

ICP-MS 法检测药用辅料琥珀酸钠中 10 种元素杂质*

刘凯双¹, 李美芳¹, 张翔², 王平¹, 王晓炜^{1**}

(1. 深圳市药品检验研究院 深圳药品质量标准研究重点实验室, 深圳 518057; 2. 中国药科大学, 南京 211198)

摘要 目的: 根据 ICH Q3D 元素杂质指导原则, 建立了电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS 法) 同时测定药用辅料琥珀酸钠中 10 种元素杂质含量的方法, 为全面评价其潜在风险提供依据。**方法:** 根据注射给药途径需风险评估的元素种类和每日允许暴露量 (PDE), 采用单组分限度计算法, 以 $10 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为最大日剂量, 计算琥珀酸钠中各元素的限度和控制阈值。采用 iCAP RQ 电感耦合等离子体质谱仪, 样品前处理采用直接溶解法, 建立了以锗 (Ge)、铟 (In)、铋 (Bi) 为内标可同时测定琥珀酸钠中 10 种元素杂质残留量的分析方法。**结果:** 各元素杂质均呈良好的线性关系 ($r > 0.99$), 镉 (Cd)、铅 (Pb)、砷 (As)、汞 (Hg)、钴 (Co)、钒 (V)、镍 (Ni)、锂 (Li)、锑 (Sb) 和铜 (Cu) 的检测限分别为 0.27、19.22、8.86、16.63、0.12、0.28、1.48、6.91、0.35、9.26 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$, 高、中、低浓度点的回收率 ($n=3$) 范围为 82.4%~130.9%, 重复性试验的 RSD ($n=6$) $\leq 7.1\%$, 均满足方法学验证的要求。琥珀酸钠样品中各元素杂质的含量均低于 PDE 的 30%, 表明琥珀酸钠中的元素杂质对药品无潜在的安全性风险。**结论:** 该方法样品前处理简便, 灵敏度高, 准确性良好, 适用于琥珀酸钠中元素杂质的监测和风险评估, 有利于质量控制, 同时为其他品种元素杂质的测定提供参考。**关键词:** 琥珀酸钠; ICH Q3D; 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS); 元素杂质; 每日允许暴露量 (PDE); 含量测定; 内标法; 风险评估

中国分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2025) 03-0522-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0434

Determination of 10 kinds of elemental impurities in pharmaceutical excipients sodium succinate by ICP-MS*

LIU Kai-shuang¹, LI Mei-fang¹, ZHANG Xiang², WANG Ping¹, WANG Xiao-wei^{1**}

(1. Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen Key Laboratory of Drug Quality Standard Research, Shenzhen 518057, China;

2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract Objective: To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method to determine the contents of 10 elemental impurities in the pharmaceutical excipients sodium succinate according to the ICH Q3D elemental impurity guideline, and to provide a basis for the comprehensive evaluation of potential risks. **Methods:** According to the types of elements that needed to risk assessment and the permitted daily exposure (PDE) of the injection route, the single-component limit calculation method was used to calculate

* 2024 年度国家药品标准制修订研究课题项目 (No. 2024Y006); 广东省药品监督管理局 2024 年科技创新项目 (No. 2024TDB14)

** 通信作者 Tel:(0755)26031123; E-mail: 138266258@qq.com

第一作者 Tel:(0755)26039315; E-mail: kerain1109@163.com

the limit and control threshold of each element in sodium succinate with $10 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ as the maximum daily dose. Samples were preprocessed by direct dissolution and the iCAP RQ ICP-MS was used for the simultaneous determination of the residual amounts of 10 impurities in sodium succinate, using Ge, In and Bi as the internal standards. **Results:** All elemental impurities showed good linear relationship ($r > 0.99$). The limits of detection of Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb and Cu were 0.27, 19.22, 8.86, 16.63, 0.12, 0.28, 1.48, 6.91, 0.35, $9.26 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$, respectively. The recoveries ($n=3$) of each concentration were between 82.4% and 130.9%, and the RSD ($n=6$) of the repeatability test was not more than 7.1%, with all findings meeting the requirements for methodological validation. The content of elemental impurities in sodium succinate was less than 30% of the PDE, indicating that the elemental impurities in sodium succinate had no potential safety risk with the medicinal product.

Conclusion: The method is simple in sample pretreatment, with high sensitivity and good accuracy. It is suitable for monitoring and risk assessment of elemental impurities in sodium succinate, which is conducive to the quality control. It also provides a reference for the determination of elemental impurities in other products.

Keywords: sodium succinate; ICH Q3D; inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS); elemental impurities; permitted daily exposure (PDE); content determination; internal standard method; risk assessment

药用辅料是药物制剂重要的组成部分,决定了药物制剂的性能,包括安全性、有效性、稳定性、均一性等,药用辅料直接或间接影响药品的安全性和有效性^[1]。药品的质量控制是保证药品安全有效的重要手段,杂质分析是药品质量控制的重要组成部分^[2]。药品元素杂质来源于生产过程中所用的原辅料和制备工艺的每个阶段,也有可能无意引入元素杂质。对元素杂质进行控制是基于安全性和药品稳定性的角度,元素杂质无法为患者提供任何治疗作用,甚至有一定的毒性或可能影响药物的稳定性,因此在药品生产过程中的各个阶段,将元素杂质的限度控制在合理的范围内是保证药品质量的基础和前提^[3]。随着国际人用药品注册技术协调会 Q3D 元素杂质指导原则 (ICH Harmonised Guideline For Elemental Impurities Q3D, 简称 ICH Q3D) 对药品中元素杂质的分类和控制提出了要求,通过建立各元素杂质的每日允许暴露量 (PDE) 来控制药品中的元素杂质的含量,以降低药品中元素杂质的潜在安全风险^[4-5]。USP、EP、BP 紧随其后,参考 ICH Q3D^[5] 纷纷出台了元素杂质相关检测方法和通则。目前,2020 年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)制定了“元素杂质通则”,并面向社会各界公开征求意见,意味着《中国药典》与国际通用标准接轨,通过科学和基于风险的评估,增加对元素杂质的质量控制,弥补了传统湿化学法检测重金属杂质的不足,将更好地保证药品的安全有效^[6]。

琥珀酸钠又名丁二酸钠,分子式为 $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=0$ 或 6),广泛应用于药品和食品工业中。作为药用辅料,琥珀酸钠口服途径一般用作调味剂和 pH 调节剂,注射用琥珀酸钠一般用作 pH 缓冲剂或最终产品的制剂成分,如单克隆抗体药和抗体偶联药物的药用辅料。经生产企业调研,琥珀酸钠的生产工艺主要以丁二酸、氢氧化钠和去离子水为原料合成。目前,仅 USP^[7] 有收载琥珀酸钠药品标准,但并未关注元素杂质相关检查法。国内外药典多采用“重金属”和“砷盐”等湿化学法来检测元素杂质^[2],该类检测方法专属性和灵敏度差,定量准确性低,且无法准确测定某种元素杂质的含量,更无法有效评估元素杂质的潜在风险。对于药品中的多种元素杂质的检测,通常采用电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS 法)^[8-11] 和电感耦合等离子体原子发射光谱法 (ICP-OES 法)^[12-14], ICP-MS 法和 ICP-OES 法因其独特优势而成为各国药典推荐的检测方法,并在药品行业得到广泛使用^[2]。

本研究以国家药品监督管理局药品审评中心药用辅料登记数据库登记的琥珀酸钠为研究对象。根据琥珀酸钠的工艺和用途,结合 ICH Q3D^[5] 和《中国药典》元素杂质通则 (公示稿,公示时间 2024-04-23 至 2024-05-24),采用直接溶解法对样品进行前处理,采用 ICP-MS 法测定 1 类元素镉 (Cd)、铅 (Pb)、砷 (As)、汞 (Hg), 2A 类元素钴 (Co)、钒 (V)、镍 (Ni) 和 3 类元素锂 (Li)、锑 (Sb)、铜 (Cu) 共计 10 种元素,建立 10 种元素杂质的定量分析方法,并

进行检测方法适用性的验证,建立的方法专属性强,准确性高,为药用辅料琥珀酸钠的元素杂质风险评估和质量控制提供可靠依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

MS205DU 十万分之一电子天平(梅特勒托利多公司); Milli-Q Academic 纯水器(MILLIPORE 公司); iCAP RQ ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪(赛默飞世尔公司)。

1.2 试药

金(Au,批号 23A029-1)、锗(Ge,批号 23B116)、铟(In,批号 23A007)、铋(Bi,批号 238024-1)、镉(Cd,批号 23A030-2)、铅(Pb,批号 23A035-2)、砷(As,批号 23B011-5)、汞(Hg,批号 23B027-1)、钴(Co,批号 23A004-2)、钒(V,批号 23A003-2)、镍(Ni,批号 23B044-1)、铜(Cu,批号 23A041-2)、锂(Li,批号 23A031)、锑(Sb,批号 238008-2)单元素标准溶液,均由国家有色金属及电子材料分析测试中心提供,单元素标准质量浓度均为 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 65% 硝酸(优级纯,批号 K53975256),购自默克公司;超纯水(大于 $18.2\ \text{M}\Omega\cdot\text{cm}$),实验室自制。

9 批琥珀酸钠样品,生产企业、批号信息详见表 1。

表 1 琥珀酸钠样品信息

Tab. 1 Sample information of sodium succinate

生产企业 (production enterprise)	品名 (sample name)	批号 (batch number)
A(国产) (domestic)	琥珀酸钠六水合物 (sodium succinate, hexahydrate)	230413039Y
		230412037Y
		230411035Y
	无水琥珀酸钠 (anhydrous sodium succinate)	230506051Y
		230505049Y 230505048Y
B(进口) (imported)	琥珀酸钠六水合物(注射级) (sodium succinate hexahydrate, injection grade)	37073A 41808A 41820A

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 仪器参数

KED 模式,功率 1 600 W,气体高纯氩气,停留时间 0.05 s,扫描次数 25 次。内标元素通过三通管在线混合引入等离子体。

2.2 元素杂质考察种类和限度的选择

根据 ICH Q3D^[5] 和《中国药典》“元素杂质通则

(公示稿)(2024 年 4 月)”。根据元素杂质的分类、是否有意添加引入和给药途径,结合琥珀酸钠的生产原料来源和工艺过程,选择注射给药途径(无意引入)需评估的 10 种元素进行评估。采用单组分限度计算法,根据注射给药途径各元素的 PDE,以 $10\ \text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 作为最大日剂量,计算琥珀酸钠中各元素的限度和控制阈值^[4],如注射给药途径 Cd 元素的 PDE 为 $2\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,将元素杂质 PDE 的 30% 定义为控制阈值,按 $10\ \text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 的最大日剂量计算,通用限度为 $0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,控制阈值 $0.06\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,各元素的限度和控制阈值详见表 2。

表 2 琥珀酸钠评估的元素杂质种类、每日允许暴露量和控制限度

Tab. 2 Types, PDE and control limits of evaluated elements

in sodium succinate

评估元素 (evaluated element)	分类 (class)	PDE/ ($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	通用限度 (general limit)/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	控制阈值 (control limit)/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
¹¹¹ Cd	1	2	0.2	0.06
²⁰⁸ Pb	1	5	0.5	0.15
⁷⁵ As	1	15	1.5	0.45
²⁰² Hg	1	3	0.3	0.09
⁵⁹ Co	2A	5	0.5	0.15
⁵¹ V	2A	10	1	0.3
⁵⁹ Ni	2A	20	2	0.6
⁷ Li	3	250	25	7.5
¹²² Sb	3	90	9	2.7
⁶⁵ Cu	3	300	30	9

2.3 溶液的配制

2.3.1 Au 稳定剂溶液 精密量取 Au 单元素标准溶液 1.0 mL,置 100 mL 量瓶中,用 2% 硝酸稀释制每 1 mL 含 $10\ \mu\text{g}$ 的溶液。

2.3.2 内标溶液 精密量取 Ge、In、Bi 单元素标准溶液各 1.0 mL,置 100 mL 量瓶中,加 2% 硝酸稀释定容至刻度,摇匀;精密量取上述溶液 0.4 mL,置 200 mL 量瓶中,加 2% 硝酸稀释制成每 1 mL 中含 Ge、In、Bi 20 ng 的内标溶液。

2.3.3 供试品溶液 取本品约 0.05 g,精密称定,置 10 mL 量瓶中,加 Au 稳定剂溶液 1.0 mL,用 2% 硝酸溶解定容至刻度,摇匀,过滤,即得。

2.3.4 空白溶液 精密量取 Au 稳定剂溶液 1.0 mL,置 10 mL 量瓶中,用 2% 硝酸定容至刻度,摇匀,过滤,即得。

2.3.5 混合标准品溶液 精密量取 Cd、Pb、As、Co、V、Ni、Li、Sb 和 Cu 单元素标准溶液适量,加 2% 硝酸溶液稀释得到 Cd、Pb、As、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu 质量浓度分别为 10、25、75、25、50、100、1 250、450、1 500 ng·mL⁻¹

的混合标准品储备液。精密量取混合标准品储备液 1.0、1.5、3.0、5.0、6.0、8.0、10.0 mL,分别置于 50 mL 量瓶中,加 2% 硝酸稀释制成混合系列标准品溶液,各元素质量浓度见表 3。

表 3 标准曲线溶液浓度

Tab. 3 Concentration of linear solution

元素 (element)	控制阈值 (control limit)/(μg·g ⁻¹)	含量(content)/(ng·mL ⁻¹)						
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
¹¹¹ Cd	0.06	0.2	0.3	0.6	1	1.2	1.6	2
²⁰⁸ Pb	0.15	0.5	0.75	1.5	2.5	3	4	5
⁷⁵ As	0.45	1.5	2.25	4.5	7.5	9	12	15
⁵⁹ Co	0.15	0.5	0.75	1.5	2.5	3	4	5
⁵¹ V	0.3	1	1.5	3	5	6	8	10
⁵⁹ Ni	0.6	2	3	6	10	12	16	20
⁷ Li	7.5	25	37.5	75	125	150	200	250
¹²² Sb	2.7	9	13.5	27	45	54	72	90
⁶⁵ Cu	9	30	45	90	150	180	240	300

2.3.6 Hg 系列标准品溶液 精密量取 Hg 单元素标准溶液 0.3 mL,置 100 mL 量瓶中,加 2% 硝酸稀释定容至刻度,摇匀;精密量取 1.0 mL,置 100 mL 量瓶中,加 2% 硝酸稀释定容至刻度,摇匀,得 Hg 标准品储备液。精密量取 Hg 标准品储备液 0.5、0.75、1.5、2.5、3.5、4.5、6.0 mL,分别置 50 mL 量瓶中,各加入 Au 稳定剂溶液 5.0 mL,用 2% 硝酸稀释制成含 Hg 为 0.3、0.45、0.9、1.5、2.1、2.7、3.6 ng·mL⁻¹ 的 Hg 系列标准品溶液。

2.4 测定方法

取混合系列标准品溶液、Hg 系列标准品溶液、供试品溶液,伴随内标溶液进行测定,其中 As、Co、V、

Ni、Li 和 Cu 以 Ge 为内标,Cd 和 Sb 以 In 为内标,Hg 和 Pb 以 Bi 为内标。按照“2.1”项的条件测定,按内标校正的标准曲线法计算供试品中各元素的含量。

2.5 方法学验证

2.5.1 线性关系考察

取“2.3.5”项的混合系列标准品溶液和“2.3.6”项的 Hg 系列标准品溶液,分别按“2.1”项的条件测定,以各元素质量浓度(X)为横坐标,以目标元素响应值与内标元素响应值的比值(Y)为纵坐标,绘制标准曲线,得到各元素的线性回归方程,相关系数 r 在 0.993 6~1.000 0,表明各元素线性良好,结果详见表 4。

表 4 各元素回归方程、线性范围、精密度、检测限与定量限结果

Tab. 4 The regression equation, linear equations, precision test, LODs and LOQs for each element

元素 (element)	回归方程 (regression equation)	线性范围 (linear range)/(ng·mL ⁻¹)	r	精密度试验 (precision test) RSD/(% (n=6))		LOD/(ng·g ⁻¹)	LOQ/(ng·g ⁻¹)
¹¹¹ Cd	Y=0.008 2X+0.000 1	0.2~2	0.999 8	0.90	0.267 4	0.810 3	
²⁰⁸ Pb	Y=0.035 2X+0.007 6	0.5~5	0.996 4	1.0	19.22	58.24	
⁷⁵ As	Y=0.113 1X+0.003 2	1.5~15	1.000	0.7	8.859	26.84	
²⁰² Hg	Y=0.005 2X-0.000 1	0.3~3.6	0.993 6	5.1	16.63	50.39	
⁵⁹ Co	Y=1.996 4X+0.022 2	0.5~5	1.000	0.7	0.118 2	0.358 1	
⁵¹ V	Y=0.619 5X-0.000 6	1~10	0.999 9	0.6	0.278 8	0.844 9	
⁵⁹ Ni	Y=1.158 8X+0.067 9	2~20	0.999 9	0.7	1.481	4.487	
⁷ Li	Y=0.014 1X+0.003 5	25~250	0.999 9	0.6	6.912	20.95	
¹²² Sb	Y=0.013 8X-0.002 5	9~90	1.000	0.4	0.345 5	1.047	
⁶⁵ Cu	Y=0.776 6X-0.907 5	30~300	0.999 9	0.6	9.255	28.05	

2.5.2 检测限与定量限

测定 15 份空白样品溶液, 计算响应值的标准偏差 (SD), 以 “3.3 SD/S (曲线斜率)” 为检测限, 以 “10 SD/S (曲线斜率)” 为定量限, 结果见表 4。

2.5.3 精密度

取 “2.3.5” 项下的混合标准品溶液 (含 Cd, Pb, As, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu 浓度分别为 1、2.5、7.5、2.5、5、10、125、45、150 ng · mL⁻¹) 和 “2.3.6” 项下的 Hg 标准品溶液 (含 Hg 1.5 ng · mL⁻¹), 按 “2.1” 项下条件, 连续

测定 6 次, 计算各元素浓度的 RSD, 均不超过 5.1%, 表明方法精密度良好, 结果见表 4。

2.5.4 重复性

取琥珀酸钠样品 (批号 41820A) 0.05 g (6 份), 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 分别精密加入 “2.3.5” 项下的混合标准品储备液 1 mL, 加入 “2.3.6” 项下的 Hg 标准品储备液 0.5 mL 和 Au 稳定剂溶液 1 mL, 用 2% 硝酸稀释定容至刻度, 摇匀, 过滤, 测量各元素浓度并计算回收率和 RSD, 结果见表 5。

表 5 琥珀酸钠中各元素重复性结果

Tab. 5 The test results of repeatability test

元素 (element)	回收率 (recovery) /%						回收率平均值 (average recovery) /%	RSD/%
	1	2	3	4	5	6		
¹¹¹ Cd	86.8	89.4	89.2	89.4	88.3	87.7	88.5	1.9
²⁰⁸ Pb	104.3	98.8	98.3	94.1	99.87	112.6	101.3	6.3
⁷⁵ As	111.0	110.8	111.8	109.1	110.2	110.8	110.6	0.80
²⁰² Hg	123.9	111.0	125.0	131.0	113.1	130.9	122.5	7.0
⁵⁹ Co	100.9	101.1	102.6	101.1	101.1	100.5	101.3	0.70
⁵¹ V	129.0	127.7	130.2	127.5	130.2	127.9	128.7	0.90
⁵⁹ Ni	85.5	85.5	86.5	84.6	86.1	85.4	85.6	0.80
⁷ Li	123.4	124.3	127.9	124.8	126.2	125.9	125.4	1.3
¹²² Sb	108.6	110.2	109.1	109.4	108.5	107.3	108.8	0.90
⁶⁵ Cu	81.3	81.4	82.7	80.8	81.8	81.4	81.6	0.80

2.5.5 中间精密度

在不同时间 (d), 测定 “2.5.4” 项下的 6 份加标

溶液, 计算各元素测定结果的 RSD, 各元素的 RSD 均不超过 19.0% (小于 25%), 结果见表 6。

表 6 琥珀酸钠中各元素中间精密度含量结果 (n=12)

Tab. 6 The test results of intermediate precision test

编号 (No.)	含量 (content) / (ng · mL ⁻¹)									
	¹¹¹ Cd	²⁰⁸ Pb	⁷⁵ As	²⁰² Hg	⁵⁹ Co	⁵¹ V	⁵⁹ Ni	⁷ Li	¹²² Sb	⁶⁵ Cu
1	0.868 1	2.608	8.325	1.859	2.524	6.451	8.550	154.2	48.89	122.0
2	0.893 8	2.470	8.309	1.665	2.528	6.387	8.552	155.4	49.59	122.2
3	0.891 5	2.458	8.384	1.875	2.566	6.502	8.649	159.9	49.11	124.1
4	0.893 9	2.352	8.182	1.965	2.529	6.378	8.462	156.1	49.22	121.2
5	0.883 1	2.497	8.266	1.697	2.527	6.512	8.614	157.8	48.81	122.8
6	0.876 9	2.815	8.309	1.964	2.514	6.397	8.539	157.4	48.27	122.1
7	0.896 0	1.990	8.206	1.210	2.529	6.221	8.950	162.9	48.41	123.8
8	0.907 6	2.018	8.232	1.234	2.544	6.291	8.995	164.2	48.59	123.8
9	0.893 2	2.063	8.263	1.260	2.564	6.410	8.992	166.0	47.84	124.7
10	0.880 1	2.002	8.137	1.468	2.508	6.152	8.824	162.0	47.52	122.4
11	0.871 1	2.072	8.031	1.540	2.485	6.064	8.712	158.5	47.05	120.7
12	0.891 9	1.999	8.142	1.214	2.503	6.196	8.843	159.5	47.56	121.8
平均值 (average) / (ng · mL ⁻¹)	0.887 3	2.279	8.232	1.579	2.527	6.330	8.724	159.5	48.41	122.6
RSD/%	1.3	12.6	1.2	19.0	0.93	2.3	2.2	2.3	1.6	1.0

2.5.6 回收率 取琥珀酸钠样品(批号 41820A) 0.05 g, 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 共 9 份, 平均分为 3 组, 每组分别加入“2.3.5”项下的混合标准品储备液 0.5、1.0、1.5 mL, 再分别加入“2.3.6”项下的 Hg 标准品储

备液 0.25、0.5、0.75 mL 和 Au 稳定剂溶液各 1 mL, 用 2% 硝酸稀释至刻度, 摇匀, 过滤, 得到限度水平的 150%、100% 和 50% 的各元素加标溶液 ($n=3$)。按“2.4”项下的方法测定并计算各元素回收率, 结果见表 7。

表 7 琥珀酸钠中各元素准确度回收率结果 ($n=9$)

Tab. 7 The test results of recovery test

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)		
¹¹¹ Cd	91.4	89.9	91.5	90.9	1.4
²⁰⁸ Pb	84.9	81.0	81.3	82.4	6.2
⁷⁵ As	111.6	109.8	109.5	110.3	1.2
²⁰² Hg	93.5	82.3	87.9	87.9	7.8
⁵⁹ Co	103.1	101.8	102.0	102.3	1.1
⁵¹ V	128.5	126.2	125.6	126.7	1.5
⁵⁹ Ni	91.0	89.8	89.7	90.2	1.0
⁷ Li	131.2	131.5	130.1	130.9	1.5
¹²² Sb	109.0	107.3	107.8	108.0	0.92
⁶⁵ Cu	84.3	82.7	82.9	83.3	1.2

2.6 琥珀酸钠样品元素杂质测定及数据分析

对收集到的 9 批琥珀酸钠样品按照“2.3.3”项下的方法制备供试品溶液(每批制备 2 份), 进行元素杂质测定。本实验收集 2 家企业样品, 检出 Hg、

Co、V、Ni、Li、Sb、Cu 元素, 但所检出的元素均远小于 ICH 推荐控制浓度(30% 控制阈值)。经评估, 该品种的元素杂质风险基本可控, 为制剂企业在选择辅料方面提供依据, 结果见表 8。

表 8 琥珀酸钠样品测定结果

Tab. 8 The test results of samples

生产企业 (manufacture)	批号 (lot No.)	含量 (content) / (ng · g ⁻¹)									
		¹¹¹ Cd	²⁰⁸ Pb	⁷⁵ As	²⁰² Hg	⁵⁹ Co	⁵¹ V	⁵⁹ Ni	⁷ Li	¹²² Sb	⁶⁵ Cu
A	230413039Y	-	-	-	-	25.93	5.74	81.99	-	72.96	164.1
	230412037Y	-	-	-	66.27	5.066	5.768	57.37	-	63.04	166.4
	230411035Y	-	-	-	< LOQ	8.21	5.738	46.55	-	74.79	158.8
	230506051Y	-	-	-	< LOQ	35.88	7.58	57.39	< LOQ	73.04	403.8
	230505049Y	-	-	-	-	13.67	7.917	27.37	-	76.15	226
	230505048Y	-	-	-	< LOQ	14.05	6.643	20.35	-	65.65	227.7
B	37073A	-	-	-	< LOQ	-	5.965	< LOQ	-	63.6	144.8
	41808A	-	-	-	-	-	5.905	-	-	65.74	147.5
	41820A	-	-	-	-	-	5.584	-	-	64.5	150.1

注 (note): “-”: 低于检测限 (lower than limits of detection); “< LOQ”: 低于定量限 (lower than limits of quantification)

3 讨论

3.1 前处理方法的选择

样品中元素杂质前处理方法一般包括直接测定、直接溶解和间接溶解(消解法)^[15]。直接测定一般适用于液体样品。直接溶解法适用于溶解于水的样品, 如无机盐类。间接溶解法适用于不能直接溶解于水

或有机溶剂的样品, 常用微波消解法, 样品在强酸、高温高压环境下进行消解, 应注意对化学性质不稳定的元素(如 Hg)的保护。琥珀酸钠水溶性较好, 本实验选择直接溶解并稀释的方法制备供试品溶液。同时, 为了减少目标元素 Hg 的损失, 在制备供试品溶液和标准曲线溶液时均加入 Au 单元素标准品溶液作为

稳定剂,形成金汞齐,以降低记忆效应,并提高 Hg 元素的稳定性和检测的准确性^[16-18]。

3.2 样品浓度的选择

ICP-MS 实验易受样品基体效应的干扰,样品量在 10~100 mg 时可以最大程度减少碳含量引起的干扰。为了降低琥珀酸钠样品本身的干扰,本实验分别考察了 500、50 和 20 mg 琥珀酸钠样品对测定结果的影响,结果表明当样品量为 500 mg 时,内标元素的响应值明显被抑制,仅为空白溶液内标响应值的 20%。当样品量为 50 mg 和 20 mg 时,琥珀酸钠对内标元素的抑制效果明显低于 500 mg 琥珀酸钠,但当样品量为 20 mg 时,标准曲线受仪器背景干扰的影响较大,线性较差。样品量为 50 mg 时,内标元素响应良好,标准曲线不受空白溶液的影响,线性相关系数良好。综上,最终选用 50 mg 琥珀酸钠进行实验。

3.3 仪器驻留时间的选择

仪器参数的驻留时间的长短,可影响一段时间内到达检测器的粒子的数量,进而影响检测器的相对误差。当 ICP-MS 仪器参数的驻留时间为 0.01 s 时,空白溶液中 Pb 元素响应值较高,且 Pb 元素标准曲线低浓度点响应值不稳定,标准曲线相关系数 $r < 0.9$ 。当驻留时间为 0.05 s 时,可提高 ICP-MS 仪器测量精度并确保 Pb 元素在低浓度有稳定的响应,标准曲线呈良好的线性关系。

3.4 内标物的选择

琥珀酸钠基体效应较大,会影响内标物的响应,本实验比较了 2 组内标,分别为 Rh 和 Re, Ge、In 和 Bi。2 组混合内标均受琥珀酸钠基体效应的影响,响应值有不同程度的降低,但质量数接近的元素受基体效应的影响接近,选择质量数相近的元素做内标可以有效地进行校正^[19]。因此,选择 Ge 作为 As、Co、V、Ni、Li 和 Cu 的内标,In 作为 Cd 和 Sb 的内标,Bi 作为 Hg 和 Pb 的内标,很好地对各元素进行了校正,并降低了基体效应对测定元素响应值的干扰。

4 小结

本研究建立的测定琥珀酸钠中 10 种元素杂质含量的 ICP-MS 法,经方法学验证,具有前处理简便,目标元素损失小,方法准确,灵敏度高等优点,适用于药用辅料琥珀酸钠中元素杂质的检测,为琥珀酸钠元素杂质的质量控制和风险评估提供了有效手段。

参考文献

- [1] 陈蕾,张阳洋,郑爱萍,等.我国药用辅料产业高质量发展的思考[J].中国药事,2021,35(9):972
CHEN L, ZHANG YY, ZHENG AP, *et al.* Thoughts on the high quality development of pharmaceutical excipients industry in China [J]. *Chin Pharm Aff*, 2021, 35(9): 972
- [2] 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 process 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
- [3] 朱俐,赵瑜,姚尚辰,等.药物中元素杂质检测技术研究最新进展[J].分析测试学报,2020,39(4):547
ZHU L, ZHAO Y, YAO SC, *et al.* Research progress on detection techniques for elemental impurities in drugs [J]. *J Instrum Anal*, 2020, 39(4): 547
- [4] 孙佳敏,杨美玲,杜颖,等.药品质量标准中杂质的限度确定方式探讨[J].中国新药杂志,2023,32(21):2129
SUN JM, YANG ML, DU Y, *et al.* Discussion on the determination of impurity limits in drug specification [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32(21): 2129
- [5] ICH Q3D. Guideline For Elemental Impurities [S]. 2022
- [6] 李智明,卢日刚,邓鸣,等.电感耦合等离子体质谱法检测药品中重金属及其他元素的研究进展[J].理化检验-化学分册,2022,58(12):1477
LI ZM, LU RG, DENG M, *et al.* Research process of determination of heavy metal and other elements in drugs by ICP-MS [J]. *Phys Test Chem Anal Part B: Chem Anal*, 2022, 58(12): 1477
- [7] USP 43-NF 38 [S]. 2023: 935
- [8] 张芸,王亚敏.基于 ICH Q3D (R2) 解读药品元素杂质研究的基本考虑[J].中国新药杂志,2023,32(17):1719
ZHANG Y, WANG YM. General considerations for the evaluation of elemental impurities in drug products based on ICH Q3D9 (R2) [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32(17): 1719
- [9] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 236, 305, 524, 620
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020: 236, 305, 524, 620
- [10] da Silva, CS, Pinheiro, FC, do Amaral, CDB, *et al.* Determination of As, Cd, Hg and Pb in continuous use drugs and excipients by plasma-based techniques in compliance with the United States Pharmacopeia requirements [J]. *Spectrochim Acta Part B Atom Spectrosc*, 2017, 138: 14
- [11] 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
- [12] 屠哲玮,吴杨,林成祥.盐酸伐昔洛韦中元素杂质钡电感耦合等离子体发射光谱法的含量测定[J].抗感染药学,2021,18(9):1249

- TU ZW, WU Y, LIN CX. Determination of palladium in valaciclovir hydrochloride by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry [J]. *Anti Infect Pharm*, 2021, 18(9): 1249
- [13] 张璐. ICP-OES 法测定甘油磷酸钠注射液中的钠和磷的含量 [J]. *中国药品标准*, 2023, 24(2): 149
- ZHANG L. The content of sodium and phosphorus in sodium glycerophosphate injection was determined by ICP-MS [J]. *Drug Stand China*, 2023, 24(2): 149
- [14] 齐艳菲, 贾菲菲, 王颖, 等. 盐酸氨溴索注射液玻璃安瓿包装中 20 种元素迁移量的测定与风险评估 [J]. *中南药学*, 2024, 22(1): 194
- QI YF, JIA FF, WANG Y, *et al.* Migration determination and risk assessment of 20 elements in ambroxol hydrochloride injection in glass ampoule packaging [J]. *Cent South Pharm*, 2024, 22(1): 194
- [15] 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
- [16] 郭雅娟, 王彩媚, 胡淑君, 等. ICP-MS 法检测甘露醇中元素杂质的残留量 [J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(5): 804
- GUO YJ, WANG CM, HU SJ, *et al.* Determination of elemental impurities in mannitol by ICP-MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(5): 804
- [17] 张军红. 消除 ICP-MS 测定汞的记忆效应 [J]. *济源职业技术学院学报*, 2015, 14(2): 23
- ZHANG JH. Eliminating the memory effect of determining mercury by ICP-MS [J]. *J Jiyuan Vocat Tech Coll*, 2015, 14(2): 23
- [18] 李耀磊, 金红宇, 韩笑. 电感耦合等离子体质谱测定法中汞元素记忆效应与稳定性研究 [J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(1): 53
- LI YL, JIN HY, HAN X. Determination of the memory effect and stability of mercury by ICP-MS [J]. *Chin Pharm J*, 2019, 54(1): 53
- [19] 王玉, 郑淑凤, 贾艾玲, 等. ICP-MS 法检测富马酸亚铁中 7 种元素杂质 [J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(8): 1423
- WANG Y, ZHENG SF, JIA AL, *et al.* ICP-MS determination of 7 kinds of elemental impurities in ferrous fumarate [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(8): 1423

(本文于 2024 年 7 月 11 日收到)