ICP-MS 法测定帕立骨化醇中 11 种元素杂质的含量

李一芒，姚莉蓓，李思阅，于新颖，韩 飞*
（沈阳药科大学药学院，辽宁沈阳 110016）

摘要：建立了电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法测定帕立骨化醇（**1**）中铅（Pb）、镉（Cd）、汞（Hg）、砷（As）、钴（Co）、钒（V）、镍（Ni）、锂（Li）、锑（Sb）、铜（Cu）、铬（Cr）11 种元素杂质的含量。采用微波消解法对样品进行前处理，以铋（Bi）、锗（Ge）和钪（Sc）为内标，采用动能甄别（KED）碰撞模式，玻璃同心雾化器进样，射频正向功率为 1 300 W，雾化气流速为 0.8 L/min，等离子体气流速为 15.0 L/min，辅助气流速为 1.2 L/min。结果显示，11 种待测元素在 25%～200% 浓度范围内线性关系良好；定量限在 0.007 ～ 2.023 ng/mL；平均加样回收率（n=9）在 86.0%～104.9%；重复性试验 RSD（n=6）均≤ 2.3%。建立的方法准确且灵敏度高，可用于 **1** 中 11 种元素杂质的痕量控制。

关键词：帕立骨化醇；电感耦合等离子体质谱；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)04-0571-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.019

Determination of Eleven Elemental Impurities in Paricalcitol by ICP-MS

LI Yimang, YAO Libei, LI Siyue, YU Xinying, HAN Fei*
(*School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016*)

ABSTRACT: An ICP-MS method was established to determine the contents of eleven elemental impurities, including lead (Pb), cadmium (Cd), mercury (Hg), arsenic (As), cobalt (Co), vanadium (V), nickel (Ni), lithium (Li), antimony (Sb), copper (Cu), and chromium (Cr), in paricalcitol (**1**). The sample was pretreated by microwave digestion method, with bismuth (Bi), germanium (Ge), and scandium (Sc) as internal standards. The kinetic energy discrimination (KED) collision mode was used, and the sample was injected into a glass concentric atomizer. The radio frequency forward power was 1 300 W, the atomization gas flow rate was 0.8 L/min, the plasma gas flow rate was 15.0 L/min, and the auxiliary gas flow rate was 1.2 L/min. The results showed that it was linear for above eleven elemental impurities in the concentration range of 25% - 200%. The quantification limits were 0.007 - 2.023 ng/mL, the average sample recoveries (n=9) were 86.0% - 104.9%, and RSDs (n=6) in the repeatability test were less than 2.3%. The established method is accurate and highly sensitive, which can be used for the trace control of eleven elemental impurities in **1**.

Key Words: paricalcitol; ICP-MS; microwave digestion; elemental impurity

元素杂质是药物无机杂质的主要来源，对患者可能会产生不同类型的毒性反应，欧洲药物评审局人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use，CHMP）于 2008 年 2 月颁布了《金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导原则》[1]，ICH 于 2014 年 12 月正式发布了 ICH Q3D《元素杂质指南》[2—3]，将元素杂质分成 3 大类，分别为 Class 1、Class 2 和 Class 3。Class 1 类元素为人体毒素，在药物的生产中应禁止或限制使用；Class 2 类元素为给药途径依赖的人体毒素；Class 3 类元素在通过口服途径给药时的毒性较低，但在吸入和注

收稿日期：2023-04-28
作者简介：李一芒（1983—），男，高级工程师，主要从事药品研发工作。
通信作者：韩 飞（1979—），男，博士，教授，主要从事高分辨质谱及其成像技术在药学研究领域的应用研究工作。
E-mail：hanfei_spu@163.com

射途径给药时需要对毒性进行关注及评估。

帕立骨化醇 (paricalcitol，**1**) 是一种人工合成的骨化三醇类似物，由美国 AbbVie 公司研发，于 1998 年 4 月获得 FDA 批准上市，主要用于治疗接受血液透析的慢性肾功能衰竭患者的继发性甲状旁腺功能亢进。相比现有治疗方案，**1** 在精准性与安全性方面有明显优势 [4]。

1 拟用于注射液剂型，根据 ICH Q3D 对注射剂元素杂质控制的要求，在 **1** 原料药中需要对铅 (Pb)、镉 (Cd)、汞 (Hg)、砷 (As)、钴 (Co)、钒 (V)、镍 (Ni)、锂 (Li)、锑 (Sb)、铜 (Cu) 进行限量分析控制，同时结合本品生产过程中接触到的不锈钢金属设备中可能浸出的元素杂质铬 (Cr)，一并对 11 种元素进行限量分析研究 [5]。

截至目前，国内外文献资料中尚无报道关于 **1** 元素杂质分析研究的相关内容。因此，本研究首次建立了一种应用 3 种不同内标物质检测 **1** 中 11 种元素杂质的 ICP-MS 分析方法，并根据 USP 43 版 <233> 中 ICP-MS 方法验证的要求对建立的方法进行了系统的方法学验证，以期为 **1** 中潜在元素杂质的研究和控制提供科学依据，保证用药的安全性。

1　仪器与试药

NEXION350X 型电感耦合等离子体质谱仪（美国 PerKinElmer 公司）；Multiwave GO 型微波消解仪（奥地利安东帕公司）；BSA124S-CW 型电子分析天平（德国 Sartorius 公司）。

1（实验室自制，含量 98 %、99 %、99 %，批号 PL0501、PL0601、PL0602）；元素杂质 (Pb、Cd、Hg、As、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu、Cr，批号 184042-3、185002-1、184053-2、184020-3、183079-2、183076-1、183065-4、184047-1、186010-2、185025-1 和 18A001-1) 标准溶液、内标物 (Bi、Ge、Sc，批号 184010-1、183021、184017) 标准溶液及金 (Au，批号 187011-2) 标准溶液（国家有色金属及电子材料分析测试中心，含量均为 1 000 μg/mL）；硝酸（含量 70.0%），水为屈臣氏蒸馏水。

2　方法与结果

2.1　元素杂质限度的制定

根据 ICH Q3D 附录 2 表 A 2.1 中对于注射剂元素杂质的日最大暴露量 (permitted daily exposure，PDE) 的要求，**1** 中 11 个拟控制元素杂质的 PDE 值如表 1 所示。因 **1** 注射剂的日最大使用总摄入量低于 10 g，故参考 ICH Q3D 指南中附录 4 选项 1 (Option 1) 的计算方法，按附录 2 表 A 2.2 注射剂中各组分元素杂质的通用限度要求（按每个组分每日使用 10 g 的量来计算）制定 **1** 中各元素杂质的限度，结果如表 1 所示。

表 1　1 中元素杂质的限度

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

元素	分类	PDE/μg	限度 /(μg·g^{-1})
Pb	1	5	0.5
Cd	1	2	0.2
Hg	1	3	0.3
As	1	15	1.5
Co	2A	5	0.5
V	2A	10	1
Ni	2A	20	2
Li	3	250	25
Sb	3	90	9
Cu	3	300	30
Cr	3	1 100	110

2.2　试验参数

ICP-MS 仪器参数：碰撞模式 动能甄别 (kinetic energy discrimination，KED) 碰撞模式，玻璃同心雾化器进样，玻璃旋流雾室；射频正向功率 1 300 W；雾化气 氩气；雾化气流速 0.8 L/min；等离子体气体 氩气；等离子体气流速 15.0 L/min；辅助气 氩气；辅助气流速 1.2 L/min；碰撞气 氦气；碰撞气流速 3 mL/min。

通用池参数：碰撞气 氦气；反应电压值 0.25 V；Li、V 和 Cr 的内标物为 ^{45}Sc，Co、Ni、Cu、As、Cd 和 Sb 的内标物为 ^{74}Ge，Pb 和 Hg 的内标物为 ^{209}Bi。

微波消解仪参数：初始温度为 25 ℃，以 10 ℃ /min 的速率升温至 130 ℃，保持 10 min；再以 10 ℃ /min 的速率升温至 180 ℃，保持 30 min。

2.3　溶液配制

稀释液：分别精密量取 70 % 硝酸溶液 40 mL 和 Au 标准溶液 0.4 mL，加至水 2 L 中，混匀即得。

基质空白溶液：取规格 50 mL 的消解罐，依次加入硝酸 8 mL、水 1 mL，放进微波消解仪中，按“**2.2**”项下的微波消解程序进行消解，消解完成后转移至 50 mL 量瓶中，用稀释液定容，摇匀，即得基质空白溶液。

混合内标溶液：精密量取 Bi、Ge、Sc 标准溶液各适量，用稀释液定量稀释，制成 Bi、Ge、Sc 质量浓度分别为 20、100、100 ng/mL 的混合内标溶液。

供试品溶液：取 **1** 0.2 g，精密称定，置规格 50 mL 的消解罐中，依次加入硝酸 8 mL、水 1 mL，放进微波消解仪中按“**2.2**”项下的微波消解程序进行消解，消解完成后转移至 50 mL 量瓶中，用稀释液定容，摇匀，即得质量浓度为 4 mg/mL 的供试品溶液。

标准曲线溶液：精密量取 Pb、Cd、Hg、As、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu 及 Cr 标准溶液各适量，用稀释液定量稀释制成限度浓度 25%、50%、100%、150%和 200%共 5 个浓度点水平的系列标准溶液（质量浓度如表 2 所示），作为标准曲线溶液。以稀释液作为平行校正空白溶液。

表 2 标准曲线溶液浓度

Tab.2 Concentrations of Standard Curve Solutions

元素	浓度水平[1)]/(ng·mL^{-1})				
	0.25J	0.5J	1J	1.5J	2J
Pb	0.5	1	2	3	4
Cd	0.2	0.4	0.8	1.2	1.6
Hg	0.3	0.6	1.2	1.8	2.4
As	1.5	3	6	9	12
Co	0.5	1	2	3	4
V	1	2	4	6	8
Ni	2	4	8	12	16
Li	25	50	100	150	200
Sb	9	18	36	54	72
Cu	30	60	120	180	240
Cr	110	220	440	660	880

注：[1)]J 代表各元素杂质 100%限度浓度水平。

2.4 测定方法

按“**2.2**”项下流通池参数选择各待测元素的内标物质。依次将表 2 中的标准曲线溶液按浓度由低至高的顺序进样分析，并进样检测内标溶液，以待测元素与内标元素的质谱信号强度的比值为纵坐标，待测元素浓度为横坐标，绘制标准曲线。

将供试品溶液进样分析，读取 3 次数据后取平均值，按标准曲线法计算相应的浓度，计算各待测元素杂质的含量。

2.5 方法学验证

2.5.1 系统适用性试验

USP 43 版 <233>“Procedure 2：ICP-MS”中对 ICP-MS 法测定元素杂质的系统适用性要求，在样品测定前后的标准溶液中，每一种待测元素响应值的漂移不得超过 20%。本试验选用 2J 浓度点的标准曲线在测试前后各元素的漂移情况来考察系统适用性。结果显示，Li、V、Cr、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Pb、Hg 的漂移值分别为 9.3%、11.8%、7.6%、11.1%、9.8%、12.4%、6.8%、12.7%、7.0%、6.7%、3.3%，均低于 15%，说明本方法测定 11 种元素杂质符合 USP 43 版对系统适用性的要求。

2.5.2 专属性试验

专属性试验主要考察稀释剂及供试品溶液制备用基质空白溶液中各元素的本底响应相对于标准曲线中 1J 浓度（限度浓度）水平溶液中各待测元素响应值的比值。结果显示，本方法专属性试验中空白溶剂及基质空白溶液中各待测元素响应相对于限度浓度标准溶液中对应元素响应值的比值均小于 10%，说明本方法检测 **1** 中 11 种待测元素时干扰较小，专属性较好。

2.5.3 线性试验

按 11 种待测元素限度 25%～200%的浓度范围设计线性范围，按照合理的浓度区间共设计 5 个浓度点。按限度 25%、50%、100%、150%和 200%的浓度水平，分别配制各元素的线性试验溶液，按浓度由低至高的顺序依次进样分析，以各待测元素在 ICP-MS 仪器中的净响应值（扣除空白响应）与对应内标的净响应值的比值（Y）为纵坐标，以各元素的质量浓度（c）为横坐标，按最小二乘法进行线性回归，绘制标准曲线，线性方程强制过原点，以相关系数 R 来评估各待测元素的线性关系。各元素的线性试验结果如表 3 所示，**1** 中 11 种待测元素在

本方法中的线性相关系数均大于 0.999 9，说明 11 种待测元素在25%～200%浓度范围内线性关系良好。

2.5.4 检测限和定量限

取“**2.3**”项下的基质空白溶液，连续进样分析 11 次，分别测定各待测元素的空白响应值对各自内标溶液响应值的比值，以各元素空白基质响应比值 3 倍的标准偏差 (SD) 值所对应的浓度作为检测限 (LOD)，以各元素空白基质响应值 10 倍的 SD 值所对应的浓度作为定量限 (LOQ)。LOD 计算公式为 LOD=3×SD/k，LOQ 计算公式为 LOQ=10×SD/k，其中 k 为各待测元素标准曲线的斜率值。

结果如表 4 所示，各元素在本方法中的检出限均低于限度的 10%，说明本方法对各待测元素的灵敏度较好。

2.5.5 准确度试验

本试验通过考察各待测元素在 **1** 中的加标回收率来评估本方法的准确度。按“**2.3**”项下方法配制 9 份供试品溶液 (**1** 批号 PL0501)，分成 3 组，各组中分别按限度浓度 50%、100%和 150%平行加入 3 份各元素标准物质，作为准确度考察低、中、高加标水平试验溶液。取低、中、高加标水平试验溶液共 9 份，进样分析，计算各浓度水平下的元素回收率。

结果显示，Li、V、Cr、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Hg、Pb 的平均回收率 (n=9) 分别为 100.0%、94.6%、91.4%、103.4%、99.1%、97.0%、87.3%、86.0%、88.1%、90.1%、104.9%，RSD 分别为 2.1%、3.5%、1.0%、1.2%、1.4%、1.5%、2.1%、3.0%、0.9%、2.3%、0.9%。根据 USP 43 版 <233> 相关要求，每个加标浓度水平下的平均回收率应在 70%～ 150%。由本试验结果可知，各待测元素在 3 个不同浓度水平下的平均加标回收率均在 86.0%～ 104.9%，RSD 均小于 4.0%，表明本方法准确度良好。

表 3　线性试验结果

Tab.3　Results of the Linearity Tests

元素名称	标准曲线方程	R	现象范围 /(ng·mL^{-1})
As	Y=3.45×10^{-3}c − 9.99×10^{-5}	0.999 9	1.5 ～ 12
Co	Y=5.30×10^{-2}c − 6.31×10^{-4}	0.999 9	0.5 ～ 4
Cr	Y=1.27×10^{-3}c+1.40×10^{-3}	0.999 9	110 ～ 880
Ni	Y=1.42×10^{-2}c+1.27×10^{-4}	0.999 9	2 ～ 16
V	Y=1.40×10^{-2}c − 4.38×10^{-4}	0.999 9	1 ～ 8
Cd	Y=9.56×10^{-3}c+2.76×10^{-6}	0.999 9	0.2 ～ 1.6
Hg	Y=4.07×10^{-3}c − 1.93×10^{-5}	0.999 9	0.3 ～ 2.4
Pb	Y=2.88×10^{-2}c+3.36×10^{-4}	0.999 9	0.5 ～ 4
Sb	Y=2.36×10^{-2}c+2.56×10^{-3}	0.999 9	9 ～ 72
Li	Y=1.91×10^{-4}c − 9.99×10^{-5}	0.999 9	25 ～ 200
Cu	Y=5.13×10^{-3}c+2.55×10^{-3}	0.999 9	30 ～ 240

表 4　检测限和定量限

Tab.4　LODs and LOQs

元素	SD 值	k	质量浓度 /(ng·mL^{-1})		相对质量比 /(ng·g^{-1})		相对限度值 /%
			LOD	LOQ	LOD	LOQ	
Li	6.1×10^{-6}	1.9×10^{-4}	0.095	0.321	23.68	80.26	0.10
V	2.0×10^{-5}	1.4×10^{-2}	0.004	0.014	1.06	3.51	0.10
Cr	1.7×10^{-5}	1.3×10^{-3}	0.040	0.135	10.04	33.66	0.01
Co	3.9×10^{-5}	5.3×10^{-2}	0.002	0.007	0.55	1.84	0.10
Ni	2.9×10^{-3}	1.4×10^{-2}	0.607	2.023	151.76	505.85	7.59
Cu	3.4×10^{-5}	5.1×10^{-3}	0.020	0.066	4.97	16.57	0.02
As	2.1×10^{-5}	3.5×10^{-3}	0.018	0.060	4.49	15.00	0.30
Cd	7.9×10^{-6}	9.6×10^{-3}	0.003	0.008	0.63	2.07	0.38
Sb	1.0×10^{-4}	2.4×10^{-2}	0.013	0.044	3.29	10.96	0.04
Hg	6.7×10^{-6}	4.1×10^{-3}	0.005	0.016	1.23	4.12	0.42
Pb	3.0×10^{-5}	2.9×10^{-2}	0.003	0.010	0.77	2.59	0.15

2.5.6 重复性试验

通过使用选定的分析方法连续考察 6 份“**2.5.5**”项下准确度 100%限度浓度的样品，计算各元素杂质的含量，并统计其含量的 RSD 值来评估方法对待测元素杂质检测结果的波动水平是否可以被接受。照“**2.5.5**”准确度试验项下限度 100%浓度水平溶液配制方法平行配制 6 份重复性试验用样品溶液，照选定的方法进样分析，测定 6 份溶液中各元素杂质的含量，分别统计各元素的RSD值，考察方法的重复性，要求每种元素检测含量的 RSD 不得大于 20%。

重复性试验结果显示，Li、V、Cr、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Hg、Pb 的平均含量 RSD（n=6）分别为 1.9%、1.8%、1.5%、1.2%、1.4%、1.6%、1.5%、2.3%、1.1%、2.0%、1.1%，均未超过 2.3%，说明本方法测定 11 种元素杂质含量的重复性良好。

2.5.7 溶液稳定性试验

本试验主要考察供试品溶液在 48 h 内进样分析时各元素杂质含量的变化率来评估溶液在 48 h 内各元素杂质的稳定性情况。要求稳定性考察期间各元素含量变化的绝对值不得超过各自限度值的 20%［此为参考业内 ICP-MS 考察微量及痕量元素杂质时溶液稳定性的一般性要求（多个原料药品种申报 CDE 使用此要求时，未见 CDE 出具发补意见），USP 43 版及其他相关指南中均未规定具体的要求。因 USP 43 版将回收率结果的要求定为 70%～150%，同时结合仪器的实际检测误差，将溶液稳定性试验中各元素含量变化的绝对值规定为不得超过各自限度值的 20%］。

溶液稳定性试验结果显示，供试品溶液中 11 种元素杂质在 48 h 内含量的变化值均小于其限度值的 20%，表明各元素杂质在 48 h 内稳定性良好，可满足检测要求。

2.6 样品测定

采用上述经验证的方法对 3 批 **1** 供试品中的 11 个元素杂质含量进行检测，各批次中 11 个元素杂质的残留量均符合要求（各元素杂质均低于其限度的 50%），表明本品元素杂质无超标风险，检测结果如表 5 所示。

表 5 3 批样品元素杂质检测结果

Tab.5 Results of the Element Impurities in Three Batches of Samples

元素杂质	限度 /×10^{-6}	元素杂质含量 /×10^{-6}		
		批号 PL0501	批号 PL0601	批号 PL0602
铅（Pb）	0.5	0.038	—	0.019
镉（Cd）	0.2	—	—	—
汞（Hg）	0.3	—	—	—
砷（As）	1.5	0.050	0.061	0.071
钴（Co）	0.5	—	—	—
钒（V）	1	0.280	0.370	0.430
镍（Ni）	2	0.006	0.130	0.061
锂（Li）	25	0.003	—	—
锑（Sb）	9	—	—	—
铜（Cu）	30	0.002	—	0.001
铬（Cr）	110	—	—	—

3 讨论

3.1 检测方法的选择

元素杂质分析常用原子吸收光谱（atomic absorption spectroscopy，AAS）法、电感耦合等离子体发射光谱（inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy，ICP-OES）法和电感耦合等离子体质谱（inductively coupled plasma-mass spectrometry，ICP-MS）法[6]。其中，AAS 法是基于物质所产生的原子蒸汽对特征谱线的吸收而进行定量的一种方法，每次只能测定 1 种元素。本品需要测定 11 种元素，若用 AAS 法，每批样品需要测定 11 次，测定效率极低。ICP-OES 法是基于物质经等离子体光源激发后，由亚稳态的激发态回到相对稳定的基态过程中所发射的特征谱线而进行定量的一种元素测定方法，缺点是对于 ICH Q3D 中的部分 1 类元素的检测灵敏度较低、检出限较高，并且测定时受到基质及其他元素的干扰较大。ICP-MS 法是以等离子体为离子源的一种质谱型元素分析方法，可对多元素进行同时测定，检测灵敏度高、动态范围宽、抗干扰能力强，且分析速度快，故本试验采用 ICP-MS 法对 **1** 中的 11 种元素杂质进行检测，以达到准确、高效检测的目的。

3.2 内标物质的选定

ICP-MS 测定痕量元素时极易受到基质及漂移效应的影响而导致测量结果相较于真实值发生偏差。本试验通过对样品进行微波消解后使用 70%

硝酸进行提取的方式进行溶液制备，全过程制备后的基质溶液对待测元素很可能会产生增强或抑制效应，且在分析过程中易发生漂移。因此，本试验需采用内标法进行测定，以消除试验中产生的基质效应和漂移影响，而内标物质的选择是否合适，将直接影响到检测结果的可靠性。

内标物选择的原则是尽可能接近对应元素的实际行为，通常选择与待测元素电离能和质量数综合评估后最接近的元素作为内标元素，可较大程度地模拟基质效应及漂移影响，从而补偿基质对待测元素的干扰度[7—9]。本方法依据上述原则选定的内标分别为 Sc、Ge 及 Bi。各待测元素与其对应内标质量数及第一电离能的匹配度分别如表 6 所示。由此可见，本方法选择的内标可较好地应用于各自元素的检测。

3.3　样品消解方式的选择

1 不溶于水，故需采用消解的办法对样品进行处理。常用的消解方法主要有干法消解、湿法消解和微波消解 3 种方法，其中干法消解和湿法消解为非密闭消解法，在消解过程中容易造成元素杂质挥发至环境中，导致提取回收率偏低，且消解时间过长、效率较低。本试验采用的微波消解法可大幅提高消解速率和重复性，且密闭空间的反应可避免待测元素的损失和对实验室环境的影响[10—13]。

3.4　消解试剂的选择

微波消解常用的试剂为盐酸、硝酸或二者的混合溶液。因 ICP-MS 等离子体中使用的气体为氩气，氩的相对分子质量为 39.948，而盐酸中氯元素的相对分子质量为 35.5，当使用含有盐酸的消解试剂时，部分氯元素在中心管的气溶胶中被带入等离子体进行离子化，在离子化的过程中氯元素有一定概率会和氩元素结合成氯氩的耦合离子，其质量数为 39.948 加 35.5，即 75.488。因 **1** 中需要检测砷（As）元素，其质量数为 74.92，与氯氩耦合离子的质量数几乎一致，就导致在 MS 检测器中很可能会干扰到 As 的检测，因此本消解试剂选择硝酸作为提取溶剂，以避免对 As 元素检测的干扰。

表 6　待测元素杂质及相应内标的匹配度结果

Tab.6　Matching Results between the Tested Element Impurities and Their Corresponding Internal Standards

元素	内标物	相对分子质量			第一电离能		
		元素	内标物	匹配度 /%	元素 /(kJ·mol^{-1})	内标物 /(kJ·mol^{-1})	匹配度 /%
Li	Sc	6	45	13.3	520.2	633.1	82.2
V		51		113.3	650.9		102.8
Cr		52		115.6	652.9		103.1
Co	Ge	59	74	79.7	760.4	762	99.8
Ni		60		81.1	737.1		96.7
Cu		63		85.1	745.5		97.8
As		75		101.4	947		124.3
Cd		111		150	867.8		113.9
Sb		121		163.5	834		109.4
Pb	Bi	208	209	99.5	715.6	703	101.8
Hg		202		96.7	1 007.1		143.3

参考文献：

[1] European Medicines Agency. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 Guideline on the specification limits or residues of metal catalysts or metal reagents [EB/OL]. (2008-09-01) [2021-03-11]. http://www. ema. europa. eu / docs/en_GB /document_library /Scientific guideline/2009/09/WC500003586. pdf.

[2] ICH. 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.

[3] 姜小林，董素萍，舒靖能. ICH Q3D 新药制剂元素杂质评估及控制的要点解读 [J]. 中国药事，2017, **31**(8): 854-860.

[4] 李　京，李　霞，王　怡. 帕立骨化醇治疗血液透析患者伴继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察 [J]. 中国血液净化，2019, **18**(6): 386-389.

[5] 张家磊. ICP-MS 法测定不锈钢容器中的重金属元素 [J].

安徽农业科学 , 2016, **44**(35): 126.

[6] 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.

[7] 张更宇 , 吴 超 , 崔海洋 , 等. 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定环境土壤中 39 种元素的内标选择研究 [J]. 中国无机分析化学 , 2022, **12**(3): 95-101.

[8] 赵小学 , 赵宗生 , 陈 纯 , 等. 电感耦合等离子体 - 质谱法内标元素选择的研究 [J]. 中国环境监测 , 2016, **32**(1): 84-87.

[9] 杨 乐 , 曾 静 , 王小燕 , 等. ICP-MS 测定血中镁、铜、铅浓度时的基体效应单一内标校正方法研究 [J]. 光谱学与光谱分析 , 2010, **30**(2): 518-522.

[10] 徐 聪 , 赵 婷 , 黄 曌 , 等. 微波消解 - 电感耦合等离子体质谱法测定原料药中的残留钯 [J]. 分析仪器 , 2018, **1**: 208-211.

[11] 崔云涛 , 张 磊 , 罗兆亮 , 等. 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.

[12] 王 倩 , 直俊强 , 石 奥 , 等. 微波消解 - 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法同时测定土壤中 11 种金属元素 [J]. 中国无机分析化学 , 2021, **11**(1): 7-11.

[13] 于桂芳 , 仲海洁 , 胡军华 , 等. 微波消解 ICP-MS 同时测定玛咖中 27 种元素 [J]. 中国中药杂志 , 2015, **40**(23): 4545-4551.

