

USP <232>/<233> 和 ICH Q3D 元素杂质分析： 安捷伦 ICP-MS 解决方案

白皮书



全新元素杂质分析要求

世界各地的监管机构负责确保药品的有效性与安全性。为实现这一目标，必须对潜在有毒和有害的污染物（包括元素杂质）进行鉴定，并规定患者允许暴露的最大浓度。2017 年 2 月，关于药品和药物成分中元素（无机）杂质分析的全新流程最终定稿。现有的湿化学法和比色检测方法（如欧洲药典中的重金属章节 2.4.8 和美国药典 (USP) 通则章节 <231>）已被替换为特异性定量测定药品和药物成分中各种元素杂质的仪器方法。



Agilent Technologies

USP 与人用药品注册技术国际协调会议 (ICH) 同时发布了测定药物及其成分中无机杂质的新标准。全新的 USP 通则章节 USP <232> (元素杂质—限值) [1] 和 <233> (元素杂质—流程) [2] 自 2018 年 1 月起执行。元素杂质指导原则 (Q3D) 中规定的等效 ICH 方法 [3] 现已进入第 5 步 (实施)。自 2016 年 6 月起, ICH-Q3D 已对新上市的许可申请生效, 并于 2017 年 12 月之后适用于之前已获许可的医药产品。

全新 ICH Q3D 和 USP <232> 章节中包括可能由原材料、生产过程、环境、包装和容器密封系统 (CCS) 进入药品的催化剂元素及其他无机污染物。最大暴露限根据每种杂质的毒性和给药途径规定, 而非方法性能, 这与 USP <231> 中旧的硫化物沉淀比色法检测的情形相同。

USP <233> 建议使用现代仪器技术 (电感耦合等离子体发射光谱法 (ICP-OES) 或电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS)) 代替 USP <231> 中使用的比色检测法。只要被证实满足该章节中规定的性能要求, 即可使用其他流程。USP <233> 还建议使用密闭容器样品消解法处理固体样品, 确保所有受监管的分析物 (包括汞等挥发性元素) 实现定量回收。

中国用于分析制药材料 (包括中药 (TCM)) 的等效方法在第 10 版中国药典 (ChP) 中有所规定。该版药典于 2015 年 6 月获得批准, 自 2016 年 12 月起生效, 其中已将 ICP-MS 作为药品中元素杂质测定的推荐分析技术。

元素杂质限值

根据 ICH 和 USP 章节的规定, 口服、注射和吸入给药途径药物的元素杂质的每日允许暴露限 (PDE) 如表 1 所示。

元素杂质的潜在毒性根据给药途径的差异而有所不同。在产品风险评估中, 必须根据最终药品的预期给药途径考虑元素杂质。还必须考虑元素天然存在 (如矿物类原料的相关元素) 或有意/无意添加 (如作为化学反应的催化剂, 或通过工艺设备的污染) 的可能性。在所有药品的风险评估中, 必须考虑毒性最高且普遍存在的 1 类元素 (Cd、Pb、As 和 Hg)。仅在药物通过注射或吸入给药时, 才可能需要考虑 3 类杂质等其他元素。这三个类别的定义标准是元素毒性以及它们在用于各种给药途径的药品中存在的可能性。

USP 通则章节 <232> 提供了有关制造商如何通过风险评估证实任意给定药品均符合规定限值的指导原则。其内容包括直接分析最终药物制剂; 测定药物材料所用各种组分材料中的杂质含量; 审核合格原料供应商提供的检测数据或风险评估结果。如果进行风险评估, 则必须按照 USP <232> 所规定的指导原则进行操作, 具体内容汇总于表 1 中。

表 1. 根据不同给药途径规定的药品中元素杂质的每日允许暴露限 (PDE)。在产品风险评估中，应考虑表中阴影部分的元素。所有列出的元素如果天然存在或有意/无意添加，则必须在风险评估中予以考虑

ICH/USP 类别	元素	口服 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)	注射 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)	吸入 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)
1类	Cd — 镉	5	2	2
	Pb — 铅	5	5	5
	As — 砷 (无机)	15	15	2
	Hg — 汞 (无机)	30	3	1
2A类	Co — 钴	50	5	3
	V — 钒	100	10	1
	Ni — 镍	200	20	5
2B类	Tl — 铊	8	8	8
	Au — 金	100	100	1
	Pd — 钯	100	10	1
	Ir — 铑	100	10	1
	Os — 钇	100	10	1
	Rh — 钼	100	10	1
	Ru — 钨	100	10	1
	Se — 硒	150	80	130
	Ag — 银	150	10	7
3类	Pt — 铂	100	10	1
	Li — 锂	550	250	25
	Sb — 锗	1200	90	20
	Ba — 钡	1400	700	300
	Mo — 钼	3000	1500	10
	Cu — 铜	3000	300	30
	Sn — 锡	6000	600	60
	Cr — 钼	11000	1100	3

J 值

最终药品中元素杂质的最大含量，用每日最大允许暴露量 (PDE) 来表示。该限值考虑到药物产品中存在的元素浓度以及推荐的药物每日最大剂量。

对于在分析前需要在溶剂中消解或稀释的物质，必须在校正所需的稀释倍数后，将 PDE 限值（以 $\mu\text{g}/\text{日}$ 表示）转换为制得样品中测得的浓度限值（以 $\mu\text{g}/\text{L}$ 表示），使分析物处于所用仪器的分析范围内并考虑到最大日剂量。

制得样品中的目标浓度值称为“J 值”，定义了该样品中分析物的最大允许浓度限值，其中：

$$J = \frac{PDE}{\text{总稀释倍数} \times \text{最大日剂量}}$$

Agilent ICP-MS MassHunter 软件根据给药途径和所用的稀释倍数计算每种分析物的 J 值。1 类元素 Cd、Pb、As 和 Hg 的计算结果列于表 2 中，其中假定最大剂量为 1 g/日，稀释倍数为 250 倍（例如，将 0.2 g 稀释至 50 mL 中）和 1000 倍（例如，将 0.1 g 稀释至 100 mL 中）。表中还列出了 Agilent 7800 ICP-MS 的典型仪器检测限 (IDL) 作为对比。

表 2. J 值计算结果示例和仪器检测限 (IDL) 对比

元素	口服剂量 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}^*$)	稀释 250 倍 后的 J 值 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	稀释 1000 倍后的 J 值 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Agilent 7800 ICP-MS IDLS ($\mu\text{g}/\text{L}$)
Cd	5	20	5	0.0001
Pb	5	20	5	0.0002
As**	15	60	15	0.005
Hg**	30	120	30	0.001

* 值适用于日剂量 $\leq 10 \text{ g}$ 的口服药物

** 无机形态

J 值还可用于限定校准浓度和 QC 浓度。例如，校准必须在 0.5 J 至 1.5 J 之间的浓度下进行，必须使用加入 80% J 值 (0.8 J) 的样品对检测能力（用于“限值”程序）进行证实，还必须在 50% 至 150% J 值（即 0.5 J 和 1.5 J 之间）的浓度下进行加标回收率测试。

用于实现元素杂质检测能力的安捷伦全套工作流程

样品前处理

USP <233> 章节介绍了几种可用于样品前处理的方法，以通过法定的 ICP-MS 和 ICP-OES 流程进行分析。其中包括：

- 直接分析
- 在合适的水性溶剂（如水或稀酸）中稀释/溶解
- 在合适的有机溶剂（如 2-丁氧基乙醇:水 (25:75)、DMSO 或 DGME）中稀释/溶解
- 间接解决方案，优选采用强酸在密闭容器中进行微波消解

多数固体制药材料可通过密闭容器微波消解，在硝酸和盐酸中进行消解。该方法提供了简单的消解物，其中所有受监管的元素均在溶液中保持稳定，并可在经过适当稀释后通过 ICP-MS 或 ICP-OES 直接进行分析。安捷伦与全世界所有领先的微波消解仪供应商密切合作，因此制药实验室可根据其方法要求和微波消解仪供应商的本地支持能力选择安装最适合的微波消解仪。

安捷伦 ICP-MS 仪器可耐受所有常见的酸和有机溶剂基质 [4] 以及其他复杂基质，如固体样品溶解后制得的基质。这些样品无需高倍数稀释即可直接进行测定 [5]。安捷伦 ICP-MS 系统还提供了稳定的高温等离子体，确保所有分析物（包括 As、Cd、Hg 和几种铂族催化剂元素等难电离元素）获得良好的电离和高灵敏度。

多原子干扰可能会使 ICP-MS 产生误差，而安捷伦四极杆 ICP-MS 仪器 (Agilent 7800 和 7900) 可通过在氦碰撞模式下运行的专有 ORS⁴ 碰撞/反应池消除干扰，从而确保获得准确的结果。氦气池模式适用于所有样品类型中的所有分析物，因此方法开发可得到简化，无论所分析样品待测定元素的类型如何，都只需要一组完全一致的条件。

安捷伦 ICP-MS 系统能够在一次分析运行中测定高浓度（常量元素）和低浓度（微量元素）的元素。这得益于仪器的动态范围涵盖了 10 或 11 个数量级。对分析人员而言，这意味着所需的样品前处理时间更短（例如将高浓度样品稀释至范围内），样品因得到超范围结果而需要重复分析的可能性更低。

安捷伦 ICP-MS 系统的标准样品引入配置可耐受各种在水或酸中稳定的样品类型，包括含有高浓度溶解态固体的样品。对于以高浓度有机溶剂（如己烷、DMSO 或 DGME）溶解或稀释的样品的分析，可采用改进的耐溶剂样品引入系统。

同样，对于需要加入氢氟酸 (HF) 以确保完全消解的样品的分析，可采用惰性 (PFA) 样品引入系统。此类样品在多数制药实验室中并不常见，但这一要求可能适用于某些矿物类赋形剂。

了解仪器性能和适用性

USP 通则章节 <233> (元素杂质 – 流程) 建议使用 ICP-MS 或 ICP-OES 测定药品及成分中元素杂质的含量。如果火焰原子吸收光谱 (FAAS) 等其他技术通过验证并满足可接受标准，则也可以使用。FAAS 适用于表征原材料中的几种高浓度元素，但可能不适用于最终药品检测，因为所需分析物在最终药品中的含量过低，采用这项技术无法准确测定。

选择最佳元素杂质检测方法取决于各实验室的具体要求，首先要决定是将分析外包给有资质的合同实验室，还是进行内部检测。如果首次评估和采购用于这类分析的新仪器，则需要了解仪器是否具有可满足方法要求的性能。预算也是一个考虑因素，另外还要考虑实验室中分析人员的技能和经验。



图 1. Agilent 7800 ICP-MS



图 2. Agilent 5110 ICP-OES

选择 ICP-OES 还是 ICP-MS？

ICP-OES 和 ICP-MS 之间的关键性能区别体现在：

检测限

ICP-MS 的检测限 (DL) 明显优于 ICP-OES — 多数元素的检测限低 3 个数量级左右。而考虑到 ICP-OES 能够耐受的基质水平比 ICP-MS 高 10 倍左右，这一条件可与检测限优势部分抵消，因此在 ICP-OES 分析之前，样品无需与 ICP-MS 样品稀释同样高的倍数。ICP-OES DL 足以分析散装原料（如填料、黏合剂）等成分，且适用于 PDE 限值较高的口服药物。ICP-MS 仪能够使所有受监管的元素获得低至 ppt 级的检测限。这对于所有剂型中所有必需元素的准确测定绰绰有余，其中包括注射或吸入给药的药物，这些药物中的 PDE 水平通常比口服药物低一至两个数量级。对于生产各种产品的制造工厂而言，ICP-MS 的高灵活性能够使所有样品类型中的所有受监管元素获得所需的检测限。

稀释

还必须考虑样品前处理过程中所用的稀释倍数。如果只有少量样品可用，如某些活性药物成分 (API)，则可能需要采用较高的稀释倍数，以提供足够的分析样品量。采用高稀释倍数会降低溶液中的目标浓度 (J 值)，因此分析时需要较低的 DL。同样，含高浓度溶解态固体的样品在分析之前必须进行稀释。ICP-MS 具有更低的 DL，使分析人员能够更灵活选择适用于材料和样品前处理流程的稀释倍数。

处理溶解态固体的能力

安捷伦 ICP-MS 系统可处理最多含 2% 左右总溶解态固体 (TDS) 的样品；这比非安捷伦 ICP-MS 系统高出 10 倍左右，后者通常仅限于处理 0.2% 左右的基质水平。ICP-OES 仪器可比 ICP-MS 耐受更高的溶解态固体含量；安捷伦的 5110 ICP-OES 可测定高达 25% 总溶解态固体的样品，对于仅测定口服药物所用散装原料的实验室是最佳选择，这种药物通常采用较高的 PDE 限值。

形态分析

对于某些元素，生物有效性和毒性高度依赖于元素的化学形态（氧化态、有机金属配合物等）。在 ICH/USP 法规列出的分析物中，砷和汞受到特别关注，两者是所有药品中的必需分析物。对于这两种元素，PDE 限值指的是无机形态，因为无机砷是毒性最高的形态，另外无机汞是制药材料中最可能存在的形态。

在砷浓度（所有形态的总和）超出目标浓度的情况下，USP <232> 建议进行形态分析，以单独对无机砷进行定量分析。如果发现无机砷低于限值，那么即使总砷浓度超出限值，也认为该材料合规。如果测试材料中可能含有通常源于海洋材料（鱼类、海藻等）的毒性较强的甲基汞形态，则应对汞进行形态分析。否则，通过测定总 Hg 含量来确定合规性，其中的 Hg 很可能为无机汞 ($^{2+}$) 形态。



图 3. 适用于形态分析的全集成安捷伦 LC-ICP-MS 系统

色谱分离技术（如液相色谱）与 ICP-MS 联用进行的形态分析。安捷伦 LC-ICP-MS 系统（图 3）得到广泛应用和全面集成，对制药材料中砷和汞的形态分析是一种简单可靠的方法。形态分析过程中的数据分析，与传统总浓度测定采用相同的直观交互式数据批次表视图，如图 4 所示。

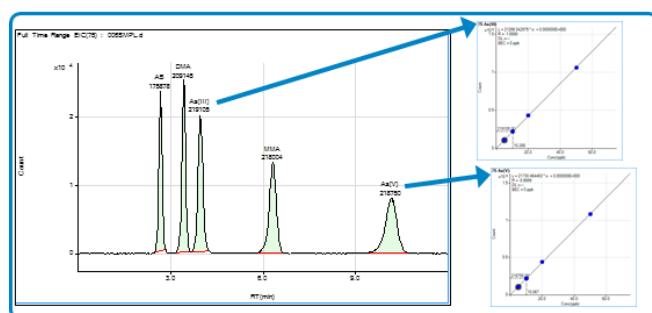


图 4. 以熟悉的数据批次表格形式显示的形态分析数据

分析速度

ICP-OES 是一种非常快速的分析技术，样品通量为 ICP-MS 的两倍；ICP-OES 每 24 小时最多可测定 2500 个样品，相比之下，ICP-MS 最多只能测定约 1000 个样品。因此，ICP-OES 非常适合用于测定极大量口服剂型药物中的样品且不采用较高稀释倍数的实验室。

选择安捷伦 ICP-MS 的理由

实施 USP/ICH 流程可能对刚暴露金属分析和 ICP 技术的制药实验室构成挑战。Agilent 7800 ICP-MS 为需要实施最新流程的实验室提供了基于工作流程的简单完整的解决方案，其中：

- 硬件功能可最大程度减少样品前处理并简化校准，包括：
 - 独特的高基质进样 (HMI) 系统能够对基质含量较高的样品进行日常分析
 - 具有动能歧视功能 (KED) 的氦气池模式可简单可靠地除去所有常见的多原子干扰，确保准确度并获得定性同位素，从而实现明确的分析物鉴定
 - 检测器的动态范围涵盖 10 个数量级，能够在同一次样品运行中分析常量和痕量元素以及高浓度和低浓度样品
- 软件工具可自动完成系统优化与调谐，确保一致的系统性能
- 预设方法预先定义了 USP/ICH 方法所需的设计，包括操作条件、分析物质量数、积分时间和内标分配
- 内置模板，用于系统适用性测试报告
- 可采用详细的标准操作规程 (SOP) 模板作为您实验室 SOP 的基础。模板中包括 ICH Q3D 和 USP <232> 方法设置与操作的分步说明。

Agilent 7800 ICP-MS 仪器为药品和原料中低浓度元素杂质的分析提供了简化的解决方案。ICP-MS 的设置和操作在 Agilent 7800 中非常简单。

对于需要 ICP-MS 分析常规元素杂质以外应用（如制药研发应用）的实验室，Agilent 7900 ICP-MS 仪器为高级应用提供了更低的检测限、更宽的动态范围以及更高的灵活性。

供应商确认

了解和评估 ICP 仪器性能，然后选择适合您实验室需求的系统，这是在您机构中建立元素分析能力的关键阶段。作为建立过程的一部分，通常需要对供应商资格进行评估。其中应包括对供应商业绩记录和经验的审核，并要求现场确认供应商拥有适当的质量管理体系 (QMS)。QMS 可用于管理从设计到淘汰/消耗整个过程中的产品质量。

数十年来，安捷伦已成为制药行业中值得信赖的供应商。我们的质量管理受到高度评价，与产品生命周期 (PLC) 和 ISO 质量管理体系相关的过程和文档可确保我们的产品保持始终如一的高品质，并严格按照设计执行。

控制安捷伦 ICP-MS 系统的 ICP-MS MassHunter 软件经过认证符合下列要求：

- 21 CFR 58 (药品非临床研究质量管理规范)
- 21 CFR 210 (药品生产质量管理规范)
- 或 21 CFR 211 (现行药物成品生产质量管理规范)

ICP-MS MassHunter 的证书如图 5 所示。



图 5. ICP-MS MassHunter 软件随附的产品验证声明证书示例

安装和操作确认

虽然供应商和仪器选择是形成新分析能力的第一步，但供应商交付、安装和调试仪器的能力也是确保顺利实施的关键因素。确认服务（安装确认 (IQ)

和操作确认 (OQ)）、方法设置和优化以及操作人员培训是在受监管行业中配置分析设施的关键步骤。一旦新仪器投入使用，安捷伦拥有的大量文档和应用专业知识将确保您的新仪器快速有效地投入生产。

确认服务

安捷伦为建立元素杂质检测能力的制药实验室提供了完整的支持服务包。

我们高水平的生产质量控制与经过工厂培训的全球支持工程师团队配合，可确保快速安装，并获得一致、可靠的仪器性能。

仪器安装完成后，安捷伦的 CrossLAB 自动化法规认证引擎 (ACE) 可按照自动化、无纸化分析仪器确认 (AIQ) 过程提供 IQ/OQ 仪器确认服务。

ACE 提供完全可追溯的可审核批准文件以及设备确认报告 (EQR)，降低了不合规的风险。

CrossLAB 法规认证降低了监管风险：

- 对不同仪器的一致确认
- 灵活配置测试，满足 SOP 要求
- 完全自动化，确保符合方案要求
- 电子报告和签名

© 2014 by Agilent Technologies		
Mass 7 Sensitivity No Gas	64.419	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	≥ 25.5	
Status:	Pass	
Mass 89 Sensitivity No Gas	381.108	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	≥ 127.5	
Status:	Pass	
Mass 205 Sensitivity No Gas	271.207	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	≥ 76.5	
Status:	Pass	

© 2014 by Agilent Technologies	
Certificate of System Qualification	
ICPMS-OQ	
Autosampler Check	
Overall Autosampler Check Test Status	
Pass	
Autotune	
Peakwidth Mass 7	Pass
Peakwidth Mass 89	Pass
Peakwidth Mass 205	Pass
Mass Axis 7	Pass
Mass Axis 89	Pass
Mass Axis 205	Pass
Mass 7 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 205 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 59 Sensitivity He	Pass
Mass 89 Sensitivity H2	Pass
Oxide Ratio 156/140	Pass
Doubly Charged Species Ratio 70/140	Pass
Overall Autotune Test Status	
Pass	

图 6. 安捷伦的 CrossLab 确认服务文档和报告示例

8

方法设置

可即刻运行的 Agilent 7800 ICP-MS 包括预设方法和预定义的报告模板，有助于您设置新的元素杂质分析方法。

Agilent ICP-MS MassHunter 软件采用由基于“Gadgets”工具栏支持的简化工作流程，引导新用户完成设置方法、定义样品分析批次以及处理、批准和报告结果的过程。软件预定义了许多关键参数，系统设置使用强大的自动优化工具和广泛的状态监控，可确保获得一致的高性能，不受操作人员的经验影响。

可轻松加载并运行 ICH-Q3D/USP <232>/<233> 和 ChP 元素杂质方法，方法设置（包括等离子体条件以及分析物同位素、积分时间和内标）均已在软件随附的预设方法中预先定义。

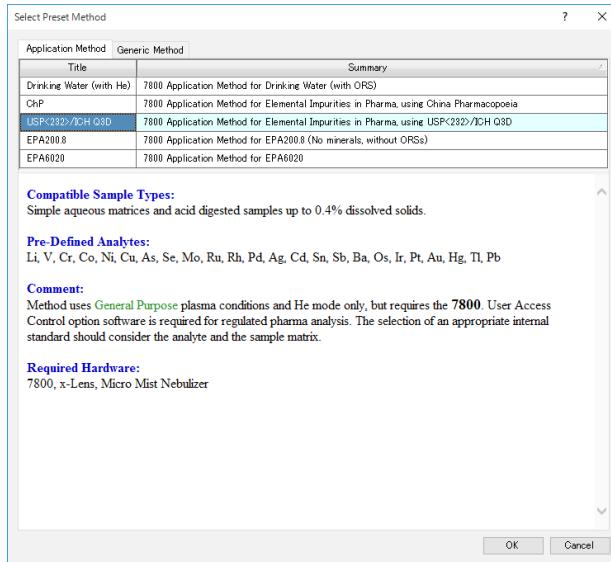


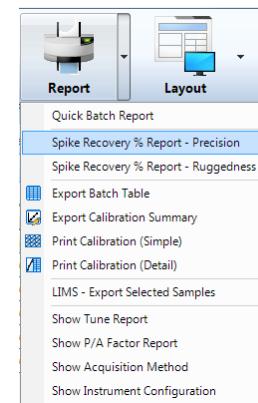
图 7. Agilent ICP-MS MassHunter 软件包括用于使用 ICH/USP 和中国药典 (ChP) 方法进行元素杂质分析的预设方法

如果您的实验室有不同要求（例如，您始终测定一组特定的受监管分析物），可修改预设方法，并将其另存为新的自定义方法模板。

Method			
Outlier	Minimum Value	Maximum Value	Reference
Calibration Curve Fit R	0.95		
ISTD Recovery % [compared with CalBlk]	80	120	
Spike Recovery % [compared with SpikeRef]			Spike Ref
QC Sample Conc Stability % [use QC1' Sample]	0	100	Oral (QC1)
QC Sample Conc Stability % [use QC2' Sample]	0	100	Parenteral (QC2)
QC Sample Conc Stability % [use QC3' Sample]	0	100	Inhalational (QC3)
QC Sample Conc Stability % [use QC4' Sample]			QC4
QC Sample Conc Stability % [use QC5' Sample]			QC5
Count RSD %		5 >= 10000 cps	
Blank Conc Level % [use BlkVrfy' Sample]		100	BlkVrfy
Out of Calibration Curve Concentration Range %		100	

Level		QC		
Units	Outlier	Level 1	Level 2	Level 3
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>			100
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>			11000
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>			200
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>			3000
				30
				1
				3
				5

图 8. QC 校验可评估每种分析物是否符合由每种给药途径的每日允许暴露量得出的浓度限值要求



Analyte Table (Level 1)									
	Sample Name	Conc. (ug/l)	Spike Recovery (%)	Conc. (ug/l)	Recovery (%)	Conc. (ug/l)	Recovery (%)	Conc. (ug/l)	Recovery (%)
1	Spike prep 1	0.004	100.0	0.057	100.0	0.181	100.0	0.457	100.0
2	Spike prep 2	0.005	100.0	0.010	100.0	0.122	100.0	0.371	100.0
	Mean	0.0045	100.0	0.034	100.0	0.152	100.0	0.415	100.0
3	Spike prep 3	4.948	99.5	4.948	99.5	4.948	99.5	4.721	98.1
4	Spike prep 4	50.261	100.2	49.953	99.0	50.262	97.2	49.958	95.6
5	Spike prep 3	4.488	89.3	4.488	88.4	4.483	88.0	4.239	76.5
	Mean	4.824	96.2	4.803	95.5	4.886	94.7	4.548	82.7
	ISD of Conc. (%)	6.1		6.3		5.0		5.9	

Spike Recovery % Report										
Analyte Table		20. Fe / No Gas 1		22. Ni / No Gas 1		24. Mn / No Gas 1		27. Mo / No Gas 1		
Sample Name	Conc. (ug/l)	Recovery%	Conc. (ug/l)	Recovery%						
1. Test1	0.0	100.0	7.141	100.0	20.842	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
2. Test1	0.0	100.0	7.141	100.0	20.842	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
3. Test1	0.0	100.0	11.153	109.3	33.251	103.9	0.0	100.0	0.0	100.0
4. Test2	0.0	100.0	7.143	100.0	20.742	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
Average	0.000	100.0	8.798	109.3	20.741	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
ISD (ug/l)	0.000	0.0	19.31	176.3	39.88	177.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	20. Fe / No Gas 1	100.0	22. Ni / No Gas 1	100.0	24. Mn / No Gas 1	100.0	27. Mo / No Gas 1	100.0	20. Fe / No Gas 1	100.0
	Conc. (ug/l)	Recovery%	Conc. (ug/l)	Recovery%						
1. Test1	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
2. Test1	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
3. Test1	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
4. Test2	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
Average	0.000	100.0	0.000	100.0	0.000	100.0	0.000	100.0	0.000	100.0
ISD (ug/l)	0.000	0.0	29.31	177.41	39.88	177.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	20. Fe / No Gas 1	100.0	22. Ni / No Gas 1	100.0	24. Mn / No Gas 1	100.0	27. Mo / No Gas 1	100.0	20. Fe / No Gas 1	100.0
	Conc. (ug/l)	Recovery%	Conc. (ug/l)	Recovery%						
1. Test1	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
2. Test1	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
3. Test1	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
4. Test2	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0
Average	0.000	100.0	0.000	100.0	0.000	100.0	0.000	100.0	0.000	100.0
ISD (ug/l)	0.000	0.0	16.591	102.7	32.773	102.8	0.0	0.0	0.0	0.0

Page 2 / 4 12/4/2018 3:03:24 PM

图 9. ICP-MS MassHunter 软件提供了报告模板，其中包括 USP <233> 中定义的准确度和精密度校验

ICP-MS MassHunter 软件还包括 QC 校验，以评估每种分析物是否符合由每种给药途径的每日允许暴露量 (PDE) 得出的 J 值浓度限值要求。标记显示在数据列表中，突出显示高于允许含量的任所有分析物，不同的限值适用于不同给药途径的药品。

ICP-MS MassHunter 还包括预定义的报告模板，适用于 USP <233> 中规定的准确度（加标回收率）和精密度（重现性和稳定性）校验。

流程创建与操作人员培训

Agilent 7800 ICP-MS 仪器中附带用于元素杂质分析的详细标准操作规程 (SOP)，其中包括：

- 方法参数和分析物列表
- 样品前处理的详细步骤
- 校准和干扰物
- 预设方法参数
- USP <233>/ICH 方法验证和报告
- 故障排除指南

包括仪器和方法设置、采集、数据分析和报告过程的分步说明。SOP 附有关于设置、操作和仪器维护的全套用户手册和教程。该 SOP 可用作创建您自己的元素分析 SOP 的基础，节省获取质量文档所需的大量时间。



图 10. 仪器随附详细的 SOP 模板，有助于加快元素杂质测定 SOP 的开发

利用经认证的可追溯标准品确保数据质量

验证分析结果质量的能力是 GMP 中的一项关键要求。证实数据质量取决于用于校准分析仪器和使用系统适用性测试确认仪器性能所用的标样和标准物质的质量。

安捷伦的 ICH/USP 有证标准物质 (CRM) 是元素预混物，浓度为相对于 ICH/USP 方法中规定的口服 PDE 限值的某个浓度（适用于其他给药途径 PDE 的 CRM 正在开发中）。CRM 可溯源到 NIST，为安捷伦 ICP-MS 生成的定量结果提供了较高可信度。用户无需利用单一元素标准品自行配制标样。



图 11. 安捷伦试剂盒中含有涵盖所有受监管元素的标准品

用于元素杂质分析的安捷伦 CRM 可以试剂盒形式提供，试剂盒中含 5 种单独的标准品（包括 1 种内标混合物），涵盖了所有监管元素。或者，在仅需测定 1 类元素或类似情形下，可单独购买 5 种溶液中的某一种。

标准品在满足 ISO Guide 34 要求的工厂制造，并在满足 ISO/IEC 17025 要求的测试实验室中进行认证。

表 3. 用于口服药品的安捷伦 CRM 标准品中的元素浓度

ICH/USP 类别	元素	口服 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)	储备液浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1 类	Cd	5	5
	Pb	5	5
	As (无机)	15	15
	Hg (无机)	30	30
2A 类	Co	50	50
	V	100	100
	Ni	200	200
2B 类	Tl	8	8
	Au	100	100
	Pd	100	100
	Ir	100	100
	Os	100	100
	Rh	100	100
	Ru	100	100
	Se	150	150
	Ag	150	150
	Pt	100	100
	Li	550	550
	Sb	1200	1200
3 类	Ba	1400	1400
	Mo	3000	3000
	Cu	3000	3000
	Sn	6000	6000
	Cr	11000	11000
ICH/USP 目标元素标准品 A			
ICH/USP 目标元素标准品 B			
ICH/USP 目标元素标准品 C			
ICH/USP 目标元素标准品 D			

符合电子记录和电子签名 (ERES) 法规的要求

US FDA 制定有关法规以确保电子记录的安全性、完整性和可追溯性，提供的指导原则中包括用于判断是否可将电子记录和电子签名的作用视为与纸质记录和打印（手写）签名相当。这些法规在美国联邦法规第 21 章第 11 款 (21 CFR Part 11) 中有所描述。欧盟委员会具有类似的规定，如 Annex 11 所述：药品生产质量管理规范 (GMP) 的计算机系统规则。适用于其他司法管辖区的等效法规如国际药品稽查协约组织 (PIC/S) GMP、中国 GMP 和巴西 GMP 的计算机系统章节所述。

安捷伦提供了各种软件解决方案，可帮助实验室满足 Part 11、Annex 11 及等效法规的要求。我们的 ICP-MS 仪器可以与安捷伦法规认证软件产品相结合，从具有一台 ICP-MS 仪器的实验室到具有多个站点和数十或数百台仪器的全球企业，适应任何规模的实验室。

访问控制

仪器附带的 ICP-MS MassHunter 软件与安捷伦的用户访问控制 (UAC) 模块集成，可提供：

- 用于用户访问工作站 PC 和 ICP-MS 软件的密码保护
- 对软件功能灵活、可配置的多级访问（由用户级别决定）
- 审核追踪 — 用户登录/注销工作站和 ICP-MS MassHunter 应用程序的记录，以及有关 ICP-MS MassHunter 内用户操作的详细信息
- 特定操作的电子签名方案（用户认证和理由），由审核追踪地址 (ATM) 决定

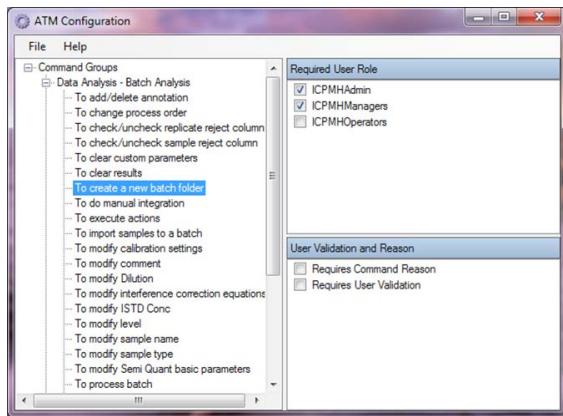


图 12. 特定操作的电子签名方案（用户认证和理由）由 Agilent ICP-MS MassHunter 用户访问控制 (UAC) 模块的审核追踪地址 (ATM) 决定

为支持多用户和轮班工作，UAC 还允许用户在自动排序或其他长时间操作期间进行更改，而不影响用户和数据之间的电子链接。

电子记录

安捷伦的系列法规认证软件产品为电子记录（包括版本控制）提供了安全存储。提供三种选项以完美适配您的实验室。

安捷伦光谱数据库管理器 (SDA) 提供了安全数据库，可安全存储一台安捷伦 ICP-MS 上采集的数据。SDA 软件和免费 Microsoft® SQL Server Express 数据库安装在仪器工作站 PC 上，可最大程度降低设置成本。SDA 还可兼容用于 ICP-OES 安装的 Agilent ICP Expert 软件。

Agilent OpenLAB Server 提供灵活可扩展的解决方案，可存储多达 100 种仪器的数据，包括通过 ICP-MS MassHunter 操作的安捷伦 ICP-MS 系统，以及运行 OpenLAB CDS 软件的安捷伦及非安捷伦液相色谱/气相色谱仪和安捷伦单四极杆液质联用/气质联用仪。OpenLAB Server 安装于采用 RAID 架构的单独服务器上，具有更高的安全性和数据备份功能。

同样基于服务器的 Agilent OpenLAB ECM 支持不限数量的仪器，并包括多供应商支持和 pdf 签名。

获取技术支持

安捷伦 ICP-MS 系统包括关于关键操作、工作流程和维护任务的详细操作人员培训和文档，满足药品非临床研究质量管理规范 (GLP) 和药品生产质量管理规范 (GMP) 要求。可以提供针对特定应用的额外培训，作为根据安捷伦元素杂质 SOP 设置分析方法所需实施包的组成部分。

借助安捷伦的全球办事处和经销商网络，我们能够对不同地区的制药材料制造商提供支持。无论您需要单台仪器的支持还是多个实验室的支持，安捷伦都可提供服务支持，帮您迅速解决问题、延长仪器正常运行时间并最大限度提高您团队的分析效率：

- 现场维护、维修和法规认证
- 支持所有系统和外围设备的服务协议
- 由我们专业的全球专家团队提供应用培训和咨询
- 服务计划包括远程顾问，有助于优化仪器利用率并最大程度提高分析效率

**Three powerful features, one essential goal:
maximizing your lab's productivity.**

1. Assist: Focus is key.

This direct link to Agilent lets you bypass call center queues and automatically upload instruments the moment you ask for support. So you can focus your conversation on the solution... not the problem.



2. Report: Knowledge is power.

This reporting feature helps you proactively optimize your lab's productivity while eliminating the time-consuming tasks associated with inventory tracking and management. With Remote Advisor, you'll have access to inventory lists and reports that detail instrument configuration, availability, and use, as well as real-time maintenance and qualification needs. You can request this information on-demand, or set up subscriptions, so you'll always be in the know about your instrument operations.



3. Alert: Time is money.

Our Alert feature will send you a real-time SMS-text or email message when your analyses stop suddenly, when maintenance thresholds are reached, or when your system shuts down unexpectedly. So you can minimize disruptive – and costly – downtime.

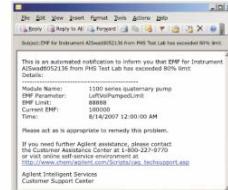


图 13. 安捷伦远程顾问支持助手可帮助您最大程度缩短停机时间并提高效率



图 14. 安捷伦 ICP-MS 系统提供现场培训光盘，其中包括说明、演示文档和 20 多个视频教程指南，涵盖 ICP-MS MassHunter 的常用工作流程。这些教程为进修用户或新用户培训提供了一种简单一致的方法

ICP-MS MassHunter 软件附带可延长的 1 年软件维护协议 (SMA)，在保修期内提供不限次数的电话支持、免费更新和升级。

安捷伦服务承诺提供了业界最安全的服务保障。在安捷伦服务协议范围之内，如果您购买的仪器需要服务，我们将保证维修，如无法修复可免费更换。其他制造商或服务供应商均没有提供这样的承诺，如此尽心尽力地确保您的实验室以巅峰效能运转。

参考文献

1. USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), Mar-April 2016
2. USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38-NF 33, Second Supplement
3. ICH Guideline Q3D on Elemental Impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, July 2016
4. 安捷伦出版号：5991-7674CHCN，使用 USP/ICH 方法和 ICP-MS 测定药物成分中的元素杂质，2017
5. 参照 USP 通则章节 <232>/<233> 草案验证 Agilent 7700x/7800 ICP-MS 在测定药物成分元素杂质中的应用，2015

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

www.agilent.com/chem/pharma

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, 2017
2017年5月26日, 中国出版
出版号: 5991-8149CHCN

