

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

沈湉湉, 张兵, 李烨, 都若曦, 张毅兰*

(中国医药工业研究院, 国家药品监督管理局药包材与药物相容性研究重点实验室,
医药先进制造国家工程研究中心, 上海 201203)

摘要 目的: 建立电感耦合等离子体质谱(ICP – MS)法测定酮咯酸氨丁三醇注射液中 Al、As、B、Ca、Cd、Fe、Mn、Pb、Sb、Si、Ti 共 11 种元素杂质的迁移量, 并对酮咯酸氨丁三醇注射液中上述元素含量进行测定, 做出初步的风险评估。方法: 样品经浓硝酸处理后滤去沉淀, 用 1% 硝酸稀释并定容。在标准溶液中加入 2% 乙醇基体, 通过基体匹配法结合在线多元素内标校正消除基质效应, 并通过氢气反应模式与氦气碰撞模式消除多原子离子干扰。结果: 11 种元素线性关系良好($r \geq 0.997 0$), 检测限为 $0.049 \sim 133 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 各元素的平均加样回收率为 $83.8\% \sim 107.1\%$, 重复性 RSD 为 $2.6\% \sim 11.0\%$ 。对 3 个批次的加速试验样品进行了测定, 安全性风险较低。结论: ICP – MS 基体匹配法简便、快速、准确, 可有效消除基质效应, 可用于酮咯酸氨丁三醇注射液中 11 种元素杂质的测定, 并为药包材相容性的风险评估提供技术参考。
关键词: 电感耦合等离子体质谱法(ICP – MS); 基体匹配法; 酮咯酸氨丁三醇; 元素杂质; 迁移量测定; 风险评估

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254 – 1793(2024)02 – 0316 – 08

doi: 10.16155/j.0254 – 1793.2024.02.15

Determination of migration of eleven elemental impurities in ketorolac tromethamine injection by ICP – MS with matrix – matching method

SHEN Tian – tian, ZHANG Bing, LI Ye, DU Ruo – xi, ZHANG Yi – lan*

(China State Institute of Pharmaceutical Industry, NMPA Key Laboratory for Compatibility Studies of Pharmaceutical Products and Packaging Materials, National Advanced Medical Engineering Research Center, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To develop an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP – MS) matrix matching method for determination of migration of 11 elements in ketorolac tromethamine injection, including Al, As, B, Ca, Cd, Fe, Mn, Pb, Sb, Si, Ti. **Methods:** Samples were diluted and capacitated with 1% nitric acid after precipitation with nitric acid. 2% ethanol was added into the standard solution as the matrix. The matrix effect was eliminated by the matrix matching method, and the polyatomic ion interferences were eliminated by the hydrogen collision reaction mode and the helium collision mode. **Results:** The linearity of 11 elements was good ($r \geq 0.997 0$). The limits of detection were $0.049 \sim 133 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The average recoveries of all 11 elements were in the range of $83.8\% \sim 107.1\%$, and the RSD of repeatability was $2.6\% \sim 11.0\%$. Three batches of

* 通信作者 Tel: (021) 51320213; E – mail: zhangyilansh@163.com

第一作者 Tel: 13764016960; E – mail: shentiantian908@126.com

ketorolac tromethamine injection under acceleration were tested. The overall safety risk was low. **Conclusion:** The established matrix matching ICP-MS method is simple, rapid and accurate. It can effectively eliminate the matrix effect and be used for the determination of eleven elemental impurities in ketorolac tromethamine injection, providing technical reference for risk assessment of drug packaging material compatibility.

Keywords: ICP-MS; matrix matching method; ketorolac tromethamine injection; elemental impurity; migration measurement; risk assessment

酮咯酸氨丁三醇通过抑制环氧化酶的机制缓解疼痛,不作用于阿片受体,成瘾概率低且镇痛活性强,被广泛应用于镇痛短期治疗,是癌症三阶梯镇痛的基础用药^[1]。目前上市的酮咯酸氨丁三醇注射液多以棕色或透明玻璃安瓿的形式包装。酮咯酸氨丁三醇原料药在光和氧化条件下易被破坏,因此,药物贮存需特别注意避光,避免被氧化^[2]。酮咯酸氨丁三醇注射液为无色至微黄绿色澄明液体,其辅料包括乙醇、氯化钠和氢氧化钠,产品 pH 为弱碱性,在长期贮存过程中很可能对其包材的内表面发生侵蚀,使杂质元素迁移到注射液中,对药品的安全性产生负面影响^[3]。药用玻璃通常包含 Al、B、Si 等,着色玻璃多含过渡金属氧化物以产生遮光效果^[4-6]; Mn、Fe 着色多年来用于生产棕色玻璃,玻璃的颜色会随着 Mn 与 Fe 含量比例的增加而由黄绿色变为黄棕色; Ti 本身一般不产生明显的着色,但对其他过渡元素的着色会产生重大影响使其变色,例如 TiO₂ 可使 FeO 由蓝转棕; CaO 可改善玻璃的机械强度与化学稳定性,然而有研究报道酮咯酸会与 Ca 反应,生成的酮咯酸钙在注射液中有形成可见微粒的风险,具有一定的安全隐患^[7]。目前尚未见酮咯酸氨丁三醇注射液中金属元素杂质测定方法的相关报道。因此,开展药用玻璃与酮咯酸氨丁三醇注射液的相容性研究,对酮咯酸氨丁三醇注射液中多元素含量实行严格的质量控制,建立准确便捷的检测方法,具有现实意义。

电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)可同时进行多元素检测,灵敏度高,是高效便捷的一种痕量元素分析手段,已广泛用于药品中元素的测定^[8]。本研究采用 ICP-MS 基体匹配法,建立了酮咯酸氨丁三醇注射液中 Al、As、B、Ca、Cd、Fe、Mn、Pb、Sb、Si、Ti 元素的测定方法,对该药品的质量控制具有重要意义,并且为相关药品的相容性研究提供技术参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 7800 型电感耦合等离子体质谱仪(Agilent 公司); Milli-Q 超纯水系统(Millipore 公司); Φ25 mm × 0.45 μm 一次性针头滤器(混纤-水系)。

1.2 标准溶液

Al、As、B、Ca、Cd、Fe、Mn、Pb、Sb、Si、Ti 单元素标准溶液,标准值 1 000 μg · mL⁻¹,均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心。

混合内标液(安捷伦科技,规格:100 μg · mL⁻¹,含 Li、Sc、Ge、In、Tb、Bi、Y,编号 Part 5188-6525)。

1.3 试剂

硝酸(电子级,北京化学试剂研究所);无水乙醇和异丙醇(HPLC 级,Merck 公司)。超纯水由 Milli-Q 超纯水系统制备(电阻率 18.2 MΩ · cm)。

所用器皿均用 10% 硝酸溶液浸泡过夜,用超纯水冲洗后备用。

1.4 样品

酮咯酸氨丁三醇注射液(国内某企业,1 mL: 30 mg,棕色中硼硅玻璃安瓿)3 批次加速试验 0、3、6 个月样品。

2 方法与结果

2.1 仪器条件

仪器配置:2.5 mm 矩管, MicroMist 雾化器,离子透镜类型为 X 透镜。

工作参数:射频功率 1.60 kW,采样深度 10.0 mm,蠕动泵转速 0.1 r · s⁻¹,雾化室温度 2 ℃。等离子体采用 HMI 气溶胶稀释模式,雾化气 0.33 L · min⁻¹,稀释气 0.56 L · min⁻¹。八极杆碰撞/反应模式依次选用无气体模式(No Gas)、氢气反应模式(H₂)和氦气碰撞模式(He),H₂气流量 4.5 mL · min⁻¹,He 气流量 4.7 mL · min⁻¹。采样峰形为 3 点,重复次数为 3 次,扫描次数为 100 次。经优化各元素选取的质量数与碰撞/反

应池模式如表 1 所示,样品供试液的质谱图如图 1 所示。

表 1 ICP-MS 采集方法

Tab. 1 Data collection method of ICP-MS

元素 (element)	质量数 (mass number)	内标 (internal standard)	调谐模式 (tuning mode)
B	11	⁶ Li	无气体 (no gas)
Al	27	⁴⁵ Sc	无气体 (no gas)
Si	28	⁴⁵ Sc	H ₂
Ca	40	⁴⁵ Sc	H ₂
Ti	47	⁴⁵ Sc	He
Mn	55	⁴⁵ Sc	He
Fe	56	⁷² Ge	H ₂
As	75	⁷² Ge	He
Cd	111	¹¹⁵ In	He
Sb	121	¹¹⁵ In	He
Pb	208	²⁰⁹ Bi	He

2.2 溶液制备

2.2.1 标准空白溶液 取硝酸 10 mL, 无水乙醇 20 mL, 用超纯水稀释至 1 000 mL, 混匀, 作为标准空白溶液。

2.2.2 混合标准储备液 精密量取各单元素标准溶液(1 000 μg · mL⁻¹) 适量, 用标准空白溶液稀释成含 B、Si、Ca 为 1 000 ng · mL⁻¹, 含 Al、Ti、Fe 为 100 ng · mL⁻¹, 含 Mn、As、Cd、Sb、Pb 为 10 ng · mL⁻¹ 的混合标准储备液。

2.2.3 系列混合标准溶液 分别精密量取混合标准储备液适量, 用标准空白溶液稀释, 配制系列混合标准溶液, 各元素的工作对照溶液浓度见表 2。

2.2.4 混合内标溶液 取混合内标溶液(100 μg · mL⁻¹) 0.5 mL 于 50 mL 量瓶中, 加入异丙醇 15 mL, 用 1% 硝酸稀释至 50 mL, 混匀。

2.2.5 供试品溶液 取酮咯酸氨丁三醇注射液 50 mL, 加硝酸 0.5 mL, 翻转混匀使其沉淀 30 min 以上。待沉淀完全, 经 0.45 μm 滤器过滤, 取滤液 5 mL 于 25 mL 量瓶中, 加 1% 硝酸稀释至 25 mL, 混匀。

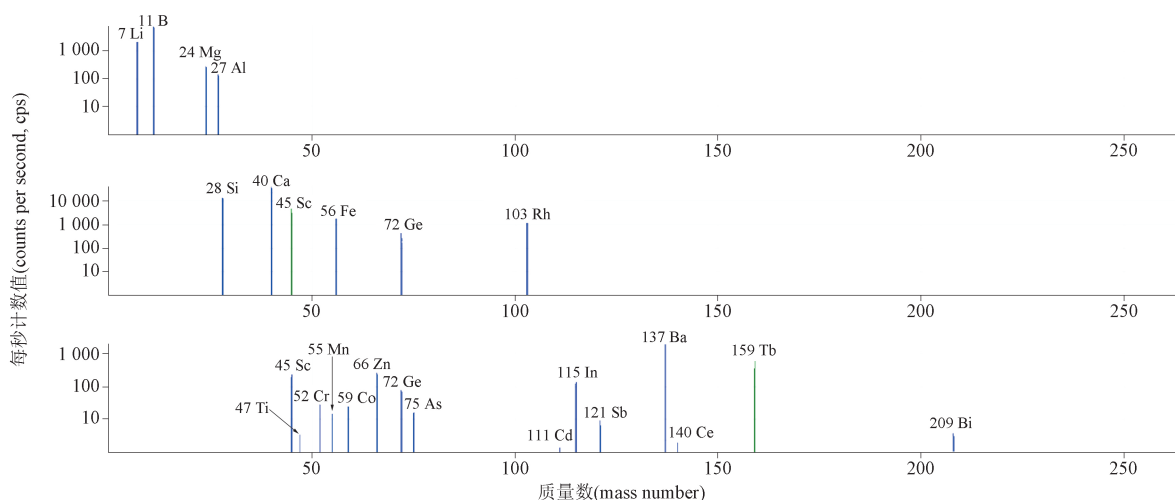


图 1 供试品溶液质谱图

Fig. 1 Mass spectrum of sample solutions

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系试验 取系列混合标准溶液分别进样测定, 以各元素浓度为横坐标, 各元素与对应内标测量值的比率为纵坐标, 绘制标准曲线并计算相关系数, 结果见表 3, 所考察的各元素在相应的浓度范围内均线性关系良好 ($r \geq 0.9970$)。

2.3.2 方法检测限和方法定量限 取酮咯酸氨丁

三醇注射液, 按“2.2.5”项方法制备 7 份供试溶液, 连续进样测定, 以测定结果的 3 倍标准偏差所对应的浓度值乘以稀释倍数作为方法检测限 (MDL), 以测定结果的 10 倍标准偏差所对应的浓度值乘以稀释倍数作为方法定量限 (MQL), 结果见表 4。

ICH Q3D^[9] 将药品既定每日允许暴露量 (permitted daily exposure, PDE) 的 30% 定义为控制阈值,

表 2 工作对照溶液的配制

Tab. 2 Preparation of standard solutions

元素 (element)	初始浓度 (initial concentration)/ (ng · mL ⁻¹)	最终浓度 (final concentration)/ (ng · mL ⁻¹)
¹¹ B	1 000	10、100、200、500、1 000
²⁷ Al	100	0.5、2.5、10、20
²⁸ Si	1 000	10、50、100、200、500
⁴⁰ Ca	1 000	10、50、100、200、500
⁴⁷ Ti	100	1、2.5、10、20
⁵⁵ Mn	10	0.1、0.5、1、2.5
⁵⁶ Fe	100	0.1、1、2.5、10
⁷⁵ As	10	0.05、0.1、0.2、0.5、1
¹¹¹ Cd	10	0.01、0.05、0.1、0.2、0.5
¹²¹ Sb	10	0.05、0.2、0.5、1、2
²⁰⁸ Pb	10	0.01、0.05、0.1、0.2、0.5

作为实测元素杂质水平显著性的衡量指标。国内外相关指导原则^[9-10]提供了 Al、As、B、Cd、Fe、Pb、Sb、Si、Ti 元素的参考 PDE 值。对于无法直接查询 PDE 值的 Ca、Mn 元素,通过数据库或者文献检索获得其口服可耐受最高摄入量值等数值,依据 ICH Q3D 附录的计算公式,口服外推至注射途径的调整因子记为 10,推导计算 PDE 值。

酮咯酸氨丁三醇注射液的每日最大用量为 4 支,即 4 mL,以下式计算分析评价阈值(analytical evaluation threshold, AET),所有元素的方法定量限均低于 AET 控制阈值,可满足药液风险评估的需求。

$$AET(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}) = \frac{PDE(\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1})}{4 \text{ mL}} \times 30\%$$

2.3.3 回收率试验 取酮咯酸氨丁三醇注射液样品,按低、中、高浓度,分别精密加入各元素标准品

表 3 线性关系结果

Tab. 3 Results of Linearity

元素(element)	线性范围(linear range)/(ng · mL ⁻¹)	回归方程(regression equation)	r
¹¹ B	10 ~ 1 000	$Y = 1.748 \times 10^{-3}X + 1.742 \times 10^{-3}$	0.997 0
²⁷ Al	0.5 ~ 20	$Y = 1.017 \times 10^{-2}X + 1.193 \times 10^{-3}$	0.999 6
²⁸ Si	10 ~ 500	$Y = 9.840 \times 10^{-4}X + 2.604 \times 10^{-3}$	0.998 7
⁴⁰ Ca	10 ~ 500	$Y = 7.090 \times 10^{-3}X + 6.996 \times 10^{-4}$	0.999 3
⁴⁷ Ti	1 ~ 20	$Y = 1.320 \times 10^{-3}X - 1.374 \times 10^{-4}$	0.999 2
⁵⁵ Mn	0.1 ~ 5	$Y = 2.783 \times 10^{-2}X + 1.380 \times 10^{-4}$	0.999 5
⁵⁶ Fe	0.1 ~ 10	$Y = 4.548 \times 10^{-2}X - 2.813 \times 10^{-4}$	1.000 0
⁷⁵ As	0.05 ~ 1	$Y = 2.277 \times 10^{-2}X - 5.751 \times 10^{-5}$	0.999 6
¹¹¹ Cd	0.01 ~ 0.5	$Y = 2.440 \times 10^{-3}X - 3.171 \times 10^{-6}$	0.999 6
¹²¹ Sb	0.05 ~ 2	$Y = 7.209 \times 10^{-3}X - 9.541 \times 10^{-6}$	0.999 6
²⁰⁸ Pb	0.01 ~ 0.5	$Y = 9.818 \times 10^{-3}X + 3.166 \times 10^{-5}$	0.998 1

混合溶液适量,混匀,再按“2.2.5”项所述方法制备供试溶液。每个浓度各制备 3 份,进行测定并计算各元素回收率。结果显示,各元素平均回收率均在 83.8%~107.1%,结果良好,见表 5。

2.3.4 重复性试验 取酮咯酸氨丁三醇注射液样品 6 份,按回收率试验的中间浓度,分别精密加入各元素标准品混合溶液适量,混匀,再按“2.2.5”项方法制备供试溶液,分别进样测定,记录各元素浓度值,计算 RSD。结果显示,供试溶液中浓度 < 10 ng · mL⁻¹ 的元素重复性 RSD 均 < 15%,供试液中浓度介于 10 ~ 1 000 ng · mL⁻¹ 的元素重复性 RSD 均 < 8%,符合要求。结果见表 5。

2.4 样品测定

取酮咯酸氨丁三醇注射液加速试验 0、3、6 个月样品,按“2.2.5”项方法制备供试品溶液,进样测定,计算各元素含量,结果见表 6。

3 讨论

3.1 前处理方法的选择

酮咯酸氨丁三醇注射液溶液 pH 降低时易产生沉淀物^[13],在元素分析时沉淀将导致供试样品不均匀,并堵塞仪器的样品引入部件,造成测定结果异常甚至损坏仪器。本研究在样品溶液中加入少量浓硝酸,可在较短时间内使样品大量沉淀,使其可以经 0.45 μm 滤器过滤去除。ICP-MS 对供试液基质

表 4 MDL 和 MQL 结果
Tab. 4 Results of MDL and MQL

元素 (element)	MDL/ (ng · mL ⁻¹)	MQL/ (ng · mL ⁻¹)	PDE/ (μg · d ⁻¹)	AET/ (μg · mL ⁻¹)	PDE 值来源 (PDE reference)
¹¹ B	52	174	10 000	750	[10]
²⁷ Al	2.1	7.1	50	3.75	[10]
²⁸ Si	133	442	3 428.6	257.1	[10]
⁴⁰ Ca	83	275	250 000	18 750	2 500 mg · d ⁻¹ (po) ^[11]
⁴⁷ Ti	3.9	13	1 300	97.5	[10]
⁵⁵ Mn	0.58	1.9	70	5	0.7 ~ 10.9 mg · d ⁻¹ , 取(select) 0.7 mg · d ⁻¹ (po) ^[12]
⁵⁶ Fe	0.56	1.9	1 300	98	[10]
⁷⁵ As	0.10	0.34	15	1.1	[9]
¹¹¹ Cd	0.049	0.16	2	0.15	[9]
¹²¹ Sb	0.26	0.87	90	6.8	[9]
²⁰⁸ Pb	0.061	0.20	5	0.38	[9]

的承受能力较弱,其进样系统对试样可溶解固体含量的限制约为 0.1%。样品中的有机物含量较大时,等离子体易在采样锥口处产生碳沉积,影响仪器的长期稳定性。综合考虑上述因素,对沉淀处理后的酮咯酸氨丁三醇注射液上清液采取 5 倍的稀释处理,同时调整仪器设置采用高基体引入(HMI)模式引入样品。

3.2 基体匹配法与干扰消除

酮咯酸氨丁三醇注射液的成分相对较为复杂,尤其配方中约 10% 的乙醇会在分析过程中出现较严重的基体效应,使常见元素如 Ca、Pb 的检测灵敏度下降^[14],对电离能较低的 Li、Al 元素呈现出一定程度的抑制作用^[15],同时对 As、Sb 具有明显的增敏效应^[16]。针对复杂基质的样品,微波消解是最常见的元素分析前处理方法,其优点是可彻底破坏基质中的有机物,但操作烦琐、耗时较长。此外,微波消解的过程几乎无法避免会对样品引入数十倍至几百倍不等的稀释,很大程度上降低了方法的灵敏度。基体匹配法是可有效减弱基体影响的测定方法,已广泛应用于冶金、土壤分析、催化剂分析等化工领域,但近年来才在生物及医药领域有为数不多的相关应用^[17-18]。该方法基于标准加入法原理,使标准溶液在与样品溶液相匹配的基体中进行分析。通过基体匹配法,在空白溶液中添加终浓度为 2% 的乙醇,使得空白溶液、系列混合标准溶液均与酮咯酸氨丁三醇样品供试液基体相近,有效消除了乙醇对各种无机元素 ICPMS 行为的影响。同时,

内标溶液配制时加入了终浓度为 30% 的异丙醇,在测定过程中全程通过 T 型三通,由蠕动泵在线添加。内标溶液中的异丙醇可覆盖样品供试液中有有机成分基体效应可能带来的波动,使测定结果更加稳定。此外,测定过程中还同时使用了八极杆的碰撞/反应池,通过 H₂ 反应模式、He 碰撞模式,消除多原子离子的质谱型干扰。与消解相比,使用浓硝酸沉淀-过滤-稀释后,HMI 模式引入样品进行测定的方法操作更简便、快捷,可有效排除沉淀对测定的干扰以及对仪器的损伤,且可获得相对较高的方法灵敏度。

3.3 检测限与定量限的确定方法

通常,元素离子的检测限(LOD)与定量限(LOQ)使用空白标准偏差法,即连续分析 11 次空白溶液,以各元素响应值的标准偏差(SD)来评估。然而,通过分析空白基质的计算结果仅可反映所选用仪器的性能,无法确定所选用样品前处理方法的灵敏度能否满足各元素检测的 AET 要求。与之相比,用特定方法从特定基质检测时的 MDL 和 MQL,应考虑所有基质的干扰,因此,本研究参考 2020 年版《中国药典》通则 0412 中对 LOD 与 LOQ 的要求,选用平行制样的 7 份酮咯酸氨丁三醇样品的供试液替代空白基质进行分析。虽然由于药液中含有较高浓度的 B、Si、Ca,会导致该 3 种元素的 LOQ 计算结果偏高,但是参考 GB/T 27417-2017《合格评定 化学分析方法确认和验证指南》^[19],LOQ 的确定主要从其可信度考虑,并无固定的参数。且通常情况下,只有当

表 5 回收率和重复性试验结果
Tab. 5 Results of Recovery and Repeatability

元素 (element)	加标浓度 (spike concentration)/(ng · mL ⁻¹)	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %	重复性(repeatability) RSD/%
¹¹ B	100	97.7	107.1	7.7	2.6
	200	111.2			
	300	112.5			
²⁷ Al	1.2	89.8	91.0	4.3	8.2
	2.4	95.3			
	3.6	88.0			
²⁸ Si	100	85.3	90.6	5.7	3.0
	200	95.6			
	300	90.9			
⁴⁰ Ca	40	88.2	95.3	6.9	6.7
	80	100.9			
	120	96.9			
⁴⁷ Ti	6.0	94.8	91.8	4.1	7.9
	12	93.0			
	18	87.7			
⁵⁵ Mn	1.0	90.0	89.3	0.97	4.6
	2.0	88.4			
	3.0	89.6			
⁵⁶ Fe	1.0	83.0	83.8	4.3	11
	2.0	87.7			
	3.0	80.7			
⁷⁵ As	0.24	93.4	95.6	1.7	3.5
	0.48	92.1			
	0.72	95.2			
¹¹¹ Cd	0.16	104.9	100.8	3.6	5.5
	0.32	98.4			
	0.48	99.0			
¹²¹ Sb	0.40	91.0	96.4	6.2	3.5
	0.80	102.8			
	1.2	95.4			
²⁰⁸ Pb	0.12	100.3	101.9	1.4	6.3
	0.24	103.0			
	0.36	102.4			

目标分析物的含量接近于“零”时,或对于浓度接近于 LOD 或 LOQ 的痕量或超微量检测且报告为“未检出”时,才应确定方法的 LOD 或 LOQ。

3.4 加速试验样品测定结果

本研究中,酮咯酸氨丁三醇注射液采用棕色中硼硅玻璃安瓿包装。3 批样品测定结果显示,酮咯酸氨丁三醇注射液在 0 个月至加速 6 个月的考察期内,

B、Si、Al 略有升高趋势,提示可能玻璃有被侵蚀或产生脱片的趋势,可通过亚甲蓝染色、扫描电镜等方法对玻璃内表面进行检测分析^[4]。除 B、Si、Al 略有升高趋势以外,大多数元素的测定结果变化均不明显,且所有元素迁移量均小于对应的控制阈值,表明中硼硅玻璃安瓿与酮咯酸氨丁三醇注射液的相容性较好,安全性风险较低。

表 6 样品测定结果
Tab. 6 Determination results of samples

元素 (element)	含量(content)/(ng · mL ⁻¹)								
	批次 1(batch 1)			批次 2(batch 2)			批次 3(batch 3)		
	0 月 (0 month)	3 月 (3 months)	6 月 (6 months)	0 月 (0 month)	3 月 (3 months)	6 月 (6 months)	0 月 (0 month)	3 月 (3 months)	6 月 (6 months)
¹¹ B	959	1 203	1 219	1 057	1 205	1 222	1 021	1 335	1 356
²⁷ Al	N. D.	12	17	<7. 1	12	10	<7. 1	12	12
²⁸ Si	870	1 644	1 881	957	1 511	1 530	1 066	1 641	1 684
⁴⁰ Ca	331	371	328	338	384	375	300	358	360
⁴⁷ Ti	<13	<13	<13	<13	<13	<13	<13	<13	<13
⁵⁵ Mn	<1. 9	<1. 9	<1. 9	<1. 9	<1. 9	<1. 9	<1. 9	<1. 9	<1. 9
⁵⁶ Fe	9. 2	9. 9	9. 4	10	12	11	10	10	11
⁷⁵ As	<0. 34	0. 38	0. 37	0. 34	0. 37	0. 39	0. 35	0. 39	0. 38
¹¹¹ Cd	N. D.	<0. 16	<0. 16	<0. 16	N. D.	<0. 16	N. D.	<0. 16	N. D.
¹²¹ Sb	<0. 87	<0. 87	<0. 87	N. D.	N. D.	<0. 87	N. D.	<0. 87	<0. 87
²⁰⁸ Pb	N. D.	N. D.	<0. 20	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

注(note): N. D. 表示未检出(means not detected)

参考文献

- [1] 方向明,朱涛,米卫东,等. 酮咯酸镇痛专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(3): 298
FANG XM, ZHU T, MI WD, *et al.* Expert consensus on ketorolac analgesia[J]. *J Clin Anesthesiol*, 2019, 35(3): 298
- [2] 黄靓玥,宋敏,李忠红,等. HPLC-DAD-MS法对酮咯酸氨丁三醇及其注射液有关物质的分析[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(8):1406
HUANG LY, SONG M, LI ZH, *et al.* Analysis of related substances in ketorolac tromethamine and ketorolac tromethamine injection by HPLC-DAD-MS[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2017, 37(8):1406
- [3] 叶永彬,许慧,谢新艺,等. 化学药品注射剂与药用玻璃相容性研究进展[J]. 广州化工, 2016, 44(12): 50
YE YB, XU H, XIE XY, *et al.* Research progress on compatibility between chemical injection and pharmaceutical glass[J]. *Guangzhou Chem Ind*, 2016, 44(12): 50
- [4] 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)[S]. 国家食品药品监督管理局第40号令. 2015: 1
Technical Guidelines for the Study of Compatibility of Chemical Drug Injections with Pharmaceutical Glass Packaging Containers (Trial) [S]. Decree No. 40 of the State Food and Drug Administration, 2015: 1
- [5] 嵯明. 棕色安瓿瓶玻璃的研究[D]. 济南:山东轻工业学院, 2009
ZHUO M. The Study of Brown Ampoule Glass[D]. Jinan: Shandong Insitute of Light Industry, 2009
- [6] 吕双双,王志强,张晶晶,等. Sb₂O₃对Cr、Mn离子在Na₂O-CaO-SiO₂系统玻璃的着色及性能影响[J]. 大连工业大学学报, 2018, 37(3):216
LÜ SS, WANG ZQ, ZHANG JJ, *et al.* Effects of Sb₂O₃ on the painted capacity and properties of Na₂O-CaO-SiO₂ system glasses doping with chromium and manganese ions[J]. *J Dalian Polytech Univ*, 2018, 37(3):216
- [7] 郝贵周,冯中,秦士慧,等. 酮咯酸氨丁三醇注射液中可见微粒的分析及控制[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(11): 1516
HAO GZ, FENG Z, QIN SH, *et al.* Control and analysis of visible particles in ketorolac tromethamine injection[J]. *Chin J Pharm*, 2021, 52(11):1516
- [8] 李华. 电感耦合等离子体质谱法在药品检验中的应用[J]. 科技创新导报, 2019, 16(4): 69
LI H. Application of inductively coupled plasma mass spectrometry in drug inspection[J]. *Sci Technol Innov Her*, 2019, 16(4): 69
- [9] 国际人用药品注册技术协调会, ICH Q3D(R2): 元素杂质指导原则(阶段5)[EB/OL]. (2022-04-26) [2023-10-12]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>
ICH: ICH Q3D(R2): Step 5 Versioin Guideline for Elemental Impurities[EB/OL]. (2022-04-26) [2023-10-12]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>
- [10] 马玉楠. 药品与包装相容性理论与实践[M]. 北京:化学工业出版社, 2019:320
MA YN. Theory and Practice of Compatibility between Drugs and Packaging[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2019:320
- [11] ROSS AC, TAYLOR CL, YAKTINE AL, *et al.* Dietary Reference In-

- takes for Calcium and Vitamin D[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011: 421
- [12] WHO. Manganese in drinking - water. Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking - water Quality [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2021(2021 - 12 - 22) [2023 - 10 - 12]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-ECH-WSH-2021.5>
- [13] 董芸芳,耿晓慈,刘佳,等. 酮咯酸氨丁三醇与地佐辛注射液的配伍稳定性分析[J]. 中国药事, 2016,30(3):272
DONG YF, GENG XC, LIU J, *et al.* Compatible stability of ketorolac tromethamine and dezocine injection[J]. *Chin Pharm Aff*, 2016,30(3):272
- [14] 辛仁轩,唐亚平. 乙醇对低功率 ICP 光源的影响[J]. 分析试验室, 2002, 11(6): 71
XIN RX, TANG YP. Effects of ethanol on ICP - AES at low power [J]. *Chin J Anal Lab*, 2002, 11(6): 71
- [15] 张昂,王飞,钟亚莉,等. 微量乙醇对 59 种无机元素 ICP - MS 行为的影响[J]. 分析试验室, 2018, 37(3): 275
ZHANG A, WANG F, ZHONG YL, *et al.* Effects of ethanol as a matrix modifier on signal behaviors of 59 elements in inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. *Chin J Anal Lab*, 2018, 37(3): 275
- [16] 李艳香,梁婷,汤行,等. 乙醇基体改进 ICP - MS 法直接测定植物中的痕量 As、Se、Sb 和 Te [J]. 分析试验室, 2010, 29(5): 29
LI YX, LIANG T, TANG X, *et al.* Direct determination of As, Se, Sb and Te in plants by inductively coupled plasma mass spectrometry using ethanol as a matrix modifiers[J]. *Chin J Anal Lab*, 2010, 29(5): 29
- [17] 张光建,宋子豪,陈潇潇,等. 模拟尿液在电感耦合等离子体质谱法测定尿中碘的应用[J]. 中国卫生检验杂志,2022,32(10):1187
ZHANG GJ, SONG ZH, CHEN XX, *et al.* Application of simulated urine in determination of iodine in urine by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2022, 32(10):1187
- [18] 李忠,吴杨,聂金菊,等. 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
- [19] GB/T 27417 - 2017,合格评定化学分析方法确认和验证指南[S]. 2017: 6
GB/T 27417 - 2017, Conformity assessment - Guidance on validation and verification of chemical analytical methods[S]. 2017: 6
(本文于 2023 年 10 月 16 日修改回)