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

李 忠[1]，吴 杨[2]，聂金菊[1]，许 奇[2]，黄逸文[2]*

（1. 烟台药物研究所，烟台市纳米药物与高端制剂重点实验室，山东烟台 264000；2. 苏州市药品检验检测研究中心，江苏苏州 215000）

摘要：建立了基体匹配 - 电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法测定钆喷酸葡胺（**1**）中的 24 种元素杂质，即镉（Cd）、铅（Pb）、砷（As）、汞（Hg）、钴（Co）、钒（V）、镍（Ni）、铊（Tl）、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）、金（Au）。以氧化钆（Gd_2O_3）为基体制备标准溶液，通过基体匹配法结合在线多元素虚拟内标消除基质效应，通过氦气碰撞模式消除多原子离子干扰。结果显示，24 种元素的线性相关系数均大于 0.99；检测限和定量限均满足人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）Q3D 控制阈值的要求；重复性试验 RSD（n=6）均小于 15%，平均回收率（n=9）均在 80%～120%。建立的方法灵敏度高、准确性好，可有效消除基质效应，可用于 **1** 中 24 种元素杂质的测定与风险评估。

关键词：钆喷酸葡胺；电感耦合等离子体质谱；基体匹配法；虚拟内标；基质效应

中图分类号：R917 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255（2022）09-1311-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.012

Determination of Twenty-four Elemental Impurities in Gadopentetate Dimeglumine by ICP-MS with Matrix-matching Method

LI Zhong[1], WU Yang[2], NIE Jinju[1], XU Qi[2], HUANG Yiwen[2]*

（*1. Yantai Key Lab. of Nanomedicine & Advanced Preparations, Yantai Institute of Materia Medica, Yantai 264000; 2. Suzhou Institute for Drug Control, Suzhou 215000*）

ABSTRACT: An inductively coupled plasma-mass spectroscopy（ICP-MS） method with matrix-matching method was established for the determination of twenty-four element impurities, namely Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr, and Au, in gadopentetate dimeglumine（**1**）. The standard solution was prepared with gadolinium oxide（Gd_2O_3） as the matrix. The matrix effect was eliminated by the matrix matching method combined with the online multi-element virtual internal standard, and the polyatomic ion interferences were eliminated by the helium collision mode. The results showed that the linear correlation coefficients of twenty-four elements were all more than 0.99. The detection and quantification limits were all met the requirements of the ICH Q3D control threshold. The RSDs（n=6） of the repeatability tests were all less than 15%, and the average recoveries（n=9） were all in the range of 80% – 120%. The established method has high sensitivity and good accuracy, which can effectively eliminate the matrix effect and be used for the determination and risk assessment of twenty-four elemental impurities in **1**.

Key Words: gadopentetate dimeglumine; ICP-MS; matrix-matching method; virtual internal standard; matrix effect

钆类造影剂是目前临床使用最广泛的用于磁共振成像（MRI）的静脉注射药物，包括钆喷酸葡胺（gadopentetate dimeglumine，**1**）、钆贝葡胺、钆双胺、钆布醇、钆特酸葡甲胺等。其中，**1** 最早由德国拜耳公司开发上市，具有稳定性高、毒性低和自旋数高等特点，可显著增强中枢神经系统等部位的造影效果[1]。

元素杂质不仅影响人体正常代谢和生理功能，还可能对药品的稳定性等产生不利影响。近年来《化

收稿日期：2022-03-10

作者简介：李 忠（1985—），男，博士，工程师，从事药品合成工艺与质量研究。

通信作者：黄逸文（1992—），男，主管药师，从事药品合成工艺与质量研究。

E-mail：cpuhyw2010@163.com

学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等指导原则均强调了药品上市许可人应开展元素杂质研究及风险评估[2]。人用药品技术要求国际协调会（ICH）Q3D 元素杂质指导原则建议在风险评估中考虑 24 种元素杂质[3]。**1** 在生产工艺中可由起始物料氧化钆（Gd_2O_3）、生产设备、管道、制药用水等多个途径引入元素杂质，但目前仅有文献报道钆类造影剂的含量以及其中元素钆（Gd）的测定方法[4—7]，尚未见 **1** 及其他钆类造影剂中元素杂质的相关研究报道。

与重金属检查法相比，电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法分析速度快、检出限低，可同时测定多种元素，已广泛用于药品中元素杂质的测定[8—14]。**1** 为 Gd 和二乙烯三胺五乙酸（DTPA）的螯合物，分子式为 $C_{28}H_{54}GdN_5O_{20}$，含有 16.8％的 Gd 元素，存在较强的基质效应，直接采用标准曲线法测定时，即使采用内标进行校正，依旧会对部分元素产生正干扰或负干扰[9—11]。基体稀释法在一定程度上可减小基质效应的影响，但不同的元素可能需要不同的稀释倍数，且会降低方法灵敏度[15]；标准加入法可有效消除基质效应，但在测定每个样品时均需要重新建立标准曲线，在对大批样品进行测定时，工作量大、可操作性差[12—13]；也有文献采用基质补偿法，用供试品溶液预先冲洗系统至目标元素和内标元素响应值基本稳定，再取对照品和供试品溶液进样，其中前 30 针样品为基质饱和过程，耗时较长，且测试过程中需严格控制中间冲洗过程，否则会使系统饱和的基质浓度降低，操作过程烦琐[14]。在标准加入法原理的基础上，通过在标准曲线溶液中加入合适的基体元素，使标准溶液与样品溶液的基体相匹配的基体匹配法既可保留标准加入法的优点，又可避免反复配制标准曲线溶液，减少了工作量，是目前消除基质效应的有效手段，已用于环境化工领域中元素的测定[15—17]。但相关文献报道较少，在药品领域元素测定中的应用更是鲜见报道。

本研究选用 Gd_2O_3 作基体，采用基体匹配法结合在线多元素虚拟内标（VIS）校正，建立了 ICP-MS 法测定 **1** 中的 24 种元素杂质，即镉（Cd）、铅（Pb）、砷（As）、汞（Hg）、钴（Co）、钒（V）、镍（Ni）、铊（Tl）、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）、金（Au），以期为 **1** 中元素杂质的质量控制与风险评估提供借鉴。

1　仪器与试药

7900 型电感耦合等离子体质谱仪（美国 Agilent 公司）；XSE205DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

Gd_2O_3 标准品（美国 Sigma-Aldrich 公司，含量 99.99％，批号 C10929403）；Cd（批号 217041-5）、Pb（批号 221008-4）、As（批号 221019-2）、Hg（批号 21B013-7）、Co（批号 217026-2）、V（批号 21B040-2）、Ni（批号 21C026-2）、Tl（批号 217002）、Pd（批号 20A013）、Ir（批号 215051）、Os（批号 21D70492）、Rh（批号 21C030）、Ru（批号 217047）、Se（批号 21B021-3）、Ag（批号 208009-1）、Pt（批号 218034）、Li（批号 21C009-1）、Sb（批号 221015）、Ba（批号 214009-3）、Mo（批号 208015-1）、Cu（批号 208023-7）、Sn（批号 221018-1）、Cr（批号 221011）、钪（Sc，批号 207033）、铟（In，批号 21C020）、铽（Tb，批号 212012）、铋（Bi，批号 221001-1）单元素标准溶液均购于国家有色金属及电子材料分析测试中心，质量浓度均为 1 000 μg/ml；Au 单元素标准溶液（德国 Merck 公司，质量浓度为 1 000 μg/ml，批号 HC99095621）；**1** 样品（国内企业 A，**1** 含量分别为 99.4％、100.2％、99.7％，批号 T900300、T900301、T900302）；硝酸和盐酸均为优级纯，水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　ICP-MS 条件

载气和辅助气 高纯氩气，流量 1 L/min；等离子气体流量 15 L/min；射频功率 1 550 W；雾化室温度 2 ℃；蠕动泵转速 0.1 r/s；氦气（He）碰撞模式，流量为 4.2 ml/min；采样深度 8.0 mm；采集模式 质谱图，峰形为 3 个点，重复读取 3 次；扫描重复次数 100；积分时间 As 1 s，Hg 2 s，其他 0.3 s。

2.2　溶液配制

基体贮备液：精密称取 Gd_2O_3 标准品 388 mg，置 200 ml 塑料量瓶中，加入 2％硝酸溶解并定容，摇匀，得 Gd 元素质量浓度为 1.68 mg/ml 的基体贮

备液。

内标溶液：分别精密量取 Sc、In、Tb 和 Bi 标准溶液各 1 ml，置同一 200 ml 塑料量瓶中，加入 2% 硝酸定容，摇匀，得内标贮备液；精密量取内标贮备液各 1 ml，置 200 ml 塑料量瓶中，加入 2%硝酸定容，摇匀，得质量浓度均为 25 ng/ml 的混合内标溶液。

混合标准贮备液：精密量取 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Tl、Au、Pd、Ir、Os、Rh、Ru、Se、Ag、Pt、Li、Sb、Ba、Mo、Cu、Sn、Cr 标准溶液适量，加入 2%硝酸稀释制成质量浓度分别为 4、10、30、6、10、20、40、16、200、20、20、20、20、20、160、20、20、500、180、1 400、3 000、600、1 200、2 200 ng/ml 的混合标准贮备液。

Au 标准贮备液：精密量取 Au 标准溶液适量，加入 3%盐酸（含 1%硝酸）稀释制成质量浓度为 200 ng/ml 的 Au 标准贮备液。

系统 1 标准曲线溶液：精密量取混合标准贮备液 0.5、1、2、3、4 ml，分别置 20 ml 塑料量瓶中，精密加入基体贮备液 4 ml，用 2%硝酸定容，摇匀，制得系统 1 标准曲线溶液。

系统 1 空白溶液：精密量取基体贮备液 4 ml，置 20 ml 塑料量瓶中，用 2%硝酸定容，摇匀，作为系统 1 空白溶液。

系统 2 标准曲线溶液：精密量取 Au 标准贮备液 0.5、1、2、3、4 ml，分别置 20 ml 塑料量瓶中，精密加入基体贮备液 4 ml，用 3%盐酸（含 1%硝酸）定容，摇匀，制得系统 2 标准曲线溶液。

系统 2 空白溶液：精密量取基体贮备液 4 ml，置 20 ml 塑料量瓶中，用 3%盐酸（含 1%硝酸）定容，摇匀，作为系统 2 空白溶液。

系统 1 供试品溶液：精密称取 **1** 100 mg，置 50 ml 塑料量瓶中，加入 2%硝酸溶解并定容，混匀，得质量浓度为 2 mg/ml 的系统 1 供试品溶液。

系统 2 供试品溶液：精密称取 **1** 100 mg，置 50 ml 塑料量瓶中，加入 3%盐酸（含 1%硝酸）溶液溶解并定容，混匀，得质量浓度为 2 mg/ml 的系统 2 供试品溶液。

2.3 元素的测定与计算

内标元素既可校正 ICP-MS 分析过程中的信号漂移，提高方法精密度，还可在一定程度上改善基质效应。内标元素的选择应和待测元素的质量数和第一电离能接近。由于待测元素较多，内标需要分布在待测元素的整个质量范围上，因此选择涵盖低、中、高质量数范围的多个内标元素。相比待测元素选择其中加入的质量数、电离能最接近的实测内标进行校正，仪器基于所有实测内标自动拟合的虚拟内标（virtual internal standard，VIS）法可进一步提高定量准确性[18]。而相比手动加入内标的方式，通过 T 型三通管在线引入内标的方式更为方便，因此最终采用以 ^{111}Cd、^{208}Pb、^{75}As、^{202}Hg、^{59}Co、^{51}V、^{60}Ni、^{205}Tl、^{197}Au、^{106}Pd、^{193}Ir、^{189}Os、^{103}Rh、^{101}Ru、^{82}Se、^{109}Ag、^{195}Pt、^{7}Li、^{121}Sb、^{135}Ba、^{97}Mo、^{65}Cu、^{117}Sn、^{53}Cr 为测定同位素，以 ^{45}Sc、^{115}In、^{159}Tb 和 ^{209}Bi 为内标同位素的多元素在线 VIS 法校正待测元素。

仪器的内标进样管在测定过程中始终插入内标溶液中，按浓度递增顺序依次将仪器的样品管插入空白溶液及各个质量浓度的标准曲线溶液中，采用 VIS 进行在线内标校正，以响应值（待测元素响应值与内标响应值的比值）为纵坐标、质量浓度为横坐标绘制标准曲线。将样品管插入供试品溶液中测定，从标准曲线上计算相应的质量浓度 /ng·ml^{-1}，继而计算各元素杂质的含量 /μg·g^{-1}。其中系统 1 用于除 Au 外的 23 种元素的测定，系统 2 用于 Au 的测定。

2.4 拟定限度

1 的每日最大剂量（MDD）为 9.38 g，根据 ICH Q3D 规定的 24 种元素在注射给药途径时的每日允许暴露量（PDE）[3]，以药品日摄入量为 10 g 计算 **1** 中目标元素允许限度值。根据各元素杂质的限度值和供试品浓度，得到各元素限度浓度（*J*），具体见表 1。

2.5 线性试验

分别取“**2.2**”项下的系统 1 和系统 2 空白溶液以及标准曲线溶液，按“**2.1**”项下条件进样测定，

并按“**2.3**”项下的测定法以待测元素与内标响应的比值（*y*）为纵坐标、质量浓度（*c*）为横坐标绘制标准曲线。结果见表1，可见所有元素相关系数均大于0.99，线性关系良好，截距均在响应值*J*的10%以内。

2.6 检测限与定量限

取“**2.2**”项下系统1和系统2的空白溶液，按“**2.1**”项下条件连续测定11次，分别以空白溶液响应值的3和10倍标准差所对应的质量浓度值作为检测限浓度和定量限浓度，并根据供试品浓度计算方法检测限（LOD/μg·g^{-1}）和定量限（LOQ/μg·g^{-1}）。结果见表1，除了Se元素的定量限低于限度值的20%，其他元素定量限均低于限度值的10%，均满足ICH Q3D中将元素PDE值的30%作为控制阈值的要求[3]。

2.7 基质效应

精密称取**1** 40 mg，分别置6个20 ml塑料量瓶中，分别精密加入“**2.2**”项下混合标准贮备液0、0.5、1、2、3、4 ml，用2%硝酸溶解并定容，摇匀，作为标准加入法的标准曲线溶液（系统1）；同法制备系统2的标准曲线溶液［除加入混合标准贮备液改为加入Au标准贮备液和溶剂改为3%盐酸（含1%硝酸）外，其余步骤同上］。

精密量取“**2.2**”项下混合标准贮备液0、0.5、1、2、3、4 ml，分别置20 ml塑料量瓶中，用2%硝酸定容，摇匀，作为不加基体的标准溶液法的标准曲线溶液（系统1）；同法制备系统2的标准曲线溶液［除加入混合标准贮备液改为加入Au标准贮备液和溶剂改为3%盐酸（含1%硝酸）外，其余步骤同上］。

分别用标准加入法和不加基体的标准溶液法的标准曲线溶液，结合VIS校正，绘制标准曲线，计算回归方程。通过比较斜率（*k*）可以判断样品是否存在基质效应[15]：如果*k*值无明显差别（90%～110%），表明不存在明显的基质效应；*k*值差别大，则基质效应明显。

结果见表2，部分元素标准加入法的*k*值大于

表1　不同元素的限度浓度、线性方程、线性相关系数、LOD和LOQ

Tab.1　Limit Concentrations, Linear Equations, Linear Correlation Coefficients, LODs and LOQs of Different Elements

元素	回归方程	*r*	LOD/μg·g^{-1}	LOQ/μg·g^{-1}	限度值/μg·g^{-1}	*J*/ng·ml^{-1}
Cd	*y*=0.050 9*c*+0.000 02	0.998 0	0.000 4	0.001 2	0.2	0.4
Pb	*y*=0.185 0*c*+0.038 6	0.999 3	0.004 1	0.013 6	0.5	1.0
As	*y*=0.033 3*c*+0.005 3	0.998 7	0.026 6	0.088 5	1.5	3.0
Hg	*y*=0.042 5*c* − 0.000 2	0.999 4	0.001 4	0.004 7	0.3	0.6
Co	*y*=0.791 3*c*+0.001 4	0.999 1	0.000 9	0.002 9	0.5	1.0
V	*y*=0.534 9*c*+0.029 4	0.999 0	0.015 1	0.050 3	1.0	2.0
Ni	*y*=0.204 1*c*+0.003 0	0.998 7	0.008 0	0.026 5	2.0	4.0
Tl	*y*=0.260 3*c*+0.000 008	0.999 5	0.000 3	0.001 0	0.8	1.6
Au	*y* =0.139 6*c*+0.072 3	0.999 4	0.008 1	0.027 1	10	20.0
Pd	*y*=0.195 2*c*+0.000 02	0.998 2	0.000 3	0.001 2	1.0	2.0
Ir	*y*=0.231 4*c*+0.000 8	0.999 7	0.001 9	0.006 5	1.0	2.0
Os	*y*=0.056 5*c*+0.000 7	0.999 5	0.002 0	0.006 7	1.0	2.0
Rh	*y*=0.813 2*c*+0.000 1	0.998 4	0.000 3	0.001 0	1.0	2.0
Ru	*y*=0.146 2*c*+0.000 000 1	0.998 0	0.000 01	0.000 02	1.0	2.0
Se	*y*=0.000 716 03*c*+0.002 3	0.992 9	0.334 9	1.116 3	8.0	16.0
Ag	*y*=0.314 0*c* − 0.002 0	0.998 0	0.005 2	0.017 2	1.0	2.0
Pt	*y*=0.086 4*c*+0.001 1	0.999 7	0.002 0	0.006 8	1.0	2.0
Li	*y*=0.006 7*c*+0.001 3	0.999 8	0.061 4	0.204 7	25.0	50.0
Sb	*y*=0.079 7*c*+0.000 7	0.999 0	0.002 0	0.006 6	9.0	18.0
Ba	*y*=0.008 5*c*+0.000 3	0.999 5	0.062 1	0.207 0	70.0	140.0
Mo	*y*=0.084 6*c*+0.001 6	0.999 5	0.008 9	0.029 6	150.0	300.0
Cu	*y*=0.234 6*c*+0.040 8	0.998 4	0.016 6	0.055 2	30.0	60.0
Sn	*y*=0.022 2*c*+0.000 3	0.998 2	0.015 8	0.052 6	60.0	120.0
Cr	*y*=0.076 1*c*+0.004 7	0.999 3	0.036 5	0.121 6	110.0	220.0

标准溶液法，说明样品基质对部分元素存在正干扰，k 值偏小说明对部分元素存在负干扰；而基体匹配法的 k 值和标准加入法无明显差别，表明以 Gd_2O_3 作为基体的基体匹配法可显著校正基质效应。

表 2 基质效应试验的结果

Tab.2 Results of Matrix Effect Test

元素	标准溶液法	标准加入法	基体匹配法	基质干扰类型[1)]
Cd	0.051 9	0.047 3	0.050 9	/
Pb	0.205 2	0.180 5	0.185 0	(–)
As	0.029 2	0.031 2	0.033 3	/
Hg	0.047 1	0.041 8	0.042 5	(–)
Co	0.730 5	0.732 6	0.791 3	/
V	0.479 8	0.549 7	0.534 9	(+)
Ni	0.192 4	0.191 3	0.204 1	/
Tl	0.279 1	0.239 7	0.260 3	(–)
Au	0.163 9	0.139 8	0.139 6	(–)
Pd	0.223 7	0.178 4	0.195 2	(–)
Ir	0.296 0	0.239 4	0.231 4	(–)
Os	0.067 9	0.051 8	0.056 5	(–)
Rh	0.874 9	0.764 2	0.813 2	(–)
Ru	0.155 1	0.136 9	0.146 2	(–)
Se	0.000 6	0.000 7	0.000 7	(+)
Ag	0.335 9	0.298 6	0.314 0	(–)
Pt	0.111 0	0.086 2	0.086 4	(–)
Li	0.008 7	0.006 6	0.006 7	(–)
Sb	0.086 2	0.075 1	0.079 7	(–)
Ba	0.009 3	0.008 2	0.008 5	(–)
Mo	0.074 4	0.084 4	0.084 6	(+)
Cu	0.233 6	0.220 1	0.234 6	/
Sn	0.023 5	0.021 2	0.022 2	/
Cr	0.069 8	0.071 2	0.076 1	/

注：[1)] “/”表示基质无明显干扰；“(–)”表示负干扰；“(+)”表示正干扰。

2.8 重复性试验

精密称定 **1** 样品（批号 T900300）约 0.5 g，置 50 ml 塑料量瓶中，加入 2%硝酸溶解并定容，摇匀，作为 **1** 样品溶液。精密量取上述溶液 2 ml，分别置 6 个 10 ml 塑料量瓶中，再分别精密加入“**2.2**”项下的混合标准贮备液 1 ml，用 2%硝酸定容，摇匀，制成 100%限度浓度的元素杂质加标供试品溶液；同法制备 6 份 100%限度浓度的 Au 加标供试品溶液［除加入混合标准贮备液改为加入 Au 标准贮备液和溶剂改为 3%盐酸（含 1%硝酸）外，其余步骤同上］。按“**2.1**”项下质谱条件进样测定，计算各元素的测量值 RSD。结果显示，所有元素测定值的 RSD（n=6）均小于 15%，说明方法重复性良好。

2.9 准确度试验

取“**2.8**”项下的 **1** 样品溶液 4 ml，共 9 份，分别置 20 ml 塑料量瓶中，再分别精密加入“**2.2**”项下混合标准贮备液 1、2、3 ml，用 2%硝酸定容，摇匀，制成 50%、100%、150% 3 个水平的加样回收率试验溶液，每个水平平行制备 3 份，计算除 Au 外的各元素回收率。

同法制备 50%、100%、150% 3 个水平的 Au 加样回收率试验溶液［除加入混合标准贮备液改为加入 Au 标准贮备液和溶剂改为 3%盐酸（含 1%硝酸）外，其余步骤同上］，每个浓度平行制备 3 份，共 9 份，计算 Au 元素的回收率。

结果显示，Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Tl、Au、Pd、Ir、Os、Rh、Ru、Se、Ag、Pt、Li、Sb、Ba、Mo、Cu、Sn、Cr 的平均回收率（n=9）分别为 102.2 %、98.7 %、95.1 %、96.7 %、95.0 %、89.7 %、85.2 %、98.2 %、105.1 %、104.9 %、103.7 %、97.4 %、102.2 %、102.4 %、103.5 %、96.5 %、103.9 %、99.0 %、103.7 %、104.8 %、91.4 %、100.1 %、103.5 %、94.5 %，均在 80 %～120%；RSD 分别为 4.2%、6.6%、7.0%、5.0%、3.3%、1.7%、2.4%、1.2%、3.7%、2.7%、1.9%、2.4%、3.4%、3.9%、11.4%、4.0%、1.5%、3.1%、2.2%、1.3%、5.2%、2.5%、3.1%、1.9%，均小于 15%。

2.10 稳定性试验

取“**2.2**”项下 100%限度浓度的混合标准溶液和 Au 标准溶液，分别在 0、4、8、12 h，按“**2.1**”项下条件进样测定。结果显示，所有元素响应值的 RSD（n=4）均小于 10%，说明溶液稳定性良好。

2.11 样品测定

取 3 批 **1** 样品（批号 T900300、T900301、T900302），按“**2.2**”项下方法制备系统 1 和系统 2 供试品溶液，按“**2.1**”项下条件进样测定。

结果显示，3 批 **1** 样品中 As、Hg、V、Tl、Rh、Ru、Se、Ag、Li、Sb、Ba、Mo、Cu、Sn 均未检出；Pd 和 Os 均分别低于或等于定量限（分别为 0.001 2、0.006 7 μg/g）；Cd 的残留量分别为

0.002 1、0.001 5、0.001 3 μg/g；Pb 的残留量分别为 0.014 0、0.013 6、0.015 1 μg/g；Co 的残留量分别为 0.002 9、0.003 4、0.006 9 μg/g；Ni 的残留量分别为 0.682 5、0.553 8、0.549 1 μg/g；Au 的残留量分别为 0.126 1、0.109 6、0.111 3 μg/g；Ir 的残留量分别为 0.007 6、0.007 3、0.007 1 μg/g；Pt 的残留量分别为 0.021 4、0.019 4、0.018 9 μg/g；Cr 的残留量分别为 0.491 2、0.532 1、0.399 0 μg/g。以上检出残留量均低于限度值。

3　讨论

24 种元素在不同基质中的稳定性以及受多原子离子干扰的程度均不同。如 Hg 在含 Au 的溶液中更稳定；As 易挥发，在盐酸中因挥发性被抑制而更稳定，但易受到多原子离子 ArCl 的强烈干扰，因此不宜以盐酸为稀释剂；Cr 易受到 H+O+Cl 的强烈干扰，V 易受到 O+Cl 的强烈干扰，均应避免使用盐酸；为防止 Pd 生成不溶物，应避免使用盐酸、硫酸及氢氟酸；为防止 Ag 生成 AgCl，应避免使用盐酸；为防止 Ba 生成不溶物，应避免使用硫酸及氢氟酸；低浓度 Au 在硝酸体系中不稳定，因此必须使用盐酸。因此，除 Au 外的 23 种元素在系统 1 中均采用 2%硝酸作稀释剂进行测定，而 Au 的加入不用于定量，主要作用是稳定 Hg；Au 在系统 2 中采用 3%盐酸（含 1%硝酸）作稀释剂单独测定。

基体匹配法是元素测定中消除基质效应的一种有效手段。基体的选择应既能和样品中干扰待测元素的基体相匹配，其本身也应不含有待测元素或待测元素受到严格控制，且具有可及性。本研究选用市面上易获得的 Gd_2O_3 标准品作为基体，采用基体匹配法结合在线多元素内标校正，既保留了标准加入法的优点，又避免了反复配制标准曲线溶液，减少了工作量。此外，测定过程中除了非质谱型干扰（基质效应）以外，还存在多原子离子干扰等质谱型干扰。利用碰撞 / 反应池技术，将八极杆充满氦气，通过 He 碰撞模式，使得多原子离子发生碰撞而有效消除了干扰。最终建立的 ICP-MS 法可用于 **1** 中 24 种元素杂质的测定，涵盖 ICH Q3D 中的全部 1 类、2A 类、2B 类、3 类元素，为 **1** 及其他钆类造影剂中元素杂质的质量控制与风险评估提供参考。

参考文献：

[1] 崔玉芝, 时高峰, 刘　欢, 等. 关于钆塞酸二钠及钆喷酸葡胺增强MRI对肝癌诊断效能的1∶1匹配的病例对照研究[J]. 临床放射学杂志, 2022, **41**(1): 81-85.

[2] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求（征求意见稿）》意见[EB/OL]. (2019-10-15)[2022-07-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20191015162301280.html.

[3] ICH. ICH Q3D(R2) Guideline for elemental impurities [EB/OL]. (2022-04-26)[2022-07-29]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf.

[4] 谭继华, 赵婷婷, 潘红娟. 4种钆类造影剂中钆含量的热重分析测定[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(4): 520-523.

[5] 王骐榕, 陈洁仪, 孙　渺, 等. 用电感耦合等离子体质谱法测定钆特酸葡胺注射液中游离Gd^{3+}的含量[J]. 药学实践杂志, 2020, **38**(2): 124-128.

[6] 王水锋, 郭敬华. 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定钆喷酸葡胺注射液中的钆[J]. 分析试验室, 2008, **27**(S2): 408-409.

[7] 孙　丽, 游　强, 郭　毅. RP-HPLC外标法测定钆喷酸葡胺原料及其注射液的含量[J]. 中国药事, 2003, **17**(3): 39-40.

[8] 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): 547-554.

[9] 陈　沫, 周震宇, 程继业, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定注射用美罗培南中的13个元素杂质[J]. 中国抗生素杂志, 2022, **47**(2): 174-178.

[10] 崔云涛, 张　磊, 罗兆亮. 磷酸特地唑胺中5种微量金属元素的微波消解-ICP-MS法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(4): 549-552.

[11] 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**: 84-90.

[12] 高广慧, 赵　飞, 王凤娇, 等. ICP-MS标准加入法考察复方氨基酸注射液中铝元素残留量[J]. 药物分析杂志, 2014, **34**(12): 2207-2209.

[13] PINHEIRO F C, BABOS D V, BARROS A I, *et al*. Microwave-assisted digestion using dilute nitric acid solution

and investigation of calibration strategies for determination of As, Cd, Hg and Pb in dietary supplements using ICP-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, **174**: 471-478.

[14] 任 锟, 邱怡婷, 王晓兰, 等. 基质补偿-电感耦合等离子体质谱法测定脂肪乳注射液中铝元素含量[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(20): 2572-2574.

[15] 乔 娜, 包毓含, 杨 丽, 等. 基体稀释或基体匹配石墨炉原子吸收光谱法测定土壤样品中铅和镉[J]. 冶金分析, 2019, **39**(11): 9-15.

[16] 廖奕鸥, 刘 聪, 赵素云. 电感耦合等离子体原子发射光谱-内标法和基体匹配法测定氧化铝基催化剂中铂含量[J]. 光谱学与光谱分析, 2020, **40**(S1): 295-296.

[17] 荣丽丽, 王 磊, 赵铁凯, 等. 微波碱熔ICP-AES基体匹配法测试石油焦中多元素研究[J]. 石油炼制与化工, 2020, **51**(9): 92-97.

[18] 徐长龙, 赵志飞, 宋娟娥. 电感耦合等离子体质谱法分析碘元素时的有机增敏效应及消除[J]. 环境化学, 2022, **41**(1): 405-408.

(上接第1310页)

[7] WELJIE A M, NEWTON J, MERCIER P, *et al*. Targeted profiling: quantitative analysis of ^{1}H NMR metabolomics data [J]. *Anal Chem*, 2006, **78**(13): 4430-4442.

[8] MARTINEAU E, TEA I, AKOKA S, *et al*. Absolute quantification of metabolites in breast cancer cell extracts by quantitative 2D ^{1}H INADEQUATE NMR [J]. *NMR Biomed*, 2012, **25**(8): 985-992.