

安捷伦 ICP-MS 参照美国药典 <232><233> 草案方法 测定药胶布中的元素杂质方法的验证测试

作者

许家晴

摘要

美国药典将于 2015 年 12 月开始推行新的 USP <232>、<233>，其中 USP < 233> 建议使用 ICP-MS 或 ICP-OES 分析样品中的杂质元素。此次样品为药胶布成品，以微波消化方式将样品消化成水溶液后进行上样分析。

虽然样品溶液中含有硫酸和盐酸，但借助安捷伦 ICP-MS 的独特 ORS 池在氦气碰撞模式下的良好干扰消除能力，无需使用其他反应气体，直接通过氦气模式即可克服 Cl、S 离子在分析中可能产生的复合离子干扰。此次结果证明使用安捷伦 ICP-MS 分析药胶布样品能够获得可靠的结果。



Agilent Technologies

前言

美国药典 (United States Pharmacopeia, 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> 规定了分析物限量，而 USP <233> 则规定了样品分析方法及推荐使用的现代仪器 ICP-OES 和 ICP-MS。USP <232> 与之前的 USP <231> 相比，元素更多且规范浓度更低，其规范值元素包括 As、Cd、Hg、Pb、V、Ni、Mo、Mn、Cu、Pt、Pd、Ru、Rh、Os 和 Ir。

药胶布样品除表面涂覆的药剂外，还包括底层基材，消化前处理需要使用硫酸才能完全消化底层基材；USP <232> 所要求的元素中包括 PGE 元素和 Hg 元素，需要添加部分盐酸才能稳定游离，因此在分析时需要考虑氯、硫离子对部分元素的潜在复合离子干扰：

表 1. 分析元素与潜在的复合离子干扰

同位素	潜在干扰
⁵¹ V	³⁵ Cl ¹⁶ O、 ³⁷ Cl ¹⁴ N、 ³⁴ S ¹⁶ OH
⁵⁸ Ni	⁴⁰ Ar ¹⁸ O、 ⁴⁰ Ca ¹⁸ O、 ²³ Na ³⁵ Cl
⁶⁰ Ni	⁴⁴ Ca ¹⁶ O、 ²³ Na ³⁷ Cl
⁶³ Cu	⁴⁰ Ar ²³ Na、 ¹² C ¹⁶ O ³⁵ Cl、 ¹² C ¹⁴ N ³⁷ Cl、 ³¹ P ³² S、 ³¹ P ¹⁶ O ₂
⁶⁵ Cu	³² S ¹⁶ O ₂ H、 ³² S ₂ H、 ¹⁴ N ¹⁶ O ³⁵ Cl、 ⁴⁸ Ca ¹⁶ OH
⁷⁵ As	⁴⁰ Ar ³⁵ Cl、 ⁴⁰ Ca ³⁵ Cl、 ³⁷ Cl ₂ H

因此，此次分析使用氦气模式 (He mode)。氦气模式可有效消除复合离子质谱干扰，且分析元素仍可保持极高灵敏度，因此无需针对非干扰元素切换无气体模式 (No gas mode)，也无需针对不同干扰使用不同的反应气体模式。Agilent ICP-MS 7700 无需因盐酸而增加使用反应模式以消除干扰，全元素分析均使用氦气模式即可得到准确的结果。

此次分析的浓度依照 2013 年 2 月修订的 USP <232> 规范值进行药胶布分析的方法验证和系统测试。

实验方法

样品种类

药胶布样品两种，分别为样品 1 和样品 2。

样品前处理

取药胶布样品约 0.1 g，添加 2.5 mL H₂SO₄ 和 3.5 mL HNO₃ 后进行密闭容器高温高压微波消化；为确保 Hg 与 PGE (铂族元素，如 Ir、Os、Pd、Pt、Ru) 元素的稳定性，添加 0.125 mL HCl。消化完后再用去离子水定量至 25 mL。依此条件，样品前处理稀释倍率为 250 倍，基体含有 10% H₂SO₄ + 14% HNO₃ + 0.5% HCl。

实验仪器

使用 Agilent 7700x ICP-MS。安捷伦 ICP-MS 能提供极高温度的等离子体，能够有效破坏样品基体，增加仪器基体耐受性，使元素在不同样品间获得一致且稳定的信号结果。

参数部分只需使用氦气模式即可去除样品基质中的多种复合离子干扰，从而得到更低的检测限及更准确的结果。

表 2. 仪器参数

硬件参数

仪器	Agilent ICP-MS 7700x
雾化器	MicroMist 雾化器
雾化室	2.5 mm 石英炬管

运行参数

RF 功率 (W)	1550 W
样品深度 (mm)	14.0
载气 (L/min)	1.10
稀释气 (L/min)	0.10
雾化室温度 (°C)	2
氦气流量 (rpm)	5

J 值计算及校准曲线配制

此次样品药胶布为外用药品, 但依据 USP <232> 中的描述 “The other two routes of administration, mucosal and topical, are considered to be the same as oral for the purpose of this standard.”, 表示局部 (topical) 制剂的规范与口服 (oral) 制剂相同; 再进一步查阅药物剂型通则 (general chapter Pharmaceutical Dosage Forms) <1151>, 贴布 (Paste) 属于局部用药 (topical application) 之一, 因此此次样品贴布的计算方式与口服药物一致。

药胶布每人每天用量为 82.2 g, 前处理稀释倍数为 250 倍, 在此条件下计算得出的 J 值如表 3 所示:

表 3. 各元素的每日用量与样品稀释倍数经计算后的 J 值浓度

元素	每日剂量 PED ($\mu\text{g}/\text{天}$)	目标限量 (每日剂量 /82.2, $\mu\text{g}/\text{g, ppm}$)	J (ppb) (250 倍稀释)
Cd	25	0.304	1.22
Pb	5	0.061	0.24
As	1.5	0.018	0.07
Hg	15	0.182	0.73
Ir	100	1.216	4.86
Os	100	1.216	4.86
Pd	100	1.216	4.86
Pt	100	1.216	4.86
Rh	100	1.216	4.86
Ru	100	1.216	4.86
Mo	100	1.216	4.86
Ni	500	6.080	24.3
V	100	1.216	4.86
Cu	1000	12.160	48.6

依据 <233> 规范的测定方式, 以 0.5J 和 2J 作为校准曲线浓度, 此次再加上 1J 后的各元素校准曲线浓度 0.5J、1J、2J, 如表 4 所示。

表 4. 校准曲线浓度范围 (单位: ppb)

元素	0.5J	1J	2J
Cd	0.608	1.216	2.432
Pb	0.122	0.243	0.486
As	0.036	0.073	0.146
Hg	0.365	0.730	1.459
Ir	2.432	4.864	9.728
Os	2.432	4.864	9.728
Pd	2.432	4.864	9.728
Pt	2.432	4.864	9.728
Rh	2.432	4.864	9.728
Ru	2.432	4.864	9.728
Mo	2.432	4.864	9.728
Ni	12.16	24.32	48.64
V	2.432	4.864	9.728
Cu	24.32	48.64	97.28

<233> 中规定校准曲线溶液需与样品溶液基体一致, 因此校准曲线溶液采用 10% H_2SO_4 + 14% HNO_3 + 0.5% HCl 的基体进行配制。

内标配制

使用 ^{89}Y 、 ^{141}Pr 和 ^{181}Ta 作为内标溶液, 以校准不同样品基体及稀释倍数对雾化效率产生的误差。仅需在软件中选择自动拟合曲线功能, 待测元素即可自动使用虚拟内标 VIS。

添加时同样仅需使用安捷伦特别设计的在线添加内标配件, 而无需人工添加内标, 在有效节省配制时间并减少人为误差外内标进样量仅为样品的 1/20, 可减少样品稀释后在低浓度检测时产生的风险。

分析结果

添加测试

为确保准确度, USP <233> 规定在样品中添加 0.5J - 1.5J 的标准品, 回收率应在 70% - 150% 之间。

此次对样品 1 的药胶布溶液进行 0.5J 的添加测试, 对样品 2 的药胶布溶液进行 1J 的添加测试, 观察添加后的回收率结果。结果表明, 包括 0.5J 和 1J 的添加在内, 安捷伦 ICP-MS 均符合 USP 233 中加标回收率规定的要求。

系统适用性评估

为确保系统适用性, USP <233> 规定在样品批次的分析前后均需分析 2J 标准品溶液, 两次分析之间的偏差不得超过 20%。

此次分析批次也依照此方法进行分析, 结果表明安捷伦 ICP-MS 符合系统适用性的要求。

表 5. 药胶布 (样品 1) 添加 0.5J 后的测试结果 (单位: ppb)

	样品	添加浓度	添加后	回收率 (%)
	上样浓度	(0.5J)	上样浓度	
⁵¹ V	2.430	2.432	4.959	104%
⁶⁰ Ni	2.689	12.160	14.294	95%
⁶³ Cu	1.159	24.319	23.068	90%
⁷⁵ As	0.018	0.036	0.055	104%
⁹⁵ Mo	0.135	2.432	2.576	100%
¹⁰¹ Ru	0.006	2.432	2.418	99%
¹⁰³ Rh	N.D.	2.432	2.308	95%
¹⁰⁵ Pd	0.765	2.432	3.070	95%
¹¹¹ Cd	0.007	0.608	0.633	103%
¹⁸⁹ Os	0.026	2.432	2.440	99%
¹⁹³ Ir	0.002	2.432	2.241	92%
¹⁹⁵ Pt	N.D.	2.432	2.202	91%
²⁰² Hg	0.173	0.365	0.492	87%
²⁰⁸ Pb	0.127	0.122	0.243	95%

表 6. 药胶布 (样品 2) 添加 1J 后的测试结果 (单位: ppb)

	样品	添加浓度	添加后	回收率 (%)
	上样浓度	(1J)	上样浓度	
⁵¹ V	2.234	4.864	7.085	100%
⁶⁰ Ni	0.830	24.319	23.978	95%
⁶³ Cu	2.045	48.638	46.598	92%
⁷⁵ As	0.071	0.073	0.138	92%
⁹⁵ Mo	0.080	4.864	4.937	100%
¹⁰¹ Ru	0.005	4.864	4.967	102%
¹⁰³ Rh	N.D.	4.864	4.792	99%
¹⁰⁵ Pd	2.214	4.864	6.955	97%
¹¹¹ Cd	0.108	1.216	1.359	103%
¹⁸⁹ Os	0.015	4.864	5.501	113%
¹⁹³ Ir	0.003	4.864	4.771	98%
¹⁹⁵ Pt	N.D.	4.864	4.569	94%
²⁰² Hg	0.245	0.730	0.928	94%
²⁰⁸ Pb	0.107	0.243	0.382	113%

表 7. 样品分析前后的 2J 浓度与偏差结果

	2J 浓度值	2J (样品分析前)	2J (样品分析后)	偏差 (%)
⁵¹ V	9.73	9.84	10.15	3%
⁶⁰ Ni	48.64	47.96	49.33	3%
⁶³ Cu	97.28	101.86	104.08	2%
⁷⁵ As	0.15	0.15	0.16	6%
⁹⁵ Mo	9.73	9.63	9.92	3%
¹⁰¹ Ru	9.73	9.71	10.11	4%
¹⁰³ Rh	9.73	9.71	10.13	4%
¹⁰⁵ Pd	9.73	9.78	10.13	4%
¹¹¹ Cd	2.43	2.42	2.51	4%
¹⁸⁹ Os	9.73	9.39	8.99	-4%
¹⁹³ Ir	9.73	9.78	9.47	-3%
¹⁹⁵ Pt	9.73	9.82	9.47	-4%
²⁰² Hg	1.46	1.48	1.42	-4%
²⁰⁸ Pb	0.49	0.49	0.48	-1%

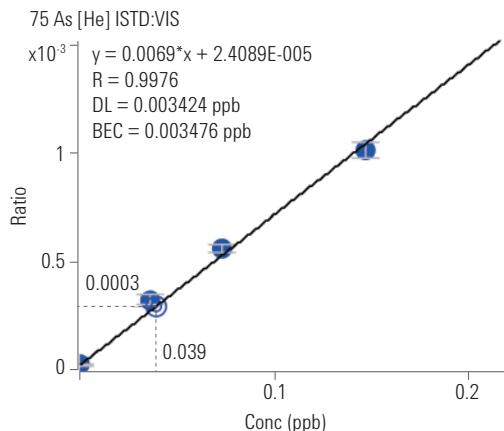
讨论

消除干扰：氦气模式一次分析所有待测元素

Agilent ICP-MS 7700 拥有第三代八极杆反应系统碰撞池，仅需使用氦气即可消除分析元素可能受到的复合离子干扰，包括之前采用 He 碰撞反应不易克服的 Cl 干扰（如 ClO 干扰 V、ArCl 干扰 As 等）或 Ar 干扰（ArO 干扰 Fe），均可直接用 He 克服。图 1 为砷元素的校准曲线图，存在 0.5% HCl 的基体时仍可得到检测限 <5ppt 的分析结果，表明氦气能有效消除 ArCl 对 As 产生的干扰。

降低背景干扰的同时仍可维持分析元素的较高灵敏度，因此无论此次选择元素或是未来需要添加新的分析元素，用户无需担心此元素是否可能受到干扰，也无需研究是否需要使用其他反应气体来消除干扰，均可直接使用此氦气模式进行分析。

图 1. 砷元素的校准曲线图



数值准确性：多个同元素质量数的交叉对比；不同氦气流速模式间的对比

安捷伦 ICP-MS 使用的氦气碰撞模式可直接消除复杂、可变样品基体中多种原子产生的复合离子干扰，不仅能够提供更低的检测限和更准确的结果，理论上，在干扰完全消除的情况下，样品在同元素的不同质量数下应获得接近的结果。因此为实现数据的特异性（Specificity），分析元素可选择适合的多个质量数同时进行分析，以帮助确认结果的准确性。

以此次分析中的部分元素为例，⁷⁵As、⁵¹V、¹⁰³Rh 仅有单一同位素，因此下表未列出这三个元素，粗体字为建议的主同位素 (primary isotope)，而斜体字则为提供对比的参比二级同位素 (secondary isotope)。参比同位素和主同位素结果均相近，表明可以信赖主同位素的结果（表 8）。

表 8. 黑体字为分析主同位素 (primary isotope)，斜体字则为提供对比的参比二级同位素 (secondary isotope)。参比同位素和主同位素结果均获得相近的结果

	样品 1	样品 2
	溶液上样浓度	溶液上样浓度
⁵⁸ Ni	2.81	0.87
⁶⁰ Ni	2.69	0.83
⁶³ Cu	1.16	2.05
⁶⁵ Cu	1.19	2.19
⁹⁵ Mo	0.14	0.08
⁹⁷ Mo	0.14	0.08
⁹⁹ Ru	0.01	0.01
¹⁰¹ Ru	0.01	0.01
¹⁰⁵ Pd	0.77	2.21
¹⁰⁶ Pd	0.78	2.12
¹¹¹ Cd	0.01	0.11
¹¹⁴ Cd	0.01	0.11
¹⁸⁸ Os	0.02	0.01
¹⁸⁹ Os	0.03	0.02
¹⁹¹ Ir	0.001	0.004
¹⁹³ Ir	0.002	0.003
¹⁹⁴ Pt	N.D.	N.D.
¹⁹⁵ Pt	N.D.	N.D.
²⁰⁰ Hg	0.17	0.25
²⁰² Hg	0.17	0.25
²⁰⁷ Pb	0.12	0.10
²⁰⁸ Pb	0.13	0.11

USP <232> 中还包括元素物种的分离检测，<233> 中的样品前处理步骤也包括可使用有机溶剂分析。安捷伦 ICP-MS 不仅耐受所有常用的有机溶剂，而且可在同一软件界面下与色谱系统联用，以提供不同形式或形态砷和汞的分离与分析，在其他样品的扩展性基础上也能符合 USP 规定的检测需求。

此次证明安捷伦 ICP-MS 在药胶布样品的方法验证与数值准确性方面，即使具有 S、Cl 离子的复合离子干扰，仅需采用单一氦气模式即可有效消除存在的复合离子干扰，在 USP 规定的药胶布分析中获得令人信赖的结果。

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

安捷伦科技大学：

<http://www.lscachechina.com.cn/agilent>

浏览和订阅 Access Agilent 电子期刊：

www.agilent.com/chem/accessagilent-cn

www.agilent.com

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, 2014
2014年10月9日, 中国印刷
5991-5261CHCN



Agilent Technologies