



PerkinElmer应对药典 杂质元素检测新需求

满足美国药典232/233重金属检测要求

PerkinElmer应对USP 232/233的解决方案





PerkinElmer 应用于药品 检测的仪器家族

药物 研发



IR Imaging 固体制剂均匀
度分析；病理组织分析



LC/MS/MS 药物分子结构确证
低含量定性定量分析

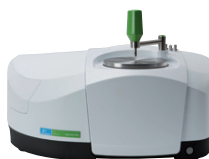


DSC 药物热力学分析
晶型分析

药物质量 控制



UV/VIS 药品有效
成份含量测定



MIR 制剂&原料药鉴别
药物晶型,
异构体限度检查测量



LS 分子荧光定性
定量分析



AA 杂质元素测定



ICP-MS 痕量杂质
元素测定



ICP 药品杂质元素
快速测定



LC 有效成分，有机
杂质定性，定量分析



GC 挥发性成分
及农药残留分析



HS (顶空) 残留
溶剂分析

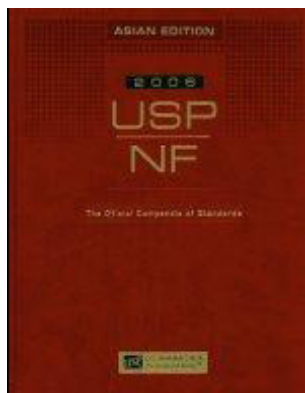
PerkinElmer应对 USP 232/233 的解决方案

目 录

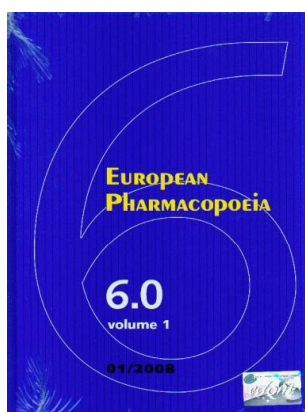
美国药典USP 232/233背景	4-6
PerkinElmer 提供方案满足美国药典USP 232/233的要求	7
选择ICP-OES或者ICP-MS	8
PerkinElmer 样品处理设备推荐	9
■ Titan MPS™ Microwave 密闭微波消解系统	
■ prepFAST在线自动稀释系统	
PerkinElmer ICP-OES 简介	10
PerkinElmer ICP-MS 简介	11
PerkinElmer 标准溶液和试剂推荐	12
PerkinElmer USP 232/233法规符合性	13-14
■ 21 CFR Part 11	
■ 标准操作规程(SOP)	
■ 系统确认Validation	
■ IQ/OQ认证	
应用案例	15-20
■ ICP-OES 应用案例	
■ ICP-MS 应用案例	

美国药典

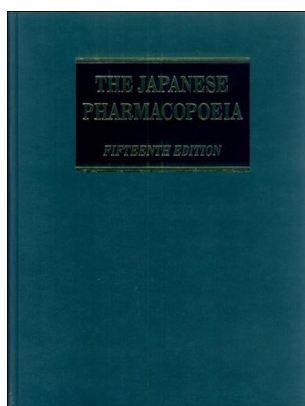
USP 232/233背景



USP 美国药典



EP 欧洲药典



JP 日本药典

杂质元素检测的重要性

药品安全是重大的民生和公共安全问题，事关人民群众身体健康和社会和谐稳定，因此国家在2012伊始第一次发布了《国家药品安全“十二五”规划》，对包括化学药，原料药，中成药在内的各种药品提出了更高质量标准和检测需求。国家希望我们化学药和生物制品的生产质控及检测能力在十二五末能够达到国际先进水平符合国际标准，而我们的中药质控标准可以主导国际标准的制定。相信这些期许必将对我国药品检测监管单位和制药企业质控部门提出更高的要求。

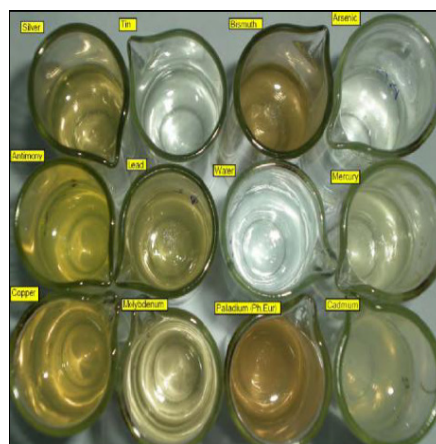
杂质元素的限度检测对于药物安全至关重要，已经证明这些杂质元素是引起人体癌症，神经系统等疾病的诱因。

制药工业中可能引入杂质元素的途径

- 原料药生产过程中使用的金属催化剂
- 动植物原材料（植物提取液 动物蛋白 rDNA 等）
- 辅料（稳定剂，增溶剂，风味剂，色素等）
- 药品包装与药品之间杂质元素迁移
- 制药生产设备

美国药典USP在2008年9月份的药典论坛34期第5卷（PF34(5)）提出对重金属检测进行修改，并于PF36(1)中提议增加三项重金属检测的通则。目前美国，日本和欧盟三方药典机构正通过协调审议这三个新的检测通则，作为未来新版ICH Q3D。USP已于2012年5月份正式将<232>与<233>收录进USP 35-NF 30第二增补版，随后不断推迟生效日期，最终于2018年1月1日正式实施。

USP<231>法案：1905年提出距今超过100 年的历史，一种近似于半定量的药品重金属总量测试方法，样品与二价硫离子形成重金属硫化物通过与标准铅溶液形成的硫化物进行颜色比对完成测试，如右图所示



美国药典USP 杂质元素检测 <232> <233> 简介

USP <231> 重金属检测方法的弊端：

- > 需要大量供试样品（2g 左右）
- > 半定量性质的重金属总量检测，不能检测特定元素含量
- > 重现性差
- > 非专属性检测方法（检测元素数量有限 Pb, Hg, Bi, As, Sb, Sn, Cd, Ag, Cu, Mo）
- > 对于非直接水溶，酸溶样品，在样品炽灼灰化过程中，造成元素损失
- > 由人来视觉判断重金属硫化物的颜色，主观因素大



USP <232> 杂质元素限定

明确要求对药物制剂，原料药及辅料中的15种杂质元素进行测定，并按照给药方式，药物剂型的不同进行分别限定



USP <233> 杂质元素测试方法

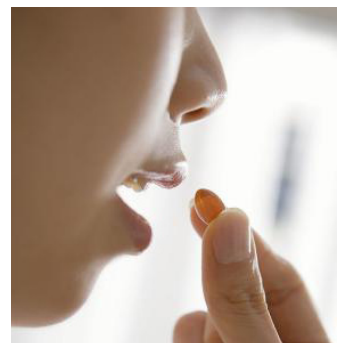
明确要求使用ICP-OES（电感耦合等离子体发射光谱）或ICP-MS（电感耦合等离子体质谱）对限定元素进行测定

USP <232>

膳食补充剂中的污染元素（Pb, Cd, Hg, As）限定

USP <232> 药品中杂质元素限定

元素杂质的毒性与其暴露程度（生物利用度）有关。每个感兴趣的元素杂质的暴露程度由三种给药途径决定：口服，注射，吸入。这些限值是基于慢性暴露实验得到的数据而得出的。其他两个给药途径，粘膜和外用，对于本标准的目的而言，被认为与口服相同，



制剂的元素杂质 (USP 232/233的2013年12月27日版本)

元素	每日口服用药允许暴露量 PDE (µg/day)	每日注射用药允许暴露量 PDE (µg/day)	每日呼吸用药允许暴露量 PDE (µg/day)	大体积注射各组分限值 (µg/g)
镉 Cd	5.0	2.5	3.4	0.25
铅 Pb	5.0	5.0	5.0	0.5
无机砷 As	15	15	1.9	1.5
无机汞 Hg	15	1.5	1.2	0.15
铱 Ir	100	10	1.5	1.0
锇 Os	100	10	1.5	1.0
钯 Pd	100	10	1.0	1.0
铂 Pt	100	10	1.5	1.0
铑 Rh	100	10	1.5	1.0
钌 Ru	100	10	1.5	1.0
铬 Cr	*	*	2.9	*
钼 Mo	180	90	7.6	9.0
镍 Ni	600	60	6.0	6.0
钒 V	120	12	1.2	1.2
铜 Cu	1300	130	13	13

本表列举15种杂质元素在不同的药物制剂中，对于50公斤的成年人允许的每日暴露剂量限定标准（LVP每日剂量超过100ml的非肠道接触制剂，这时制剂中元素杂质的含量必须通过对制剂生产时使用的每一个组分进行控制）

*表示元素在该剂型状态下不做安全方面考虑

对于常规药物制剂，元素限定标准为：药物剂型中元素每日允许暴露量/剂型每日最大剂量

特别说明

- 杂质元素的定义为：由于自然因素，故意添加或随机引入的催化剂和环境污染元素
- 四大元素：Pb, Cd, As, Hg四种元素为必测元素
- 当Hg, As浓度超过限度标准时，需要进行元素形态分析
- 非肠道给药方式的药物剂量在10ml与100ml之间时，需要按照Summation Option进行限量标准计算，即对组成该剂型的原辅料分别进行测试求总量

原料药和辅料中元素浓度限值

元素	每日最大剂量≤10g/天的口服 药产品的浓度限值 (µg/g)	每日最大剂量≤10g/天的注射 药物产品的浓度限值 (µg/g)	每日最大剂量≤10g/天的呼吸 药物产品的浓度限值 (µg/g)
镉 Cd	0.5	0.25	0.34
铅 Pb	0.5	0.5	0.5
无机砷 As	1.5	1.5	0.19
无机汞 Hg	1.5	0.15	0.12
铱 Ir	10	1.0	0.15
锇 Os	10	1.0	0.15
钯 Pd	10	1.0	0.1
铂 Pt	10	1.0	0.15
铑 Rh	10	1.0	0.15
钌 Ru	10	1.0	0.15
铬 Cr	*	*	0.29
钼 Mo	18	9	0.76
镍 Ni	60	6	0.6
钒 V	12	1.2	0.12
铜 Cu	130	13	1.3

PerkinElmer提供方案 满足美国药典 USP 232/233的要求

类型	法规要求	PerkinElmer 提供的方案包括
仪器	样品前处理设备	 Titan MPS Microwave 密闭微波消解系统
	溶液处理系统	 prepFAST在线自动 稀释系统
	检测仪器	 Avio 系列 ICP-OES  NexION® 系列 ICP-MS
软件	仪器操作软件	Enhanced Security™ software
试剂	标准溶液	各种溶液试剂标准及货号
法规符合性	符合21CFR Part 11	Enhanced Security™ software符合性介绍
	建立标准操作规程文件SOP和系统验证Validation	NexION标准操作规程文件SOP范例、Validation 文件范例、PerkinElmer应用案例
	认证包括IQ/OQ认证	相关仪器IQ/OQ认证服务

选择ICP-OES 或者ICP-MS

PerkinElmer的NexION系列ICP-MS能完全符合USP 232/233的要求。

但由于ICP-MS要贵于Avio 系列 ICP-OES，且Avio 系列 ICP-OES也能部分的满足USP 232/233的规定，所以该如何来选择ICP-OES或者ICP-MS？

以下是选择的几个依据：

根据检出限进行选择

根据美国药典USP 232/233，杂质元素检测时，标准系列的溶液包括浓度为0.5J、2J和空白溶液三个点，其中J在USP 232/233中定义为：

$$J = \frac{\text{每日允许暴露量PDE}}{(\text{每日最大剂量} * \text{稀释倍数})}$$

其中0.5J的浓度必须要得到准确的回收，这就意味着所需要的仪器方法的检出限（用ICP-OES能检出的最低浓度）至少低于0.5J的10倍。

由于ICP-OES的检出限比较高，因此选择时，应考虑相关药品的每日最大剂量和稀释倍数。

当药物的每日剂量小于1g/day，稀释倍数默认为100倍，按照如下的表格计算：

当仪器方法需要的检出限大于ICP-OES的检出限时，则ICP-OES适用于该用品。

目前认为当检测药物的每日剂量小于1g/day，采用ICP-OES可以基本满足USP 232/233的要求。

确定具体药物是否适用，可以根据其用药途径、每日剂量、稀释倍数来计算需要的检出限和ICP-OES检出限来进行对比来得出结论。

根据样品量来选择

尽管有些药品的每日剂量很小，但由于许多新药中使用越来越珍贵的原料药，可能只包含非常少的量，需要对这些毫克级样品进行大比例稀释制备，意味着使用检测限尽可能低的仪器非常重要，因此还是要需要选择 ICP- MS。

根据药品中砷汞含量情况

美国药典规定As 的 PDE 是指无机 As，如果药品企业的药品经常出现总As过量情况，必须对不同 As 形态进行分离和定量的方法对样品进行重新分析。因为无机 As 比常见的有机形式（如砷甜菜碱）毒性大得多，因此需要进行形态分析，而形态分析采用的是LC-ICP/MS。

根据企业药品生产种类

如果药品生产企业生产的药品种类很多，包含口服、注射、呼吸等药物剂型，也包括原料药、辅料等，那建议企业购置NexION® 系列 ICP-MS以满足药典要求。

元素	口服每日允许暴露量 PDE (µg/day)	在每日剂量1g/day和稀释倍数为100条件下J值 (µg/L) ppb J=PDE*1000/1/100	0.5J可以准确回收时，仪器方法需要的检出限 (µg/L) 检出限=0.5J/10	ICP-OES 检出限 (µg/L)
镉 Cd	5.0	50	2.5	0.1
铅 Pb	5.0	50	2.5	1
无机砷 As	15	150	7.5	1
无机汞 Hg	15	150	7.5	1
铱 Ir	100	1000	50	1
钪 Os	100	1000	50	6
钯 Pd	100	1000	50	2
铂 Pt	100	1000	50	1
铑 Rh	100	1000	50	5
钌 Ru	100	1000	50	1
铬 Cr	*			0.2
钼 Mo	180	1800	90	0.5
镍 Ni	600	6000	300	0.5
钒 V	120	1200	60	0.5
铜 Cu	1300	13000	650	0.4

PerkinElmer样品处理设备推荐

USP 232/233对样品的前处理

- 可以溶解于水中的样品，直接水溶处理（例如高盐成份的原料药等）
- 可以溶解于有机相中的样品，直接使用有机相溶解（挑选合适的溶剂对原料药或辅料进行溶解）
- 鉴于药物类型广泛且基体复杂多变，通常要确保药物样品完全消解，可使用微波消解，USP<233>针对固体样品给出的首选消解技术是密闭容器微波消解

■ PerkinElmer Titan 密闭微波消解仪器

PerkinElmer Titan 密闭微波消解仪器优点：

用酸量少：密闭微波消解的优点酸用量少，引入空白少。

避免元素损失：密闭容器还避免了挥发性元素（如Hg）的损失问题。

重复性好：压力反应监控系统可确保得到重复性最好的结果。

操作简便：彩色触屏控制器能够简化编程、数据存储和反应控制的流程。

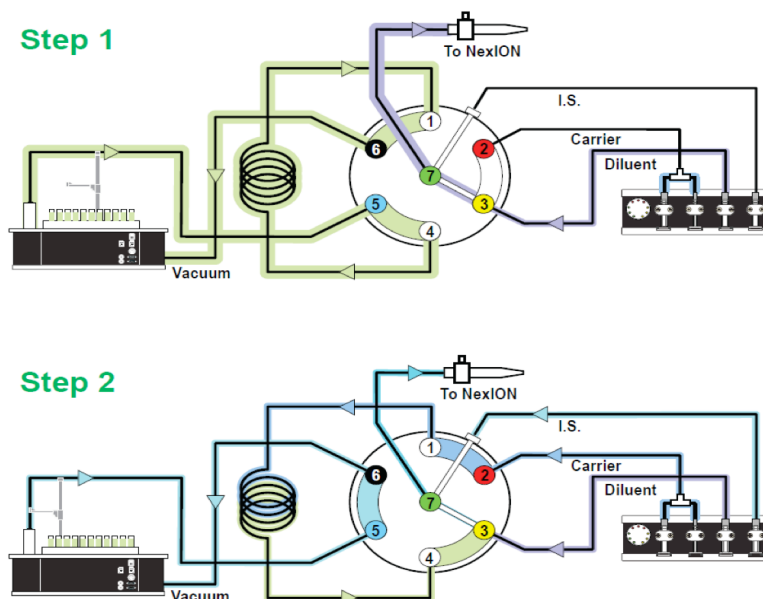
环境安全：一体化的气体收集系统能够有效保持柱箱内室的通风性，从而使其免受气体或酸性蒸汽的侵蚀。



■ prepFAST在线自动稀释系统

特点：

单个多元素标样的自动稀释校正;无缝对接PerkinElmer的ICP-OES 和ICP-MS;
在低浓度区域，降低空白改善线性；减少人工劳动和人工误差；



PerkinElmer ICP-OES 简介

■ 平板等离子体技术

- 更坚实稳定的等离子炬
- 最低的氩气消耗
- 免维护
- 免冷却

■ 垂直炬管

- 对任何样品类型都可达到最佳性能—100%的基体耐受力
- 调整方便快捷
- 拆装后可快速方便复位
- 无需工具，易维护

■ 双向观测

- 最佳的轴向和径向等离子炬观测
- 通过优化径向观测高度可轻松消除易电离元素干扰
- 任意波长均可实现一次进样高、低浓度同时测定

■ 等离子炬尾焰切除系统

- 无需氩气消除尾焰干扰
- 免维护设计（没有需要清洗的锥或提取装置）

■ 彩色等离子炬相机

- 简化方法开发
- 远程诊断功能实现超长的正常工作时间
- 测定过程中实时掌握等离子炬、中心喷射管和炬管状态

■ 全能数据采集（UDA）

- 全波长、全时的同时检测能力
- 无需特殊分析模式
- 更少的样品重复运行
- 完全免除时间和存储负担

■ 4通道、12辊蠕动泵

- 更优的进样适应性
- 更优的稳定性
- 更好的精密度

■ 占地面积小

-76 × 84 × 87 cm（宽 × 深 × 高）



PerkinElmer ICP-MS 简介



■ 自激式射频等离子体发生器

提供更好的基体耐受性

- 具有分析最复杂基体或溶剂的样品的能力
- 创新的无需冷却，无需维护的LumiCoil工作线圈技术

■ 通用池技术

让您可以选择最佳的干扰消除技术和获得最好的检出限

- 三种不同操作模式（标准，碰撞和反应）和三路碰撞反应气通道极大丰富您的分析手段，有效减少重复分析

■ 三锥接口（TCI）

让您的ICP-MS系统几乎无需维护和清洗

- 提供业界最强的离子聚焦，消除样品在质谱内部组件的沉积

■ 全彩等离子体观测窗

您可以无需打开仪器就能直观观察仪器状态

- 快速监测仪器样品锥、炬管和工作线圈
- 优化等离子体采样深度和简化有机样品分析

■ 四极杆离子偏转器（QID）

最大化仪器运行效率

- 完全去除未电离成分，免除了全部对于ICP-MS内部碰撞/反应池的清洗和维护需要

■ 双模同时检测器

提供业界最快的瞬时采集速率

- 高达100,000数据点每秒，至少10倍于同类产品
- 出众的使用寿命和单颗粒ICP-MS分析能力

■ 身躯小巧

节约宝贵的实验台空间

- 紧凑设计，尺寸仅为81 x 69 x 75厘米（宽x深x高）

更多外围设备，扩大分析性能

从微波消解仪到石墨消解仪，从各类自动进样器到一系列消耗品（包括样品锥、炬管、雾化器和标准溶液），我们提供您全套的外围设备。



PerkinElmer标准溶液 和试剂推荐

去离子水：18 M Ω .cm或满足ASTM (D1193-91) 标准

高纯度硝酸：推荐 (VWR P/N: CA 87003-226 或相当)

高纯度盐酸：推荐 (VWR P/N: CA 87003-216 或相当)

序号	PerkinElmer 货号	描述	具体	基质	体积
1.	N8145051	NexION Setup Solution	1 μ g/L: Be, Ce, Fe, In, Li, Mg, Pb, U	1% HNO ₃	500 mL
2.	N8145052	NexION KED Setup Solution	10 μ g/L: Co, Ce	1% HCl	250 mL
3.	N8145059	NexION Dual Detector Solution	200 μ g/L each of Al, Sb, As, Ba, Be, Cd, Cr, Co, Cu, Ge, In, Pb, Li, Mg, Mn, Mo, K, Na, Ni, Sc, Rh, Tb, Th, Tl, V, Zn, U	1% HNO ₃	100 mL
4.	N9304150	USP Oral Elemental Impurities A (Big 4)	25 mg/kg Cd, 15 mg/kg Hg, 5 mg/kg Pb, 1.5 mg/kg As	5% HNO ₃	125 mL
5.	N9304151	USP Precious Metal Impurities B (with Os)	100 mg/kg Ir, Pd, Pt, Rh, Ru, Os	15% HCl	125 mL
6.	N9304152	USP Precious Metals Impurities B	100 mg/kg Ir, Pd, Pt, Rh, Ru	15% HCl	125 mL
7.	N9304153	USP Oral /Parenteral Elemental Impurities C	1000 mg/kg Cu, 500 mg/kg Ni, 100 mg/kg Mo, V	5% HNO ₃	125 mL
8.	N9304154	USP Parenteral Elemental Impurities D (Big 4)	5 mg/kg Pb, 2.5 mg/kg Cd, 1.5 mg/kg As, Hg	5% HNO ₃	125 mL
9.	N8145322	USP Dietary Supplement Metal Impurities	15 mg/kg As, 5 mg/kg Pb, 2.5 mg/kg Cd, 1.5 mg/kg Hg	5% HNO ₃	125 mL
10.	N8145323	USP Inhalation Metal Impurities A	1.5 mg/kg As, Cd, Hg, 5 mg/kg Pb,	5% HNO ₃	125 mL
11.	N8145324	USP Inhalation Metal Impurities B	250 mg/kg Mo, 70 mg/kg Cu, 30 mg/kg V, 25 mg/kg Cr, 1.5 mg/kg Ni	5% HNO ₃	125 mL
12.	N9304155	ICH Oral Elemental Impurities A (Big 4)	25 mg/kg Cd, 15 mg/kg Hg, 5 mg/kg Pb, 1.5 mg/kg As	5% HNO ₃	125 mL

想要了解更多USP相关标准溶液和试剂请联系珀金埃尔默当地销售人员。

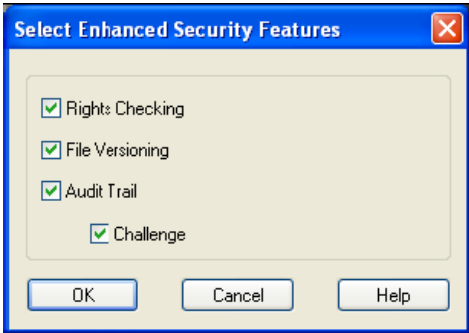
法规符合性

■ 21 CFR Part 11

21 CFR Part 11在1997年8月20日颁布实施，适用于FDA监管工作中的电子记录以及在其上的电子签名，基本准则则是这些电子记录和电子签名是可信的和可靠的，在这种情况下电子签名等同于手写签名。

为符合21 CFR Part 11的要求，分析仪器软件需要确保系统的安全、确保电子记录的完整性、数据的可追溯性。

PerkinElmer的Enhanced Security software在可配置安装的情况下，会出Select Enhanced Security Features对话框



21 CFR Part 11的要求	PerkinElmer Enhanced Security software
确保系统的安全	选择Rights Checking，权限检查功能。使用者只能根据自己所在的组别执行特定的权限。通过密码保护，账户设置等来限制用户访问
确保电子记录的完整性	选择File Versioning，档案备份功能。关键操作文件的旧的版本会保存到数据库，这样可以不被新的文件所覆盖
数据的可追溯性	选择Audit Trail，审计追踪功能。使用者绝大多数对于软件的操作行为都被保存，管理者的操作也会被记录在日志里

Table of Contents

1.0

PURPOSE/SCOPE

2

2.0

SUMMARY

2

3.0

REFERENCES

2

4.0

TERMS AND ACRONYMS

2

5.0

RESPONSIBILITIES

3

6.0

GENERAL

3

7.0

SUPPLIES

4

8.0

REAGENTS AND STANDARDS

5

9.0

STANDARD PREPARATION

6

10.0

SAMPLE ANALYSIS

8

10.0

SAMPLE ANALYSIS

8

START SOFTWARE

9

CREATE METHOD

10

SYSTEM CHECK

10

PLASMA IGNITION

11

DAILY PERFORMANCE OPTIMIZATION AND CHECK

11

WEEKLY OPTIMIZATION

12

MONTHLY OPTIMIZATION

13

BATCH ANALYSIS

14

EXPORT DATA

17

11.0

SYSTEM MAINTENANCE

18

TORCH, INJECTOR, AND SPRAY CHAMBER MAINTENANCE

18

INTERFACE CONE MAINTENANCE

18

NEBULIZER MAINTENANCE

19

INSTRUMENT AIR FILTER MAINTENANCE

19

CHILLER/RECIRCULATOR AIR FILTER MAINTENANCE

20

12.0

TROUBLESHOOTING

21

POOR PRECISION (HIGH RSDs)

21

PLASMA DOES NOT IGNITE

22

LOW SENSITIVITY

22

HIGH OXIDES

23

HIGH BACKGROUND AT MASS 220

24

RESULTS TOO HIGH

24

RESULTS TOO LOW

24

MEMORY EFFECTS

24

CANNOT GET SUGGESTED DETECTION LIMITS

24

AUTOLENS PROFILES ARE SHIFTING

25

■ 标准操作规程(SOP)

这是PerkinElmer制定的关于NexION ICP-MS在USP 232/233中的标准操作规范（SOP），主要包括仪器、附件、试剂、样品前处理、样品分析流程、优化检查、系统维护、故障解决等。

■ 系统确认Validation

这是PerkinElmer制定关于系统确认Validation的文件，包含免责声明、药物详细信息、方法验证计划、结果、验证总结报告、附件等。

TABLE OF CONTENTS	
	Page No.
DISCLAIMER	2
1.0 Drug Identification	4
2.0 Method Validation Plan	4
3.0 Results	6
3.0 Validation Summary Report	15
4.0 Attachments	16

其中系统确认包含以下五个：

校正：选择0.5J、2.0J标准溶液和空白溶液进行校正

漂移：样品分析前后，测定浓度为2J的标准溶液，两者之间的漂移不得超过20%

重复性：对6个独立制备的样品（加标1J左右）进行测定，标准偏差小于20%

耐用性：对相同的样品，在不同的时间，不同的仪器和不同的操作人员条件下进行分析

准确性：样品前处理前，加标浓度在（0.5J-1.5J）范围内的3个样品平均值的加标回收率

■ IQ/OQ认证

因为在制药领域，一致的可重复的药品质量是最重要的，根据FDA和GMP规范药品制造商必须确保生产过程中所有鉴定的方面都是可控的，测量分析设备如ICP-OES和ICP-MS只有成功地通过各种认证步骤后才可以使用的。

IQ/OQ认证通常由以下方面组成：

- 安装确认IQ.
- 运行确认OQ.

PerkinElmer为您提供相应仪器的IQ/OQ认证服务。

应用案例

■ PerkinElmer Optima 8300 ICP-OES分析抗过敏药中的杂质元素

因为口服抗过敏药的剂量很小，通常最大的剂量为1-2片/天，单片重量在0.1-0.3g左右，可以通过ICP-OES来进行检测。

实验操作流程

前处理方法：取0.3g左右的抗过敏药，放入消解罐，加入5mL浓硝酸和2mL 30% H₂O₂以及实验要求的标样，消解罐无盖在通风橱预消解10分钟，而后放入Titan密闭微波消解仪器按照程序消解。消解完成后，用去离子水定容至30mL.内标在消解完成后加入。

微波消解参数

步骤	温度 (°C)	压力 (bar)	升温 (min)	保持 (min)	功率(%)
1	140	30	5	10	70
2	190	30	5	20	90
3	50	30	1	10	0

Optima 8300 仪器参数

雾化器	玻璃同心雾化器
雾化室	玻璃旋流雾室
样品吸取速率	1.5 mL/min
雾化气流速	0.55 L/min
等离子体流速	10 L/min
辅助气流速	0.2 L/min
射频功率	1500 W
等离子体观测模式	轴向

测定元素和测定波长

Element	Wavelength(nm)
Cd	226.502
Pb	220.353
As	188.979
Hg	194.168
Ir	224.268
Pd	340.458
Pt	265.945
Rh	343.489
Ru	240.272
Mo	202.031
Ni	221.648
V	290.880
Cu	327.393

结果和讨论

J值

元素	抗过敏药(μg/L)
Cadmium	170
Lead	170
Arsenic	500
Mercury	500
Iridium	3300
Palladium	3300
Platinum	3300
Rhodium	3300
Ruthenium	3300
Molybdenum	6000
Nickel	20000
Vanadium	4000
CopPerkinElmerr	43000

系统适用性检查

校正曲线由空白，0.5J,2J组成，线性回归系数≥0.999.

2J标准溶液在批次前后测量，两者之间的漂移远小于20%，符合要求。

重复性：对6个独立制备的样品（加标1J左右）进行测定，标准偏差小于20%。

元素	Tablet 1 (µg/L)	Tablet 2 (µg/L)	Tablet 3 (µg/L)	Tablet 4 (µg/L)	Tablet 5 (µg/L)	Tablet 6 (µg/L)	%RSD
Cd	171	172	170	170	168	172	0.9
Pb	167	165	168	169	164	168	1.2
As	497	508	501	496	490	502	1.3
Hg	498	508	500	498	494	507	1.1
Ir	3390	3390	3420	3380	3360	3430	0.7
Pd	3510	3470	3430	3420	3390	3500	1.4
Pt	3310	3300	3260	3260	3240	3300	0.9
Rh	3230	3230	3200	3170	3160	3240	1.0
Ru	3300	3290	3270	3260	3230	3310	0.9
Mo	6330	6340	6290	6270	6200	6330	0.8
Ni	20000	20100	20200	20000	19900	20300	0.7
V	4030	4040	4070	4020	4000	4070	0.7
Cu	44900	45100	44800	44500	44000	45000	0.9

耐用性：对相同的样品，在不同的时间，不同的仪器和不同的操作人员条件下进行分析。

准确性：准确的加标回收率，所有的都在70%-150%之间符合要求。

元素	抗过敏药 % RSD 超过三天
Cd	0.4
Pb	0.2
As	1.1
Hg	0.8
Ir	0.8
Pd	1.2
Pt	0.5
Rh	3.7
Ru	0.8
Mo	0.2
Ni	0.5
V	0.4
Cu	0.9

元素	抗过敏药 0.5J 1.5J	
Cd	98.3	92.3
Pb	101	97.6
As	96.4	95.5
Hg	104	97.8
Ir	105	95.8
Pd	102	98.0
Pt	100	99.2
Rh	101	98.0
Ru	106	108
Mo	103	96.3
Ni	99.1	94.0
V	98.3	94.8
Cu	101	95.0

结论

应用PerkinElmer Optima 8300 ICP-OES来分析低稀释倍数和低剂量的药品，可以满足USP 232/233法规的要求。

备注

该应用案例参考的是2013年12月27日版本的USP 232/233.

■ 用NexION 350X联合在线自动稀释系统检测药物中的元素杂质

以口服关节炎药片和口服流感药粉末为例，介绍NexION 350X联合prepFAST在线自动稀释系统在检测中的应用。

实验操作流程

样品前处理：取1g左右关节炎药片，碾成粉末，在Titan MPS Microwave 密闭微波消解系统中进行消解，消解完毕定容到50mL。取1g流感药粉，加入强酸在密闭微波消解系统中进行消解，最后定容到50mL。定容所用溶液均为2%硝酸/0.5%盐酸。这两种定容完的样品溶液经prepFAST在线自动稀释系统进行10倍的稀释，这样这两种药物的中最稀释倍数为500。

这里需要强调一下，因为不同药物的口服剂量存在差别，因此J值也会发生变化，相应的也需要去做额外的样品稀释和做新的校准曲线。prepFAST在线自动稀释系统最大的好处是它能够全自动化完成稀释，不再需要人工稀释。

仪器参数

指标	参数
雾化器	同心雾化器
雾化室	气旋雾室
等离子体气体流量	16.0 L/min
辅助气流量	1.1 L/min
雾化器气体流量	0.99 L/min
进样速率	400 μ L/min
射频功率	1600 W
分析(碰撞模式 He)	51V, 52Cr, 60Ni, 63Cu, 75As, 95Mo, 101Ru, 103Rh, 105Pd, 114Cd, 189Os, 193Ir, 195Pt
内标	69Ga, 74Ge 115In, 159Tb

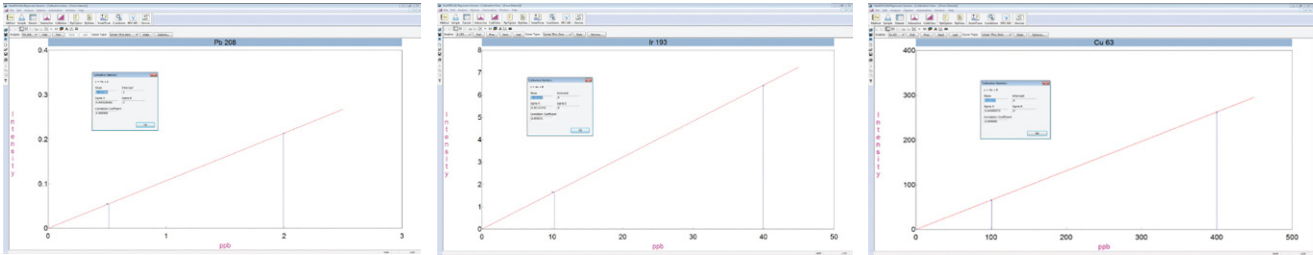
结果和讨论

J值

元素	每日允许暴露量 (μ g/day)	J (μ g/L)	J/2 (μ g/L)	2J (μ g/L)	相关系数
剂量为10g/day，稀释倍数为500倍					
Cd 114	25	5	2.5	10	0.999886
Pb 208	5	1	0.5	2	0.999927
As 75	1.5	0.3	0.15	0.6	0.999854
Hg 202	15	3	1.5	6	0.999967
Ir 193	100	20	10	40	0.999980
Os 189	100	20	10	40	0.999977
Pt 195	100	20	10	40	0.999703
Pd 105	100	20	10	40	0.999949
Rh 103	100	20	10	40	0.999914
Ru 101	100	20	10	40	0.999919
Mo 95	100	20	10	40	1.000000
Ni60	500	100	50	200	0.999932
V 51	100	20	10	40	0.999898
Cu 63	1000	200	100	400	1.000000

标准曲线

a Pb标准曲线，PDE 为 5 µg/day b Ir标准曲线，PDE 为100µg/day c Cu标准曲线，PDE 为1000µg/day



所有元素标准曲线的相关系数均大于0.999，Pb、Ir、Cu三个元素分别代表低中高的PDE值。

2J标准溶液在批次前后测量，两者之间的漂移远小于20%，符合要求。

检测结果

元素	最大剂量为 10g/day的药物 杂质金属限制 浓度(µ g/g)	药物杂质金属检测情况				方法检出限 MDL(µ g/g) 基于500稀 释倍数
		关节炎药片杂质 金属含量 (µ g/g)	加标为0.8J 回收率	流感药中杂质 金属含量 (µ g/g)	加标为0.8J 回收率	
镉 Cd	2.5	<MDL	103%	<MDL	105%	0.0004
铅 Pb	0.5	0.016	102%	0.003	106%	0.0007
无机砷 As	0.15	<MDL	110%	0.006	110%	0.0045
无机汞 Hg	1.5	<MDL	99%	<MDL	105%	0.0080
铱 Ir	10	0.031	102%	<MDL	105%	0.0005
钌 Os	10	<MDL	105%	<MDL	105%	0.0010
钯 Pd	10	<MDL	97%	<MDL	98%	0.0025
铂 Pt	10	<MDL	103%	<MDL	105%	0.0019
铑 Rh	10	<MDL	102%	<MDL	105%	0.0002
钌 Ru	10	0.006	106%	0.002	106%	0.0005
钼 Mo	10	<MDL	108%	<MDL	105%	0.0029
镍 Ni	50	0.141	105%	<MDL	106%	0.0026
钒 V	10	0.102	109%	0.054	105%	0.0053
铜 Cu	100	0.011	101%	<MDL	103%	0.0021

从以上分析结果来看，两种药物中各杂质元素的含量均小于药典的限量值，符合规定。

重复性：以流感药物为例，对6个独立制备的样品（加标1J左右）进行测定，标准偏差小于20%。

元素	样品1 加标 回收率	样品2加标 回收率	样品3 加标 回收率	样品4 加标 回收率	样品5 加标 回收率	样品6 加标 回收率	% RSD
镉 Cd	103%	100%	103%	102%	102%	104%	1.4%
铅 Pb	99%	98%	99%	98%	99%	99%	0.6%
无机砷 As	105%	102%	106%	105%	106%	104%	1.8%
无机汞 Hg	105%	102%	103%	102%	104%	105%	1.2%
铈 Ir	102%	101%	101%	101%	103%	103%	0.9%
钪 Os	100%	98%	99%	100%	100%	101%	0.9%
钯 Pd	106%	103%	106%	104%	105%	107%	1.4%
铂 Pt	91%	90%	91%	91%	92%	93%	0.9%
铑 Rh	109%	106%	108%	106%	108%	109%	1.2%
钌 Ru	107%	104%	106%	105%	105%	107%	1.2%
钼 Mo	107%	105%	108%	106%	106%	108%	1.2%
镍 Ni	107%	107%	110%	108%	110%	110%	1.5%
钒 V	106%	105%	106%	105%	107%	107%	0.8%
铜 Cu	105%	105%	107%	105%	108%	108%	1.5%

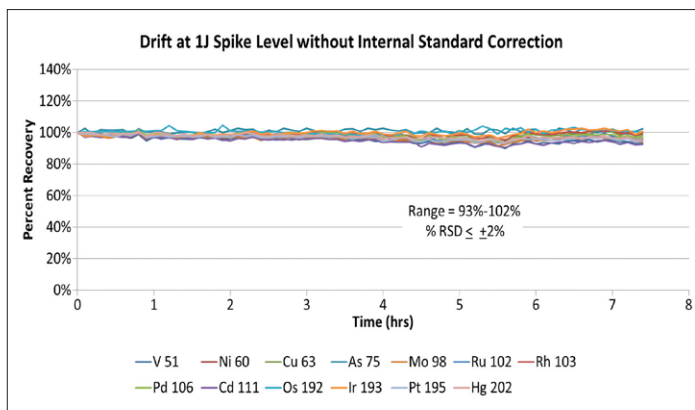
耐用性

以流感药物加标1J在三个不同的时间里进行样品处理检测并进行回收率的检测，计算其重复性% RSD，符合药典的要求。

元素	第一天样品 加标1J回收率	第二天样品 加标1J回收率	第三天样品 加标1J回收率	% RSD
镉 Cd	102%	100%	103%	1.2%
铅 Pb	98%	100%	101%	1.0%
无机砷 As	105%	107%	107%	1.6%
无机汞 Hg	104%	106%	106%	1.0%
铈 Ir	102%	104%	103%	0.8%
钪 Os	100%	96%	92%	3.3%
钯 Pd	105%	102%	104%	1.4%
铂 Pt	91%	100%	97%	3.8%
铑 Rh	108%	102%	103%	2.4%
钌 Ru	106%	100%	102%	2.3%
钼 Mo	107%	101%	103%	2.1%
镍 Ni	109%	101%	100%	3.8%
钒 V	106%	101%	100%	2.7%
铜 Cu	106%	103%	102%	1.7%

实验方法的长期稳定性

在方法稳定性部分，USP并没有明确指明稳定性检测的时间间隔，它只是说在样品检测前后，需要对漂移做一个评价。



为验证方法的长期稳定性，PerkinElmer进行了7.5小时稳定性验证，并且没有加入内标进行校正。

流感药物的15种元素加标1J的稳定性漂移测试，可以看到各种元素的% RSD值均小于USP 20%的规定。

结论

该应用案例说明用NexION 350X联合在线自动稀释系统检测药物中的元素杂质，完全满足药物重金属限量的规定，并且其结果数据也能够符合USP中关于QC和Validation的要求。

备注

该应用案例参考的是2013年2月1号版本的USP 232/233

珀金埃尔默企业管理（上海）有限公司

中国技术中心

上海总公司

地址：上海张江高科技园区
张衡路1670号
电话：021-60645888
传真：021-60645999 邮编：201203

北京分公司

地址：北京朝阳区酒仙桥路14号
兆维工业园甲2号楼1楼东
电话：010-84348999
传真：010-84348988 邮编：100015

成都分公司

地址：成都市高新西区西芯大道5号
汇都总部园6栋3楼
电话：028-87857220
传真：028-87857221 邮编：611730

中文网址：www.perkinelmer.com.cn

武汉分公司

地址：武汉武昌临江大道96号
武汉万达中心1808室
电话：027-88913055
传真：027-88913380 邮编：430062

广州分公司

地址：广州市荔湾区芳村大道白鹅潭
下市直街1号信义会馆12号
电话：020-37891888
传真：020-37891899
邮编：510370

新疆分公司

地址：乌鲁木齐市经济开发区玄武湖路
555号万达中心1808室
电话：0991-372 8650
传真：0991-372 8650 邮编：830000

客户服务电话：800 820 5046 400 820 5046

沈阳分公司

地址：沈阳市沈河区青年大街167号
北方国际传媒中心 2803 - 2805室
电话：024-22566158
传真：024-22566153 邮编：110014

南京分公司

地址：南京市鼓楼区中山北路2号
紫峰大厦17楼1701室
电话：025-51875680
传真：025-51875689 邮编：210008

昆明分公司

地址：云南省昆明市五华区三市街
柏联广场6号写字楼12层1203室
电话：0871-65878921
传真：0871-65878579 邮编：650021

西安分公司

地址：陕西省西安市雁塔区二环南路西段
64号西安凯德广场11层1101-10室
电话：029-81292671 87204855
传真：029-81292126 邮编：710065

青岛分公司

地址：山东青岛市市南区燕儿岛路10号
凯悦中心青岛农业科技大厦1504室
电话：0532-66986008
传真：0532-66986009 邮编：266071



要获取我们位于全球的各个办公室的完整列表，请访问 <http://www.perkinelmer.com.cn/AboutUs/ContactUs/ContactUs/>

版权所有 ©2013, 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所有者或所有者的财产。

本资料中的信息、说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。



欲了解更多信息，
请扫描二维码关注我们的
微信公众平台