微波消解 - 电感耦合等离子体质谱法测定格列吡嗪中 7 种元素杂质

许　洁[1]，林群峰[2*]，李　宁[1]，张　娥[1]，张慧婧[1]
（1. 山东药品食品职业学院，山东威海 264200；2. 联勤保障部队第 970 医院，山东威海 264200）

摘要：建立了同时测定格列吡嗪原料药中铅、镉、砷、汞、钴、钒、镍 7 种元素杂质的 ICP-MS 法。样品经微波消解技术处理后，采用内标法同时测定其中 7 种元素杂质的含量。结果表明，各元素杂质在各自质量浓度范围内与响应值线性关系良好（r>0.999），LOD 为 0.001 5 ～ 0.126 6 ng/mL，LOQ 为 0.005 0 ～ 0.422 0 ng/mL，回收率为 90.46%～ 103.25%，RSD（n=9）为 2.10%～ 4.47%。该方法简单、灵敏、准确，可为化学药物中元素杂质的控制提供参考。

关键词：格列吡嗪；降血糖药；ICP-MS；元素杂质；微波消解；质量控制
中图分类号：R917；R977.1$^+$5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255（2026）06-0698-04
引用：许　洁, 林群峰, 李　宁, 等. 微波消解 - 电感耦合等离子体质谱法测定格列吡嗪中 7 种元素杂质 [J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(6): 698-701. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.06.011

Determination of 7 Elemental Impurities in Glipizide by Microwave Digestion-inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

XU Jie[1], LIN Qunfeng[2*], LI Ning[1], ZHANG E[1], ZHANG Huijing[1]
(*1. Shandong Drug and Food Vocational College, Weihai 264200; 2. 970 Hospital of the PLA JLSF, Weihai 264200*)

ABSTRACT: An ICP-MS method was established for the simultaneous determination of 7 elemental impurities, namely lead, cadmium, arsenic, mercury, cobalt, vanadium and nickel in glipizide bulk drug. Samples were digested by microwave digestion, then the 7 elemental impurities were simultaneously determined by ICP-MS with internal standard method. The results showed that each elemental impurity had a good linear relationship between the mass concentration and the response value within the respective range (r>0.999), with LODs of 0.001 5 – 0.126 6 ng/mL, and LOQs of 0.005 0 – 0.422 0 ng/mL. The recovery rates were 90.46% – 103.25%, with RSDs (n=9) of 2.10% – 4.47%. The method is simple, sensitive, and accurate, which can provide a reference for the control of elemental impurities in chemical drugs.

Key Words: glipizide; antihyperglycemics; ICP-MS; elemental impurity; microwave digestion; quality control

格列吡嗪（glipizide，**1**），化学名为 *N*-[2-[4-[[[（环己基氨基）羰基］氨基］磺酰基］苯基］乙基］-5- 甲基吡嗪 -2- 甲酰胺，是第二代磺酰脲类口服降血糖药。**1** 通过阻断胰岛 β 细胞中的血钾通道，促进胰岛素释放；同时，通过刺激胰岛 α 细胞抑制胰高血糖素分泌，从而发挥降糖作用[1-2]，被广泛用于治疗轻、中度非胰岛素依赖型糖尿病[3]。

药物中的元素杂质存在多种引入途径，主要来源于生产过程中使用的原料药、辅料、生产设备、工艺用水，以及包装材料[4]。元素杂质可能诱发其他疾病，在药品中的含量须控制在可接受限度内[5]。依照 ICH《Q3D（R2）：元素杂质指导原则》和 ChP 2025 年版要求，1 类元素铅（Pb）、镉（Cd）、砷（As）、汞（Hg）在药品生产中应禁止或限制使用，2A 类元素钴（Co）、钒（V）、镍（Ni）在药品中出现的概率相对较高，应进行风险评估。

ICP-MS 融合了电感耦合等离子体高温（6 000 ～ 10 000 K）电离与四极杆质谱快速灵敏扫描的特性，具有检出限低、灵敏度高、基体干扰少，以及能多

收稿日期：2026-01-16
作者简介：许　洁，工程师，从事药品分析方法的开发和研究。
通信作者：林群峰，主管药师，从事药品质量评价与控制的研究。

元素同时分析等优势，已在药物和环境监测等领域的元素分析中得到广泛应用[6-8]。本研究采用微波消解技术对**1**原料药进行前处理，以内标法测定其中Pb、Cd、As、Hg、Co、V、Ni的含量，建立了一套完整的同时检测多种痕量元素的方法。该方法操作简单、灵敏度高、回收率高，填补了国内**1**原料药中多种元素杂质同时定量检测的空白，为化学药物中元素杂质的控制提供了参考。

1 仪器与试药

NexION 350X型电感耦合等离子体质谱仪（美国珀金埃尔默公司）；COOLPEX型微波消解仪（上海屹尧仪器科技发展有限公司）；DKQ-1800型智能控温电加热器（上海屹尧仪器科技发展有限公司）；BT25S型电子分析天平（德国赛多利斯公司）；Milli-Q型超纯水仪（美国密理博公司）。

1原料药（某企业，含量分别为99.5%，99.1%，99.3%，批号GL231015、GL231016、GL231017）；Pb、Cd、As、Hg、Co、V、Ni单元素标准溶液，均购自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；铽（Tb）、铋（Bi）、锗（Ge）、铟（In）、锂（Li）、钪（Sc）、钇（Y）混合内标溶液（各元素质量浓度均为10 μg/mL，批号23-135GSX1），以及铍（Be）、铈（Ce）、铁（Fe）、铟（In）、锂（Li）、镁（Mg）、铅（Pb）、铀（U）质谱调谐液（各元素质量浓度均为1 μg/mL，批号48-195GSX1），均购自美国珀金埃尔默公司；硝酸（德国默克公司，含量≥65%，优级纯）；试验用水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS条件

射频功率1 600 W；等离子体流量18 L/min；雾化器流量1 L/min；辅助气流量1.2 L/min；模拟电压−1 700 V；脉冲电压950 V；采集模式 跳峰模式；分析模式 动能歧视（kinetic energy discrimination，KED）模式；蠕动泵提升速度20 r/min。

检测^{208}Pb、^{202}Hg时以^{209}Bi作为内标，检测^{111}Cd时以^{115}In作为内标，检测^{59}Co、^{51}V、^{60}Ni时以^{45}Sc作为内标，检测^{75}As时以^{73}Ge作为内标。

2.2 溶液配制

混合标准贮备液：精密吸取7种待测元素的单元素标准溶液适量，用5%硝酸稀释成各单元素的贮备液（Pb、Cd、As、Hg质量浓度为10.00 μg/mL；Co、V、Ni质量浓度为100.00 μg/mL）；分别精密吸取上述各单元素（Hg除外）贮备液适量，用5%硝酸稀释成混合标准贮备液（Pb、Cd质量浓度为0.10 μg/mL，As为0.30 μg/mL，Co为1.00 μg/mL，V为2.00 μg/mL，Ni为4.00 μg/mL）。Hg标准贮备液单独配制，用5%硝酸稀释至质量浓度为1.00 μg/mL。

标准曲线溶液：精密吸取上述混合标准贮备液适量，用5%硝酸稀释成含Pb 0.25、0.50、1.00、1.50、2.00 ng/mL，含Cd 0.25、0.50、1.00、1.50、2.00 ng/mL，含As 0.75、1.50、3.00、4.50、6.00 ng/mL，含Co 2.50、5.00、10.00、15.00、20.00 ng/mL，含V 5.00、10.00、20.00、30.00、40.00 ng/mL，含Ni 10.00、20.00、40.00、60.00、80.00 ng/mL的混合标准曲线溶液；精密吸取Hg标准贮备液，用5%硝酸稀释成含Hg 0.30、0.60、1.20、1.80、2.40 ng/mL的标准曲线溶液。

供试品溶液：精密称取**1**原料药100.00 mg，置聚四氟乙烯微波消解罐中，加入优级纯硝酸5.00 mL，充分混匀后，置微波消解仪中，按表1所示程序进行消解。待消解完全后取出，置赶酸装置上，于100 ℃赶酸30 min，取出冷却后，用超纯水冲洗并转至50 mL聚乙烯样品瓶中，定容，摇匀，作为供试品溶液，待用。用于Hg测定时，需用超纯水稀释5倍。同法制备空白样品溶液。

表1 微波消解程序

Tab.1 Microwave Digestion Procedure

功率/W	目标温度/℃	升温时间/min	保持时间/min
1 200	120	3	3
1 200	150	3	5
1 200	200	3	20

内标溶液：精密吸取混合内标溶液适量，用5%硝酸逐级稀释成各单元素质量浓度为10.00 ng/mL的混合溶液，摇匀，即得。

2.3 限度要求

市售**1**制剂为口服固体制剂，最大日剂量为30 mg。ChP 2025年版四部通则0862“元素杂质”中“方法3单组分限度法”提供了以10 g为最大日剂量计算

的原料药和辅料通用限度。表 2 列出了本研究涉及元素的限度。

表 2　元素杂质限度

Tab.2　Limits of Different Elemental Impurities

元素	分类	限度 /(μg·g^{-1})
Cd	1	0.5
Pb	1	0.5
As	1	1.5
Hg	1	3
Co	2A	5
V	2A	10
Ni	2A	20

2.4　线性试验

取“**2.2**”项下标准曲线溶液和内标溶液，按“**2.1**”项下检测条件进行分析，以各待测元素与其相应内标元素响应值的比值（*y*）为纵坐标，质量浓度（*x*）为横坐标，绘制标准曲线。结果（表 3）显示，7 种元素杂质在各自的质量浓度范围内线性关系良好（*r*>0.999）。

2.5　LOD 与 LOQ

计算 11 份空白样品溶液与内标元素响应值比值的标准偏差（standard deviation，SD），以 3 倍 SD 值所对应的元素质量浓度作为 LOD；以 10 倍 SD 值所对应的元素质量浓度作为 LOQ。由表 3 可知，该方法灵敏度较好。

2.6　重复性与中间精密度

精密称取 **1** 原料药（批号 GL231015）100 mg，共 6 份，各置聚四氟乙烯微波消解罐中，按 100% 限度水平添加混合标准贮备液和 Hg 标准贮备液，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，分别进行 ICP-MS 测定，考察 6 份样品中 7 种元素测得质量浓度的 RSD。结果显示，Pb、Cd、As、Hg、Co、V、Ni 测得质量浓度的 RSD（*n*=6）分别为 2.09%、1.68%、4.99%、1.18%、1.12%、1.22%、3.68%，均小于 5%，表明该方法重复性良好。

更换分析人员，隔日同法操作，配制 6 份样品进行 ICP-MS 测定。计算 12 份样品中 7 种元素测得质量浓度的 RSD（*n*=12），结果分别为 2.26%、2.05%、9.21%、1.31%、1.47%、1.57%、3.89%，均小于 10%，表明该方法中间精密度良好，可以满足 7 种金属元素痕量检测的要求。

2.7　样品加标回收试验

向 **1** 原料药样品（批号 GL231015）中按 7 种元素限度的 50%、100%和 150%分别添加混合标准贮备液和 Hg 标准贮备液，按“**2.2**”项下方法进行样品前处理。每个加标样品平行制备 3 份，按“**2.1**”项下方法进行 ICP-MS 测定。结果 7 种元素的加标回收率均在 90.46%～ 103.25%，表明该样品前处理方法和测定方法准确、合理（表 4）。

2.8　样品的测定

取 3 批 **1** 原料药，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.1**”项下条件进样分析，内标进样管在仪器分析过程中始终插在内标溶液中，样品管依次插入空白样品溶液、供试品溶液中进行测定，取 3 次读数的均值。GL231015 批次样品中 7 种元素均未检出；GL231016 批次样品中测得 Pb 含量为 0.058 9 μg/g，As 含量为 0.212 6 μg/g，其余元素均未检出；GL231017 批次样品中测得 As 含量为 0.118 8 μg/g，其余元素均未检出。由此可知，3 批样品中 7 种元素含量均满足 ChP 2025 年版的限度要求。

表 3　线性方程、线性范围、LOD 与 LOQ

Tab.3　Linearity Equations, Linear Ranges, LODs and LOQs

待测元素	内标元素	线性范围 /(ng·mL^{-1})	线性方程	*r*	LOD/(ng·mL^{-1})	LOQ/(ng·mL^{-1})
^{208}Pb	^{209}Bi	0.25 ～ 2.00	*y*=0.157*x*+0.013	0.999 7	0.013 5	0.045 0
^{111}Cd	^{115}In	0.25 ～ 2.00	*y*=0.024*x*	0.999 8	0.001 5	0.005 0
^{75}As	^{73}Ge	0.75 ～ 6.00	*y*=0.088*x*+0.024	0.999 4	0.025 2	0.084 0
^{59}Co	^{45}Sc	2.50 ～ 20.00	*y*=0.765*x*+0.022	0.999 8	0.024 3	0.081 0
^{51}V	^{45}Sc	5.00 ～ 40.00	*y*=0.424*x*+0.032	0.999 7	0.033 0	0.110 0
^{60}Ni	^{45}Sc	10.00 ～ 80.00	*y*=0.201*x*+0.095	0.999 4	0.126 6	0.422 0
^{202}Hg	^{209}Bi	0.30 ～ 2.40	*y*=0.022*x*	0.999 9	0.001 5	0.005 0

表 4 加标回收率试验结果

Tab.4 Results of Recovery Tests

元素	加标量 /ng	平均回收率 /%（$\bar{x}\pm s$，n=9）	RSD/%
^{208}Pb	25、50、75	91.83±3.02	3.29
^{111}Cd	25、50、75	97.46±2.61	2.68
^{75}As	75、150、225	90.46±4.04	4.47
^{59}Co	250、500、750	100.99±2.82	2.80
^{51}V	500、1 000、1 500	97.85±2.05	2.10
^{60}Ni	1 000、2 000、3 000	103.25±2.96	2.87
^{202}Hg	150、300、450	90.66±3.09	3.41

3 讨论

3.1 样品消解方法

本研究采用密闭罐微波消解技术，以优级纯硝酸为消解试剂，通过程序性升温和压力控制，确保 **1** 原料药的完全分解与消化。该前处理方法不仅能有效防止挥发性元素 Hg 和 As 在消解过程中的损失，还能显著降低因样品污染导致的本底干扰。后续的赶酸步骤进一步去除了残余的氮氧化物，降低了基体效应对 ICP-MS 测定结果的影响。各元素的平均加标回收率为 90.46%～ 103.25%，能满足药物质量研究对痕量元素分析前处理的严格要求。

3.2 干扰消除策略

KED 模式具有不引入新干扰、信噪比高等优点，在药物元素杂质检测、环境分析、食品安全等领域应用广泛，尤其适用于需要多元素同时筛查的复杂样品分析。在检测 ^{75}As 过程中，等离子体气体中的 ^{40}Ar 与样品前处理所用硝酸中的 ^{35}Cl 易形成与 ^{75}As 的质荷比完全重叠的 ^{40}Ar^{35}Cl 干扰离子，直接影响检测结果的专属性与准确性。为解决此问题，本试验采用 KED 模式，引入氦气作为碰撞反应气体，在质量数相等的情况下，多原子干扰离子的横截面积大于被测元素，在碰撞室中与氦气碰撞次数相对较多，因而可实现干扰离子的有效散射与去除，降低质谱干扰。

Hg 在 ICP-MS 检测过程中，易附着于仪器的进样管路、雾化器及炬管等部件表面，产生记忆效应。本试验采用双重措施控制 Hg 的记忆效应。一是，采取 Hg 标准溶液单独配制与贮存的方式，避免多次使用时因交叉污染而引入额外误差；二是，将供试品溶液稀释 5 倍再上机检测，降低 Hg 的绝对进样量。方法学验证结果显示，Hg 的平均加标回收率为 90.66%，RSD（n=9）为 3.41%，表明该方法可有效控制 Hg 的记忆效应。该结论与张军红[9]及葛成相等[10]研究结果一致，表明降低 Hg 的进样浓度是控制其记忆效应的有效策略。

本研究采用 ICP-MS 法测定了 **1** 原料药中的 7 种金属元素杂质，样品采用微波消解法处理，随后应用 KED 模式消除了 ArCl 对 As 的干扰以及其他质谱干扰，通过单独配制和多倍稀释 Hg 的待测溶液，减弱 Hg 的记忆效应。该方法简便灵敏、快速准确，适用于 **1** 原料药中多种金属元素杂质的日常检测。

参考文献：

[1] 苏 海, 昝孟晴, 牛剑钊, 等. 高效液相色谱法测定乙醇对格列吡嗪控释片体外释放行为的影响[J]. 中国药物警戒, 2024, **21**(6): 638-643.

[2] 于双雨, 毕嘉威, 朱溶月, 等. 格列吡嗪固体分散体及其片剂的制备及质量评价[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(16): 1638-1644.

[3] 郑飞浪, 程林忠, 李海菊, 等. 格列吡嗪片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, **40**(11): 1628-1632.

[4] 徐昕怡, 洪小栩. 从ICH Q3D元素杂质指导原则欧美药典实施历程探索《中国药典》转化路径[J]. 中国食品药品监管, 2020, (10): 22-31.

[5] 朱乃军, 金伟斌, 张华锋. ICP-MS法测定苯磺酸氨氯地平片中7种元素杂质[J]. 中国药品标准, 2024, **25**(3): 257-264.

[6] 冯霞兰, 杨 梅, 张蓉琴, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定葡萄糖酸锌口服溶液中16种元素杂质的含量[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(10): 1316-1321.

[7] 薛巧如, 陈泳欣, 杨承勇, 等. ICP-MS法测定注射用单磷酸阿糖腺苷中15种元素杂质的含量[J]. 今日药学, 2023, **33**(1): 44-48.

[8] 白 彬, 吴子仁, 段雨薇. 电感耦合等离子体质谱法在土壤环境监测中的应用及进展[J]. 化工设计通讯, 2023, **49**(5): 152-154.

[9] 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): 23-25.

[10] 葛成相, 李四生, 宋晓琼, 等. 直接稀释电感耦合等离子体质谱测定尿中汞[J]. 环境卫生学杂志, 2022, **12**(5): 363-366.