

安捷伦科技制药行业 重金属检测解决方案

医药行业是受法规监管最严格的领域之一，为了确保药品安全和有效，各主要国家的食品药品管理部门编印颁布国家《药典》，作为医药行业法规和标准对药品的质量进行监控。目前重要的药典标准有美国药典（USP）、欧洲药典（EP）、日本药典（JP）、中国药典（CP）、英国药典（BP）和德国药典（DAP）。制药行业的产品或原料进入上述国家时需严格遵循该国家药典中的质量法规。

无机元素杂质因其毒副作用和对药品稳定性等的不良影响，长期以来在药品中是一直被检测和限制的。最近几年，随着环境污染的加剧，金属超标引起中毒事件的增多，药品原料中无机元素杂质分析越来越受到大家的关注，现代药品生产工艺流程中贵金属催化剂的使用，同样引起了对产品中催化剂金属含量检测的要求。药典原有的无机元素标准和方法已无法满足新条件下药品中无机元素控制的要求，《中国药典》和《美国药典》分别于2010年和2013年率先对无机元素控制标准进行了更新，引入了先进的仪器检测方法，增加了需监控的无机元素种类。新的法规提高了医药产品中无机杂质的质量控制标准，对制药行业无机元素的监控提出了更严格的要求。本文对新版《中国药典》和《美国药典》无机杂质的变更进行详细的解读，同时分享安捷伦针对新法规的完整解决方案。



中国药典及美国药典关于无机元素杂质的最新法规解读

新版《中国药典》

《中国药典》2010年版分为三部，第一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等，第二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等，第三部收载生物制品。中药材为中国传统特有药物，具有独特的药理和效果，中药最为重要的法规为《中国药典》第一部；2010年版《中国药典》注重质量可控性和药品安全性内容的增加和提高，尤其在薄弱的中药材和中药饮片标准的修订提高方面有所突破创新。

与上一版本药典（即2005版药典）相比，2010版药典扩大了需进行重金属元素限量控制的药品种类。除原有的6种药材和饮片外，又增加了阿胶、山楂、枸杞子等3种共计9种药材和饮片需控制重金属元素含量；2010版药典还首次将积雪草总苷、人参茎叶总皂苷、人参总皂苷、茵陈提取物、三七总皂苷、薄荷脑、灯盏花素等7种植物油脂和提取物列入需进行重金属监控的种类；另外，成方制剂和单味制剂中将紫雪散列入需监控的种类。2005版与2010版《中国药典》均规定了砷铅汞镉铜元素五种重金属元素的检测限量（见表1），并且推荐现代的仪器分析技术ICP-MS和AA为五个元素的检测手段。在附录IXB中对样品处理、仪器分析条件和检测步骤均有详细的说明。

表1. 《中国药典》相关元素及限值要求

元素	Pb	Cd	Hg	As	Cu
限量 ($\mu\text{g/g}$)	2.0~5.0	0.2~0.3	0.2	2.0	20

新版《美国药典》

《美国药典》每年更新再版一次，最新版本为USP36/NF31。美国药典关于药品和原料药中元素分析的通则有USP<231>、USP<232>、USP<233>。USP<231>称为“重金属限量检测法”，是有着100多年历史的目视比色法，其原理是10种元素（Ag、As、Bi、Cd、Cu、Hg、Mo、Pb、Sb和Sn）与硫代乙酰胺反应生成硫化物沉淀，产生的有色沉淀物与10 ppm Pb标准品进行颜色对比，以确定药物中重金属是否超出限量要求。

USP<231>在方法灵敏度、特异性和准确度上存在一定的局限性。首先，USP<231>是基于10种元素总和的限度检测方法，不能给出单个元素的浓度，同时主观的目视比色存在较大的误差。而且，该方法也不能测定部分制药行业感兴趣的元素，如Cr，以及生产催化剂中常用的铂系元素（PGE）。另外，世界上的许多地区都不允许使用硫代乙酰胺和 H_2S 。其次，样品制备方法上，需要在600 °C的马弗炉中灼烧样品，易造成挥发性分析物的损失，包括重要的有毒元素Hg，使该法测定元素的回收率偏低。

因此，2008年开始美国药典委员会成立了工作小组对USP重金属检测进行研究和讨论，多次讨论后达成了用新通则USP<232>（元素杂质限制）和USP<233>（元素杂质测定方法）逐渐取代USP<231>的共识，新通则版本经过多次修订，2013年2月发布了官方文件，两个新通则将于2014年5月份取代USP<231>作为元素杂质的检测标准。

USP<232> 根据毒理性数据规定了需要监控的 15 个元素和限量，根据给药途径的不同（口服、肠外、吸入和大剂量注射 LVP）细分了允许的每日暴露（PDE）限量。表 2 列出了 15 种元素在药品中的限量，表 3 列出了 15 种元素在原料药和辅料中的限量值。15 种元素中铅、镉、砷、汞由于在自然界中普遍存在且对人体的毒害作用较大，被列为必检元素；如果总砷和总汞超过限量值，USP<232> 规定要进一步做无机砷及无机汞形态确认及含量测定。

USP<233> 对元素的分析流程和所用到的仪器做了建议。样品的前处理，USP<233> 建议根据药品性质采用合适的处理方法，1、对于原本呈澄清溶液态可以直接分析的样品，可以不处理直接分析；2、对于具有良好的水溶性的样品，可以直接用水溶解后进行分析；3、对于可在有机溶剂中溶解的样品，可以用有机溶剂（DMSO 等）溶解后上机分析；4、对于水不溶性或有机不溶

的样品，由于微波消解对样品的消解能力强、回收率高，USP 推荐用微波消解方法作为此类样品前处理的手段。对于选择何种仪器分析，USP<233> 建议用现代的仪器分析手段 ICP-OES 或者 ICP-MS，当然，对于其他类型分析仪器，只要经过方法认证可以满足要求，也可以作为检测手段。USP<233> 对分析方法的适应性、分析方法的准确度和精密度等参数的获得和限量给出了须满足的范围。

除 USP<232>/<233> 之外，美国药典正在进行的另一关于元素杂质分析的通则 USP<2232>，该通则仅针对膳食补充剂，规定的元素为铅汞砷四种有害金属。如果总砷和总汞超过限量值，USP<2232> 规定要进一步做无机砷和甲基汞的确认。同 USP<232> 不同之处在于汞的形态分析种类，膳食补充剂中汞的形态可能以毒性更大的甲基汞存在，所以在 USP<2232> 中规定需检测的汞形态为甲基汞。

表 2. 药品的元素杂质限量

元素	口服 PDE (ug/day)	肠外 PDE (ug/day)	吸入 PDE (ug/day)	LVP Limit (ug/g)
Cd	25	2.5	1.5	0.25
Pb	5	5	5	0.5
Inorganic As	1.5	1.5	1.5	0.15
Inorganic Hg	15	1.5	1.5	0.15
Ir	100	10	1.5	1.0
Os	100	10	1.5	1.0
Pd	100	10	1.5	1.0
Pt	100	10	1.5	1.0
Rh	100	10	1.5	1.0
Ru	100	10	1.5	1.0
Cr	-	-	25	-
Mo	100	10	10	1.0
Ni	500	50	1.5	5.0
V	100	10	30	1.0
Cu	1000	100	100	10

表 3. 原料药和辅料中元素杂质的限量

元素	用于口服制剂 Limits (ug/g)	用于肠外制剂 Limits (ug/g)	用于吸入制剂 Limits (ug/g)
Cd	2.5	0.25	0.15
Pb	0.5	0.5	0.5
Inorganic As	0.15	0.15	0.15
Inorganic Hg	1.5	0.15	0.15
Ir	10	1.0	0.15
Os	10	1.0	0.15
Pd	10	1.0	0.15
Pt	10	1.0	0.15
Rh	10	1.0	0.15
Ru	10	1.0	0.15
Cr	-	-	2.5
Mo	10	1.0	1.0
Ni	50	5.0	0.15
V	10	1.0	3.0
Cu	100	10	10

安捷伦完整解决方案

样品前处理

运用 ICP-OES 和 ICP-MS 进行无机元素分析，需要首先将被分析样品处理成溶液状态。USP<233> 对不同类型的药物给出了样品前处理的指导性原则：水相溶解，有机相溶剂，微波消解。《中国药典》中同样推荐使用微波消解作为主要的样品前处理手段。

密闭微波消解利用微波能量加热封闭容器中的试样和消解液从而在高温增压条件下使样品快速溶解，不同类型的药品需要采用不同酸的组合，优化密闭微波消解仪的工作条件，最终得到澄清的消解液。不同类型样品所需加入的酸种类和比例会有一些差别，不同仪器厂家密闭微波消解仪条件略有不同，在实际建立方法过

程中以安全、高效、低耗为原则选择仪器条件。表 4 列出了一例样品前处理过程和微波消解仪条件（供参考）。

分析步骤及质量控制

《中国药典》和《美国药典》都推荐用现代仪器（AA/ICP-OES/ICP-MS）进行元素杂质定量分析，仪器分析具有大致相同的操作步骤。《中国药典》推荐使用外标法建立工作曲线，对处理好的样品溶液进行分析；在 ICP-MS 分析四个元素时推荐了内标元素和被测元素分析线。《美国药典》推荐使用基体匹配的空白溶液、0.5J 的标准溶液、2J 的标准溶液绘制仪器工作曲线，分析处理好的样品溶液，然后对定量结果进行评价。USP<233> 中规定用 ICP-OES 和 ICP-MS 分析方法进行元素定量分析时，需要进行系统适用性检查，同时进行限量程序和定量程序测试对方法质量参数（准确性和重现性）进行评价。

系统适用性要求进行稳定性分析，在样品分析之前和样品分析之后分析标准溶液 1，比较分析结果，每个目标元素的误差不能超过 20%。表 5 是安捷伦仪器的系统适应性结果，对大多数目标元素，其平行误差大约在 2%~3%，稳定性远远优于法规要求的性能。

表 4. 样品前处理

样品处理		微波消解条件	
称样量	0.2 g	室温	15 min
硝酸	1 mL	升温 (150 °C)	15 min
盐酸	0.25 mL	恒温 (150 °C)	10 min
双氧水	0.5 mL	冷却	30 min
去离子水	3.5 mL	定容	50 mL

表 5. 安捷伦 ICP-MS 系统适应性分析结果

Mass	Element	2J values	Measured	% RSD	Drift (%)	Limit
51	V	200	202.3	0.6	-0.3	20%
52	Cr	200	202	0.6	-0.5	20%
62	Ni	200	201.9	0.8	-1.5	20%
65	Cu	2000	2112.4	3.1	7.5	20%
75	As	12	12.2	0.8	-1.7	20%
97	Mo	200	202.2	0.6	-0.5	20%
101	Ru	80	80.6	0.9	2.1	20%
103	Rh	80	80.3	0.9	2.1	20%
105	Pd	80	80.3	0.8	1.5	20%
114	Cd	4	4	0.6	0	20%
189	Os	80	78.4	1.2	-2.6	20%
193	Ir	80	81.7	1.4	3.2	20%
195	Pt	80	82.1	1.6	4	20%
202	Hg	12	12.2	1.5	3.2	20%
208	Pb	8	8	0.6	1.2	20%

表 6. 加标回收率 0.5J 和 1.5J 样品

Mass	Element	Sample at 0.5J (n=6)				Sample at 1.5J (n=6)			
		Actual	Mean	%RSD	(%)	Actual	Mean	%RSD	(%)
51	V	50	52.84	1.6	106	150	157.4	1.6	105
52	Cr	50	52.63	2.3	105	150	155.9	1.4	104
65	Cu	500	524	1.2	105	1500	1727	1.4	115
62	Ni	50	52.72	1.9	105	150	156.1	1.5	104
75	As	3	3.21	3.9	107	9	9.53	3.2	106
97	Mo	50	52.65	1.6	105	150	157.1	1.4	105
101	Ru	20	20.75	2	104	60	62.64	1.2	104
103	Rh	20	20.91	2	105	60	62.57	1.2	104
105	Pd	20	20.77	2.2	104	60	62.19	1.2	104
114	Cd	1	1.04	2.5	104	3	3.08	1.3	103
189	Os	20	17.17	1.6	86	60	52.63	1.2	88
193	Ir	20	20.63	1.9	103	60	63.42	1.1	106
195	Pt	20	20.64	1.6	103	60	63.87	1.1	107
202	Hg	3	3.08	1.9	103	9	9.47	1.3	105
208	Pb	2	2.08	2.1	103	6	6.2	1.1	103

准确度采用分析几个加标浓度为 0.5J 和 1.5J 之间的样品，计算加标样品的回收率进行评价，USP<233> 中回收率在 70%-150% 为合格。表 6 列出了安捷伦 7700 分析加标 0.5J 和 1.5J 样品的回收率，目标元素的回收率都在 86%-115% 之间，很容易符合法规指标要求。

表 7. 日间重复性 0.5J 加标样品

Mass	Element	actual (ppb)	Day 1 mean	Day 2 mean	% Difference	%RSD (n=12)
51	V	50	52.84	50.78	-3.91	2.4
52	Cr	50	52.63	50.23	-4.56	2.9
62	Ni	50	52.72	50.84	-3.56	2.8
65	Cu	500	524	524.1	0.02	1
75	As	3	3.21	3.04	-5.06	5.2
97	Mo	50	52.65	49.54	-5.89	4.2
101	Ru	20	20.75	18.79	-9.44	5.7
103	Rh	20	20.91	18.99	-9.15	5.4
105	Pd	20	20.77	19	-8.51	5.1
114	Cd	1	1.04	0.98	-5.99	3.7
189	Os	20	17.17	18.71	8.95	7.1
193	Ir	20	20.63	18.91	-8.37	4.8
195	Pt	20	20.64	18.76	-9.1	5.2
202	Hg	3	3.08	2.89	-6.22	3.7
208	Pb	2	2.08	1.98	-4.55	2.9

重现性测试分为短期和长期稳定性，短期稳定性连续分析六份加标样品计算分析结果之间的相对标准偏差，不大于 20%；长期稳定性（耐用性）通过不同仪器或者不同的分析人员进行的日间重复性实验结果评价，相对偏差小于 25%。表 7 列出了安捷伦仪器的日间重复性结果，从表中可以看出大多数元素在 5% 左右，且全部小于 10%。

砷与汞的形态分析

USP 中允许先检测样品中总砷和总汞总量，只在总砷和总汞超出限量时，进一步做形态确认，USP<232> 规定药品中检测无机砷和无机汞含量，USP<2232> 规定膳食补充剂中分析无机砷和甲基汞含量。形态分析最常见方法为 LC 和 ICP-MS 联机，LC 可以根据目标化合物选择合适的色谱分离方法，可实现在线有机相加入和梯度淋洗功能，提供简便、灵活的分离手段。LC 与高灵敏度、高选择性的 ICP-MS 联机已经成为当前元素形态分析的主要检测手段。安捷伦提供专业的联机接口和软件以及业内最完整的形态分析检测服务方案。

法规认证

美国联邦法规 21 章第 11 款（通常称为 21 CFR Part 11）对美国境内的食品和药品进行管控，包括保存和保护电子记录和使用电子签名的 US 联邦指南。该法规的目的是要确保与分析仪器操作相关的电子记录（包括数据、分析报告和其它记录）的完整性和可跟踪性。

安捷伦制药行业的法规认证服务有着超过 15 年的历史，作为仪器行业的领导者完成了超过 150000 次认证，并总能顺利通过 FDA 和第三方机构的审查，现已被绝大多数大型制药公司和 USP 实验室所采用，是医药行业最为推崇的产品。



ICP-MS MassHunter
+ UAC 软件包

- 仪器控制
- 数据的获取和处理
- 密码保护、登录注销的记录
- 设置不同级别权限用户
- 软件的审查追踪

符合 21CFR 11 法规的 ICP-MS
SDA 软件

- 存储数据库的安全
- 上传、转换数据和报告
- 数据库电子签名和审查追踪

安捷伦除了提供实验室软件套装 OpenLab 可以满足法规要求外，对于 ICP-OES 和 ICP-MS 安捷伦提供更经济的 SDA 软件或 Datastore 软件以满足电子记录和电子签名的法规要求，帮助客户建立符合法规的整套解决方案。

符合药典的推荐配置和方案

对于中国药典，推荐的方法为 AA 或 ICP-MS:

- AA 可满足条件的有高效率的分体机（Duo 系统）以及高性价比的一体机（240FS+GTA120），除主机外需配置氢化物发生器测定 As 及 Hg
- ICP-MS 满足条件的有 7700 系列中的 7700e 或者 7700x

在美国药典中，推荐的方法为 ICP-OES 或 ICP-MS:

- ICP-OES 可以配置 710 或 720，元素 As 和 Hg 的分析需要配置氢化物发生器或者 Agilent 独有的多模式进样系统 MSIS
- ICP-MS 满足条件的有 7700 系列中的 7700e 或 7700x

Agilent 可以提供完整的仪器配置，满足中国药典和美国药典的法规要求。

表 8. 符合药典的仪器配置

中国药典		美国药典	
AA	ICP-MS	ICP-OES	ICP-MS
240Duo+VGA	7700x	720+MSIS	7700x
240FS/ GTA120+VGA	7700e	710+MSIS	7700e

若需要进行砷和汞的形态分析，推荐的配置为“1200 系列 LC+ 7700e/x ICP-MS”

安捷伦仪器的特点和技术优势

电感耦合等离子体质谱仪

安捷伦 7700 系列作为市场占有率最高的 ICP-MS，各方面的性能都更胜一筹：

- 基体耐受性 — 业内最低的氧化物指标
独特的高基体进样系统 (HMI) 具有最低的氧化物指标，基体耐受性从 0.1% 上升到 3%，这对于医药高盐样品（如注射剂）的分析极其重要
- 抗干扰能力 — 单 He 模式有效消除质谱干扰
第三代碰撞反应池，只需单一氦气碰撞，就可消除常规样品中所有可能干扰。尤其高 Cl（消解时加入的 HCl）样品对关键元素 { $^{51}\text{V}/^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}$ 、 $^{53}\text{Cr}/^{37}\text{Cl}^{16}\text{O}$ 和 $^{75}\text{As}/^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}$ } 的干扰，保证分析结果的专属性
- 有机溶剂耐受性
快速频率匹配高频发生器，最新固件设计对等离子体参数的调整，确保了该系统可以耐受有机溶剂；甚至与水不互溶的溶剂也可直接运行。能够直接分析溶于有机溶剂的原料药 (API) 等
- LC-ICP/MS 联机形态分析优势
当砷汞总量超出 PDE 限量后，需分析形态。标准化的接口和软件使 7700 可以与安捷伦或第三方 HPLC 系统轻松联机，用于元素的形态分析



Agilent 7700 系列 ICP-MS

全谱直读等离子体光谱仪

- 稳定性最好的 ICP-OES
完全固定的光学系统，狭缝和棱镜没有任何移动部件，保证了 ICP-OES 在长期运行过程中总是可以获得良好的稳定性。
- 专业定制 CCD 检测器
安捷伦专业定制的 CCD 检测器提供了最出色的性能、分析速度，使 700 系列成为世界上性能极其优异的 ICP-OES
- 更胜一筹的消除干扰能力
消除光谱干扰是 USP 分析中必备技术。安捷伦独特的 Fitted 背景扣除技术使复杂基体下背景扣除变得智能、灵活和简单；独家专利的自动谱线拟合技术 (FACT) 解决了光学系统无法分辨的光谱干扰，确保了更加准确的分析结果



Agilent 700 系列 ICP-OES

- 多模式分析方式
安捷伦多模式进样系统 (MSIS) 可以同时分析常规元素和氢化物发生元素砷、汞等，大大节省分析时间，提高分析效率

原子吸收光谱仪

- 火焰快速序列 — 成倍提高分析效率
独特的快速序列功能 (FS) 打破了原子吸收一次只测一个元素的限值，一次进样可测定多个元素。2 分钟内完成一个样品中多达 10 个元素的测定，提高样品通量，降低运行成本
- 内标校正功能 — 进一步提高分析准确度
快速序列功能使内标校正成为可能，这是其他原吸所不具备的；内标校正使得分析具有良好的长期稳定性和样品基体适应性，大大提高了准确度
- 表面响应技术 — 大大缩短方法开发时间
表面响应技术 (SRM) 可以设置参数并在软件中自动运行，根据最优算法得到最佳实验参数，快速自动完成方法开发，并保证方法参数的正确
- 标配彩色摄像头 — 实时监控原子化过程
清晰的彩色摄像头，可以让您对石墨炉整个分析过程中的情况进行实时监控，自动进样器位置的调整更简单



Agilent AA 原子吸收光谱仪

除了上述药典推荐的分析仪器外，安捷伦还可以独家提供微波等离子体原子发射光谱仪 MP4100。MP4100 是安捷伦公司 2011 年推出的创新型原子光谱仪器，具有绿色、环保、安全、运行成本低等特点，相对 AA 和 ICP-OES，MP4100 无需乙炔、氩气等气体消耗，可以直接空气运行，减少危险气体的使用，极大的降低了运行成本，结合微波等离子体的优异性能是经济实用型无机元素分析仪器的最佳选择。



Agilent 4100 MP-AES

应用文献列表

- 药物杂质分析解决方案基础导论 5991-0090CHCN
- 法规制药实验室中的无机杂质分析 5991-0436CHCN
- 元素杂质的 USP 新通则 <232> 和 <233>: ICP-MS 在药物分析中的应用 5990-9382CHCN
- 参照美国药典通则 <232> 和 <233> 草案验证 Agilent 7700x ICP-MS 在测定原料药元素杂质中的应用 5990-9365 CHCN
- 常规 ICP-MS 和 ORS-ICP-MS 在中药分析中的应用评价 5989-2570CHCN
- ICP-MS 法测定中药材中 5 种有害元素方法的研究 5989-7590CHCN
- 使用电感耦合等离子体质谱检测中药中的有毒元素 5989-5591EN
- ICP-OES 根据 EMEA 规定检测药物中残留的金属催化剂或金属试剂
- 使用 Agilent 720 ICP-OES 同时测定药品胶囊中的有毒元素 5991-1067EN
- 原子吸收法测定中药提取物中有害元素 Cu, Pb, Cd, Hg, As 的残留量
- 石墨炉原子吸收测定药用明胶中的铬
- 石墨炉原子吸收法测定明胶空心胶囊中的毒害元素 Cr, Pb, As, Cd
- 微波等离子体-原子发射光谱法 (MP-AES) 在中草药分析中的应用 5990-9791CHCN
- 生物制药实验室法规认证基础导论 5990-7001CHCN
- 用于 USP<232>/<233> 的 7700 ICP-MS Bundle 配置指南
- HPLC-ICP-MS 联用分析中成药中的可溶性砷形态
- 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用技术测定二价汞、甲基汞、乙基汞与苯基汞
- 第一版 ICP-MS 联机形态分析手册 5989-6160EN
- 第二版 ICP-MS 联机形态分析手册 5990-9473EN
- 根据美国药典 232/233 法规对碳酸氢钠中元素杂质的分析

更多信息

www.agilent.com/chem/cn

安捷伦客户服务中心:

免费专线: **800-820-3278**
400-820-3278 (手机用户)

在线询价:

www.agilent.com/chem/quote:cn

本资料中的信息、说明和指标如有变更, 恕不另行通知。

© 安捷伦科技(中国)有限公司, 2013
2013年4月26日, 中国印刷
5991-4799CHCN



Agilent Technologies