

## 电感耦合等离子体发射光谱仪

作者：

Lori Foglio

Lee Davidowski

Ken Neubauer

珀金埃尔默公司  
康涅狄格州谢尔顿

## 按照 USP<232>/<233> 的标准，用电感耦合等离子体发射光谱仪（ICP-OES）测定药品中的元素杂质

### 简介

美国药典委员会（USP）正着手修订药品中金属含量的分析方法。有关分析方法与变更内容已有文件详细描述<sup>1</sup>，在此只进行简短的介绍。

即将要颁布的新标准是 USP 第 <232> 章和 <233> 章，主要涉及通过口服、吸入或直接注入血液而进入人体的药物中的无机物含量。除大剂量肠外注射物外，可进入人体的无机元素的浓度上限值基于最大每日允许接触（PDE）值而定一定义参见第 <232> 章，表 1 记录了口服药物的限值。

表 1、USP <232>：口服药品中无机元素 PDE

元素	口服 PDE (µg/day)
镉 (Cd)	5
铅 (Pb)	5
无机砷 (As)	15
无机汞 (Hg)	15
铍 (Ir)	100
铈 (Os)	100
钯 (Pd)	100
铂 (Pt)	100
铑 (Rh)	100
钌 (Ru)	100
钼 (Mo)	180
镍 (Ni)	600
钒 (V)	120
铜 (Cu)	1300

为便于分析确定表 1 中的人体元素接触值，必须考虑药物的最大剂量以及分析前样品制备中使用的稀释因子。

USP <232>/<233> 将此量值定义为“J”值，由以下公式得出：

$$J = \frac{PDE}{\text{每日最大摄入药物剂量} * \text{稀释倍数}}$$

其中：

$PDE$  = 最大每日允许接触值，单位为 µg/g

$Maximum\ Daily\ Dose$  = 每日最大摄入药物剂量，单位为 g

$Dilution\ Factor$  = 样品制备中用于分析的稀释因子

从该等式中显然可以看出，J 值因药物剂量而异，日剂量较大药物（如镇痛药和感冒药）的 J 值远小于日剂量较小药物（如抗过敏和降血压药物）的 J 值。

当选择采用适当的分析技术从而满足 USP <232>/<233> 的要求时，必须对药物进行考虑。

ICP-MS 灵敏度非常高，是满足 USP <232>/<233> 要求的最佳技术，对于那些每日允许摄入量较大稀释倍数也大的药物，所得 J 值会很小，因此药物浓度很低，ICPMS 更加适合检测此类药物。

然而，ICP-OES 分析技术同样适用于日剂量较低的药物（如抗敏药、降血压药物和助眠药）。此外，由于 ICP-OES 能比 ICP-MS 处理更高含量的溶解固体物，因此可减少样品稀释程度。较低的药物日剂量加之较小的稀释度，使得 ICP-OES 可在 USP <232>/<233> 标准范围内用于分析各种药物。

本文表明 PerkinElmer Optima®8300 ICP-OES 可以满足 USP <232>/<233> 对低日剂量药物的要求，主要针对非处方药抗过敏和抗酸药物。虽然有很多处方药物同样适用于 ICP-OES，但由于难以获得样品，因此未对这些药物进行分析。还应该注意的是，考虑到生成 OsO<sub>4</sub> 气体及其安全处置等安全性问题，因此未对铱进行分析。

## 实验

### 样品和样品制备

这项工作中的所有药物都是在当地的商店购买的，按照较低最大日剂量（1-2 片 / 天）选得。所有样品的消解均在 PerkinElmer Titan MPS™微波样品制备系统中使用低压容器进行。将每种药物的单片（0.1-0.3g）加入到消解容器中，然后根据需要加入 5mL 浓硝酸、2mL 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和分析元素的标样。将容器在通风橱中开盖放置 10 分钟，然后放入微波炉中，按照表 2 中的程序进行消解。完成后，将消解容器中的物质转移到自动进样器管中并用 18MΩ 的去离子水稀释到适当容积。稀释倍数取决于所分析的药物。与 ICP-MS 相比，ICP-OES 的优势在于其能够处理高含量的总溶解固体，从而只需进行较小程度的稀释。

将内标品 (Y, 100 µg/L) 加入所有标准品和样品中，后消解。校准标准品在 15%(v/v)的硝酸中配制，以匹配样品的酸含量。

表 2、Titan MPS 微波消解程序

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

## 仪器参数

所有分析都是在 Optima 8300 ICP-OES 轴向模式下进行的。表 3 列出了所用仪器参数，表 4 则为元素与波长。为便于方法开发，采用通用数据采集<sup>2</sup>系统来帮助识别干扰因素。

表 3. 仪器参数

参数	值
仪器	Optima 8300 ICP-OES
雾化器	SeaSpray
雾室	玻璃气旋，无挡板
样品进样量	1.5 mL/min
雾化器流速	0.55 L/min
等离子气体流速	10 L/min
辅助气体流速	0.2 L/min
射频功率	1500 W
等离子体观测模式	轴向

表 4. 元素与波长

元素	波长 (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

表 6. 六片独立胃酸缓解药片分析结果

元素	药片 1 (µg/L)	药片 2 (µg/L)	药片 3 (µg/L)	药片 4 (µg/L)	药片 5 (µg/L)	药片 6 (µg/L)	%RSD
Cd	70.8	69.7	70.5	69.6	69.2	69.8	0.9
Pb	68.7	71.3	64.7	66.7	66.6	69.4	3.5
As	203	203	204	200	199	203	1.0
Hg	181	188	182	183	185	185	1.2
Ir	1450	1450	1440	1450	1450	1450	0.5
Pd	1380	1300	1320	1290	1300	1300	2.6
Pt	1270	1260	1260	1270	1270	1270	0.5
Rh	1290	1280	1280	1300	1280	1290	0.5
Ru	1290	1280	1270	1290	1290	1280	0.4
Mo	2380	2350	2350	2350	2360	2360	0.6
Ni	8170	8160	8080	8160	8200	8180	0.5
V	1660	1660	1650	1660	1670	1670	0.4
Cu	19200	19700	19000	19300	19500	19500	1.3

## 结果和讨论

表 5 显示了此项研究中评估的药物及其相关的 J 值。

表 5. 研究药物元素及相关 J 值

元素	抗过敏药 -1* (µg/L)	抗过敏药 -2* (µg/L)	胃酸缓解药 (µg/L)
Cd	170	170	67
Pb	170	170	67
As	500	500	200
Hg	500	500	200
Ir	3300	3300	1300
Pd	3300	3300	1300
Pt	3300	3300	1300
Rh	3300	3300	1300
Ru	3300	3300	1300
Mo	6000	6000	2400
Ni	20000	20000	7900
V	4000	4000	1600
Cu	43000	43000	17000

\* 研究同一抗过敏药的两种不同配方。

两者含有相同水平的活性成分和日剂量—只有非活性成分和药片大小不同

按照 USP 第 <233> 章的规定，用空白液和两个浓度为 0.5J 和 2J 的校准标准液构建校准曲线。所有校准曲线的线性回归 > 0.9999。

为满足 USP <233> 的可重复性要求，消解相同药物的 6 个独立药片并按照 J 值加标。表 6 和表 7 显示了抗过敏和胃酸缓解药物的结果；所有结果的相对标准偏差均大大低于该方法中定义的 20% 标准的相对标准偏差。（应注意，在任何未加标的药片中都没有检测到该方法中的任何元素。）

表 7、六片独立抗过敏药片分析结果

元素	药片 1 (µg/L)	药片 2 (µg/L)	药片 3 (µg/L)	药片 4 (µg/L)	药片 5 (µg/L)	药片 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

为了确定该方法的稳定性，分别在三天内分析样品，并比较结果。表 8 显示了胃酸缓解药和抗过敏药三天分析的相对标准偏差，所有偏差均低于 USP<233> 规定的 25% 的相对标准偏差。

表 8、胃酸缓解和抗过敏药片超三天相对标准偏差

元素	胃酸缓解药超三天 相对标准偏差 %	抗过敏药超三天 相对标准偏差 %
Cd	1.1	0.4
Pb	1.4	0.2
As	1.6	1.1
Hg	3.2	0.8
Ir	1.7	0.8
Pd	7.7	1.2
Pt	1.2	0.5
Rh	2.3	3.7
Ru	0.3	0.8
Mo	0.5	0.2
Ni	1.2	0.5
V	1.5	0.4
Cu	0.9	0.9

按照该方法的规定，通过确定 0.5J 和 1.5J 的预消解样品加标回收率来评估方法的准确性。表 9 显示了胃酸缓解药和抗过敏药的回收率，均在该方法规定的 70-150% 的范围内。

表 9、胃酸缓解药和抗过敏药的加标回收率

元素	胃酸缓解药		抗过敏药	
	0.5J	1.5J	0.5J	1.5J
Cd	100	99.2	98.3	92.3
Pb	98.0	100	101	97.6
As	104	97	96.4	95.5
Hg	92.4	93.5	104	97.8
Ir	108	112	105	95.8
Pd	91.7	96.6	102	98.0
Pt	101	97.5	100	99.2
Rh	94.9	96.9	101	98.0
Ru	94.3	98.9	106	108
Mo	94.3	97.1	103	96.3
Ni	99.2	99.0	99.1	94.0
V	99.7	99.3	98.3	94.8
Cu	108	110	101	95.0

## 结论

此项研究表明，PerkinElmer 公司的 Optima 8300 ICP-OES 可以满足并超过 USP 第 <232> 章 / 第 <233> 章针对低日均剂量药物的要求，本文中以抗过敏药和胃酸缓解药为例证明。ICP-OES 处理高水平溶解固体的能力可以使样品的稀释度降至最低。低稀释倍数与低日均剂量结合，使 ICP-OES 满足 USP <232>/<233> 多种药物检测。

## 参考文献

1. "Implementation of USP New Chapters <232> and <233> on Elemental Impurities in Pharmaceutical Products" , PerkinElmer Inc., 2014
2. "Universal Data Acquisition on the Optima ICP-OES" , PerkinElmer Inc., 2009-2014

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](http://www.perkinelmer.com/ContactUs)

版权所有 ©2014-2017，珀金埃尔默公司保留所有权利。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。