

# 药物元素杂质研究进展

陈 晨, 沙金秀\*

吉林省电力医院药械科, 吉林 长春

收稿日期: 2024年4月5日; 录用日期: 2024年5月4日; 发布日期: 2024年5月11日

## 摘 要

在过去的几十年中,“重金属”一词被广泛使用,它常被理解为与污染或者毒性有关的金属或类金属。这一笼统的概念意味这一类物质可能具有相同的毒理学、化学或者生物特性,然而事实并非如此。近年来随着人们对药学研究的不断深入,对各类杂质研究的不断细化,“元素杂质”的概念被引入到药学领域。

## 关键词

元素杂质, 药物分析, 安全性

# Progress in the Study of Elemental Impurities in Drugs

Chen Chen, Jinxiu Sha\*

Drug and Equipment Section, Jilin Province Electric Power Hospital, Changchun Jilin

Received: Apr. 5<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 4<sup>th</sup>, 2024; published: May 11<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

The term “heavy metals” has been widely used over the past decades and is often understood to mean metals or metalloids associated with pollution or toxicity. This generalization implies that this group of substances may have the same toxicological, chemical or biological properties, which is not the case. In recent years, the concept of “elemental impurities” has been introduced into the field of pharmacology as the study of pharmacology has become more advanced and the study of various types of impurities has been refined.

\*通讯作者。

## Keywords

### Elemental Impurities, Pharmaceutical Analysis, Safety

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

元素杂质是指药品在生产和贮存过程中有意加入的(如金属催化剂的残留)或无意引入的(如通过工艺设备或密闭容器系统相互作用引入的杂质)物质[1] [2]。由于元素杂质不能给患者提供任何治疗益处,超过规定限度的杂质水平甚至会引发一些不良反应,给患者带来危害[3] [4] [5]。同时,元素杂质的存在会影响药物的稳定性,缩短药物有效期[6]。总而言之,元素杂质的存在可能会降低药物的安全性或有效性。因此,对药物活性成分(API)、药物制剂、辅料和药品生产和存放过程中的元素杂质水平和种类进行检测并将其控制在限度范围内是至关重要的[7]。

## 2. 元素杂质控制策略发展简述

“重金属限度检测”是通过硫代乙酰胺与元素杂质生成硫化物沉淀,通过目视比色法,判断杂质总和是否超过标准铅溶液的限度,共有 10 种元素可以参与这种反应,分别为 Ag、As、Bi、Cd、Cu、Hg、Mo、Pb、Sb、Sn。这种方法除了主观对颜色判断的误差的存在,还有一个重要的缺陷是只能检测这 10 种元素的总和,而对于其他感兴趣的元素杂质检测就显得无能为力,比如常用的催化剂铂系元素。比色法缺乏专属性且灵敏度低,检测能力不能满足分析要求。随着科技的发展,ICH 和各国药典关于元素杂质分析与控制策略简述如下:

国际人用药品注册技术协调会(ICH): 2009 年 ICH 批准 Q3D,并于 2014 年正式发布,于 2018 年 1 月开始实施。历经不断的修订完善,现已形成了被世界主流药典基本认可的元素杂质控制指导原则。根据不同元素杂质的出现的概率和毒性 ICH Q3D 将 24 种杂质分为 3 类。

《美国药典》(USP): 2008 年,首次提出了元素杂质控制的理念。2012 年 12 月,USP35 第二增补本增订<232>元素杂质限度、<233>元素杂质测定通则。2017 年 USP40 元素杂质的种类和限度已与 Q3D 保持一致。<233>给出了 ICP-OES 和 ICP-MS 两种分析方法的标准化程序,并且根据限度检查和定量测定给出了不同的验证标准。

《欧洲药典》(EP): 2017 年 1 月,EP9.0 从各论中删除通则 2.4.8 的引用,不再采用重金属检查法。2018 年 8 月,EP9.3 通则 5.20 引用了 Q3D,标志着 Q3D 正式在 EP 中实施,但并不是强制执行。之后又在强制性总论 2619 药物制剂中引用了 5.20,使 Q3D 成为强制性法规。

《中国药典》(ChP): 我国于 2017 年 6 月批准加入 ICH [8],标志着我国药品监管与国际接轨有了新的进展。2018 年 12 月《中国药典》2020 版发布的第三批修订公示包含了元素杂质限度和测定指导原则(征求意见稿) [9],其中对元素杂质控制的种类和限度与 ICHQ3D 基本保持一致,但最终该征求意见稿并未被《中国药典》2020 版所收纳,重金属检查法继续被使用。2020 年版《中国药典》四部中的 2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法给出了原子吸收分光光度法和 ICP-MS 法,2322 汞、砷元素形态及价态测定法,为高效液相色谱法-ICP-MS 法[10]。我国药典在元素杂质控制方面仍存在不足,但已逐步向 ICH 靠拢。

### 3. ICP-MS 和 ICP-OES 在药学元素杂质检测中的应用

随着不断修订, 各国药典与 ICH Q3D 控制的元素种类和限度不断接近或完全相同。新的元素杂质控制策略不是根据检测能力制定检测方法, 而是根据元素丰度和毒性进行控制。在前处理方面, 现代仪器的使用, 如 ICP-MS 和 ICP-OES 技术, 可以联用密闭容器微波消解, 代替了传统高温样品灼烧进行前处理。在高达 500°C~600°C 的马弗炉中进行样品灼烧, 对于易挥发的元素, 比如毒性较高的 Hg 元素, 不可避免的会存在一定的损失[11]。1995 年 Blake [12] 和 2000 年 Wang [13] 的两篇文章均指出, 灼烧前处理过程中, 重金属元素的损失是普遍存在的, 检测结果的正确性得不到保障, 回收率很低或几乎没有回收率。这些问题的存在引导着新方法产生和新技术的应用。密闭微波消解很大程度的避免了挥发性元素如 Hg 的损失, 同时 Hg 稳定剂的使用, 进一步的保障了方法的准确性和可靠性[14] [15]。由于 ICP-MS 对绝大部分元素都具有非常低的检测限, 线性范围宽, 在短时间内可以分析同一样品中的多种元素带来的优秀的样品分析能力, 样品使用量少, 可测定元素种类多, 可进行定性、定量、半定量分析, 可进行同位素分析等优势, 适用于分析痕量和超痕量的元素杂质, 已经成为药学行业中检测元素杂质仪器中的佼佼者。

#### 3.1. 在中药材中的应用

马跃新[16]等, 使用高效液相色谱 - 电感耦合等离子体质谱(HPLC-ICPMS)联用法, 12 分钟内完成对雄黄、朱砂中的 6 种砷和 3 种汞的形态和价态进行同时测定。张明童[17]等, 采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定当归中无机元素含量差异, 结合化学计量学模型, 在 37 个元素中, 选择 Cr、Mn、Rb、Sr、Ba 作为差异指标, 通过正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)进行产地判别, 为当归产地判别提供依据。谭新宁[18]等, 利用 ICP-MS 测定青箱子中多种元素杂质的含量, 对数据进行聚类分析、主成分分析, 对差异性无机元素进行识别, 研究其分布规律, 并建立无机元素特征谱。建立 23 种共有元素特征谱, 并筛选出 18 种差异显著的元素。为青箱子药材质量评价何真伪鉴别提供依据。李振凯[19]等, 建立同时测定银柴胡中 16 种无机元素的 ICP-MS 检测法, 并对多产地的银柴胡进行元素指纹图谱的绘制, 通过层次聚类热图分析和主成分分析挖掘银柴胡特征元素, 确定不同产地特征元素结构比。对栽培、半野生和野生银柴胡进行分析, 确定了银柴胡无机元素特征。罗益远[20]等, 采用 ICP-MS 法测定乌药中 31 种无机元素, 建立了无机元素特征图谱, 并对其中 5 种有害元素进行危害指数法(HI 法)分析。为乌药的质量控制及安全性评价提供依据。

#### 3.2. 在中药制剂中的应用

郑新元[21]等, 建立了 ICP-MS 同时测定天王补心丸中可溶性铅、砷、汞的含量, 检出限分别为 0.36、0.50 和 0.30  $\mu\text{g/L}$ 。李正刚[22]等, 建立了 ICP-MS 法同时测定参苓白术丸中铅、砷、汞、镉、铜 5 种重金属元素的残留检测方法。7 批样品不同程度的检测出了铅、砷、汞、镉、铜, 但均在安全限度之内。刘慧[23]等, 建立了测定益肾壮骨丸中 6 种重金属元素含量的 ICP-MS 法。采样模式为 KED 模式, 并加入内标元素校正响应信号波动。赵猛[24]等, 对清肺十八味丸中铅(Pb)、汞(Hg)、镉(Cd)、铜(Cu)、砷(As)进行 ICP-MS 法测定。方法简单、准确、灵敏度高, 可用于测定清肺十八味丸中 5 种有害元素的含量。韩东[25]等, 采用微波消解前处理, 以 Ge、In 元素为内标, 建立肝爽颗粒中无机元素的 ICP-MS 法。通过 Heatmaps 图谱和 Pearson 相关系数对结果进行分析; 通过无机元素指纹图谱、聚类分析结合主成分分析(PCA)对质量均一性进行评价。肝爽颗粒元素杂质限度符合规定, Mg、K、Ca、Mo、Tl、Cd、Se、Zn 可以作为主要特征元素。

#### 3.3. 在药物包材中的应用

袁静[26]等, 建立了几种中成药及空心胶囊中 15 种金属元素同时测定的 ICP-MS 法, 以过氧化氢 -

硝酸进行微波消解,以钐、铟作为内标。各元素方法检出限在 0.0007~0.047  $\mu\text{g/g}$  之间,标准物质加标回收率在 82.3%~116%之间。颜敏[27]等,采用 ICP-MS 法测定药用玻璃容器中 13 种金属元素,并对 16 批玻璃容器进行渗出量检测。16 批样品均检出 Al 元素,建议增加输液类药用玻璃容器中 Al 元素浸出量的监测。郑景峰[28]等,采用 ICP-MS 法测定聚丙烯输液瓶中铜、镉、铬、铅、锡、钡 6 种元素含量。方法用时短,精度高,杂质检出限低,可用于聚丙烯输液瓶中 6 种金属元素的含量监测。谢兰桂[29]等,采用优化的消解方法,建立了 ICP-MS 法测定药用铝箔中铅的含量的测定方法。方法检测限低,为 0.09  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,准确性高,加样回收率为 94.6%,可准确测定药品包装用铝箔中铅元素的含量。刘园园[30]等,对玻璃药包材进行浸提,浸提液为 4%醋酸溶液,电感耦合等离子体发射光谱(ICP-AES)法测定浸提液中铝(Al)、钡(Ba)、镉(Cd)、铬(Cr)、铜(Cu)、铁(Fe)、锰(Mn)、铅(Pb)、铈(Sb)、锌(Zn)、铈(Ce)共 11 种元素的浓度,结果显示 Al 浸出量较高,澄清剂氧化铈应用广泛,为提高现有标准提供支持 and 参考。

### 3.4. 在药物活性成分中的应用

Juliano S. Barin [31]等,采用燃烧法和湿法消解后的 ICP-MS 法测定三环类活性药物成分中的 As、Cd、Hg 和 Pb。结果显示,干灰化法消化卡马西平 As 的回收率仅为 38.0 $\pm$ 8.9%,Hg 完全损失。微波诱导燃烧法(MIC)消解三环类原药,可高效消解所有物质 0.5 g,回收率在 94~103%之间。胡卫国[32]等,以硝酸作为消解体系进行微波消解,建立了能够同时准确测定甲钴胺原料药中砷(As)、铅(Pb)、钴(Co)、镍(Ni)、金(Au)、钯(Pd)、铂(Pt)、钡(Ba)、镉(Cd)、铜(Cu)、铁(Fe)、锌(Zn)等 12 种金属元素含量的 ICP-MS 方法。任晓娜[33]等,以拉坦前列素为研究对象,通过 ICP-MS 法测定其残留的钡和铝元素的含量。邓瑶[34]等,采用 ICP-MS 法测定甲磺酸卡莫司他原料药中镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)、铬(Cr) 8 种无机元素的含量。样品用量少,分析速度快、灵敏度高。样品检测的结果远低于 ICH Q3D 中规定的每日允许暴露量(PDE)。徐聪[35]等,建立了一种微波消解 ICP-MS 法测定利奥西呱原料药中残留钡含量的方法。加标回收率为 90.14%~101.3%,相对标准偏差 RSD 为 2.17%~2.44%。该方法准确可靠,操作便捷,灵敏度高,可用于利奥西呱原料药中残留钡含量的测定。

### 3.5. 在化学药中的应用

陈沫[36]等,以 Be、Ge、In、Bi 元素为内标校正基体效应和漂移,建立了注射用美罗培南中 Li、V、Co、Ni、Cu、Zn、As、Rh、Pd、Cd、Sb、Hg 和 Pb 共 13 个元素杂质含量的 ICP-MS 法。来自不同厂家的美罗培南注射液元素杂质含量均低于 ICH 规定的限度。张婷[37]等,建立了微波消解-ICP-MS 法同时检测眼用制剂中的铅(Pb)、铝(Al)、镍(Ni)、铬(Cr)、镉(Cd)、锰(Mn)金属残留的分析方法。以浓硝酸和过氧化氢为消解机体,进行微波消解。用内标法进行定量检测。方法简便、快速、灵敏度高、检测结果准确。孙滨滨[38]等,建立了同时测定左氧氟沙星片中钒(V)、铁(Fe)、钴(Co)、镍(Ni)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)的 ICP-MS 法。1 批参比制剂和 3 批供试品中 8 种元素杂质含量均符合规定。郑颖[39]等,建立了 ICP-MS 法同时测定丙泊酚注射液中铜(Cu)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb),共 5 种有害元素含量。通过在线加入内标锆、铟、铋元素来校正基体效应和干扰。该方法操作简便快捷、灵敏度高,可用于丙泊酚注射液有害元素的含量测定。刘健[40]等,将注射用亚胺培南西司他丁钠用纯水超声溶解、再经硝酸酸化后,采用 ICP-MS 内标法测定 24 种杂质元素含量。

### 3.6. 在生物制品中的应用

赵婷[41]等,使用硝酸和高氯酸混合作为消解液,利用微波消解法进行样品前处理。采用 ICP-MS 在线内标法测定冻干 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗中 Ba、Ca、Cd、Si、Mg、B、Pb、As、Sb、Zn 共 10 种元

素的含量。邵天舒[42]等,建立了 ICP-MS 法测定小牛血去蛋白提取物注射液中的 14 种元素含量。镉、铅、砷、汞、钴、钒、镍、铊、银、钼、铜、铬、钡、铝在各自的线性范围内线性关系良好,方法操作简便、准确,精密度、稳定性、重复性均较好,可用于同时测定小牛血去蛋白提取物注射液中 14 种元素的含量。王敏力[43]等,通过经验证的 ICP-MS 法,测定国内和进口人血白蛋白批签发留样的铝离子含量,评价其有效期末的铝离子含量水平。国内 185 批和进口 78 批,留样的铝离子含量总体均值较批签发时初始值均升高约 1 倍。部分国产(33/185)铝离子含量超过  $200 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。进口的人血白蛋白铝离子初始值和有效期末值均低于国产。

#### 4. ICP-MS 和 ICP-OES 的不足

ICP-MS 和 ICP-OES 有很多优点且应用广泛,但是在测定元素杂质时,光谱和非光谱的干扰,可能会对测定结果产生影响。当样品溶液与标准品溶液组成相差较大时,这种干扰尤为显著。共存组分对分析元素信号的影响,随着引入样品溶液的成分、酸度、粘度和表面张力改变而发生变化的。非光谱的基体效应也是与分析物、干扰物的性质、操作参数、仪器类型及进样方式等多种因素有关。基体的抑制作用一方面是由于高浓度的基体存在增大了分析溶液的黏度和表面张力,降低了传输速率,从而降低分析信号。另一方面可能是阻挡效应的结果,即大量基体的存在阻挡了分析物粒子与电子的碰撞激发,降低了激发几率,这些干扰因素是同时进行的。作为渗透压调节剂的氯化钠中的氯离子,可能会干扰  $51\text{V}+$ 、 $52\text{Cr}+$ 、 $53\text{Cr}+$ 、 $75\text{As}+$ 的测定,在注射剂和滴眼剂中可能会存在这种干扰。磷会干扰  $63\text{Cu}+$ 和  $65\text{Cu}+$ 的测定,硫会干扰  $65\text{Cu}+$ 的测定,因此结构中含有 P 或 S 的药物或辅料可能会干扰测定结果[44]。当样品溶液碳含量较高,总固体溶解量(TDS)较高时,会对 ICP-MS 和 ICP-OES 的测定结果产生影响。因此,要对前处理方法进行优化,充分消解以降低因 TDS 较高引起的干扰[45] [46] [47]。

与重金属检查法相比,ICP-MS 和 ICP-OES 操作较为复杂,由于样品基体不尽相同,前处理和操作参数不能统一,对实验的标准化和流程化存在较大的挑战,想要开发同时测定多种元素杂质的 ICP-MS 和 ICP-OES 通用方法将会是一项巨大的挑战。

#### 5. 结论

为了保证用药的安全性和药品质量,元素杂质的检测越来越受到广泛关注。传统的重金属检查法又存在诸多弊端,不能满足检测需求。对于未上市或正在申报的药品,国家药品监督管理局要求按照 ICH Q3D 进行控制元素杂质,使得 ICP-MS 和 ICP-OES 逐渐进入市场,并已经开展了广泛的应用。但这种先进的电感耦合等离子体技术也不是万能的,样品前处理的有效性和配制溶液的统一性也值得我们关注,配以高纯度试剂和清洁的实验环境,减少干扰可以提高实验结果的准确性。同时,ICP-MS 和 ICP-OES 与 HPLC、GC、TOF 等技术的联用,也为元素杂质的价态和形态的测定提供可能性。用于消除 ICP-MS 光谱干扰的碰撞反应池技术的诞生和发展,可以在很大程度上降低基体对于待测元素测定的干扰,为药品元素杂质检测提供可靠依据。

#### 参考文献

- [1] Duffus, J.H. (2003) "Heavy Metals"—A Meaningless Term? (IUPAC Technical Report). *Pure & Applied Chemistry*, **75**, 1357-1358. <https://doi.org/10.1351/pac200375091357>
- [2] 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.
- [3] Green, A.J. and Planchart, A. (2018) The Neurological Toxicity of Heavy Metals: A Fish Perspective. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **208**, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2017.11.008>

- [4] Morris, D.R. and Levenson, C.W. (2017) Neurotoxicity of Zinc. *Advances in Neurobiology*, In: Aschner, M. and Costa, L. Eds., *Neurotoxicity of Metals*, Springer, Cham, 303-312. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_15)
- [5] Soares, F.A., Fagundes, D.A. and Avila, D.S. (2017) Neurodegeneration Induced by Metals in *Caenorhabditis elegans*. *Advances in Neurobiology*, In: Aschner, M. and Costa, L. Eds., *Neurotoxicity of Metals*, Springer, Cham, 355-383. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_18)
- [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] Lásztity, A., Kelkólvai, V.I. and Zihperényi, K.B. (2002) Development of Atomic Spectrometric Methods for Trace Metal Analysis of Pharmaceuticals. *Microchemical Journal*, **73**, 59-63. [https://doi.org/10.1016/S0026-265X\(02\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S0026-265X(02)00052-8)
- [8] ICH (2017) The Association Begins New Work on Medicines for Children and Better Clinical Trials and China Food and Drug Administration Join ICH. [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/Press\\_Release\\_ICH\\_Montreal\\_May\\_June\\_2017\\_Final.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/Press_Release_ICH_Montreal_May_June_2017_Final.pdf)
- [9] 贺彦, 徐娟娟, 王有娣. 药物制剂元素杂质研究[J]. 广州化工, 2020, 48(19): 7-9+14.
- [10] 胡昌勤. 化学药杂质谱控制的现状与展望[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(15): 1727-1734.
- [11] Nancy, L., Shyla, M., Martha, S. and Thomas, R. (2004) A Rapid ICP-MS Screen for Heavy Metals in Pharmaceutical Compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **35**, 739-752. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.02.023>
- [12] Blake, K.B. (1995) Harmonization of the USP. EP. and JP Heavy Metals Testing Procedures. *Pharmaceutical Forum*, **21**, 1632-1637.
- [13] Wang, T., Wu, J., Hartman, R., Jia, X. and Egan, R.S. (2000) A Multi-Element ICP-MS Survey Method as an Alternative to the Heavy Metals Limit Test for Pharmaceutical Materials. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **23**, 867-890. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(00\)00361-7](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(00)00361-7)
- [14] 袁媛, 周雨, 王涛. 电感耦合等离子体质谱法加 L-半胱氨酸及金测定汞[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(14): 2025-2026, 2029.
- [15] 翟硕莉, 李志涛, 张秀丰. 前处理方法对测定山药中的汞和砷含量的影响[J]. 农业与技术, 2022, 42(6): 30-33.
- [16] 马跃新, 钟跃汉, 耿妮. HPLC-ICPMS 同时测定雄黄、朱砂中砷、汞的形态和价态[J]. 化工管理, 2021(24): 67-68.
- [17] 张明童, 刘志荣, 马潇, 李冬华, 宋平顺, 张平, 刘东升. ICP-MS 法结合化学计量学分析比较不同产地当归中无机元素的含量[J]. 中药材, 2022, 45(1): 153-157.
- [18] 谭新宁, 吴文如, 张睿, 赵凯莹, 行冰楠. ICP-MS 法分析青箱子及其混伪品的无机元素差异[J]. 中药材, 2022, 45(2): 379-384.
- [19] 李振凯, 宋乐, 王红, 李彦青, 杨燕, 彭励. ICP-MS 结合多元统计的不同产地银柴胡无机元素特征分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(6): 103-109.
- [20] 罗益远, 王娟, 陈宏降, 沙秀秀, 陈梦婷, 杨欣谕, 明梓杨, 薛平. 不同产地、不同部位乌药中 31 种无机元素测定及初步风险评估[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(3): 424-432.
- [21] 郑新元, 祝小静, 刘冰, 王杰. 电感耦合等离子体质谱法同时测定天王补心丸中可溶性铅、砷、汞的含量[J]. 天津药学, 2014, 26(4): 7-9.
- [22] 李正刚, 谢秋红, 曲涵婷, 邵大志, 王丹戛, 马戛. 参苓白术丸中 5 种重金属元素的残留检测[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 02: 88-91.
- [23] 刘慧, 王健, 张璐, 尹萌, 李奇. 电感耦合等离子体-质谱法测定益肾壮骨丸中 6 种重金属含量[J]. 中国药业, 2022, 19(2): 88-91.
- [24] 赵猛, 李玲. 微波消解 ICP-MS 法测定清肺十八味丸中 5 种有害元素含量[J]. 中国处方药, 2022, 20(1): 30-32.
- [25] 韩东, 杜霞, 李林林, 刘金华, 彭修娟, 张鑫, 龚伟玲, 李波, 刘峰. 基于 ICP-MS 对肝爽颗粒中 26 种无机元素的分析及质量评价[J]. 中南药学, 2022, 20(1): 146-153.
- [26] 袁静, 汤洁, 付强, 吴晓凤, 姚雅伟. 微波消解-ICP-MS 测定中成药胶囊中 15 种金属元素[J]. 分析测试技术与仪器, 2016, 22(4): 229-234.
- [27] 颜敏, 刘园园, 贺瑞玲, 黄海萍, 孙会敏, 赵霞. ICP-MS 法测定药用玻璃容器中 13 种金属元素的浸出量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(1): 133-137.
- [28] 郑景峰, 徐燕慧, 陈芳, 陈燕华, 盖毅. ICP-MS 测定聚丙烯输液瓶中 6 种金属元素的含量[J]. 海峡药学, 2014(11): 92-94.

- [29] 谢兰桂, 王瑾, 赵霞, 王姝, 孙会敏. 微波消解-ICP-MS 法测定药用铝箔中铅的含量[J]. 中国药事, 2013, 27(11): 1189-1191.
- [30] 刘园园, 颜敏, 黄海萍, 孙会敏, 贺瑞玲. ICP-AES 法测定玻璃类药包材中 11 种金属元素的浸出量[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 712-717.
- [31] Barin, J.S., Tischer, B., Picoloto, R.S., *et al.* (2014) Determination of Toxic Elements in Tricyclic Active Pharmaceutical Ingredients by ICP-MS: A Critical Study of Digestion Methods. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **29**, 352-358. <https://doi.org/10.1039/c3ja50334h>
- [32] 胡卫国, 徐艳梅, 郝丽娟, 高燕霞. ICP-MS 法同时测定甲钴胺原料药中 12 种金属元素[J]. 药品评价, 2022, 19(4): 216-218.
- [33] 任晓娜, 郑磊, 杨静, 张晓丽. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定拉坦前列素中钨和铝[J]. 安徽医药, 2022, 26(6): 1107-1110.
- [34] 邓瑶, 雷勇胜, 丁文字, 穆帅, 张慕军, 陈蔚, 潘毅. 电感耦合等离子体质谱法测定甲磺酸卡莫司他原料药中 8 种无机元素[J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 314-319.
- [35] 徐聪, 赵婷, 黄墨, 张梅, 刘伟丽. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定原料药中的残留钨[J]. 分析仪器, 2018(1): 208-211.
- [36] 陈沫, 周震宇, 程继业, 沈心, 姚玲. 电感耦合等离子体质谱法测定注射用美罗培南中的 13 个元素杂质[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(2): 174-178.
- [37] 张婷, 武蕊, 朱玉婷, 黄牧坤. ICP-MS 法测定金属包装眼用制剂中铅、铝、镍等 6 种金属残留[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(3): 51-54.
- [38] 孙滨滨, 黄祝刚, 李亚囡, 唐彬, 孟亚楠. 电感耦合等离子体质谱法测定左氧氟沙星片中 8 种元素杂质的含量[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(1): 19-22, 51.
- [39] 郑颖, 白靖, 梁平, 高亚乾, 杜文力, 冯锐. 电感耦合等离子体质谱法测定丙泊酚注射液有害元素含量[J]. 中国药业, 2021, 30(7): 62-65.
- [40] 刘健, 廖佳, 陈巧兰, 卓灏, 梁玉英. 电感耦合等离子体质谱法测定亚胺培南西司他丁钠中 24 种杂质元素的含量[J]. 今日药学, 2021, 31(3): 182-186.
- [41] 赵婷, 池海涛, 刘奕忍, 张梅, 高峡, 刘伟丽, 徐聪, 黄墨. ICP-MS 法测定冻干 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗中多元素含量[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(2): 314-319.
- [42] 邵天舒, 周长明, 余立, 郭雷. ICP-MS 法同时测定小牛血去蛋白提取物注射液中 14 种元素的含量[J]. 中国药房, 2019, 30(14): 1902-1908.
- [43] 王敏力, 肖林, 梁蔚阳, 邵泓, 周长明, 郭江红, 田洪斌, 王叔桥, 谢楠, 侯继锋. 人血白蛋白批签发留样铝离子含量检验结果讨论与监管思考[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(2): 145-153.
- [44] Barin, J.S., Tischer, B., Picoloto, R.S., *et al.* (2014) Determination of Toxic Elements in Tricyclic Active Pharmaceutical Ingredients by ICP-MS: A Critical Study of Digestion Methods. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **29**, 352-358.
- [45] Wiltse, H., Winkler, M. and Tirka, P. (2015) Matrix Effects of Carbon and Bromine in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **30**, 2223-2234. <https://doi.org/10.1039/C5JA00237K>
- [46] Grindlay, G., Mora, J., De Loos-Vollebregt, M., *et al.* (2013) A Systematic Study on the Influence of Carbon on the Behavior of Hard-to-Ionize Elements in Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, **86**, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2013.05.002>
- [47] Agatemor, C. and Beauchemin, D. (2011) Matrix Effects in Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: A Review. *Analytica Chimica Acta*, **706**, 66-83. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.08.027>