

ICP – Mass Spectrometry

作者:

Ewa Pruszkowski, Ph.D.

PerkinElmer, Inc.
Shelton, CT

美国药典对每日可能摄入的有毒元素的总量有何新要求?

介绍

2012年, 美国药典计划用两个新的章节替换掉原有的<231>的章节, 新的章节概述了用ICP-OES和ICP-MS检测药品中一系列杂质元素的方法。

新的要求已经被概述进常规章节<232>、<233>、<2232>¹⁻³中, 这一系列经过修订的版本最终将于2018年开始实施。<232>、<2232>章节详细说明了按照行政管理单位要求所制定的检测元素列表以及每种元素每日允许的最大暴露量。因为可以得到方法的详细摘要⁴, 所以这里只做一个简单的介绍。

表1显示了人类各种接触污染物的给药途径以及各途径所接触的药物种类。每种元素的最大允许暴露量根据给药方式不同, 行政管理部门的规定有差异, 对于50KG体重的成年人, 各种给药方式、不同元素的最大允许暴露量如表2所示。表2中的元素被分为两种类别: 一类是所有药品中的必测元素 (As、Pb、Cd、Hg), 另一类为在制造过程中添加/使用的元素或由原材料带入的元素。许多发表的文章和论文已经按照美国药典规定的方法4根据限值要求测定了单个药品或营养品中的数据。但是, 人类通常每天会搭配摄入几种药品或营养品, 所以需要考虑每天所摄入的全部药品和营养品中的每种元素总和低于所对应的总的最大允许暴露量。

本次实验着眼于美国药典<232>/<2232>所规定的个人每日可能搭配摄入的口服药和营养品中所有污染物的总和。

Table 1. Routes of Pharmaceutical Administration and Examples.

Route of Administration	Examples
Oral	Solids, Liquids
Parenteral	Injections, Implants, Ophthalmic
Topical, Dermal	Creams
Mucosal	Nasal, Urethral
Inhalation	Aerosols, Inhalers, Gases

Table 2. Permissible Daily Exposure (PDE) Limits Defined in USP <232>/<2232>.

Element	Oral Daily Dose PDE (µg/day)	Parenteral Daily Dose PDE (µg/day)	Inhalation Daily Dose (µg/day)
Cadmium (Cd)	5	2	2
Lead (Pb)	5	5	5
Arsenic (As)*	15	15	2
Mercury (Hg)*	30	3	1
Iridium (Ir)	100	10	1
Osmium (Os)	100	10	1
Palladium (Pd)	100	10	1
Platinum (Pt)	100	10	1
Rhodium (Rh)	100	10	1
Ruthenium (Ru)	100	1100	3
Chromium (Cr)	11000	1100	3
Molybdenum (Mo)	3000	1500	10
Nickel (Ni)	200	20	5
Vanadium (V)	100	10	1
Copper (Cu)	3000	300	30

* = inorganic forms

实验

样品和样品前处理

表3显示了本次实验所要分析的个人可能搭配着摄入的口服药和营养品。所有样品利用Perkinelmer公司Titan 微波消解炉进行消解, 它具有75mLPTFE材质的微波消解罐。本次研

究所对应的药片或药丸的质量从0.12g至5.6g不等。在微波消解罐中, 每个样品称取0.25g左右, 加入5mL70%的硝酸, 1mL35%的盐酸和2mL30%的过氧化氢 (质量超过0.25g的药品需要压碎后取0.25g进行消解)。样品按照表4中所设定的程序进行消解。消解完成后, 用超纯水将样品定容至50mL。无论是标样、空白和样品, 均需添加一定量的Au溶液, 使最终Au的浓度为200ppb, 用来络合稳定Hg元素。

仪器设置

所有测试在Perkinelmer NexION350型仪器上利用动能甄别模式完成, 使用标配的进样系统和条件; 测定元素及对应的质量数如表5所示 (<232>不要求测试口服药中的铬元素)。虽然大部分元素在测试过程中不存在多原子离子干扰, 但使用动能甄别模式能进行快速检测 (每80秒钟测定一个样品), 并且可以消除意外的质谱干扰。

Table 3. Samples Analyzed.

Oral Medications	High blood pressure
	Thyroid function
	Heart function (baby aspirin)
	Indigestion
Inhalation	Fish oil capsules
	Krill oil capsules
	Calcium + fiber, chewable
	Calcium, gummy
	Multi-vitamin, gummy
	Plant extract (cholesterol)

Table 4. Titan Digestion Program.

Step	Target Temp (°C)	Pressure Max (bar)	Ramp Time (min)	Hold Time (min)	Power (%)
1	150	30	5	5	60
2	200	30	5	20	90
3	50	30	1	10	0

Table 5. NexION 350 ICP-MS Measured Isotopes.

Element	Mass
Arsenic (As)	75
Cadmium (cd)	111
Copper (Cu)	63
Iridium (Ir)	193
Lead (Pb)	208
Mercury (Hg)	202

结果和讨论

美国药典规定了体重为50kg的成人所允许摄入的最大暴露量。检测过程中允许的溶液最大限值定义为“J”：

$$J = \frac{PDE}{\text{Maximum Daily Dose} \times \text{Dilution Factor}}$$

PDE=每日最大允许暴露量；

Dilution Factor=样品检测过程中总的稀释倍数

更多关于J的详细解释可在别处查询^{1,2,4}。对于本次实验，按照每日最大摄入10g药品和200倍总的稀释倍数计算出J对应的值。

将试剂空白的五倍标准偏差定义为方法检出限 (MDL)。表6显示了每种元素的方法检出限，以及检测溶液中对应的J值。J值按照每日最多搭配摄入10g药品与营养品的总质量和200倍总的稀释倍数换算得出。

表7和表8显示了部分药品和营养品中各自的检测结果。表9显示了所有药物按照最大口服摄入量所对应的检测值与限定值的比对。通过比对可以看出，在分析的十一种药品和营养品中，除了As和Mo轻微超出口服摄入的最大允许暴露量外，其余元素均低于这一限值。通过表7和表8可以看出，As主要来源于Ca补充剂，而Mo则来源于添加的复合维生素中。

Table 6. J Values and MDLs.

Element	J Value (µg/L in Solution)	MDL (µg/L in Solution)
Cd	2.5	0.005
Pb	2.5	0.002
As	7.5	0.038
Hg	15	0.003
Ir	50	0.001
Os	50	0.029
Pd	50	0.002
Pt	50	0.001
Rh	50	0.001
Ru	50	0.001
Mo	1500	0.019
Ni	100	0.006
V	50	0.011
Cu	1500	0.052

Table 7. Contaminants in Oral Medications (all units in µg/day).

Element	Blood Pressure	Thyroid	Baby Aspirin	Indigestion
Cd	0.14	0.01	ND	ND
Pb	0.24	0.07	0.41	0.03
As	1.95	0.32	0.17	0.07
Hg	ND	0.01	ND	ND
Ir	0.04	0.94	0.11	ND
Os	ND	ND	ND	ND
Pd	0.01	ND	ND	ND
Pt	0.01	ND	ND	ND
Rh	ND	0.04	0.01	ND
Ru	0.01	ND	0.01	ND
Mo	13.9	0.07	0.02	0.02
Ni	3.46	0.31	0.71	0.22
V	6.50	0.64	1.34	0.49
Cu	0.05	0.20	0.04	0.03

Table 8. Contaminants in Oral Medications (all units in µg/day).

Element	Fish Oil Caplets	Krill Oil Caplets	Ca + Fiber Chewables	Ca Gummy	Multi-vitamin Gummy	Fiber Gummy	Cholesterol Homeopathic
Cd	ND	ND	3.55	0.61	0.10	0.02	ND
Pb	0.06	0.09	0.37	1.28	0.11	0.11	0.08
As	0.29	1.77	4.32	4.85	0.24	0.77	0.71
Hg	0.01	0.01	ND	ND	ND	ND	ND
Ir	0.07	0.04	ND	ND	ND	ND	0.18
Os	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pd	0.02	0.01	0.01	0.09	0.09	0.16	ND
Pt	0.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Rh	0.01	0.01	ND	ND	ND	ND	0.01
Ru	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Mo	0.04	0.01	0.16	6.10	167	0.53	0.71
Ni	0.30	0.36	19.3	3.29	0.95	1.03	2.67
V	0.30	0.36	10.8	13.8	1.00	1.60	0.38
Cu	0.47	0.81	2.24	6.86	0.88	7.59	0.38

Table 9. Sum of Medications and Supplements (all units in µg/day).

Element	Oral Daily Dose	Sum of Supplements and Medications
Cd	5	4.43
Pb	5	2.85
As	15	15.5
Hg	30	0.03
Ir	100	1.38
Os	100	ND
Pd	100	0.39
Pt	100	0.02
Rh	100	0.08
Ru	100	0.02
Mo	3000	189
Ni	200	32.6
V	100	37.2
Cu	3000	19.6

所用消耗品

Component	Description	Part Number
Sample Uptake Tubing	0.38 mmd id (green/orange), PVC, flared, 2-stop	N0777042
Drain Tubing	1.30 mm id (gray/gray), Santoprene, 2-stop	N0777444
Internal Standard Addition Tee	Tee for on-line addition of internal standard	N0777295
Internal Standards Uptake Tubing	0.25 mm id (red/orange), PVC, flared, 2-stop	N0773111
USP Oral Element Impurities (Big 4)	Cd (25 mg/kg), Hg (15 mg/kg), Pb (5 mg/kg), As (1.5 mg/kg); 125 mL	N9304150
USP Precious Metal Impurities B (with Os)	Ir, Pd, Pt, Rh, Ru, Os (100 mg/kg); 125 mL	N9304151
USP Oral/Parenteral Elemental Impurities C	Cu (1000 mg/kg), Ni (500 mg/kg), Mo, V (100 mg/kg)	N9304153
Pure-Grade Au Standard	1000 mg/L	N9303728 (125 mL)
Autosampler Tubes	Conical, metal-free, sterile	N0776118 (15 mL) N0776116 (50 mL)

结论

当按照美国药典<232>/<2232> 的强制规定测定元素时, 单个元素每日最大允许暴露量的限值有必要将个人每天摄入的所有药品和营养品该元素的总和加到一起计算。各种类型的药品和营养品可以通过Titan微波消解炉处理后利用NexION350型ICP-MS 的动能甄别模式进行检测。结果显示, 除Mo是人为添加进复合维生素中的外, 其余所有样品中的各元素总值均低于每日最大允许暴露量。本次实验证明利用单一的动能甄别模式按照USP要求测定污染物是一种简单可靠的技术手段。

参考文献

1. General Chapter <232> *Elemental Impurities – Limits*: Apr. 2015.
2. General Chapter <233> *Elemental Impurities – Procedures*: Apr. 2015.
3. General Chapter USP <2232> *Elemental Contamination in Dietary Supplement*: March 2012.
4. "Implementation of USP New Chapters <232> and <233> of Elemental Impurities in Pharmaceutical Products", PerkinElmer Inc., 2013.

珀金埃尔默企业管理(上海)有限公司
地址: 上海 张江高科技园区 张衡路1670号
邮编: 201203
电话: 021-60645888
传真: 021-60645999
www.perkinelmer.com.cn



要获取全球办事处的完整列表, 请访问<http://www.perkinelmer.com.cn/AboutUs/ContactUs/ContactUs>

版权所有 ©2014, PerkinElmer, Inc. 保留所有权利。PerkinElmer® 是PerkinElmer, Inc. 的注册商标。其它所有商标均为其各自持有者或所有者的财产。