

安全监测

ICP-MS 法测定盐酸阿芬太尼注射液中 25 种元素杂质的含量*

高梓真, 李磊, 许如玲, 许向阳**

(江苏恩华药业股份有限公司, 徐州 221100)

摘要 目的: 建立电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS), 测定盐酸阿芬太尼注射液中 25 种具有潜在风险的元素杂质的含量。方法: 采用 Agilent 7800 ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪, 运用常规调谐模式, 射频功率 1 550 W, 等离子气体流量 $15 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, 通过外标方式消除基质效应, 样品稀释直接进样测定。结果: 该方法能同时测定 25 种元素杂质含量, 其线性关系良好($r > 0.99$), 重复性试验的 $\text{RSD} \leq 10\%$ ($n = 6$), 回收率在 $80.0\% \sim 120.0\%$ ($n = 9$), 均满足方法学验证的要求。结论: 盐酸阿芬太尼注射液元素杂质含量均低于 ICH·Q3D 规定限度的 30%, 不会给药品带来安全性风险, 本法为其他相似药品元素杂质的质量控制和风险评估提供了参考。

关键词: 盐酸阿芬太尼注射液; 电感耦合等离子体质谱法; 元素杂质; 方法学验证; 含量测定; 杂质限度

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)02-0280-10

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024.02.11

Determination of 25 elements impurities in alfentanil hydrochloride injection by ICP-MS*

GAO Zi-zhen, LI Lei, XU Ru-ling, XU Xiang-yang**

(Jiangsu Nhua Pharmaceutical R&D Co., Ltd., Xuzhou, Xuzhou Jiangsu 221100)

Abstract Objective: To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for the determination of 25 potentially risky elemental impurities in alfentanil hydrochloride injection. **Methods:** The Agilent 7800 ICP-MS inductively coupled plasma mass spectrometer was used, the conventional tuning mode was used, the RF power was 1 550 W, the plasma gas flow rate was $15 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, the matrix effect was eliminated by external standard, and the sample was diluted for direct injection. **Results:** The method can simultaneously determine the content of 25 kinds of elemental impurities, and its linear relationship was good ($r > 0.99$). The RSD of the repeatability test was $\leq 10\%$ ($n = 6$), and the recovery rate was $80.0\% - 120.0\%$ ($n = 9$), all of which met the requirements of methodological validation. **Conclusion:** The content of elemental impurities in alfentanil hydrochloride injection is lower than 30% of the limit specified in ICH·Q3D, which will not bring safety risks to the drug, providing a reference for the quality control and risk assessment of elemental impurities in other similar drugs. **Keywords:** alfentanil hydrochloride injection; inductively coupled plasma mass spectrometry; element impurities; methodology validation; content determination; impurity limit

* 江苏省中枢神经药物研究重点实验室资助项目(BM2019004)

** 通信作者 Tel:(0516)66668239;E-mail:xuxiangyang@nhwa-group.com

第一作者 Tel:13512565076;E-mail:gaozz1983@163.com

近年来,各国药品监管部门以及药典规范对元素杂质的控制要求都愈加严格,而注射液在生产、流通、储存及使用过程中长时间与药包材接触,可能对包材的内表面发生侵蚀,甚至使其脱落,导致一些有害元素迁移到注射液中^[1-2]。为了控制药品质量,防范元素杂质导致的安全性风险,应对药品生产过程中涉及的水、辅料、原料药和所有合成中间体的元素杂质进行控制和监测^[3-4]。人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)“Q3D 元素杂质指南”^[5]基于风险管控的原则,将药品中存在风险的 24 种元素杂质分为 4 类(1 类、2A 类、2B 类、3 类),并针对口服、注射和吸入制剂等不同剂型规定不同的限值(元素杂质每日最大允许摄入量, PDE)^[6]。药物中元素杂质种类较多,元素杂质检测工作艰巨而复杂,电感耦合等离子体原子发射光谱(ICP-AES)法^[7-8]和电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法^[9-11],因其独特优势而成为 USP 推荐的元素杂质检测方法,并在药品行业得到广泛的使用。

ICP-MS 法作为分析痕量元素的 1 种方法^[12-13],可同时检测多种元素,且线性范围宽,分析能力强,速度快,灵敏度高^[14-16]。由于元素杂质不能为患者提供任何治疗效果,为了降低对人体的毒害作用,其含量要控制在可接受的范围内^[17-18]。目前,盐酸阿芬太尼注射液中元素杂质的检测尚未见报道,本文根据国家食品药品监督管理局的政策要求,采用 ICP-MS 法对盐酸阿芬太尼注射液中可能存在的锂(Li)、锑(Sb)、钡(Ba)、铁(Fe)、锌(Zn)、铬(Cr)、铜(Cu)、钒(V)、钴(Co)、镍(Ni)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)、硼(B)、硅(Si)、铝(Al)、镁(Mg)、钾(K)、钙(Ca)、钛(Ti)、锰(Mn)、锡(Sn)、铈(Ce)、铋(Bi)共 25 种元素的含量进行测定,为盐酸阿芬太尼注射液元素杂质限量标准的制定提供了依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 7800 ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪(安捷伦公司),Mettler XSE205DU 十万分之一电子天平(梅特勒托利多公司),硝酸(苏州晶瑞化学股份有限公司),氯化钠(江苏省勤奋药业有限公司),水为超纯水。

1.2 试剂

铁、锌、硼、硅、铝、钾、钙、铈($1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)单元素标准溶液(批号 198009-2、193005-4、196028-

2、198004、196047-7、19B030-7、198034-2、197026)、多元素($100\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)标准溶液(含锡、钛、锰、铋、镁各元素均为 $100\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)(批号 201002-4)均由国家有色金属及电子材料分析测试中心提供;Elemental Impurities according to ICH Q3D parenteral, Standard 1(含镉元素 $2\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,汞元素 $3\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,铅、钴元素 $5\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,砷元素 $15\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,镍元素 $20\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,钒元素 $10\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)(批号 BCBZ3573)、Elemental Impurities according to ICH Q3D parenteral, Standard 3(含锂元素 $25\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,含锑元素 $9\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,钡元素 $70\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,铜元素 $30\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,铬元素 $110\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)(批号 BCBZ9593)均由 Sigma-Aldrich 提供。

样品盐酸阿芬太尼注射液:3 批规格为 $2\ \text{mL}:1\ \text{mg}$,批号 SAF200801、SAF200802、SAF200803;3 批规格为 $10\ \text{mL}:5\ \text{mg}$,批号 SAT200801、SAT200802、SAT200803,均为江苏恩华药业股份有限公司自制。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 仪器条件

射频功率:1 550 W;采样深度:8 mm;等离子气体流量: $15\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$;蠕动泵转速: $0.3\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$;蠕动泵样品引入时间:40 s;调谐模式:常规;重复次数:3;扫描次数:100;积分时间:0.3 s(汞 2 s,砷 1 s,钡 1 s);蠕动泵稳定时间:30 s。

2.2 元素杂质限度的测定

根据《ICH Harmonised Guideline Guideline For Elemental Impurities · Q3D》(简称“ICH · Q3D”)和《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》的建议,对注射液中的某些元素进行风险评估,盐酸阿芬太尼注射液每日最大剂量为 307.65 mg,有 $2\ \text{mL}:1\ \text{mg}$ 、 $10\ \text{mL}:5\ \text{mg}$ 2 种规格,根据各元素的 PDE,参照 ICH · Q3D,按照每日最大剂量为 307.65 mg 计算盐酸阿芬太尼注射液中各元素的理论计算限度、分析评价阈值(AET)及控制阈值,制定各元素的限度控制指标,其中,钾、钙、镁、钛、铈、铋离子因为毒性较低或在地方法规中的要求不同,其 PDE 还没有建立,见表 1。

2.3 溶液制备

2.3.1 供试品溶液 精密量取盐酸阿芬太尼注射液 $1.0\ \text{mL}$,置 $10\ \text{mL}$ 聚丙烯量瓶中,用 2% 硝酸溶液(向 $500\ \text{mL}$ 聚丙烯量瓶中,加入适量超纯水,再加入硝酸 $10\ \text{mL}$,用超纯水定容,摇匀,即得)稀释至刻度,摇匀,即得。

表 1 盐酸阿芬太尼注射液中各元素限度

Tab. 1 Limit of each element in alfentanil hydrochloride injection

元素 (element)	PDE/ ($\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)	理论计算限度 (theoretical calculation limit)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	AET/ (μg per piece)		控制阈值 (control threshold)/(μg per piece)	
			2 mL:1 mg	10 mL:5 mg	2 mL:1 mg	10 mL:5 mg
¹¹¹ Cd	2	3.25	0.006 5	0.032 5	0.002 0	0.009 8
²⁰¹ Hg	3	4.88	0.009 8	0.048 8	0.002 9	0.014 6
²⁰⁸ Pb	5	8.13	0.016 3	0.081 3	0.004 9	0.024 4
⁵⁹ Co	5	8.13	0.016 3	0.081 3	0.004 9	0.024 4
⁵¹ V	10	16.25	0.032 5	0.162 5	0.009 8	0.048 8
⁷⁵ As	15	24.38	0.048 8	0.243 8	0.014 6	0.073 1
⁶⁰ Ni	20	32.50	0.065 0	0.325 0	0.019 5	0.097 5
¹²¹ Sb	90	146.27	0.292 5	1.462 7	0.087 8	0.438 8
⁷ Li	250	406.31	0.812 6	4.063 1	0.243 8	1.218 9
⁶³ Cu	300	487.57	0.975 1	4.875 7	0.292 5	1.462 7
¹³⁷ Ba	700	1 137.66	2.275 3	11.376 6	0.682 6	3.413 0
⁵² Cr	1 100	1 787.75	3.575 5	17.877 5	1.072 6	5.363 2
⁵⁶ Fe	1 300	2 112.79	4.225 6	21.127 9	1.267 7	6.338 4
⁶⁶ Zn	1 300	2 112.79	4.225 6	21.127 9	1.267 7	6.338 4
¹¹ B	10 000	16 252.23	32.504 5	162.522 3	9.751 3	48.756 7
²⁷ Al	500	812.61	1.625 2	8.126 1	0.487 6	2.437 8
²⁸ Si	27 000	43 881.03	87.762 1	438.810 3	26.328 6	131.643 1
¹¹⁹ Sn	600	975.13	1.950 3	9.751 3	0.585 1	2.925 4
⁵⁵ Mn*	250	406.31	0.812 6	4.063 1	0.243 8	1.218 9

注 (note): * 欧洲药品管理局《Guideline on The Specification Limits for Residues of Metal Catalysts》(European Medicines Agency《Guideline on The Specification Limits for Residues of Metal Catalysts》)

2.3.2 对照品溶液 取氯化钠约 0.45 g,精密称定,置 500 mL 聚丙烯量瓶中,加入适量超纯水溶解,再加入硝酸 10 mL,用超纯水定容,摇匀,即得对照品稀释液(含 0.09% 氯化钠的 2% 硝酸溶液)。

分别精密量取铁、锌元素标准溶液各 0.13 mL;硼、硅元素标准溶液各 0.5 mL;Elemental Impurities according to ICH Q3D parenteral, Standard 1 0.1 mL,置 10 mL 聚丙烯量瓶中,用对照品稀释液稀释至刻度,摇匀,即得对照品溶液 A₁;精密量取铝元素标准溶液 0.1 mL,置 10 mL 聚丙烯量瓶中,用对照品稀释液稀释至刻度,摇匀,即得对照品溶液 A₂;分别精密量取 Elemental Impurities according to ICH Q3D parenteral, Standard 3 0.25 mL、对照品溶液 A₁ 2.5 mL、对照品溶液 A₂ 1.25 mL,置 25 mL 聚丙烯量瓶中,用对照品稀释液至刻度,摇匀,即得对照品溶液 A。

精密量取多元素标准溶液 1 mL 和铈元素标准溶液 0.1 mL,置 10 mL 聚丙烯量瓶中,用对照品稀

液稀释至刻度,摇匀,即得对照品溶液 B₁;分别精密量取对照品溶液 B₁ 0.4 mL、钙和钾元素标准溶液各 0.1 mL,置 10 mL 聚丙烯量瓶中,用对照品稀释液稀释至刻度,摇匀,即得对照品溶液 B。

2.3.3 加标溶液 精密量取对照品溶液 A 1 mL,置 10 mL 聚丙烯量瓶中,加对照品稀释液稀释至刻度,摇匀,即得加标对照品溶液 A;精密量取盐酸阿芬太尼注射液 1 mL,置 10 mL 聚丙烯量瓶中,再分别加入对照品溶液 A 1 mL,用 2% 硝酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得加标供试品溶液 A。同法制备加标对照品溶液 B、加标供试品溶液 B。

2.3.4 线性测定溶液 分别精密量取对照品溶液 A 0、0.2、0.5、1.0、1.5、2.0 mL,置 10 mL 量瓶中,用对照品稀释液分别稀释至刻度,摇匀,即得线性测定溶液 A;同法制备线性测定溶液 B。

2.4 方法学验证

2.4.1 专属性试验 取批号为 SAF200801 的盐酸

阿芬太尼注射液作为代表溶液,按照“2.3.1”“2.3.3”项下方法制备供试品溶液、加标对照品溶液 A、加标对照品溶液 B、加标供试品溶液 A、加标供试品溶液 B,以对照品稀释液作为空白溶液

共 6 份样品,进样测定响应值(CPS),结果见表 2。比值 1 均 < 10%,说明空白溶液干扰小;比值 2 在 70%~125% 范围内,表明基质无较强干扰,满足专属性要求。

表 2 专属性试验结果

Tab. 2 Specific experimental results

元素 (element)	空白溶液 (blank solution)	CPS			比值(ratio)/%	
		供试品溶液 (sample solution)	加标对照品 (spiked standard)	加标供试品 (spiked sample)	1	2
Li	506.69	606.70	11 599.55	12 210.06	4.4	100.0
B	285.57	15 482.20	57 771.36	74 520.05	0.5	102.2
Al	184.45	3 377.19	20 205.13	23 988.80	0.9	102.0
Si	1 811.29	17 179.87	119 713.77	127 055.72	1.5	91.8
V	96.67	96.67	8 512.91	8 609.62	1.1	100.0
Cr	506.69	1 175.65	1 130 388.30	1 160 617.38	0.0	102.6
Fe	9 004.42	10 775.86	1 205 303.17	1 275 171.76	0.8	104.9
Co	25.55	130.00	8 566.27	8 937.62	0.3	102.8
Ni	234.45	961.18	9 848.29	10 452.05	2.4	96.4
Cu	1 075.64	1 524.59	369 640.81	383 544.35	0.3	103.4
Zn	2 363.63	2 063.57	269 228.36	269 403.41	0.9	99.3
As	16.00	50.34	2 184.75	2 047.05	0.7	91.4
Cd	13.00	191.69	887.46	1 038.49	1.5	95.4
Sb	132.23	310.02	75 340.38	77 383.60	0.2	102.3
Ba	9 682.78	13 058.00	187 481.30	199 216.69	5.2	99.3
Hg	61.83	44.33	800.32	857.82	7.7	101.7
Pb	295.57	6 961.07	12 970.58	20 457.25	2.3	104.1
Mg	1 395.68	1 037.85	48 744.73	48 601.87	2.9	97.6
K	62 456.22	9 4408.54	1 085 856.73	1 112 138.45	5.8	93.7
Ca	687.82	2 050.23	60 816.04	61 570.35	1.1	97.9
Ti	13.33	31.11	13 936.27	14 044.14	0.1	100.6
Mn	543.37	585.59	316 745.81	317 161.38	0.2	100.0
Sn	137.78	632.85	328 702.80	325 955.31	0.0	99.0
Ce	103.34	66 933.83	1 968 835.07	2 017 082.45	0.0	99.1
Bi	35.55	5.56	1 907 740.14	1 835 086.78	0.0	96.2

注(note):比值 1 为空白溶液中各元素响应值与加标对照品的响应值之比;比值 2 为加标供试品响应值减去供试品溶液响应值与加标对照品的响应值之比(ratio 1 was the ratio of the response values of each element in the blank solution to the response values of the spiked reference substance, ratio 2 was the ratio of the response value of the spiked test substance minus the response value of the test solution to the response value of the spiked reference substance)

2.4.2 系统适用性试验 精密量取“2.3.2”项下对照品溶液 A 1 mL,置 10 mL 聚丙烯量瓶中,加对照品稀释液稀释至刻度,摇匀,即得系统适用性溶液 A;同法制备系统适用性溶液 B。连续进样 6 次检测,结果见表 3。各元素响应值 RSD ≤ 10%,说明方法适用性

良好。

2.4.3 线性关系考察 取“2.3.4”项下线性测定溶液 A、B,进样测定响应值,以响应值 Y 为纵坐标,浓度 X 为横坐标,进行线性回归,结果见表 4。25 种元素线性相关系数 r 均 > 0.99,说明线性关系良好。

表 3 系统适用性试验结果
Tab. 3 System suitability test results

元素 (element)	CPS					RSD/ %	
	1	2	3	4	5		
Li	12 568.08	12 779.46	12 866.19	12 805.07	12 799.48	12 656.06	0.87
B	60 180.62	60 666.88	60 938.25	61 291.96	61 143.46	61 571.99	0.81
Al	21 910.92	21 681.62	21 703.95	22 144.60	21 936.49	21 879.75	0.78
Si	113 818.07	114 005.51	114 002.70	115 039.71	114 235.75	114 002.78	0.39
V	8 937.62	8 631.84	8 768.60	8 942.07	8 708.58	8 737.49	1.4
Cr	1 187 672.29	1 190 941.42	1 192 489.19	1 197 997.45	1 197 905.85	1 206 079.95	0.55
Fe	1 277 863.54	1 285 705.80	1 298 013.83	1 288 281.50	1 285 496.55	1 293 098.49	0.54
Co	11 766.54	11 631.92	11 610.80	11 704.20	11 617.52	11 786.50	0.66
Ni	10 063.98	10 015.04	10 067.31	10 117.37	9 804.94	10 168.54	1.3
Cu	391 440.21	390 845.81	389 476.60	392 082.49	392 197.99	389 094.26	0.34
Zn	275 407.22	275 660.81	276 010.05	278 160.89	278 241.22	278 778.28	0.54
As	2 077.05	2 058.05	2 097.39	2 131.73	2 114.73	2 149.41	1.6
Cd	933.14	897.46	924.14	927.80	935.81	906.13	1.7
Sb	78 813.69	79 947.28	79 691.67	80 300.50	80 073.76	80 340.88	0.71
Ba	198 731.20	200 388.88	200 130.50	201 809.67	202 433.73	201 717.36	0.68
Hg	856.82	869.32	877.16	910.49	891.82	901.16	2.3
Pb	14 540.00	14 429.88	14 216.24	14 460.98	14 360.87	14 722.42	1.2
Mg	47 672.10	48 149.14	48 260.72	48 239.53	47 739.96	47 636.34	0.62
K	1 053 291.70	1 055 904.04	1 063 007.19	1 065 027.19	1 071 510.29	1 058 395.95	0.63
Ca	58 686.02	59 374.47	59 380.14	59 380.03	59 227.12	59 510.47	0.50
Ti	13 791.68	13 828.39	13 964.09	13 772.77	13 919.57	13 518.06	1.1
Mn	307 579.40	310 779.23	311 987.01	311 265.94	310 577.20	310 099.90	0.49
Sn	320 711.85	321 734.67	322 164.36	322 066.26	321 288.64	322 994.69	0.24
Ce	1 913 488.45	1 922 273.65	1 922 497.80	1 939 691.95	1 920 635.72	1 926 506.97	0.45
Bi	1 861 719.50	1 868 135.27	1 886 040.20	1 862 760.49	1 869 833.74	1 875 276.05	0.48

2.4.4 检测限及定量限 取“2.3.2”项下的空白溶液(即对照品稀释液),连续进样7次测定CPS,计算各元素浓度的标准偏差。按 $3SD/r$ 计算得到检测限, $10SD/r$ 计算得到定量限(SD 为空白溶液各元素CPS的标准偏差, r 为相应元素标准曲线的斜率),结果见表4。

2.4.5 重复性试验 取批号为SAF200801的盐酸阿芬太尼注射液6支,混合均匀,分别精密量取1 mL,置于不同10 mL聚丙烯量瓶中,再分别加入“2.3.2”项下对照品溶液A 1 mL,用2%硝酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得重复性溶液A;同法制备重复性溶液B。将12份样品依次进样检测,结果见表5;各元素浓度的 $RSD \leq 10.0\%$,说明该方法重复性良好。

2.4.6 稳定性试验 精密量取“2.3.2”项下对照品溶液A 1 mL,加对照品稀释液稀释至10 mL,摇匀,

即得对照品稳定性溶液A,取批号为SAF200801的盐酸阿芬太尼注射液1支,精密量取1 mL,加入“2.3.2”项下对照品溶液A 1 mL,用2%硝酸溶液稀释至10 mL,摇匀,即得供试品稳定性溶液A;同法制备对照品稳定性溶液B、供试品稳定性溶液B。将4份稳定性溶液室温放置8 h,分别于0、2、4、6、8 h时进样检测,结果见表6。各元素浓度的 $RSD \leq 8.0\%$,说明溶液在8 h内稳定。

2.4.7 加样回收率试验 取批号为SAF200801的盐酸阿芬太尼注射液9支,混合均匀,分别精密量取1 mL,置于不同10 mL量瓶中,分为3份,分别加入“2.3.2”项下的对照品溶液A 0.5、1.0、1.5 mL,用2%硝酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得供试溶液A;同法制备供试溶液B。将18份样品依次进样检测,结果见表7。各元素在各浓度点的回收率在 $80.0\% \sim 120.0\%$, $RSD \leq 10.0\%$,说明方法准确度高。

表 4 线性回归及检测限、定量限试验结果

Tab. 4 Experimental results of linear regression, limit of detection and limit of quantification

元素 (element)	线性范围 (linear range)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	回归方程 (regression equation)	r	LOD/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	LOQ/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
Li	5 ~ 50	$Y = 507.98X + 476.69$	0.999 9	0.249 7	0.832 2
B	100 ~ 100 0	$Y = 118.80X + 623.37$	0.999 9	3.115 7	10.385 7
Al	10 ~ 100	$Y = 372.61X + 2 200.76$	0.999 0	0.087 0	0.289 9
Si	100 ~ 100 0	$Y = 204.89X + 2 004.65$	0.999 9	0.653 9	2.179 7
V	0.2 ~ 2	$Y = 8 398.82X + 88.89$	0.999 9	0.005 0	0.016 6
Cr	22 ~ 220	$Y = 10 501.61X + 731.16$	1.000 0	0.029 8	0.099 2
Fe	26 ~ 260	$Y = 9 285.76X + 21 550.76$	1.000 0	0.039 5	0.131 7
Co	0.1 ~ 1	$Y = 18 014.62X + 56.67$	0.999 6	0.001 6	0.005 3
Ni	0.4 ~ 4	$Y = 4 810.04X + 272.24$	0.999 9	0.010 4	0.034 8
Cu	6 ~ 60	$Y = 12 874.29X + 1 569.04$	0.999 9	0.007 3	0.024 3
Zn	26 ~ 260	$Y = 2 013.28X + 7 073.19$	0.999 9	0.117 8	0.392 7
As	0.3 ~ 3	$Y = 1 326.61X + 10.67$	0.999 9	0.005 3	0.017 6
Cd	0.04 ~ 0.4	$Y = 4 346.73X + 12.67$	0.999 5	0.000 9	0.002 9
Sb	1.8 ~ 18	$Y = 8 545.32X + 155.56$	0.999 9	0.010 6	0.035 4
Ba	14 ~ 140	$Y = 2 600.74X + 10 125.34$	0.999 9	0.166 0	0.553 3
Hg	0.06 ~ 0.6	$Y = 2 668.165X + 80.00$	0.999 8	0.003 2	0.010 6
Pb	0.1 ~ 1	$Y = 27 495.73X + 877.84$	0.999 8	0.002 1	0.007 0
Mg	8 ~ 80	$Y = 1 229.37X + 2 163.58$	0.999 9	0.156 0	0.520 0
K	200 ~ 200 0	$Y = 1 087.73X + 74 063.30$	0.999 9	1.314 8	4.382 8
Ca	200 ~ 200 0	$Y = 63.22X + 2 299.16$	1.000 0	0.953 8	3.179 5
Ti	8 ~ 80	$Y = 366.59X + 24.44$	0.999 7	0.040 4	0.134 5
Mn	8 ~ 80	$Y = 8 343.50X + 885.62$	1.000 0	0.007 2	0.023 8
Sn	8 ~ 80	$Y = 8 757.64X + 195.57$	1.000 0	0.005 5	0.018 3
Ce	8 ~ 80	$Y = 52 061.41X + 283.35$	1.000 0	0.000 5	0.001 8
Bi	8 ~ 80	$Y = 51 610.19X + 158.90$	1.000 0	0.002 1	0.007 0

表 5 重复性试验结果

Tab. 5 Repeatability test results

元素 (element)	加标浓度 (spiked concentration)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	浓度 (concentration)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)						RSD/ %
		1	2	3	4	5	6	
Li	25	25.123	26.025	25.160	25.469	25.876	25.456	1.4
B	500	627.071	640.229	635.384	646.674	636.387	628.065	1.2
Al	50	61.553	62.195	63.160	63.608	61.792	60.872	1.7
Si	500	565.328	572.969	575.839	582.025	569.020	569.880	1.0
V	1	1.019	1.006	1.020	1.048	1.025	1.025	1.3
Cr	110	109.516	110.891	110.450	112.211	110.602	109.419	0.93
Fe	130	129.434	130.710	131.546	131.871	131.137	129.118	0.86
Co	0.5	0.501	0.499	0.500	0.503	0.507	0.488	1.3
Ni	2	2.168	2.227	2.205	2.158	2.130	2.139	1.7
Cu	30	29.710	30.153	30.106	30.443	30.016	29.741	0.92
Zn	130	129.580	130.985	131.102	132.468	130.906	128.959	1.0
As	1.5	1.524	1.531	1.591	1.560	1.556	1.535	1.6

表 5(续)

元素 (element)	加标浓度 (spiked concentration)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	浓度 (concentration)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)						RSD/ %
		1	2	3	4	5	6	
Cd	0.2	0.235	0.244	0.242	0.242	0.246	0.241	1.5
Sb	9	8.755	8.950	8.999	9.070	8.990	8.823	1.3
Ba	70	73.826	75.186	74.867	75.614	74.509	74.099	0.90
Hg	0.3	0.296	0.304	0.304	0.307	0.308	0.307	1.5
Pb	0.5	0.740	0.770	0.757	0.764	0.762	0.749	1.4
Mg	40	39.797	39.846	40.067	40.415	39.969	39.910	0.56
K	1 000	1 016.842	1 021.798	1 032.851	1 036.306	1 022.229	1 023.505	0.72
Ca	1 000	1 019.352	1 012.876	1 033.197	1 029.173	1 004.931	1 026.471	1.1
Ti	40	38.599	38.481	38.972	39.409	38.805	38.602	0.88
Mn	40	38.416	38.754	39.076	39.043	38.523	38.727	0.69
Sn	40	38.269	38.800	38.860	39.051	38.394	38.812	0.78
Ce	40	40.026	40.534	40.487	40.861	40.331	40.311	0.69
Bi	40	37.988	38.346	38.579	38.796	38.021	38.226	0.83

表 6 稳定性试验结果

Tab. 6 Stability test results

元素 (element)	浓度 (concentration)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)					RSD/ %
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	
Li	25.409	24.947	25.515	25.226	25.370	0.87
B	631.057	627.955	644.033	639.810	630.495	1.1
Al	56.586	56.071	58.638	55.861	55.310	2.3
Si	561.242	571.720	587.778	573.319	566.217	1.8
V	1.004	0.995	1.018	1.013	1.007	0.87
Cr	109.012	108.533	112.241	109.312	108.440	1.5
Fe	129.600	127.982	132.559	129.634	127.943	1.5
Co	0.484	0.479	0.510	0.497	0.498	2.5
Ni	2.141	2.068	2.193	2.154	2.082	2.5
Cu	29.670	29.399	30.072	29.478	29.455	0.93
Zn	127.819	126.983	130.237	128.237	127.162	1.0
As	1.487	1.466	1.567	1.544	1.528	2.7
Cd	0.244	0.243	0.248	0.251	0.243	1.5
Sb	8.758	8.746	9.029	8.875	8.752	1.4
Ba	73.774	73.472	74.872	73.524	73.044	0.93
Hg	0.293	0.287	0.298	0.290	0.294	1.4
Pb	0.733	0.694	0.699	0.682	0.683	3.0
Mg	42.892	42.759	43.682	41.695	42.606	1.7
K	1 039.985	1 021.400	1 033.277	1 029.005	1 035.055	0.68
Ca	1 046.584	1 035.969	1 047.170	1 022.884	1 025.153	1.1
Ti	40.217	39.636	39.346	39.457	39.381	0.9
Mn	40.155	39.616	40.066	39.487	39.755	0.72
Sn	39.990	39.395	39.930	39.327	39.484	0.79
Ce	41.840	41.165	41.911	41.389	41.443	0.76
Bi	39.141	38.574	39.132	38.725	38.450	0.82

表 7 加样回收率试验结果
Tab. 7 Test results of sample addition recovery

元素 (element)	回收率(recovery)/%			平均回收率 (average recovery)/ %	RSD/ %
	低浓度 (low concentration)	中浓度 (medium concentration)	高浓度 (high concentration)		
Li	99.6	100.4	99.2	99.7	1.3
B	99.0	99.0	100.5	99.5	2.0
Al	107.9	106.5	107.5	107.3	1.5
Si	97.7	97.9	99.5	98.4	1.8
V	100.2	100.1	101.1	100.5	2.0
Cr	99.0	100.1	101.1	100.1	1.4
Fe	98.6	99.6	100.8	99.6	1.5
Co	100.0	97.7	99.0	98.9	2.0
Ni	98.2	98.4	99.8	98.8	2.4
Cu	100.0	99.6	100.6	100.1	1.0
Zn	100.8	100.0	101.4	100.7	1.2
As	99.4	99.3	101.0	99.9	1.8
Cd	94.4	96.0	99.1	96.5	4.0
Sb	98.9	98.5	100.4	99.2	1.7
Ba	99.1	98.7	100.3	99.4	1.2
Hg	100.9	101.8	103.3	102.0	1.7
Pb	101.5	100.7	101.7	101.3	1.3
Mg	99.9	99.5	97.2	98.9	1.7
K	96.8	98.8	97.9	97.9	1.0
Ca	98.9	97.9	96.2	97.7	1.3
Ti	96.4	96.8	95.6	96.3	1.0
Mn	97.7	96.7	95.7	96.7	1.0
Sn	97.4	96.6	95.8	96.6	0.81
Ce	98.9	98.3	96.9	98.0	0.91
Bi	93.4	95.7	94.7	94.6	1.1

2.5 样品测定

将 6 批次盐酸阿芬太尼注射液按照“2.3.1”项下方法制备供试品溶液,依次进样检测,结果见表 8。

3 讨论

保证药品安全、有效、质量可控是药品研发和评价应遵循的基本原则,其中对药品进行质量控制是保证药品安全有效的基础和前提,也是确保药物质量最重要的挑战之一^[19]。药品中杂质分析是药品质量控制的重要组成部分,近年来,由于对药物中杂质

限度要求的不断提高,许多药典杂质分析方法已经修订或更新。药品中的元素杂质不仅影响药物的稳定性,而且可能存在潜在毒性,进而可能引起健康风险,因此必须严格控制药品中元素杂质的含量^[8]。

本研究建立了定量测定盐酸阿芬太尼注射液中 25 种元素杂质含量的 ICP-MS 法,该方法具有多元素同时分析、各元素线性范围宽、灵敏度和精密度高等优点,为其他相似药品元素杂质的质量控制和风险评估提供了参考。

表 8 样品检测结果
Tab. 8 Sample test results

元素 (element)	含量(content)/(μg per piece)					
	2 mL:1 mg			10 mL:5 mg		
	SAF200801	SAF200802	SAF200803	SAT200801	SAT200802	SAT200803
Li	0.007 3	0.007 4	0.010 3	0.028 5	0.033 1	0.018 8
B	2.854 2	2.835 2	2.013 2	4.196 0	2.456 7	5.030 0
Al	0.169 9	0.153 9	0.093 3	0.316 9	0.336 9	0.312 5
Si	1.458 8	1.903 1	0.901 4	3.948 8	2.993 7	3.370 9
V	0.000 2	0.000 2	0.000 3	0.001 1	0.000 9	0.001 3
Cr	0.001 1	0.001 2	0.002 4	0.009 8	0.006 6	0.006 8
Fe	0.008 1	0.003 4	0.009 7	0.010 1	0.018 0	未检出
Co	0.000 2	0.000 1	0.000 2	0.000 8	0.001 1	0.000 5
Ni	0.002 4	0.001 9	0.002 3	0.006 8	0.007 3	0.005 4
Cu	0.001 0	0.001 2	0.001 4	0.003 4	0.012 0	0.005 4
Zn	-	0.000 0	-	-	-	-
As	0.000 6	0.000 6	0.000 5	0.001 0	0.000 4	0.001 3
Cd	0.000 7	0.000 6	0.000 6	-	0.000 0	0.000 0
Sb	0.000 4	0.000 4	0.000 2	0.001 3	0.001 4	0.002 5
Ba	0.097 8	0.099 8	0.101 2	0.443 1	0.449 4	0.448 4
Hg	0.000 1	-	-	-	-	-
Pb	0.002 5	0.002 8	0.003 9	0.002 4	0.008 1	0.001 9
Mg	0.061 2	0.008 8	0.015 4	0.003 0	0.024 0	0.029 5
K	0.605 7	0.571 7	0.602 3	1.401 4	1.257 9	1.700 2
Ca	0.657 5	0.472 3	0.577 6	1.059 1	1.243 3	1.794 2
Ti	0.000 3	0.000 6	0.000 0	-	0.001 1	0.000 8
Mn	0.001 2	0.001 5	0.001 6	0.002 1	0.005 5	0.005 7
Sn	0.000 0	-	-	-	-	0.000 2
Ce	0.023 5	0.012 7	0.014 9	0.054 8	0.040 7	0.065 4
Bi	-	-	-	-	-	-

注(note):“-”为未检出(refers to those not detected)

参考文献

- [1] 冯美彦. 浅析化学药品注射剂一致性评价包材相容性研究的法规要求[J]. 科技风, 2022(1):157
FENG MY. Analysis of the regulatory requirements for the compatibility study of packaging materials for the consistency evaluation of chemical injection [J]. Technol Wind, 2022 (1):157
- [2] 刘伟, 王志嘉, 赵海波, 等. 门冬氨酸鸟氨酸注射液与中硼硅玻璃安瓿相容性研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(8):944
LIU W, WANG ZJ, ZHAO HB, *et al.* The compatibility of ornithine aspartate injection and neutral borosilicate glass ampoule bottle. [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2022, 39(8):944
- [3] MAITHANI M, RATURI R, SHARMA P, *et al.* Elemental impurities in pharmaceutical products adding fuel to the fire [J]. Regul Toxicol Pharm, 2019, 108: 104435
- [4] MITTAL M, KUMAR K. ICP – MS; analytical method for identification and detection of elemental impurities[J]. Curr Drug Discov Technol, 2017, 14(2):106
- [5] ICH Q3D Guideline for elemental impurities [S]. 2018
- [6] 耿悦, 宋芸峰, 沈杰, 等. ICP – MS 法测定注射用头孢美唑钠中 31 种元素杂质的含量[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(5):403
GENG Y, SONG YF, SHEN J, *et al.* ICP – MS determination of 31 impurity elements in cefmetazole sodium for injection [J]. Pharm Clin Res, 2022, 30(5):403
- [7] 杨建英, 黄让明. 微波消解 – 电感耦合等离子体原子发射光谱法同时测定儿童唇膏产品中 19 种有害元素[J]. 化学分析计量, 2022, 31(8):13
YANG JY, HUANG RM. Simultaneous determination of 19 harm-

- ful elements in children's lipstick products by microwave digestion inductively coupled plasma atomic emission spectrometry [J]. *Chem Anal Metrol*, 2022, 31(8):13
- [8] 朱俐, 赵瑜, 尹利辉, 等. 电感耦合等离子体原子发射光谱法和电感耦合等离子体质谱法检测药品中元素杂质的研究进展[J]. *理化检验 - 化学分册*, 2022, 58(3):361
ZHU L, ZHAO Y, YIN LH, *et al.* Research progress of determination of elemental impurities in drugs by ICP - AES and ICP - MS [J]. *Phys Test Chem Anal Part B:Chem Anal*, 2022, 58(3):361
- [9] 胡淑君, 叶秀金, 郭雅娟, 等. 电感耦合等离子体 - 质谱法测定原淀粉中的 14 种杂质元素[J]. *华西药理学杂志*, 2022, 37(4):448
HU SJ, YE XJ, GUO YJ, *et al.* Determination of 14 elemental impurities in starch by ICP - MS [J]. *West China J Pharm Sci*, 2022, 37(4):448
- [10] PLUHAEK T, RUCKA M. A direct LA - ICP - MS screening of elemental impurities in pharmaceutical products in compliance with USP and ICH - Q3D[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1078:1
- [11] 欧阳婷, 曾祥盛, 罗恒真, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定拉考沙胺注射液中 10 种杂质元素[J]. *理化检验 - 化学分册*, 2020, 56(2):211
OUYANG T, ZENG XS, LUO HZ, *et al.* ICP - MS determination of 10 impurity elements in lacosamide injection [J]. *Phys Test Chem Anal Part B:Chem Anal*, 2020, 56(2):211
- [12] CERVEIRA C, HERMANN PRS, PEREIRA JSF, *et al.* Evaluation of microwave - assisted ultraviolet digestion method for rice and wheat for subsequent spectrometric determination of As, Cd, Hg and Pb [J]. *J Food Compos Anal*, 2020, 92(9):103585
- [13] 钱胡月, 宋立平, 彭燕, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定布洛芬片中的 1 类和 2A 类元素[J]. *华西药理学杂志*, 2022, 37(5):552
QIAN HY, SONG LP, PENG Y, *et al.* Determination of class 1 and 2A elements in Ibuprofen renin tablets ICP - MS [J]. *West China J Pharm Sci*, 2022, 37(5):552
- [14] 徐佳慧, 韩良, 马壹文, 等. ICP - MS 快速筛查多种注射剂中的元素杂质[J]. *中南药学*, 2019, 17(9):1412
XI JH, HAN L, MA YW, *et al.* Rapid screening of element impurities in various injections by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Cent South Pharm*, 2019, 17(9):1412
- [15] 徐文峰, 金鹏飞, 徐硕, 等. 电感耦合等离子质谱在药物分析中的应用[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(12):2123
XU WF, JIN PF, XU S, *et al.* Application of ICP - MS in pharmaceutical analysis [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2017, 37(12):2123
- [16] 李忠, 吴杨, 聂金菊, 等. 基体匹配 - 电感耦合等离子体质谱法测定钆喷酸葡胺中 24 种元素杂质[J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(9):1311
LI Z, WU Y, NIE JJ, *et al.* Determination of twenty - four elemental impurities in gadopentetate dimeglumine by ICP - MS with matrix - matching method [J]. *Chin J Pharm*, 2022, 53(9):1311
- [17] 郑明, 叶拥军, 卜美媛, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定甘油(供注射用)中 7 种元素杂质含量[J]. *中国药师*, 2020, 23(3):593
ZHENG M, YE YJ, BU MY, *et al.* Determination of 7 elemental impurities in glycerol for injection by ICP - MS [J]. *China Pharm*, 2020, 23(3):593
- [18] 李文莉, 汪汝沛, 徐燕. 电感耦合等离子体质谱法测定硫酸注射液中 6 种杂质元素含量[J]. *四川生理科学杂志*, 2020, 42(4):388
LI WL, WANG RP, XU Y. Determination of 6 elemental impurities in Alpha lipoic acid injection by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Sichuan J Physiol Sci*, 2020, 42(4):388
- [19] BAKIRHAN NK, OZKAN SA. Recent advances and future perspectives in pharmaceutical analysis [J]. *Curr Pharm Anal*, 2019, 16(1):2

(本文于 2023 年 11 月 20 日修改回)