

中图分类号: R927.2; R977.2\*2  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.21.017

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)21-0086-05



# 电感耦合等离子体质谱法测定叶酸片中 25 种元素杂质含量\*

赵 慧<sup>1</sup>, 朱 琼<sup>1</sup>, 黄小琴<sup>1</sup>, 高德骅<sup>2</sup>, 翟 晔<sup>1△</sup>

(1. 江苏省泰州市药品检验院, 江苏 泰州 225300; 2. 澳门科技大学药学院, 澳门 999078)

**摘要:**目的 建立测定叶酸片中 25 种元素杂质含量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。方法 采用微波消解法处理样品, 进样系统为耐酸系统, 采样模式为动能歧视(KED)模式, 碰撞气为氦气, 等离子体输出功率为 1 550 W, 采样深度为 5 mm, 最大载气流量为 1.045 L/min, 辅助气流量为 0.8 L/min, 冷却气流量为 14 L/min, 蠕动泵转速为 40 r/min, 进样方式为手动。结果 25 种元素杂质在各自质量浓度范围内与其响应值的线性关系良好( $r \geq 0.9973$ ); 精密度试验的 RSD 为 0.45% ~ 3.62% ( $n=6$ ); 重复性试验的 RSD 为 0.63% ~ 4.82% ( $n=6$ ); 稳定性试验的 RSD 为 0.71% ~ 5.89% ( $n=6$ ); 平均回收率为 90.34% ~ 101.79%, RSD 为 0.97% ~ 8.50% ( $n=9$ )。7 批样品中, 2 批样品中钛元素的含量超过标准曲线上限, 但均低于控制阈值; 铅、汞、钴、铈、金、钼、铋、铈、钆、银、铂、锂元素均未被检出; 镉、砷、钒、镍、钨、铈、钼、铜、锡、铬元素的含量均低于控制阈值或未被检出。结论 该方法操作简便、结果准确、重复性好, 可用于叶酸片中 25 种元素杂质的含量测定。叶酸片中元素杂质的风险较低, 能被有效控制。

**关键词:** 电感耦合等离子体质谱法; 叶酸片; 元素杂质; 质量控制; 含量测定

## Content Determination of 25 Elemental Impurities in Folic Acid Tablets by ICP-MS

ZHAO Hui<sup>1</sup>, ZHU Qiong<sup>1</sup>, HUANG Xiaojin<sup>1</sup>, GAO Dehua<sup>2</sup>, ZHAI Ye<sup>1</sup>

(1. Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou, Jiangsu, China 225300; 2. School of Pharmacy, Macau University of Science and Technology, Macao China 999078)

**Abstract: Objective** To establish an inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) method for the content determination of 25 elemental impurities in Folic Acid Tablets. **Methods** The sample was processed by the microwave digestion. The injection system was acid resistant system, sampling mode was kinetic energy discrimination (KED) mode, the collision gas was helium gas, the plasma output power was 1 550 W, the sampling depth was 5 mm, the maximum gas loading capacity was 1.045 L/min, the flow rate of auxiliary gas was 0.8 L/min, the flow rate of cooling gas was 14 L/min, the peristaltic pump speed was 40 r/min, and the injection method was manual injection. **Results** The linear relationships of 25 elemental impurities were good ( $r \geq 0.9973$ ). The RSD of the precision test was in the range of 0.45% - 3.62% ( $n=6$ ). The RSD of the repeatability test was in the range of 0.63% - 4.82% ( $n=6$ ). The RSD of the stability test was in the range of 0.71% - 5.89% ( $n=6$ ). The average recoveries of 25 elemental impurities were in the range of 90.34% - 101.79%, with RSDs of 0.97% - 8.50% ( $n=9$ ). Among the seven batches of samples, the content of titanium in the two batches exceeded the upper limit of the standard curve, but both were below the control threshold; the lead, mercury, cobalt, thallium, gold, palladium, iridium, rhodium, ruthenium, selenium, silver, platinum, and lithium elements were not detected; the contents of cadmium, arsenic, vanadium, nickel, osmium, antimony, barium, molybdenum, copper, tin, and chromium elements were all below the control threshold or not detected. **Conclusion** The method is simple, accurate, with good reproducibility, which can be used for the content determination of 25 elemental impurities in Folic Acid Tablets. The risk of

\*基金项目: 国家药品监督管理局化学药品杂质谱研究重点实验室开放研究课题[NMPA-KLIPCD-2023-05]; 江苏省泰州市科技支撑计划社会发展(指导性)项目[泰科计[2023]15号]。

第一作者: 赵慧, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药品质量标准, (电子信箱)yaoxuezh@yeah.net。

△通信作者: 翟晔, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品质量评价, (电子信箱)1581417363@qq.com。

- [11] 阙涵韵, 罗秋林, 王 楠, 等. 盐黄柏炮制历史沿革和机制的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(22): 7242-7253.
- [12] 范顺明, 张春玲, 罗 婷, 等. 知母-黄柏药对盐炙前后对肾阴虚大鼠滋阴清热作用的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1141-1146.
- [13] 刘金金, 刘艳梅, 梁 慧, 等. 三化汤化学成分鉴定[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1195-1208.
- [14] 肖观林, 钟惠娴, 黄华靖, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS鉴定小儿清咽颗粒化学成分[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1627-1636.
- [15] 蓝金权, 雷欣荷, 段志文, 等. 白芥子化学成分研究[J]. 中药材, 2025, 48(1): 100-103.
- [16] 马 丽, 周维维, 高 婧, 等. 柴胡舒肝丸挥发性成分气相色谱-质谱指纹图谱研究[J]. 中国药业, 2024, 33(1): 54-58.

(收稿日期: 2025-02-26; 修回日期: 2025-09-28)

elemental impurities in Folic Acid Tablets is low and can be effectively controlled.

**Key words:** ICP – MS; Folic Acid Tablets; elemental impurities; quality control; content determination

叶酸( $C_{19}H_{19}N_7O_6$ )属水溶性B族维生素,是一类六元杂环类苯甲酸衍生物,对嘌呤、嘧啶及脱氧核糖核酸(DNA)的合成具有重要作用,是人体细胞生长和繁殖必需的物质<sup>[1]</sup>。缺乏叶酸可能会导致新生儿出生缺陷、妊娠期贫血、自然流产、妊娠期高血压等问题<sup>[2]</sup>。叶酸作为孕期常用药物,其质量控制和安全尤其重要。药物的安全性与药物中存在的杂质息息相关,药物杂质包括有机杂质和无机杂质。无机杂质主要包括元素杂质,其可能由原料合成过程产生,也可能由制剂制备过程中生产设备和辅料引入<sup>[3]</sup>。药品中的元素杂质不仅影响药物的稳定性,且可能存在潜在毒性,从而产生安全风险,故必须严格控制药品生产过程中原料药和辅料的元素杂质,加强药品的质量控制<sup>[4-5]</sup>。本研究中参照人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)Q3D(R2)《元素杂质指导原则》<sup>[6]</sup>、2020年版《中国药典(四部)》通则9102 药品杂质分析指导原则<sup>[7]</sup>、《美国药典》232<sup>[8]</sup>和233<sup>[9]</sup>的相关要求,建立了测定叶酸片中25种元素杂质含量的电感耦合等离子体质谱(ICP – MS)法,以对叶酸片中的元素杂质进行风险评估和科学控制。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

ICAP RQ 型 ICP – MS 仪(赛默飞世尔科技 < 中国 > 有限公司);BHW – 09A45 型恒温消解仪(上海博通化学科技有限公司);Multiwave 5000 型微波消解仪(安东帕 < 上海 > 商贸有限公司);XPE105 型电子天平(梅特勒托利多科技 < 中国 > 有限公司,精度为十万分之一);Milli – Q 型纯水系统(德国 Merck 公司)。

### 1.2 试剂

汞(Hg)单元素标准溶液(唯一标识:22C034 – 4),金(Au)单元素标准溶液(唯一标识:232001 – 1),钯(Pd)单元素标准溶液(唯一标识:226049),铱(Ir)单元素标准溶液(唯一标识:236009),锇(Os)单元素标准溶液(唯一标识:23D0193),铑(Rh)单元素标准溶液(唯一标识:239037),钌(Ru)单元素标准溶液(唯一标识:23C055),硒(Se)单元素标准溶液(唯一标识:21B021 – 2),银(Ag)单元素标准溶液(唯一标识:23B018 – 1),铂(Pt)单元素标准溶液(唯一标识:237004),钼(Mo)单元素标准溶液(唯一标识:233031 – 1),砷(As)单元素标准溶液(唯一标识:22B006 – 8),铅(Pb)单元素标准溶液(唯一标识:231028 – 1),钒(V)单元素标准溶液(唯一标识:237008 – 4),钴(Co)单元素标准溶液(唯一标识:23A004 – 2),镍(Ni)单元素标准溶液(唯一标识:

229005 – 2),钡(Ba)单元素标准溶液(唯一标识:239014 – 3),铬(Cr)单元素标准溶液(唯一标识:234005 – 2),铜(Cu)单元素标准溶液(唯一标识:228027 – 8),镉(Cd)单元素标准溶液(唯一标识:232029 – 3),锂(Li)单元素标准溶液(唯一标识:241028 – 1),铊(Tl)单元素标准溶液(唯一标识:239008 – 1),锑(Sb)单元素标准溶液(唯一标识:234014 – 2),锡(Sn)单元素标准溶液(唯一标识:23B016 – 1),钛(Ti)单元素标准溶液(唯一标识:241005 – 1),均购自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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;硝酸(分析纯,德国 Merck 公司);去离子水由 Milli – Q 型纯水系统制备;叶酸片样品(编号为1 – 7)信息见表1。

表1 7批样品信息

Tab.1 Information of seven batches of samples

| 编号    | 生产厂家         | 批号                | 规格       |
|-------|--------------|-------------------|----------|
| 1 – 2 | 常州制药厂有限公司    | 19011815,22050913 | 每片5 mg   |
| 3 – 4 | 北京斯利安药业有限公司  | S210324,S200401   | 每片0.4 mg |
| 5 – 6 | 江西制药有限责任公司   | 1812231,2210265   | 每片0.4 mg |
| 7     | 江苏联环药业股份有限公司 | 20230803          | 每片0.4 mg |

## 2 方法与结果

### 2.1 试验条件

进样系统:耐酸系统;采样模式:动能歧视(KED)模式;碰撞气:氦气;等离子体输出功率:1 550 W;采样深度:5 mm;最大载气流量:1.045 L/min;辅助气流量:0.8 L/min;冷却气流量:14 L/min;蠕动泵转速:40 r/min;进样方式:手动。重复测定3次。

### 2.2 溶液制备

稀释剂:取硝酸20 mL,用去离子水稀释至1 000 mL,摇匀,即得。

空白溶液:以稀释剂作为空白溶液。

对照品贮备液:精密量取Hg单元素标准溶液0.5 mL,置50 mL容量瓶中,用稀释剂定容,摇匀,精密量取0.5 mL,置50 mL容量瓶中,再用稀释剂定容,摇匀,即得对照品贮备液A。分别精密量取除Hg元素外的其余24种单元素标准溶液各0.1 mL,置同一100 mL容量瓶中,用稀释剂定容,摇匀,即得对照品贮备液B。

标准曲线溶液:精密量取对照品贮备液A 0.25, 0.50, 1.00, 2.50, 4.00, 5.00 mL,分别置50 mL容量瓶中,用稀释剂定容,摇匀,即得质量浓度分别为0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 8.0, 10.0  $\mu\text{g}/\text{L}$ 的标准曲线溶液A。精密量取对照品贮备液B 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0 mL,

分别置 100 mL 容量瓶中,用稀释剂定容,摇匀,即得质量浓度分别为 1.0、2.0、5.0、10.0、25.0、50.0、100.0  $\mu\text{g/L}$  的标准曲线溶液 B。

Au 标准溶液:精密量取 Au 单元素标准溶液 0.5 mL,置 50 mL 容量瓶中,用稀释剂定容,摇匀,精密量取上述溶液 0.1 mL,置 50 mL 容量瓶中,再用稀释剂定容,摇匀,作为 Hg 元素测定的冲洗剂<sup>[10-11]</sup>。测定 Hg 元素时,始终保持仪器内标进样管进行 Au 标准溶液的在线进样。

供试品溶液:取叶酸片 20 片,研细,取适量〔约相当于叶酸 0.8 mg(规格为每片 0.4 mg)或约相当于叶酸 10 mg(规格为每片 5 mg)〕,精密称定,置四氟乙烯材质的消解罐中,加硝酸 5 mL,6 min 内升温至 170  $^{\circ}\text{C}$ 并保持 6 min,6 min 内升温至 180  $^{\circ}\text{C}$ 并保持 5 min。消解完成后,冷却,置恒温消解仪上 90  $^{\circ}\text{C}$  赶酸 3 h,至样品中黄色烟雾等挥发完全,待消解罐中的剩余液体接近 1 mL 时,用去离子水将消解罐内剩余溶液全部转移至 50 mL 容量瓶中,用去离子水定容,摇匀,即得。

2.3 方法学考察

线性关系考察:取 2.2 项下标准曲线溶液 A 和 B 各适量,按 2.1 项下试验条件进样测定,以各元素的质量浓度( $X, \mu\text{g/L}$ )为横坐标、各元素的响应值( $Y$ )为纵坐标进行线性回归。结果见表 2,表明各元素在各自质量浓度范围内与其响应值线性关系良好。

专属性试验:取 2.2 项下空白溶液和“线性关系考察”项下各元素线性范围下限溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录各元素的响应值。结果空白溶液中各元素的响应值均远远低于线性范围下限溶液的响应值,且空白溶液不干扰各元素的测定,表明方法专属性良好。

定量限与检测限确定:取 2.2 项下空白溶液适量,按 2.1 项下试验条件重复进样测定 11 次,计算各元素 11 次空白响应的标准偏差( $SD$ ),以 3  $SD$  / 斜率计算各元素的检测限,以 10  $SD$  / 斜率计算各元素的定量限。结果见表 2。

精密度试验:取 2.2 项下标准曲线溶液 A 和 B(质量浓度分别为 2.0、10.0  $\mu\text{g/L}$ )各适量,分别按 2.1 项下试验条件连续进样测定 6 次,记录各元素的响应值。结果 25 种元素的  $RSD$  为 0.45%~3.62%( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

加样回收试验:取编号为 7 的样品细粉 18 份,精密称定,分别置聚四氟乙烯材质的消解罐中,其中 9 份加入对照品贮备液 A 0.25、1.00、4.00 mL,各 3 份,按 2.2 项下方法制备低、中、高浓度的加样回收溶液 A。另外 9 份样品精密加入对照品贮备液 B 0.1、0.5、2.5 mL,各 3 份,按 2.2 项下方法进行微波消解和赶酸,最终用去离子水将消解罐内剩余溶液全部转移至 100 mL 容量瓶中,用

表 2 线性关系考察与检测限及定量限确定结果

Tab. 2 Results of the linear relation test and determination of limits of detection and quantification

| 元素                | 回归方程                               | $r$     | 线性范围<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 定量限<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 检测限<br>( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-------------------|------------------------------------|---------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <sup>111</sup> Cd | $Y=3\,168.627\,8X+104.000\,9$      | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.045 3                    | 0.013 6                    |
| <sup>208</sup> Pb | $Y=65\,285.535\,0X+21\,933.428\,1$ | 0.999 7 | 1.0~50.0                    | 0.052 0                    | 0.015 6                    |
| <sup>75</sup> As  | $Y=630.449\,7X+38.000\,2$          | 0.999 8 | 1.0~50.0                    | 0.180 2                    | 0.054 1                    |
| <sup>202</sup> Hg | $Y=2\,732.041\,6X+12.400\,1$       | 0.999 8 | 0.5~10.0                    | 0.012 1                    | 0.003 6                    |
| <sup>59</sup> Co  | $Y=6\,664.386\,3X+122.001\,2$      | 0.999 8 | 1.0~50.0                    | 0.023 4                    | 0.007 0                    |
| <sup>51</sup> V   | $Y=2\,591.955\,9X+98.000\,7$       | 0.999 8 | 1.0~50.0                    | 0.053 2                    | 0.016 0                    |
| <sup>60</sup> Ni  | $Y=1\,568.813\,4X+1\,414.086\,7$   | 0.999 7 | 1.0~50.0                    | 0.537 1                    | 0.161 1                    |
| <sup>205</sup> Tl | $Y=94\,259.431\,3X+106.000\,8$     | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.001 4                    | 0.000 4                    |
| <sup>197</sup> Au | $Y=25\,033.768\,9X+742.025\,4$     | 0.997 3 | 1.0~50.0                    | 0.052 5                    | 0.015 8                    |
| <sup>105</sup> Pd | $Y=7\,038.725\,8X+206.002\,3$      | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.014 7                    | 0.004 4                    |
| <sup>193</sup> Ir | $Y=107\,508.174\,3X+852.032\,6$    | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.001 9                    | 0.000 6                    |
| <sup>189</sup> Os | $Y=32\,209.125\,2X+1\,836.142\,4$  | 0.998 4 | 1.0~50.0                    | 0.031 0                    | 0.009 3                    |
| <sup>103</sup> Rh | $Y=33\,598.769\,6X+22.000\,1$      | 0.999 8 | 1.0~50.0                    | 0.001 0                    | 0.000 3                    |
| <sup>101</sup> Ru | $Y=7\,709.279\,0X$                 | 0.999 5 | 1.0~50.0                    | 0.000 5                    | 0.000 2                    |
| <sup>77</sup> Se  | $Y=21.910\,7X$                     | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.384 9                    | 0.115 5                    |
| <sup>107</sup> Ag | $Y=58\,477.682\,2X+144.004\,7$     | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.007 6                    | 0.002 3                    |
| <sup>195</sup> Pt | $Y=40\,458.385\,2X+14.000\,1$      | 0.999 8 | 1.0~50.0                    | 0.003 1                    | 0.000 9                    |
| <sup>7</sup> Li   | $Y=2\,739.407\,1X+126.001\,0$      | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.107 9                    | 0.032 4                    |
| <sup>121</sup> Sb | $Y=5\,379.816\,5X+64.000\,5$       | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.026 3                    | 0.007 9                    |
| <sup>137</sup> Ba | $Y=1\,196.347\,9X+2\,516.277\,5$   | 0.999 7 | 1.0~50.0                    | 1.435 0                    | 0.430 5                    |
| <sup>95</sup> Mo  | $Y=4\,449.630\,9X+264.004\,3$      | 0.999 8 | 1.0~50.0                    | 0.043 3                    | 0.013 0                    |
| <sup>63</sup> Cu  | $Y=4\,655.869\,5X+1\,598.108\,5$   | 0.999 8 | 1.0~50.0                    | 0.114 6                    | 0.034 4                    |
| <sup>118</sup> Sn | $Y=5\,316.573\,5X+438.010\,0$      | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.090 9                    | 0.027 3                    |
| <sup>52</sup> Cr  | $Y=4\,776.626\,3X+2\,792.324\,2$   | 0.999 9 | 1.0~50.0                    | 0.327 9                    | 0.098 4                    |
| <sup>48</sup> Ti  | $Y=1\,360.848\,1X+592.016\,8$      | 0.999 7 | 1.0~100.0                   | 0.151 3                    | 0.045 4                    |

去离子水定容,摇匀,作为低、中、高浓度的加样回收溶液 B。取上述加样回收溶液 A 和 B 各适量,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录各元素的响应值。结果见表 3,表明方法准确度良好。

重复性试验:取编号为 1 的样品细粉适量,平行 6 份,精密称定,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定 Ti 元素;由于样品中其余 24 种元素的含量均较低,故以中浓度的加样回收溶液进行重复性试验。取上述溶液各适量,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录各元素的响应值。结果 25 种元素的  $RSD$  为 0.63%~4.82%( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

稳定性试验:取编号为 1 的样品细粉适量,精密称定,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定 Ti 元素;其余元素以中浓度的加样回收溶液进行稳定性试验。取上述溶液各适量,分别于室温放置 0、2、8、12、24、48 h 时按 2.1 项下试验条件进样测

表 3 加样回收试验结果(% ,n = 9)  
Tab. 3 Results of the recovery test (% ,n = 9)

| 元素                | 回收率     |         |         | $\bar{X}$ | RSD   |
|-------------------|---------|---------|---------|-----------|-------|
|                   | 低浓度     | 中浓度     | 高浓度     |           |       |
| <sup>111</sup> Cd | 91. 88  | 100. 65 | 98. 62  | 97. 05    | 4. 73 |
| <sup>208</sup> Pb | 95. 34  | 102. 25 | 103. 15 | 100. 25   | 4. 26 |
| <sup>75</sup> As  | 88. 68  | 93. 36  | 96. 34  | 92. 79    | 4. 16 |
| <sup>202</sup> Hg | 88. 93  | 98. 27  | 101. 76 | 96. 32    | 6. 89 |
| <sup>59</sup> Co  | 89. 44  | 99. 88  | 99. 74  | 96. 35    | 6. 21 |
| <sup>51</sup> V   | 97. 34  | 99. 23  | 98. 51  | 98. 36    | 0. 97 |
| <sup>60</sup> Ni  | 90. 47  | 94. 53  | 98. 40  | 94. 47    | 4. 20 |
| <sup>205</sup> Tl | 92. 43  | 98. 03  | 101. 52 | 97. 33    | 4. 71 |
| <sup>197</sup> Au | 85. 93  | 90. 42  | 94. 67  | 90. 34    | 4. 84 |
| <sup>105</sup> Pd | 87. 18  | 100. 93 | 101. 86 | 96. 66    | 8. 50 |
| <sup>193</sup> Ir | 96. 40  | 101. 26 | 100. 36 | 99. 34    | 2. 60 |
| <sup>189</sup> Os | 97. 35  | 99. 35  | 102. 02 | 99. 57    | 2. 35 |
| <sup>103</sup> Rh | 94. 43  | 95. 97  | 97. 88  | 96. 09    | 1. 80 |
| <sup>101</sup> Ru | 98. 17  | 103. 28 | 102. 27 | 101. 24   | 2. 67 |
| <sup>77</sup> Se  | 100. 59 | 100. 16 | 102. 47 | 101. 07   | 1. 22 |
| <sup>107</sup> Ag | 96. 87  | 99. 86  | 101. 45 | 99. 39    | 2. 34 |
| <sup>195</sup> Pt | 94. 61  | 97. 85  | 103. 81 | 98. 76    | 4. 73 |
| <sup>7</sup> Li   | 97. 70  | 97. 21  | 101. 47 | 98. 79    | 2. 36 |
| <sup>121</sup> Sb | 100. 35 | 102. 68 | 100. 24 | 101. 09   | 1. 36 |
| <sup>137</sup> Ba | 97. 45  | 100. 02 | 97. 96  | 98. 48    | 1. 38 |
| <sup>95</sup> Mo  | 90. 99  | 97. 88  | 99. 78  | 96. 22    | 4. 81 |
| <sup>63</sup> Cu  | 88. 79  | 97. 30  | 99. 59  | 95. 23    | 5. 98 |
| <sup>118</sup> Sn | 100. 36 | 102. 85 | 102. 15 | 101. 79   | 1. 26 |
| <sup>52</sup> Cr  | 86. 64  | 96. 58  | 101. 86 | 95. 03    | 8. 13 |
| <sup>48</sup> Ti  | 98. 11  | 103. 45 | 101. 88 | 101. 15   | 2. 71 |

定,记录各元素的响应值。结果 25 种元素的 RSD 为 0. 71% ~ 5. 89%(n = 6),表明溶液室温放置 48 h 内稳定性良好。

2. 4 样品含量测定

取样品(编号为 1 - 7)细粉各适量,精密称定,按 2. 2 项下方法制备供试品溶液,按 2. 1 项下试验条件进样测定,采用标准曲线法计算各元素的含量,超过标准曲线上限的样品进行适当稀释后再次测定。各元素杂质的分类、限度与控制阈值见表 4。7 批样品中,Pb,Hg,Co,Tl,Au,Pd,Ir,Rh,Ru,Se,Ag,Pt,Li 元素均未被检出,其余 12 种元素杂质的含量测定结果见表 5。

3 讨论

3. 1 元素种类选择

根据最新版 ICH Q3D(R2)《元素杂质指导原则》,对叶酸片中 1 类、2A 类、2B 类、3 类的 24 种元素杂质进行全面风险评估和控制。Ti 元素作为目前广泛使用的催化剂,易有残留风险,故根据相关生产工艺及安全风险,

表 4 25 种元素杂质的分类、限度与控制阈值  
Tab. 4 Types,limits,and control thresholds of 25 elemental

| impurities        |      |                 |                |                  |                 |                  |
|-------------------|------|-----------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|
| 元素                | 分类   | 每日允许            | 规格(5 mg / 片)   |                  | 规格(0. 4 mg / 片) |                  |
|                   |      | 暴露量<br>(μg / d) | 限度<br>(μg / 片) | 控制阈值<br>(μg / 片) | 限度<br>(μg / 片)  | 控制阈值<br>(μg / 片) |
| <sup>111</sup> Cd | 1 类  | 5               | 0. 83          | 0. 25            | 5. 00           | 1. 50            |
| <sup>208</sup> Pb |      | 5               | 0. 83          | 0. 25            | 5. 00           | 1. 50            |
| <sup>75</sup> As  |      | 15              | 2. 50          | 0. 75            | 15. 00          | 4. 50            |
| <sup>202</sup> Hg |      | 30              | 5. 00          | 1. 50            | 30. 00          | 9. 00            |
| <sup>59</sup> Co  | 2A 类 | 50              | 8. 30          | 2. 50            | 50. 00          | 15. 00           |
| <sup>51</sup> V   |      | 100             | 16. 67         | 5. 00            | 100. 00         | 30. 00           |
| <sup>60</sup> Ni  |      | 200             | 33. 33         | 10. 00           | 200. 00         | 60. 00           |
| <sup>205</sup> Tl | 2B 类 | 8               | 1. 33          | 0. 40            | 8. 00           | 2. 40            |
| <sup>197</sup> Au |      | 300             | 50. 00         | 15. 00           | 300. 00         | 90. 00           |
| <sup>105</sup> Pd |      | 100             | 16. 67         | 5. 00            | 100. 00         | 30. 00           |
| <sup>193</sup> Ir |      | 100             | 16. 67         | 5. 00            | 100. 00         | 30. 00           |
| <sup>189</sup> Os |      | 100             | 16. 67         | 5. 00            | 100. 00         | 30. 00           |
| <sup>103</sup> Rh |      | 100             | 16. 67         | 5. 00            | 100. 00         | 30. 00           |
| <sup>101</sup> Ru |      | 100             | 16. 67         | 5. 00            | 100. 00         | 30. 00           |
| <sup>77</sup> Se  |      | 150             | 25. 00         | 7. 50            | 150. 00         | 45. 00           |
| <sup>107</sup> Ag |      | 150             | 25. 00         | 7. 50            | 150. 00         | 45. 00           |
| <sup>195</sup> Pt |      | 100             | 16. 67         | 5. 00            | 100. 00         | 30. 00           |
| <sup>7</sup> Li   | 3 类  | 550             | 91. 67         | 27. 50           | 550. 00         | 165. 00          |
| <sup>121</sup> Sb |      | 1 200           | 200. 00        | 60. 00           | 1 200. 00       | 360. 00          |
| <sup>137</sup> Ba |      | 1 400           | 233. 33        | 70. 00           | 1 400. 00       | 420. 00          |
| <sup>95</sup> Mo  |      | 3 000           | 500. 00        | 150. 00          | 3 000. 00       | 900. 00          |
| <sup>63</sup> Cu  |      | 3 000           | 500. 00        | 150. 00          | 3 000. 00       | 900. 00          |
| <sup>118</sup> Sn |      | 6 000           | 1 000. 00      | 300. 00          | 6 000. 00       | 1 800. 00        |
| <sup>52</sup> Cr  |      | 11 000          | 1 833. 33      | 550. 00          | 11 000. 00      | 3 300. 00        |
| <sup>48</sup> Ti  | 其他   | 13 000          | 2 166. 67      | 650. 00          | 13 000. 00      | 3 900. 00        |

增加 Ti 元素的含量测定<sup>[12]</sup>。最终确定采用 ICP - MS 法测定叶酸片中 25 种元素杂质的含量,以进一步控制叶酸片的质量。

3. 2 限定制订

根据 ICH Q3D(R2)《元素杂质指导原则》确定各元素限度[限度 = 每日允许暴露量(PDE) / 制剂最大日剂量],其中规格为每片 5 mg 的叶酸片最大日剂量为 6 片,规格为每片 0. 4 mg 的叶酸片最大日剂量为 1 片。参考文献[13 - 14]和欧洲药品管理局(EMA)“Guideline on The Specification Limits for Residues of Metal Catalysts”<sup>[15]</sup>制订 Ti 元素的限度。最终各元素的控制阈值均为 30% 限度。

3. 3 样品前处理

由于样品不能完全溶于空白溶剂,故本研究中采用添加硝酸的微波消解法对样品进行前处理。微波消解采用高压、高温的方式,在密闭容器中可快速、完全

表 5 样品中元素杂质含量测定结果(μg / 片)  
Tab. 5 Results of the content determination of elemental impurities in samples (μg / tablet)

| 元素                | 1        | 2        | 3       | 4       | 5       | 6       | 7       |
|-------------------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <sup>111</sup> Cd | 0.001 2  | 0.001 1  | -       | -       | -       | -       | -       |
| <sup>75</sup> As  | 0.004 9  | 0.003 1  | 0.002 9 | 0.002 3 | 0.001 9 | 0.002 1 | 0.002 3 |
| <sup>51</sup> V   | 0.003 2  | 0.005 2  | 0.004 4 | -       | 0.000 9 | 0.002 6 | -       |
| <sup>60</sup> Ni  | 0.021 7  | 0.017 3  | 0.009 6 | 0.041 2 | 0.018 3 | 0.014 2 | 0.006 9 |
| <sup>189</sup> Os | 0.014 3  | 0.005 4  | 0.010 8 | 0.008 5 | 0.007 1 | 0.004 9 | 0.005 6 |
| <sup>121</sup> Sb | 0.017 4  | 0.007 8  | -       | -       | -       | -       | -       |
| <sup>137</sup> Ba | 0.124 8  | 0.125 7  | 0.064 8 | 0.051 4 | 0.052 3 | 0.042 6 | 0.060 1 |
| <sup>95</sup> Mo  | 0.008 3  | 0.002 3  | 0.003 2 | 0.003 3 | 0.007 3 | 0.004 1 | 0.000 8 |
| <sup>63</sup> Cu  | 0.016 8  | 0.015 5  | 0.005 2 | 0.004 8 | 0.004 3 | 0.005 3 | 0.002 8 |
| <sup>118</sup> Sn | 0.021 5  | 0.011 6  | 0.017 7 | 0.019 9 | 0.012 9 | 0.007 2 | 0.011 4 |
| <sup>52</sup> Cr  | 0.025 1  | 0.033 1  | 0.009 0 | 0.012 8 | 0.033 7 | 0.025 6 | 0.082 2 |
| <sup>48</sup> Ti  | 5.731 2* | 5.904 8* | 0.022 0 | 0.010 0 | 0.010 0 | 0.011 1 | 0.034 3 |

注：- 指未检出；\*指超出标准曲线上限的样品经稀释后重新测定。

Note: - refers to those not detected; \* refers to samples that exceed the upper limit of the standard curve were diluted and reassay.

地破坏样品,使各待测元素完全解离,提高消解效率。消解完成后进行赶酸处理,使供试品溶液的酸度和标准溶液一致,同时可保护仪器不受损坏。

3.4 样品风险评估

由表 5 可见,ICH Q3D(2R)《元素杂质指导原则》中规定的 24 种元素和 Ti 元素的含量均远低于控制阈值,表明叶酸片生产过程中的原料药、辅料、生产设备等环节可能引入的元素杂质均能被有效控制,元素杂质风险较低。

本研究结果显示,叶酸片中 1 类元素 As 元素有极微量检出,仅 1 个厂家的叶酸片中检出 Cd 元素;2A 类元素中 V 元素和 Ni 元素在叶酸片中有极微量残留;2B 类元素仅有 Os 元素有极微量残留;3 类元素大多均有残留,但残留量较小,远低于控制阈值,风险均较低;叶酸片中均存在 Ti 元素残留,其中 1 个厂家叶酸片中 Ti 元素的检出量约为每片 6 μg,含量较其他厂家高,可能来源于制剂生产过程中使用的辅料或二氧化钛(TiO<sub>2</sub>)。目前,全球对 TiO<sub>2</sub>的安全性争议较大,欧洲联盟已禁止在食品中使用 TiO<sub>2</sub>,而我国目前允许 TiO<sub>2</sub>在部分食品中限量使用,故有必要对药品中的 Ti 元素进行质量控制和风险评估<sup>[16]</sup>。

3.5 方法评价

本研究中建立的方法操作简便、灵敏度高、分析速度快、重复性好、结果准确,可用于叶酸片中 25 种元素杂质的含量测定。叶酸片中元素杂质的风险较低,能被

有效控制。

参考文献

[1] 李娜,黄挺,金灿,等. 叶酸标准物质中杂质的分析研究[J]. 化学试剂,2016,38(11):1077-1080.

[2] 吴雪,王亚楠,毛冰昆,等. PCR 荧光探针法检测叶酸三项代谢能力[J]. 中国医药科学,2023,13(21):137-140.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 胡幸,匡鑫玉,曾令高. 电感耦合等离子体-质谱法测定艾司唑仑片中 7 种元素杂质含量[J]. 中国药业,2024,33(9):7-10.

[6] ICH. Q3D(R2):Guideline for elemental impurities [EB/OL]. (2022-04-26)[2024-06-29]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2\\_Guideline\\_Step4\\_2022\\_0308.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf).

[7] 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,2020:483-485.

[8] The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia (2024) < 232 > Elemental Impurities: Limits [M/OL]. Rockvill: The United States Pharmacopeial Convention, 2024 [2024-06-29]. [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M5192\\_03\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M5192_03_01.html).

[9] The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia (2018) < 233 > Elemental Impurities: Procedures [M/OL]. Rockvill: The United States Pharmacopeial Convention, 2018 [2024-06-29]. [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M5193\\_02\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M5193_02_01.html).

[10] 李廷隆. ICP-MS 法测汞元素稳定性及记忆效应方法比较[J]. 当代化工研究,2021(18):30-31.

[11] 钟思伟. ICP-MS 法测定左氧氟沙星注射液中 10 种元素杂质的含量[J]. 药物分析杂志,2023,43(11):1914-1919.

[12] MITTAL M, KUMAR K, ANGHORE D, et al. ICP-MS: analytical method for identification and detection of elemental impurities[J]. Curr Drug Discovery Technol, 2017, 14(2):106-120.

[13] 邱怡婷,成婕,任锐,等. ICP-MS 法测定氨甲环酸注射液中 26 种元素杂质含量[J]. 化学研究与应用,2023,35(11):2801-2808.

[14] 龚翠云,朱婧,王玲兰,等. 电感耦合等离子体质谱法测定富马酸伏诺拉生片及其原料药中 7 种元素杂质含量[J]. 中国药业,2024,33(14):91-94.

[15] European Medicines Agency. Guideline on The Specification Limits for Residues of Metal Catalysts[EB/OL]. (2009-01-01) [2024-06-29]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specification-limits-residues-metal-catalysts\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specification-limits-residues-metal-catalysts_en.pdf).

[16] 薛晴,于甜,古志华. 国内外食品中二氧化钛的标准法规现状研究[J]. 食品安全导刊,2023,7(20):1-3.

(收稿日期:2024-07-08;修回日期:2025-07-16)