

ICP-Optical Emission Spectroscopy

作者:

Ken Neubauer

Aaron Hineman

PerkinElmer, Inc.
Shelton, CT

根据美国药典通则
USP<232>/<233>, 采用
ICP-OES 及新一代按照 21 CFR
Part 11 法规要求设计的软件, 分
析测定含 SiO_2 和 TiO_2 组分的药品

简介

自 2018 年初起, 药品制造商必须符合美国药典通则 USP<232>/<233> 中关于药品元素杂质分析的要求^{1,2}。关于 USP<232>/<233> 法规

的详细说明,³ 可参考之前的文献, 本文仅作一些简要描述。法规将分析元素分为四个级别, 第 1 类元素毒性最高, 第 2A 类元素是制药过程中很可能会引入的污染元素 (来自混合设备, 不锈钢容器等)。因此在药品分析中, 检测这些元素非常重要, 表 1 给出了它们的口服允许日暴露量 (PDEs)。

表 1. USP <232> 规定的元素每日允许暴露值

元素	类别	口服每日允许暴露值 * (µg/ 日)
Cd	1	5
Pb	1	5
As (无机)	1	15
Hg (无机)	1	30
Co	2A	50
V	2A	100
Ni	2A	200

*PDE = 每日允许暴露值，按照 50 kg 人体体重计算。

需要测量的溶液实际浓度值根据 J 值测定。J 值基于该元素最大 PDE 值、药品最大日剂量及样品制备时的稀释倍数确定。

片剂药品是一种复杂的混合物，可能含有各类赋形剂。由于片剂药品的多样性及复杂性，密闭微波消解的方式成为将药片消解成溶液最有效的技术，并且可避免挥发性元素的损失，比如汞 (Hg)。然而，当片剂中含有二氧化硅 (SiO₂) 和二氧化钛 (TiO₂) 等赋形剂时，由于必须使用氢氟酸 (HF)，使得消解样品变得复杂一些。并且由于氢氟酸的存在，因此还需要使用非玻璃材质的进样系统，除非在消解过程中已将氢氟酸除去。

制药公司和供应商要将产品销往美国，必须在监管的环境下运营，因此，按照 21 CFR Part 11 法规要求对药品材料进行分析非常重要。该条例设定了有关电子记录、电子签名、审计追踪方面的标准，确保分析测试过程中数据的完整性和可靠性。Syngistix™ for ICP Enhanced Security™ 软件 (4.0 版或更高版本) 帮助公司满足 21 CFR Part 11 的法规要求，并且操作性最好。

在本实验中，采用珀金埃尔默 Avio® 200 ICP-OES，配备帮助实验室符合 21 CFR 第 11 部分规范要求的 Syngistix™ for ICP Enhanced Security 软件 (4.0 版本)，重点对含 SiO₂ 和 TiO₂ 片剂中的 1 类和 2A 类元素的样品制备及分析进行研究。

实验

样品和样品制备

所有列在表 2 的样品均为本地采购，并且这些药片中均含有作为赋形剂的 SiO₂ 或 TiO₂。由于上述化合物的存在，因此在消解时需要使用氢氟酸 (HF)。本实验是通过采用 Titan MPS 微波制备系统 (珀金埃尔默，美国康涅狄格州谢尔顿)，以及表 3 中所示的样品和试剂对药片进行消解。同时，盐酸 (HCl) 的使用是为了确保汞 (Hg) 的稳定性。每个消解罐中加入一种药片，并且按照要求，同时完成消解前加标的样品。然后，依次加入硝酸，盐酸，氢氟酸以及去离子水，在将其密闭放置于微波消解仪进行消解前，敞口静置 10 分钟。

Titan MPS 微波消解程序如表 4 所示。消解是在前两步完成的。第 3 步是快速冷却容器，以便安全操作。如果忽略这一步骤，可能需要更长的冷却时间。

使用氢氟酸 (HF)，可能需使用其他非玻璃或石英制造的进样组件 (即雾室、雾化器)，除非氢氟酸事先已经络合除去。为此，Titan 微波消解程序完成后，需在各容器内加入 3 mL 饱和硼酸溶液，然后按照表 5 所示的程序再次消解。将得到的清澈消解溶液转移至自动进样管内，采用去离子水稀释至 50 mL。最后，采用玻璃雾化器和雾室进行分析。

表 2. 样品信息。

药品类型	赋形剂	活性成分	每日剂量	每片剂重量 (g)
止胃酸剂	TiO ₂	雷尼替丁, 75 mg	2 片	0.13
		雷尼替丁, 150 mg	2 片	0.32
		法莫替丁, 20 mg	2 片	0.21
安眠药	SiO ₂	苯海拉明, 25 mg	2 片	0.43
		苯海拉明, 25 mg	2 片	0.42
抗眩晕药	SiO ₂	氯苯甲嗪, 25 mg	V	0.20

表 3. 各消解容器中的样品量和酸用量。

样品	HNO ₃ 70% (mL)	HCl 35% (mL)	HF 49% (mL)	水 (mL)
片剂	1.5	0.5	0.5	7.5

表 4. Titan MPS 消解程序。

步骤	温度 (°C)	压力 (Bar)	爬升时间 (分钟)	保持时间 (分钟)	功率 (%)
1	160	35	5	1	90
2	190	35	5	5	100
3*	50	35	1	15	0

* 冷却步骤

表 5. 用于络合氢氟酸的 Titan MPS 程序。

步骤	温度 (°C)	压力 (Bar)	爬升时间 (分钟)	保持时间 (分钟)	功率 (%)
1	190	35	5	10	90
2*	50	35	1	15	0

* 冷却步骤

校准

根据 USP <233> 规定，校准曲线必须在 0.5J 和 1.5J 浓度范围内绘制。由于样品制备时均使用仅每日剂量的一半作为样品量，因此，尽管分析物不同，但所有药品的 J 值相同。珀金埃尔默 J 值计算器可用于确定元素的浓度限值。

校准空白和标准样品溶液均采用 3% HNO₃ + 1% HCl (v/v) 制备，以实现与消解样品基体匹配。根据标准曲线进行测量。为评估潜在干扰，可按 J 值制备各分析物的单元标准品，单独分析并观察光谱图。表 6 显示了本实验中不同 J 值下的分析物浓度。

表 6. 不同 J 值下的分析物浓度。

元素	0.5J (mg/L)	1J (mg/L)	1.5J (mg/L)
Cd	0.025	0.05	0.075
Pb	0.025	0.05	0.075
As	0.075	0.15	0.225
Hg	0.15	0.3	0.45
Co	0.25	0.5	0.75
V	0.50	1	1.5
Ni	1	2	3

仪器条件

在表 7 所列条件和参数下，按照表 8 所示分析波长，采用珀金埃尔默 Avio 200 ICP-OES 系统进行所有分析。采用标准进样组件和条件，其中氦气总消耗量是 9 L/min。所有测量均根据外部校准曲线（按照 3% HNO₃ 和 1% HCl 绘制）进行。在所有空白、标准品和样品中加入钇（Y），作为内标。优化后的样品 - 样品之间的时间约为 1.5 分钟。

表 7. Avio 200 ICP-OES 仪器参数。

参数	数值
雾化器	MEINHARD® 类型 K, 玻璃
雾室	玻璃旋流雾室
采样速率	1.0 mL/min
射频功率	1500 W
进样管	2.0 mm id Alumina
雾化气流量	0.70 mL/min
辅助气流量	0.2 L/min
等离子体气流量	8 L/min
炬管位置	-3
等离子体观测方式	轴向
重复次数	3

表 8. 元素和波长。

元素	波长 (nm)
As	193.696
Cd	214.440
Co	238.892
Hg	194.168
Ni	231.604
Pb	220.353
V	309.310
Y (内标)	371.029

采用 Syngistix for ICP Enhanced Security (4.0 版本) 软件，可满足制药行业数据完整性要求。本软件具备 Syngistix for ICP 的所有功能及针对满足 21CFR 第 11 部分的法规的更多功能，包括电子签名、电子数据审查、按照权限不同设置用户和群组、审计追踪、版本追踪等等⁴。审计追踪、版本追踪以及电子数据审查示例分别如图 1-3 所示。

Method name	Ver	Status	Signed by	Time stamp	Reason	Comment
USP Group 1-2A	3	Original	PNL <PNL>	6/13/2018 10:11:33 AM		
USP Group 1-2A-new cal 5	5	Original	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM	Changed calibration units and values	
USP Group 1.2.3	1	Original	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:25:52 AM		

Ver.	Section Changed	Parameter Changed	Old Value	New Value	Changed By	Timestamp
5	Calibration Page-Equation and...	Calc Units for analyte ICP Cont...	As 193.696	µg/L	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Equation and...	Calc Units for analyte ICP Cont...	Hg 194.165	µg/L	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Equation and...	Calc Units for analyte ICP Cont...	Cd 214.440	µg/L	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Equation and...	Calc Units for analyte ICP Cont...	Pb 220.353	µg/L	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Equation and...	Calc Units for analyte ICP Cont...	Ni 231.604	µg/L	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Equation and...	Calc Units for analyte ICP Cont...	Co 238.892	µg/L	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Equation and...	Calc Units for analyte ICP Cont...	V 230.310	µg/L	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name As 193.696, C...	Standard Name 19 µg/L, Conc...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name Hg 194.165, C...	Standard Name 150 µg/L, Conc...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name Cd 214.440, C...	Standard Name 25 µg/L, Conc...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name Pb 220.353, C...	Standard Name 25 µg/L, Conc...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name Ni 231.604, C...	Standard Name 1000 µg/L, Co...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name Co 238.892, C...	Standard Name 500 µg/L, Co...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name V 230.310, C...	Standard Name 500 µg/L, Co...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name As 193.696, C...	Standard Name 25 µg/L, Conc...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name Hg 194.165, C...	Standard Name 450 µg/L, Co...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM
5	Calibration Page-Calc Units & C...	Calc Units and add concs for an...	Standard Name Cd 214.440, C...	Standard Name 15 µg/L, Conc...	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM

图 1. Syngistix for ICP Enhanced Security (4.0 版本) 审计追踪示例。审计追踪可显示对方法（如本示例所示）做出的任何变更，并可按照可读格式打印成 PDF（确保数据安全）。

Version	Status	Logged in user	Signed by	Timestamp	Reason	Comment
5	Original	PNL <PNL>	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:08:13 AM	Changed calibration units and values	
4	Original	PNL <PNL>	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:05:13 AM	Changed limits on internal standards	
3	Original	PNL <PNL>	Jane Smith <JSmith>	6/13/2018 11:04:21 AM		
2	Original	PNL <PNL>	John Smith <JSmith>	6/13/2018 11:02:43 AM	Added Sc as Internal Standard	
1	Original	PNL <PNL>	PNL <PNL>	6/13/2018 10:12:04 AM		

图 2. Syngistix for ICP Enhanced Security (4.0) 版本追踪示例。选择功能区的方法图标，可选择和查看方法报告、审计追踪、签名和评论。通过版本追踪功能，用户可快速方便查看方法的修改和批准时间。具有适当权限的人还可批准或拒绝新方法或更改方法。

Sample ID	Y 217.100 (nm)	As 193.696 (µg/L)	Hg 194.165 (µg/L)	Cd 214.440 (µg/L)	Pb 220.353 (µg/L)	Ni 231.604 (µg/L)	Co 238.892 (µg/L)	V 230.310 (µg/L)
3 Cal 1.5J								
4 1.5J-As	105.5	322.462	444.480	75.505	75.300	2972.090	789.586	1479.585
5 1.5J-Hg	100.0	3.222	-5.103	0.102	-4.858	-37.496	-4.814	12.485
6 1.5J-Pb	94.1	79.235	142.503	23.461	20.555	914.507	238.728	522.993
7 1.5J-Ni	89.6	222.162	419.811	60.103	54.425	2742.095	694.852	1504.454
8 1.5J-Co	87.7	153.353	281.185	45.358	42.765	1926.589	476.407	1081.429
9 1.5J-V	86.3	164.685	284.214	45.276	42.931	1922.079	461.456	1042.027
10 1.5J-As	80.0	187.271	291.469	47.205	45.267	1915.546	467.215	1069.190
11 1.5J-Pb	80.3	181.032	290.539	46.863	44.644	1914.760	460.264	1039.125
12 1.5J-Ni	80.0	181.296	293.432	46.787	44.745	1916.228	470.685	1033.021
13 1.5J-Co	80.0	186.794	288.494	46.794	44.745	1916.195	470.685	1033.021

Element	Wavelength	Analyte Name	Function
As	193.696	As 193.696	Analyte
Hg	194.165	Hg 194.165	Analyte
Cd	214.440	Cd 214.440	Analyte
Pb	220.353	Pb 220.353	Analyte
Ni	231.604	Ni 231.604	Analyte
Co	238.892	Co 238.892	Analyte
V	230.310	V 230.310	Analyte
V	270.129	V 270.129	Internal Standard

图 3. Syngistix for ICP Enhanced Security (4.0 版本) 电子数据审查示例。数据审查模式可实现并排比较结果、光谱和校准值，以及在自定义窗口下审查和新增签名和评论。这有助于快速、方便查看数据。具有适当权限的人还可批准或拒绝数据。

结果和讨论

干扰评估

为评估分析物之间的潜在干扰，对每一个分析物在 J 浓度下的单元素标液进行检测。对得到的光谱进行检查，得出的结论是在所选用的分析波长下，不存在光谱干扰。

样品分析

各元素在所有分析样品中的浓度均低于 0.3J，该值比每日允许暴露值(PDE)低三倍以上，常用作可操作临界值。

满足 USP<233> 标准

USP<232> 规定了方法验证的测试标准，如表 9 所示。分别使用一个含有 SiO₂ 组分的样品和一个含有 TiO₂ 组分的样品，按照这些验证参数对本实验中的方法进行评估。

表 9. USP<233> 定量程序分析标准。

标准	说明
准确性	按照 0.5J、J 和 1.5J 加标，回收率必须介于 70-150% 之间。
重复性	按 J 值加标的六个独立样品，其测量值的相对标准偏差（RSD%）必须低于 20%。
重现性	用不同仪器或不同分析员在不同日期分析六份溶液。12 个测量值的相对标准偏差（RSD%）必须低于 25%。
系统适用性	在分析一批样品之前和结束时测量高校标准溶液。两个结果之间的差异必须小于 20%。

首先，在片剂和喷剂样品批次分析开始（及校准后）和结束时，测量 1.5J 标准品，测定系统适用性。系统漂移值低于 5%（图 6），说明该方法完全满足 20% 的可接受限制。

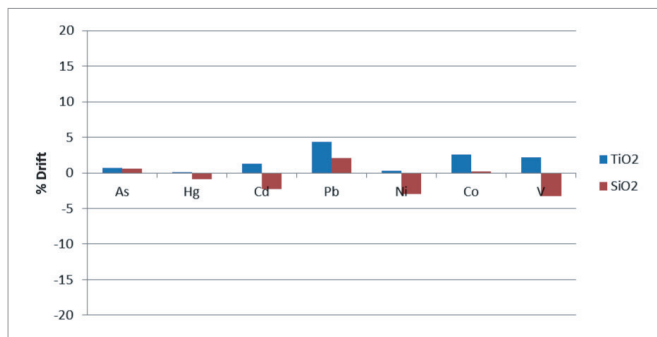


图 4. 系统适用性：在含有 TiO₂（蓝色）和 SiO₂（红色）的样品分析测试开始和结束时，测量 1.5J 标样得到的漂移值。

满足系统适用性标准后，可评估方法的准确性。按照 USP <233> 法规所定义的，通过测量 0.5J、1J 和 1.5J 加标分析物，评估方法的准确性，其回收率必须介于 70-150% 之间。在往消解罐中加入酸之前，对样品进行加标。通过对加标样品进行完整的样品制备过程，对方法潜在的污染或分析物损失进行评估。图 5 显示含有 TiO₂ 和 SiO₂ 的两种片剂药品的回收率均在真值的 10% 以内，完全满足法规要求。

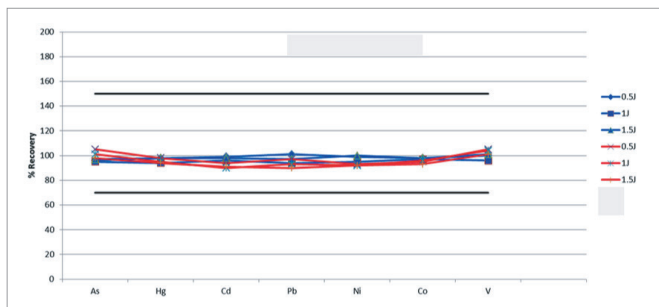


图 5. 含 TiO_2 - (蓝色) 和 SiO_2 - (红色) 的 0.5J、1J 和 1.5J 加标样品的回收率。黑线表示 USP<233> 限值。

在确认方法的准确性后，接下来通过分析六个相同药片（分别含 TiO_2 - 和 SiO_2 - 的两种类型的药品），对样品制备和测量的一致性进行评估。这六个相同样品都在消解前加标浓度 J，随后进行分析，并计算六个测量值的相对标准偏差 (RSD%)。RSDs 低于 5% 的结果（图 6）说明该方法完全满足不超过 20% (NMT) 的方法标准要求。

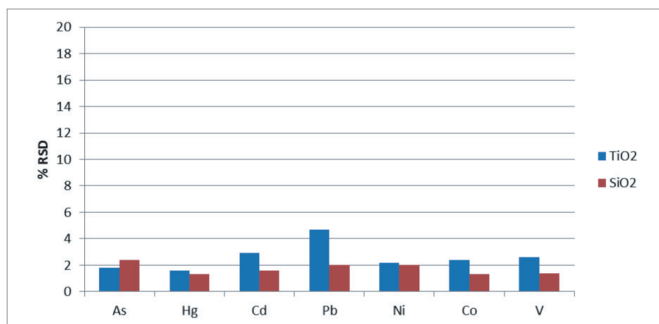


图 6. 含 TiO_2 - (蓝色) 和 SiO_2 - (红色) 药品的六个加标样品（消解前）的 RSD。

最后一个验证标准是方法的重现性。通过在两个不同日期，分析六份样品的方法进行评估。对于所有分析元素，12 份样品的测量值的 RSD 均低于 5%（如图 7 所示），轻易满足不低于 25% 的限值要求。

结论

本应用验证了 Avio 200 ICP-OES 测定含 TiO_2 或 SiO_2 （作为赋形剂）组分的药品，满足 USP <232>/<233> 中 1 类和 2A 类元素的检测标准，使用的 Syngistix™ for ICP Enhanced Security 软件（4.0 版）完全符合 21 CFR Part 11 法规要求。Titan MPS 密闭消解仪可在无分析物损失，用酸量最小的前提下，完成快速全消解。为确保 TiO_2 和 SiO_2 完全消解，需在消解过程中使用氢氟酸 (HF)。但是，由于氢氟酸在消解后经过络合反应，因此可使用标准进

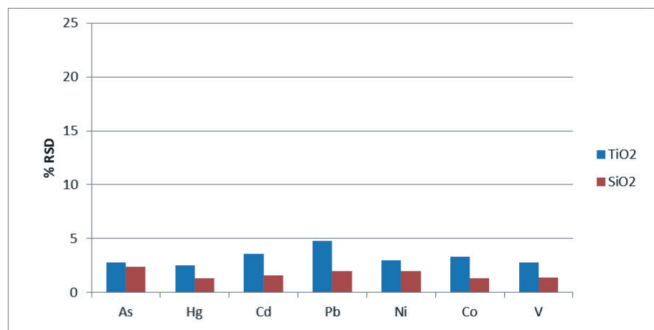


图 7. 两天内分析的含 TiO_2 - (蓝色) 和 SiO_2 - (红色) 药品的六个加标样品（消解前）的 RSD（共 12 个测量值）。

样组件。因此，通过两种类型样品分析，证明开发的方法对该两种类型样品的分析，完全满足美国药典 USP 中对系统适用性，准确性，重复性和重现性规定的标准。

制药公司和供应商将产品销售至美国，必须符合 21 CFR Part 11 法规要求。Syngistix™ for ICP Enhanced Security™ 软件（4.0 版本）具备 21 CFR Part 11 法规要求的功能（例如数据完整性、电子签名和电子记录、安全审查追踪等），从而确保监管实验室数据的安全性和可追溯性。

参考文献

1. General Chapter <232> Elemental Impurities – Limits: 2nd Supplement of USP 35-NF 30
2. General Chapter <233> Elemental Impurities – Procedures: 2nd Supplement of USP 35-NF 30
3. "Implementation of USP New Chapters <232> and <233> of Elemental Impurities in Pharmaceutical Products", white paper, PerkinElmer, 2013.
4. "Syngistix for ICP Enhanced Security Software for 21 CFR Part 11 Compliance", product note, PerkinElmer 2018.

所用耗材

耗材	部件编号
排液管：红 / 红 (1.14 mm id) PVC	09908585
进样管：黑 / 黑 (0.76 mm id)，扩口	N0777043
自动进样管	B0193233 (15 mL) B0193234 (50 mL)
ICH 1 类元素 + TI- 口服 PDE	N9304362
ICH 2A 类元素 – 口服和注射 PDE	N9304363
纯钪标准溶液 (1000 mg/L)	N9303810 (125 mL) N9300167 (500 mL)

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



欲获悉全球办事处的完整清单，请登录 www.perkinelmer.com/ContactUs

版权 ©2018，珀金埃尔默公司。版权所有。PerkinElmer® 是珀金埃尔默公司的注册商标。所有其他商标属于相应所有者的财产。

014431_CHN_01 PKI