL |
| 去离子水 | 3.5 mL |
| 微波炉温度程序 | |
| 预消解 (室温) | 15 min |
| 斜坡升温 (至 1200 W, 150 °C) | 15 min |
| 保持 (1200 W, 150 °C) | 10 min |
| 冷却 | 30 min |
| 最终稀释 | |
| 去离子水 | 至 50 mL |
| 总稀释倍数 | 250 倍 |

仪器

我们采用 Agilent 7700x ICP-MS 分析了 2011 年 5 月修订的 USP<232> 中规定的全部 16 种元素。对于校准标准品、消解样品的多个平行样、按 USP<233> 规定的浓度加标的样品, 我们进行了所有分析物与内标的测定。安捷伦的《药物 ICP-MS 分析白皮书》[3] 对 7700x 系统尤其适用于分析消解药物样品的原因进行了探讨, 具体可以归纳为以下几点:

- 7700 系列产品能够提供非常高的等离子体温度, 从而改善基质耐受性、降低干扰并使难电离的元素 (如砷、镉、汞和铂族元素中的铍、铌、铂) 更完全地电离 (并因此具有更高、更一致的灵敏度)
- 7700x 的氦气碰撞模式是公认的去除复杂、可变样品基质中对多种分析物的各种多原子干扰的最可靠最有效的手段 [4]。氦气模式不仅能够提供更低的检测限和更准确的结果, 还允许使用第二或辅助性同位素 [5], 可用于明确地鉴定 USP<233> 中所要求的分析物

- 7700x 还可以配置成适于分析药物样品制备时常用到的所有溶剂, 如果需要, 还可以容易地与高效液相色谱 (和气相色谱) 联用, 用于砷和汞的形态分析
- 7700x 氦气碰撞模式还可以进行快速半定量筛查分析, 从而对未知样品进行快速表征。该操作模式对于任何过程污染物的测定或生产故障的分析也非常有用

分析方法

整个实验中均使用配有 Micromist 雾化器的标准 Agilent 7700x ICP-MS。表 2 给出了用于分析明胶胶囊样品的操作条件。

表 2. Agilent 7700x ICP-MS 分析药物样品时的操作条件

| 参数 | 值 |
|-------------------|----------------|
| 等离子体模式 | Normal, robust |
| 射频正向功率 (W) | 1550 |
| 采样深度 (mm) | 8 |
| 载气流量 (L/min) | 0.95 |
| 稀释气流量 (L/min) | 0.15 |
| 雾化室温度 (°C) | 2 |
| 提取透镜 1 (V) | 0 |
| 动能歧视 (V) | 4 |
| 氦反应池气体流量 (mL/min) | 4 |

所有分析物和所有样品均在 7700x ICP-MS 八极杆反应系统 (ORS3) 的氦气碰撞模式下进行分析, 证实了 7700x 具有方法建立简单、常规操作稳定的特点。表 3 给出了所有分析物的第一和第二 (辅助性) 同位素、反应池模式、内标、积分时间、方法检测限 (MDL) 以及对应的 PDE 和组分限量。MDL 按未加标明胶胶囊样品 10 次外部测量结果的 3 倍标准偏差计算而得。溶液中几乎所有元素的 MDL 都在几十 ng/L (ppt) 的水平, 但某些特定元素 (如锰、铜) 除外, 因为高校准水平可能造成了略高的空白水平。即使这些元素的 MDL 在溶液中为几 ng/mL (ppb), 相当于固体中的亚 $\mu\text{g/g}$ (ppm) 水平, 但仍为 USP<232> 规定的所需组分浓度限值的数百分之一。

结果

系统适用性检查

如前所述，USP<232> 中规定的 PDE 水平可采用 ICP-OES 或 ICP-MS 测量。ICP-MS 的低检测限和宽动态线性校准范围（7700 系列达 9 个数量级）对于某些应用场合可能是必需的，比如需要高倍稀释时，或者药物需要以吸入或注射方式给药时。

低检测限对于分析 USP<232> 中规定的某些可能有毒的痕量元素尤为重要，尤其是砷、镉、汞和铅。图 1 给出了这些元素在氦气模式下的校准曲线，其中包括具有代表性的铂族元素铂和钯，USP<232> 规定如果将这些铂族元素作为工艺催化剂在生产中加入则需要对其进行监测。

表 3. Agilent 7700x 的采集模式、所需的方法限和分析性能数据

* MDL 按未加标明胶胶囊样品的 3σ 计算 (n=10 个外部平行样)。1J 控制限基于 250 倍稀释 (例如将 0.2 g 样品稀释至 50 mL)。第二同位素 (以斜体显示) 采集的数据用于确认第一同位素 (以黑体显示) 报告的分析物结果

| 质量 | 元素 | 反应池模式 | 内标 | 积分时间 (s) | 日允许接触量($\mu\text{g}/\text{day}$) | 组分限量 ($\mu\text{g}/\text{g}$) | 1J 实际值 (ng/mL) | MDL* (ng/mL) |
|-----|-----------|-----------|-----------|-------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|--------------|
| 51 | V | He | Sc | 0.5 | 250 | 25 | 100 | 0.162 |
| 52 | Cr | He | Sc | 0.5 | 250 | 25 | 100 | 0.176 |
| 53 | <i>Cr</i> | <i>He</i> | <i>Sc</i> | <i>0.1</i> | <i>250</i> | <i>25</i> | <i>100</i> | <i>0.261</i> |
| 55 | Mn | He | Sc | 0.5 | 2500 | 250 | 1000 | 1.694 |
| 60 | Ni | He | Sc | 0.5 | 250 | 25 | 100 | 0.359 |
| 62 | <i>Ni</i> | <i>He</i> | <i>Sc</i> | <i>0.5</i> | <i>250</i> | <i>25</i> | <i>100</i> | <i>0.339</i> |
| 63 | Cu | He | Sc | 0.5 | 2500 | 250 | 1000 | 1.333 |
| 65 | <i>Cu</i> | <i>He</i> | <i>Sc</i> | <i>0.5</i> | <i>2500</i> | <i>250</i> | <i>1000</i> | <i>1.114</i> |
| 75 | As | He | Sc | 1 | 15 | 1.5 | 6 | 0.015 |
| 95 | Mo | He | Tb | 0.5 | 250 | 25 | 100 | 0.180 |
| 97 | <i>Mo</i> | <i>He</i> | <i>Tb</i> | <i>0.5</i> | <i>250</i> | <i>25</i> | <i>100</i> | <i>0.183</i> |
| 101 | Ru | He | Tb | 0.5 | 100 | 10 | 40 | 0.063 |
| 103 | Rh | He | Tb | 0.5 | 100 | 10 | 40 | 0.070 |
| 105 | Pd | He | Tb | 0.5 | 100 | 10 | 40 | 0.063 |
| 111 | Cd | He | Tb | 0.75 | 5 | 0.5 | 2 | 0.005 |
| 114 | <i>Cd</i> | <i>He</i> | <i>Tb</i> | <i>0.75</i> | <i>5</i> | <i>0.5</i> | <i>2</i> | <i>0.004</i> |
| 188 | Os | He | Bi | 0.5 | 100 | 10 | 40 | 0.274 |
| 189 | Os | He | Bi | 0.5 | 100 | 10 | 40 | 0.270 |
| 191 | Ir | He | Bi | 0.5 | 100 | 10 | 40 | 0.065 |
| 193 | <i>Ir</i> | <i>He</i> | <i>Bi</i> | <i>0.5</i> | <i>100</i> | <i>10</i> | <i>40</i> | <i>0.062</i> |
| 194 | <i>Pt</i> | <i>He</i> | <i>Bi</i> | <i>0.5</i> | <i>100</i> | <i>10</i> | <i>40</i> | <i>0.064</i> |
| 195 | Pt | He | Bi | 0.5 | 100 | 10 | 40 | 0.066 |
| 200 | <i>Hg</i> | <i>He</i> | <i>Bi</i> | <i>2</i> | <i>15</i> | <i>1.5</i> | <i>6</i> | <i>0.059</i> |
| 201 | Hg | He | Bi | 2 | 15 | 1.5 | 6 | 0.060 |
| 202 | <i>Hg</i> | <i>He</i> | <i>Bi</i> | <i>2</i> | <i>15</i> | <i>1.5</i> | <i>6</i> | <i>0.061</i> |
| 206 | <i>Pb</i> | <i>He</i> | <i>Bi</i> | <i>0.5</i> | <i>10</i> | <i>1</i> | <i>4</i> | <i>0.013</i> |
| 207 | <i>Pb</i> | <i>He</i> | <i>Bi</i> | <i>0.5</i> | <i>10</i> | <i>1</i> | <i>4</i> | <i>0.014</i> |
| 208 | Pb | He | Bi | 0.5 | 10 | 1 | 4 | 0.011 |

图 1 中给出校准曲线的元素当中，应当注意，仅当样品基质含有络合剂（例如在本验证测试中向所有测量溶液中加入的 0.5% HCl）时低浓度的 Hg、Pd 和 Pt 才能长期稳定。在没有 HCl 的情况下，这些化学稳定性较差的元素往往会表现出高背景、不完全洗出、非线性校准和低回收率。

USP<233> 中介绍的系统适用性检查方法无论用哪种分析技术都基本上一样，需要在样品批次前后测量 2J（针对样品稀释而校正的控制限的 2 倍）浓度的标准溶液。二者之间的漂移不得超过 20%。

为了确认 7700x ICP-MS 方法的长期稳定性，我们用 2J 标准溶液进行持续校准验证 (CCV)，在 7 小时的样品分析序列中进行定期穿插 QC 检查。表 4 概括了明胶胶囊样品序列的结果，证明了初始校准在整个序列中均保持有效，所有分析物的相对标准偏差小于或等于 3%。所有元素的总体漂移小于 7.5%，大部分小于 2%。这说明 7700x 对于密闭容器微波消解后药物样品的常规分析既稳定可靠也易于操作。

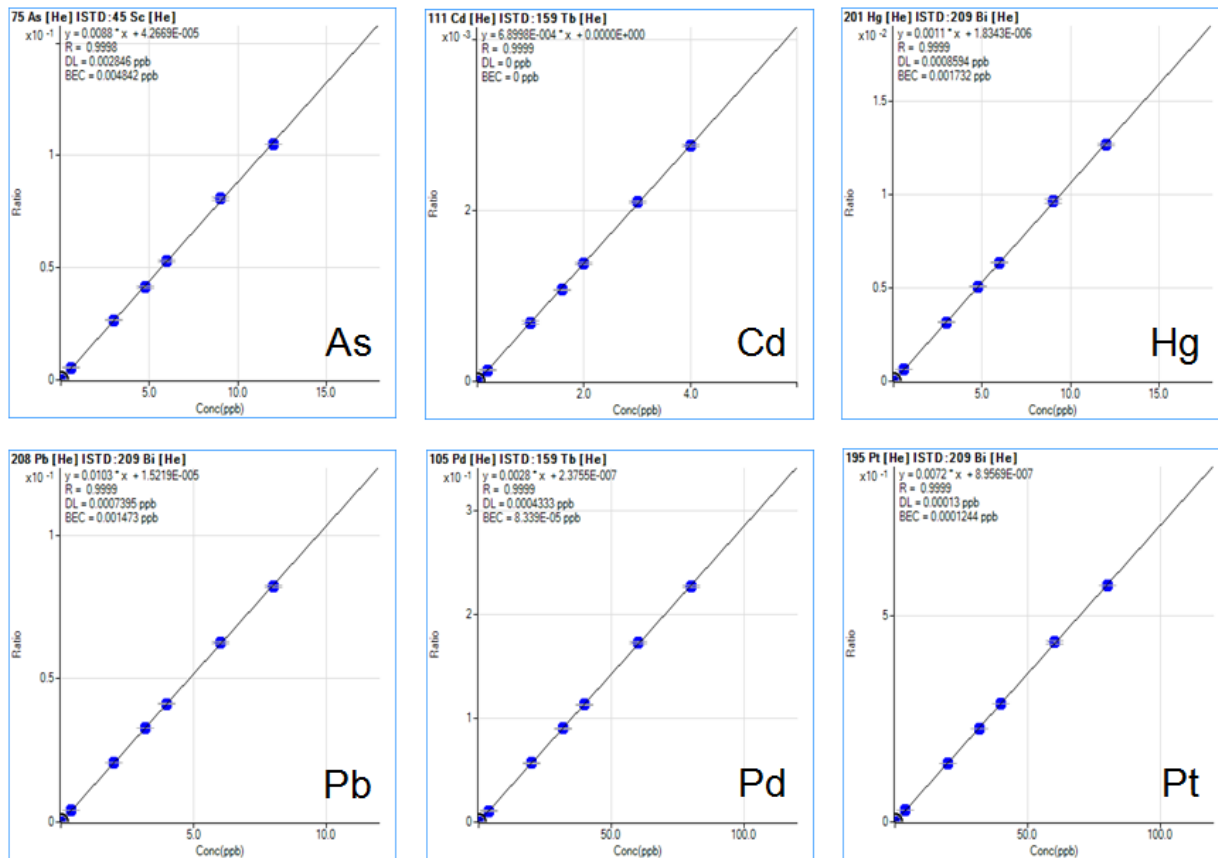


图 1. 氦气模式下 As、Cd、Hg、Pb、Pd 和 Pt 的校准，证明了所有元素包括需要用 HCl 稳定的 Hg、Pd 和 Pt 都具有低于或等于 1 ng/L 的检测限以及良好的灵敏度和线性

表 4. 仪器验证检查。2J 加标的明胶胶囊样品的稳定性和漂移

| 质量 | 元素 | 2J 实际值 | 测量平均值 (n=6) | % RSD | 漂移 (%) | 限值 |
|-----|----|--------|----------------|-------|--------|-----|
| 51 | V | 200 | 202.3 | 0.6 | -0.3 | 20% |
| 52 | Cr | 200 | 202.0 | 0.6 | -0.5 | 20% |
| 53 | Cr | 200 | 202.9 | 0.9 | -0.5 | 20% |
| 55 | Mn | 2000 | 2025.8 | 1.2 | 2.6 | 20% |
| 60 | Ni | 200 | 202.3 | 0.7 | -0.9 | 20% |
| 62 | Ni | 200 | 201.9 | 0.8 | -1.5 | 20% |
| 63 | Cu | 2000 | 2105.4 | 2.8 | 7.0 | 20% |
| 65 | Cu | 2000 | 2112.4 | 3.1 | 7.5 | 20% |
| 75 | As | 12 | 12.2 | 0.8 | -1.7 | 20% |
| 95 | Mo | 200 | 202.2 | 0.5 | -0.5 | 20% |
| 97 | Mo | 200 | 202.2 | 0.6 | -0.5 | 20% |
| 101 | Ru | 80 | 80.6 | 0.9 | 2.1 | 20% |
| 103 | Rh | 80 | 80.3 | 0.9 | 2.1 | 20% |
| 105 | Pd | 80 | 80.3 | 0.8 | 1.5 | 20% |
| 111 | Cd | 4 | 3.9 | 0.8 | -0.1 | 20% |
| 114 | Cd | 4 | 4.0 | 0.6 | 0.0 | 20% |
| 188 | Os | 80 | 78.3 | 1.3 | -2.9 | 20% |
| 189 | Os | 80 | 78.4 | 1.2 | -2.6 | 20% |
| 191 | Ir | 80 | 81.6 | 1.5 | 3.6 | 20% |
| 193 | Ir | 80 | 81.7 | 1.4 | 3.2 | 20% |
| 194 | Pt | 80 | 82.0 | 1.6 | 3.7 | 20% |
| 195 | Pt | 80 | 82.1 | 1.6 | 4.0 | 20% |
| 200 | Hg | 12 | 12.2 | 1.3 | 3.1 | 20% |
| 201 | Hg | 12 | 12.2 | 1.6 | 3.6 | 20% |
| 202 | Hg | 12 | 12.2 | 1.5 | 3.2 | 20% |
| 206 | Pb | 8 | 8.0 | 0.6 | 0.9 | 20% |
| 207 | Pb | 8 | 8.0 | 0.6 | 1.1 | 20% |
| 208 | Pb | 8 | 8.0 | 0.6 | 1.2 | 20% |

USP<233> 中的方法验证要求取决于所用的程序（指定的 ICP 程序之一或其他程序）以及是限量程序还是定量程序。限量程序必须确认测量方法的检测能力、重现性和特异性，而定量程序则必须证明准确性、精密度（重现性和耐用性）和特异性。

限量程序的方法验证

限量程序要求证明分析方法能够得到准确的加标回收率，并且能够区分按目标浓度 (1J) 加标的测试样品与按目标浓度 80% (0.8J) 加标的相同物质的样品。通过对按 1J 加标的样品与按 1J 配制的标准溶液的测得结果进行比较，以评估加标回收率。加标样品的平均结果必须在标准溶液的 $\pm 10\%$ 以内，按 0.8J 加标的样品的结果必须低于按 1J 加标的样品。

使用 ICP-MS 检测的明胶胶囊样品的限量程序验证结果如表 5 所示。表中给出了 6 个 1J 标准品外部重复样、6 个 1J 加标明胶胶囊样品、6 个 0.8J 加标明胶胶囊样品的平均结果。这些结果确认了优异的准确性和重现性，能轻易满足关于加标回收率和区分 1J 与 0.8J 加标水平的验证要求。通过可用的第二同位素确认了在其他分析物和基质组分存在下每种目标元素分析结果的明确性，从而证实了方法的特异性。

定量程序的方法验证

定量程序必须证明每种元素加标浓度在 J 值的 50% 到 150% (0.5J 到 1.5J) 范围内的 3 个样品平均值的准确加标回收率（在加标值的 70% 和 150% 之间）。在本验证中，除了上述限量程序所用的 0.8J 和 1J 加标外，我们还使用了 0.5J 和 1.5J 加标。制备了 6 个单独的（外部）样品并对每个加标水平进行分析。

重现性必须通过 6 个单独的样品以指定水平加标后进行测试时外部精度不超过 20% RSD 来证明。耐用性也必须进行评估，在不同天、不同仪器或通过不同分析人员重复重现性测试时，必须显示出不得超过 20% RSD。与限量程序一样，必须通过对每种目标元素的明确评估（即，使用第二同位素确认结果）来证明特异性。

表 5. 明胶胶囊中 1J 加标回收率的准确性, 以及 1J 加标与 0.8J 加标的区分 (每个样品 n=6)

| 质量 | 元素 | 1J 标准品 (n=6) | | 1J 样品 (n=6) | | 回收率 (%) | 0.8J 样品 (n=6) | | 检测能力 0.8J/1J (%) |
|-----|----|--------------|------|-------------|------|---------|---------------|------|---------------------|
| | | 平均值 (ppb) | %RSD | 平均值 (ppb) | %RSD | | 平均值 (ppb) | %RSD | |
| 51 | V | 103.0 | 1.1 | 104.9 | 1.0 | 102 | 84.05 | 1.7 | 80 |
| 52 | Cr | 102.5 | 1.0 | 104.1 | 1.0 | 102 | 83.42 | 1.8 | 80 |
| 53 | Cr | 102.8 | 1.5 | 104.4 | 1.2 | 102 | 83.71 | 1.5 | 80 |
| 55 | Mn | 966.4 | 0.9 | 978.3 | 0.8 | 101 | 804.4 | 1.7 | 82 |
| 60 | Ni | 103.1 | 1.2 | 105.1 | 1.1 | 102 | 84.39 | 1.9 | 80 |
| 62 | Ni | 102.3 | 1.0 | 104.8 | 1.1 | 102 | 83.85 | 1.8 | 80 |
| 63 | Cu | 1090 | 1.0 | 1106 | 1.3 | 102 | 868.0 | 1.7 | 79 |
| 65 | Cu | 1113 | 0.9 | 1127 | 1.2 | 101 | 909.6 | 1.5 | 81 |
| 75 | As | 5.93 | 1.6 | 6.18 | 2.4 | 104 | 4.98 | 3.3 | 81 |
| 95 | Mo | 102.5 | 1.0 | 105.2 | 1.2 | 103 | 84.23 | 1.8 | 80 |
| 97 | Mo | 102.6 | 1.1 | 105.3 | 1.3 | 103 | 84.25 | 1.8 | 80 |
| 101 | Ru | 40.58 | 3.7 | 40.88 | 3.5 | 101 | 33.02 | 1.9 | 81 |
| 103 | Rh | 40.65 | 3.6 | 40.97 | 3.5 | 101 | 33.21 | 2.0 | 81 |
| 105 | Pd | 40.23 | 3.6 | 40.66 | 3.4 | 101 | 32.93 | 1.8 | 81 |
| 111 | Cd | 1.98 | 3.6 | 2.00 | 3.8 | 101 | 1.62 | 2.7 | 81 |
| 114 | Cd | 2.00 | 3.9 | 2.01 | 3.2 | 100 | 1.63 | 2.2 | 81 |
| 188 | Os | 34.10 | 0.8 | 35.24 | 1.1 | 103 | 28.02 | 1.7 | 80 |
| 189 | Os | 34.16 | 0.8 | 35.26 | 1.0 | 103 | 28.04 | 1.6 | 80 |
| 191 | Ir | 41.91 | 0.8 | 41.80 | 1.2 | 100 | 33.15 | 1.8 | 79 |
| 193 | Ir | 42.02 | 0.6 | 41.92 | 1.3 | 100 | 33.22 | 1.6 | 79 |
| 194 | Pt | 42.50 | 0.8 | 42.25 | 1.1 | 99 | 33.35 | 2.0 | 79 |
| 195 | Pt | 42.51 | 0.6 | 42.23 | 1.1 | 99 | 33.31 | 1.9 | 79 |
| 200 | Hg | 6.31 | 0.6 | 6.27 | 0.8 | 99 | 4.99 | 1.5 | 80 |
| 201 | Hg | 6.29 | 0.8 | 6.27 | 0.9 | 100 | 4.97 | 1.8 | 79 |
| 202 | Hg | 6.29 | 0.8 | 6.25 | 0.9 | 99 | 4.97 | 1.7 | 80 |
| 206 | Pb | 4.09 | 0.8 | 4.11 | 1.0 | 100 | 3.29 | 1.4 | 80 |
| 207 | Pb | 4.09 | 0.6 | 4.11 | 1.0 | 100 | 3.30 | 1.9 | 80 |
| 208 | Pb | 4.09 | 0.9 | 4.12 | 0.8 | 101 | 3.30 | 1.8 | 80 |

表 6 是明胶胶囊 ICP-MS 定量分析结果的总结, 其中每个加标水平对应 6 个平行样。所有给出的结果都轻易达到了 USP<233> 中规定的方法验证要求。加标回收率均落在要求的限度 (70% 至 150%) 内, 重现性处于低百分比水平, 轻易满足了不超过 20% RSD 的所需接受标准。

表 7 是不同天重复分析的结果, 两天之间的结果差异小于 10% (小于 7.5% RSD), 落在了不超过 20% RSD 的耐用性标准之内, 从而证明了方法的耐用性。表 9 的数据仅仅是 0.5J 加标的两组结果之间的耐用性比较, 但是这些数据代表了在所有加标水平下两组结果之间具有很好的一致性。

表 6. 明胶胶囊样品 0.5J 和 1.5J 加标水平时回收率的准确度和精密度 (每个样品 n=6)

| 质量 | 元素 | 0.5J 样品 (n=6) | | | | 1.5J 样品 (n=6) | | | |
|-----|----|---------------|-----------|------|---------|---------------|-----------|------|---------|
| | | 实际值 (ppb) | 平均值 (ppb) | %RSD | 回收率 (%) | 实际值 (ppb) | 平均值 (ppb) | %RSD | 回收率 (%) |
| 51 | V | 50 | 52.84 | 1.6 | 106 | 150 | 157.4 | 1.6 | 105 |
| 52 | Cr | 50 | 52.63 | 2.3 | 105 | 150 | 155.9 | 1.4 | 104 |
| 53 | Cr | 50 | 52.74 | 2.2 | 106 | 150 | 157.2 | 1.6 | 105 |
| 55 | Mn | 500 | 524.0 | 1.7 | 105 | 1500 | 1696 | 1.1 | 113 |
| 60 | Ni | 50 | 52.96 | 1.9 | 106 | 150 | 155.9 | 1.5 | 104 |
| 62 | Ni | 50 | 52.72 | 1.9 | 105 | 150 | 156.1 | 1.5 | 104 |
| 63 | Cu | 500 | 523.9 | 1.7 | 105 | 1500 | 1733 | 1.4 | 116 |
| 65 | Cu | 500 | 524.0 | 1.2 | 105 | 1500 | 1727 | 1.4 | 115 |
| 75 | As | 3 | 3.21 | 3.9 | 107 | 9 | 9.53 | 3.2 | 106 |
| 95 | Mo | 50 | 52.61 | 1.8 | 105 | 150 | 157.5 | 1.5 | 105 |
| 97 | Mo | 50 | 52.65 | 1.6 | 105 | 150 | 157.1 | 1.4 | 105 |
| 101 | Ru | 20 | 20.75 | 2.0 | 104 | 60 | 62.64 | 1.2 | 104 |
| 103 | Rh | 20 | 20.91 | 2.0 | 105 | 60 | 62.57 | 1.2 | 104 |
| 105 | Pd | 20 | 20.77 | 2.2 | 104 | 60 | 62.19 | 1.2 | 104 |
| 111 | Cd | 1 | 1.03 | 2.7 | 103 | 3 | 3.04 | 1.2 | 101 |
| 114 | Cd | 1 | 1.04 | 2.5 | 104 | 3 | 3.08 | 1.3 | 103 |
| 188 | Os | 20 | 17.15 | 1.8 | 86 | 60 | 52.51 | 1.3 | 88 |
| 189 | Os | 20 | 17.17 | 1.6 | 86 | 60 | 52.63 | 1.2 | 88 |
| 191 | Ir | 20 | 20.56 | 1.6 | 103 | 60 | 63.33 | 1.2 | 106 |
| 193 | Ir | 20 | 20.63 | 1.9 | 103 | 60 | 63.42 | 1.1 | 106 |
| 194 | Pt | 20 | 20.63 | 1.8 | 103 | 60 | 63.77 | 1.2 | 106 |
| 195 | Pt | 20 | 20.64 | 1.6 | 103 | 60 | 63.87 | 1.1 | 107 |
| 200 | Hg | 3 | 3.09 | 2.0 | 103 | 9 | 9.51 | 1.3 | 106 |
| 201 | Hg | 3 | 3.09 | 2.3 | 103 | 9 | 9.47 | 1.0 | 105 |
| 202 | Hg | 3 | 3.08 | 1.9 | 103 | 9 | 9.47 | 1.3 | 105 |
| 206 | Pb | 2 | 2.08 | 1.9 | 104 | 6 | 6.21 | 1.5 | 104 |
| 207 | Pb | 2 | 2.08 | 1.9 | 104 | 6 | 6.22 | 1.4 | 104 |
| 208 | Pb | 2 | 2.08 | 2.1 | 103 | 6 | 6.20 | 1.1 | 103 |

结论

USP<232>/<233> 通则草案中提出的有关药物样品制备和分析的新方法为药物实验室更新原有方法和仪器提供了契机，以解决当前重金属限量测试 (USP<231>) 中存在的一些局限性。本研究证明，与密闭容器微波消解以及采用盐酸稳定样品相结合，Agilent 7700x ICP-MS 能够测定典型药物样品消解液中所有低含量的规定元素。氦气模式使方法建立和常规操作简单方便，使用一套一致的仪器操作条件就可以分析所有的分析物和样品。

系统性能验证得到的数据轻易满足了准确度、稳定性和加标回收率的方法要求，痕量元素的检测限比控制限低几个数量级。从而再次保证了 7700x 能够满足 USP 方法规定的药物分析要求，即使将来控制限再大幅降低也可以满足。

表 7. 耐用性检查。在不同的两天运行 0.5J 加标明胶胶囊样品时的比较 (每个样品 n=6)

| 质量 | 元素 | %J 实际值 (ppb) | 第 1 天平均值 (ppb), n=6 | 第 2 天平均值 (ppb), n=6 | %差异 (第 2 天/第 1 天) | 平均值的 %RSD | %RSD (n=12) |
|-----|----|--------------|---------------------|---------------------|-------------------|-----------|-------------|
| 51 | V | 50 | 52.84 | 50.78 | -3.91 | 2.8 | 2.4 |
| 52 | Cr | 50 | 52.63 | 50.23 | -4.56 | 3.3 | 2.9 |
| 53 | Cr | 50 | 52.74 | 49.60 | -5.96 | 4.3 | 4.1 |
| 55 | Mn | 500 | 524.0 | 517.4 | -1.25 | 0.9 | 1.4 |
| 60 | Ni | 50 | 52.96 | 50.75 | -4.16 | 3.0 | 2.6 |
| 62 | Ni | 50 | 52.72 | 50.84 | -3.56 | 2.6 | 2.8 |
| 63 | Cu | 500 | 523.9 | 525.1 | 0.22 | 0.2 | 1.3 |
| 65 | Cu | 500 | 524.0 | 524.1 | 0.02 | 0.0 | 1.0 |
| 75 | As | 3 | 3.21 | 3.04 | -5.06 | 3.7 | 5.2 |
| 95 | Mo | 50 | 52.61 | 48.88 | -7.09 | 5.2 | 4.3 |
| 97 | Mo | 50 | 52.65 | 49.54 | -5.89 | 4.3 | 4.2 |
| 101 | Ru | 20 | 20.75 | 18.79 | -9.44 | 7.0 | 5.7 |
| 103 | Rh | 20 | 20.91 | 18.99 | -9.15 | 6.8 | 5.4 |
| 105 | Pd | 20 | 20.77 | 19.00 | -8.51 | 6.3 | 5.1 |
| 111 | Cd | 1 | 1.03 | 0.98 | -5.30 | 3.8 | 3.5 |
| 114 | Cd | 1 | 1.04 | 0.98 | -5.99 | 4.4 | 3.7 |
| 188 | Os | 20 | 17.15 | 18.70 | 9.01 | 6.1 | 7.3 |
| 189 | Os | 20 | 17.17 | 18.71 | 8.95 | 6.1 | 7.1 |
| 191 | Ir | 20 | 20.56 | 18.86 | -8.27 | 6.1 | 4.7 |
| 193 | Ir | 20 | 20.63 | 18.91 | -8.37 | 6.2 | 4.8 |
| 194 | Pt | 20 | 20.63 | 18.82 | -8.74 | 6.5 | 5.0 |
| 195 | Pt | 20 | 20.64 | 18.76 | -9.10 | 6.7 | 5.2 |
| 200 | Hg | 3 | 3.09 | 2.90 | -6.41 | 4.7 | 3.7 |
| 201 | Hg | 3 | 3.09 | 2.89 | -6.44 | 4.7 | 3.9 |
| 202 | Hg | 3 | 3.08 | 2.89 | -6.22 | 4.5 | 3.7 |
| 206 | Pb | 2 | 2.08 | 1.99 | -4.55 | 3.3 | 2.8 |
| 207 | Pb | 2 | 2.08 | 1.99 | -4.53 | 3.3 | 2.8 |
| 208 | Pb | 2 | 2.08 | 1.98 | -4.55 | 3.3 | 2.9 |

在 7700x 上采用氦气模式提供了 USP<232> 中规定的所有 16 种分析物的明确鉴别和定量。氦气模式可消除来自分析物所有同位素的可能干扰，从而可以利用第二或辅助性同位素来确认第一同位素报告的结果。7700x 还具有全质谱筛选能力，耐所有常用的有机溶剂，可以与色谱系统联用以提供砷和汞不同形式或形态的集成分离与分析，如 USP<232> 中所要求。

在制定新通则 <232>/<233> 的同时，USP 还草拟了新通则 <2232>，涉及标明为符合 USP 或 NF (国家处方集) 标准的膳食补充剂中元素污染物的有关规范。USP<2232> 的最新版 (2010 年 7 月) [6] 仅含四种毒性最高的元素 (砷、镉、铅和汞) 的 PDE 限量。USP<2232> 对膳食补充剂的各组分规定的元素限量与 USP<232> 中针对药品的组分限量相同 (见表 3)。USP<2232> 还要求如果砷或汞的总浓度超出各组分限量时应进行形态分析。

本文介绍的基于样品制备和性能的 Agilent 7700x ICP-MS 方法可同样适用于 USP<2232> 中关于膳食补充剂的规定分析，包括砷和汞的形态分析方法。

参考文献

1. Elemental Impurities — Limits, (*Pharm. Forum*, 2011) 37(3), Chapter <232>.
2. Elemental Impurities — Procedures, (*Pharm. Forum*, 2011) 37(3), Chapter <233>.
3. A. Liba and E. McCurdy, Proposed new USP general chapters <232> and <233> for elemental impurities: The application of ICP-MS for pharmaceutical analysis, Agilent publication 5990-9382EN (2011).
4. E. McCurdy and G. Woods, *J. Anal. At. Spectrom.* 19, 607–615 (2004).
5. S. Wilbur and E. McCurdy, *Spectroscopy*, 25(5), 2–7 (2010).
6. Elemental Impurities — Dietary Supplements, (*Pharm. Forum*, 2010) 36(1), Chapter <2232>.

www.agilent.com/chem/cn

安捷伦对本资料可能存在的错误或由于提供、展示或使用本资料所造成的间接损失不承担任何责任。

本资料中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2011

2011 年 11 月 23 日出版
出版号：5990-9365CHCN



Agilent Technologies