电感耦合等离子体质谱法测定油酸钠中 24 种元素杂质

孙逸舒[1,2]，张　叶[1]，陈　阳[1]，乐　健[1*]

（1. 上海市食品药品检验研究院，国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室，上海 201203；
2. 复旦大学药学院，上海 201203）

摘要：建立了微波消解 - 电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法用于同时测定油酸钠中的 24 种元素杂质。结果显示，24 种元素在相应质量浓度范围内线性关系良好（r>0.997 0），平均回收率（n=9）均在 87.04%～ 114.7%，RSD 均小于 9.8%。对来自 4 个厂家的 18 批油酸钠样品进行测定，其中某一厂家的 3 批样品中的 Ni 元素含量接近或超过控制阈值，其余 23 种元素均远小于控制阈值。建立的方法灵敏度高、准确度好，可用于油酸钠中 24 种元素杂质的痕量控制。

关键词：油酸钠；ICP-MS；微波消解；元素杂质

中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1414-05

引用：孙逸舒 , 张　叶 , 陈　阳 , 等．电感耦合等离子体质谱法测定油酸钠中 24 种元素杂质［J］．中国医药工业杂志 , 2024, 55(10): 1414-1418．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.014

Determination of Twenty-four Elemental Impurities in Sodium Oleate by ICP-MS

SUN Yishu[1,2], ZHANG Ye[1], CHEN Yang[1], LE Jian[1*]

(*1. NMPA Key Lab. for Quality Analysis of Chemical Drug Preparations, Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203;
2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: A microwave digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method was established for the simultaneous determination of twenty-four elemental impurities in sodium oleate. The results showed that it was linear for twenty-four elemental impurities in the corresponding mass concentration ranges (r>0.997 0). The average recoveries (n=9) were 87.04% - 114.7%, with the RSDs of less than 9.8%. The eighteen batches of sodium oleate samples from four manufacturers were tested, and the Ni element contents in three batches of samples from one manufacturer were close to or exceed its control threshold, while the remaining twenty-three elements were far below the control threshold. The established method has high sensitivity and good accuracy, which can be used for trace control of twenty-four elemental impurities in sodium oleate.

Key Words: sodium oleate; ICP-MS; microwave digestion; elemental impurity

药品辅料中的元素杂质有多种来源。某些元素杂质可能是有意添加，如辅料合成过程中催化剂残留；也可能是无意引入，如生产贮存过程中生产设备和包装材料污染或天然存在。元素杂质没有治疗作用，甚至会产生不良反应，因此它们在药品辅料中的含量需要被控制在一定限度内。ICH 根据元素的毒性和在药品中出现的可能性，将 24 种元素杂质分为 3 类，分别为 Class 1、Class 2 和 Class3：Class 1 类元素是对人体有害的元素，在药品生产中禁用或限制使用；Class 2 类元素是给药途径依赖型的人体有害元素，根据出现概率，进一步分成 2A 和 2B 亚类；Class 3 类元素口服给药途径的毒性相对较低［允许日接触量（permitted daily exposure，PDE）高，

收稿日期：2023-12-31

作者简介：孙逸舒（1999—），女，硕士研究生，专业方向：药物质量分析研究。

通信作者：乐　健（1972—），男，主任药师，从事药品质量控制研究与开发。

E-mail：fdale@163.com

通常为每天大于 500 μg]，但在吸入和注射给药途径的风险评估中仍需考虑[1]。

油酸钠（sodium oleate，**1**）是一种可由氢氧化钠和油酸反应制得的有机物油，可用作阴离子表面活性剂，常用作注射剂辅料。ChP 2020 年版运用湿法消解 - 氢化物原子吸收分光光度法检查砷，样品前处理复杂，消解终点难以把握，需要加以改进和完善。同时，为了控制本品中潜在元素杂质的风险，全面评价注射途径的 **1** 质量，本研究根据 ICH Q3D 的相关要求，对该辅料中 24 种元素进行了限量分析。

本研究建立了电感耦合等离子体质谱（inductively coupled plasma mass spectrometry，ICP-MS）法测定 **1** 中的 24 种元素，并根据 ChP 2020 年版要求进行了方法学验证，以期为 **1** 中潜在元素杂质的限量控制提供科学依据。

1 仪器与试药

MARS 型微波消解仪（美国 CEM 公司）；8800 型 ICP-MS 仪（美国 Agilent 公司）。

Li、V、Cr、Co、Ni、Cu、As、Se、Mo、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb 的标准溶液（国家有色金属及电子材料分析测试中心，均为 1 000 mg/mL）；含 Sc、Ge、In、Te、Lu、Bi 的混合内标贮备液（美国 Agilent 公司，5 mg/mL）；硝酸（德国 Merck 公司，65%，优级纯）；盐酸为优级纯；硫脲（国药集团化学试剂有限公司）。

1 样品共 18 批，编号 1 ～ 6 来自公司 A，编号 7 ～ 9 和 16 ～ 18 来自公司 B，编号 10 ～ 12 来自公司 C，编号 13 ～ 15 来自公司 D。

2 方法与结果

2.1 元素杂质的限度制定

根据 ICH Q3D 对于注射途径元素杂质的 PDE 值要求，**1** 中 24 个元素的 PDE 值如表 1 所示。**1** 的 PDE 值低于 10 g，故参考 ICH Q3D 指南以 24 种元素的 PDE 值，按每日最大使用剂量 10 g 进行折算，确定各元素杂质的限度，结果如表 1 所示。

2.2 微波消解仪参数

具体微波消解仪参数[2]如表 2 所示。

表 2 微波消解仪参数

Tab.2 Parameters of Microwave Digester

步骤	升温时间 /min	温度 /℃	保持时间 /min	功率 /W
1	10	120	20	800
2	10	140	20	800

2.3 ICP-MS 参数

采用碰撞池法。氦气流速 4.5 mL/min；射频功率 1 550 W；载气流速 0.8 L/min；稀释气流速 0.30 L/min；采样深度 8.5 mm；泵速 0.1 r/s。

^{7}Li、^{51}V、^{52}Cr、^{59}Co 以 ^{45}Sc 作为内标测定；^{60}Ni、^{63}Cu、^{75}As、^{78}Se、^{95}Mo、^{101}Ru、^{103}Rh、^{105}Pd、^{201}Hg、^{208}Pb 以 ^{72}Ge 作为内标测定；^{107}Ag、^{111}Cd、^{118}Sn、^{121}Sb、^{137}Ba、^{193}Ir、^{195}Pt 以 ^{175}Lu 作为内标测定；^{189}Os、^{197}Au、^{205}Tl 以 ^{209}Bi 作为内标测定。

2.4 溶液配制

稀释液：称取硫脲 10 g，加入去离子水 1 L，超

表 1 1 中的元素杂质限度

Tab.1 Limits of Element Impurities in **1**

元素	分类	PDE/(mg·d^{-1})	限度 /(mg·g^{-1})	在供试品溶液中的限度 /(ng·mL^{-1})	元素	分类	PDE/(mg·d^{-1})	限度 /(mg·g^{-1})	在供试品溶液中的限度 /(ng·mL^{-1})
Cd	1	2	0.2	0.8	Rh	2B	10	1.0	4.0
Pb	1	5	0.5	2.0	Ru	2B	10	1.0	4.0
As	1	15	1.5	6.0	Se	2B	80	8.0	32.0
Hg	1	3	0.3	1.2	Ag	2B	15	1.5	6.0
Co	2A	5	0.5	2.0	Pt	2B	10	1.0	4.0
V	2A	10	1.0	4.0	Li	3	250	25.0	100.0
Ni	2A	20	2.0	8.0	Sb	3	90	9.0	36.0
Tl	2B	8	0.8	3.2	Ba	3	700	70.0	280.0
Au	2B	300	30.0	120.0	Mo	3	150 0	150.0	600.0
Pd	2B	10	1.0	4.0	Cu	3	300	30.0	120.0
Ir	2B	10	1.0	4.0	Sn	3	600	60.0	240.0
Os	2B	10	1.0	4.0	Cr	3	110 0	110.0	440.0

声 10 min 使溶解，摇匀，即得。

内标溶液：精密量取混合内标贮备液适量，用去离子水稀释制成每 1 mL 中含混合内标元素 0.25 mg 的溶液。

供试品溶液：取 **1** 样品 0.2 g，精密称定，置聚四氟乙烯消解罐内，依次加入硝酸 1 mL、盐酸 3 mL 和内标溶液 0.5 mL，混匀，加盖，按表 2 所示程序进行微波消解。冷却后，将内容物定量转移至 50 mL 量瓶中，并用稀释液定容，摇匀，即得。同法制备空白溶液。

对照品贮备溶液：分别精密量取 Cd、Pb、As、Hg 标准溶液（1 000 μg/mL）各适量，用 2％硝酸定量稀释制成每 1 mL 中含 Cd 2 μg、Pb 5 μg、As 15 μg 与 Hg 3 μg 的混合对照品溶液 A；分别精密量取 Co、V、Ni、Tl、Se、Ag 标准溶液（1 000 μg/mL）各适量，用 2％硝酸定量稀释制成每 1 mL 中含 Co 5 μg、V 10 μg、Ni 20 μg、Tl 8 μg、Se 80 μg 与 Ag 15 μg 的混合对照品溶液 B；分别精密量取 Pd、Ir、Os、Rh、Ru、Pt、Au 标准溶液（1 000 μg/mL）各适量，用 10％盐酸定量稀释制成每 1 mL 中含 Pd、Ir、Os、Rh、Ru、Pt 各 10 μg 与 Au 300 μg 的混合对照品溶液 C；分别精密量取 Li、Sb、Ba、Mo、Cu、Sn、Cr 标准溶液（1 000 μg/mL）各适量，用 5％硝酸定量稀释制成每 1 mL 中含 Li 25 μg、Sb 9 μg、Ba 70 μg、Mo 150 μg、Cu 30 μg、Sn 60 μg 与 Cr 110 μg 的混合对照品溶液 D；分别精密量取上述混合对照品溶液 A、B、C 各 1 mL，以及混合对照品溶液 D 10 mL，置同一 50 mL 量瓶中，加入盐酸 1 mL 和硝酸 0.5 mL，以去离子水定容，作为对照品贮备溶液。

标准曲线溶液：精密量取上述各对照品贮备溶液 0.3、0.5、1、1.5、2 mL，置同一 50 mL 量瓶中，依次加入硝酸 0.5 mL、盐酸 1 mL 和内标溶液 0.5 mL，用稀释液定量稀释成限度浓度的 30％、50％、100％、150％和 200％共 5 个浓度点的系列标准溶液，作为标准曲线溶液。

2.5　测定方法

依次将“**2.4**”项下各标准曲线溶液按质量浓度由低至高的顺序进样分析，以待测元素质量浓度为横坐标、待测元素的质谱信号强度与内标元素的质谱信号强度的比值为纵坐标，绘制标准曲线。将供试品溶液进样分析，读取 3 次数据后取均值，按标准曲线法计算各待测元素杂质的含量。

2.6　方法学验证

2.6.1　系统适用性试验

通过选用标准曲线限度浓度溶液在测试前后各元素的响应值漂移来考察系统适用性，元素的漂移程度与质量数和在等离子体中的状态有关[3]。结果显示，各元素的漂移值结果均不超过 10％，说明仪器状态稳定。如果漂移值超过 20％，则本次测定无效。

2.6.2　线性试验

依次将标准曲线溶液按浓度由低至高的顺序进样分析，以待测元素浓度为横坐标、待测元素的质谱信号强度与内标元素的质谱信号强度的比值为纵坐标，绘制标准曲线。结果如表 3 所示。可见，24 种待测元素的线性相关系数均大于 0.995 0，说明其在限度浓度的 30％～ 200％线性关系良好。

2.6.3　灵敏度试验

取“**2.4**”项下空白溶液，连续测定 7 次，计算各元素与相应内标的响应值比值的标准偏差，取 3.3 倍标准偏差对应的质量浓度作为最低检测浓度，10 倍标准偏差对应的质量浓度作为最低定量浓度，再根据供试品的质量和稀释体积计算检测限和定量限。结果如表 3 所示。可见，各元素在本法中的定量限均小于控制阈值的 15％，方法灵敏度满足测定要求。

2.6.4　准确度试验

取编号 8 的 **1** 样品共 9 份，每份 0.2 g，精密称定，分别置聚四氟乙烯消解罐中，分别精密加入“**2.4**”项下对照品贮备溶液 0.5、1.0 和 1.5 mL，各 3 份，其余按“**2.4**”项下供试品溶液制备方法配制，分别作为限度浓度 50％、100％、150％的低、中、高加标水平溶液。取上述 9 份供试品溶液，照上述测定法测定，扣除样品中各元素的量，分别计算 24 种元素的加样回收率。结果显示，各元素在 3 个不同加标水平下的平均回收率都在 87.04％～ 114.7％，

表 3 线性范围、线性回归结果及检测限、定量限

Tab.3 Results of Linear Ranges, Linear Regressions, LODs and LOQs

待测元素	线性范围 / ($ng \cdot mL^{-1}$)	标准曲线方程	r	LOD/ ($\mu g \cdot g^{-1}$)	LOQ/ ($\mu g \cdot g^{-1}$)	待测元素	线性范围 / ($ng \cdot mL^{-1}$)	标准曲线方程	r	LOD/ ($\mu g \cdot g^{-1}$)	LOQ/ ($\mu g \cdot g^{-1}$)
Li	30 ～ 200	$y=7.580\times10^{-3}x+1.375\times10^{-3}$	0.999 7	0.083	0.25	Ag	1.2 ～ 8.0	$y=0.202\ 0x+2.744\times10^{-3}$	0.999 7	5.6×10^{-3}	0.017
V	1.2 ～ 8.0	$y=0.622\ 3x+0.051\ 72$	1.000 0	0.013	0.04	Cd	0.24 ～ 1.60	$y=0.030\ 98x+4.426\ 4\times10^{-4}$	0.999 8	2.3×10^{-3}	7.1×10^{-3}
Cr	132 ～ 880	$y=0.872\ 0x+0.333\ 8$	1.000 0	0.16	0.49	Sn	72 ～ 480	$y=0.058\ 22x+0.023\ 49$	0.999 9	0.25	0.75
Co	0.6 ～ 4.0	$y=1.558x+0.016\ 13$	1.000 0	1.1×10^{-3}	3.2×10^{-3}	Sb	10.8 ～ 72.0	$y=0.068\ 73x+9.994\times10^{-3}$	1.000 0	0.088	0.27
Ni	2.4 ～ 16.0	$y=1.054x+0.241\ 9$	0.999 8	0.011	0.034	Ba	84 ～ 560	$y=0.024\ 39x+0.079\ 28$	0.999 4	0.099	0.3
Cu	36 ～ 240	$y=3.071x+7.926$	0.999 7	0.049	0.15	Os	1.2 ～ 8.0	$y=0.080\ 8x+7.422\times10^{-4}$	0.999 5	6.6×10^{-3}	0.02
As	1.8 ～ 12.0	$y=0.354\ 0x+0.017\ 09$	0.999 8	0.022	0.067	Ir	1.2 ～ 8.0	$y=0.420\ 6x+3.679\ 2\times10^{-4}$	1.000 0	1.8×10^{-3}	5.5×10^{-3}
Se	9.6 ～ 64.0	$y=0.030\ 07x+0.013\ 48$	0.999 5	0.12	0.35	Pt	1.2 ～ 8.0	$y=0.144\ 2x+0.036\ 09$	0.999 7	2.5×10^{-3}	7.6×10^{-3}
Mo	180 ～ 120 0	$y=1.621x+0.073\ 58$	0.999 8	3.4	10	Au	12 ～ 80	$y=0.179\ 4x+0.068\ 93$	0.999 4	0.22	0.67
Ru	1.2 ～ 8.0	$y=2.243x+4.473\times10^{-3}$	0.999 9	2.8×10^{-3}	8.6×10^{-3}	Hg	0.36 ～ 2.4	$y=0.022\ 20x+0.022\ 97$	0.998 4	0.017	0.051
Rh	1.2 ～ 8.0	$y=13.46x+0.097\ 96$	0.999 8	7.6×10^{-3}	0.023	Tl	0.96 ～ 6.4	$y=0.318\ 4x+6.175\times10^{-5}$	0.999 5	1.2×10^{-3}	3.6×10^{-3}
Pd	1.2 ～ 8.0	$y=2.831x+0.267\ 3$	0.999 3	5.3×10^{-3}	0.016	Pb	0.6 ～ 4.0	$y=12.65x+11.42$	0.997 0	9.3×10^{-3}	0.028

RSD 均小于 9.8%，表明该方法准确度良好。

2.6.5 重复性试验

按“**2.4**”项下方法配制供试品溶液，并在供试品溶液中添加对照品贮备溶液 1 mL，平行制备 6 份，统计测定值的相对标准偏差。重复性试验结果显示，24 种元素的相对标准偏差均未超过 20%，表明本法重复性良好。

2.7 样品测定

取 4 个厂家的 18 批 **1** 样品，一式两份，按“**2.5**”项下方法进行测定。编号 10、11、12 的样品来自同一厂家，其 Ni 含量为 2.4 ～ 3.2 ng/mL，接近或超过控制阈值 2.4 ng/mL。而在临床中，**1** 常用作辅助乳化剂，用于制备脂肪乳注射液等，处方用量远小于 10 g[4]，控制阈值大于 2.4 ng/mL，所以仅在此提醒厂家关注对 Ni 元素的控制。其余元素的浓度均未超过控制阈值。

3 讨论

3.1 样品消解方式的选择

1 的化学式为 $C_{17}H_{33}CO_2Na$，通常需要采用消解的方式破坏其长链。常用消解方式包括湿法消解、干法灼烧和微波消解。湿法消解时间长且难以控制；干法灼烧过程中一些元素，如 As，易挥发，导致回收率偏低，需加入硝酸镁和氧化镁进行前处理[5]，过程烦琐。本研究曾选择干法消解，但 As 回收率只有 10%，最终选取密闭性较好的微波消解，提高消解效率的同时，避免挥发性元素的损失。

3.2 定量方法的选择

常用的定量方法有外标法、内标法和标准加入法。考虑到 ICP-MS 仪器漂移、样品基质干扰等因素，常采用内标法以提高准确度和精密度。ICP-MS 的内标法分为仪器在线加入内标和在供试品溶液制备过程中加入内标。本研究分别采用这 2 种方式，测定样品的回收率及相对标准偏差。结果表明，对于 Pb 来说，第 2 种方法准确度更好，其余元素的回收率和相对标准偏差差异不大。因此，本法采用在供试品溶液制备过程中加入内标。

3.3 盐酸浓度和消解温度的选择

微波消解常用试剂为硝酸或硝酸、盐酸混合溶液。在微波消解过程中，Os 会被氧化，以 OsO_4 的形式存在，OsO_4 不稳定、易挥发[6]，盐酸中的氯离子可增加 Os 元素的稳定性。因此，考察了不同比例盐酸对 Os 元素回收率的影响。当硝酸与盐酸比例不同时，需要改变消解温度，否则会出现消解不完全或消解过度导致试剂残留在消解罐底部的情况，因此需要同时考察消解温度。在试验过程中，应根据消解罐的数量和消解的实际情况，改变消解

功率和消解温度。结果显示，当盐酸与硝酸的比例达到 2 ∶ 1 及以上时，Os 元素浓度有明显提升。当盐酸与硝酸的比例为 3 ∶ 1 时，消解温度低、消解试剂氧化性强，因此最终选择盐酸与硝酸的比例为 3 ∶ 1 进行消解[7]。

3.4 稀释剂浓度的选择

“**3.3**”项下结果显示，在盐酸与硝酸比例为 3 ∶ 1 的条件下，Os 浓度有明显提升，但是与理论值还有差距，因此需要使用还原剂作为稀释剂，进行测定。配制低、中、高 3 种不同浓度的硫脲溶液作为稀释剂，分别测定 **1** 中 Os 元素的回收率。结果显示，在盐酸与硝酸的比例为 3 ∶ 1 的条件下消解后，高质量浓度（10 g/L）的硫脲溶液作为稀释剂定容，有较高的回收率[8]。

参考文献：

[1] ICH．Q3D(R2), Guideline for elemental impurities [EB/OL]．(2022-04-26)[2022-05-07]．https://database．ich．org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308．pdf.

[2] 邹雯雯 , 管　嵩 , 张坤明 , 等．微波消解 - 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定铜精矿中的铜 [J]．化学分析计量 , 2022, **31**(5): 14-17.

[3] 丁　睿 , 张莹刚 , 朱志勇 , 等．电感耦合等离子体质谱仪的时间漂移效应研究 [J]．高校地质学报 , 2021, **27**(3): 349-355.

[4] 李　东 , 童家勇 , 田永丰 , 等．国内外营养型脂肪乳剂研究进展 [J]．药学进展 , 2016, **40**(7): 498-504.

[5] 李　慧 , 洪　全．食品中总砷测定的 3 种前处理方法比较 [J]．中国卫生检验杂志 , 2017, **27**(24): 3532-3533.

[6] NI W, ZHANG H, MAO X, *et al*．Determination of ultra-trace osmium and ruthenium in geological samples by ICP-MS combined with nickel sulfide fire assay preconcentration and microwave digestion [J]．*Microchem J*, 2019, **150**: 1-6.

[7] 喻生洁 , 刘同银 , 朱国忠 , 等．酸溶 -ICP-MS 法测定硫化铜镍合金中的铑钌 [J]．世界有色金属 , 2020, (12): 122-124.

[8] NOBUYUKI T, TETSUYA Y, KENJI T, *et al*．Stabilizers for osmium isotopes in microwave-irradiated acid digestion and inductively coupled plasma mass spectrometry analysis [J]．*Chem Pharm Bull*, 2022, **70**(1): 57-65.

广告索引

封二：上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

1317、**1389 页**：公益广告