

重金屬檢驗SOP 實務訓練



中藥精華 · 盡在順天

順天堂藥廠股份有限公司
專案經理 李明宗

訓練議程

- 參考依據
- SOP解說
- 綜合討論



中藥精華 · 盡在順天

公告重金屬檢驗方法

• 中華中藥典第一版附錄

- 食品中重金屬之檢驗方法—鉛之檢驗(一)、(二)、(三)
- 食品中重金屬之檢驗方法—銅之檢驗
- 食品中重金屬之檢驗方法—砷之檢驗
- 食品中重金屬之檢驗方法—鎘之檢驗(一)、(二)、(三)
- 食品中重金屬之檢驗方法—汞之檢驗(一)、(二)
- 酒類中鉛之檢驗方法(一)、(二)
- 食用菇類中重金屬檢驗方法—鉛之檢驗
- 食用菇類中重金屬檢驗方法—鎘之檢驗
- 水產動物類中重金屬檢驗方法—鉛及鎘之檢驗
- 食用油脂中重金屬檢驗方法—汞之檢驗
- 食用油脂中重金屬檢驗方法—砷、鉛及銅之檢驗
- 重金屬檢驗方法總則
- 食鹽中重金屬檢驗方法—汞之檢驗
- 食鹽中重金屬檢驗方法—砷之檢驗
- 食鹽中重金屬檢驗方法—銅、鉛及鎘之檢驗
- 包裝飲用水及盛裝飲用水中重金屬檢驗方法—汞之檢驗



中藥精華 · 盡在順天

植物性藥品原料藥材 品管技術要求



品質 (QUALITY)

一般理化檢驗

外觀性狀
異物污染
乾燥減重
水抽
稀醇抽
總灰份
酸不溶性灰份

化學指紋圖譜

TLC, HPLC(UV, MS)
GC(MS), ICP-MS

指標成分定量

單一指標成分
多指標成分

安定性評估

加速試驗及長期試驗

藥材來源 品種 (非CITES)

產地
生長環境

採收

炮炙

加工

包裝

運送

倉儲

安全 (SAFETY)

外來物

其他藥用部位
硫化物

外來毒性物質

農藥殘留
(有機氯, 有機磷)

重金屬

(總重金屬, Pd, Cd, Hg, As, Cu)

微生物

(總生菌數, 黴菌及酵母菌, 大腸桿菌, 金黃色葡萄球菌, 綠膿桿菌)

黃麴毒素

(B1, B2, G1, G2)

內含毒性物質

重金屬

(總重金屬, Pd, Cd, Hg, As)

毒性化學成分

(馬兜鈴酸, 銀杏酸, 烏頭鹼,
Pyrrolizidin alkaloids)

不良反應物質

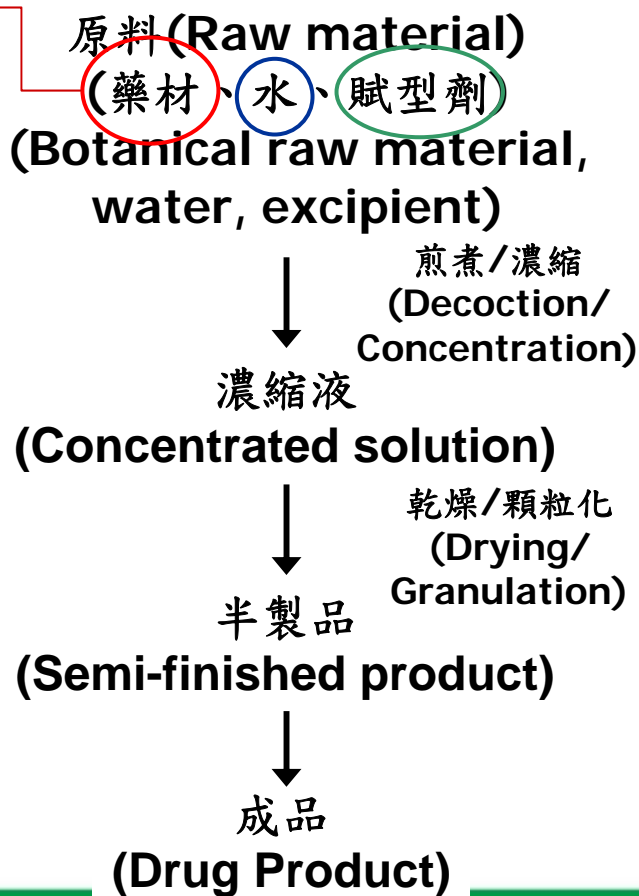
Oxedrine
Ephedrine

中藥製劑製造及檢驗過程中 重金屬可能污染來源

製造過程中重金屬可能污染來源

生長環境(水、土壤等)
採收、炮制、加工過程
肥料...

製程設備
中間體容器
直接包材...



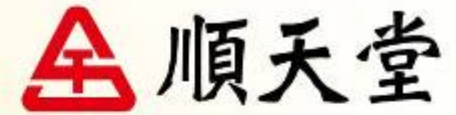
檢驗過程中重金屬 可能污染來源

試藥
溶劑
水
容器(消化瓶、定量瓶)
交叉污染
(儀器或容器清洗不完全)
...



中藥精華 · 盡在順天

SOP



Standard Operating procedure

A Standard Operating Procedure (SOP) is a set of written instructions that document a routine or repetitive activity followed by an organization.

- US EPA, Guidance for Preparing Standard Operating Procedures (SOP), EPA QA/G-6

Reproducible (再現性)
Traceable (可追蹤的)

Documentation (文件化)

Plan
Do
Check
Action



中藥精華 · 盡在順天

參考依據

中華中藥典第一版附錄

三、感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)



中藥精華 · 盡在順天

三、感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)

感應耦合電漿質譜儀是一種利用高頻電磁感應產生的高溫氬氣電漿，使導入電漿中的樣品受熱而起一系列的去溶劑、分解、原子化、離子化及激發等反應，再經由質譜儀檢測其含量

(例如： $\text{Ca(OH)}_2 \rightleftharpoons \text{CaO} \rightleftharpoons \text{Ca} \rightleftharpoons \text{Ca}^+ \rightarrow \text{Mass}$)。



中藥精華 · 盡在順天

(一) 使用儀器：

1. 感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)

- ☞ 重金屬檢驗SOP內容：廠牌、型號
- ☞ 延伸文件：感應耦合電漿質譜儀操作清潔維護標準作業書；
儀器驗證(IQ、OP、PQ)結果報告

2. 微波消化器

- ☞ 重金屬檢驗SOP內容：廠牌、型號
- ☞ 延伸文件：微波消化器操作清潔維護標準作業書；
儀器驗證(IQ、OP、PQ)結果報告

(二) 標準品溶液的配製：

1. 鎘、鉛標準品溶液：

精確量取含鎘、鉛二元素的標準液($10 \mu\text{g}/\text{mL}$) 0.4 mL ，加2%硝酸(Nitric Acid 65%)稀釋定容至 100 mL ，是為標準品溶液 I (0.04 ppm)，精確量取標準品溶液 I 50 mL ，加2%硝酸稀釋定容至 100 mL ，是為標準品溶液 II (0.02 ppm)，依此方式再配製標準品溶液 III、IV、V (0.01 ppm 、 0.005 ppm 、 0.0025 ppm)。

☞ 重金屬檢驗SOP內容：標準液來源及規格、65%硝酸來源及規格、2%硝酸製備流程、個別標準品溶液製備流程、定量瓶材質、定量瓶清洗方法等。

☞ 延伸文件：標準品管理標準作業書(儲存條件、效期)；

Certificate of Analysis

2. 金標準液：

精確量取金的標準原液(Gold ICP Standard 1000 mg/L) 5 mL，加2%硝酸稀釋定容至500 mL，是為金標準液(10^4 ppb)。

☞ 重金屬檢驗SOP內容：金標準原液來源及規格等。



中藥精華 · 盡在順天

3. 汞標準品溶液：

3.1 精確量取汞的標準原液($10 \mu\text{g}/\text{mL}$) 0.25 mL ，加2%硝酸稀釋定容至 250 mL ，是為汞標準液(10 ppb)。

3.2 精確量取汞標準液 4 mL ，加金標準液 1 mL ，再以2%硝酸稀釋定容至 100 mL ，是為汞標準品溶液 I (0.4 ppb)，同 (二) 1. 的方法配製汞標準品溶液 II、III、IV、V (0.2 ppb 、 0.1 ppb 、 0.05 ppb 、 0.025 ppb)，在配製過程中應再加金標準液，使每一濃度的汞標準品溶液均含 100 ppb 的金元素。

P. S. 以上標準品溶液的配製均使用Nitric Acid 65%。



☞ 重金屬檢驗SOP內容：汞標準原液來源及規格等。

(三) 檢品溶液的配製：

精確稱取檢品0.2 g，加濃硝酸(Nitric Acid 65%，max 0.005 ppm Hg) 3 mL，超純水7 mL，置於微波消化器內消化，消化完成後，以0.45 μm 濾膜過濾，加金標準液1 mL，再以超純水稀釋定容至100 mL，是為檢品溶液。

- ☞ 重金屬檢驗SOP內容：微波消化條件、消化瓶清洗方法等。
- ☞ 延伸文件：電子天平操作清潔維護校正標準作業書；
砝碼管理標準作業書(存放條件、校正頻率等)；
抽樣標準作業書(留樣品管理)；
檢品製備流程

(四) 檢測：

1. 檢量線製作：

將一系列濃度的標準品溶液及2%硝酸(Nitric Acid 65%)分別導入ICP-MS中測定並製作檢量線(以2%硝酸的測定值為Blank)。

☞ 重金屬檢驗SOP內容：檢量線製作方法等。



中藥精華 · 盡在順天

(四) 檢測：

2. 檢品溶液的定量：

將檢品溶液導入ICP-MS中測定，代入檢量線並輸入檢品溶液的稀釋係數〔檢品溶液量(mL)÷檢品量(g)〕，由電腦算出鎘、汞、鉛的含量。

注意：在本試驗中應依檢驗重金屬條件選擇合適的硝酸等級。

- ☞ 重金屬檢驗SOP內容：檢量線製作方法等。
- ☞ 延伸文件：電腦確效標準作業書



中藥精華 · 盡在順天

SOP解說



XX藥廠股份有限公司
地址、電話、傳真

Cover Page

重金屬檢驗標準作業書 -感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)方法

編號：ABC
版次：1
頁數：4

制定、修訂/日期：

審核/日期：

核准/日期：

發行/日期： 2012/06/13



中藥精華 · 盡在 順天

SOP解說

A. 方法依據

參考中華中藥典第一版附錄三-感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)

編號：ABC

版次：1

日期：2012/06/13

頁碼：1/6

B. 目的

本方法在於檢驗中藥製劑製程相關檢品中重金屬元素鉛(Pb)、鎘(Cd)、汞(Hg)、砷(As)、銅(Cu)含量值。

C. 範圍

本檢驗方法適用於中藥製劑原料、半製品及成品。

D. 原理

感應耦合電漿質譜儀是一種利用高頻電磁感應產生的高溫氫氣電漿，使導入電漿中的樣品受熱而起一系列的去溶劑、分解、原子化、離子化及激發等反應，再經由質譜儀檢測其含量(例如： $\text{Ca(OH)}_2 \rightleftharpoons \text{CaO} \rightleftharpoons \text{Ca} \rightleftharpoons \text{Ca}^+ \rightarrow \text{Mass}$)。



中藥精華 · 盡在順天

SOP解說

E. 設備

1. 感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)：供應商/型號
2. 微波消化器：供應商/型號

編號：ABC

版次：1

日期：2012/06/13

頁碼：2/6

F. 試驗物質與試藥

1. 參照標準品
 - 1.1 鉛、鎘、砷、銅標準液：供應商/規格(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
 - 1.2 金標準液：供應商/規格(1000 mg/L)
 - 1.3 汞標準液：供應商/規格(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
 - 1.4 Tuning Solution：供應商/規格
2. 試藥
 - 1.1 超純水
 - 1.2 硝酸：供應商/規格(65%，max 0.005 ppm Hg)

G. 溶液配製

1. 2%硝酸：將62 mL的硝酸加入至約1500 mL之超純水中，待冷卻後再以超純水稀釋定容到2000 mL。
2. 檢液配製：精稱約0.2 g分析樣品置於消化瓶內，依序加入3 mL濃硝酸及7 mL超純水，靜置20 min後置於微波消化器內消化，消化條件如下：



中藥精華 · 盡在順天

SOP解說

編號：ABC

版次：1

日期：2012/06/13

頁碼：3/6

微波消化條件

Stage	Max Power (w)	%Power (%)	Ramp (min)	Pressure (psi)	Temperature (°C)	Hold (min)
1	1200	100	10 : 00	600	150	05 : 00
2	1200	100	15 : 00	600	190	10 : 00

消化完成後，以0.45 μm 濾膜(廠牌)過濾，加金標準液1 mL，再以超純水稀釋定容至100 mL，是為檢品溶液。

3. 標準品溶液配製：

3.1 鉛、鎘、砷、銅標準品溶液配製

標準品溶液 I (40 ppb)：精確量取鉛、鎘、砷、銅標準液0.4 mL，加2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

標準品溶液 II (20 ppb)：精確量取標準液溶液 I 50 mL，加2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

標準品溶液 III (10 ppb)：精確量取標準液溶液 II 50 mL，加2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。



中藥精華 · 盡在順天

SOP解說

編號：ABC

版次：1

日期：2012/06/13

頁碼：4/6

標準品溶液IV(5 ppb)：精確量取標準液溶液III 50 mL，加2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

標準品溶液V(2.5 ppb)：精確量取標準液溶液IV 50 mL，加2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

3.2 金標準液配製

精確量取金標準原液(1000 mg/L) 5 mL，加2%硝酸稀釋定容至500 mL，是為金標準液(10⁴ ppb)。

3.3 汞標準品溶液配製

汞標準液(10 ppb)：精確量取汞標準液0.25 mL，加2%硝酸稀釋定容至250 mL後均勻混合。

汞標準品溶液 I (0.4 ppb)：精確量取汞標準液4 mL，加金標準液1 mL，再以2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

汞標準品溶液 II (0.2 ppb)：精確量取汞標準液 I 50 mL，加金標準液1 mL，再以2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

汞標準品溶液 III (0.1 ppb)：精確量取汞標準液 II 50 mL，加金標準液1 mL，再以2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。



中藥精華 · 盡在順天

SOP解說

編號：ABC

版次：1

日期：2012/06/13

頁碼：5/6

汞標準品溶液IV(0.05 ppb)：精確量取汞標準液III 50 mL，加金標準液1 mL，再以2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

汞標準品溶液V(0.025 ppb)：精確量取汞標準液IV 50 mL，加金標準液1 mL，再以2%硝酸稀釋定容至100 mL後均勻混合。

H. 試驗條件

1. 儀器調校

待ICP-MS熱機後以Tuning Solution進行調校，其調校時必須符合下表。

M/Z	⁷ Li	⁸⁹ Y	²⁰⁵ Tl
Count	80000	200000	120000
RSD %	<15%	<15%	<15%
Oxide %	<5%	<5%	<5%
Doubly Charged %	<5%	<5%	<5%



中藥精華 · 盡在順天

編號：ABC

版次：1

日期：2012/06/13

頁碼：6/6

2. 試驗步驟

2.1 檢量線製作

分別將一系列濃度之標準品溶液及2%硝酸分別導入ICP-MS中測定並製作檢量線(以2%硝酸測定值作為儀器偵測之背景值)。

每一標準品溶液之偵測值(CPS)對其所相對應之標準品濃度(ppb)以一次線性回歸計算，得其回歸方程式之斜率(a)、截距(b)及線性回歸相關係數(r^2)。其中，線性回歸相關係數(r^2) ≥ 0.995 。

2.2 檢品溶液的定量

將檢品溶液導入ICP-MS中測定，代入檢量線並輸入檢品溶液的稀釋係數〔檢品溶液量(mL) \div 檢品量(g)〕，由電腦算出鉛、鎘、汞、砷、銅的含量。

I. 注意事項

1. 配製標準品及檢品溶液時，其所使用之定量瓶需為PP材質，並且在使用後以10%硝酸溶液中浸泡72小時以上，以水沖淨後再以超純水沖淨後方可使用。
2. 消化瓶在使用後需以10%硝酸溶液中浸泡72小時以上，以水沖淨後再以超純水沖淨後方可使用。



中藥精華 · 盡在順天