

HUMAN HEALTH

ENVIRONMENTAL HEALTH



PerkinElmer 針對藥典中重金屬  
元素檢測分析之應對方針  
完美滿足美國藥典232/233重金屬檢測需求



# PerkinElmer 針對USP 232/233之 完全應對方針

2

## 目錄

美國藥典USP 232/233之簡介 3-8

PerkinElmer對於美國藥典USP 232/233解決方案 9

如何選擇ICP-OES或ICP-MS 11

PerkinElmer樣品處理設備推薦 14

▣ Titan MPS™ Microwave 密閉式微波消化系統

▣ prepFAST在線自動稀釋系統

PerkinElmer ICP-OES 簡介 15

PerkinElmer ICP-MS 簡介 16

PerkinElmer 標準溶液與試劑推薦 17

PerkinElmer USP 232/233法規符合性 18

▣ 21 CFR Part 11

▣ 標準操作規程 ( SOP )

▣ 系統確校Validation

▣ 3Q認證

應用實例

▣ ICP-OES 20

▣ ICP-MS 24

▣ 作者資訊 Author Information 29

# 美國藥典

## USP 232/233簡介

3

### 重金屬元素檢測的重要性

藥品安全乃是民生與全體人民重要的安全問題，關係著全體人民之健康與社會穩定。因此針對化學藥、原料藥、中藥成藥在內之各種藥品提出了更高的定量標準與檢測需求。國家希望我們化學藥與生物製品上生產品管及檢測能力上能到達國際先進水準符合國際標準。這些雜質元素之限量檢測對於藥品安全十分重要，目前也已經證明這些元素是引起人體癌症，神經系統等疾病之誘因。譬如砷中毒造成的烏腳病，鉛含量過高會破壞神經系統及腦，鎘中毒造成之痛痛病，汞則會造成肝及腦的損傷。

### 製藥工業中可能導入重金屬元素之途徑

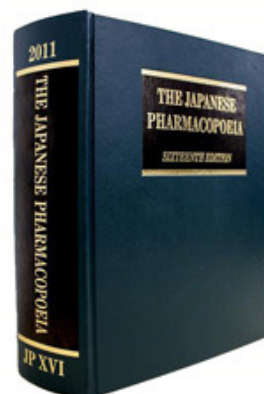
- 原料藥生產過程中使用的金屬催化劑
- 動植物原材料（植物萃取液、動物蛋白、rDNA等）
- 輔助料劑（穩定劑、增溶劑、風味劑、色素等）
- 藥品包裝與藥品間重金屬元素轉移
- 製藥生產設備



美國藥典 USP



歐洲藥典 EP



日本藥典 JP

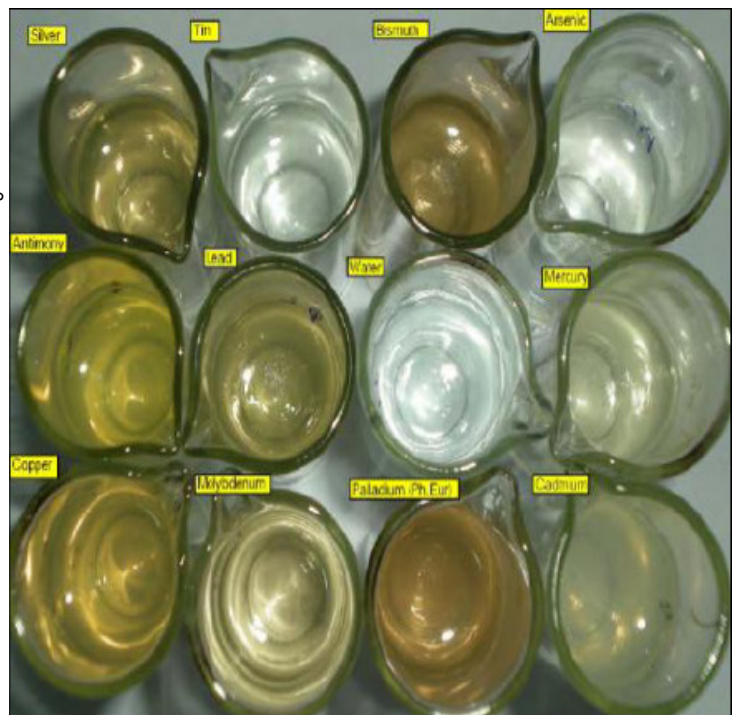
# 美國藥典 USP 232/233簡介

4

## 美國藥典演進

美國藥典於2008年9月份藥典論壇34期第5卷(PF34(5))提出對於重金屬檢測並進行修改，並於PF36(1)中提議增加三項重金屬檢測通則。目前美國、日本和歐盟三方藥典機構正通過協調審議這三個新的檢測通則，做為未來新版ICH Q3D。USP已於2012年5月份正式將<232>與<233>收編於USP35-NF30第二增補版。

USP<231>法案於1905年提出，迄今已經超過100年歷史。其中使用方法為近似於半定量的藥品重金屬總量檢測方式。將樣品與硫二價離子形成重金屬硫化物通過與標準鉛溶液形成之硫化物進行顏色深淺之比對完成測試。




# 美國藥典

## USP 232/233簡介

5

### USP <231> 重金屬檢測方法之缺陷：

- 需要大量樣品(約2g)
- 半定量性質的重金屬總量檢測 ( 不能檢測指定金屬含量 )
- 缺乏再現性
- 非專屬性檢測方式  
( 檢測元素數量有限Pb, Hg, Bi, As, Sb, Sn, Cd, Ag, Cu, Mo )
- 對於非直接水溶、酸溶樣品，於樣品熾灼灰化過程中，  
造成元素損失
- 由人為之視覺判斷重金屬硫化物之色差，主觀因素影響甚鉅



### USP<232>

#### 重金屬元素限定

明確要求對藥物制劑、原料藥及輔助料劑中的15種重金屬元素進行測定，並按照給藥方式、藥物劑型不同進行不同標準檢測



### USP<233>

#### 重金屬元素檢定方法

明確要求使用  
ICP-OES(感應耦合電漿放射原子光譜儀)  
或ICP-MS(感應耦合電漿質譜儀)對限定元素進行檢測

### USP<2232>

膳食補充劑中的汙染元素  
(Pb, Cd, Hg, As)  
限定



# 美國藥典 USP 232/233簡介

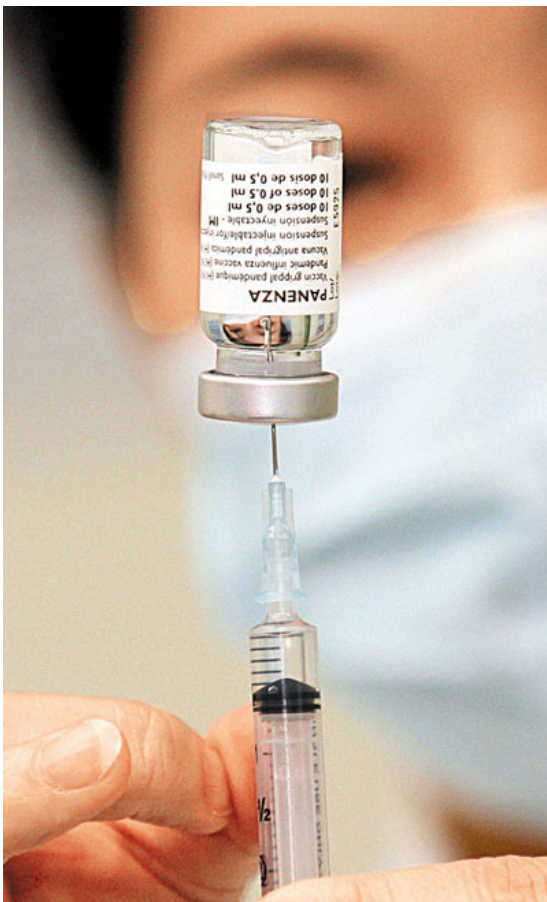
6

## USP<232> 藥品中重金屬元素限值

重金屬元素的毒性與其暴露程度（生物利用度）有關。

每個相關之重金屬元素依照暴露程度分為三種給藥途徑決定：

**口服、注射、吸入**。這些限值乃基於慢性暴露實驗而得到的數據所歸納而得。另外兩種給藥途徑：**黏膜與外用**，對於本標準之目的而言，被認定與口服相同。



# 美國藥典 USP 232/233簡介

7

USP<232> 規範每日暴露重金屬元素限值PDE, Permissible Daily Exposure(於USP NF38公布之限值數據)

四大必測重金屬  
Big Four

元素名稱	口服用藥PDE (µg/day)	注射用藥PDE (µg/day)	呼吸用藥PDE (µg/day)	大量注射用藥 PDE (µg/day)
鎘 Cd	25	2.5	1.5	0.25
鉛 Pb	5	5	5	0.5
無機砷 As	1.5	1.5	1.5	0.15
無機汞 Hg	15	1.5	1.5	0.15
銱 Ir	100	10	1.5	1.0
銱 Os	100	10	1.5	1.0
鈀 Pd	100	10	1.5	1.0
鉑 Pt	100	10	1.5	1.0
銻 Rh	100	10	1.5	1.0
鈦 Ru	100	10	1.5	1.0
鉻 Cr	*	*	25	*
鉬 Mo	100	10	10	1.0
鎳 Ni	500	50	1.5	5.0
釩 V	100	10	30	1.0
銅 Cu	1000	100	100	10

- 本表列舉之15種重金屬元素的標準於不同藥物制劑中，乃基於50公斤之成年人允許之每日暴露劑量限定標準。(大量注射用藥為每日劑量超過100ml之非腸道接觸制劑，此制劑中元素含量必須通過對於生產每個程序分別進行控制)
- \*為該元素於該劑型形態下沒有安全之疑慮。
- 對於常規藥物制劑，元素限定標準為：每日允許暴露量/每日最大劑量

# 美國藥典 USP 232/233簡介

8

## 補充特別說明：

- 雜質元素之定義為因自然因素、故意添加或隨機引入之催化劑與環境污染元素
- 四大元素：Pb、Cd、As、Hg四種元素為必測元素(**Big Four**)
- 當Hg、As 濃度超過限度標準時,需要進行元素型態分析
- 非腸道給藥方式的藥物劑量在10ml與100ml之間時，需要按照Summation Option進行限量計算，即是針對組成該劑型之原料或輔料分別進行測試求總量

## 限值計算範例：

元素名稱	口服用藥PDE (µg/day)	注射用藥PDE (µg/day)	呼吸用藥PDE (µg/day)	大量注射用藥PDE (µg/day)
無機砷 As	1.5	1.5	1.5	0.15

藥劑名稱：Guaifenesin

服藥途徑：Oral

每日最大服用劑量 ( Maximum Daily Dose )：2.4g

該藥物中無機砷As濃度限值為

$$1.5\mu\text{g (PDE)} / 2.4\text{g (MDD)} = 625 \text{ ppb}$$



# PerkinElmer對於美國藥典 USP232/233解決方案

9

品項	法規要求	解決方案
儀器主體	樣品前處理裝置	Titan MPST™ Microwave 密閉微波消化器 
	溶液處理系統	prepFAST自動稀釋系統 
	檢測儀器	Optima™ 8x00 ICP-OES  NexION® 350 ICP-MS 

# PerkinElmer對於美國藥典 USP232/233解決方案

10

品項	法規要求	解決方案
軟體	儀器操作軟體	Enhanced Security™ software
試劑	標準溶液	各種標準溶液 (多標準品，單標準品)
校驗程序	符合21CFR Part11	Enhanced Security™ software符合性介紹
	建立標準操作規程 SOP文件及 系統驗證Validation	Optima™ or NexION® 標準操作規程SOP範例； Validation文件範例； PerkinElmer應用範例
	3Q驗證(IQ, OQ, PQ)	相關儀器及軟體的3Q驗證

# 如何選擇 ICP-OES或ICP-MS

11

PerkinElmer的NexION® 350 ICP-MS可以輕易地完全符合所有USP 232/233的規範要求。但ICP-MS之成本遠高於Optima™ 8x00 ICP-OES，且使用ICP-OES也能條件性的滿足USP 232/233之規範。故我們該如何來挑選ICP-OES 或 ICP-MS來完成藥典的限制規範呢？為此，建立了下列幾點規範。

- 根據目標極限(Target Limit: J-value)進行選擇：

依據USP 232/233中規範，檢量線的產生必須具備Blank(空白試劑)與0.5J及2.0J (另外兩個配製的標準溶液)三點，並達到迴歸係數大於或等於0.99 (USP <730> *Plasma Spectrochemistry Method in USP National Formulary* (NF))。

## J 值 (Target Limit) 計算範例

(USP <233> *Elemental Impurities – Procedures*. 2<sup>nd</sup> Supplement of USP 38 – NF 33)：

$$J(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{Permissible Daily Exposure } (\mu\text{g} / \text{day})}{\text{Maximum Daily Dose (g / day)} \times \text{Dilution Factor}}$$
$$= \frac{\text{每日暴露最大劑量 PDE } (\mu\text{g/day})}{\text{每日服用最大劑量 (g / day)} \times \text{稀釋倍率}}$$

其中檢量線中0.5J的濃度必須要得到準確地回收，也代表著儀器本身可以到達的極限必須低於0.5J才能確保達到未來每次檢驗的穩定及再現性。

# 如何選擇 ICP-OES或ICP-MS

12

我們以**每日服用最大劑量Maximum Daily Dose為 1g/day**，並使用**常見之稀釋倍率50倍**為範例，則可以依照USP <232>規範中之限值得到下列建議表格：

元素名稱	口服用藥PDE ( $\mu\text{g/day}$ )	Target Limit J-value (ppb)	Magnitude of 0.5 J (ppb)	PerkinElmer ICP-OES 偵測極限
鎘 Cd	25	500	250	0.1
鉛 Pb	5	100	50	1
無機砷 As	1.5	30	15	1
無機汞 Hg	15	300	150	1
銱 Ir	100	2000	1000	1
銱 Os	100	2000	1000	6
鈀 Pd	100	2000	1000	2
鉑 Pt	100	2000	1000	1
銠 Rh	100	2000	1000	5
鈳 Ru	100	2000	1000	1
鉬 Mo	100	2000	1000	0.5
鎳 Ni	500	10000	5000	0.5
鈮 V	100	2000	1000	0.5
銅 Cu	1000	20000	10000	0.4

故按照上表，我們可知以此案例選用ICP-OES便可以達到規範上的需求。

然而我們也了解每個項目的藥品都有自己特定的J-value，

而依此方法便得以評估ICP-OES針對公司之需求是否可以滿足。

# 如何選擇 ICP-OES或ICP-MS

13

- 根據**樣品數量(Sample Mass)**進行選擇：

盡管有些藥品的每日最大劑量很小，但新開發出來的許多新藥中使用越來越多珍貴的原料藥，其單價十分昂貴，故取樣的限制更加提高。對於這些取樣為毫克級的樣品代表著檢驗時即將進行大比例的稀釋，同樣地前者提及之J值便會大幅度降低，如此一來在儀器的基礎要求上,便只能選擇高規格的NexION® 350。

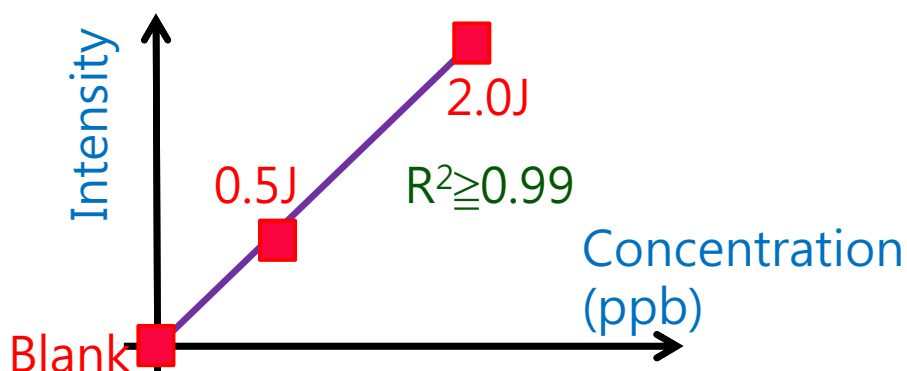
- 根據**用藥途徑(Routes of Exposure)**進行選擇：

若藥品生產的藥品種類繁多，包含**口服**、**注射**、**呼吸**等多種藥物劑型，也包含了原料藥、賦形劑等，那會建議添購相關檢測儀器的時候選擇NexION® 350 ICP-MS以滿足藥品的多樣性。若用藥途徑為**LVP大量注射針劑**，則必須直接選擇ICP-MS才能滿足檢測需求。

- 根據**砷汞含量(Contents of As and Hg)**進行選擇：

藥典中明確規範As的PDE所指乃無機砷，若藥品檢測中常出現As過量的情況，則必須針對不同的As型態進行分離和定量方法重新分析樣品，因為無機砷比常見的有機型態砷毒性強烈許多，因此規範中有提及若必須再進行型態分析,而此時便是採用LC-ICP-MS。

	微量 樣品	大型 針劑	偵測 極限	成本 考量
ICP-OES				○
ICP-MS	○	○	○	



# PerkinElmer 樣品處理設備推薦

14

USP <233> 中提及對於樣品製備的要求:

- 直溶水相溶液(Direct Aqueous Solution): 將樣品直接溶於水相溶液提供檢驗
- 直接有機相溶液(Direct Organic Solution): 將樣品直接溶於有機溶液提供檢驗
- 密閉式微波消化(Closed Vessel Digestion): 依照樣品基質挑選不同的濃縮酸，置入密閉式微波消化儀器，最小化可揮發不純物氣態逸散

針對固態樣品給予**最佳建議**為 “**密閉式微波消化**”

## PerkinElmer Titan 密閉式微波消化器

PerkinElmer Titan 密閉式微波消化器優點：

減少用酸量：密閉式微波消化使用極少量酸，減少基質干擾

避免元素損失：密閉式管件避免了揮發性元素(如Hg、As)的損失

再現性佳：壓力監控系統可確保一切消化程序達到100%再現性

操作簡便：彩色觸控控制器可簡化程序、數據存取及溫壓控制之設定

環境安全：一體化氣體收集系統確保腔體內之通風性，避免酸性氣體逸散造成腐蝕。

另外，一體成形之鐵氟龍管提供了使用者十足的安全性，

更增加了樣品消化高溫高壓的耐受性



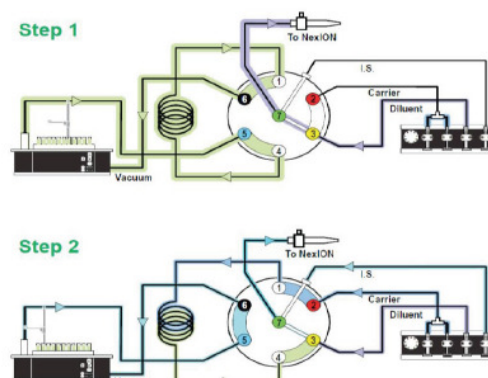
## prepFAST 在線自動稀釋系統

單個多元素標樣的自動稀釋校正，

直接銜接ICP-OES或ICP-MS，

於低濃度下，精準調配改善檢量線線性，

減少人為誤差及疏失





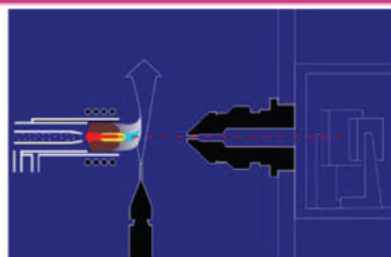
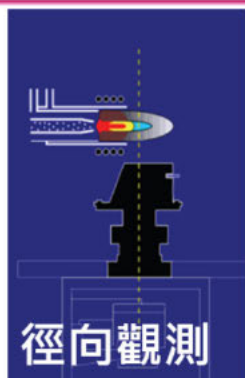
# PerkinElmer ICP-OES 簡介

15

## Optima 8x00



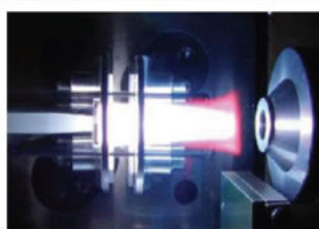
### 雙向觀測系統



軸向觀測

- 軸向觀測提供更低的偵測極限，而徑向觀測檢定高濃度元素，提高檢測濃度範圍並消除EIE效應
- 可在同一種方法選用兩種觀測模式同時檢定藥品中高低濃度的元素進而提高工作效率

### 專利平板式電漿



- 形成獨特的對稱均勻電漿體
- 降低氬氣消耗量的同時依然保持超高穩定度及精密度
- 電漿感應板不需要任何冷卻
- 可搭載任何霧化進樣系統

UDA 數據全收

雙向觀測系統 Dual View

可調式電漿火炬管件

全彩電漿即時監測鏡頭

Shear Gas尾焰消除系統

專利平板式電漿技術

雙SCD偵測器

自動進樣系統

Syngistix 圖像直覺操作系統

# PerkinElmer ICP-MS 簡介

16

## NexION 350



- 輕鬆滿足美國藥典、歐盟藥典中對於無機重金屬元素檢測需求
- 新藥申報時對於未知雜質元素的測定
- LC-ICP-MS採用DRC解干擾技術應用在藥品中對於As、Se、Cr等元素型態分析

同時雙模式檢測器(脈衝/模擬)

開放進樣區間

低流量進樣霧化器

掃描速度最快之四極桿分析器

提供三種模式解干擾系統

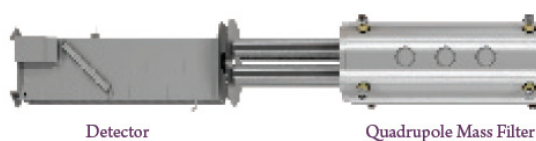
三錐接口加四極桿離子偏轉器

四級真空系統

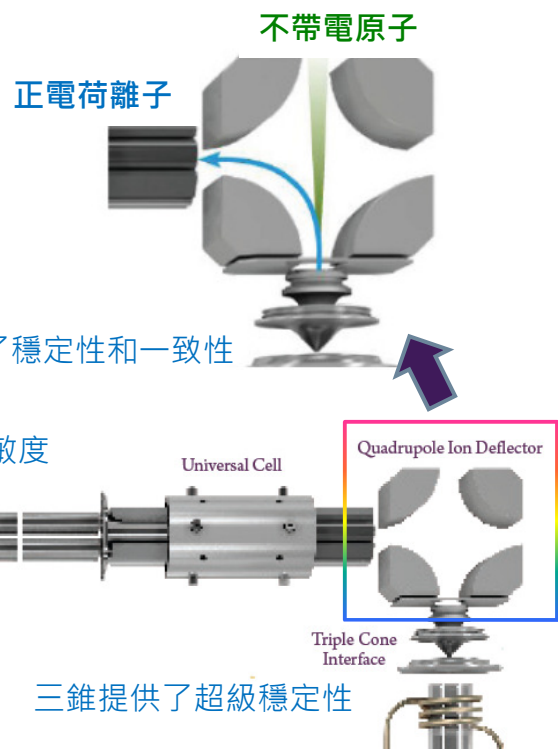
全景彩色電漿觀景窗

四極桿偏移器濾掉中性原子保證了穩定性和一致性

三組四極桿讓每次分析中樣品獲得最大靈敏度



獨家專利"**DRC**"反應氣體解干擾



三錐提供了超級穩定性

# PerkinElmer

## 標準溶液與試劑推薦

17 直接針對USP232規範配置專屬之標準液,無需增加繁複步驟配

- 去離子水: 18MΩ.cm 或滿足ASTM (D1193-91)標準
- 高純度硝酸: 推薦(VWR P/N: CA 87003-226或同等藥品)
- 高純度鹽酸: 推薦(VWR P/N: CA 87003-216或同等藥品)

序號	PerkinElmer貨號	描述	內容物	基質	容量
1.	N8145051	NexION Setup Solution	1 µg/L: Be, Ce, Fe, In, Li, Mg, Pb, U	1%HNO <sub>3</sub>	500 mL
2.	N8145052	NexION KED Setup Solution	10 µg/L: Co, Ce	1%HCl	250 mL
3.	N8145059	NexION Dual Detector Solution	200 µg/L each of Al, Sb, As, Ba, Be, Cd, Cr, Co, Cu, Ge, In, Pb, Li, Mg, Mn, Mo, K, Na, Ni, Sc, Rh, Tb, Th, Tl, V, Zn, U	1%HNO <sub>3</sub>	100 mL
4.	N9304150	USP Oral Elemental Impurities A (Big 4)	25 mg/kg Cd, 15 mg/kg Hg, 5 mg/kg Pb, 1.5 mg/kg As	5%HNO <sub>3</sub>	125 mL
5.	N9304151	USP Precious Metal Impurities B(with Os)	100 mg/kg Ir, Pd, Pt, Rh, Ru, Os	15%HCl	125 mL
6.	N9304152	USP Precious Metals Impurities B	100 mg/kg Ir, Pd, Pt, Rh, Ru	15%HCl	125 mL
7.	N9304153	USP Oral/Parenteral Elemental Impurities C	1000 mg/kg Cu, 500 mg/kg Ni, 100 mg/kg Mo, V	5%HNO <sub>3</sub>	125 mL
8.	N9304154	USP Parenteral Elemental Impurities D (Big 4)	5 mg/kg Pb, 2.5 mg/kg Cd, 1.5 mg/kg As, Hg	5%HNO <sub>3</sub>	125 mL
9.	N8145322	USP Dietary Supplement Metal Impurities	15 mg/kg As, 5 mg/kg Pb, 2.5 mg/kg Cd, 1.5mg/kg Hg	5%HNO <sub>3</sub>	125 mL
10.	N8145323	USP Inhalation Metal Impurities A	1.5 mg/kg As, Cd, Hg, 5 mg/kg Pb	5%HNO <sub>3</sub>	125 mL
11.	N8145324	USP Inhalation Metal Impurities B	250 mg/kg Mo, 70 mg/kg Cu, 30 mg/kg V, 25 mg/kg Cr, 1.5 mg/kg Ni	5%HNO <sub>3</sub>	125 mL
12.	N9304155	ICH Oral Elemental Impurities A (Big 4)	25 mg/kg Cd, 15 mg/kg Hg, 5 mg/kg Pb, 1.5 mg/kg As	5%HNO <sub>3</sub>	125 mL

# PerkinElmer USP 232/233法規符合性

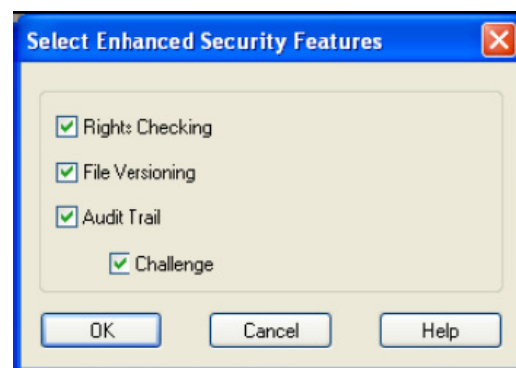
18

## ■ 21 CFR Part 11

21 CFR Part 11 在1997年8月20日頒布實行，適用於FDA監管工作中的電子紀錄及在其中之電子簽名。基本準則建立在這些電子紀錄及電子簽名是可信且可靠的，在此狀況下電子簽名效力等同於親手簽名。

為了確保滿足21 CFR Part 11的要求，分析儀器軟體需要確保系統的安全性及電子紀錄的完整性、數據的可追溯性。

PerkinElmer的Enhanced Security™ software在安裝之下會出現右方之視窗。



21 CFR Part 11之要求	PerkinElmer Enhanced Security™ Software
確保系統安全性	選擇Rights Checking ( 權限檢察功能 ) 使用者只能根據自己所在的分組執行特定的權限，通過密碼保護，帳戶設置等限制用戶瀏覽。
確保電子紀錄完整性	選擇File Versioning ( 檔案備份功能 ) 關鍵操作文件會自動保存到數據庫，確保不會被新的資料覆蓋。
數據的可追溯性	選擇Audit Trail ( 檢視追蹤功能 ) 使用者大多對於軟體之操作行為都會被保存，管理者的操作同樣也會被記錄於日誌中。

## ■ 標準操作流程(SOP)

右圖為PerkinElmer對於NexION ICP-MS於USP 232/233中的標準操作規範(SOP)，主要包含儀器、附件、試劑、樣品前處理、樣品分析流程、最佳化檢查、系統維修、故障排除等。

Table of Contents	
1.0	PURPOSE/SCOPE
2.0	SUMMARY
3.0	REFERENCES
4.0	TERMS AND ACRONYMS
5.0	RESPONSIBILITIES
6.0	GENERAL
7.0	SUPPLIES
8.0	REAGENTS AND STANDARDS
9.0	STANDARD PREPARATION
10.0	SAMPLE ANALYSIS
11.0	SYSTEM MAINTENANCE
12.0	SYSTEM MAINTENANCE
13.0	SYSTEM MAINTENANCE
14.0	SYSTEM MAINTENANCE
15.0	SYSTEM MAINTENANCE
16.0	SYSTEM MAINTENANCE
17.0	SYSTEM MAINTENANCE
18.0	SYSTEM MAINTENANCE
19.0	SYSTEM MAINTENANCE
20.0	SYSTEM MAINTENANCE
21.0	SYSTEM MAINTENANCE
22.0	SYSTEM MAINTENANCE
23.0	SYSTEM MAINTENANCE
24.0	SYSTEM MAINTENANCE
25.0	SYSTEM MAINTENANCE
26.0	SYSTEM MAINTENANCE
27.0	SYSTEM MAINTENANCE
28.0	SYSTEM MAINTENANCE
29.0	SYSTEM MAINTENANCE
30.0	SYSTEM MAINTENANCE
31.0	SYSTEM MAINTENANCE
32.0	SYSTEM MAINTENANCE
33.0	SYSTEM MAINTENANCE
34.0	SYSTEM MAINTENANCE
35.0	SYSTEM MAINTENANCE
36.0	SYSTEM MAINTENANCE
37.0	SYSTEM MAINTENANCE
38.0	SYSTEM MAINTENANCE
39.0	SYSTEM MAINTENANCE
40.0	SYSTEM MAINTENANCE
41.0	SYSTEM MAINTENANCE
42.0	SYSTEM MAINTENANCE
43.0	SYSTEM MAINTENANCE
44.0	SYSTEM MAINTENANCE
45.0	SYSTEM MAINTENANCE
46.0	SYSTEM MAINTENANCE
47.0	SYSTEM MAINTENANCE
48.0	SYSTEM MAINTENANCE
49.0	SYSTEM MAINTENANCE
50.0	SYSTEM MAINTENANCE
51.0	SYSTEM MAINTENANCE
52.0	SYSTEM MAINTENANCE
53.0	SYSTEM MAINTENANCE
54.0	SYSTEM MAINTENANCE
55.0	SYSTEM MAINTENANCE
56.0	SYSTEM MAINTENANCE
57.0	SYSTEM MAINTENANCE
58.0	SYSTEM MAINTENANCE
59.0	SYSTEM MAINTENANCE
60.0	SYSTEM MAINTENANCE
61.0	SYSTEM MAINTENANCE
62.0	SYSTEM MAINTENANCE
63.0	SYSTEM MAINTENANCE
64.0	SYSTEM MAINTENANCE
65.0	SYSTEM MAINTENANCE
66.0	SYSTEM MAINTENANCE
67.0	SYSTEM MAINTENANCE
68.0	SYSTEM MAINTENANCE
69.0	SYSTEM MAINTENANCE
70.0	SYSTEM MAINTENANCE
71.0	SYSTEM MAINTENANCE
72.0	SYSTEM MAINTENANCE
73.0	SYSTEM MAINTENANCE
74.0	SYSTEM MAINTENANCE
75.0	SYSTEM MAINTENANCE
76.0	SYSTEM MAINTENANCE
77.0	SYSTEM MAINTENANCE
78.0	SYSTEM MAINTENANCE
79.0	SYSTEM MAINTENANCE
80.0	SYSTEM MAINTENANCE
81.0	SYSTEM MAINTENANCE
82.0	SYSTEM MAINTENANCE
83.0	SYSTEM MAINTENANCE
84.0	SYSTEM MAINTENANCE
85.0	SYSTEM MAINTENANCE
86.0	SYSTEM MAINTENANCE
87.0	SYSTEM MAINTENANCE
88.0	SYSTEM MAINTENANCE
89.0	SYSTEM MAINTENANCE
90.0	SYSTEM MAINTENANCE
91.0	SYSTEM MAINTENANCE
92.0	SYSTEM MAINTENANCE
93.0	SYSTEM MAINTENANCE
94.0	SYSTEM MAINTENANCE
95.0	SYSTEM MAINTENANCE
96.0	SYSTEM MAINTENANCE
97.0	SYSTEM MAINTENANCE
98.0	SYSTEM MAINTENANCE
99.0	SYSTEM MAINTENANCE
100.0	SYSTEM MAINTENANCE

# PerkinElmer USP 232/233法規符合性

19

## ■ 系統確校 Validation

右圖為PerkinElmer制定關於系統確校Validation之文件，其中包含免責聲明，藥物詳細信息，方法驗證計畫，結果，驗證總結報告，附件等。

TABLE OF CONTENTS	
	Page No.
DISCLAIMER	2
1.0 Drug Identification	4
2.0 Method Validation Plan	4
3.0 Results	6
3.0 Validation Summary Report	15
4.0 Attachments	16

其中系統確校 (Quantitative Procedures) 包含以下五項:  
( USP <233> )

- 校正: 選擇Blank，0.5J 及2.0J標準溶液畫製檢量線,迴歸係數需大於0.99
- 檢測能力(Detectability): 樣品分析前，配置標準液、80%標準液及大於標準液濃度之溶液，與未添加額外濃度之樣品進行檢驗而達到感度高低之正確排序
- 正確性(Accuracy): 樣品前處理前，添加適當參考濃度(50% ~150% J值)以檢測其回收率(樣品回收率須達70%~150%)
- 重複性(repeatability): 六件獨立樣品進行回收率測定，其相對標準差不得大於20%
- 耐久性(Ruggedness): 重複三件獨立樣品採用(1)不同測定日期，或  
(2)不同檢測儀器，或(3)不同檢測人員進行重複分析，相對標準差不得超過25%

## ■ 3Q認證 ( Installation Qualification(IQ), Operational Qualification(OQ), Performance Qualification(PQ) )

由於在製藥領域中,一致且可重複的藥品生產品質是最重要的。

根據FDA及GMP規範之藥品製造商必須確認生產過程中所有鑑定之方法為可監控的。

測量分析設備如ICP-OES及ICP-MS只有成功地通過各種認證步驟後才可以使用。

# 應用實例

## Application Notes for Optima 8x00 ICP-OES

20 實驗操作者為Allen Chen, 陳彥任, 珀金埃爾默台灣分公司實驗室管理主任

### ■ 採用PerkinElmer Optima 8x00 ICP-OES 分析Guaifenesin中之重金屬雜質元素

本次鑑定的樣品Guaifenesin為Oral途徑用藥，

且法定每日最大劑量(Maximum Daily Dose)為2.4 grams。操作流程如下：

#### 實驗操作流程

##### 前處理方法：

取0.5 grams樣品Guaifenesin放入中低壓消化瓶中(PKI-75)，並加入10 mL濃硝酸，  
消化後定量至50 mL為分析樣品溶液 (稀釋倍率為100倍)

##### Titan MPS 相關程序參數：

步驟	溫度(°C)	壓力(bar)	變動時間 (min)	維持時間 (min)	功率(%)
1	180	40	10	30	100
2	50	40	1	5	0





# 應用實例

## Application Notes

### for Optima 8x00 ICP-OES

21

#### Optima 8x00 相關設定參數：

Instrument Parameter	
電漿氣流流率	15 L/min
樣品吸取速率	1.5 mL/min
射頻功率	1350 W
霧化氣體流率	0.5 L/min
電漿觀測模式	Axial, Radial
霧化器	PEEK Mira Mist
霧化室	Cinnabar Cyclonic Spray Chamber

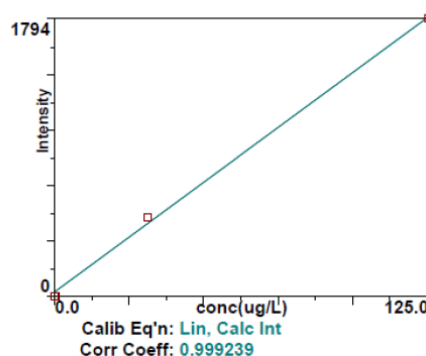
#### 測定元素與選定測定波長及對應J值：

Element	Wavelength (nm)	J-value (ppb)
Cd	228.802	104
Pb	220.353	20
As	188.979	6
Hg	194.168	62
Ir	224.268	416
Pd	340.458	416
Pt	265.945	416
Rh	343.489	416
Ru	240.272	416
Mo	202.031	416
V	290.880	416
Ni	231.604	2080
Cu	327.393	4160

#### 系統適用性檢查(Validation Check)：

檢量線均由空白點(Blank)，0.5J 與 2.0J組成，且線性迴歸係數皆不小於0.99。2.0J之標準溶液在批次前後測量，兩者差值小於20%，完全符合要求。

Hg 194.168



# 應用實例

## Application Notes

### for Optima 8x00 ICP-OES

22

**重複性:** 針對六支獨立製備樣品(加標1.0J)進行測定，相對標準偏差(RSD)小於20%。

Element	Tablet 1 (ppb)	Tablet 2 (ppb)	Tablet 3 (ppb)	Tablet 4 (ppb)	Tablet 5 (ppb)	Tablet 6 (ppb)	%RSD
Cd	103	104	104	103	105	102	1.0
Pb	20.3	19.6	20.2	20.1	19.8	20.3	1.4
As	6.1	6.1	5.8	5.9	6.0	5.9	2.0
Hg	64	61	61	62	62	63	1.9
Ir	416	415	410	412	413	412	0.5
Pd	418	411	415	417	420	416	0.7
Pt	419	415	413	409	416	417	0.8
Rh	413	412	416	415	416	414	0.4
Ru	415	415	416	413	421	419	0.7
Mo	416	417	412	419	419	422	0.8
V	420	422	411	419	413	415	1.0
Ni	2073	2065	2083	2089	2091	2066	0.5
Cu	4184	4168	4144	4162	4173	4170	0.3

#### 耐久性:

相同樣品於不同時間  
、不同操作人員或不同  
儀器下進行檢測分析  
(右表為一到三日後檢測  
結果之%RSD)

Element	%RSD
Cd	0.4
Pb	0.8
As	1.1
Hg	0.6
Ir	0.8
Pd	1.0
Pt	0.5
Rh	1.7
Ru	0.6
Mo	0.9
V	0.2
Ni	0.5
Cu	0.8

#### 正確性:

對於50%~150%  
的J值添加回收率  
皆在70%~150%  
的合格範圍  
(右表為分別添加  
0.5 J及1.0 J所量  
測之回收率)

Element	0.5 J	1.5 J
Cd	101.3%	99.8%
Pb	98.9%	99.7%
As	103.5%	100.6%
Hg	99.5%	100.8%
Ir	100.1%	101.0%
Pd	98.7%	100.3%
Pt	102.1%	99.2%
Rh	101.3%	99.5%
Ru	99.6%	99.5%
Mo	97.8%	99.0%
V	100.5%	99.2%
Ni	98.9%	100.1%
Cu	101.1%	100.3%

# 應用實例

## Application Notes

### for Optima 8x00 ICP-OES

23

Guaifenesin 於Optima 8x00 ICP-OES 檢測結果：

Element	檢測結果 (ppb)	法定限值 (ppb)
Cd	N. D.	10400
Pb	N. D.	2000
As	307	600
Hg	N. D.	6200
Ir	N. D.	41600
Pd	N. D.	41600
Pt	N. D.	41600
Rh	N. D.	41600
Ru	N. D.	41600
Mo	N. D.	41600
V	N. D.	41600
Ni	N. D.	208000
Cu	N. D.	416000

\* N. D.為低於0.5 J值之檢測結果

總體分析結論：

Optima 8x00 ICP-OES適合檢測較低劑量及低稀釋倍率之藥品，如前文選擇儀器所言評估前須先經過精密估算J值及前置樣品處理流程推演，方可選擇到最適合之儀器規格。

附註：本檢測乃根據USP 232/233 NF 38規範進行。

# 應用實例

## Application Notes for NexION 350 ICP-MS

24

### ■ 採用PerkinElmer NexION 350 ICP-MS

#### 分析Arthritis Pain Medication中之重金屬雜質元素

本次鑑定的樣品Arthristis Pain Medication為Oral途徑用藥(錠型)，

且假定法定每日最大劑量(Maximum Daily Dose)為10.0 grams。

操作流程如下：

#### 實驗操作流程

##### 前處理方法：

取1.0 grams樣品輾成粉末,放入中低壓消化瓶中(PKI-75)，

並加入 4mL濃硝酸與1mL濃鹽酸，消化後定量至50 mL為分析樣品溶液，

再利用prepFAST在線自動稀釋系統進行10倍稀釋(稀釋倍率為500倍)。

##### Titan MPS 相關程序參數：

步驟	溫度(°C)	壓力(bar)	變動時間 (min)	維持時間 (min)	功率(%)
1	190	40	10	40	100
2	50	40	1	5	0

**附註:** 因為不同藥品的口服劑量有所不同,故J值也會有所差異。相對應的也需要去調配各種不同的稀釋倍率以提高檢測效率及準確性，此時 **prepFAST 在線自動稀釋系統**便展現了強大的優勢，全自動化地完成稀釋，完全避免人工稀釋的誤差及工時。

# 應用實例

## Application Notes

### for NexION 350 ICP-MS

25

#### NexION 350 儀器設定參數：

Instrument Parameters		Instrument Parameters	
霧化器	同心霧化器	進樣速率	400 µL/min
霧化室	氣旋霧室	射頻功率	1600 W
電漿氣體流量	16.0 L/min	分析 (碰撞模式He)	51V, 52Cr, 60Ni, 63Cu, 75As, 95Mo, 101Ru, 103Rh, 105Pd, 114Cd, 189Os, 193Ir, 195Pt
輔助氣體流量	1.1 L/min		
霧化氣體流量	0.99 L/min	內標	69Ga, 74Ge, 115In, 159Tb

#### J值分析 (J-value Analysis)：

本次操作假設每日最大服用劑量為10g/day，且稀釋倍率為500倍

Element	PDE每日允許暴露量 (µg/day)	J-value (ppb)	0.5 J (ppb)	2.0 J (ppb)	相關係數
Cd 114	25	5	2.5	10	0.999886
Pb 208	5	1	0.5	2	0.999927
As 75	1.5	0.3	0.15	0.6	0.999854
Hg 202	15	3	1.5	6	0.999967
Ir 193	100	20	10	40	0.999980
Os 189	100	20	10	40	0.999977
Pt 195	100	20	10	40	0.999703
Pd 105	100	20	10	40	0.999949
Rh 103	100	20	10	40	0.999914
Ru 101	100	20	10	40	0.999919
Mo 95	100	20	10	40	1.000000
Ni 60	500	100	50	200	0.999932
V 51	100	20	10	40	0.999898
Cu 53	1000	200	100	400	1.000000

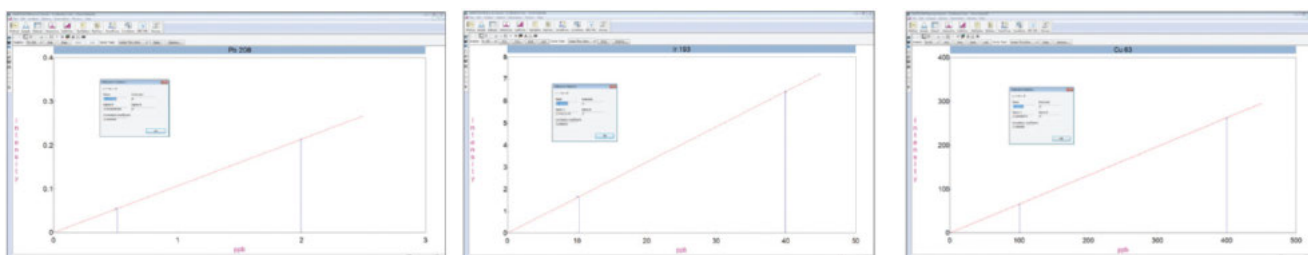
# 應用實例

## Application Notes

### for NexION 350 ICP-MS

26

#### 檢量線(Calibration Lines)：



Pb, PDE=5 $\mu$ g/day,  $R^2=0.999927$     Ir, PDE=100 $\mu$ g/day,  $R^2=0.999980$     Cu, PDE=1000 $\mu$ g/day,  $R^2=1.000000$

取Pb, Ir, Cu三個元素來看，分別代表低、中、高的PDE值。

其全部相關係數皆大於0.999。另外2.0J之標準溶液也在整體測量前後進行量測，

兩者差值小於20%滿足要求。

#### 分析結果(Analytical Results)：

Element	最大劑量為 10g/day 之濃度限制( $\mu$ g/g)	金屬實際含量 ( $\mu$ g/g)	加標0.8J之回收率 (%)	於500倍稀釋下之 方法偵測極限 MDL( $\mu$ g/g)
Cd 114	2.5	N.D.	103	0.0004
Pb 208	0.5	0.016	102	0.0007
As 75	0.15	N.D.	110	0.0045
Hg 202	1.5	N.D.	99	0.0080
Ir 193	10	0.031	102	0.0005
Os 189	10	N.D.	105	0.0010
Pt 195	10	N.D.	97	0.0025
Pd 105	10	N.D.	103	0.0019
Rh 103	10	N.D.	102	0.0002
Ru 101	10	0.006	106	0.0005
Mo 95	10	N.D.	108	0.0029
Ni 60	50	0.141	105	0.0026
V 51	10	0.102	109	0.0053
Cu 53	100	0.011	101	0.0021



# 應用實例

## Application Notes

### for NexION 350 ICP-MS

27

#### 重複性(Repeatability)：

針對六個獨立製備之樣品(加標1.0J)進行回收率檢測，相對標準差小於20%。

Element	Sample #1 (%)	Sample #2 (%)	Sample #3 (%)	Sample #4 (%)	Sample #5 (%)	Sample #6 (%)	%RSD
Cd 114	103	100	103	102	102	104	1.4
Pb 208	99	98	99	98	99	99	0.6
As 75	105	102	106	105	106	104	1.8
Hg 202	105	102	103	102	104	105	1.2
Ir 193	102	101	101	101	103	103	0.9
Os 189	100	98	99	100	100	101	0.9
Pt 195	106	103	106	104	105	107	1.4
Pd 105	91	90	91	91	92	93	0.9
Rh 103	109	106	108	106	108	109	1.2
Ru 101	107	104	106	105	105	107	1.2
Mo 95	107	105	108	106	106	108	1.2
Ni 60	107	107	110	108	110	110	1.5
V 51	106	105	106	105	107	107	0.8
Cu 53	105	105	107	105	108	108	1.5

# 應用實例

## Application Notes

### for NexION 350 ICP-MS

28

#### 耐久性(Ruggedness)：

加標1.0J於三個不同的時間點下進行樣品處理檢測並進行回收率的檢測，計算其相對標準偏差%RSD以符合藥典要求。

Element	第一天樣品 加標1.0J回收 率(%)	第二天樣品 加標1.0J回收 率(%)	第三天樣品 加標1.0J回收 率(%)	%RSD
Cd 114	102	100	103	1.2
Pb 208	98	100	101	1.0
As 75	105	107	107	1.6
Hg 202	104	106	106	1.0
Ir 193	102	104	103	0.8
Os 189	100	96	92	3.3
Pt 195	105	102	104	1.4
Pd 105	91	100	97	3.8
Rh 103	108	102	103	2.4
Ru 101	106	100	102	2.3
Mo 95	107	101	103	2.1
Ni 60	109	101	100	3.8
V 51	106	101	100	2.7
Cu 53	106	103	102	1.7

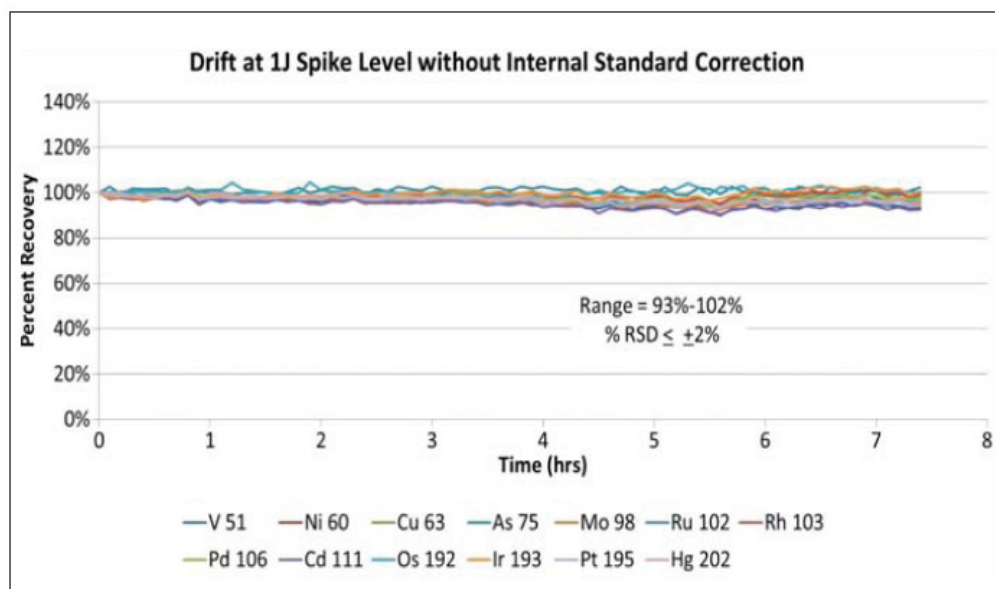
# 應用實例

## Application Notes for NexION 350 ICP-MS

29

### 實驗方法之長期穩定性：

於此部分，USP並沒有明確指出穩定性檢測的間隔。PerkinElmer設計了7.5小時的時間進行穩定性驗證，並沒有添加任何內標進行。如圖所示，於各藥物間再加入1.0J的穩定性測試，可以看到各種元素之%RSD均小於USP之20%規範。



### 結論：

由上述可知，ICP-MS針對各種檢驗規格、服藥途徑或任意的稀釋倍率等皆可以輕鬆處理J值的問題，只需要在藥品前置處理上針對不同成分使用適當微波程序，便可以完成任何藥品對於USP 232/233的重金屬檢測規範。

作者資訊：

黃治華 台大化工博士

Copyright belongs to PerkinElmer in Taiwan.

