ICP-MS 法检测药用辅料叔丁醇中的元素杂质含量

臧晓红，姚静静，李竞梅
（扬子江药业集团有限公司，江苏泰州 225321）

摘要：建立了 ICP-MS 法测定叔丁醇中的元素杂质（Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu）。采用微波消解法，样品用硝酸 - 盐酸混合溶液消解后，以在线内标的方式消除基体干扰和仪器漂移后进行测定。结果显示，Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu 的定量限分别为 0.028 8、0.179 8、0.057 6、0.229 4、0.015 3、0.025 3、0.232 2、1.226 0、0.021 9、0.138 6 ng/mL，均小于限度值的 5%，满足检测要求；重复性、精密度的 RSD 均小于 20%；在限度浓度 25%～ 300%内，10 种元素杂质的线性关系良好，回收率均在 90%～ 120%。建立的 ICP-MS 法方便、快捷、灵敏度高、结果准确，为叔丁醇的质量控制研究提供了技术保障。

关键词：叔丁醇；元素杂质；ICP-MS
中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)12-1708-05
引用：臧晓红 , 姚静静 , 李竞梅．ICP-MS 法检测药用辅料叔丁醇中的元素杂质含量［J］．中国医药工业杂志 , 2024, 55(12): 1708-1712．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.015

Determination of the Elemental Impurities in Pharmaceutic Adjuvant *tert*-Butanol by ICP-MS

ZANG Xiaohong, YAO Jingjing, LI Jingmei
(*Yangtze River Pharmaceutical Group, Taizhou 225321*)

ABSTRACT: An ICP-MS method was established for the determination of elemental impurities, namely Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu in *tert*-butanol. The microwave digestion method was used, and the sample was digested with a nitric acid-hydrochloric acid mixed solution. After eliminating matrix interference and instrument drift through online internal standards, the measurement was carried out. The results showed that the quantification limits of Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, and Cu were 0.028 8, 0.179 8, 0.057 6, 0.229 4, 0.015 3, 0.025 3, 0.232 2, 1.226 0, 0.021 9, and 0.138 6 ng/mL, respectively, all of which were less than 5 % of the limit values and met the detection requirements. The RSDs of repeatability and precision were both less than 20% . Within 25% to 300% of the limit concentration range, it was linear for the ten elemental impurities, with recovery rates ranging from 90% to 120% . The established ICP-MS method is convenient, fast, highly sensitive, and accurate, which provide a technical support for the quality control research of *tert*-butanol.

Key Words: *tert*-butanol; elemental impurity; ICP-MS

药用辅料的质量会直接影响产品的有效性和安全性[1—2]。近年来，药用辅料引起的不良反应事件频繁发生，逐渐引发社会对药用辅料质量的广泛关注。在原辅料和制剂生产过程中不可避免地会引入元素杂质，这些杂质不仅无治疗作用，甚至可能存在毒性，严重影响药品的稳定性和安全性，因此需严格控制辅料中元素杂质的含量[3—4]。

为保障药品质量，严格控制药用辅料叔丁醇中的元素杂质含量，本研究依据 ICH 《Q3D(R2)：元素杂质指导原则》[5]，建立了 ICP-MS 法检测药用辅料叔丁醇中的元素杂质（Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu）的含量，以期为制剂辅料中元

收稿日期：2023-11-14
作者简介：臧晓红（1977—），女，本科，从事药物分析研究。
E-mail：zangxh@yangzijiang.com

素杂质检测的研究提供参考。

1 试药与仪器

7700x 型电感耦合等离子体质谱仪（美国 Agilent 公司）；XS250DU 型电子天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司）；MARS6 型微波消解仪（美国 CEM 公司）；GS-1 型赶酸仪（南京市瑞尼克科技开发有限公司）。

Cd 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 209021-4）、Pb 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 203033-2）、As 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 20B036-4）、Hg 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 20A038-5）、Co 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 211029-1）、V 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 211036-2）、Ni 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 202018-4）、Li 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 203046-2）、Sb 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 204043-2）、Cu 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 20A005-2）、Au 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 209010-1）、Sc 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 215016）、Ge 标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 213046）、Y 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 215028）、Rh 标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 204020-2）和 Bi 元素标准溶液（含量 1 000 μg/mL，批号 208032-1），以上标准溶液均购于国家有色金属及电子材料分析测试中心；叔丁醇（德国默克公司，含量 99.8%，批号 DJ8DF81306，分析纯；印度 Finar Limited 公司，含量均为 99.98 %，批号分别为 34707D215EU、35456B421HU 和 36581B424LU，均为注射级）；调谐液（美国 Agilent 公司，含 Ce、Co、Li、Mg、Tl、Y 各 1 μg/L，批号 45-186GSX2）；硝酸为色谱纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 测定条件

ICP-MS 主要工作参数：分析模式 氦气碰撞模式；射频功率 1 600 W；等离子气体流速 18 L/min；载气流速 1.2 L/min；雾化器流速 1.0 L/min。

蠕动泵参数：吸液时间 40 s；吸液转速 0.3 r/s；读数延迟 40 s；延迟；分析泵速 0.1 r/s；冲洗时间 10 s；冲洗转速 0.3 r/s。

采用内标法（仪器的内标进样管在仪器分析过程中始终插入内标溶液中）进行测定，分别选用 Sc 为 Li、V、Co 的内标物；Ge 为 Ni、Cu 的内标物；Y 为 As 的内标物；Rh 为 Cd、Sb 的内标物；Bi 为 Pb、Hg 的内标物。打开仪器进行抽真空处理，当四极杆真空度符合要求后，使用专用调谐液进行调谐，完成后生成性能报告，系统自动配置测定参数。

2.2 溶液配制

稀释剂（2%硝酸溶液）：精密量取硝酸 20 mL，置 1 000 mL 量瓶中，加水定容，摇匀，即得。

Au 元素溶液：精密量取 Au 元素标准溶液 1.5 mL，置 100 mL 塑料量瓶中，加稀释剂定容，摇匀，即得 15 μg/mL 的 Au 元素溶液。

内标溶液：分别精密量取 Sc 元素标准溶液、Ge 元素标准溶液、Y 元素标准溶液、Rh 元素标准溶液、Bi 元素标准溶液各 1 mL，置不同 100 mL 塑料量瓶中，加入稀释剂定容，混匀；分别精密量取上述溶液 2、4、0.4、0.4、0.4 mL，置同一 200 mL 塑料量瓶中，加入稀释剂定容，混匀，作为内标溶液。（含 Sc100 ng/mL、Ge 200 ng/mL、Y 20 ng/mL、Rh 20 ng/mL、Bi 20 ng/mL）。

标准贮备液：精密量取 Cd 元素标准溶液 200 μL、Pb 元素标准溶液 500 μL、As 元素标准溶液 1 500 μL、Hg 元素标准溶液 300 μL、Co 元素标准溶液 500 μL、V 元素标准溶液 1 000 μL、Ni 元素标准溶液 2 000 μL，置同一 50 mL 塑料量瓶中，用稀释剂定容，摇匀，作为母液。精密量取 Li 元素标准溶液 750 μL、Sb 元素标准溶液 270 μL、Cu 元素标准溶液 900 μL，置同一 100 mL 塑料量瓶中，精密加入母液 1.5 mL，用稀释剂定容，摇匀，即得标准贮备液。（含 Cd 60 ng/mL、Pb 150 ng/mL、As 450 ng/mL、Hg 90 ng/mL、Co 150 ng/mL、V 300 ng/mL、Ni 600 ng/mL、Li 7 500 ng/mL、Sb 2 700 ng/mL、Cu 9 000 ng/mL。）

线性溶液：精密量取标准贮备液 0、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0 mL，置不同的 25 mL 塑料量瓶中，再分别加入 Au 元素溶液 1 mL，用稀释剂定容，摇匀，分别制成线性溶液①、线性溶液②、线性溶液③、线性溶液④、线性溶液⑤、线性溶液⑥、线性溶液⑦。各线性溶液中不同元素的质量浓度如表 1 所示。

表 1　线性溶液浓度 /(ng·mL^{-1})

Tab.1　Concentration of the Linear Solutions/(ng·mL^{-1})

元素	线性溶液①	线性溶液②	线性溶液③	线性溶液④	线性溶液⑤	线性溶液⑥	线性溶液⑦
Cd	0	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	7.2
Pb	0	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	18.0
As	0	4.5	9.0	18.0	27.0	36.0	54.0
Hg	0	0.9	1.8	3.6	5.4	7.2	10.8
Co	0	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	18.0
V	0	3.0	6.0	12.0	18.0	24.0	36.0
Ni	0	6.0	12.0	24.0	36.0	48.0	72.0
Li	0	75.0	150.0	300.0	450.0	600.0	900.0
Sb	0	27.0	54.0	108.0	162.0	216.0	324.0
Cu	0	90.0	180.0	360.0	540.0	720.0	1080.0

供试品溶液：取叔丁醇约 300 mg，精密称定，置消解管中，加入硝酸 5.0 mL、盐酸 2.0 mL、Au 元素溶液 1.0 mL，进行消解［0 ～ 30 min（升温时间），由室温升至 200 ℃；30 ～ 60 min（保持时间），200 ℃；60 ～ 90 min（降温时间），由 200 ℃降至室温；功率均为 1 000 W］。消解结束后，放入赶酸仪，在 100 ℃赶酸至近干（约 1 mL），放冷至室温，转移至 25 mL 塑料量瓶中，用超纯水冲洗消解管 3 次，合并洗液至同一量瓶中，用超纯水定容，摇匀，即得。

空白溶液：不加样品，按供试品溶液同法制得。

2.3　方法学研究

2.3.1　系统适用性试验

取“**2.2**”项下线性溶液③，在供试品溶液前后各进一针线性溶液③，按“**2.1**”项下测定条件进行测定，计算供试品溶液分析前后测定值差值与供试品溶液析前测定值的百分比。结果显示，每种目标元素的漂移值均不超过 ±20%，说明系统状态稳定。

2.3.2　线性试验

取“**2.2**”项下稀释剂、线性溶液①～⑤，按“**2.1**”项下测定条件进行测定，以各溶液中目标元素响应值与内标物响应值的比值为纵坐标（*Y*）、各线性溶液中目标元素的质量浓度（*c*）为横坐标进行线性回归，获得各元素的线性回归方程和相关系数，结果如表 2 所示。

2.3.3　检测限和定量限

取“**2.2**”项下空白溶液，按“**2.1**”项下测定条件连续进样测定 11 次，以空白溶液的 11 次测定结果中各目标元素响应值与内标物响应值比值的标准差为 δ，以目标元素标准曲线的斜率为 S，检测限（limit of detection，LOD）=3.3δ/S，定量限（limit of quantitation，LOQ）=10δ/S。结果显示，Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu 的 LOD 分别为 0.008 64、0.053 9、0.017 3、0.068 8、0.004 58、0.007 6、0.069 7、0.367 8、0.006 56、0.041 6 ng/mL，LOQ 分别为 0.028 8、0.179 8、0.057 6、0.229 4、0.015 3、0.025 3、0.232 2、1.226 0、0.021 9、0.138 6 ng/mL。

表 2　10 种目标元素的线性试验结果

Tab.2　Linearity Test Results of 10 Target Elements

元素	线性方程	相关系数	线性范围 /(ng·mL^{-1})
Cd	A=0.026 9c+0.000 164 39	0.999 6	0 ～ 7.2
Pb	A=0.034 20c+0.082 4	0.999 1	0 ～ 18.0
As	A=0.042 4c+0.000 159 56	0.999 2	0 ～ 54.0
Hg	A=0.077 9c+0.012 0	0.999 0	0 ～ 10.8
Co	A=0.746 9c+0.007 5	0.999 2	0 ～ 18.0
V	A=0.313 9c+0.002 0	0.999 3	0 ～ 36.0
Ni	A=0.109 2c+0.060 5	0.999 4	0 ～ 72.0
Li	A=0.001 2c	0.999 3	0 ～ 900.0
Sb	A=0.062 3c+0.000 927 84	0.999 2	0 ～ 324.0
Cu	A=0.296 7c+0.599 6	0.999 7	0 ～ 1 080.0

2.3.4　重复性试验

取叔丁醇约 300 mg，精密称定，置消解管中，精密加入“**2.2**”项下的标准贮备液 0.5 mL，按“**2.2**”项下方法平行制备 6 份加标供试品溶液，按“**2.1**”项下条件进样测定，计算 6 份加标供试品溶液中各元素的含量并计算 RSD。结果显示，Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu 含量的 RSD（n=6）分别为 6%、6%、6%、7%、7%、7%、8%、8%、6%、7%，均小于 20%，说明重复性良好。

2.3.5 中间精密度

由不同的试验人员，在不同的时间，按“**2.3.4**”项下要求进行溶液配制，按“**2.1**”项下条件进样测定，计算6份加标供试品溶液中各元素的含量并计算RSD。结果显示，Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu含量的RSD（n=6）分别为4%、3%、3%、6%、3%、3%、3%、7%、2%、3%，均小于20%；计算2名试验人员检测的12份加标供试品溶液中各元素的含量并计算RSD，结果显示，Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu含量的RSD（n=12）分别为6%、5%、7%、7%、5%、5%、7%、7%、5%、5%，均小于20%；说明中间精密度良好。

2.3.6 准确度试验

按50%、100%、150% 3个浓度水平，在供试品300 mg中分别精密加入标准贮备液0.25、0.5、0.75 mL，按“**2.2**”项下方法，每个浓度平行制备3份准确度试验溶液，按“**2.1**”项下条件进样测定，计算加样回收率。

结果显示，在50%、100%、150% 3个浓度水平下，Cd的回收率均值（n=3）分别为95%、94%、93%，RSD分别为2%、2%、4%；Pb的回收率均值（n=3）分别为99%、101%、101%，RSD分别为2%、1%、4%；As的回收率均值（n=3）分别为109%、115%、109%，RSD分别为3%、2%、5%；Hg的回收率均值（n=3）分别为91%、99%、101%，RSD分别为3%、1%、2%；Co的回收率均值（n=3）分别为103%、103%、101%，RSD分别为1%、2%、4%；V的回收率均值（n=3）分别为102%、104%、101%，RSD分别为2%、2%、5%；Ni的回收率均值（n=3）分别为102%、99%、95%，RSD分别为8%、3%、3%；Li的回收率均值（n=3）分别为107%、115%、109%，RSD分别为3%、1%、3%；Sb的回收率均值（n=3）分别为95%、94%、93%，RSD分别为1%、1%、4%；Cu的回收率均值（n=3）分别为103%、103%、100%，RSD分别为2%、2%、3%。上述结果均符合要求，说明方法具有良好的准确度。

2.3.7 耐用性试验

采用该方法，更换检测仪器为NexION 1000G型电感耦合等离子体质谱仪，同时使用印度Finar Limited公司提供的叔丁醇开展方法学验证。结果显示，叔丁醇中Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu的定量限分别为0.01、0.02、0.02、0.01、0.01、0、0.14、0.05、0.01、0.05 ng/mL，均小于限度值的5%，满足检测要求；6份平行制备的100%加标供试品溶液中所测每种目标元素的RSD均在1%～3%，重复性较好；30%、100%、200%限度浓度的各元素杂质加标回收率均在80%～110%。说明该分析方法耐用性良好。

2.4 样品测定

取印度Finar Limited公司的3批叔丁醇（批号34707D215EU、35456B421HU、36581B424LU），按“**2.2**”项下方法配制供试品溶液，并按“**2.1**”项下条件进样测定。结果显示，3批叔丁醇中Cd含量分别为0.000 04、0.000 02、0.000 05 μg/g；Pb均未检出；As含量分别为0.001、0.002、0.001 μg/g；Hg含量均为未检出；Co含量分别为0.001、0.002、0.001 μg/g；V含量分别为0.01、0.01、0.01 μg/g；Ni含量分别为0.1、0.1、0.1 μg/g；Li含量分别为0.01、0.01、0.01 μg/g；Sb含量分别为0.000 1、0.000 2、0.000 2 μg/g；Cu含量均为未检出。各元素杂质含量均符合ICH《Q3D(R2)：元素杂质指导原则》[5]中的控制要求。

3 讨论

本试验检测了药用辅料叔丁醇中Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Li、Sb、Cu共10种元素杂质的含量。其中7种元素属于ICH《Q3D(R2)：元素杂质指导原则》[5]中划分的1类元素和2A类元素。1类元素Cd、Pb、As、Hg属于人体毒素，在药品生产中禁用或限制使用；Co、V、Ni为2A类元素，在药品中出现的可能性相对较高，是给药途径依赖性元素；Li、Sb、Cu为3类元素，口服制剂可不考虑其残留导致的风险，但注射剂、吸入制剂等需对其含量进行控制[6—7]。这10种元素的选择综合考虑了我司仿制药注射用硼替佐米中辅料叔丁醇的来源和生产工艺中有可能会引入的元素，较全面地反映了叔丁醇中元素杂质的质量水平。

参考文献：

[1] 逯元媛．浅析药用辅料对药品安全性的影响表现 [J]．科学咨询，2016,(10)：61-62.

[2] 杨　锐，孙会敏，于丽娜，等．药用辅料对药品安全性的影响 [J]．药物分析杂志，2012, **32**(7)：1309-1314.

[3] 郭雅娟，王彩媚，胡淑君，等．ICP-MS 法检测甘露醇中元素杂质的残留量 [J]．药物分析杂志，2023, **43**(5)：804-810.

[4] 胡淑君，叶秀金，郭雅娟，等．电感耦合等离子体－质谱法测定原淀粉中的 14 种杂质元素 [J]．华西药学杂志，2022, **37**(4)：448-452.

[5] ICH．Q3D(R2) Coordination guidelines elemental impurities guideline [EB/OL]．[2023-10-01]．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q3dr2-guideline-elemental-impurities.

[6] 蒋大圆．克林霉素磷酸酯注射液中 10 种元素杂质测定方法的建立 [J]．齐齐哈尔医学院学报，2023, **44**(10)：962-966.

[7] 朱　俐，赵　瑜，尹利辉，等．电感耦合等离子体原子发射光谱法和电感耦合等离子体质谱法检测药品中元素杂质的研究进展 [J]．理化检验－化学分册，2022, **58**(3)：361-372.

（上接第 1707 页）

SIM 模式采集时，**2** 和 **3** 的响应值较高。对本法的线性浓度范围、精密度、回收率、定量限与检测限、溶液稳定性进行了验证，结果显示，本法的准确性好、灵敏度高，溶液稳定性好，可用于 **1** 中 **2** 和 **3** 的检测。与盐酸成盐为原料药生产中常用的工艺，丙酮因毒性低、溶解性好，是原料药精制中常用的溶剂，因此，研究 **2** 和 **3** 在该类化合物中的残留情况，可以为此类化合物的杂质研究提供思路。

参考文献：

[1] SINGH-FRANCO D, GHIN H L, ROBLES G I, *et al*. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children [J]. *Clin Ther*, 2009, **31**(8)：1664-1687.

[2] 孙建合，卢红华，侯继鹏，等．气相色谱法测定盐酸普拉格雷中的异丙叉丙酮和佛尔酮 [J]．中国医药工业杂志，2022, **53**(6)：901-903.

[3] LEISTNER A, HAERLING S, KREHER J D, *et al*. Risk assessment report of potential impurities in cetirizine dihydrochloride [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, **189**: 113425.

[4] BENIGNI R, BOSSA C. Structure alerts for carcinogenicity and the Salmonella assay system: a novel insight through the chemical relational databases technology [J]. *Mutat Res*, 2008, **659**(3)：248-261.

[5] ICH．Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]．(2017-03-31)．[2023-12-01]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0.

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

1611 页：公益广告