

Agilent ICP-MS 參照美國藥典 <232><233> 草案方法 測定藥膠布中元素不純物方法驗證測試

作者

許家晴 Donna Hsu

摘要

美國藥典將於 2015 年 12 月開始推行新的 USP <232>, <233>，其中 USP< 233> 建議使用 ICP-MS 或 ICP-OES 作為分析樣品中不純物元素的儀器。此次樣品為藥膠布成品，以微波消化方式將樣品消化成水溶液後上機分析。

雖然樣品溶液中含有硫酸和鹽酸，但倚賴 Agilent ICP-MS 具有獨特之 ORS cell，於 He 碰撞模式有良好的干擾消除能力，因此不須使用其他反應氣體，直接以 He 模式，即可克服 Cl、S 離子在分析上可能產生之複合離子干擾。此次結果證明 Agilent ICP-MS 能於藥膠布樣品分析上獲得可靠的結果。



Agilent Technologies

前言

美國藥典 (United States Pharmacopeia, USP) 組織正在開發有關藥品和原料藥中元素雜質測定的新通則。USP<232> 規定了分析物的限量，而 USP<233> 則規定了樣品分析方法及推薦使用現代儀器 ICP-OES 和 ICP-MS。USP<232> 與過去之 USP<231> 相較，元素更多且規範濃度更低，其規範值元素包括 As、Cd、Hg、Pb、V、Ni、Mo、Mn、Cu、Pt、Pd、Ru、Rh、Os 和 Ir。

藥膠布樣品除表面塗覆之藥劑外，還包括底層基材，消化前處理需要使用硫酸才能將底層基材消化完全；以及 USP<232> 所要求的元素中，包括 PGE 元素和 Hg 元素，需要添加部分鹽酸才能穩定游離，因此在分析上需要考量氯、硫離子在部分元素上可能產生複合離子干擾：

表 1. 分析元素與可能之複合離子干擾

Isotope	Potential interference
⁵¹ V	³⁵ Cl ¹⁶ O, ³⁷ Cl ¹⁴ N, ³⁴ S ¹⁶ OH
⁵⁸ Ni	⁴⁰ Ar ¹⁸ O, ⁴⁰ Ca ¹⁸ O, ²³ Na ³⁵ Cl
⁶⁰ Ni	⁴⁴ Ca ¹⁶ O, ²³ Na ³⁷ Cl
⁶³ Cu	⁴⁰ Ar ²³ Na, ¹² C ¹⁶ O ³⁵ Cl, ¹² C ¹⁴ N ³⁷ Cl, ³¹ P ³² S, ³¹ P ¹⁶ O ₂
⁶⁵ Cu	³² S ¹⁶ O ₂ H, ³² S ₂ H, ¹⁴ N ¹⁶ O ³⁵ Cl, ⁴⁸ Ca ¹⁶ OH
⁷⁵ As	⁴⁰ Ar ³⁵ Cl, ⁴⁰ Ca ³⁵ Cl, ³⁷ Cl ₂ H

因此此次分析時使用氦氣模式 (He mode) 氦氣模式可有效地消除複合離子質譜干擾，分析元素並仍可保持極高的感度，因此不需針對非干擾元素切換無氣體模式 (No gas mode)，也不需針對不同干擾使用不同反應氣體模式。Agilent ICP-MS 7700 不須為了鹽酸而增加使用反應模式才能消除干擾，全元素分析均使用氦氣模式，即可得到準確的結果。

此次分析之濃度依照 2013 年 2 月修訂的 USP<232> 規範值進行藥膠布分析之方法驗證和系統測試。

實驗方法

樣品種類

藥膠布樣品兩個，分別為樣品 1 和樣品 2。

樣品製備

將藥膠布樣品取約 0.1 g，添加 2.5 mL H₂SO₄ 和 3.5 mL HNO₃ 後進行密閉容器高溫高壓微波消化；及為了確保 Hg 與 PGEs (platinum group elements，如 Ir，Os，Pd，Pt，Ru) 元素的穩定性，一併添加 0.125 mL HCl。消化完後再以 DIW 定量至 25 mL。依此條件，樣品前處理稀釋倍率為 250 倍，基質含有 10%H₂SO₄ + 14%HNO₃ + 0.5%HCl。

實驗儀器

使用 Agilent 7700x ICP-MS。Agilent ICP-MS 能提供極高溫度的電漿，能夠有效破壞樣品基質，增加儀器基質耐受性，使元素在不同樣品間能獲得一致而穩定的訊號結果。

參數部分僅需使用氦氣模式，即可去除樣品基質中的多種複合離子干擾，得到更低的偵測極限及更準確的結果。

表 2. 儀器參數

硬體參數	
儀器	Agilent ICP-MS 7700x
霧化器	MicroMist Nebulizer
霧化室	2.5 mm quartz torch
操作參數	
RF Power (W)	1550 W
Smpl depth (mm)	14.0
Carrier gas (L/min)	1.10
Dilution gas (L/min)	0.10
S/C temp (°C)	2
He gas flow (rpm)	5

J 值計算及檢量線配製

此次樣品藥膠布為外用藥品，但依 USP <232> 內之敘述” The other two routes of administration, mucosal and topical, are considered to be the same as oral for the purpose of this standard.”，表示 topical 的規範與 Oral 相同；再進一步查閱 general chapter Pharmaceutical Dosage Forms <1151>，貼布 (Pastes) 屬於 topical application 之一。因此此次樣品貼布之計算方式與口服藥物一致。

藥膠布每人每天用量 82.2 g，及前處理稀釋倍率 250 倍，在此條件下計算出之 J 值如表 3：

表 3. 各元素經計算每日用量及樣品稀釋倍率後之 J 值濃度

Element	Daily Dose PED μg/day)	Target Limit (Daily dose/82.2, μg/g, ppm)	J (ppb) (250x dilution)
Cd	25	0.304	1.22
Pb	5	0.061	0.24
As	1.5	0.018	0.07
Hg	15	0.182	0.73
Ir	100	1.216	4.86
Os	100	1.216	4.86
Pd	100	1.216	4.86
Pt	100	1.216	4.86
Rh	100	1.216	4.86
Ru	100	1.216	4.86
Mo	100	1.216	4.86
Ni	500	6.080	24.3
V	100	1.216	4.86
Cu	1000	12.160	48.6

依 <233> 規範之測定方式，以 0.5J 和 2J 作為檢量線濃度，此次再加上 1J 後之各元素檢量線濃度 0.5J，1J，2J，如表 4。

表 4. 檢量線濃度範圍 (單位: ppb)

Element	0.5J	1J	2J
Cd	0.608	1.216	2.432
Pb	0.122	0.243	0.486
As	0.036	0.073	0.146
Hg	0.365	0.730	1.459
Ir	2.432	4.864	9.728
Os	2.432	4.864	9.728
Pd	2.432	4.864	9.728
Pt	2.432	4.864	9.728
Rh	2.432	4.864	9.728
Ru	2.432	4.864	9.728
Mo	2.432	4.864	9.728
Ni	12.16	24.32	48.64
V	2.432	4.864	9.728
Cu	24.32	48.64	97.28

<233> 並規範檢量線溶液需與樣品溶液基質一致，因此檢量線溶液配製於 10% H_2SO_4 + 14% HNO_3 + 0.5% HCl 的 matrix 中。

內標準品配製

使用 ^{89}Y , ^{141}Pr , ^{181}Ta 作為內標溶液，以校正不同樣品基質及稀釋倍率在霧化效率上產生的誤差。僅需在軟體內選擇自動擬合曲線功能，待測元素即可自動使用虛擬內標 VIS。

添加時也僅需使用 Agilent 特別設計之線上添加內標配件，不需人工添加內標，可有效節省配製時間及降低人為誤差外，內標進樣量僅為樣品之 1/20，以避免樣品被稀釋在低濃度偵測產生的風險。

分析結果

添加測試

為了確保 Accuracy，USP<233> 內規範在樣品內添加 0.5J~1.5J 的標準品，回收率需在 70~150% 以內。

此次在樣品 1 之藥膠布溶液進行 0.5J 之添加測試，在樣品 2 之藥膠布溶液進行 1J 之添加測試，觀察添加之回收率結果，結果顯示包括 0.5J 和 1J 的添加，Agilent ICP-MS 均符合 USP 233 中 spike recovery 規範之要求。

系統適用性評估 (System Suitability Check)

為了確保系統適用性，USP<233> 內規範在樣品批次的分析前、後均需分析 2J standard solution，兩次分析之間的 drift 不可超過 20%。

此次分析批次也依照此法進行分析，結果顯示 Agilent ICP-MS 符合系統適用性之要求。

表 5. 藥膠布 (樣品一) 之 0.5J 添加測試結果 (單位: ppb)

	樣品	添加濃度	添加後	回收率 (%)
	上機濃度	(0.5J)	上機濃度	
⁵¹ V	2.430	2.432	4.959	104%
⁶⁰ Ni	2.689	12.160	14.294	95%
⁶³ Cu	1.159	24.319	23.068	90%
⁷⁵ As	0.018	0.036	0.055	104%
⁹⁵ Mo	0.135	2.432	2.576	100%
¹⁰¹ Ru	0.006	2.432	2.418	99%
¹⁰³ Rh	N.D.	2.432	2.308	95%
¹⁰⁵ Pd	0.765	2.432	3.070	95%
¹¹¹ Cd	0.007	0.608	0.633	103%
¹⁸⁹ Os	0.026	2.432	2.440	99%
¹⁹³ Ir	0.002	2.432	2.241	92%
¹⁹⁵ Pt	N.D.	2.432	2.202	91%
²⁰² Hg	0.173	0.365	0.492	87%
²⁰⁸ Pb	0.127	0.122	0.243	95%

表 6. 藥膠布 (樣品二) 之 1J 添加測試結果 (單位: ppb)

	樣品	添加濃度	添加後	回收率 (%)
	上機濃度	(1J)	上機濃度	
⁵¹ V	2.234	4.864	7.085	100%
⁶⁰ Ni	0.830	24.319	23.978	95%
⁶³ Cu	2.045	48.638	46.598	92%
⁷⁵ As	0.071	0.073	0.138	92%
⁹⁵ Mo	0.080	4.864	4.937	100%
¹⁰¹ Ru	0.005	4.864	4.967	102%
¹⁰³ Rh	N.D.	4.864	4.792	99%
¹⁰⁵ Pd	2.214	4.864	6.955	97%
¹¹¹ Cd	0.108	1.216	1.359	103%
¹⁸⁹ Os	0.015	4.864	5.501	113%
¹⁹³ Ir	0.003	4.864	4.771	98%
¹⁹⁵ Pt	N.D.	4.864	4.569	94%
²⁰² Hg	0.245	0.730	0.928	94%
²⁰⁸ Pb	0.107	0.243	0.382	113%

表 7. 樣品分析前後之 2J 濃度及 drift 結果

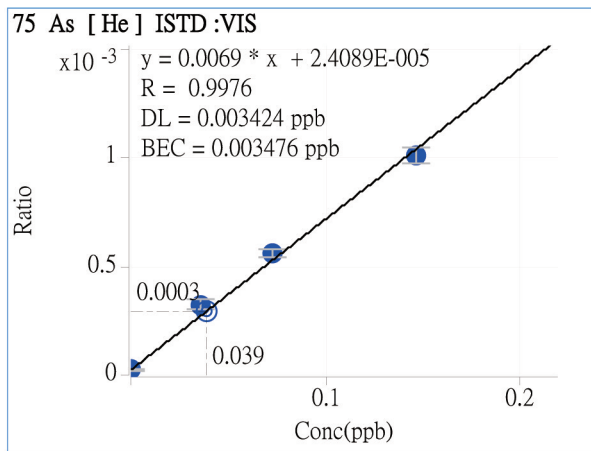
	2J 濃度值	2J (樣品分析前)	2J (樣品分析後)	Drift (%)
⁵¹ V	9.73	9.84	10.15	3%
⁶⁰ Ni	48.64	47.96	49.33	3%
⁶³ Cu	97.28	101.86	104.08	2%
⁷⁵ As	0.15	0.15	0.16	6%
⁹⁵ Mo	9.73	9.63	9.92	3%
¹⁰¹ Ru	9.73	9.71	10.11	4%
¹⁰³ Rh	9.73	9.71	10.13	4%
¹⁰⁵ Pd	9.73	9.78	10.13	4%
¹¹¹ Cd	2.43	2.42	2.51	4%
¹⁸⁹ Os	9.73	9.39	8.99	-4%
¹⁹³ Ir	9.73	9.78	9.47	-3%
¹⁹⁵ Pt	9.73	9.82	9.47	-4%
²⁰² Hg	1.46	1.48	1.42	-4%
²⁰⁸ Pb	0.49	0.49	0.48	-1%

討論

消除干擾：氦氣模式一次分析所有待測元素

Agilent ICP-MS 7700 有第三代碰撞池 ORS^{3rd}，僅需使用 He，即可消除分析元素可能受到的複合離子干擾，包括傳統不易用 He 碰撞反應克服的 Cl 干擾（如 ClO 干擾 V, ArCl 干擾 As 等）或 Ar 干擾（ArO 干擾 Fe），均可直接用 He 克服。圖 1 為砷元素檢量線圖，在存在 0.5% HCl 的基質下 仍可得到偵測極限 <5ppt 的分析結果，顯示氦氣能有效消除 ArCl 在 As 上產生的干擾。

降低背景干擾的同時，仍可維持分析元素之高感度，因此無論此次選擇的元素，或是未來需要添加新的分析元素，使用者不需擔心此元素是否可能受干擾，也不需研究是否需使用其他反應氣體來消除干擾，均可直接使用此一 He mode 進行分析。



數值正確性：多個同元素質量數交叉比對；不同 He 流速模式間之比對

Agilent ICP-MS 使用氦氣碰撞模式，直接消除複雜、可變樣品基質中多種原子產生的複合離子干擾，不僅能夠提供更低的檢測限和更準確的結果，在干擾完全消除的情況下，理論上樣品在同元素之不同質量數上應獲得接近的結果。因此為了提供數據的確認 (Specificity)，分析元素可選擇適合的多個質量數同時進行分析，協助確認結果的正確性。

以此次分析之部分元素為例 (⁷⁵As, ⁵¹V, ¹⁰³Rh 僅單一質量數，因此下表無此三個元素 0，粗體字為主要建議之分析質量數 (primary isotope) 斜體字則為提供比對的參考質量數 (secondary isotope)。參考質量數和主要質量數結果均相近，證明可以信賴主要質量數的結果 (表 8)。

表 8. 黑體字為分析主要質量數 (primary isotope)，斜體字則為提供比對的參考質量數 (secondary isotope)。參考質量數和主要質量數結果均獲得相近的結果

	樣品一 溶液上機濃度	樣品二 溶液上機濃度
⁵⁸ Ni	2.81	0.87
⁶⁰ Ni	2.69	0.83
⁶³ Cu	1.16	2.05
⁶⁵ Cu	1.19	2.19
⁹⁵ Mo	0.14	0.08
⁹⁷ Mo	0.14	0.08
⁹⁹ Ru	0.01	0.01
¹⁰¹ Ru	0.01	0.01
¹⁰⁵ Pd	0.77	2.21
¹⁰⁶ Pd	0.78	2.12
¹¹¹ Cd	0.01	0.11
¹¹⁴ Cd	0.01	0.11
¹⁸⁸ Os	0.02	0.01
¹⁸⁹ Os	0.03	0.02
¹⁹¹ Ir	0.001	0.004
¹⁹³ Ir	0.002	0.003
¹⁹⁴ Pt	N.D.	N.D.
¹⁹⁵ Pt	N.D.	N.D.
²⁰⁰ Hg	0.17	0.25
²⁰² Hg	0.17	0.25
²⁰⁷ Pb	0.12	0.10
²⁰⁸ Pb	0.13	0.11

USP<232>內還包括元素物種分離偵測，<233>內的樣品前處理步驟，也包括可使用有機溶劑分析。Agilent ICP-MS 不僅耐所有常用的有機溶劑，也可在同一軟體介面下與層析系統聯用，以提供砷和汞不同形式或形態的分離與分析，在其他樣品的擴充性上，也能符合 USP 規範的偵測需求。

此次證明 Agilent ICP-MS 在藥膠布樣品的方法驗證和數值正確性上，即使具有 S, Cl 離子的複合離子干擾，僅需使用單一氬氣模式，即可有效消除存在之複合離子干擾，在 USP 要求之藥膠布分析上獲得令人信賴的結果。

www.agilent.com/chem/cn

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 接损失不承担任何责任。

本资料中的信息、说明和指标如有 更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2014
2014 年 10 月 9 日，中国印刷
5991-5261ZHTW



Agilent Technologies