

## 用于高基体氧化镧样品中元素杂质定量分析的 ICP-MS 方法研究

沈萌萌<sup>1</sup>, 杨秀云<sup>2</sup>, 肖超强<sup>2\*</sup>, 朱俐<sup>3\*</sup>

(1. 河南科技职业大学, 周口 466000; 2. 北京达因高科儿童药物研究院有限公司, 北京 100176;

3. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要** 目的: 建立氧化镧中元素杂质检测的 ICP-MS 方法, 探讨用于高基体样品定量分析的 ICP-MS 方法开发。方法: 称取样品 25 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加硝酸 1 mL 和盐酸溶液 0.25 mL, 振摇, 消解约 1 h, 用超纯水定容。采用 Agilent 7900 ICP-MS 以 He 模式用内标校正的标准曲线法进行样品定量测定, 雾化气流速 1.05 L·min<sup>-1</sup>, 雾化室温度 2 °C, 样品提升速度 0.1 r·s<sup>-1</sup>, 射频功率为 1 550 W, 采样深度 10 mm, 氦气流速 5 mL·min<sup>-1</sup>, 能量歧视 5.0 V。依据 ICH Q2(R2) 和 USP 2023 <233> 采用加标回收率表征方法专属性, 建立 25 种元素杂质的定量方法。以加标样品中各元素的同位素比进行专属性研究, 进行待测元素的质量数选择, 并完成方法验证。结果: 根据专属性考察结果 Se 和 Ce 选择 82 和 142 为检测质量数以避免干扰。方法验证结果表明 24 种元素杂质的线性关系良好, 回收率均在 70%~150%, 重复性 RSD ≤ 20%, 方法满足质控要求。多批次样品中检出 Pb(0.152~0.201 ng·g<sup>-1</sup>), Cd(0.007~0.010 ng·g<sup>-1</sup>), Hg(0.156~0.250 ng·g<sup>-1</sup>) 等杂质, 各元素杂质的含量均低于拟定标准。结论: 本方法专属性强, 准确度高, 简便可行, 可以为氧化镧的元素杂质控制提供技术支持。对复杂高基体样品, 加标回收率存在不足以表征方法的专属性和准确性的情况, 同位素比可作为加标回收率的补充手段。

**关键词:** 氧化镧; 元素杂质; 电感耦合等离子体质谱; 专属性; 基质效应; 同位素比

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)10-1772-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0432

## Research on ICP-MS method for quantitative analysis of elemental impurities in high matrix lanthanum oxide samples

SHEN Meng-meng<sup>1</sup>, YANG Xiu-yun<sup>2</sup>, XIAO Chao-qiang<sup>2\*</sup>, ZHU Li<sup>3\*</sup>

(1. Henan Vocational University of Science and Technology, Zhoukou 466000, China; 2. Beijing Dyne High-tech Pediatric Pharmaceutical R&D Institute, Beijing 100176, China; 3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**Abstract Objective:** To establish an ICP-MS method for the detection of elemental impurities in lanthanum oxide and to explore the development of the ICP-MS methodology for high-matrix samples quantitative analysis. **Methods:** 25 mg samples were precisely weighed and placed in a 25 mL flask. 1 mL of nitric acid and 0.25 mL of hydrochloric acid solution were added, shaken, and dissolved for approximately 1 h, then fixed with ultrapure water. Quantitative samples determination were performed using Agilent 7900 ICP-MS in He mode with the standard curve method corrected by internal standard. The atomizing gas flow rate was set at 1.05 L·min<sup>-1</sup>,

\* 通信作者 肖超强 Tel: (010)67832191; E-mail: xiaochaoqiang@dynemed.com

朱俐 Tel: (010)53851549; E-mail: zhuli@nifdc.org.cn

第一作者 Tel: 18272986371; E-mail: 936223777@qq.com

the atomizing chamber temperature was maintained at 2 °C, the sample aspiration rate was  $0.1 \text{ r} \cdot \text{s}^{-1}$ , the RF power was 1 550 W, and the sampling depth was 10 mm. The helium flow rate was  $5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , and the energy discrimination was 5.0 V. Based on ICH Q2 (R2) and USP 2023 <233>, a quantitative method for 25 elemental impurities was established by utilizing the recovery rate of the method. The isotope ratio of each element in the sample was investigated, the mass number of the element to be measured was selected, and the method was verified. **Results:** Based on the specific outcomes of Se and Ce, 82 and 142 were chosen as the detection mass numbers to evade interference. The results demonstrated that the linear relationships of the 24 elemental impurities were excellent, the recoveries ranged from 70% to 150%, the repeatability RSDs were less than 20%, and the method satisfied the quality control requirements. Impurities such as Pb ( $0.152 - 0.201 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ ), Cd ( $0.007 - 0.010 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ ), Hg ( $0.156 - 0.250 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ ) were detected in numerous batches of samples, and the contents of each element were lower than the proposed standard. **Conclusion:** The method is specific, accurate, simple, and feasible, and can furnish technical support for the elemental impurity control of lanthanum oxide. For complex and high - matrix samples, the recovery rate of standard addition is inadequate to characterize the specificity and accuracy of the method, and the isotope ratio can be utilized as a supplement to the recovery rate of standard addition.

**Keywords:** impurity elements; risk assessment; inductively coupled plasma mass spectrometry; specificity; matrix effects; isotope ratio

在国际人用药注册技术协调会议(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q3D 元素杂质指南实施后,电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma - mass spectrometry, ICP - MS)因其快速同时检测多种元素杂质的优势,广泛用于药品的元素杂质风险评估和控制<sup>[1-4]</sup>。该技术通过检测特定质量数带电离子的响应值而定量检测目标元素杂质的含量<sup>[5-6]</sup>,目标元素的测定质量数对方法灵敏度、专属性和准确性至关重要。

ICP - MS 方法通常选择丰度较高的质量数作为检测质量数,根据 ICH Q2(R2)<sup>[7]</sup>或 USP 233<sup>[8]</sup>以加标回收率满足准确度要求(70%~150%)为目标对 ICP - MS 分析方法进行开发和验证。亦有通过测定系列不含某一目标元素的加标溶液,以表明其他元素的存在不干扰目标元素的准确定量<sup>[9]</sup>。目前元素杂质的测定方法研究多为基质简单、干扰风险较低的有机药物<sup>[10-14]</sup>,通过消解后,有机成分被破坏,样品中仅含有微量的元素杂质,可通过加标回收率的方式验证方法准确性。对于难以通过消解除去基体的高基体复杂样品在消解后,基体中不仅含有微量的元素杂质,还有大量的基体元素,高基体带来复杂的多原子离子、双电荷离子等质谱型干扰,碰撞模式

或能量歧视难以完全消除双电荷、多原子等质谱型干扰,给 ICP - MS 方法的专属性和准确性带来挑战,对此类高基体样品的方法研究鲜有报道。

碳酸镧口服咀嚼片是最早由英国公司夏尔开发的磷结合剂,用于降低血清中磷酸盐浓度。依据 ICH Q3D 元素杂质指南进行元素杂质的风险评估是药品质量研究的重要内容之一<sup>[15-16]</sup>。氧化镧作为起始原料,是制剂中元素杂质的最主要来源,对其进行元素杂质控制是保证制剂质量的前提。氧化镧是由镧铈氯化物经萃取、草酸沉淀和焙烧等工艺制备而得,潜在多种元素杂质,铈作为工艺杂质也应进行控制,为保证药品的安全性和质量可控,有必要对原料中 ICH Q3D 规定评估的 24 种元素杂质和工艺杂质铈进行控制。氧化镧消解后溶液中存在大量的难以去除的镧离子,其分析方法中元素杂质的检测质量数的选择和方法验证不同于常规有机药物,目前关于氧化镧原料中的 25 种元素杂质的定量分析方法未见报道,因此建立适用于氧化镧的 ICP - MS 方法不仅满足制剂的元素杂质控制,同时对高基体样品的 ICP - MS 定量方法研究,特别是目标元素测定质量数选择具有参考价值。

本研究从样品基体特征出发,重点关注高基体氧化镧样品中各元素测定质量数的选择方法及专

属性的验证,首先以加标回收率进行方法开发,根据本底检测结果,采用同位素比分析法,对如何进行目标元素检测质量数的正确选择提出解决方案,开发专属性强、准确度高的检测氧化镧中 25 种元素杂质的 ICP-MS 方法。同时为复杂高基体样品中元素杂质检测的 ICP-MS 方法开发和专属性验证提供参考。

## 1 仪器和材料

7900 型电感耦合等离子体质谱仪(安捷伦科技有限公司);XPK205/A 型电子天平(十万分之一,赛多利斯公司);Milli-Q 超纯水机(默克密理博公司)。

硝酸(电子级,含量 > 68%, CNW 化学试剂有限公司);盐酸(电子级,浓度 36%~38%, CNW 化学试剂有限公司);质谱调谐液[铈(Ce)、钴(Co)、锂(Li)、镁(Mg)、钛(Ti)、钇(Y),  $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , Agilent 公司];高纯氦气(>99.999%);超纯水(电阻率 > 18.2  $\text{M}\Omega \cdot \text{cm}^{-1}$ )。铅(Pb)、镉(Cd)、汞(Hg)、砷(As)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)、铊(Tl)、金(Au)、钯(Pd)、铱(Ir)、锇(Os)、铑(Rh)、钌(Ru)、硒(Se)、银(Ag)、铂(Pt)、锂(Li)、锑(Sb)、钡(Ba)、钼(Mo)、铜(Cu)、锡(Sn)、铬(Cr)和铈(Ce)的单元标准溶液(质量浓度均为  $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )购于国家有色金属及电子材料分析测试中心。医药内标[Te( $25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )、Sc( $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )、Ge( $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )、In( $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )、Lu( $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )和 Bi( $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )],货号 5190-9770]购于安捷伦科技有限公司。

氧化镧由国内某公司生产(含量不低于 99.999%),批号 Y0401、Y0501、Y0502。

## 2 方法和结果

### 2.1 分析方法

**2.1.1 仪器调谐** 对 ICP-MS 仪器进行调谐,以使仪器处于最佳状态。质量轴 Li(7)、Y(89)和 Tl(205)均在  $\pm 0.1 \text{ amu}$  范围内;以  $\text{CeO}^+/\text{Ce}^+$  作为氧化物的指标,不高于 2%;双电荷(70/140)干扰可接受范围在 3% 以下。待测样品溶液通过蠕动泵提升(速度  $0.1 \text{ r} \cdot \text{s}^{-1}$ )后经同心雾化器雾化,雾化气流速  $1.05 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ,雾化室温度  $2 \text{ }^\circ\text{C}$ ,射频功率为  $1550 \text{ W}$ ,采样深度  $10 \text{ mm}$ 。

**2.1.2 同位素比分析** 采集模式为质谱图,峰型为 3 个点,重复 3 次,扫描次数 1000 次,以丰度较大的同位素设置为分子。

**2.1.3 全定量分析** 采集模式为质谱图,峰型为 3 个点,重复 3 次,扫描次数为 100 次,氦气为碰撞气,氦气流速  $5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,能量歧视  $5.0 \text{ V}$ 。内标在线加入,以内标校正的标准曲线法定量测定(质量数 6~59 的元素以  $^{45}\text{Sc}$  为内标;质量数 60~109 的元素以  $^{72}\text{Ge}$  为内标;质量数 110~137 的元素以  $^{125}\text{Te}$  为内标;质量数 188~199 的元素以  $^{175}\text{Lu}$  为内标;质量数 201~208 的元素以  $^{209}\text{Bi}$  为内标)。

各待测溶液转移约  $10 \text{ mL}$  至一次性离心管中,自动进样分析。

### 2.2 溶液配制

**2.2.1 内标溶液** 取医药内标  $1 \text{ mL}$  至  $50 \text{ mL}$  量瓶中,用混合酸[硝酸-盐酸-水(95:4:1)]稀释至刻度,摇匀,即得。

**2.2.2 混合标准储备液** 分别取单元素标准溶液适量至  $50 \text{ mL}$  量瓶中,用混合酸稀释至刻度,摇匀,即得  $500 J$  的混合标准储备液,其中  $J$  值为目标元素的允许日暴露量(PDE)在对应的供试品溶液中的浓度,参照 ICH Q3D 和样品稀释倍数确定  $J$  值(见表 1)。

**2.2.3 混合标准工作溶液** 用混合酸逐级稀释混合标准储备液,制得  $0 J$ 、 $0.2 J$ 、 $0.5 J$ 、 $1.0 J$ 、 $1.5 J$  和  $2.0 J$  的混合标准工作溶液。

**2.2.4 供试品溶液及空白样品溶液** 称取氧化镧原料  $50 \text{ mg}$ ,精密称定,置于  $50 \text{ mL}$  量瓶中,加硝酸  $1 \text{ mL}$ 、盐酸  $0.25 \text{ mL}$ ,稍振摇使充分溶解,室温消解反应至溶液不在产生气泡(约  $30 \text{ min}$ ),加水定容至刻度,摇匀,即得供试品溶液。

同法制备空白样品溶液(于  $50 \text{ mL}$  量瓶中,加硝酸  $1 \text{ mL}$ 、盐酸  $0.25 \text{ mL}$ ,稍振摇使充分溶解,室温消解反应至溶液不在产生气泡,约  $30 \text{ min}$ ,加水定容至刻度,摇匀)。

**2.2.5 加标溶液** 称取氧化镧原料  $50 \text{ mg}$ ,精密称定,置于  $50 \text{ mL}$  量瓶中,精密加入  $500 J$  的混合标准储备液  $20$ 、 $100$  和  $150 \mu\text{L}$ ,再加入硝酸  $1 \text{ mL}$ 、盐酸  $0.25 \text{ mL}$ ,稍振摇使充分溶解,室温消解反应至溶液不在产生气泡(约  $30 \text{ min}$ ),加水定容至刻度,摇匀。分别配制低浓度( $0.5 J$ )、高( $1.5 J$ )浓度的加标溶液各 3 份,中浓度( $1.0 J$ )的加标溶液 6 份,考察方法的准确性。

### 2.3 专属性考察

ICP-MS 通过检测特定质量数的离子的响应值

表 1 以回收率为指标的专属性考察结果

Tab. 1 Method specificity assessment – recovery rate

元素 (element)	质量数 (mass)	本底值 (background)/(ng · mL <sup>-1</sup> )	加标回收率(recovery rate)/%						J/ (ng · mL <sup>-1</sup> )
			1	2	3	4	5	6	
Li	7	ND	94.4	95.4	93.4	95.7	97.3	96.2	55
V	51	0.006	105.3	105.2	103.4	108.2	108.2	107.2	10
Cr	53	0.050	101.1	103.3	101.6	105.0	102.7	100.2	1 100
Co	59	0.007	100.1	100.6	99.2	102.4	101.1	104.7	10
Ni	60	0.096	100.4	99.1	100.3	104.7	102.3	103.6	20
Cu	63	0.354	96.2	95.0	96.5	98.9	97.3	94.5	300
As	75	ND	96.2	95.4	102.2	97.4	99.5	102.4	1.5
Se	78	345	91.2	85.0	100.5	97.3	101.3	106.3	15
Mo	95	5.476	102.3	103.9	105.5	106.5	106.1	104.1	300
Ru	101	0.004	95.5	94.7	96.7	97.3	100.6	100.9	10
Rh	103	ND	95.7	96.5	95.5	95.7	97.3	99.7	10
Pd	105	0.280	93.6	93.3	95.3	94.5	92.4	95.7	10
Ag	107	0.064	98.1	100.1	102.0	97.6	101.9	100.3	15
Cd	111	0.007	99.2	95.6	103.5	105.2	109.8	103.8	0.5
Sn	118	1.667	100.9	102.5	101.8	103.1	105.6	103.4	600
Sb	121	ND	92.8	95.9	97.8	95.6	96.6	97.5	120
Ba	137	2.523	94.3	96.8	97.4	99.1	95.0	96.0	140
Os	189	0.563	96.2	95.4	96.2	99.8	97.5	95.2	10
Ir	193	ND	102.1	100.7	99.1	100.7	103.5	105.0	10
Pt	195	ND	121.8	121.0	122.7	123.8	117.2	114.0	10
Au	197	ND	91.4	82.4	85.3	83.5	86.9	85.7	10
Hg	201	0.185	119.6	122.8	117.8	122.4	123.7	126.4	3
Tl	205	0.133	101.7	102.9	114.1	120.6	114.3	117.2	0.8
Pb	208	0.152	106.5	108.7	103.6	99.4	105.0	108.1	0.75
Ce	140	18.719	98.3	94.9	123.2	116.7	110.1	109.5	25

注(note):ND. 未检出(not detected)

而表征目标元素杂质的含量。因此目标元素的质量数选择对测定结果至关重要。对有同位素的元素杂质,一般选择丰度较大的同位素作为测定质量数,以获得更高的检测灵敏度。

取空白样品溶液、供试品溶液和中浓度(1.0 J)加标溶液6份,分别进样,计算加标回收率。以加标样品回收率的测定结果满足限度要求(70%~150%)为方法专属性良好的标准,考察各元素不同质量数的检测回收率,结果(见表1)1.0 J加标溶液中各元素杂质的加标回收率均在70%~150%,满足限度要求。但供试品溶液中含远超限度的<sup>78</sup>Se和接近拟定限度的<sup>140</sup>Ce。其中Se非镧系元素,残留可能性较低,Ce为镧系元素,存在残留的可能。

分别取空白样品溶液、1.0 J混合标准工作溶液和1 J加标溶液进样。空白样品溶液中未检出或含有极少量的待测元素,通过FQblk设置,在后续样品结果中予以扣除,不影响对准确度的判断,表明由等离子体、酸和溶剂等引起的干扰对方法专属性影响较低。

以质量数值较大的同位素丰度作为分子,其余同位素丰度作为分母,计算得各元素杂质的测得同位素比值,以1 J混合标准工作溶液为同位素标样(样品类型IsoStd),检测1 J加标溶液中的测得同位素比值,以表征由样品基质引起的干扰,结果(见表2)1 J加标溶液中<sup>78</sup>Se的实测同位素比值远大于理论值,<sup>140</sup>Ce的实测同位素比值低于理论值,实测值与理论值的比值分别为

( $120.01 \pm 9.78$ ) 和 ( $0.66 \pm 0.03$ ), 其余各元素的实测同位素比值与理论值基本一致。表明 78 和 140 的质量数存在由基体引起的干扰, 选择专

属性强的质量数才能准确测定原料样品中目标元素的含量, 因此 Se 的检测质量数选择丰度为 8.73% 的 82; Ce 选择丰度为 11.11% 的 142。

表 2 方法专属性考察

Tab. 2 Method specificity assessment

元素 (element)	丰度/分子 (abundance, numerator)	丰度/分母 (abundance, denominator)	理论比值 (theoretical ratio)	1 J 加标溶液实测比值 (measured ratio in 1 J spiked solution)	比值 (ratio)
Li	7	6	12.2	$11.63 \pm 0.20$	$0.95 \pm 0.02$
V	51	50	399	$408.08 \pm 1.23$	$1.02 \pm 0.00$
Cr	52	50	19.3	$19.38 \pm 0.05$	$1.00 \pm 0.00$
Cr	52	53	8.82	$8.78 \pm 0.01$	$0.99 \pm 0.00$
Ni	58	60	2.6	$2.62 \pm 0.03$	$1.01 \pm 0.01$
Cu	63	65	2.24	$2.25 \pm 0.00$	$1.00 \pm 0.00$
Se	78	82	2.73	$335.82 \pm 26.98$	$120.01 \pm 9.78$
Mo	96	95	1.05	$1.04 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$
Ru	101	100	1.35	$1.33 \pm 0.04$	$0.91 \pm 0.03$
Pd	106	105	1.22	$1.23 \pm 0.01$	$0.91 \pm 0.01$
Ag	107	109	1.08	$1.06 \pm 0.01$	$0.97 \pm 0.00$
Cd	111	110	1.03	$1.06 \pm 0.04$	$1.01 \pm 0.03$
Sn	118	119	2.82	$2.81 \pm 0.01$	$0.97 \pm 0.03$
Sb	121	123	1.34	$1.45 \pm 0.00$	$1.07 \pm 0.00$
Ba	137	136	1.43	$1.42 \pm 0.01$	$1.05 \pm 0.00$
Os	188	189	0.82	$0.81 \pm 0.00$	$1.06 \pm 0.00$
Ir	193	191	1.68	$1.56 \pm 0.02$	$1.15 \pm 0.02$
Pt	195	194	1.03	$1.03 \pm 0.01$	$1.06 \pm 0.01$
Hg	199	201	1.28	$1.26 \pm 0.05$	$1.00 \pm 0.00$
Tl	205	203	2.39	$2.24 \pm 0.10$	$1.02 \pm 0.04$
Pb	208	207	2.37	$2.41 \pm 0.02$	$1.04 \pm 0.01$
Ce	142	140	0.12	$0.08 \pm 0.06$	$0.66 \pm 0.03$

## 2.4 方法验证

依据 2023 年版 USP <233 元素杂质 - 检查法> 和 2020 年版《中华人民共和国药典》0412 电感耦合等离子体质谱法对所建立的 ICP-MS 方法进行方法学验证。各项目验证结果见表 3, 表明所建立的方法满足药品中元素杂质定量分析的要求, 方法适用于氧化镧原料的元素杂质定量分析。

**2.4.1 系统适用性考察** 取 1.5 J 混合标准工作溶液在样品检测前后进样分析, 各元素响应强度与内标元素响应强度的比值代入线性方程计算各元素的浓度, 计算样品分析前后检测结果的漂移, 结果均不大于 20%, 符合规定。

**2.4.2 定量限** 取空白样品溶液, 全定量模式进行 10 次检测, 计算各元素响应值的标准偏差 (SD), 以 10 倍的 SD 值比对应元素的线性斜率为方法定量限 (LOQ)。25 种元素杂质的 LOQ 均低于 50% 限度值, 满足进行本方法准确度测定的要求。

**2.4.3 线性范围** 取 0 J、0.2 J、0.5 J、1.0 J、1.5 J 和 2.0 J 的混合标准工作溶液进样分析, 以各目标元素浓度 (X) 与目标元素响应强度比值 (Y, 即待测元素的质量数与所用内标元素质量数响应强度的比值) 进行线性回归, 计算回归方程。各元素在定量限 ~ 2 J 范围内, 线性关系良好,  $r$  均 > 0.99。

表3 分析方法验证结果  
Tab.3 Method validation results

元素 (element)	质量数 (mass)	定量限 (LOQ)/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	回归方程 (regression equation)	<i>r</i>	线性范围 (linear range)/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	回收率 (recovery)/%			重复性 (repeat) RSD/%	精密度 (precision) RSD/%
						0.5 <i>J</i>	1.0 <i>J</i>	1.5 <i>J</i>		
Li	7	0.533	$Y=0.0008 \times X+0.0001$	0.9981	0.533~110	95.4	96.4	92.5	4.8	6.1
V	51	0.217	$Y=0.1365 \times X+0.0343$	0.9982	0.217~20	102.2	102.4	103.5	1.9	1.7
Cr	53	0.763	$Y=0.0197 \times X+0.0180$	0.9990	0.763~2200	103.2	106.3	105.2	1.8	5.2
Co	59	0.064	$Y=0.2105 \times X+0.0016$	0.9990	0.064~20	103.7	103.7	101.2	3.9	1.8
Ni	60	0.150	$Y=0.0652 \times X+0.0035$	0.9993	0.150~40	103.2	100.9	101.5	2.1	1.9
Cu	63	12.21	$Y=0.5754 \times X+0.2096$	0.9995	12.21~600	90.4	91.0	90.7	2.6	3.8
As	75	0.300	$Y=0.0743 \times X+0.0039$	0.9996	0.300~3	111.6	108.4	105.4	2.2	3.3
Se	82	1.726	$Y=0.0021 \times X+0.0021$	0.9992	1.726~30	104	101.3	99.4	3.8	5.4
Mo	95	9.271	$Y=0.3833 \times X+0.1223$	0.9994	9.271~600	109.4	107.6	108.6	1.6	5.0
Ru	101	0.008	$Y=0.7608 \times X+0.0008$	0.9983	0.008~20	124.5	111.3	109.5	6.8	7.1
Rh	103	0.029	$Y=4.8094 \times X+0.3153$	0.9947	0.029~20	107.8	103.4	101.0	3.4	2.8
Pd	105	0.251	$Y=1.2431 \times X+0.3434$	0.9982	0.251~20	111.8	106.6	105.1	1.9	2.8
Ag	107	0.033	$Y=1.7958 \times X+0.0398$	0.9988	0.033~30	110.1	115.5	114.3	7.5	6.8
Cd	111	0.021	$Y=0.3292 \times X+0.0001$	0.9988	0.021~1	109.6	108.7	105.8	1.6	6.1
Sn	118	0.586	$Y=0.5911 \times X+0.6010$	0.9986	0.586~1200	106.6	105.2	102.4	5.1	7.8
Sb	121	0.512	$Y=0.8765 \times X+0.6162$	0.9984	0.512~240	100.1	98.1	96.8	2.9	3.5
Ba	137	11.00	$Y=0.0068 \times X+0.0036$	0.9985	11.00~280	94.8	92.9	91.7	1.5	1.2
Os	189	0.260	$Y=0.0491 \times X+0.0030$	0.9983	0.260~20	105.9	103.3	100.4	1.9	6.3
Ir	193	2.852	$Y=0.0794 \times X+0.2646$	0.9987	2.852~20	106.1	103.5	103.6	1.6	3.8
Pt	195	11.50	$Y=0.0297 \times X+0.2864$	0.9928	11.50~20	97.6	94.5	96.1	7.9	8.9
Au	197	2.53	$Y=0.0404 \times X+0.0595$	0.9977	2.53~20	106.8	114.8	112.1	1.3	5.7
Hg	201	0.121	$Y=0.0491 \times X+0.0004$	0.9977	0.121~6	120.5	118.6	126.8	1.5	5.4
Tl	205	0.048	$Y=0.2352 \times X+0.0059$	0.9956	0.048~1.6	99.6	109.7	117.2	7.7	6.2
Pb	208	0.091	$Y=0.2964 \times X+0.0173$	0.9935	0.091~1	75.0	93.2	97.2	3.2	4.9
Ce	142	0.021	$Y=0.0222 \times X+0.0008$	0.9995	0.021~100	94.6	92.6	92.6	1.8	2.9

**2.4.4 加样回收率试验** 取 0.5 *J*、1.0 *J* 和 1.5 *J* 的加标溶液各 3 份,进样检测,计算各元素的回收率,取平均值。结果各元素的回收率均在 70%~150%,表明方法回收率良好。

**2.4.5 重复性试验** 取 1.0 *J* 加标溶液 6 份,进样检测,计算各元素回收率的 RSD,结果各元素回收率均在 70%~150%,RSD 不大于 20%,表明方法重复性良好。

**2.4.6 耐用性** 采用不同操作人员、不同时间进行样品检测结果的准确性和检测前后的系统适用性进行本方法的耐用性考察。取 1.0 *J* 加标溶液 6 份,进样检测,计算结果的回收率及其 RSD。并与重复性结果合并,计算 12 个回收率的 RSD。结果各元素回收率均在 70%~150%,RSD 均不大于 25%,表明该

方法耐用性良好。

### 2.5 样品检测

取 3 批样品,照“2.2”项下方法制备内标溶液、混合标准工作溶液和供试品溶液并进样分析,以内标校正的标准曲线法计算各元素含量,结果均符合拟定限度要求,Se 和 Ce 均远低于拟定限度值(见表 4)。

### 3 讨论与分析

待测样品进行元素杂质测定的前处理方法包括直接分析、水溶液直接溶解、直接溶解和间接溶解(密闭微波消解)。氧化镧在适量硝酸体系中,快速被氧化为镧离子,溶液澄清,操作简便,因此选择直接溶解法,加入适量盐酸,作为 Hg 的稳定剂。样品的稀释倍数应综合考虑待测元素的灵敏度和基体

表 4 3 个批次样品的元素杂质测定结果  
Tab. 4 Determination of elemental impurities  
within three batches of samples

元素 (element)	含量 (contents)/(ng · g <sup>-1</sup> )			J/ (ng · g <sup>-1</sup> )
	Y0401	Y0501	Y0502	
Li	ND	ND	ND	55
V	0.006	0.008	0.010	10
Cr	0.050	0.062	0.049	1 100
Co	0.007	0.009	0.010	10
Ni	0.096	0.105	0.125	20
Cu	0.354	0.506	0.304	300
As	ND	ND	ND	1.5
Se	1.0	0.6	1.1	15
Mo	5.476	6.006	5.026	300
Ru	0.004	0.003	0.005	10
Rh	ND	ND	ND	10
Pd	0.280	0.250	0.290	10
Ag	0.064	0.104	0.084	15
Cd	0.007	0.005	0.010	0.5
Sn	1.667	1.267	2.367	600
Sb	ND	ND	ND	120
Ba	2.523	3.523	3.123	140
Os	0.563	0.653	0.833	10
Ir	ND	ND	ND	10
Pt	ND	ND	ND	10
Au	ND	ND	ND	10
Hg	0.185	0.156	0.250	3
Tl	0.133	0.163	0.186	0.8
Pb	0.152	0.184	0.201	0.5
Ce	1.235	0.798	1.356	25

注 (note): ND. 未检出 (not detected)

干扰强度 (导致仪器状态发生改变, 系统漂移), 原料溶解并稀释 1 000 倍 (50 mg 溶解并稀释至 50 mL) 后, 溶液中 La 的浓度约为 0.5 mg · mL<sup>-1</sup>, 目标元素杂质的定量限均能满足准确度的要求, 且内标回收率稳定, 系统漂移不大于 20%。ICP-MS 通常选择 He 碰撞模式消除多原子离子的干扰, 低质量数的 Li 元素与 He 质量数接近, He 碰撞模式导致 Li 的信号较低, 因此增大 Li 的积分时间, 以提高灵敏度。

影响 ICP-MS 方法专属性的主要为基体效应和质谱型干扰。基体效应可分成 2 类: 一类是由溶液中溶解或未溶解的固体所产生的物理效应, 如高基体样品的长时间进样, 基质在锥孔累积引起堵塞变

形, 元素的响应强度降低; 另一类是被测物的抑制和增强效应, 主要与仪器的空间电荷效应、锥口的物理变化等有关, 供试品溶液中总溶解固体通常情况下不高于在 0.1% ~ 0.2%, 可以保证仪器的长期稳定性<sup>[18]</sup>。质谱干扰主要指多原子离子的干扰, 一般是由等离子体、样品本身及酸或溶剂中引入的 Ar、H、C、N、O、Cl 和样品本底元素在等离子体中发生离子分子反应而结合形成, 多原子离子干扰又可分为 Ar 等离子体背景分子离子干扰和样品基质分子离子干扰, 通常可通过碰撞反应模式消除多原子干扰。

对有机药物, 消解后供试品溶液基质简单, 溶液中总溶解固体远低于 0.1%, 因此基体效应风险较低, 样品本身含有的微量待测元素引起的质谱型干扰对测定结果的影响可通过加标回收率的结果进行评估。对高基体样品, 特别是矿物来源的原料药或辅料等无机样品, 在离子源处会形成大量的样品基质分子离子, 产生基体效应和较复杂的质谱型干扰。其中基体效应可通过兼顾灵敏度的同时尽可能降低总溶解固体量而降低, 本研究中在满足方法准确度要求的情况下, 总溶解固体量控制在 0.5 mg · mL<sup>-1</sup> 左右, 验证结果表明整个测试过程中漂移值低于 20%。质谱型干扰通过碰撞反应模式难以完全消除, 影响到方法准确性, 氧化镧样品基体中含有大量的 La 元素 (<sup>139</sup>La 丰度为 99.91%), 在高温的等离子体区域离子化可形成多种多原子和/或多电荷带电离子, 如 LaO<sup>+</sup> ( $m/z = 155$ )、LaOH<sup>+</sup> ( $m/z = 156$ )、LaOH<sup>2+</sup> ( $m/z = 78$ ) 和 LaH<sup>+</sup> ( $m/z = 140$ ) 等, 氧化物和双电荷的调谐要求分别为低于 2% (<sup>156</sup>Ce<sup>+</sup>/<sup>140</sup>Ce<sup>+</sup>) 和 3% (<sup>70</sup>Ce<sup>2+</sup>/<sup>140</sup>Ce<sup>+</sup>), 少量多原子离子和/或多电荷带电离子仍能够对微量的待测元素产生非常显著的干扰。Se 的同位素 (丰度) 分别为 <sup>74</sup>Se (0.89%)、<sup>76</sup>Se (9.37%)、<sup>77</sup>Se (7.63%)、<sup>78</sup>Se (23.77%)、<sup>80</sup>Se (49.61%) 和 <sup>82</sup>Se (8.73%)。以 Ar 为载气的电感耦合等离子体, 会形成大量的 ArAr 双原子, 难以通过碰撞模式完全清除, 待测元素应避免选择与载气引起的干扰离子相同的质量数, 如 40 (<sup>40</sup>Ar)、80 (<sup>40</sup>Ar<sup>40</sup>Ar) 等, 虽然 <sup>80</sup>Se (49.61%) 丰度最大, 但方法应避免选择 80 的质量数用于 Se 的检测, 仪器默认及文献报道的多为丰度次之的 <sup>78</sup>Se (23.77%), 本研究 1 J 加标溶液中 78 的响应响度由大量的 LaOH<sup>2+</sup> 和 Se 共同组成, 因此 <sup>78</sup>Se 在本底样品中含量远高于合理范围。类似的 <sup>140</sup>Ce 同样受到基体中大量的 La 形成的 LaH<sup>+</sup>

( $m/z = 140$ ) 干扰。

与有机药物不同,高基体样品产生的质谱型干扰对测定结果的影响难以通过加标回收率的结果进行评估。本研究采用的同位素比值分析可作为补充,能够有效地标准质谱型干扰,提供合理的待测元素检测质量数的选择依据。建立的氧化镧中元素杂质 ICP-MS 定量方法专属性强,准确度高,操作简便。同时为高基体药品中元素杂质的定量方法开发提供一定参考。

### 参考文献

- [1] 姜小林,董素萍,舒靖能. ICH Q3D 新药制剂元素杂质评估及控制的要点解读[J]. 中国药事, 2017, 31(8):854  
JIANG XL, DONG SP, SHU JN. Interpretation of key points of assessment and control of elemental impurities in new drug preparation for ICH Q3D guideline[J]. *Chin Pharm Aff*, 2017, 31(8):854
- [2] XIAO C, ZHU L, ZHANG X, *et al.* Elemental impurities in pediatric calcium carbonate preparations – high throughput quantification and risk assessment[J]. *Front Chem*, 2021, 9: 682798
- [3] ZHU L, XIAO C, TENG X, *et al.* An inductively coupled plasma mass spectrometry method for the determination of elemental impurities in calcium carbonate mineral medicine[J]. *Spectrochim Acta Part B – Atom Spectrosc*, 2022, (192):388
- [4] JANCHEVSKA K, STAFILOV T, MEMED – SEJFULAH S, *et al.* ICH Q3D based elemental impurities study in liquid pharmaceutical dosage form with high daily intake—comparative analysis by ICP – OES and ICP – MS[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(3):456
- [5] MAITHANI M, RATURI R, SHARMA P, *et al.* Elemental impurities in pharmaceutical products adding fuel to the fire[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 108: 104435
- [6] MITTAL M, KUMAR K, ANGHORE D, *et al.* ICP – MS; analytical method for identification and detection of elemental impurities[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2017, 14(2):106
- [7] International Conference on Harmonisation. Validation of analytical procedures Q2(R2) [EB/OL]. [2024 – 06 – 01]. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q2%28R2%29\\_Guideline\\_2023\\_1130.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf)
- [8] USP 46 – NF 41[S]. 2023: <233 >
- [9] CHAHROUR O, MALONE J, COLLINS M, *et al.* Development and validation of an ICP – MS method for the determination of elemental impurities in TP – 6076 active pharmaceutical ingredient (API) according to USP <232 >/ <233 > [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 145: 84
- [10] 王静文,徐代月,陈华,等. 盐酸罗哌卡因注射液中 29 种元素杂质的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(5):849  
WANG JW, XU DY, CHEN H, *et al.* Determination of 29 elemental impurities in ropivacaine hydrochloride injection[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(5):849
- [11] 张凤妹,陈丹丹,顾霄,等. 注射用头孢美唑钠中 10 种 ICH 控制元素测定方法的建立[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(8):1446  
ZHANG FM, CHEN DD, GU X, *et al.* A method for the determination of 10 elemental impurities in cefmetazole sodium for injection according to ICH requirement[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(8):1446
- [12] 李昊,管清磊,郑文凤,等. 亚甲蓝原料药中 17 种元素杂质含量测定[J]. 药物分析杂志, 2022, 11: 1954  
LI H, GUAN QL, ZHENG WF, *et al.* Assay determination of 17 elemental impurities in methylene blue APIs[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2022, 11: 1954
- [13] 钟思伟. ICP – MS 法测定左氧氟沙星注射液中 10 种元素杂质的含量[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(11):1914  
ZHONG SW. Determination of 10 elemental impurities in levofloxacin injection by ICP – MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(11):1914
- [14] 沈潘潘,张兵,李焯,等. ICP – MS 基体匹配法测定酮咯酸氨丁三醇注射液中 11 种元素杂质迁移量[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(2):316  
SHEN TT, ZHANG B, LI H, *et al.* Determination of migration of eleven elemental impurities in ketorolac tromethamine injection by ICP – MS with matrix – matching method[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2024, 44(2):316
- [15] International Conference on Harmonisation. Guideline for element impurities Q3D (R2) [EB/OL]. [2024 – 06 – 01]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D – R2\\_Guideline\\_Step4\\_2022\\_0308.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D – R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf)
- [16] 任锬,郭燕燕,王晓兰,等. 电感耦合等离子质谱法测定碳酸镧原料药中 24 种元素杂质含量[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(11):11  
REN K, GUO YY, WANG XL, *et al.* Determination of 24 element impurities in lanthanum carbonate API by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2021, 41(11):11
- [17] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020: 481  
ChP 2020. Vol IV[S]. 2020: 481
- [18] 王小如. 电感耦合等离子质谱应用实例[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005  
WANG XR. Application Example of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005

(本文于 2024 年 6 月 28 日收到)