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

冯霞兰，杨　梅，张蓉琴，陈　红，赵欣庆*

（成都市药品检验研究院，四川省药品监督管理局化学药品质量研究与控制重点实验室，四川成都 610041）

摘要：建立了电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法同时测定葡萄糖酸锌口服溶液（**1**）中16种元素（硼、镁、铝、钒、铬、锰、铁、钴、镍、铜、砷、镉、锑、钡、汞、铅）杂质的含量，并分析引起含量差异的原因。以钪、锗、铟、铋为内标，样品经稀释后采用碰撞模式（动能歧视模式）测定。结果显示，16种元素在相应浓度范围内线性关系均良好，方法检测限为0.001～0.177 μg/mL，平均加标回收率（n=9）为91.4%～104.8%，RSD均小于9.5%。样品中16种元素均有检出，经安全性评价，最大日摄取量均低于其每日允许暴露量。分析表明，**1**中元素杂质含量的差异主要由原料药的批间质量差异引起。所建方法简便、准确、灵敏，可用于**1**中元素杂质的含量测定、来源分析及制剂的药包材筛选。

关键词：电感耦合等离子体质谱法；葡萄糖酸锌口服溶液；补锌剂；元素杂质；药包材；安全性评价

中图分类号：O657.63；R917　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)10-1316-06

引用：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．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.010

Determination of Sixteen Elemental Impurities in Zinc Gluconate Oral Solution by ICP-MS

FENG Xialan, YANG Mei, ZHANG Rongqin, CHEN Hong, ZHAO Xinqing*

(*SCMPA Key Lab. for Quality Research and Control of Chemical Medicine, Chengdu Institute for Drug Control, Chengdu 610041*)

ABSTRACT: An inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method was established for the simultaneous determination of sixteen elemental impurities (B, Mg, Al, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, As, Cd, Sb, Ba, Hg, Pb) in zinc gluconate oral solution (**1**), and the reasons for content differences were analyzed. The samples were diluted and analyzed by collision mode (kinetic energy discrimination), with Sc, Ge, In, Bi as the internal standard elements.The results showed that all 16 elements exhibited good linearity within their concentration range with detection limit of 0.001 - 0.177 μg/mL. The spiking recoveries (n=9) ranged from 91.4% to 104.8%, with RSDs all below 9.5%. All sixteen elemental impurities were detected, and safety evaluation confirmed that their maximum daily intake were below the permitted daily exposure limits. The analysis showed that the elemental content difference in **1** was mainly caused by batch-to-batch quality variations of the active pharmaceutical ingredients. The method is simple, accurate and sensitive, which can be used for the content determination and source analysis of element impurities, and drug packaging material screening for **1**.

Key Words: inductively coupled plasma mass spectrometry; zinc gluconate oral solution; zinc supplementation; elemental impurity; pharmaceutical package; safety assessment

葡萄糖酸锌口服溶液（zinc gluconate oral solution，**1**）为常用的儿童补锌剂，具有胃黏膜刺激小、吸收速率快、生物利用度高等优点[1—2]，主要用于治疗缺锌引起的营养不良、厌食症、异食癖、痤疮、口腔溃疡、儿童生长发育迟缓等[3—4]，目前仅在国内生产销售，质量标准收载于ChP 2020年版二部。

收稿日期：2025-03-11

作者简介：冯霞兰，主管药师，从事药品、药用辅料质量分析研究。

通信作者：赵欣庆，主管药师，从事药品质量评价与控制。

1 主要有口服液玻璃瓶、聚氯乙烯 / 低密度聚乙烯药用复合硬片、聚酯 / 铝 / 聚酯 / 聚乙烯药用复合膜 3 种包装，以玻璃口服液体瓶包装为主，其具有良好的化学稳定性、密封性及抗热震性[5]，易于药品包装及贮存。药用玻璃瓶中除含三氧化二铝、三氧化二硼、氧化钙、氧化镁等成分，生产过程中通常会添加氧化钡、氧化钠、氧化锑等氧化物，以改善玻璃性能，如降低熔化温度、增加澄清度、形成着色玻璃等。药用复合硬片、药用复合膜为口服溶液剂的新型药包材，具有使用方便，易于运输及携带等优点。《国家药包材标准》收载了固体药用复合硬片及药用复合膜、袋通则标准[6]，均采用比色法检查重金属，以标准铅溶液作为对照，但该方法测定对象有限、灵敏度低。贮存过程中，药液与药包材长时间接触，各种元素可能会迁移至药液中，影响药品质量，进而危害人体健康[7—8]。同时，亦可能由原料药引入各种元素杂质至制剂中。元素杂质具有潜在毒性，为保障用药安全，需对 **1** 中的元素含量进行研究。截至目前，国内外暂无关于 **1** 中元素杂质研究的相关报道。

电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）法具有分析速度快、可多元素同时测定、灵敏度高、线性范围宽等优点[9]，适用于待测元素种类较多且含量差异较大的情况。本研究参考 ICH Q3D（R2）元素杂质指导原则[10]及《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》（试行）[11]，结合不同包装药品生产过程中可能引入的元素杂质，建立了 ICP-MS 法以同时测定硼（B）、镁（Mg）、铝（Al）、钒（V）、铬（Cr）、锰（Mn）、铁（Fe）、钴（Co）、镍（Ni）、铜（Cu）、砷（As）、镉（Cd）、锑（Sb）、钡（Ba）、汞（Hg）、铅（Pb）16 种元素。该方法简便、灵敏、准确度高，可为 **1** 的质量控制及药包材筛选提供技术支撑。

1 仪器与试药

iCAP RQ 型电感耦合等离子体质谱仪（美国 Thermo Scientific 公司）；BP211D 型电子分析天平（德国 Sartorius 公司）。

B、Mg、Al、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Ba、Hg、Pb、金（Au）单元素标准溶液（均为 1 000 μg/mL），以及钪（Sc）、锗（Ge）、铟（In）、铋（Bi）内标溶液（均为 100 μg/mL）均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心；硝酸（德国 Merck 公司，65%，优级纯）；试验用水为超纯水。

3 种不同包装的 **1** 样品共 74 批（规格均为 10 mL ∶ 35 mg），其中玻璃口服液体瓶包装样品 68 批（来自 8 家生产企业，代号 A ～ H）、口服液体药用复合硬片包装样品 5 批（来自同一生产企业，代号 I）、药用复合膜包装样品 1 批（代号 J）。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 参数

射频功率 1550 W；辅助气流量 0.8 L/min；蠕动泵转速 40 r/min；雾化室温度 2.7 ℃；采样深度 5 mm；驻留时间 0.02 s；分析模式全定量；碰撞模式动能歧视模式（kinetic energy discrimination，KED）。

其中，检测 ^{11}B、^{24}Mg、^{27}Al 时以 ^{45}Sc 作为内标，检测 ^{51}V、^{52}Cr、^{55}Mn、^{56}Fe、^{59}Co、^{60}Ni、^{63}Cu、^{75}As 时以 ^{73}Ge 作为内标，检测 ^{111}Cd、^{121}Sb、^{137}Ba 时以 ^{115}In 作为内标，检测 ^{202}Hg、^{208}Pb 时以 ^{209}Bi 作为内标。

2.2 溶液配制

稀释液：精密量取硝酸 20 mL 和 Au 标准溶液 0.5 mL，置同一 1 L 量瓶中，用超纯水定容，摇匀，作为稀释液。

内标工作液：精密量取 Sc、Ge、In、Bi 内标溶液各适量，分别用稀释液定量稀释，制成每 1 mL 中含内标元素 20 ng 的内标工作液。

供试品溶液：取 **1** 样品 2 支，混匀，精密量取 0.1 mL，置 10 mL 量瓶中，用稀释液定容，摇匀，作为供试品溶液。

混合标准贮备液：分别精密量取 B、Mg、Al、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Ba、Hg、Pb 单元素标准贮备溶液适量，置同一量瓶中，用稀释液制成每 1 mL 中含 B、Mg、Al、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Ba、Pb 元素各 2 000 ng 及 Hg 元素 200 ng 的混合标准贮备液。

标准曲线溶液：精密量取混合标准贮备液适量，用稀释液逐级稀释制成每 1 mL 中 B、Mg、Al、V、

Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Ba、Pb 元素各 2.0、5.0、10.0、20.0、50.0、80.0、100.0、200.0 ng，以及 Hg 元素 0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、8.0、10.0、20.0 ng 的系列浓度溶液，作为标准曲线溶液。

2.3 方法验证

2.3.1 线性与范围

取“**2.2**”项下标准曲线溶液，按“**2.1**”项下方法进样分析，以待测元素与内标元素响应值的比率（*Y*）为纵坐标，各元素质量浓度（*c*）为横坐标，绘制标准曲线，结果如表 1 所示。结果表明，各元素线性关系良好，相关系数（*r*）均大于 0.998 0。

2.3.2 检测限和定量限

取“**2.2**”项下稀释液，按“**2.1**”项下方法连续测定 11 次，计算各待测元素测定信号值的标准偏差，以标准偏差的 3 倍、10 倍与各元素线性方程斜率的比值作为仪器检测限及仪器定量限，并由此计算出方法检测限及方法定量限，具体结果如表 1 所示。

2.3.3 精密度试验

取“**2.2**”项下 20.0 ng/mL 的混合标准溶液（Hg 元素 2.0 ng/mL），按“**2.1**”项下方法连续进样 6 次，结果显示，各元素测得浓度 RSD（*n*=6）均小于 4.1%，表明仪器精密度良好。

2.3.4 回收率试验

取 **1** 样品（批号 G01）2 支，混匀，精密吸取 0.10 mL，置 10 mL 量瓶中，加入“**2.2**”项下混合标准贮备液各 0.05、0.10、0.25 mL，用稀释液定容，摇匀，作为低、中、高质量浓度加标供试液。各水平平行制备 3 份，按“**2.1**”项下方法进样分析，计算各待测元素的加标回收率及 RSD。结果表明，16 种元素的平均加标回收率（*n*=9）为 91.4%～104.8%，RSD 均小于 9.5%，表明方法准确度良好。

2.3.5 重复性试验

因样品中各元素含量差异较大，其中含量低于检测限的元素以“**2.3.4**”项下中质量浓度点考察，其余元素直接测定，平行制备 6 份。结果显示，各元素测得质量浓度的 RSD（*n*=6）均小于 8.5%，表明方法重复性良好。

2.4 样品测定

取 3 种不同包装的 74 批样品，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，进样分析，统计各生产企业相应元素的最大检出量，如表 2 所示。结果表明，供试品溶液中 16 种元素均有不同程度检出，Mg 元素含量较高，为 1.123～11.914 μg/mL，经安全性评价（表 3），各元素杂质含量均符合要求。

3 讨论

3.1 安全性评价

1 使用说明书载明本品每日最大用量为 40 mL，以此计算各元素的最大日摄取量（maximum daily

表 1　线性方程、线性范围、方法检测限及方法定量限

Tab.1　Results of Linearity Equations, Linear Ranges, LODs and LOQs

元素	线性方程	*r*	线性范围 /(ng·mL^{-1})	方法检测限 /(μg·mL^{-1})	方法定量限 /(μg·mL^{-1})
^{11}B	*Y*=70.554*c*+62.789	0.999 2	2.0～200.0	0.038	0.128
^{24}Mg	*Y*=596.580*c*+8 131.275	0.999 5	2.0～200.0	0.177	0.590
^{27}Al	*Y*=156.897*c*+1 045.874	0.999 2	2.0～200.0	0.085	0.285
^{51}V	*Y*=9 785.407*c*+93.153	0.999 8	2.0～200.0	0.001	0.002
^{52}Cr	*Y*=14 138.349*c*+9 895.529	0.999 8	2.0～200.0	0.006	0.021
^{55}Mn	*Y*=6 387.736*c*+789.348	0.999 8	2.0～200.0	0.002	0.006
^{56}Fe	*Y*=309.438*c*+1 742.430	0.999 7	2.0～200.0	0.044	0.146
^{59}Co	*Y*=25 286.476*c*+266.480	0.998 8	2.0～200.0	0.001	0.002
^{60}Ni	*Y*=6 476.623*c*+1 790.849	0.999 7	2.0～200.0	0.003	0.010
^{63}Cu	*Y*=17 713.344*c*+27 453.438	0.998 2	2.0～200.0	0.009	0.029
^{75}As	*Y*=1 266.041*c*+29.239	0.999 6	2.0～200.0	0.003	0.009
^{111}Cd	*Y*=4 962.149*c*+97.244	0.999 7	2.0～200.0	0.001	0.002
^{121}Sb	*Y*=8 822.352*c*+117.336	0.999 7	2.0～200.0	0.001	0.002
^{137}Ba	*Y*=3 405.056*c*+2 171.506	0.999 8	2.0～200.0	0.010	0.034
^{202}Hg	*Y*=98 274.329*c*+574.676	0.999 8	0.2～20.0	0.001	0.002
^{208}Pb	*Y*=53 574.853*c*+12 537.793	0.999 6	2.0～200.0	0.001	0.005

表 2 样品测定结果 /(μg·mL^{-1})

Tab.2 Test Results of Samples/(μg·mL^{-1})

待测元素	厂家									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
B	—[1)]	0.150	0.185	—	0.260	—	0.204	0.185	—	—
Mg	6.321	1.955	5.094	4.915	11.914	6.745	6.176	1.202	4.800	1.123
Al	0.862	0.785	0.564	1.109	2.194	—	2.318	0.324	1.749	1.209
V	0.005	0.012	0.002	—	0.011	—	0.026	—	—	—
Cr	—	—	—	0.030	0.066	—	0.068	—	—	—
Mn	0.037	0.030	0.069	0.008	0.025	0.038	0.164	0.006	0.029	0.121
Fe	0.189	0.567	0.328	0.412	0.753	0.683	0.956	0.178	0.307	—
Co	—	0.002	0.002	0.005	0.003	0.002	0.010	0.004	—	0.012
Ni	—	0.033	—	0.010	0.030	0.010	0.050	—	—	—
Cu	—	—	—	0.294	1.658	—	0.112	—	0.031	—
As	—	—	—	—	—	—	0.025	—	—	—
Cd	—	—	0.005	—	0.009	—	0.007	0.004	0.004	—
Sb	—	—	0.001	—	0.001	—	0.001	0.001	—	—
Ba	1.488	0.060	0.077	0.072	0.102	0.041	0.206	0.052	0.055	—
Hg	—	—	0.002	—	0.012	—	0.012	0.017	0.005	—
Pb	0.023	0.030	0.033	—	0.035	—	0.033	—	0.007	—

注：[1)]“—”表示该元素含量低于方法定量限。

intake，MDI)，并进行安全性评价。ICH Q3D(R2)[10]收录了 V、Cr、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Ba、Hg、Pb 元素的口服途径每日允许暴露量 (permitted daily exposure，PDE)；参考文献[12]获得 B、Mg、Al、Mn、Fe 元素注射途径的 PDE 值，以校正因子 10 计算其口服途径 PDE。将各元素计算所得的 MDI 与 PDE 进行比较，结果如表 3 所示。结果显示，16 种元素杂质含量均符合要求（均低于相应元素限度的 30%），表明 **1** 中的元素杂质风险可控，本文涉及的 3 种药包材均适用于 **1** 的包装贮存。

3.2 测定方法的选择

1 处方组成简单，采用直接稀释法制备供试品溶液，操作简便、工作效率高。ICH Q3D(R2)[10]建议口服制剂对 1 类元素 Cd、Pb、As、Hg，2A 类元

表 3 安全性评价结果

Tab.3 The Results of Safety Assessment

元素	分类	最大迁移量 /(μg·mL^{-1})	MDI/(μg·d^{-1})	PDE/(μg·d^{-1})	安全性评价
Cd	1	0.009	0.4	5	未超限
Pb	1	0.035	1.4	5	未超限
As	1	0.025	1.0	15	未超限
Hg	1	0.017	0.7	30	未超限
Co	2A	0.012	0.5	50	未超限
V	2A	0.026	1.0	100	未超限
Ni	2A	0.050	2.0	200	未超限
Sb	3	0.001	0.04	1 200	未超限
Ba	3	1.488	60	1 400	未超限
Cu	3	1.658	66	3 000	未超限
Cr	3	0.068	2.7	11 000	未超限
B	—[1)]	0.260	10	10 000	未超限
Mg	—[1)]	11.914	477	1 000 000	未超限
Al	—[1)]	2.318	93	3 500	未超限
Mn	—[1)]	0.164	6.6	300	未超限
Fe	—[1)]	0.956	38	13 000	未超限

注：[1)]“—”表示 ICH Q3D(R2) 无该元素分类。

素 Co、V、Ni 进行风险评估。以此为依据，参考《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》（试行）[11]，结合样品、原料药及药包材实际情况，选择 B、Mg、Al、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、As、Cd、Sb、Ba、Hg、Pb 共 16 个元素作为研究对象，测定时选取的同位素如表 1 所示，质量数小于 76 的元素以 ^{45}Sc 或 ^{73}Ge 作为内标，质量数 110 ～ 138 的元素以 ^{115}In 作为内标，质量数大于 200 的元素以 ^{209}Bi 作为内标，以校正仪器动态响应值，消除干扰，保证结果准确 [13—14]。

3.3　元素来源分析

由表 2 可见，本次考察的 74 批样品中 Mg 元素含量较高。统计样品批数多于 3 批的生产企业产品及样品批次较多的 E 生产企业产品的 Mg 元素测定结果，如图 1 和 2 所示。结果表明，不同生产企业之间，甚至同一企业的不同批次样品之间，Mg 含量相差较大。为分析含量差异的原因，降低贮存过程中因 Mg 含量进一步增加引起的风险，对原料药、辅料及药包材进行研究。

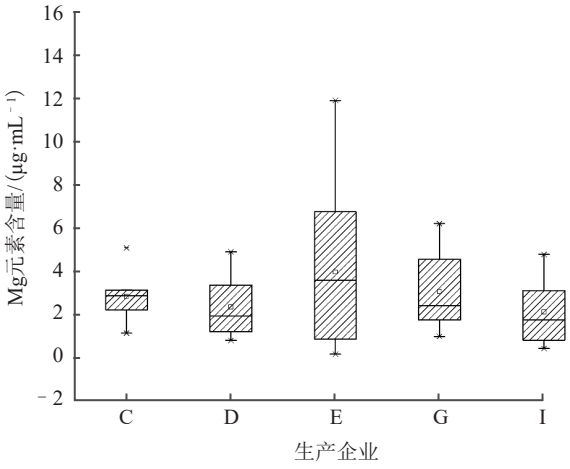


图 1　不同企业产品中 Mg 元素测定结果箱式图

Fig.1　Box Diagram of Mg Element Determination Results in the Samples from Different Manufactures

取玻璃口服液体瓶、口服液体药用复合硬片、药用复合膜 3 种空白包材，根据规格分别加入稀释液及空白辅料，按处方工艺加盖密封或热合，以及灭菌处理。取灭菌后的溶液测定。结果显示，3 种药包材及空白辅料中 16 种元素杂质的含量均低于定量限，表明药包材、空白辅料中的元素迁移并非引起制剂中各元素含量差异的主要原因。

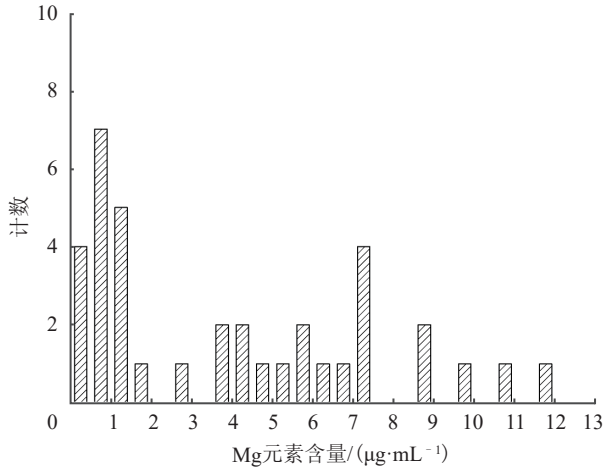


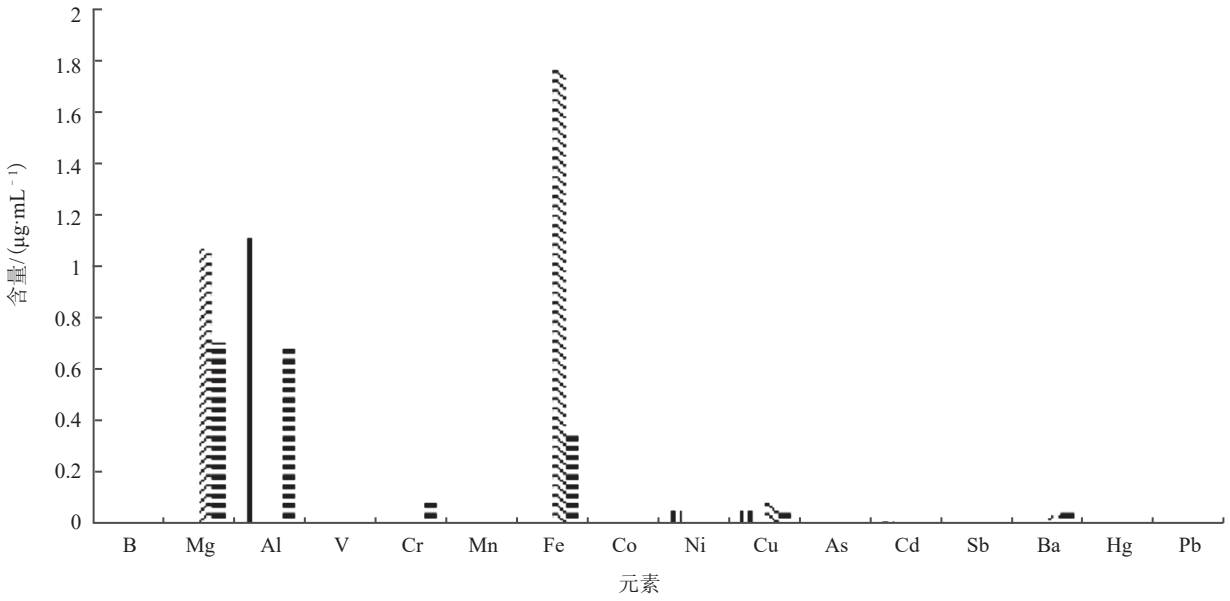
图 2　E 生产企业样品中 Mg 元素测定结果的频数分布图

Fig.2　Frequency Distribution of Mg Element Determination Results in the Samples from Manufacture E

测定收集到的 4 批原料药（B、D、G、H 生产企业提供，均购于 S 生产企业），结果各批号原料药中的元素杂质检出情况不一致，且检出元素的含量差异较大，如图 3 所示。B 厂提供的原料药（批号 S01）中检出 Al、Ni、Cu、Cd 元素，D 厂（批号 S02）提供的原料药中检出 Cd、Hg 元素，G 厂（批号 S03）提供的原料药中检出 Mg、Fe、Ni、Cu、Ba 元素，H 厂（批号 S04）提供的原料药中检出 Mg、Al、Cr、Mn、Fe、Cu、Ba、Hg 元素。4 批原料药为同一厂家的不同批号样品，批间质量差异可能是引起 **1** 中元素含量差异的主要原因。

3.4　贮存时间对药液中元素含量的影响

为观察贮存过程中药包材中元素杂质向药品的迁移情况，研究药品生命周期内元素杂质含量的变化，分析了 G、H 生产企业的近效期样品（玻璃口服液体瓶包装）。结果显示，Mg、Al 元素含量略有增加，但均未超限，可能与放置过程中药用玻璃的元素杂质向药液中迁移有关。该结果提示需关注样品的贮存条件及近效期样品中元素杂质的含量。



▮▮—S01；▮▮—S02；▮▮—S03；▬—S04。

图 3 原料药中 16 种元素杂质测定结果

Fig.3 Determination of 16 Elemental Impurities in Drug Substances

参考文献：

[1] 王姿欢. 葡萄糖酸锌口服溶液联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的效果观察 [J]. 中国社区医师 , 2023, **39**(29): 32-34.

[2] 李秋红 , 王 一 , 李曰强 , 等. 葡萄糖酸锌制备方法研究 [J]. 山东化工 , 2015, **44**(19): 45-47.

[3] 李 玲 , 王秋实. 葡萄糖酸锌口服溶液中 5- 羟甲基糠醛限量检查 [J]. 中国药业 , 2020, **29**(11): 65- 67.

[4] 宋远勤. 葡萄糖酸锌口服溶液联合蒙脱石散治疗腹泻患儿的临床效果 [J]. 临床研究 , 2021, **29**(11): 71- 73.

[5] 景 菲 , 汤 云 , 许珍熙 , 等. ICP-MS 法测定药用玻璃中砷、锑、铅、镉浸出量 [J]. 化工时刊 , 2020, **34**(2): 15-16.

[6] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准 [M]. 北京 : 中国医药科技出版社 , 2015.

[7] 王稠雯. 化学原料药中元素杂质含量的风险评估 [J]. 化工设计通讯 , 2022, **48**(4): 218-220.

[8] 朱 婧 , 宿 亮 , 朱跃芳 , 等. 电感耦合等离子体质谱法测定碳酸锂原料药中 6 种元素杂质 [J]. 中国药事 , 2023, **37**(4): 414-419.

[9] 杨 萌 , 李 鹰 , 李 剑 , 等. 三重四极杆电感耦合等离子体串联质谱法测定铁镍基高温合金中 15 种杂质元素含量 [J]. 分析测试学报 , 2023, **42**(7): 870-875.

[10] ICH. ICH Q3D(R2): Guideline for elemental impurities [EB/OL]. (2022-04-26)[2024-12-16]. https: //www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/d4942097ca4b8868971a5c24bb0b5ae8.

[11] 国家食品药品监督管理总局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则 (试行)[EB/OL]. (2015-07-28)[2024-12-13]. https: //www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551. html.

[12] 邱怡婷 , 成 婕 , 任 锟 , 等. ICP-MS 法测定氨甲环酸注射液中 26 种元素杂质的含量 [J]. 化学研究与应用 , 2023, **35**(11): 2801-2808.

[13] 杨永建 , 夏莎莎 , 李红华 , 等. 微波消解 - 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定茶叶中的砷、镉、铜、铅 [J]. 中国无机分析化学 , 2024, **14**(12): 1611-1616.

[14] 戴 璇 , 唐文杰 , 周 颖 , 等. 微波消解 - 电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定蔬菜中 8 种重金属元素 [J]. 中国无机分析化学 , 2024, **14**(9): 1220-1226.