

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

朱婧¹, 宿亮^{1*}, 朱跃芳², 左瑾蓉¹, 赵静芝¹, 王玲兰¹ (1. 株洲千金药业股份有限公司, 株洲 412000; 2. 株洲市食品药品检验所, 株洲 412000)

摘要 目的: 建立电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定碳酸锂原料药中汞、铅、镉、钴、镍、钒6种元素杂质含量以更好地控制药品质量。方法: 样品经1%硝酸溶液直接溶解, 以¹¹⁵In、²⁰⁹Bi为内标, 采用ICP-MS测定碳酸锂中元素杂质含量。结果: 6种元素在各自浓度范围内线性关系良好($r>0.990$), 最大检测限和定量限分别为 $0.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $1.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。平均加标回收率为92.16%~112.87%, 重复性RSD为1.28%~6.63% ($n=6$)。结论: 本方法前处理简单、检出限低、准确度高、精密度好, 可用于碳酸锂中元素杂质研究和控制。

关键词: 电感耦合等离子体质谱; 碳酸锂; 抗躁狂药; 元素杂质; 质量控制

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)04-0414-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.04.007

Determination of Six Kinds of Elemental Impurities in Lithium Carbonate API by Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

Zhu Jing¹, Su Liang^{1*}, Zhu Yuefang², Zuo Jinrong¹, Zhao Jingzhi¹, Wang Linglan¹ (1. Zhuzhou Qianjin Pharmaceutical Co. Ltd., Zhuzhou 412000, China; 2. Institute for Food and Drug Control in Zhuzhou, Zhuzhou 412000, China)

Abstract Objective: To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for the determination of mercury (Hg), lead (Pb), cadmium (Cd), cobalt (Co), nickel (Ni) and vanadium (V) in lithium carbonate API to better control the quality of drugs. **Methods:** The sample was directly solubilized in 1% nitric acid solution and the elemental impurities were determined by ICP-MS with ¹¹⁵In and ²⁰⁹Bi as internal standards. **Results:** The six elements showed good linear correlations within the respective concentration ranges ($r>0.990$) with a maximum detection limit of $0.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and a maximum quantitation limit of $1.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ respectively. The average spiked recoveries for six elemental impurities were in the range of 92.16%-112.87%. The repeatability relative standard deviations were 1.28%-6.63% ($n=6$). **Conclusion:** The method has simple pretreatment, low detection limit, high accuracy and good precision, and can be used for the study and control of elemental impurities in lithium carbonate.

Keywords: inductively coupled plasma mass spectrometer; lithium carbonate; antimanic drugs; elemental impurities; quality control

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(编号 2017JJ2123)

作者简介: 朱婧 Tel: 15116047556; E-mail: 750572673@qq.com

通信作者: 宿亮 Tel: 13469015240; E-mail: 85442705@qq.com

碳酸锂片为抗躁狂药，是治疗躁狂症发作的首选药物，对躁狂和抑郁交替发作的双相情感性精神障碍有很好的治疗和预防复发作用，对反复发作的抑郁症也有预防发作作用^[1]。也用于治疗分裂-情感性精神病。因其良好的疗效被广泛用于临床，并被收录于国家基本药物目录2018年版。

碳酸锂起始物料单水氢氧化锂由锂辉石焙烧制得，为矿物质来源药品，可能引入一些重金属元素杂质。且某些元素杂质进入人体后会对人体神经系统、内脏器官等造成潜在的危害。ICH Q3D元素杂质指导原则^[2]根据元素杂质的毒性大小和制剂中引入的可能性，将其分为三类：第一类，对人体毒性较大，在所有给药途径中都必须进行研究并限制使用；第二类，包含2A类和2B类，2A类在制剂中出现的概率较高，在所有给药途径中均须进行研究，2B类在制剂中出现的概率较低，若在生产

过程中有意添加则需研究；第三类，只需对注射给药及吸入给药制剂进行研究，口服给药时对人体毒性较低，无需研究，若在生产过程中有意添加则需研究。根据ICH Q3D元素杂质指导原则和相关解读^[3-4]，碳酸锂片为口服固体制剂，引入1类和2A类元素杂质的风险较大，为保证药品质量安全，对其中风险较大的元素杂质：1类（汞、铅、镉）、2A类（钴、镍、钒）元素进行研究分析。对于上述1类和2A类元素杂质，《中华人民共和国药典》2020年版碳酸锂质量标准采用古蔡氏法对砷盐进行控制，对其他6种元素无相关控制，但本品来源于锂矿，含金属元素杂质风险较大，为加强质量研究和控制，需制定相关研究方法。因此根据限度计算公式：限度=日允许暴露量（PDE）/制剂最大日剂量（碳酸锂片最大日剂量为2 g），限度计算结果见表1。

表 1 限度计算结果

元素杂质	口服 PDE/ ($\mu\text{g} \cdot \text{天}^{-1}$)	限度 / ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)
汞 (Hg)	30	≤ 15
铅 (Pb)	5	≤ 2.5
镉 (Cd)	5	≤ 2.5
钴 (Co)	50	≤ 25
镍 (Ni)	200	≤ 100
钒 (V)	100	≤ 50

元素杂质检测常用的仪器有原子吸收光谱仪，包括原子吸收光谱（AAS）、原子荧光光谱（AFS）、电感耦合等离子体发射光谱（ICP-OES）、电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）四大类，AAS和AFS只能同时检测单一元素，ICP-OES虽可同时检测多种元素，但部分元素灵敏度较低，而ICP-MS所具有的同时检测多种元素、高灵敏度、基质干扰少、超痕量检测限等诸多优点^[5-10]，已被广泛应用于医药、食品、环境监测、地质科学等多个领域，尤其是痕量元素杂质研究^[11-15]。由于碳酸锂原料中可能含有的各元素杂质种类多，限度低，已报道的元素测定方法存在检测灵敏度低、专属性较差等缺点，为加强碳酸锂原料的质量控制，本文首次建立以ICP-MS法测定碳酸锂中的6种元素

杂质，结果表明，该方法操作简单、灵敏度高、专属性强，能甄别假阳性情况。

1 仪器与试药

1.1 仪器

电感耦合等离子体质谱仪（iCAPRQ，赛默飞世尔科技有限公司），电子分析天平（MS105DU，梅特勒-托利多国际贸易有限公司）。

1.2 试药

水为超纯水仪制备的超纯水，硝酸（优级纯，阿拉丁试剂有限公司），所用的标准溶液均来自于国家有色金属及电子材料分析测试中心，见表2。碳酸锂原料药（3批，批号：YP04170605、YP04190412、YP04190507，A公司）。

表 2 标准溶液信息汇总

元素杂质	标准溶液批号	浓度 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
汞 (Hg)	202010-8	1000
铅 (Pb)	192042-6	1000
镉 (Cd)	203006-8	1000
钴 (Co)	203066-2	1000
镍 (Ni)	202018-8	1000
钒 (V)	203056-4	1000
铋 (Bi)	204006-1	1000
铟 (In)	203044-1	1000
金 (Au)	199022-1	1000

2 方法与结果

2.1 电感耦合等离子体质谱条件

等离子功率: 1550 W, 蠕动泵转速: 40 rpm, 等离子体气: 氩气, 流量 $14 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, 载气: 氩气, 流量 $4.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 全定量获取测定模式 KED, 监测同位素: ^{202}Hg 、 ^{208}Pb 、 ^{111}Cd 、 ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{51}V 、 ^{115}In 、 ^{209}Bi 为内标物。

2.2 溶液的配制

2.2.1 Pb、Cd、Co、Ni、V 标准溶液的配制

空白溶液: 1% 硝酸溶液。

精密量取 Pb 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.125 mL、Cd 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.125 mL、Co 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1.25 mL、Ni 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 5 mL、V 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 2.5 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 制成混合标准储备液 A; 再精密量取混合标准储备液 A 1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 制成混合标准储备液 B。

分别精密量取混合标准储备液 B 0、1、2.5、4、5、12.5 mL, 置不同 100 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸稀释至刻度, 摇匀, 得浓度分别为相对限度浓度 0%、20%、50%、80%、100%、120% 标准溶液。

2.2.2 Hg 标准溶液的配制

金 (Au) 标准储备液: 精密量取 Au 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得。

精密量取 Hg 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.25 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸稀释至刻度, 摇匀, 作为 Hg 标准储备液 A; 再精密量取 Hg 标准储备液 A 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸稀释至刻度, 摇匀, 作为 Hg 标准储备液 B。

分别精密量取 Hg 标准储备液 B 0、0.5、1.5、3、7.5、9 mL, 置不同已加入 Au 标准储备液 1 mL 的 25 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸稀释至刻度, 摇匀, 得浓度分别为相对限度浓度 0%、20%、50%、80%、100%、120% 标准溶液。

2.2.3 内标溶液的配制

精密量取 Bi 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.5 mL、In 单元素标准溶液 ($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为内标储备液; 精密量取内标储备液 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸稀释至刻度, 摇匀; 再精密量取 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸稀释至刻度, 摇匀, 作为内标溶液。

2.2.4 供试品溶液的配制

取本品约 0.05 g, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 用 1% 硝酸溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.3 线性与范围

取“2.2”项标准溶液, 以待测元素与内标元素信号值的比值为纵坐标, 待测元素的浓度为横坐标, 各元素的线性回归方程如图 1、图 2 所示, 线性方程的相关系数均不低于 0.990, 说明方法线性良好。

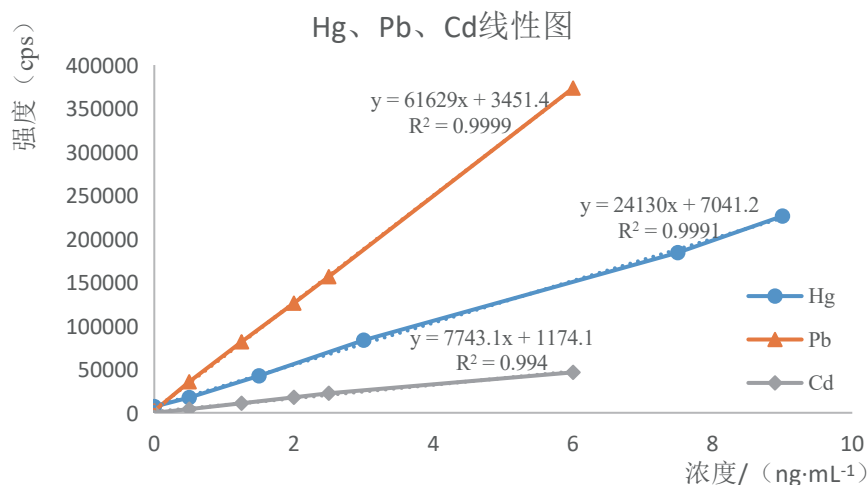


图 1 Hg、Pb、Cd 线性图

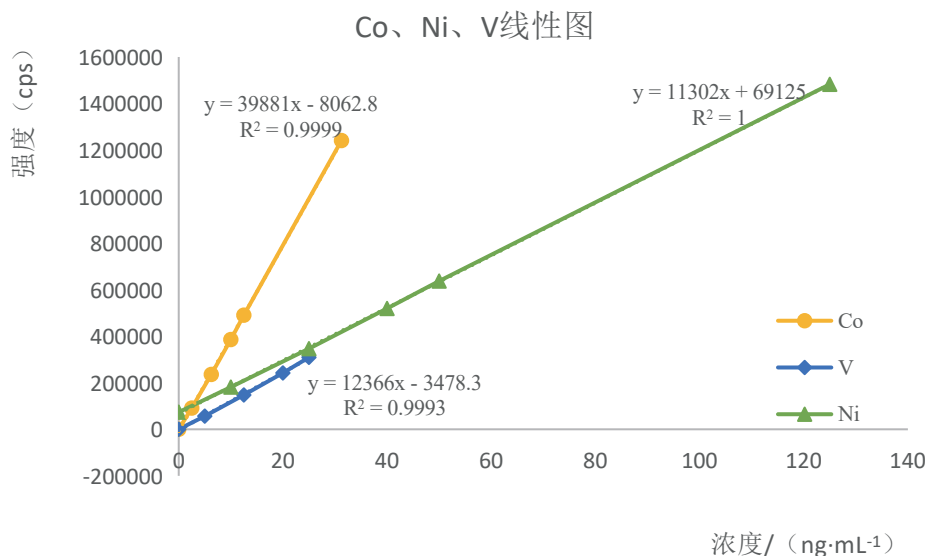


图 2 Co、Ni、V 线性图

2.4 定量限和检测限

取空白溶液连续测定11次，将各测定结果换算为样品中元素的含量，计算11次平行测定的标准偏差，以3倍标准偏差计算检测限，10倍标准偏差计算定量限，结果如表3所示，定量限最低为 $0.004 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、最高为 $1.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，检测限最低为 $0.001 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、最高为 $0.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，方法灵敏度符合要求。

2.5 准确度试验

加标供试品溶液 (Pb、Cd、Co、Ni、V)：取本品约0.05 g，精密称定，置100 mL量瓶中，加适量1%硝酸溶解，再精密量取“2.2”项下Pb、Cd、

Co、Ni、V混合标准储备液B 5 mL，用1%硝酸稀释至刻度，摇匀，即得；同法平行配制6份加标供试品溶液。

加标供试品溶液 (Hg)：取本品约0.05 g，精密称定，置100 mL量瓶中，加适量1%硝酸溶解，再精密加入“2.2”项下Au标准储备液2 mL及Hg标准储备液A 3 mL，用1%硝酸稀释至刻度，摇匀，即得；同法平行配制6份加标供试品溶液。

取“2.2”项下标准溶液及上述加标供试品溶液，进行测定，结果如表3所示。平均回收率为92.16%~112.87%，RSD均小于10%，准确度符合要求。

2.6 重复性试验

取“2.2”项下标准溶液及加标供试品溶液进行测定，重复性试验结果如表3所示，6种元素结果

RSD范围为1.28%~6.63%，均小于10%，重复性符合要求。

表 3 定量限和检测限、平均回收率、重复性结果

元素	定量限 / (mg · kg ⁻¹)	检测限 / (mg · kg ⁻¹)	平均回收率 /%	回收率 RSD/%	重复性 RSD/%
Pb	0.02	0.01	94.81	1.24	1.28
Hg	0.09	0.03	92.16	6.35	6.63
Cd	0.01	0.004	96.88	1.62	1.75
Co	0.004	0.002	95.67	1.40	1.74
Ni	1.40	0.40	98.68	1.59	1.86
V	0.008	0.001	112.87	1.49	1.50

2.7 样品测定

按上述方法，测定了3批碳酸锂原料药的6种

元素杂质，每份测量3次。结果见表4。6种元素杂质含量均小于0.5 mg · kg⁻¹，低于其限度的30%。

表 4 样品测定结果

	mg · kg ⁻¹					
批号	Hg	Pb	Cd	Co	Ni	V
限度	15	2.5	2.5	25	100	50
YP04170605	ND	ND	ND	ND	ND	0.02
YP04190412	ND	0.3	ND	0.01	ND	ND
YP04190507	ND	0.5	ND	0.01	ND	ND

注：ND 代表小于定量限。

3 讨论

3.1 样品测定结果分析

根据3批样品检测结果可知，各元素杂质检出水平均小于0.5 mg · kg⁻¹，低于其限度的30%以下，结合厂家生产工艺中并未有意添加或使用此类元素，评估该厂家碳酸锂原料药中汞、铅、镉、钴、镍、钒含量极低，风险低，无需订入质量标准。

3.2 标准溶液浓度的选择

方法开发过程中发现，Hg标准曲线浓度最高不要超过10 ng · mL⁻¹，同时可加入金标准溶液作为稳定剂，且Hg标准曲线测定需临用新制，以保证数据准确；Cd、Pb标准曲线浓度应适当，测定结果才会相对稳定。

3.3 元素杂质残留

方法开发过程中，发现由于部分元素杂质浓度较高（如Ni、V），残留的风险相对较大，且ICP-MS的检测灵敏度高，水、器具、检测器中少量元素杂质的残留亦可被检测出。因此，试验过程中需注意试剂厂家和规格的选择，加强对器具的清洗和浸泡，也要关注空白溶液中各元素杂质的响应，出现异常偏高，应及时排查原因和解决残留问题。

参考文献：

[1] 戴慧,李鸣,端木彦涛,等.碳酸锂抗躁狂症的临床应用进展及不良反应分析[J].中国药物警戒,2021,18(3):294-299.

- [2] ICH. ICH Q3D (R1) Guideline for Elemental Impurities [EB/OL]. (2019-03-22) [2022-06-09]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf.
- [3] 吴洁, 黄青兰. 化学原料药中元素杂质的风险评估[J]. 上海医药, 2019, 40 (1): 74-77.
- [4] 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.
- [5] Grotto D, Batista BL, Carneiro MF, et al. Evaluation by ICP-MS of Essential, Nonessential and Toxic Elements in Brazilian Fish and Seafood Samples[J]. Food Nutr Sci, 2012, 3 (9): 1252-1260.
- [6] Reidy L, Bu K, Godfrey M, et al. Elemental Finger Printing of Soils Using ICP-MS and Multivariate Statistics: A Study for and by Forensic Chemistry Majors[J]. Forensic Sci Int, 2013, 233 (13): 37-44.
- [7] 冯先进, 屈太原. 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)最新应用进展[J]. 中国无机分析化学, 2011, 1 (1): 46-52.
- [8] 邵丹丹, 王中瑗, 张宏康, 等. 电感耦合等离子体质谱法联用技术应用研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8 (9): 3403-3408.
- [9] 曾涛, 沈倩. 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)应用进展及展望[J]. 广东化工杂志, 2018, 45 (18): 116-119.
- [10] 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.
- [11] 陈莉, 罗诚, 林芳, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定蒙脱石原料药中4种有害元素[J]. 中国药师, 2019, 22 (9): 1745-1747.
- [12] 陈莉, 夏用恢, 朱跃芳. 电感耦合等离子体质谱法测定蒙脱石中铅和砷含量的不确定度评定[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11 (23): 8925-8930.
- [13] 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.
- [14] 孙雨彤, 孙震, 许雯雯, 等. 微波消解-ICP-MS法测定罗替戈汀原料药中元素杂质含量[J]. 中国药事, 2021, 35 (3): 289-299.
- [15] 张春华, 陈亮, 陈春桃, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定阿莫西林原料药中的7种杂质元素[J]. 化学分析计量, 2021, 30 (6): 52-56.

(收稿日期 2022年6月9日 编辑 王雅雯)