ICP-MS 法测定司美格鲁肽中 12 种元素杂质

邹欣月[1,2]，杨希雨辰[3]，戴雨浓[4]，孙昕怡[2]

（1. 浙江中医药大学生命科学学院，浙江杭州 310053；2. 扬州奥锐特药业有限公司，江苏扬州 225000；3. 中国药科大学中药学院，江苏南京 211198；4. 扬州大学化学化工学院，江苏扬州 225002）

摘要：建立了同时测定司美格鲁肽原料药中镉、铅、砷、汞、钴、钒、镍、锂、锑、钼、铜、铬 12 种元素杂质的 ICP-MS 法。样品中加入硝酸后微波消解，采用内标法同时测定其中 12 种元素杂质的含量。结果表明，12 种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 2），LOD 为 0.000 3 ～ 0.045 1 μg/g，LOQ 为 0.001 0 ～ 0.136 6 μg/g，加样回收率为 86.3%～ 124.6%，重复性试验的 RSD（n=6）为 0.33%～ 4.24%，中间精密度试验的 RSD（n=12）为 0.90%～ 6.27%。采用该法检测 3 批样品，结果各元素杂质的含量均符合标准。该研究建立的方法灵敏、准确，可满足司美格鲁肽原料药中元素杂质质量控制的要求。

关键词：降血糖药；司美格鲁肽；胰高血糖素样肽 -1；ICP-MS；元素杂质；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)09-1111-05

引用：邹欣月, 杨希雨辰, 戴雨浓, 等. ICP-MS法测定司美格鲁肽中12种元素杂质[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1111-1115. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.012

Determination of 12 Elemental Impurities in Semaglutide by ICP-MS

ZOU Xinyue[1,2], YANG Xiyuchen[3], DAI Yunong[4], SUN Xinyi[2]

(*1. School of Life Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053; 2. Yangzhou Aurisco Pharmaceutical Co., Ltd., Yangzhou 225000; 3. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; 4. School of Chemistry and Chemical Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225002*)

ABSTRACT: An ICP-MS method was established for the simultaneous determination of 12 types of elemental impurities including cadmium, lead, arsenic, mercury, cobalt, vanadium, nickel, lithium, antimony, molybdenum, copper, chromium in semaglutide bulk drug. The samples were digested by microwave-assisted digestion after addition of nitric acid, and the contents of the 12 elemental impurities in semaglutide bulk drug were simultaneously quantified using the internal standard method. The results showed that each elemental impurity had a good linear relationship between the mass concentration and response signal within its respective range (r>0.999 2), with LODs of 0.000 3 – 0.045 1 μg/g, and LOQs of 0.001 0 – 0.136 6 μg/g. The spike recoveries were in the range of 86.3% – 124.6% . The RSDs of repeatability test (n=6) were 0.33% – 4.24% . The RSDs of intermediate precision test (n=12) were 0.90% – 6.27% . Three batches of samples were detected by this method, and all elemental impurity levels complied with the specified limits. The method established herein features high sensitivity and acceptable accuracy, and can be applied to the quality control of elemental impurities in semaglutide.

Key Words: antihyperglycemics; semaglutide; glucagon-like peptide-1; ICP-MS; elemental impurity; quality control

全球糖尿病成人患者约 5.89 亿，其中 2 型糖尿病（type2 diabetes mellitus，T2DM）患者占 90%～95%[1]。司美格鲁肽（semaglutide，**1**）是首款获批用于 T2DM 治疗的胰高血糖素样肽 -1 受体激动药，具有长效和低免疫原性等多重优势，是降糖、减重药物的研究热点。**1** 合成工艺主要分为全化学合成法和半重组法。前法包括多步固相合成、金属催化缩合和脱保护等步骤，过程中需使用金属催化剂、

收稿日期：2026-03-10

作者简介：邹欣月，执业药师，从事药物分析工作。

强酸、强碱等试剂，易引入镉（Cd）、铅（Pb）、钴（Co）等特征性元素杂质[2]；后法以上游微生物发酵和后续脂肪侧链化学修饰为核心步骤，过程中需要使用培养基盐和催化剂等，易引入铜（Cu）、铬（Cr）、钼（Mo）等特征性元素杂质[3]。

元素杂质是药品、材料或食品中残留的无治疗作用、有潜在毒性的微量外源性元素，在药品生产过程中来源广泛，涵盖原辅料、生产设备、水系统等多个环节，需对其开展元素杂质分类评估与限量控制，以保障用药安全。对于元素杂质的检测，目前常见的方法有 ICP-MS[4-6]、电感耦合等离子体 - 原子发射光谱法[7]和重金属检查法等。其中，ICP-MS 作为药典首选的元素杂质检测方法，检出限低、可同时检测多元素、动态范围宽、样品用量少，近年来在药品元素杂质检测、环境检测、高纯试剂痕量分析等多个领域中得到广泛应用[8]，能满足产量较低的多肽类药物中多种元素杂质同步筛查的需求。

截至目前，国内外尚未见 **1** 中元素杂质的分析研究。通过对法规和具体生产过程的风险评估，本研究建立了同时测定 **1** 原料药中 12 种元素杂质 Cd、Pb、砷（As）、汞（Hg）、Co、钒（V）、镍（Ni）、锂（Li）、锑（Sb）、Mo、Cu、Cr 的 ICP-MS 分析方法，并进行了系统性的方法学验证，以期为多肽类药物元素杂质 ICP-MS 检测法的开发与验证提供参考。

1　仪器与试药

ICPMS-2030LF 型 ICP-MS 仪（日本 Shimadzu 公司）；Multiwave 5000 型微波消解仪（奥地利安东帕有限公司）；XSR204/A 型电子天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司）。

1 原料药（扬州奥锐特药业有限公司，含量≥ 97.4 %，批号 240901、250901、251001、251002）；Cd 标准溶液（批号 24D50204）、Pb 标准溶液（批号 24D60149）、As 标准溶液（批号 24D50189）、Hg 标准溶液（批号 24D50434）、Co 标准溶液（批号 24D90110）、V 标准溶液（批号 24DA1136）的质量浓度均为 100 μg/mL，Ni 标准溶液（批号 243048）、Li 标准溶液（批号 23C024）、Sb 标准溶液（批号 245115）、Mo 标准溶液（批号 242014-2）、Cu 标准溶液（批号 239001-2）、Cr 标准溶液（批号 244064-3）、铋（Bi）标准溶液（批号 237033-1）、铍（Be）标准溶液（批号 241015-1）、锗（Ge）标准溶液（批号 245014-1）、铟（In）标准溶液（批号 245041）、金（Au）标准溶液（批号 245033-1）的质量浓度均为 1 000 μg/mL，上述标准溶液均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心；硝酸为分析纯，试验用水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　ICP-MS 条件

雾化室温度　5 ℃；高频功率　1.20 kW；载气流速　0.7 L/min；辅助气流速　1.1 L/min；等离子气体流速　9.0 L/min；池气体流速　6.0 L/min；采样深度　5.0 mm；快速蠕动泵转速　60 r/min；慢速蠕动泵转速　20 r/min；样品快泵清洗时间　60 s；样品慢泵清洗时间　30 s。待测元素同位素与内标元素的选择如表 1 所示。

表 1　待测元素同位素及其相应的内标元素

Tab.1　Isotopes of the Target Analytes and Their Corresponding Internal Standard Elements

待测元素同位素	内标元素
^{111}Cd	^{115}In
^{121}Sb	
^{95}Mo	
^{208}Pb	^{209}Bi
^{202}Hg	
^{59}Co	^{72}Ge
^{51}V	
^{60}Ni	
^{52}Cr	
^{65}Cu	
^{75}As	
^{7}Li	^{9}Be

2.2　溶液配制

稀释液：1%硝酸，同时作为线性空白溶液。

空白基质溶液：微波消解罐中加入 68 %硝酸 6 mL，转移至微波消解仪中，按表 2 所示参数进行微波消解，冷却后取出，转移至 100 mL 量瓶中，加入 Au 标准溶液 100 μL，加水定容，摇匀，即得。

内标溶液：精密移取 Ge 标准溶液 100 μL、In 标准溶液 20 μL、Be 标准溶液 20 μL 和 Bi 标准溶液 10 μL，置 200 mL 量瓶中，用稀释液定容，摇匀，

即得。

混合线性贮备液：精密量取 12 种杂质的单元素标准溶液适量，加入稀释液稀释制成 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Mo、Cu、Cr 质量浓度分别为 10、25、75、15、25、50、100、1 250、450、7 500、1 500、5 500 μg/L 的混合线性贮备液。

线性溶液：分别精密量取混合线性贮备液 0.3、0.5、1.0、1.5、2.5 mL，置 50 mL 量瓶（塑料样品瓶）中，用稀释液定容至 50 mL，摇匀，即得（相对限度水平分别为 30%、50%、100%、150% 和 250%）。将其中相对限度水平为 100% 的溶液作为系统适用性溶液。

供试品溶液：取 **1** 原料药（批号 240901）100 mg，精密称定，置微波消解罐中，加入 68% 硝酸 6 mL，转移至微波消解仪中进行微波消解。消解完成后冷却、取出，转移至 100 mL 量瓶中，加入 Au 标准溶液 100 μL，用水定容，摇匀，即得。

表 2 微波消解参数

Tab.2 Microwave Digestion Parameters

温度/℃	*t*/min
130	10
150	5
180	5
200	30

2.3 元素杂质限度确定

查询 ICH《Q3D（R2）：元素杂质》，得到每种元素杂质的每日允许暴露量（permitted daily exposure，PDE）；结合产品可口服亦可注射的特性，遵从按注射途径从严控制的原则，以 10 g 为最大日剂量计算具体元素杂质的限度，结果如表 3 所示。

表 3 12 种目标元素杂质的限度

Tab.3 Limits of 12 Target Elemental Impurities

元素	分类	PDE/（μg·d^{-1}）	限度/（μg·g^{-1}）	元素	分类	PDE/（μg·d^{-1}）	限度/（μg·g^{-1}）
Cd	1	2.0	0.2	Ni	2A	20.0	2.0
Pb	1	5.0	0.5	Li	2B	250.0	25.0
As	1	15.0	1.5	Sb	2B	90.0	9.0
Hg	1	3.0	0.3	Mo	2B	1 500.0	150.0
Co	2A	5.0	0.5	Cu	3	300.0	30.0
V	2A	10.0	1.0	Cr	3	1 100.0	110.0

2.4 方法学验证试验

2.4.1 系统适用性试验

取“**2.2**”项下系统适用性溶液，按“**2.1**”项下条件进样分析，测定各元素的回收率。结果显示，系统适用性溶液中各元素的回收率为 98.4%～101.7%，符合 USP 40 版通则 <233>“元素杂质——检测方法”中规定的每一元素响应值漂移应在 80.0%～120.0% 的要求，说明系统状态稳定。

2.4.2 线性试验

取“**2.2**”项下线性溶液，以各元素响应值为纵坐标（*y*），质量浓度为横坐标（*c*），用最小二乘法进行线性回归，获得各元素的标准曲线方程和相关系数。结果显示，各元素的相关系数均大于 0.999 2，表明所考察的各元素在各自限度的 30%～250% 时线性关系良好（表 4）。

2.4.3 LOD 与 LOQ

取“**2.2**”项下空白基质溶液，连续测定 10 次，计算各元素响应值的标准偏差，以 3.3 倍和 10 倍标准偏差对应的质量浓度为 LOD 和 LOQ。结果显示，各元素测得的 LOQ 浓度均小于 10% 限度浓度（表 4），提示本法对 12 种元素杂质的检测灵敏度良好，满足痕量分析要求。

2.4.4 准确度试验

取 **1** 原料药 100 mg，按 30%、50%、100%、150% 4 个限度水平，分别精密加入“**2.2**”项下混合线性贮备液 0.6、1、2、3 mL，按“**2.2**”项下方法配制供试品溶液，每个水平平行制备 3 份，按“**2.1**”项下条件进样测定，计算各元素加样回收率。结果（表 4）显示，各元素加样回收率均在 86.3%～124.6%，提示本法准确度良好。

2.4.5 重复性试验

取 **1** 原料药 100 mg，精密称定，置微波消解罐中，加入“**2.2**”项下混合线性贮备液 2 mL，按“**2.2**”项下方法配制，得加标供试品溶液，共 6 份，计算各元素杂质质量浓度的 RSD。结果显示，12 种元素杂质质量浓度的 RSD（*n*=6）分别为 1.28%、0.72%、

表 4　12 种目标元素杂质的线性试验结果 [1)]

Tab.4　Linearity Test Results of 12 Target Elemental Impurities

元素	线性方程	相关系数	线性范围 /(μg·L^{-1})	LOD/(μg·g^{-1})	LOQ/(μg·g^{-1})	10%限度浓度 /(μg·g^{-1})	加样回收率 /%
Cd	y=0.360 7c − 0.000 2	1.000 0	0.06 ～ 0.50	0.000 3	0.001 0	0.02	92.7 ～ 100.0
Pb	y=0.080 1c − 0.002 6	0.999 9	0.15 ～ 1.25	0.002 7	0.008 1	0.05	103.3 ～ 112.7
As	y=0.621 1c − 0.003 2	1.000 0	0.45 ～ 3.75	0.004 0	0.012 1	0.15	90.7 ～ 99.7
Hg	y=0.369 3c − 0.000 2	0.999 9	0.09 ～ 0.75	0.003 4	0.010 2	0.03	86.3 ～ 102.1
Co	y=0.062 1c − 0.002 4	0.999 9	0.15 ～ 1.25	0.000 5	0.001 5	0.05	105.9 ～ 115.8
V	y=0.174 8c − 0.000 6	1.000 0	0.30 ～ 2.50	0.005 0	0.015 3	0.10	99.9 ～ 110.3
Ni	y=0.218 6c+0.002 3	1.000 0	0.60 ～ 5.00	0.008 7	0.026 4	0.20	99.5 ～ 117.0
Li	y=0.044 2c − 0.228 4	0.999 9	7.50 ～ 62.50	0.002 3	0.007 0	2.50	113.2 ～ 124.6
Sb	y=0.289 8c − 0.115 8	0.999 8	2.70 ～ 22.50	0.023 3	0.070 7	0.90	88.4 ～ 100.9
Mo	y=0.349 9c − 4.335 0	0.999 2	45.00 ～ 375.00	0.020 2	0.061 1	15.00	98.8 ～ 112.5
Cu	y=0.156 9c − 0.171 6	1.000 0	9.00 ～ 75.00	0.045 1	0.136 6	3.00	103.5 ～ 114.5
Cr	y=0.111 5c+0.957 3	0.999 9	33.00 ～ 275.00	0.014 1	0.042 7	11.00	98.3 ～ 106.3

注：[1)] 线性范围采用质量浓度单位，LOQ、LOD 及 10%限度浓度采用质量分数。

0.69％、0.73％、1.03％、0.33％、4.24％、1.09％、1.06％、0.38％、0.83％、0.66％，均小于 20％，说明本法重复性良好。

2.4.6　中间精密度试验

由不同实验人员在不同时间取 **1** 原料药 100 mg，精密称定，置微波消解罐中，加入“**2.2**”项下混合线性贮备液 2 mL，按“**2.2**”项下方法连续配制 6 份加标供试品溶液，计算各元素杂质质量浓度的 RSD。结果显示，12 种元素杂质质量浓度的 RSD（n=6）分别为 1.19％、0.60％、0.74％、1.98％、0.58％、0.75％、3.71％、0.59％、0.73％、0.50％、0.69％、0.34％，均小于 20％；计算 2 名实验人员检测的 12 份加标供试品溶液中各元素杂质质量浓度的 RSD，结果显示，12 种元素杂质质量浓度的 RSD（n=12）分别为 1.33％、1.63％、0.76％、1.44％、2.08％、0.98％、6.27％、2.26％、1.78％、0.90％、1.35％、1.25％，均小于 20％。上述结果说明本法具有良好的中间精密度。

2.5　样品测定

采用所建立的 ICP-MS 法测定 3 批 **1** 原料药（批号 250901、251001、251002）中 12 种元素杂质的含量。结果显示，3 批 **1** 原料药中 Cd 的含量均小于 0.010 0 μg/g；As、Hg、V、Sb、Mo、Cu 的含量均小于 LOQ；Pb 的含量分别为 0.010 0 μg/g（批号 251002）和小于 LOQ（批号 250901、251001）；Co 的含量均小于 0.010 0 μg/g；Ni 的含量分别为 0.070 0 μg/g（批号 250901）和小于 LOQ（批号 251001、251002）；Li 的含量分别为 0.270 0、0.150 0、0.260 0 μg/g；Cr 的含量分别为 3.410 0、3.260 0、3.420 0 μg/g。各元素杂质含量均符合表 3 中 12 种元素杂质的限度控制要求。

3　讨论

3.1　检测元素的确定

元素杂质是药品质量控制的关键指标之一。ICH Q3D（R2）中规定，1 类元素（Cd、Pb、As、Hg）对人体毒性强，具有明确致癌性，必须强制进行风险评估与管控；2A 类元素的毒性次强，且在药品生产过程中的引入渠道广泛，需结合生产工艺及物料接触系统开展全面风险评估，据此确定纳入本研究的 2A 类元素为 Co、V、Ni；采用注射给药途径时，3 类元素的毒性风险大幅提升，PDE 值显著下降，且该类元素存在明确的生产引入途径，本研究确定的待测 3 类元素为 Li、Sb、Mo、Cu、Cr。

3.2　样品前处理和检测方法的确定

1 为长链多肽，分子式为 $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$，有机基质含量高，若前处理过程中消解不完全，残留的有机碳会进入等离子体，引发光谱/非光谱干扰，造成采样锥或截取锥的积碳污染，直接影响检测结果的准确性与仪器稳定性[9]。本研究建立了适配多肽基质的微波消解前处理体系，采用加入硝酸，以及密

闭梯度升温微波消解方式，最大程度消除了有机基质的干扰，避免了传统熔融法、灰化 - 敞口酸溶法造成的易挥发元素损失、试剂空白污染高等问题[10]。此外，本试验优化了核心检测参数：高频功率优化至 1.20 kW，既保证了高电离能元素的充分电离，又避免了功率过高导致的氧化物产率上升；载气流速优化至 0.7 L/min，兼顾了元素的雾化传输效率与等离子体的长期稳定性；采样深度调整至 5.0 mm，有效降低了基体效应与背景噪声。

综上所述，本研究建立的 ICP-MS 法可同时准确测定 **1** 中的 12 种元素杂质，满足药物质量控制的要求，可推广应用于其他多肽类药物的元素杂质检测。

参考文献：

[1] Kalyani R R, Neumiller J J, Maruthur N M, *et al*. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults: a review [J]. *Jama*, 2025, **334**(11): 984-1002.

[2] Laps S, Satish G, Brik A. Harnessing the power of transition metals in solid-phase peptide synthesis and key steps in the (semi)synthesis of proteins [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, **50**(4): 2367-2387.

[3] Chandrashekar C, Lin F, Nishiuchi Y, *et al*. Engineering of a biologically active glycosylated glucagon-like peptide-1 analogue [J]. *J Med Chem*, 2024, **67**(9): 7276-82.

[4] 李亚雷, 李月华, 韩飞. ICP-MS法测定富马酸丙酚替诺福韦中8种元素杂质[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(4): 536-540.

[5] 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.

[6] Shah T V, Sagar S R, Shah S, *et al*. Analytical validation of a microwave-assisted ICP-MS method for the quantification of elemental impurities in doxycycline hyclate tablets [J]. *Chem Pap*, 2024, **78**: 4661-4669.

[7] 张叶, 宋冬梅, 陈阳, 等. 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定碘帕醇中钯的残留量[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(5): 713-715.

[8] 冯先进, 郑国经. 电感耦合等离子体发射光谱与质谱分析技术和应用研究进展[J]. 中国无机分析化学, 2025, **15**(3): 353-362.

[9] 檀会萍. ICP-MS在复杂基体样品痕量元素分析中的应用研究[J]. 化学工程与装备, 2025, **6**: 132-134.

[10] 于聪灵, 杨晶晶, 李晓敬, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定煤系样品中11种元素[J]. 中国无机分析化学, 2026, **16**(5): 775-784.