美国药典 USP<232>元素杂质检测解决方案

Shimadzu Solutions for USP<232> Elemental Impurities

目录

序言 **3**

USP 元素杂质新规定解读 **4**

应对美国药典 USP<232>检测应用数据 **9**

微波消解 ICP- AES 法测定口服药中的元素杂质含量 9

HVG-ICP-AES 法测定口服药中 As 和 Hg 的含量 15

UAG-ICP-AES 法测定注射剂中的元素杂质含量 19

ICP- AES 法测定原料药样品中的元素杂质含量 25

附录 30

氢化物发生器（HVG-ICP） 30

超声波雾化器（UAG-ICP） 31

SHIMADZU Excellence in Science

序 言

药品中元素杂质的存在是潜在的中毒问题并影响药品的稳定性和有效期。必须认真地监测药物开发和生产中（质控）的元素杂质情况，以保证药品中元素杂质的含量水平符合法规的要求。元素杂质污染的原因有很多：用于药物合成的原料；合成中使用的催化剂；辅料如稳定剂、填充剂、粘合剂、释放剂、香料、色素和涂料；包装材料；生产设备和材料，如反应器、管线、过滤器、表面活性剂和润滑油等。因此必须对药品生产所用的原材料、中间体、催化剂以及最终药物产品中的元素杂质进行检测。

美国药典（U.S.Pharmacopeia，简称 USP）是美国政府对药品质量标准和检定方法作出的技术规定，也是药品生产、使用、管理和检验的法律依据。该药典已在 131 个国家销售，很多没有法定药典的国家通常都采用美国药典作为本国的药品法定标准。向美国以及这些国家出口的药品或原材料都必须符合美国药典的要求。

美国药典以往对金属限值的要求法案主要是通则 USP<231>。USP<231>规定了用比色检测法测定药品中元素杂质总量的分析方法，该分析方法灵敏度低、选择性差、回收率低。这些问题的存在引发了用更可靠、选择性好、灵敏度更高的现代分析仪器代替目测比色法的计划。

2010 年 2 月，在药典论坛上，美国药典委员会提议用 USP<232>和 USP<233>这两个通则代替原来的 USP<231>。USP<232>规定了 15 种元素杂质的限值，USP<233>规定了测定这些元素所用的现代分析仪器电感耦合等离子体发射光谱（ICP-AES）和电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）。这两个通则将在 2015 年 12 月 1 日起正式执行。

岛津公司秉承“为了人类和地球的健康”这一理念，根据 USP<232>中对药品中元素杂质限量值要求，以及 USP<233>规定的仪器测定规程，开发了《美国药典 USP<232>元素杂质检测解决方案》，希望我们的努力能为您带来有益的帮助。谢谢！

岛津企业管理（中国）有限公司

USP 元素杂质新规定解读

一、USP 美国药典概况

过去数十年间，中国医药产业蓬勃发展，走向国际的步伐也不断加快。有数据表明，美国市场上大约 20%的非专利药和非处方药以及 40%的活性药物成分都来自印度和中国。而在未来 15 年，美国市场上 80%的关键药品成分将来自印、中两个国家。中国医药企业需要更多的了解欧美市场的法规，才能顺利的进入欧美市场。药品包括原料药和辅料、膳食补充剂等产品的满足 USP（U.S.Pharmacopeia，简称 USP）标准是上述产品进入美国的先决条件。

出口到美国的药品包括原料药和辅料、膳食补充剂等需符合 USP 标准，在《联邦食品药品化妆品法》中有明确的规定。《联邦食品药品化妆品法》是美国管理药品、医疗器械、食品、化妆品和膳食补充剂的基本联邦法律，其中包括了对药品上市批准的要求。在《联邦食品药品化妆品法》中规定“最终，制剂产品必须符合药典标准”。美国 FDA 颁布的合规政策指南（ORA/CPG Sec. 420.400）中进一步规定：生产商必须“通过恰当的方式，包括充分的生产工艺验证和控制”保证符合药典标准。其中所指的药典即是《美国药典》、《国家处方集》及其增补本的当前法定版本。

因此，美国药典是美国政府对药品质量标准和检定方法做出的技术规定，也是药品生产、使用、管理和检验的重要法律依据。目前，美国药典实际上指《美国药典》（USP）和《国家处方集》(NF)的集合。由美国政府所属的美国药典委员会(The United States Pharmacopeial Convention)编辑出版。第一版在 1820 年出版，每一个版本更新的周期为一年。截止 2014 年已更新到 37 版。NF1883 年第一版，1980 年 15 版起并入 USP 但仍分两部分，前面为 USP，后面为 NF。

二、USP 元素杂质规定沿革

1、USP 231

美国药典对金属元素的 USP<231>通则规定了 10 种无机元素（Ag、As、Bi、Cd、Cu、Hg、Mo、Pb、Sb 和 Sn）总的限量值，测定方法为目视比色法，该通则已有 100 多年的历史。其原理是这 10 种元素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 mg/L 的 Pb 标准品进行颜色对比，以确定是否超过总的限量值。该方法存在一定的缺点：1）与主观的目测颜色对比存在明显误差；2）USP<231>是针对 10 种元素总和的限度检测方法，不能给出单个元素的浓度；3）不能确定其它无机杂质元素的浓度，比如铂系元素（PGE）、铬元素等；4）样品前处理方法采用温度较高的干式灰化法，对易挥发元素产生较大的损失如 As、Hg、Sb 和 Sn 等。

2、USP <232>及 USP<233>

美国药典委员会从 2009 年 4 月开始探讨新的元素杂质限值和监测方法，最终形成全新的 USP<232>和 USP<233>两个章节。其中，USP<232>为限度规定，对药品和原材料中元素杂质限量重新做了更严格的限定，而 USP<233>为方法规定，在分析方法上认可 ICP-AES 或 ICP-MS 仪器方法。经过多次修订，2013 年 2 月 1 日，USP<232>及 USP<233 发布官方定稿，这两个章节的最终执行时间是 2015 年 12 月 1 日，届时，USP<231>将废止。

USP<232>适用于所有药品各论，即不做特别说明，所有药品产品都必须符合该通则。

三、USP<232>限度规定

USP<232>根据元素的毒理学数据，规定了药品和原料药、辅料中需要检测的 15 种元素及其限量。其中包含 4 种高毒性必测元素 As、Hg、Cd 和 Pb，以及 Cu、Cr、Mo、Ni、V、Pd、Pt、Os、Ir、Rh 和 Ru 等 11 种选测元素。

不同给药途径的生物利用度不同，USP<232>按照给药途径的不同分类给出了限值。主要分为三大类：为口服（Oral），肠外注射（Parenteral），吸入（Inhalational）。粘膜（Mucosal）和局部（Topical）的限值等同于口服。

除了给按给药途径区分外，对药品成品和原、辅料，USP<232>限值的表述是不同的。药品成品限值为日允许暴露限量（PDE），即每日个体允许暴露接触该种元素的总量，是基于慢性接触的毒理学数据，按照 50 kg 体重计算出来的安全限量。具体产品中的浓度限量，需要进一步结合每日用药剂量计算。即：浓度限量（ppm）=PDE 限量（μg/天）/日最大剂量（g/天）。

表 1 药品中的元素杂质

元素	口服药日剂量 PDE[a]（μg/day）	注射药日剂量 PDE（μg/day）	吸入剂日剂量 PDE（μg/day）	大剂量成分限值 LVP（μg/day）
镉	25	2.5	1.5	0.25
铅	5	5	5	0.5
无机砷[b]	1.5	1.5	1.5	0.15
无机汞[b]	15	1.5	1.5	0.15
铱	100	10	1.5	1.0
锇	100	10	1.5	1.0
钯	100	10	1.5	1.0
铂	100	10	1.5	1.0
铑	100	10	1.5	1.0
钌	100	10	1.5	1.0
铬	*	*	25	*

钼	100	10	10	1.0
镍	500	50	1.5	5.0
钒	100	10	30	1.0
铜	1000	100	70	25

a PDE = 允许日接触量（基于体重 50 kg 的人）

b 参见形态分析部分

* 没有安全隐患

原料药和辅料的限值规定不同于药品成品的 PDE 限值，其浓度限值是直接给出的。在每日最大剂量小于或等于 10 g/day 时，可以直接参照。此外日注射计量大于 100 mL 的大体积注射剂（LVP）类，也提供了浓度限值。

表 2 默认原辅料元素杂质限度值

元素	限度值 (μg/g) 口服药物日最大剂量 ≤10 g/day	限度值 (μg/g) 注射剂日最大剂量 ≤10 g/day	限度值 (μg/g) 吸入制剂日最大剂量 PDE（μg/day）
镉	2.5	0.25	0.15
铅	0.5	0.5	0.5
无机砷	0.15	0.15	0.15
无机汞	1.5	0.15	0.15
铱	10	1.0	0.15
锇	10	1.0	0.15
钯	10	1.0	0.15
铂	10	1.0	0.15
铑	10	1.0	0.15
钌	10	1.0	0.15
铬	*	*	2.5
钼	10	1.0	25
镍	50	5.0	0.15
钒	10	1	30
铜	100	10	7

* 无安全隐患

需要特别指出的是，As 和 Hg 两种元素的不同形态具有不同的毒性，因此 UPS<232>专门论及这两个元素的形态分析要求。

对 As 而言，无机形态毒性显著大于有机形态，如果无机 As 值超过 PDE，按照 USP<232>

要求，需要进一步做形态确认。以确认无机砷总量低于 PDE 限量。

Hg 的各形态中甲基汞毒性最大，含甲基汞的样品毒性只可能被低估，如果超过 PDE 的 Hg^{2+} 限值，其毒性超过安全限量是确定无疑的，进行形态确认已无意义。因此 Hg 的 PDE 限值对任何适用 USP<232>的药品都是具有一票否决权。实际上，Hg 的形态确认取决于样品原料来来源是否可能含有甲基汞（例如，从鱼中得到的物质），此类情况的进一步形态确认要求将在各论中提及。

四、USP<233>方法规定

USP<233>对元素杂质的检测方法以及样品前处理方法做了规定。新 USP 通则的主要目标之一就是用现代仪器分析方法替代掺杂主观因素的比色检测法（USP<231>），ICP-MS 和 ICP-OES 是 USP<233>中建议采用的分析仪器，其中第一法是 ICP-AES 法，第二法是 ICP-MS 法。两法中，分别介绍了两种仪器的样品制备方法和元素杂质的测定方法。同时也介绍了如果不使用上述两种方法，其他替代方法所要达到满足的标准。

1、样品制备

在 USP<233>中，ICP-AES 法和 ICP-MS 法两个章节的样品制备方法是相同的。共有四种可以采用的样品制备方式，分析人员可以选用任何一种下面提到的制备方法：

1） 适合的液体样品，可直接使用未经稀释的原样。

2） 如果可溶于水，可用水溶液稀释。

3） 如果不溶于水，可使用适当的有机溶剂稀释。

4） 不溶性样品，使用密闭容器微波强酸消解。

密闭容器微波强酸消解在 USP<233>中给出了示例，但具体分析过程所采用的酸组成和消解方法仍需在实际测定过程中自行探索确定。需要注意的是测定 Hg 时，消解体系必须包含 HCl 等稳定剂。

2、上机测定方法

在 ICP-AES 和 ICP-MS 方法中，因市场上不同品牌仪器的参数设置上可能存在的不同，USP<233>未提供具体的设定参数。而是规定了一些质量控制流程，以保证测定结果的稳定和可靠。在测定方法中，所涉及的要点如下：

标准溶液：

至少两个标准溶液是必需的，高浓度：浓度是目标浓度的 2 倍，低浓度-浓度是目标浓度的½。

目标浓度是指，限值浓度经过适当稀释后，在仪器工作范围内的浓度。

1） 标准溶液和样品基体应匹配，采用相同的溶解方法。

2） 样品溶液浓度不应超过目标浓度的 2 倍，如果超过，需要进一步稀释。

3） 将高浓度标准溶液即浓度为目标浓度的 2 倍的标准溶液作为稳定性检查溶液，在样品分析前后分别测定，前后的强度漂移应小于±20%。

如果指定的 ICP-AES 和 ICP-MS 程序不符合特定应用的需要，可以使用其他程序。但所采用的替代程序必须被充分验证，以保证满足重金属检查的目的和要求。比如采用石墨炉原子吸收作为替代方法，要进行相应的特异性，精密度，准确度，重复性，线性范围，定量限，范围等的验证。

SHIMADZU
Excellence in Science

应对美国药典 USP<232>检测应用数据

微波消解 ICP- AES 法测定口服药中的元素杂质含量

摘要：本文参考美国药典USP<232>对元素杂质的限量要求及USP<233>对元素杂质的测定方法，利用电感耦合等离子体光谱法（ICP-AES）测定了口服药样品中的重金属元素和其它元素杂质的含量。实验结果表明：各元素的相关系数 r＞0.9998，加标回收率在92.5%～110%之间，RSD小于5%。该方法操作简便、快速，样品前处理简单，可以满足美国药典对药品中杂质元素限量值的测定要求。

关键词：ICP-AES 西药 USP<232> USP<233>

美国药典（简称USP）是美国政府对药品质量标准和检定方法作出的技术规定，也是药品生产、使用、管理、检验的法律依据。2010年1月，USP在欧洲药典（EP）的建议下，用USP<232>和USP<233>这两个通则代替原来的USP<231>通则，以使将来标准更容易协调。USP<232>（该标准于2015年12月1日起正式执行）规定了口服药品中元素杂质的限量值，见表2。USP<233>规定了微波消解方法，并用ICP-AES或者ICP-MS测定的方法规程。

本文参考 USP<232>的限量要求和 USP<233>方法规程，采用 HNO_3+H_2O_2 体系，微波消解口服药样品，利用岛津公司全谱直读型 ICPE-9000 发射光谱仪的轴向观测高灵敏度模式测定了口服药中重金属含量及其它元素含量。该方法操作简单，定量准确，可以满足美国药典对药品中元素杂质限量值的测定要求。

1 实验部分

1.1仪器

岛津 ICPE-9000 全谱发射光谱仪，微波消解仪。

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿均为玻璃材料，用硝酸溶液（1+1）浸泡24小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验所用HNO_3、H_2O_2为电子纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品的前处理

准确称取 1 g（精确至 0.1 mg）口服药样品置于聚四氟乙烯消解罐内，缓慢加入 6 mL 硝酸，待剧烈反应完成后，加入 2 mL H_2O_2，静置 1 小时后，置于微波消解炉内进行消解。消解完成后，待消解罐冷却至室温，将其移至通风橱内；缓缓摇动消解罐，至红棕色气体挥发完全；将溶液转移至 50 mL 容量瓶内，用超纯水定容，待测。同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

2. 结果与讨论

2.1 仪器参数

仪器工作条件见表 1。

表 1 仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	矩管类型	雾化室	等离子气（L/min）	辅助气（L/min）	载气（L/min）	高频频率（MHz）	高频功率（kW）
轴向	同心	Mini	旋流	10	0.6	0.7	27.12	1.2

2.2 标准曲线溶液配制

根据药品剂型和每日最大剂量（≤10 g/day）定义目标元素限值“J”值为分析杂质元素的可接受浓度，即样品经前处理后待测元素在溶液中的最大限值。USP<233>规定了标准曲线系列为两个基体匹配的标准溶液和一个基体匹配的空白溶液，每个元素标准溶液高浓度为目标限值的2倍（即2 J），低浓度为目标限值的0.5倍（即0.5 J）待测元素的目标限值（J）。

利用10%的硝酸配制空白溶液、0.5 J和2 J浓度的各个元素混合标准溶液，各元素的限量值及标准溶液浓度见表2。

表 2 元素限值及标准曲线溶液浓度系列

元素	口服药 PDE（μg/day）	元素限值 J（mg/L）	标准曲线系列（mg/L）		
			0	0.5 J	2J
镉	25	0.05	0	0.025	0.1
汞	15	0.03	0	0.015	0.06
铱	100	0.2	0	0.1	0.4
锇	100	0.2	0	0.1	0.4
铂	100	0.2	0	0.1	0.4
钯	100	0.2	0	0.1	0.4
铑	100	0.2	0	0.1	0.4
钌	100	0.2	0	0.1	0.4
钼	100	0.2	0	0.1	0.4
镍	500	1	0	0.5	2
钒	100	0.2	0	0.1	0.4

铜	1000	2	0	1	4

备注：1．PDE为每日允许暴露剂量（μg/day）；2．根据10 g/day的剂量及稀释50倍计算得到元素限值（J）

2.3 部分元素标准曲线如下：

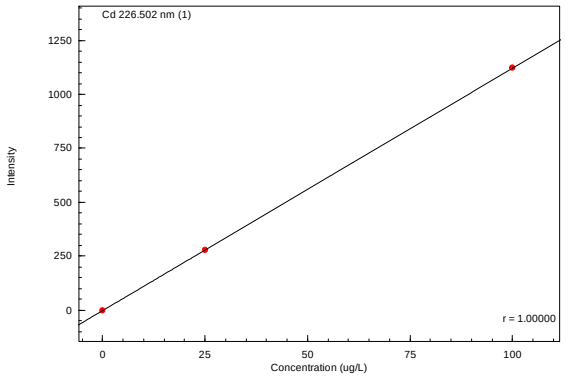

图 1 Cd 元素的标准曲线

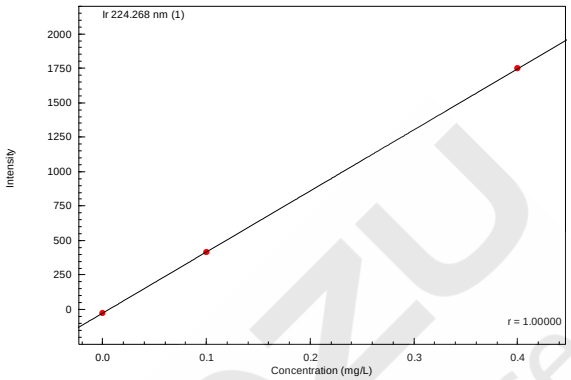

图 2 Ir 元素的标准曲线

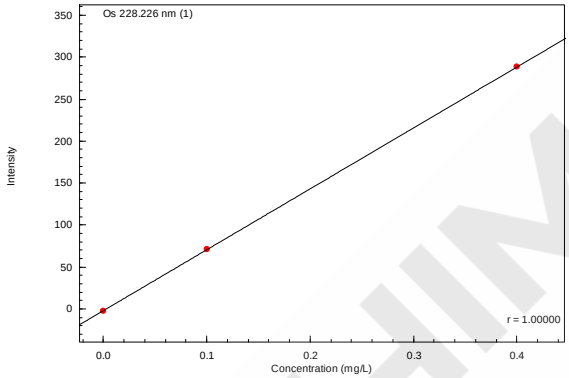

图 3 Os 元素的标准曲线

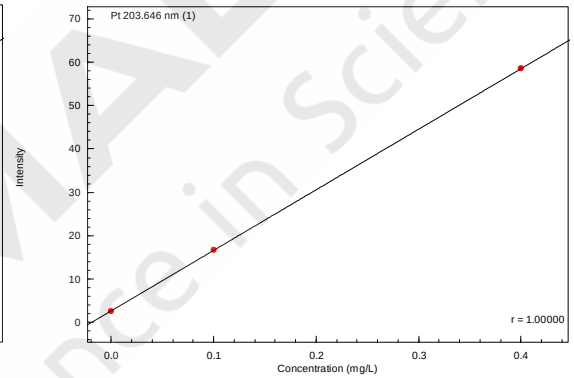

图 4 Pt 元素的标准曲线

2.4 部分元素谱线轮廓图

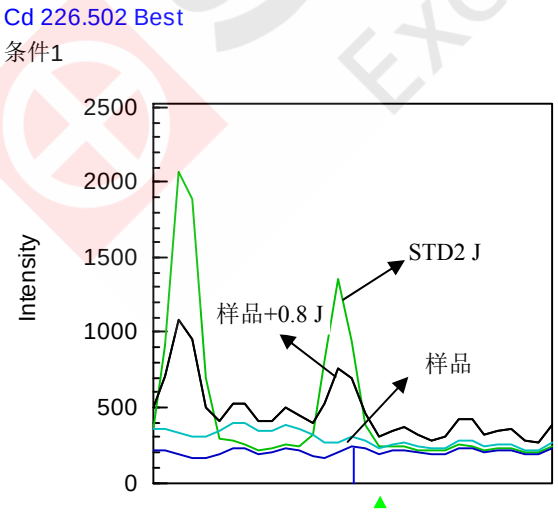

图 5 Cd 元素的谱线轮廓图

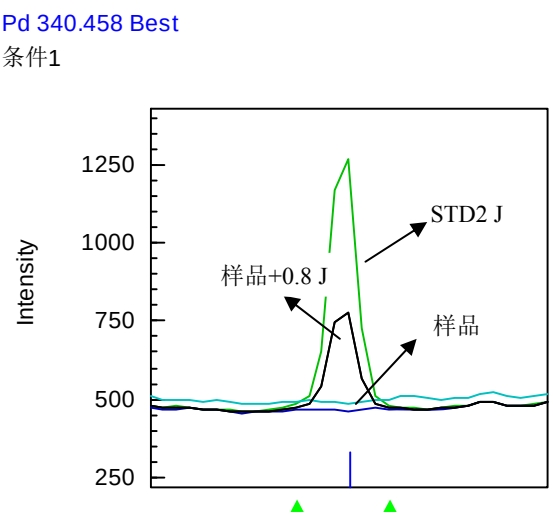

图 6 Pd 元素的谱线轮廓图

Rh 343.489 Best
条件1

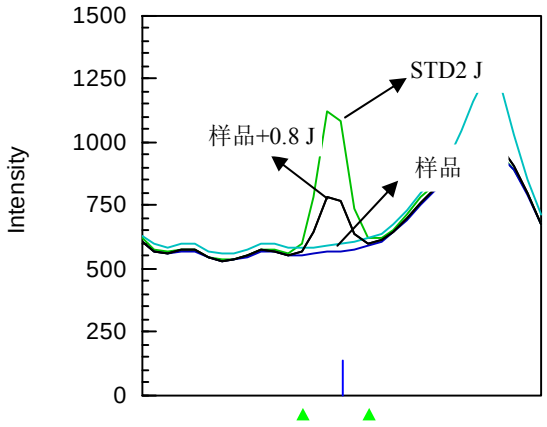

图 7 Rh 元素的谱线轮廓图

Ru 240.272 Best
条件1

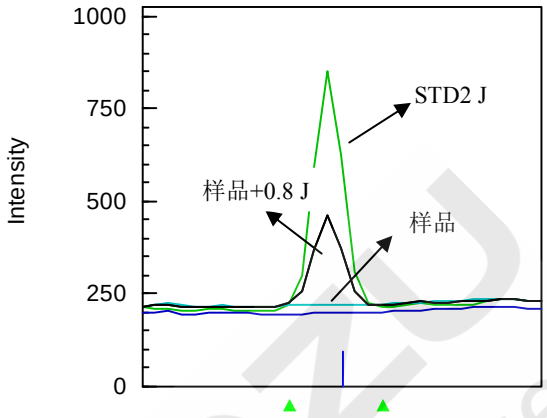

图 8 Ru 元素的谱线轮廓图

2.5 方法检出限、样品分析结果及加标回收率

按照实验方法，对空白溶液重复测定10次，取3倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限；根据样品稀释倍数（50倍），求得该方法的检出限；

测定样品中的杂质元素含量，每个样品重复测定3次；

根据USP<233>的指导原则，向样品中加入0.8 J限量的标准溶液，求出加标回收率，以考察方法的准确性。

表 2 样品分析结果、方法检出限及加标回收率

元素	分析波长（nm）	分析结果（μg/L）	0.8 J 的加标回收率（%）	RSD(n=3) (%)	方法检出限（μg/g）	最大剂量为 10g/day 的注射药含量限值（μg/g）
镉	226.502	ND	92.5	0.12	0.01	2.5
汞	184.950	ND	103.8	5.44	0.30	1.5
铱	224.268	ND	95.6	0.26	0.05	10
锇	228.226	ND	110.0	5.55	0.18	10
铂	203.646	ND	97.5	4.24	0.85	10
钯	340.458	ND	97.5	0.83	0.01	10
铑	343.489	ND	99.4	0.18	0.14	10
钌	240.272	ND	93.1	0.67	0.10	10
钼	202.030	ND	99.4	1.07	0.17	10
镍	221.647	ND	95.0	0.10	0.03	50

钒	292.402	ND	95.6	0.14	0.06	10
铜	213.598	ND	95.0	0.29	0.12	100

N.D：未检出。

结果显示，岛津 ICPE-9000 原子发射光谱仪测定注射剂中的元素杂质含量，各元素的方法检出限低于口服药含量限值，可以满足美国药典 USP<232>对对注射药的元素杂质的限量要求。

0.8 倍的限量值的加标回收率在 92.5~110%之间，满足 USP<233>对样品加标回收率需要 70%~150%的要求。

2.6 方法精密度实验

为了验证本方法的重复性，取 6 份同样的样品，分别向样品中加入各元素的 1 倍限量值（即 1 J），求出 6 份样品加标回收率的 RSD 值，确定方法的精密度，其结果见表 3。

表 3 样品加标回收率和精密度

元素	1#样品（%Rec）	2#样品（%Rec）	3#样品（%Rec）	4#样品（%Rec）	5#样品（%Rec）	6#样品（%Rec）	RSD（%）
镉	99.2	99.6	95.6	103.4	100.0	101.0	2.6
汞	105.7	102.3	99.3	104.7	103.7	100.0	2.5
铱	103.0	102.5	93.0	100.5	96.0	102.0	4.1
锇	105.5	96.0	95.5	101.0	98.5	96.0	4.0
铂	104.5	101.5	96.0	99.0	95.5	102.5	3.6
钯	99.0	103.5	92.5	101.5	97.5	105.0	4.5
铑	107.5	106.0	102.0	102.5	98.5	107.0	3.4
钌	101.5	101.0	94.5	103.0	99.5	105.5	3.7
钼	100.0	93.5	99.0	101.0	100.0	94.0	3.4
镍	101.0	101.0	96.9	105.0	101.0	106.0	3.2
钒	103.0	102.5	94.5	103.0	99.5	106.5	4.0
铜	96.5	98.0	97.0	97.5	96.0	96.5	3.0

结果表明，6份样品一倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于5%，即该方法的精密度（%RSD）值完全符合USP<233>规定的标准，即每种目标元素的RSD值小于20%。

2.7 方法长期稳定性实验

为了验证本方法的长期稳定性，向样品中加入1 J的标准溶液，以同样的方法进行前处理，

用ICP-AES连续测定5个小时，求出1 J标液的回收率，其结果见图9。

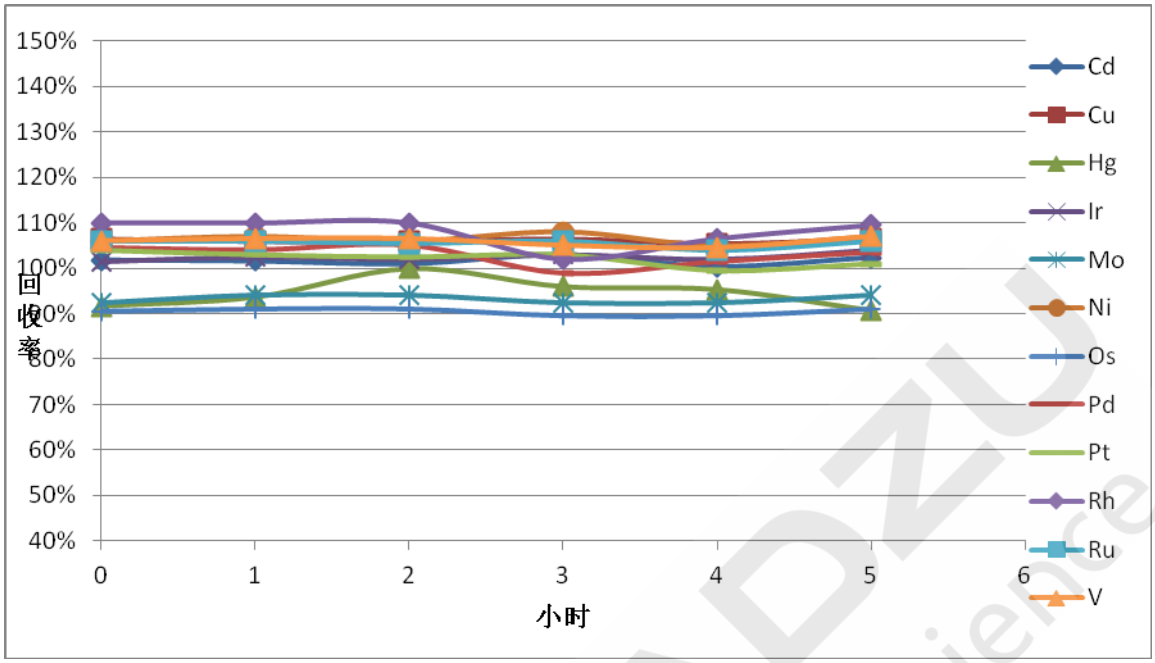

图 9 5 小时内各元素的加标回收率的变化

由上图可以看出，5个小时1 J加标样品连续测定的加标回收率范围在91~110%之间，RSD值小于4%，满足USP<233>规定的每种目标元素的RSD值小于20%的标准。

3. 结论

采用岛津公司电感耦合等离子体发射光谱ICPE-9000测定口服药中各限量元素的含量，元素线性关系及重复性良好，定量准确：线性相关系数在0.9998~1.0000，加标回收率在92.5%～110%之间，RSD小于5%。该方法操作简便、快速，样品前处理简单，可以满足美国药典对口服药品中元素杂质限量值的测定要求。

HVG-ICP-AES 法测定口服药中 As 和 Hg 的含量

摘要：本文参考美国药典USP<232>对元素杂质的限量要求，采用微波消解口服西药样品，氢化物发生电感耦合等离子体发射法（HVG-ICP-AES）测定口服药样品中砷和汞的含量。实验结果表明，砷和汞线性关系及重现性良好，定量准确，回收率在90.3%～103.7%之间，砷的检出限为0.015 μg//g，汞的检出限为0.003 μg//g。HVG-ICP-AES测定口服药中砷和汞的含量，具有灵敏度高、稳定性好等优点，完全能够满足美国药典对砷和汞限量值的测定要求。

关键词：氢化物 ICP-AES 美国药典 砷 汞 口服药

重金属暴露问题是人类长期关注的健康问题，尤其是当人群通过处方药摄入的重金属更令人担忧，这主要是因为重金属对人体有较大的危害，汞对人体的危害主要累及中枢神经系统、消化系统及肾脏，此外对呼吸系统、皮肤、血液及眼睛也有一定的影响；砷对人体的危害更大，会造成皮肤角质化、色素缺失或者沉着，智力低下，甚至死亡，砒霜即是众所周知的剧毒物。美国药典USP<232>（该标准于2015年12月1日起正式执行）规定了药品中元素杂质的限量值，其中砷和汞分别为0.15和1.5 μg//g。

本文参考美国药典USP<233>的技术规程，采用微波消解口服药样品，HVG-ICPE-9000测定药品中砷和汞元素的含量，该方法具有很高的灵敏度，且操作简单，稳定性好，完全能够满足美国药典对砷和汞限量值的测定要求。

1 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPE-9000 全谱发射光谱仪，氢化物发生器（HVG-1），排液蠕动泵（MP-1000）。

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿均为玻璃材料，用硝酸溶液（1+1）浸泡24小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验所用HNO_3、H_2O_2为电子纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

HVG装置所用还原剂：称取2.5 g氢氧化钠和2.0 g硼氢化钠，用超纯水定容至500 mL；移取208 mL盐酸溶液，用超纯水定容至500 mL，配制成5 M HCl溶液。

1.3 样品的前处理

准确称取0.5 g（精确至0.1 mg）口服药样品置于聚四氟乙烯消解罐内，缓慢加入6 mL硝酸待剧烈反应完成后，加入2 mLH_2O_2，静置1小时后，置于微波消解炉内进行消解。消解完成后，待消解罐冷却至室温，向消解罐内加入1 mL高氯酸，于电热板上200℃进行赶酸。在开始大量冒白烟后停止加热（溶液剩余约1 mL）。将溶液转移至25 mL容量瓶，加入2.5 mL还原剂（50 g/L硫脲溶液+50 g/L抗坏血酸溶液），用10%的盐酸水溶液定容，静置15分钟后测定。同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

2. 结果与讨论

2.1 仪器参数

仪器工作条件见表 1。

表 1 仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	矩管类型	雾化室	等离子气流速（L/min）	辅助气流速（L/min）	载气流速（L/min）	高频频率（MHz）	高频功率（kW）
轴向	同心	Mini	旋流	10	0.6	0.7	27.12	1.2

2.2 标准曲线

根据药品剂型和每日最大剂量（≤10 g/day）定义目标元素限值“J”值为分析杂质元素的可接受浓度，即样品经前处理后待测元素在溶液中的最大限值。USP<233>规定了标准曲线系列为两个基体匹配的标准溶液和一个基体匹配的空白溶液，每个元素标准溶液高浓度为目标限值的2倍（即2 J），低浓度为目标限值的0.5倍（即0.5 J）待测元素的目标限值（J）。

配制空白溶液、0.5 J和2 J浓度的砷和汞混合标准溶液，加入2.5 mL 还原剂（50 g/L硫脲溶液+50 g/L抗坏血酸溶液），用10%的盐酸定容至25 mL。静置15 min后依次进样，标准溶液浓度见表2，标准曲线见图1和图2。

表 2 元素标准曲线溶液浓度（μg/L）

元素	0	0.5 J	2J
As	0	1.5	6.0
Hg	0	15	60

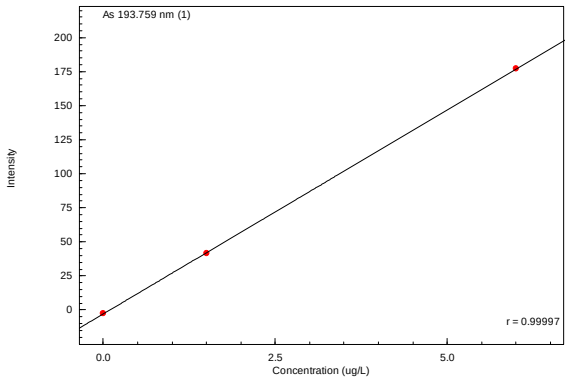

图 1 砷元素的标准曲线

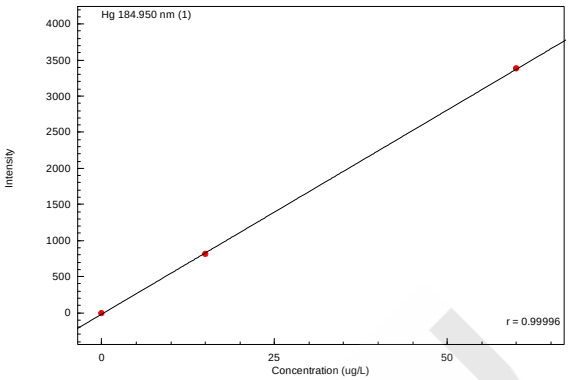

图 2 汞元素的标准曲线

由砷和汞元素的标准曲线可以看出，As在0～6.0 μg/L和Hg在0～60 μg/L浓度范围内，二者浓度与强度有着良好的线性关系，相关系数为r＞0.9999。

2.4 谱线轮廓图

砷和汞元素谱线轮廓图分别见图3和图4。

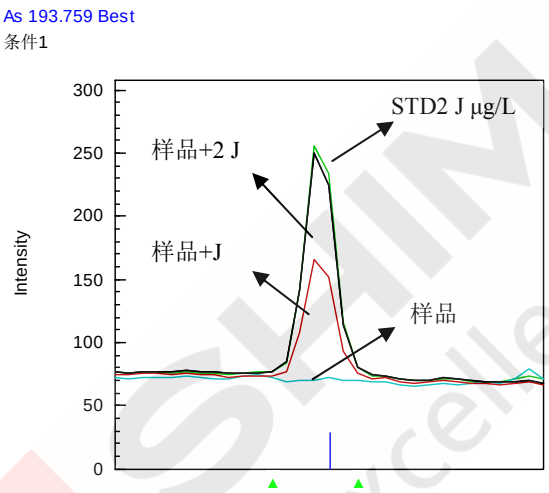

图3 砷元素的谱峰轮廓图

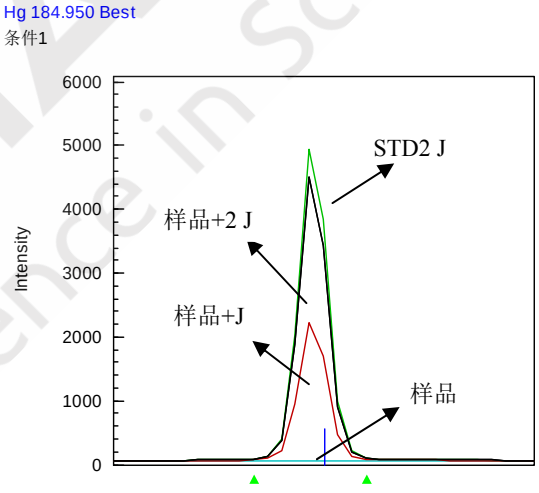

图4 汞元素的谱峰轮廓

2.5 方法检出限

按照实验方法，对空白溶液重复测定10次，取3倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限；取10倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得As和Hg元素在溶液中的定量下限；根据样品的称样量及定容体积，求得该方法的检出限及方法定量下限，见表3。

表3 砷和汞元素的检出限和测定下限

元素	溶液检出限 (μg/L)	溶液定量下限 (μg/L)	方法检出限 (μg//g)	方法定量下限 (μg//g)
As	0.09	0.29	0.005	0.015

Hg	0.02	0.06	0.001	0.003

结果显示，岛津HVG-ICPE-9000原子发射光谱仪测定砷和汞元素，其方法定量下限分别为0.015 μg/g和0.003 μg/g，完全可以满足美国药典USP<232>对As 0.15和Hg 1.5 μg/g的限量要求。

2.6 分析结果

应用本方法测定市购口服西药样品，每个样品重复测定 3 次，其结果见表 4。

表 4 分析结果

元素	称取质量（g）	定容体积（mL）	测定结果（μg/L）	RSD（n=3）（%）	样品含量（μg/g）
As	0.4807	25	N.D	-	N.D
Hg	0.4915	25	N.D	-	N.D

N.D：未检出。

2.7 方法准确度和精密度实验

为了验证本方法的准确性，以同样的方法进行前处理，分别向样品中加入元素的 1 倍限量值（即 1 J）和 2 倍限量值（即 2 J）的标准溶液：As 为 3.0 μg/L 和 6.0 μg/L；Hg 为 30 μg/L 和 60 μg/L，对口服药样品进行加标回收率实验；并对同一样品重复测定 3 次，确定方法的精密度，其结果见表 5。

表 5 样品加标回收率和精密度

元素	添加前(μg/L)	加标量(μg/L)	添加后(mg/L)	回收率(%)	RSD（n=3）(%)
As	N.D	3.0	3.11	103.7	2.33
	N.D	6.0	5.80	96.7	5.51
Hg	N.D	30	27.1	90.3	1.37
	N.D	60	54.2	91.8	2.72

结果表明，西药样品砷和汞的加标回收率在90.3%～103.7%之间；相对标准偏差小于6%，即该方法的实验数据准确可靠。

3. 结论

采用微波消解口服西药样品，电热板赶酸，氢化物发生电感耦合等离子体法（HVG-ICP-AES）测定药品中的砷和汞，各元素的线性关系及重复性良好，定量准确：线性相关系数r＞0.9999，加标回收率在90.3%～103.7%之间，RSD小于6%。该方法灵敏度高，操作简便，完全可以满足美国药典USP<232>对砷和汞的限量测定要求。

UAG-ICP-AES 法测定注射剂中的元素杂质含量

摘要：本文参考美国药典USP<232>对注射剂的限量要求，采用稀酸稀释注射药样品，超声波雾化器电感耦合等离子体发射法（UAG-ICP-AES）测定注射剂样品中杂质元素的含量。实验结果表明，各元素线性关系良好，定量准确，回收率在90.0~96.8%之间， UAG-ICP-AES测定注射药中杂质元素的含量，具有灵敏度高、稳定性好等优点，能够满足美国药典对注射药无机元素限量值的测定要求。

关键词：超声波雾化器 ICP-AES 美国药典 无机杂质元素 注射剂

注射药在临床医学中的使用非常广泛，是人们用药过程中一个非常重要的媒介。其成分中某些金属元素的存在，对人体器官、骨骼会产生不可逆的危害。因此对注射药中的某些元素杂质的含量进行测定和监控有着极为重要的意义。美国药典USP<232>（该标准于2015年12月1日起正式执行）规定了注射剂药品中杂质元素的限量值，见表2。

本文参考美国药典USP<233>的技术规程，采用稀酸稀释注射剂样品，UAG-ICPE-9000测定注射剂中无机杂质元素的含量，该方法具有很高的灵敏度，且操作简单，稳定性好，能够满足美国药典对元素杂质限量值的测定要求。

1 实验部分

1.1仪器

岛津 ICPE-9000 全谱发射光谱仪，超声波雾化器（UAG-1）。

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿均为玻璃材料，用硝酸溶液（1+1）浸泡24小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验所用HNO_3、为电子纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品的前处理

准确量取1 mL样品，用5%的硝酸水溶液定容至50 mL，同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

2. 结果与讨论

2.1 仪器参数

仪器工作条件见表1。

表1仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	矩管类型	雾化室	等离子气流速（L/min）	辅助气流速（L/min）	载气流速（L/min）	高频频率（MHz）	高频功率（kW）
轴向	同心	Mini	旋流	8.0	0.6	0.6	27.12	1.00

2.2 标准曲线溶液配制

根据药品剂型和每日最大剂量（≤10 g/day）定义目标元素限值“J”值为分析杂质元素的可接受浓度，即样品经前处理后待测元素在溶液中的最大限值。USP<233>规定了标准曲线系列为两个基体匹配的标准溶液和一个基体匹配的空白溶液，每个元素标准溶液高浓度为目标限值的2倍（即2 J），低浓度为目标限值的0.5倍（即0.5 J）待测元素的目标限值（J）。

利用5%的硝酸配制空白溶液、0.5 J和2 J浓度的各个元素混合标准溶液，各元素的限量值及标准溶液浓度见表2。

表 2 元素限值及标准曲线溶液浓度系列

元素	注射剂 PDE（μg/day）	元素限值 J（μg/L）	标准曲线系列（μg/L）		
			0	0.5 J	2J
镉	2.5	5	0	2.5	10
铅	5	10	0	5	20
铱	10	20	0	10	40
锇	10	20	0	10	40
铂	10	20	0	10	40
钯	10	20	0	10	40
铑	10	20	0	10	40
钌	10	20	0	10	40
钼	10	20	0	10	40
镍	50	100	0	50	200
钒	10	20	0	10	40
铜	100	200	0	100	400

备注：1．PDE为每日允许暴露剂量（μg/day）；2．根据10 g/day的剂量及稀释50倍计算得到元素限值（J）

2.3 部分元素标准曲线

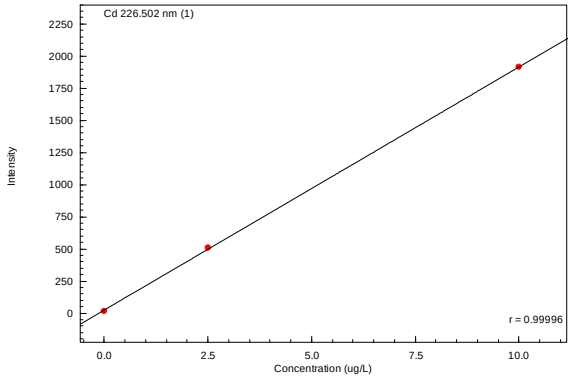

图 1 镉元素的标准曲线图

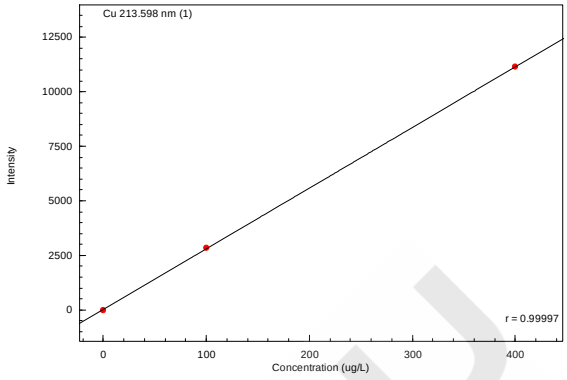

图 2 铜元素的标准曲线

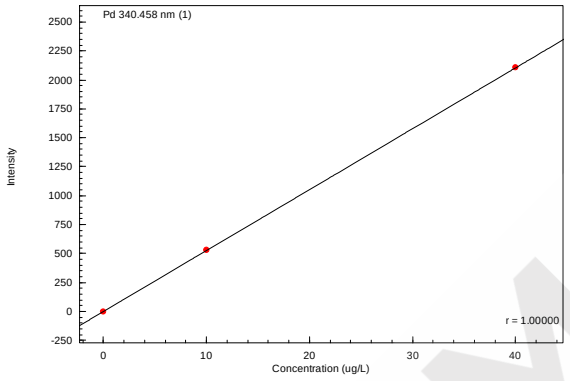

图 3 钯元素的标准曲线图

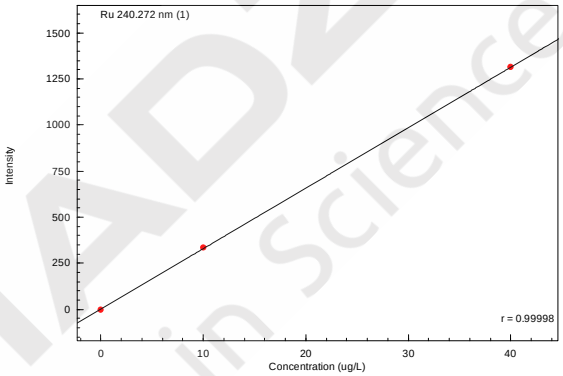

图 4 钌元素的标准曲线

2.4 部分元素谱线轮廓图

Cd 226.502 Best

条件1

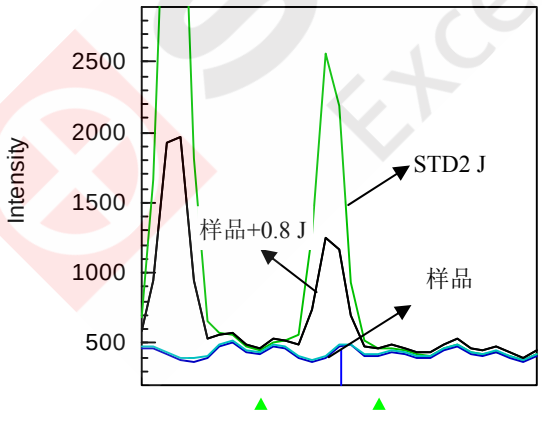

图5 镉元素的谱峰轮廓图

Pd 340.458 Best

条件1

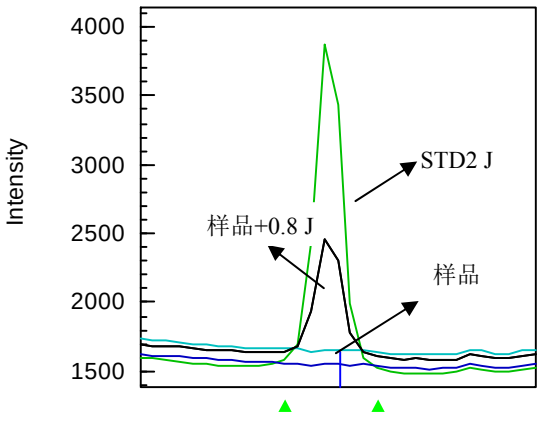

图6 钯元素的谱峰轮廓

Os 225.585 Best
条件1

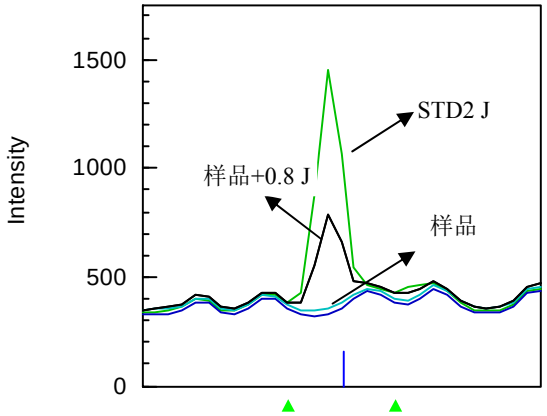

图7 锇元素的谱峰轮廓图

Rh 343.489 Best
条件1

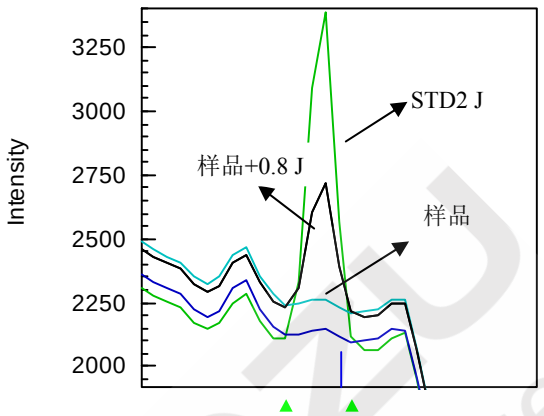

图8 铑元素的谱峰轮

2.5 方法检出限、样品分析结果及加标回收率

按照实验方法，对空白溶液重复测定10次，取3倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限；根据样品稀释倍数（50倍），求得该方法的检出限；

测定样品中的无机杂质元素含量，每个样品重复测定3次；

根据USP<233>的指导原则，向样品中加入0.8 J限量的标准溶液，求出加标回收率，以考察方法的准确性。

表 2 样品分析结果、方法检出限及加标回收率

元素	分析波长（nm）	分析结果（μg/L）	0.8 J 的加标回收率（%）	RSD(n=3) (%)	方法检出限（μg/g）	最大剂量为 10g/day 的注射药含量限值（μg/g）
镉	226.502	ND	95.0	1.16	0.001	0.25
铅	220.353	ND	96.8	2.02	0.03	0.5
铱	224.268	ND	95.0	1.26	0.02	1
锇	225.585	ND	97.5	0.74	0.01	1
铂	203.646	ND	91.3	2.83	0.05	1
钯	340.458	ND	90.0	0.93	0.01	1
铑	343.489	ND	91.9	1.07	0.02	1
钌	240.272	ND	93.8	1.16	0.008	1
钼	202.030	0.42	91.3	0.74	0.005	1
镍	231.604	ND	95.1	1.10	0.03	5

钒	292.402	ND	92.5	0.84	0.005	1
铜	213.598	ND	94.4	1.04	0.2	10

N.D：未检出。

结果显示，岛津 UAG-ICPE-9000 原子发射光谱仪测定注射剂中的元素杂质含量，各元素的方法检出限远远低于注射药含量限值，可以满足美国药典 USP<232>对对注射药的元素杂质的限量要求。

0.8 倍的限量值的加标回收率在 90.0~96.8%之间，满足 USP<233>对样品加标回收率需要70%~150%的要求。

2.6 方法精密度实验

为了验证本方法的重复性，取6份同样的样品，分别向样品中加入各元素的 1倍限量值（即1J），求出6份样品加标回收率的RSD值，确定方法的精密度，其结果见表5。

表 5 样品加标回收率和精密度

元素	1#样品（%Rec）	2#样品（%Rec）	3#样品（%Rec）	4#样品（%Rec）	5#样品（%Rec）	6#样品（%Rec）	RSD（%）
镉	97.2	98.8	97.0	97.6	94.4	94.6	1.80
铅	97.9	100	99.5	99.4	92.7	93.4	3.36
铱	96.5	98.0	96.5	97.0	95.0	95.5	1.11
锇	98.5	100	100	100.5	96.5	98.5	1.50
铂	92.0	93.5	93.0	94.5	94.0	92.5	1.00
钯	90.5	91.5	91.0	91.0	90.5	91.5	0.49
铑	92.0	93.5	92.0	93.0	90.5	91.0	1.24
钌	94.5	96.0	95.0	95.5	93.5	94.0	0.99
钼	92.0	93.5	92.5	93.5	92.0	93.0	0.74
镍	95.8	97.3	95.9	96.4	94.8	95.4	0.89
钒	93.0	95.0	94.0	94.5	92.0	92.5	1.27
铜	96.5	98.0	97.0	97.5	96.0	96.5	0.76

结果表明，6 份样品一倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于 4%，即该方法的精密度（%RSD）值完全符合 USP<233>规定的标准，即每种目标元素的 RSD 值小于 20%。

3. 结论

采用稀酸稀释注射剂药品，超声波雾化电感耦合等离子体法（UAG-ICP-AES）测定药品中的元素杂质，各元素的线性关系及重复性良好，定量准确：线性相关系数r＞0.999，加标回收率在90.0~96.8%之间，RSD小于4%。该方法灵敏度高，操作简便，完全可以满足美国药典USP<232>对元素杂质的限量测定要求。

SHIMADZU
Excellence in Science

ICP- AES 法测定原料药样品中的元素杂质含量

摘要：本文参考美国药典USP<232>对原辅料药品中元素杂质的限量要求及USP<233>对元素杂质的测定方法，采用有机溶剂二甲基亚砜（DMSO）直接溶解原料药样品，利用全谱型电感耦合等离子体光谱 (ICP-AES)测定了原料药品中的重金属元素和其它杂质元素的含量。实验结果表明：各元素的相关系数 r＞0.9996，加标回收率在93.8%～106%之间，RSD小于6%。该方法前处理操作简单，无需酸消解，可快速测定原料药品中元素杂质。

关键词：ICP-AES 原料药 DMSO USP<232> USP<233>

原料药，指用于生产各类制剂的原料药物，是制剂中的有效成份，由化学合成、植物提取或者生物技术所制备的各种用来作为药用的粉末、结晶、浸膏等，但病人无法直接服用的物质。美国药典（简称USP）是美国政府对药品质量标准和检定方法作出的技术规定，也是药品生产、使用、管理、检验的法律依据。2010年1月，USP在欧洲药典（EP）的建议下，用USP<232>和USP<233>这两个通则代替原来的USP<231>通则，以使将来标准更容易协调。其中USP<232>规定了药品（含原料药）中14种金属元素的限量值，USP<233>推荐了试剂溶解、微波消解等样品前处理方法，并用ICP-AES或者ICP-MS测定的方法规程。

本文参考USP<232>的限量要求和USP<233>方法规程，采用有机溶剂（DMSO）溶解原料药品，使用内标法，利用岛津公司全谱直读型ICPE-9000发射光谱仪的纵向观测模式高观测位置测定了原料药中重金属含量及其它元素含量。

1 实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPE-9000 全谱发射光谱仪。

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿均为玻璃材料，用硝酸溶液（1+1）浸泡24小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验所用有机溶剂DMSO为优级纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品的前处理

准确称取0.5 g（精确至0.1 mg）原料药样品于25 mL容量瓶中，加入适量有机溶剂DMSO，超声1 min，待样品完全溶解后，加入0.5 mL 50 mg/L的内标Y，用DMSO定容至25 mL。同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

2. 结果与讨论

2.1 仪器参数

仪器工作条件见表1。

表 1 仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	矩管类型	雾化室	等离子气（L/min）	辅助气（L/min）	载气（L/min）	高频频率（MHz）	高频功率（kW）
纵向	同心	标准	旋流	16	1.4	0.9	27.12	1.3

2.2 标准曲线

根据药品剂型和每日最大剂量（≤10 g/day）定义目标元素限值“J”值为分析杂质元素的可接受浓度，即样品经前处理后待测元素在溶液中的最大限值。USP<233>规定了标准曲线系列为两个基体匹配的标准溶液和一个基体匹配的空白溶液，每个元素标准溶液高浓度为目标限值的2倍（即2 J），低浓度为目标限值的0.5倍（即0.5 J）待测元素的目标限值（J）。

利用DMSO制空白溶液、0.5 J和2 J浓度的各个元素混合标准溶液，各元素的限量值及标准溶液浓度见表2。

表 2 元素限值及标准曲线溶液浓度系列

元素	元素限值（μg/g）	元素限值 J（mg/L）	标准曲线系列（mg/L）		
			0	0.5 J	2J
镉	2.5	0.05	0	0.025	0.1
锇	10	0.2	0	0.1	0.4
铱	10	0.2	0	0.1	0.4
钯	10	0.2	0	0.1	0.4
铑	10	0.2	0	0.1	0.4
铼	10	0.2	0	0.1	0.4
钌	10	0.2	0	0.1	0.4
钼	10	0.2	0	0.1	0.4
镍	50	1	0	0.5	2
钒	10	0.2	0	0.1	0.4
铜	100	2	0	1	4

2.3部分元素标准曲线如下：

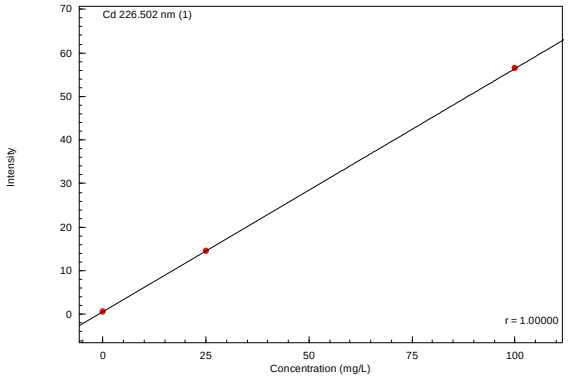

图 1 Cd 元素的标准曲线

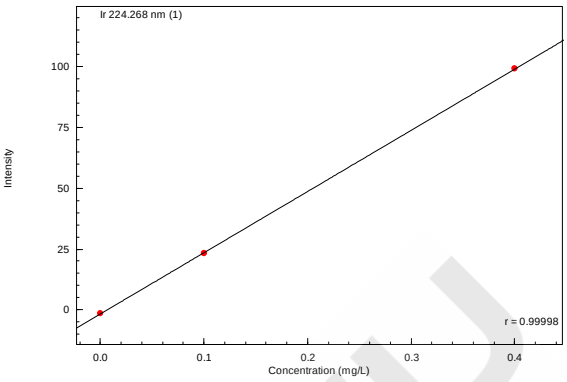

图 2 Ir 元素的标准曲线

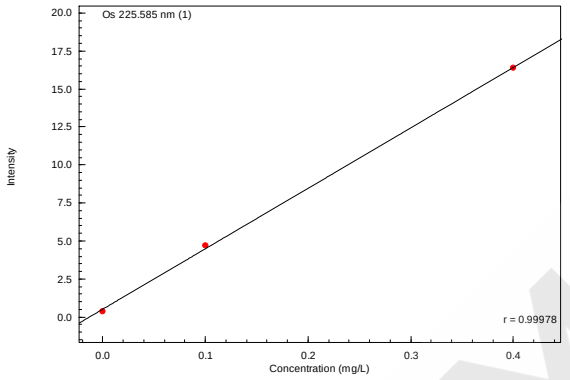

图 3 Os 元素的标准曲线

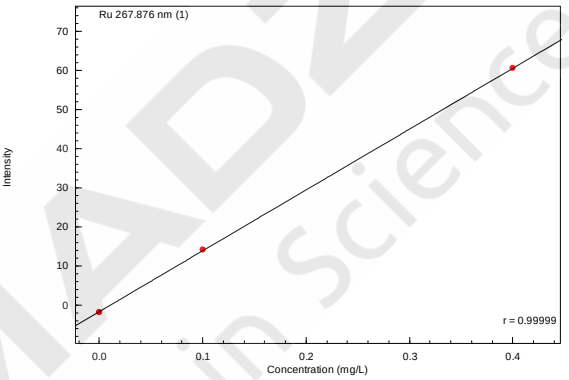

图 4 Ru 元素的标准曲线

2.4 部分元素谱线轮廓图

Cd 226.502 Best
条件1

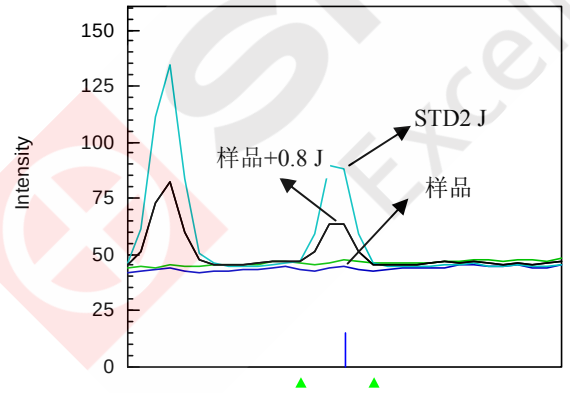

图 5 Cd 元素的谱线轮廓图

Ir 224.268 Best
条件1

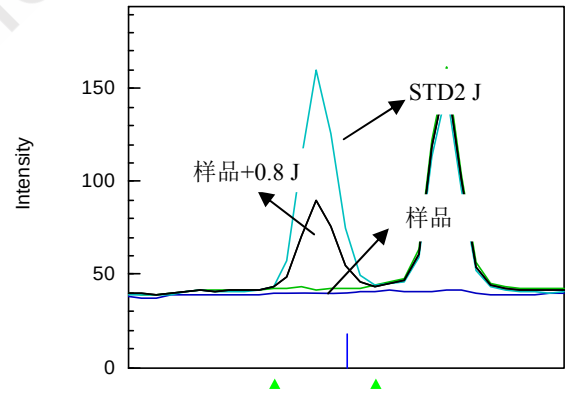

图 6 Ir 元素的谱线轮廓图

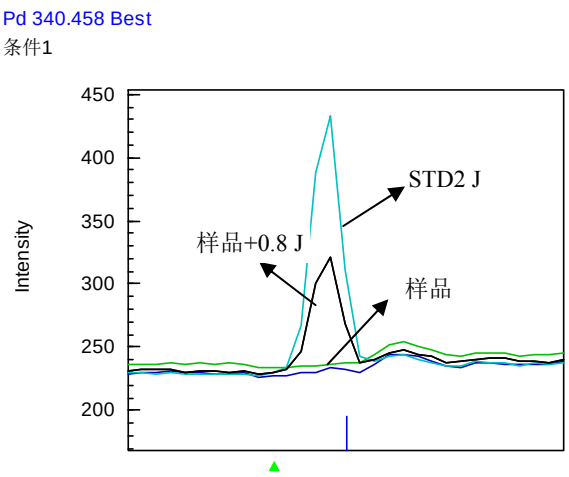

图 7 Pd 元素的谱线轮廓图

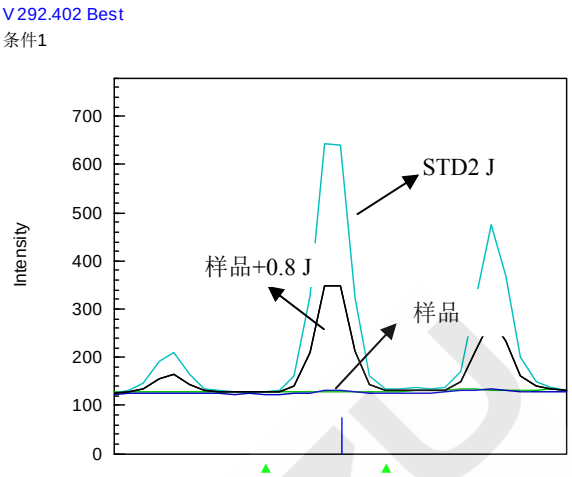

图 8 V 元素的谱线轮廓图

2.5 方法检出限、样品分析结果及加标回收率

按照实验方法，对空白溶液重复测定10次，取3倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限；根据样品稀释倍数，求得该方法的检出限；

测定样品中的无机杂质元素含量，每个样品重复测定3次；

根据USP<233>的指导原则，向样品中加入0.8 J限量的标准溶液，求出加标回收率，以考察方法的准确性。

表 2 样品分析结果、方法检出限及加标回收率

元素	分析波长（nm）	分析结果（μg/L）	0.8 J 的加标回收率（%）	RSD(n=3)(%)	方法检出限（μg/g）	原料药元素限值（μg/g）
镉	226.502	ND	93.8	1.08	0.06	2.5
铱	224.268	ND	101	0.86	0.12	10
锇	225.585	ND	106	4.35	1.4	10
铂	203.646	ND	93.8	4.74	1.3	10
钯	340.458	ND	103	0.73	0.15	10
铑	339.682	ND	98.8	4.45	0.69	10
钌	267.876	0.045	98.1	0.88	0.20	10
钼	202.030	ND	102	0.56	0.19	10
镍	221.647	ND	97.3	0.53	0.33	50
钒	292.402	ND	100	0.89	0.04	10
铜	224.700	ND	96.3	0.49	0.16	100

N.D：未检出。

结果显示，岛津 ICPE-9000 原子发射光谱仪测定注射剂中的元素杂质含量，各元素的方法检出限低于原料药含量限值，可以满足美国药典 USP<232>对对原料药的杂质元素的限量要求。

0.8 倍的限量值的加标回收率在 93.8~106%之间，满足 USP<233>对样品加标回收率需要

70%~150%的要求。

2.6 方法精密度实验

为了验证本方法的重复性，取6份同样的样品，分别向样品中加入各元素的1倍限量值（即1J），求出6份样品加标回收率的RSD值，确定方法的精密度，其结果见表3。

表 3 样品加标回收率和精密度

元素	1#样品（%Rec）	2#样品（%Rec）	3#样品（%Rec）	4#样品（%Rec）	5#样品（%Rec）	6#样品（%Rec）	RSD（%）
镉	101	100	99.6	99	100	98.6	0.84
铱	105	102	93.0	105	104	107	1.59
锇	103	98.5	106	101	93.5	96	4.46
铂	92.5	103	92.5	103	92.5	92.5	5.86
钯	106	107	108	108	108	108	0.76
铑	104	104	110	110	104	104	3.1
钌	101	102	103	102	103	102	0.58
钼	1075	109	109	109	107	109	3.4
镍	101	101	96.9	105	101	106	1.1
钒	105	106	106	106	106	106	0.55
铜	102	102	102	101	102	101	0.37

结果表明，6份样品一倍限量值加标回收率的相对标准偏差小于6%，即该方法的精密度（%RSD）值完全符合USP<233>规定的标准，即每种目标元素的RSD值小于20%。

3. 结论

利用有机溶剂（DMSO）直接稀释原料药样品，采用岛津公司电感耦合等离子体发射光谱ICPE-90004测定原料药品中元素杂质的含量，元素线性关系及重复性良好，定量准确：线性相关系数在0.9996~1.0000，0.8倍的加标回收率在93.8%～106%之间，6次1倍加标回收率的RSD小于6%。该方法前处理操作简单、快速，可以满足美国药典对原料药品中元素杂质限量值的测定要求。

附 录

氢化物发生器（HVG-ICP）

1. 工作原理

自然界中一些特殊元素（砷、铅、硒、锡、碲、锑、锗）可与氢生成挥发性共价氢化物气体（汞直接生成汞蒸气），将该种气体引入等离子体发射光谱仪测量可产生极高的灵敏度。其灵敏度可提高2-3个数量级。

2. 性能特点

1）样品干扰小：被测样品在生成氢化物气体时可排除基体干扰，样品测量更准确。

2）自动化程度高：只须按一下启动键即可完成进样、化学反应、读数、清洗全过程。

3）稳定性好：采用先进的流动注射技术，样品的反应更均匀，提高了仪器的稳定性。

3. 结构示意图

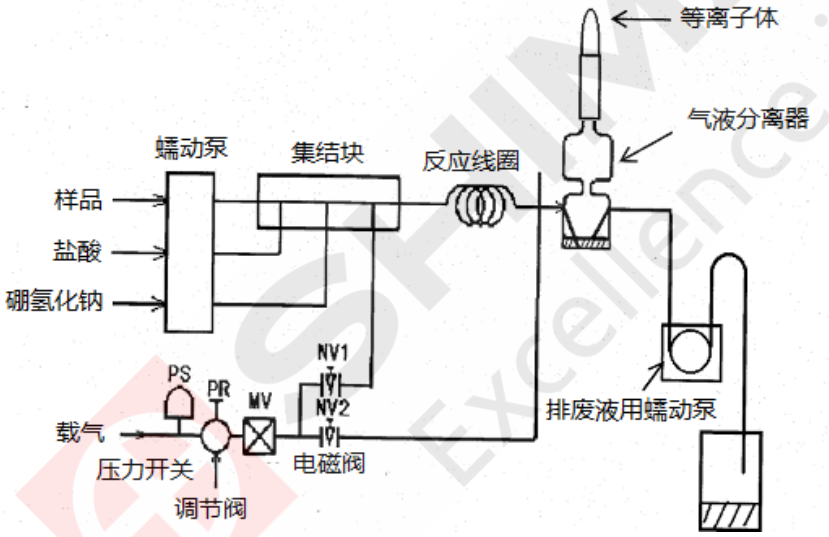

图1 氢化物发生器结构示意图

图2 氢化物发生器（HVG-1）

SHIMADZU Excellence in Science

超声波雾化器（UAG-ICP）

1. 工作原理

利用高频震荡在气液界面产生的表面波把溶液雾化成高密度的气溶胶，因而其雾化效率比其他类型的雾化器要高，提高了灵敏度，灵敏度可提高几倍甚至几十倍。

2. 性能特点

1） 产生比气动雾化器更多的气溶胶。

2） 气溶胶的颗粒更小。

3） 雾化效率更高。

3. 结构示意图

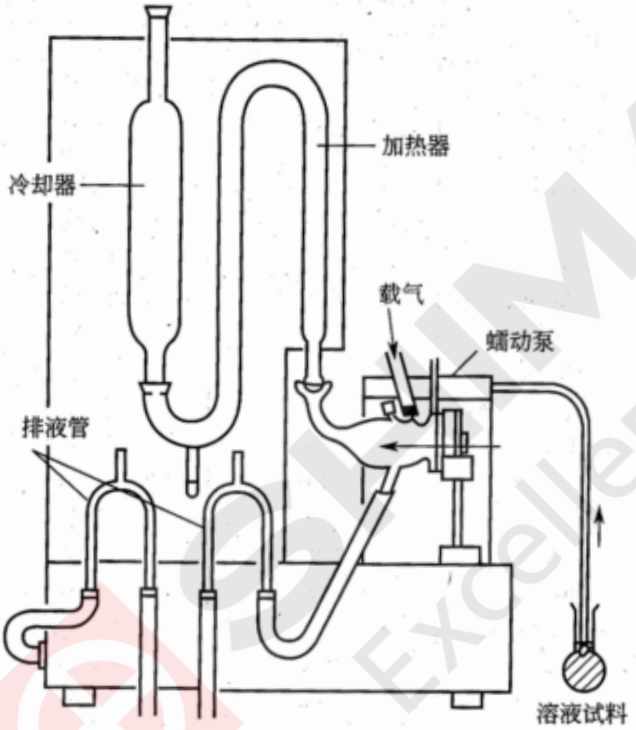

图3 超声波雾化器结构示意图

图4 超声波雾化器（UAG-1）

本公司三条工厂获得 ISO 认证

JQA-0376

岛津企业管理（中国）有限公司／岛津（香港）有限公司

http://www.shimadzu.com.cn

北京
北京市朝阳区朝外大街 16 号中国人寿大厦 14F
邮政编码：100020
电话：(010)8525-2310/2312
传真：(010)8525-2326/2329

上海
上海市淮海西路 570 号红坊 E 楼
邮政编码：200052
电话：(021)2201-3888
传真：(021)2201-3555

沈阳
辽宁省沈阳市青年大街167号北方国际传媒中心11层
邮政编码：110001
电话：(024)2383-6735
传真：(024)2383-6378

四川
成都市锦江区创意产业商务区三色路38号博瑞创意成都B座12层
邮政编码：610015
电话：(028)8619-8421/8422
传真：(028)8619-8420

武汉
武汉市汉口建设大道568号新世界国贸大厦I座41层4116室
邮政编码：430022
电话：(027)8555-7910
传真：(027)8555-7920

广州
广州市流花路109号之9达宝广场7楼
邮政编码：510010
电话：(020)8710-8603
传真：(020)8710-8698

西安
西安市南二环西段88号老三届世纪星大厦24层G座
邮政编码：710065
电话：(029)8838-6016
传真：(029)8838-6497

乌鲁木齐
乌鲁木齐市中山路339号中泉广场14层II座
邮政编码：830000
电话：(0991)230-6271/6272
传真：(0991)230-6273

昆明
昆明市青年路 432 号天恒大酒店 908 室
邮政编码：650021
电话：(0871)315-2987
传真：(0871)315-2991

南京
南京市中山南路 49 号商茂世纪广场 23 层 A1 座
邮政编码：210005
电话：(025)8689-0278
传真：(025)8689-0237

重庆
重庆市渝中区青年路 38 号重庆国贸中心 1702 室
邮政编码：400010
电话：(023)6380-6057/6058
传真：(023)6380-6551

深圳
深圳市福田区福华一路98号卓越大厦15楼1号
邮政编码：518040
电话：(0755)8340-2852
传真：(0755)8389-3100

河南
郑州市郑东新区金水东路21号永和国际广场A区14层1405、1406室
邮政编码：450046
电话：(0371)8663-2981/2983
传真：(0371)8663-2982

香港
Suite 1028. Ocean Centre, Harbour City.
Tsim Sha tsui, Kowloon, Hong-Kong
电话：(00852)2375-4979
传真：(00852)2199-7438

用户服务热线电话：800-8100439
400-6500439

本产品样本所宣传的内容，以本版本为准
样本中的试验数据除注明外为本公司的试验数据

日本总公司工厂已通过ISO质量・环境管理体系的认证

注：此样本所有信息仅供参考，如有变动恕不另行通知