中图分类号:R917;R978.1　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)21－0084－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.21.020

电感耦合等离子体质谱法同时测定头孢呋辛酯片中7种元素杂质含量*

刘　翠

(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,广东 中山　528467)

摘要:目的　建立同时测定头孢呋辛酯片中1类元素铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)和2A类元素钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)7种元素杂质含量的电感耦合等离子体质谱法。**方法**　样品经硝酸微波消解。以^{72}Ge,^{115}In,^{209}Bi为内标,测定模式为氦气模式,等离子体模式为通用模式,等离子气体、载气、辅助气、氦气流量分别为15,1,0.9,4.3 L/min,采样深度为10.0 mm,蠕动泵转速为0.3 r/s,雾化室温度为2 ℃。**结果**　V,Co,Ni,As,Cd,Hg,Pb 7种元素杂质在限度浓度的10%～200%范围内与其响应值和内标响应值的比值线性关系良好($r>0.998$);检测限为0.25～30.50 ng/g,定量限为0.75～91.52 ng/g($n=10$);精密度试验结果的*RSD*均小于3.0%($n=6$);加样回收率分别为105.04%,101.96%,100.93%,103.44%,103.73%,106.03%,106.61%,*RSD*分别为1.03%,1.08%,1.24%,1.63%,1.10%,2.69%,3.58%($n=9$)。3批样品中,7种元素杂质的含量均小于限度浓度的10%。**结论**　该方法灵敏度高、准确度和精密度良好,可用于头孢呋辛酯片中1类和2A类7种元素杂质的含量测定。头孢呋辛酯片中7种元素杂质无残留风险。

关键词:电感耦合等离子体质谱法;头孢呋辛酯片;元素杂质;含量测定

Determination of Seven Elemental Impurities in Cefuroxime Axetil Tablets by ICP－MS

LIU Cui

(Zhuhai United Laboratory Zhongshan Co., Ltd., Zhongshan, Guangdong, China　528467)

Abstract: Objective　To establish an inductively coupled plasma－mass spectrometry method for the simultaneous determination of Class 1 elemental impurities [lead (Pb), cadmium (Cd), arsenic (AS), mercury (Hg)], and Class 2A elemental impurities [cobalt (Co), vanadium (V), and nickel (Ni)] in Cefuroxime Axetil Tablets. **Methods**　The sample was acidified with nitric acid and digested with microwave. With ^{72}Ge, ^{115}In, and ^{209}Bi as internal standards, the determination mode was helium (He) mode, and the plasma mode was general mode. The flow rates of plasma gas, carrier gas, auxiliary gas, and helium gas were 15, 1, 0.9, and 4.3 L/min, respectively. The sampling depth was 10.0 mm, the peristaltic pump speed was 0.3 r/s, and the atomization chamber

*基金项目:广东省中山市健康医药产业发展专项资金项目[中工信[2019]553号]。

第一作者:刘翠,女,硕士研究生,制药工程师,研究方向为药品质量控制,(电子信箱)liucui@tul.com.cn。

量评价的研究进展[J]. 中成药,2021,43(7):1830－1833.
[3] 张子龙,谢　月,梁　奇,等. 煮散与饮片、散剂和中药配方颗粒的比较及其现代化研究进展[J]. 中药材,2018,41(10):2475－2478.
[3] 刘佩沂,赖岳晓,田素英. 肺热清解口服液及其总黄酮抗炎、平喘作用的比较研究[J]. 中国中医药科技,2015,22(4):378－380.
[4] 刘佩沂,赖岳晓,田素英. 以阿魏酸为指标研究肺热清解口服液的质量标准[J]. 现代中药研究与实践,2014,28(1):60－62.
[5] 刘　敏,陈丽芳,田佳懿,等. 银丹解毒颗粒质量标准的建立及急性毒性试验[J]. 中国药事,2022,36(3):313－321.
[6] 阚启明,康　宁,田海涛,等. 桑皮苷的镇咳平喘作用[J]. 沈阳药科大学学报,2006,23(6):388－391.
[7] 卢　宁,张　宝. 芦丁的提取工艺、生物学功能及其在动物生产中的应用[J]. 饲料研究,2023,46(2):161－165.
[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:59－60.
[9] 梅艳飞,王　晖. 药材地龙鉴别及其有效活性成分鉴定的相关研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2024,40(8):56－59.
[10] 刘　滢,董金香,高　原,等. 基于多指标综合评价炒桑白皮炮制工艺研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(9):2150－2153.
[11] 赵娜娜,陈　晴,朱　斌,等. 养胃颗粒质量标准研究[J]. 中国药业,2024,33(15):61－65
[12] 李小伟,张　松,牛　倩,等. 参归益血合剂质量标准研究[J]. 中国药业,2024,33(16):82－85.
[13] 蒋近近,吴　磊,朱育凤,等. 不同煎煮时间桑白皮汤煮散与汤剂的特征图谱及多指标成分含量比较[J]. 中国药房,2023,34(5):565－571.
[14] 张　欣,高增平. 阿魏酸的研究进展[J]. 中国现代中药,2020,22(1):138－147.
[15] 梁海月,刘　涛. 桑芎胶囊定性定量分析研究[J]. 药学研究,2020,39(8):454－456.
[16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:311.

(收稿日期:2024－07－07;修回日期:2024－07－28)

temperature was 2 ℃. **Results** The linear range of V, Co, Ni, As, Cd, Hg, and Pb was 10% - 200% (r > 0.998). The limit of detection was in the range of 0.25 - 30.50 ng / g, and the limit of quantification was in the range of 0.75 - 91.52 ng / g (n = 10). The *RSD* of the precision test was lower than 3.0% (n = 6). The recoveries of V, Co, Ni, As, Cd, Hg, and Pb were 105.04%, 101.96%, 100.93%, 103.44%, 103.73%, 106.03%, and 106.61%, with *RSDs* of 1.03%, 1.08%, 1.24%, 1.63%, 1.10%, 2.69%, and 3.58% (n = 9), respectively. In the three batches of samples, the content of seven elemental impurities was lower than 10% of the limit concentration. **Conclusion** This method has high sensitivity, good accuracy, and precision, and can be used for the determination of seven elemental impurities (Class 1 and Class 2A elemental impurities) in Cefuroxime Axetil Tablets. There is no residual risk of seven elemental impurities in Cefuroxime Axetil Tablets.

Key words: ICP - MS; Cefuroxime Axetil Tablets; elemental impurities; content determination

药品中的元素杂质可能来源于合成中有意添加的催化剂残留，也可能是与生产设备或包装系统相互作用产生的杂质或药品各组分中存在的杂质。故需对药品中元素杂质的含量进行限度控制[1]，但仅采用重金属沉淀和砷（As）的限度控制无法满足当前药品安全控制的需要[2]。人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）Q3D 相关指导原则[3-4]指出，根据给药途径的每日允许暴露量（PDE），采用基于风险的方法控制药品中的元素杂质。对于口服给药途径的药品，需对生产过程中无意添加的 1 类[As、镉（Cd）、汞（Hg）、铅（Pb）]和 2A 类[钴（Co）、镍（Ni）、钒（V）]元素杂质进行评估[1-4]。但 ICH Q3D 相关指导原则[3-4]中未规定元素杂质的检测方法，《美国药典》通则 233[5]推荐检测方法为电感耦合等离子体光谱法和电感耦合等离子体质谱（ICP - MS）法。其中，ICP - MS 法更适用于痕量和超痕量元素的分析，所需样品量少，样品溶液质量浓度较低，可最大限度地减少可能出现的基质效应[6]。《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8 号）规定，《国家基本药物目录（2012 年版）》中 2007 年 10 月 1 日前批准上市的化学药品仿制药口服固体制剂应在规定时间前完成一致性评价，逾期未完成的不予再注册。头孢呋辛酯片为 2007 年 10 月 1 日前批准上市的口服固体制剂，应开展仿制药质量和疗效一致性评价，且应遵照最新的 ICH Q3D 相关指导原则要求。因此，本研究中参照《美国药典》通则 233 建立了同时测定头孢呋辛酯片中 As, Cd, Hg, Pb, Co, Ni, V 7 种元素杂质含量的 ICP - MS 法。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

7800 型 ICP-MS 仪（美国 Agilent 公司）；WX - 7000HP 型高效微波消解仪（上海屹尧仪器科技有限公司）；Micra$^+$ Classic DI 型超纯水机（威立雅水处理技术 < 上海 > 有限公司）；MS204TS 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司，精度为 0.1 mg）。

1.2 试药

As, Cd, Hg, Pb, Co, Ni, V 和金（Au）、锗（Ge）、铟（In）、铋（Bi）单元素标准溶液（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）；头孢呋辛酯片（珠海联邦制药股份有限公司中山分公司，批号分别为 96042201, 96042202, 96042203）；硝酸为分析纯，水为超纯水，氦气（He）和氩气（Ar）纯度 ≥ 99.999%。

2 方法与结果

2.1 元素杂质限度制订

参考 ICH Q3D 相关指导原则中浓度转换方法，根据口服固体制剂中 Pb, Cd, As, Hg, Co, V, Ni 7 种元素的 PDE，计算头孢呋辛酯片每日摄入不超过 10 g 的药品中各组分元素杂质的通用允许浓度限度。根据各元素杂质的限度浓度，稀释合理倍数，得稀释后溶液中的限度浓度（J）。详见表 1。

表 1 7 种元素杂质的 PDE、允许浓度限度和稀释后溶液中的限度浓度（J）

Tab. 1 PDE, permitted concentration limit, and limit concentrations (J) in diluted solutions for seven elemental impurities

元素杂质	ICH Q3D 分类	PDE（μg / d）	供试品溶液质量浓度（mg / mL）	以日剂量 10 g 计	
				允许浓度限度（μg / g）	J（ng / mL）
Cd	1 类	5	8.0	0.5	4.0
Pb	1 类	5	8.0	0.5	4.0
As	1 类	15	8.0	1.5	12.0
Hg	1 类	30	1.6	3.0	4.8
Co	2A 类	50	8.0	5.0	40.0
V	2A 类	100	8.0	10.0	80.0
Ni	2A 类	200	8.0	20.0	160.0

2.2 试验条件

测定模式：He 模式；ICP 模式：通用模式；射频功率：1 550 W；等离子气体流量：15 L / min；载气流量：1 L / min；辅助气流量：0.9 L / min；He 流量：4.3 L / min；采样深度：10.0 mm；蠕动泵转速：0.3 r / s；雾化室温度：2 ℃。

2.3 溶液制备

混合内标溶液[7-11]：精密量取 Ge, In, Bi 单元素标

准溶液各0.1 mL，置同一100 mL容量瓶中，用5%硝酸溶液制成每1 mL含^{72}Ge，^{115}In，^{209}Bi各1.0 μg的溶液，即得。As，Co，V，Ni以^{72}Ge为内标，Cd以^{115}In为内标，Pb，Hg以^{209}Bi为内标。

Au贮备液[12]：精密量取Au单元素标准溶液0.1 mL，置100 mL容量瓶中，用5%硝酸溶液制成每1 mL含金1.0 μg的溶液，即得。

供试品溶液A：取样品10片，研细，取细粉0.2 g，精密称定，置耐压、耐高温的微波消解罐中，加硝酸5 mL，预消解至无黄色烟雾冒出，将消解罐置微波消解系统中微波消解（条件见表2），消解完全后，置100 ℃电热板加热赶酸20 min，将消解液转入25 mL容量瓶中，用少量水洗涤内盖及消解罐3次，合并洗液，置容量瓶中，加Au贮备液0.2 mL，用水定容，摇匀，即得Cd，Pb，As，Co，V，Ni混合供试品溶液A。

表2 微波消解条件

Tab. 2 The conditions of the microwave digestion

步骤	温度(℃)	压力(bar)	保温时间(min)	步骤	温度(℃)	压力(bar)	保温时间(min)
1	120	10	2	3	180	30	3
2	150	20	3	4	210	40	20

供试品溶液B：精密量取混合供试品溶液A 2.0 mL，加Au贮备液0.06 mL，置10 mL容量瓶中，用5%硝酸溶液定容，摇匀，即得Hg供试品溶液B。

空白溶液：不加样品，按供试品溶液制备方法制备，即得。

控制标准溶液：精密量取Cd，Pb，As，Hg，Co，V，Ni单元素标准溶液各适量，用5%硝酸溶液制成浓度为50 *J*的溶液，作为标准贮备液；分别精密量取各元素标准贮备液适量，加Au贮备液0.2 mL，用5%硝酸溶液稀释成浓度为1.0 *J*的溶液，作为控制标准溶液。

标准曲线溶液：精密量取各元素标准贮备液适量，加Au贮备液0.2 mL，用5%硝酸溶液稀释成浓度分别为0 *J*，0.1 *J*，0.5 *J*，1.0 *J*，1.5 *J*，2.0 *J*的系列溶液（其质量浓度见表3），作为标准曲线溶液。

表3 元素杂质标准曲线溶液的质量浓度（ng / mL）

Tab. 3 Mass concentration of standard curve solution for elemental impurities (ng / mL)

元素杂质	0 *J*	0.1 *J*	0.5 *J*	1.0 *J*	1.5 *J*	2.0 *J*
Pb	0	0.4	2	4	6	8
Cd	0	0.4	2	4	6	8
As	0	1.2	6	12	18	24
Hg	0	0.48	2.4	4.8	7.2	9.6
Co	0	4	20	40	60	80
V	0	8	40	80	120	160
Ni	0	16	80	160	240	320

2.4 方法学考察

专属性试验：取2.3项下空白溶液和控制标准溶液各适量，按2.2项下试验条件进样测定。结果空白溶液中7种元素杂质质荷比（m/z）位置响应值均较低，各元素杂质在控制标准溶液（1.0 *J*）响应值的2%内，表明空白溶液对测定结果的影响较小，方法专属性良好。

线性关系考察：取2.3项下标准曲线溶液，仪器分析过程中，内标进样管始终插入内标溶液中，依次将样品管插入各个质量浓度（依次递增）的标准曲线溶液中，按2.2项下试验条件进样测定，以各元素杂质的质量浓度（X，ng / mL）为横坐标、响应值与内标响应值的比值（Y）为纵坐标进行线性回归。结果见表4，表明各元素杂质在限度浓度的10%～200%范围内与其响应值和内标响应值的比值线性关系良好（$r > 0.998$）。

检测限与定量限确定：取2.3项下空白溶液，按2.2项下试验条件重复测定10次，分别以空白溶液与内标溶液响应值比值的3.3倍、10倍标准偏差与回归方程斜率的比值作为检测限和定量限，结果见表4。可见，7种元素杂质的检测限均低于限度浓度的10%，满足限度测试需求。

精密度试验：取2.3项下供试品溶液A、供试品溶液B各6份，每份添加2.3项下控制标准溶液，按2.2项下试验条件进样测定。结果见表4，表明仪器精密度良好。

表4 方法学考察结果

Tab. 4 Results of the methodological investigation

元素杂质	回归方程	r	检测限（ng / g，n = 10）	定量限（ng / g，n = 10）	精密度试验的*RSD*（%，n = 6）	加样回收试验（%，n = 9）	
						平均回收率	*RSD*
V	$Y = 0.045\,8X + 2.145\,1 \times 10^{-4}$	0.999 9	4.41	13.24	1.13	105.04	1.03
Co	$Y = 0.088\,7X + 1.530\,1 \times 10^{-4}$	0.999 9	10.46	31.48	0.75	101.96	1.08
Ni	$Y = 0.023\,0X + 0.002\,2$	0.999 9	30.50	91.52	0.61	100.93	1.24
As	$Y = 0.007\,1X + 7.144\,3 \times 10^{-5}$	0.999 9	2.41	7.19	1.04	103.44	1.63
Cd	$Y = 0.001\,4X + 1.509\,8 \times 10^{-6}$	0.999 6	0.25	0.75	1.48	103.73	1.10
Hg	$Y = 5.702\,9 \times 10^{-4}X + 1.238\,1 \times 10^{-5}$	0.998 8	14.52	41.28	1.92	106.03	2.69
Pb	$Y = 0.006\,9X + 1.344\,5 \times 10^{-4}$	0.999 6	4.84	14.26	2.66	106.61	3.58

加样回收试验：取样品10片（批号为96042201），研细，取细粉9份，每份0.2 g，精密称定，加入限度浓度为50%，100%，150%的溶液，各3份，按2.3项下方法制备供试品溶液，按2.2项下试验条件进样测定，并计算回收率。结果见表4。

2.5 样品元素杂质含量测定

取3批（批号分别为96042201，96042202，96042203）样品，按2.2项下试验条件进样测定，根据回归方程计算样品中元素杂质含量。结果3批样品中各元素杂质含量均远低于检测限和限度浓度的10%，表明样品中7种元素杂质无残留风险。

3 讨论

3.1 元素杂质风险评估

ICH Q3D相关指导原则[3-4]中规定，应通过科学和基于风险的评估来确定制剂中元素杂质的控制策略，包括原料药、辅料、包装系统、生产设备等可能引入的元素杂质。对于口服给药途径的药品，应评估其中是否可能存在1类和2A类元素杂质残留风险[1]。本研究中一方面通过原料药、辅料、包装系统、生产设备等供应商提供的关于潜在元素杂质的信息确定元素杂质来源，识别药品各组分有意添加的催化剂和无机试剂引入的潜在元素杂质，以及原料药和或/辅料、包装系统中可能存在的潜在元素杂质；另一方面，利用ICP-MS仪器系统自带校正程序对选定元素进行半定量测试，根据校正后的标准曲线，半定量扫描得样品中70种元素杂质的含量，发现头孢呋辛酯片中所有来源的总元素杂质含量低于允许限度浓度的10%。因此，基于风险评估结果，本研究中仅对头孢呋辛酯片中1类和2A类7种元素杂质进行测定和分析方法验证。

3.2 *J* 值确定

根据《美国药典》通则233[5]，*J*值是指稀释到仪器工作范围的浓度。对于任何需要消解或稀释的样品，*J*值需根据元素杂质的PDE及样品稀释倍数确定。本研究中根据ICH Q3D相关指导原则[3-4]中的PDE，按头孢呋辛酯片每日最大服用量10 g计算允许限度浓度，结合供试品溶液的浓度，折算出*J*值。

3.3 样品前处理方法选择

微波消解法可有效避免目标元素的污染和损失，具有消解快速、重复性好、空白值低等优点[13]。因此，本研究中选择微波消解法作为样品前处理方法。在硝酸、高氯酸、盐酸等常用消解试剂中，硝酸对仪器的损害相对较小，且较其他2种试剂产生的多原子离子的干扰较少，故选择硝酸进行消解。通过考察不同浓度硝酸对样品消解效果的影响[14]，最终采用5%硝酸溶液对样品进行微波消解，结果样品消解完全，溶液透明澄清。

3.4 方法评价

本研究中建立的方法灵敏度高、准确度和精密度良好，可用于头孢呋辛酯片中1类和2A类7种元素杂质的含量测定。头孢呋辛酯片中7种元素杂质无残留风险，质量标准中无须另设相关检查项。

参考文献

[1] ICH. Guideline for elemental impurities, Q3D (R2) [EB/OL]. (2020-09-25) [2023-10-26]. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0.
[2] 王 旸，李 眉. 药监机构对金属杂质控制的演变[J]. 中国新药杂志，2016，25(18)：2094-2098.
[3] 徐昕怡，刘 贞. 欧美药典及ICH元素杂质指导原则增修订历程及对中国药典的启示[J]. 中国药事，2019，33(6)：624-629.
[4] 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.
[5] The United States. Pharmacopeial Convention. USP 43[M/OL]. (2020-12-01) [2023-10-26]. https://www.drugfuture.com/standard/index.html.
[6] 朱 俐，张才煜，赵 瑜，等. 电感耦合等离子体质谱法测定烟酰胺药物元素杂质[J]. 分析试验室，2021，40(12)：1455-1460.
[7] 金鹏飞，马 捷，邹 定，等. ICP-MS同时测定多维元素片(29)中8种微量元素的含量[J]. 药物分析杂志，2009，29(6)：994-997.
[8] 许雯雯，孙 震，周凤梅，等. ICP-MS法测定盐酸安舒法辛缓释片中7个元素杂质含量[J]. 药物分析杂志，2019，39(2)：319-327.
[9] 王娇娇，杏朝刚，齐东梅，等. 电感耦合等离子体质谱法测定盐酸坦洛新缓释胶囊中9种杂质元素含量[J]. 分析科学学报，2021，37(3)：356-360.
[10] 梁键谋，程 磊，王 芸，等. 电感耦合等离子体-质谱法测定硫酸氢氯吡格雷(Ⅰ型)中元素杂质的残留量[J]. 药物分析杂志，2021，41(10)：1734-1738.
[11] 任 锟，郭燕燕，王晓兰，等. 电感耦合等离子质谱法测定碳酸镧原料药中24种元素杂质含量[J]. 药物分析杂志，2021，41(11)：1968-1978.
[12] 李耀磊，金红宇，韩 笑，等. 电感耦合等离子体质谱测定法中汞元素记忆效应与稳定性研究[J]. 中国药学杂志，2019，54(1)：53-57.
[13] 徐文峰，金鹏飞，徐 硕，等. 电感耦合等离子质谱在药物分析中的应用[J]. 药物分析杂志，2017，37(12)：2123-2132.
[14] 左甜甜，李耀磊，李永鹏，等. 电感耦合等离子体质谱法半定量快速筛查13种中药材中重金属及毒性元素[J]. 药物分析杂志，2017，37(12)：2238-2244.

（收稿日期：2023-11-22；修回日期：2024-05-28）