

中图分类号: R927.2; R977.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)03-0080-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.03.015



电感耦合等离子体质谱法检测盐酸赖氨酸与醋酸赖氨酸原料药中 11 种元素杂质

邹小娟¹, 吴雪松^{2△}

(1. 湖北省荆州市中心医院, 湖北 荆州 434000; 2. 云核医药 < 天津 > 有限公司, 天津 300301)

摘要:目的 建立测定盐酸赖氨酸与醋酸赖氨酸原料药中镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)、锂(Li)、锑(Sb)、铜(Cu)、铝(Al) 11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2%稀硝酸溶液直接溶解样品, 等离子功率为1 550 W, 等离子体气流速为14.0 L/min, 载气流速为4.9 L/min, 碰撞气流速为4.3 mL/min, 雾化室温度为2.7 °C, 蠕动泵转速为40 r/min, 检测模式为动能歧视(KED)模式。结果 11种元素在各自质量浓度范围内与其响应计数值的线性关系均良好($r > 0.996$, $n = 5$); 重复性及中间精密度的RSD均小于3%; 供试品溶液的加样回收率均在90.0%~110.0%范围内, RSD均小于3.0% ($n = 9$)。各批盐酸赖氨酸和醋酸赖氨酸样品中上述11种元素杂质的检出量均低于其控制限度。结论 该方法的分析速度快、专属性好、灵敏度及准确度高, 可用于检测盐酸赖氨酸与醋酸赖氨酸原料药中11种元素杂质。

关键词: 电感耦合等离子体质谱法; 盐酸赖氨酸; 醋酸赖氨酸; 元素杂质

Content Determination of 11 Elemental Impurities in Lysine Hydrochloride and Lysine Acetate Active Pharmaceutical Ingredients by ICP - MS

ZOU Xiaojuan¹, WU Xuesong^{2△}

(1. Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, Hubei 434000, China; 2. Yunhe Medicine < Tianjin > Co., Ltd., Tianjin 300301, China)

Abstract: Objective To establish an inductively coupled plasma - mass spectrometry (ICP - MS) method for the content determination of the 11 elemental impurities [cadmium (Cd), lead (Pb), arsenic (As), mercury (Hg), cobalt (Co), alum (V), nickel (Ni), lithium (Li), antimony (Sb), copper (Cu), and aluminum (Al)] in lysine hydrochloride and lysine acetate active pharmaceutical ingredients (APIs). **Methods** The sample was directly dissolved in the 2% dilute nitric acid solution, the plasma power was 1 550 W, the plasma gas flow rate was 14.0 L / min, the carrier gas flow rate was 4.9 L / min, the collision gas flow rate was 4.3 mL / min, the atomization chamber temperature was 2.7 °C, the peristaltic pump speed was 40 r / min, and the detection mode was kinetic energy discrimination (KED). **Results** The 11 elements had good linear relationship with their response count values within their respective mass concentration ranges ($r > 0.996$, $n = 5$). The RSDs of repeatability and intermediate precision tests were lower than 3%, and the recovery rate of the test solution was in the range of 90.0% - 110.0%, with an RSD < 3.0% ($n = 9$). The detection levels of the above 11 elemental impurities in each batch of lysine hydrochloride and lysine acetate samples were all lower than their respective control limits. **Conclusion** This method has fast analysis speed, good specificity, high sensitivity and accuracy, which can be used for the detection of 11 elemental impurities in lysine hydrochloride and lysine acetate APIs.

Key words: ICP - MS; lysine hydrochloride; lysine acetate; elemental impurities

赖氨酸为人体8种必需氨基酸之一, 人体无法自身合成, 是第一限制性氨基酸^[1-2]。赖氨酸可增强人体免疫力, 调节代谢平衡, 促进生长发育, 提高中枢神经功能, 改善膳食营养, 调节代谢平衡, 促进生长发育, 提高中枢神经功能。

第一作者: 邹小娟, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药物分析, (电子信箱)Zouxj1987@163.com。

△通信作者: 吴雪松, 男, 硕士, 副研究员, 研究方向为药物分析, (电子信箱)wxs-1989@163.com。

nuclease inhibitor for the treatment of influenza[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(7): 754 - 759.

[13] YOSHINO Y, KITAZAWA T, OTA Y. Clinical efficacy of baloxavir marboxil in the treatment of seasonal influenza in adult patients: a prospective observational study[J]. Int J Gen Med, 2020, 13: 735 - 741.

[14] GOUDA AS, ABDEL - MEGIED AM, REZK MR, et al. LC - MS / MS - based metabolite quantitation of the antiviral pro-drug baloxavir marboxil, a new therapy for acute uncomplicated influenza, in human plasma: Application to a human pharmacokinetic study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 223: 115165.

[15] DIVYA M, PAWAR AK. Development of RP - HPLC PDA method for concurrent quantification of Baloxavir marboxil and its impurities[J]. J Chem Metrol, 2022, 16(1): 38 - 48.

(收稿日期: 2024 - 08 - 29; 修回日期: 2025 - 11 - 23)

及脑功能康复等^[3-5]。目前,工业生产多采用微生物发酵法制备赖氨酸,但游离赖氨酸不稳定,易被破坏,故一般采取赖氨酸成盐方式生产^[6],市售品的盐型主要为盐酸盐及醋酸盐。盐酸赖氨酸及醋酸赖氨酸现行质量标准收载于2020年版《中国药典(二部)》^[7]。赖氨酸用途十分广泛,处方中含有赖氨酸组分的药物制剂种类繁多,除少数颗粒剂外,多数为注射液,尤其是肠外营养复方氨基酸注射液,如小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)、复方氨基酸(15)双肽(2)注射液等。原料药的生产过程中由于试剂、生产设备等因素可能会产生有害元素或重金属杂质,元素杂质具有潜在毒性,并可能导致药物降解^[8]。为保障用药安全,需建立分析方法来研究并控制药物中元素杂质的残留量。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)《元素杂质指导原则Q3D》规定,镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)元素为1类元素,钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)元素为2A类元素,锂(Li)、铋(Sb)、铜(Cu)等元素为3类元素,并规定了各元素的每日允许暴露量(PDE)^[9]。注射液中元素杂质的控制种类多于口服制剂,控制限度也更严格。此外,肠外营养液中的铝(Al)元素毒性是一个值得关注的安全问题,美国食品和药物管理局(FDA)自2004年起即要求对肠外营养液中的微量Al元素进行控制^[10],FDA 21 CFR 201.323中规定了微量Al元素的含量限度^[11]。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法是目前元素杂质分析的主要方法,可同时测定多种微量元素,且分析时间短,灵敏度高^[12]。故本研究中结合2024年版《美国药典-处方集<233>》(USP-NF<233>)^[13],将制剂中的元素杂质残留风险在原料药中进行前置研究,建立了测定盐酸赖氨酸与醋酸赖氨酸原料药(供注射用)中Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Al 11种元素杂质含量的ICP-MS法。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

iCAP RQ型ICP-MS仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);FRQ-1004HT型超声波清洗机(杭州法兰特超声波科技有限公司,功率为240 W,频率为40 kHz);ML204T型分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为万分之一);SQP型分析天平(德国Sartorius公司,精度为十万分之一);移液枪(德国Eppendorf公司,规格分别为10~100 μL、100~1 000 μL)。

1.2 试剂

70%硝酸(电子级,天津市科密欧化学试剂有限公司);盐酸赖氨酸原料药(批号分别为23031112, 23070322, 23091822, 23110343, 24022253, 24031215), 醋酸赖氨酸原料药(批号分别为23072136, 23110320,

24032233, 24051510, 24052412),均购自上海协和氨基酸有限公司;Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Al及锆(Ge)、铟(In)、铋(Bi)、钪(Sc)、金(Au)元素标准贮备液(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);纯净水(屈臣氏集团)。

2 方法与结果

2.1 元素杂质限度确定

元素杂质控制限度 = PDE / 最大日剂量。在拟订盐酸赖氨酸与醋酸赖氨酸原料药中各元素杂质控制限度时,不仅要考虑原料药本身的最大日剂量,还需考虑复方氨基酸制剂处方中其他氨基酸的占比,为其他氨基酸原料药的元素杂质风险留出预判空间。经查询各制剂药品说明书中的用法用量,最大日剂量的总氨基酸量为172 g(复方氨基酸注射液18AA-II)。根据ICH Q3D指导原则,注射液中除Al元素外,其余10种元素杂质的PDE见表1,根据各元素的PDE及日最大总氨基酸量可计算得各元素杂质的控制限度(见表1)。根据FDA 21 CFR 201.323规定,用于全胃肠外营养治疗的大容量胃肠外药物的Al元素含量不得超过25 μg/L^[11]。经查询,赖氨酸相关各肠外营养液中每1 L含总氨基酸量最大为134 g[复方氨基酸(15)双肽(2)注射液],计算得限度为25 / 134 = 0.19 μg/g。根据供试品的稀释制备方法及各元素杂质的控制限度,得稀释后供试品溶液的各元素杂质浓度限度(J)。详见表1。

表1 各元素杂质每日允许暴露量(PDE)、控制限度与浓度限度(J)

Tab. 1 Permissible daily exposure (PDE) value, control limit and concentration limit (J) of each elemental impurity

元素	分类	注射PDE(μg/d)	控制限度(μg/g)	J(ng/mL)
Cd	1类	2	0.01	0.6
Pb	1类	5	0.03	1.8
As	1类	15	0.09	5.4
Hg	1类	3	0.02	1.2
Co	2A类	5	0.03	1.8
V	2A类	10	0.06	3.6
Ni	2A类	20	0.12	7.2
Li	3类	250	1.45	87.0
Sb	3类	90	0.52	31.2
Cu	3类	300	1.74	104.4
Al	其他		0.19	11.4

2.2 ICP-MS法检测条件与方法

2.2.1 检测条件

等离子功率:1 550 W;等离子体气:氩气;等离子体气流速:14.0 L/min;载气:氩气;载气流速:4.9 L/min;碰撞气体:氩气;碰撞气体流速:4.3 mL/min;雾化室温度:2.7 °C;蠕动泵转速:40 r/min;检测模式:动能歧视(KED)

模式。样品重复读取3次,内标元素设定为⁷³Ge, ¹¹⁵In, ²⁰⁹Bi, ⁴⁵Sc。各元素杂质优选同位素及内标元素见表2。

表2 各元素杂质优选同位素与内标元素

Tab. 2 The preferred isotope and internal standard element of each elemental impurity

元素	优选同位素	内标元素	元素	优选同位素	内标元素
Cd	¹¹¹ Cd	¹¹⁵ In	Ni	⁶⁰ Ni	⁷³ Ge
Pb	²⁰⁸ Pb	²⁰⁹ Bi	Li	⁷ Li	⁴⁵ Sc
As	⁷⁵ As	⁷³ Ge	Sb	¹²¹ Sb	¹¹⁵ In
Hg	²⁰² Hg	²⁰⁹ Bi	Cu	⁶³ Cu	⁷³ Ge
Co	⁵⁹ Co	⁷³ Ge	Al	²⁷ Al	⁴⁵ Sc
V	⁵¹ V	⁴⁵ Sc			

2.2.2 检测方法

将仪器的内标管插入内标溶液中,内标管在整个测定过程中保持不变,样品管插入稀释剂中,打开泵流速,作为空白测定;再将样品管插入各浓度的标准曲线溶液中,以浓度递增顺序进样,各浓度重复读数3次,记录并计算平均值,以各元素浓度为横坐标、以质荷比(m/z)位置的计数响应值为纵坐标绘制各元素的线性方程;将样品管插入供试品溶液中,重复读数3次,记录并计算平均值,根据线性方程计算各元素杂质的检出浓度,进而得出各元素杂质的含量。

2.3 溶液制备

稀释剂:精密量取 Au 元素标准贮备液适量,用2%稀硝酸溶液稀释成每1 mL中约含 Au 元素40 ng的溶液(Au元素作为 Hg 元素含量测定的稳定剂)。

标准曲线溶液:分别精密量取 Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Al 元素标准贮备液各适量,用稀释剂定量稀释成各元素浓度分别为0.2 J, 0.5 J, 1.0 J, 1.5 J, 2.0 J 的混合对照品溶液,作为系列标准曲线溶液。

内标溶液:分别精密量取 Ge, In, Bi, Sc 元素标准贮备液各适量,用稀释剂定量稀释成每1 mL中约含 Ge, In, Bi, Sc 元素均为10 ng的溶液。

供试品溶液:取盐酸赖氨酸或醋酸赖氨酸原料药样品各1.5 g,精密称定,分别置25 mL容量瓶中,加稀释剂适量,超声溶解并定容,摇匀,即得。

2.4 方法学考察

系统适用性试验:取各元素浓度为1.0 J 的混合对照品溶液适量,在供试品溶液分析前后分别按2.2.1项下检测条件进样测定,记录各元素的计数值,并计算漂移值。根据 USP - NF < 233 > [13] 要求,各元素的漂移值低于20%即视为符合系统适用性要求。结果各元素的漂移值均低于5%,符合要求。详见表3。

专属性试验:分别取2.3项下稀释剂、混合对照品溶液(浓度水平为1.0 J)各适量,按2.2.1项下检测条

表3 系统适用性试验结果

Tab. 3 Results of the system suitability test

元素	初测值 (cps)	再测值 (cps)	漂移值 (%)	元素	初测值 (cps)	再测值 (cps)	漂移值 (%)
Cd	1 989	2 006	0.85	Ni	20 530	20 265	1.29
Pb	78 930	78 102	1.05	Li	246 277	241 487	1.94
As	4 788	4 845	1.19	Sb	331 082	328 094	0.90
Hg	5 290	5 502	4.01	Cu	352 190	350 160	0.58
Co	21 755	22 190	2.00	Al	40 783	41 299	1.27
V	14 457	13 962	3.42				

件进样测定,观察稀释剂中各元素的本底响应对检测结果干扰情况。结果稀释剂中各元素的计数响应值均低于混合对照品溶液的10%,表明方法专属性良好。详见表4。

表4 专属性试验结果

Tab. 4 Results of the specificity test

元素	稀释剂	混合对照品溶液	10%混合对照品溶液	元素	稀释剂	混合对照品溶液	10%混合对照品溶液
Cd	15	2 209	221	Ni	420	20 151	2 015
Pb	3 200	77 987	7 799	Li	490	251 209	25 121
As	98	4 393	439	Sb	385	329 105	32 911
Hg	312	5 488	549	Cu	477	353 850	35 385
Co	175	20 742	2 074	Al	120	41 122	4 112
V	44	15 085	1 509				

检测限与定量限确定:取2.3项下稀释剂适量,按2.2.1项下检测条件连续进样测定11次,记录各元素杂质的响应值,计算标准偏差,以响应值的10倍标准偏差所对应的质量浓度为定量限,响应值的3倍标准偏差所对应的质量浓度为检测限。结果除 Hg 元素外,其余元素杂质的检测限及定量限浓度均未超过0.1 J,表明方法灵敏度良好。详见表5。

表5 检测限与定量限确定结果

Tab. 5 Results of the LOD and LOQ

元素	检测限		定量限		0.1 J (ng/mL)
	质量浓度(ng/mL)	质量分数(μg/g)	质量浓度(ng/mL)	质量分数(μg/g)	
Cd	0.001	0.000 02	0.004	0.000 07	0.060
Pb	0.010	0.000 17	0.031	0.000 52	0.180
As	0.017	0.000 28	0.049	0.000 82	0.540
Hg	0.048	0.000 80	0.159	0.002 65	0.120
Co	0.003	0.000 05	0.008	0.000 13	0.180
V	0.010	0.000 17	0.025	0.000 42	0.360
Ni	0.017	0.000 28	0.056	0.000 93	0.720
Li	0.016	0.000 27	0.048	0.000 80	8.700
Sb	0.015	0.000 25	0.014	0.000 23	3.120
Cu	0.023	0.000 38	0.073	0.001 22	10.440
Al	0.012	0.000 20	0.039	0.000 65	1.140

线性关系考察:取2.3项下浓度水平分别为0.2 J, 0.5 J, 1.0 J, 1.5 J, 2.0 J的标准曲线溶液各适量,按2.2.1项下检测条件进样测定,记录各溶液中11种元素杂质的响应值,以各元素杂质的质量浓度(X , ng/mL)为横坐标、响应计数值(Y , cps)为纵坐标进行线性回归,拟合得线性方程。结果相关系数(r)均大于0.996,表明各元素杂质在各自质量浓度范围内与其响应计数值的线性关系良好。详见表6。

表6 线性关系考察结果($n = 5$)

Tab. 6 Results of the line relation test ($n = 5$)

元素	线性方程	r	线性范围(ng/mL)
Cd	$Y = 3\ 018.62X + 79.78$	0.9979	0.12~1.20
Pb	$Y = 44\ 808.34X - 371.22$	0.9999	0.36~3.60
As	$Y = 895.00X - 96.12$	0.9996	1.08~10.80
Hg	$Y = 4\ 221.02X + 134.37$	0.9992	0.24~2.40
Co	$Y = 12\ 150.95X - 12.59$	0.9994	0.36~3.60
V	$Y = 3\ 977.92X + 91.85$	0.9999	0.72~7.20
Ni	$Y = 2\ 900.89X + 102.32$	0.9987	1.44~14.40
Li	$Y = 3\ 001.29X + 893.05$	0.9976	17.40~174.00
Sb	$Y = 10\ 023.41X - 41.39$	0.9982	6.24~62.40
Cu	$Y = 3\ 146.45X + 684.80$	0.9997	20.88~208.80
Al	$Y = 3\ 796.95X - 272.85$	0.9965	2.28~22.80

重复性试验:取盐酸赖氨酸、醋酸赖氨酸原料药样品各1.5 g,精密称定,各平行6份,分别置25 mL容量瓶中,加各元素杂质标准贮备液适量,加稀释剂超声溶解并定容,使溶液中各元素杂质达到1.0 J水平浓度,按2.2.1项下检测条件进样测定,记录Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Al元素的响应值,并计算6份供试品溶液中各元素杂质响应值的RSD。结果的RSD均小于3%($n = 6$),表明方法重复性良好。详见表7。

中间精密度试验:取盐酸赖氨酸、醋酸赖氨酸原料药样品各适量,由另1名试验人员按重复性试验项下方法制备6份供试品溶液,按2.2.1项下检测条件进样测定,记录Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Al元素的响应值,并计算12份供试品溶液中各元素杂质响应值的RSD。结果各元素的RSD均小于3%($n = 12$),表明方法中间精密度良好。详见表7。

加样回收试验:取盐酸赖氨酸、醋酸赖氨酸原料药样品各1.5 g,精密称定,各平行9份,分别置25 mL容量瓶中,加各元素杂质标准贮备液适量,加稀释剂超声溶解并定容,使溶液中各元素杂质分别达到0.5 J, 1.0 J, 1.5 J水平浓度,每个浓度平行3份,作为加标回收溶液,按2.2.1项下检测条件进样测定,记录Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Al元素的响应值,并计算回收率。结果见表7,表明方法准确度良好。

表7 重复性、中间精密度、加样回收试验结果(%)

Tab. 7 Results of the repeatability, intermediate precision, and recovery tests (%)

元素	RSD(A/B)		加样回收试验(A/B, $n = 9$)	
	重复性试验($n = 6$)	中间精密度试验($n = 12$)	平均回收率	RSD
Cd	1.55/1.93	1.66/1.55	93.43/91.95	2.21/2.44
Pb	1.53/1.62	1.73/1.99	91.77/92.75	1.98/1.72
As	2.94/2.65	1.95/1.22	104.33/104.09	0.85/0.95
Hg	2.74/2.88	2.69/2.44	95.99/92.98	1.55/1.35
Co	2.03/2.33	2.42/2.23	96.72/93.89	0.85/0.74
V	0.83/0.93	1.29/2.29	105.88/104.97	1.81/1.88
Ni	0.91/1.73	1.45/1.83	97.99/93.94	2.33/2.32
Li	2.40/2.55	2.14/2.28	92.26/92.99	2.04/2.94
Sb	1.45/1.83	1.04/1.42	98.99/95.74	1.84/1.71
Cu	0.77/0.64	0.72/0.95	94.22/98.54	1.75/1.80
Al	1.78/1.36	2.23/2.11	108.25/107.11	0.83/0.93

注:A为盐酸赖氨酸,B为醋酸赖氨酸。

Note:A refers to lysine hydrochloride, and B refers to lysine acetate.

2.5 样品含量测定

取各批次盐酸赖氨酸与醋酸赖氨酸原料药样品各适量,按2.3项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下检测条件进样测定,记录各批样品中Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu, Al元素的响应值,并代入回归方程计算含量。结果各批样品中上述11种元素杂质的检出量均低于其控制限度,表明11种元素杂质均无风险。详见表8。

3 讨论

3.1 稀释剂选择

Hg元素具有较强的吸附性,尤其易在ICP-MS仪器的样品瓶、进样管及矩管上产生残留,从而干扰检测,故ICP-MS法直接检测Hg元素具有一定局限性。Au元素是Hg元素的有效稳定剂,可克服Hg元素的记忆效应。当Au和Hg元素的摩尔比为2~100时,可形成金汞齐,且在一定范围内,Au元素的比例越大,产物越稳定^[14],故本研究中在稀释剂中加入质量浓度为40 ng/mL的Au元素。

3.2 样品前处理方法选择

ICP-MS法的样品处理主要为直接检测、稀酸溶解、强酸微波消解等方法,直接检测适用于溶液型样品,强酸微波消解适用于溶解性较差的样品。盐酸赖氨酸及醋酸赖氨酸的水溶性均良好,易溶于稀酸中,2%稀硝酸溶液为ICP-MS法的常用稀释剂,故本研究中采用2%稀硝酸溶液直接溶解样品。

3.3 内标溶液选择

某些元素的信号会随分析时间的延长或仪器状态波动而产生漂移,或样品的基质效应会干扰元素的响

表8 盐酸赖氨酸与醋酸赖氨酸中11种元素杂质的含量测定结果($\mu\text{g/g}$)

Tab. 8 Results of the content determination of 11 elemental impurities in lysine hydrochloride and lysine acetate ($\mu\text{g/g}$)

原料药	批号	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Li	Sb	Cu	Al
盐酸赖氨酸	23031112	ND	0.002	ND	ND	0.002	0.002	0.007	0.012	0.019	0.065	0.011
	23070322	ND	0.001	ND	ND	0.001	0.003	0.006	0.015	0.015	0.072	0.010
	23091822	ND	0.001	ND	ND	0.002	0.002	0.006	0.011	0.015	0.068	0.012
	23110343	ND	0.001	ND	ND	0.002	0.002	0.007	0.014	0.018	0.072	0.011
	24022253	0.001	0.002	ND	0.001	ND	0.004	0.003	0.014	0.014	0.061	0.014
	24031215	0.001	0.002	ND	0.001	ND	0.004	0.004	0.014	0.014	0.058	0.014
醋酸赖氨酸	23072136	ND	0.001	ND	ND	0.002	0.004	0.007	0.011	0.021	0.061	0.013
	23110320	ND	0.001	ND	ND	0.001	0.005	0.008	0.012	0.019	0.069	0.011
	24032233	ND	ND	ND	ND	0.002	0.004	0.005	0.017	0.020	0.071	0.014
	24051510	ND	ND	ND	0.001	0.003	0.003	0.007	0.017	0.019	0.073	0.012
	24052412	ND	ND	ND	0.001	0.003	0.005	0.008	0.016	0.022	0.067	0.010

注:ND为未检出。

Note:ND refers to not detected.

应值,内标溶液可对冲仪器的波动,并改善基质效应。内标元素通常首选自然丰度低、待测样品中不含、原子量及电离能与待测元素接近的元素^[15],故本研究中选择⁷³Ge, ¹¹⁵In, ²⁰⁹Bi, ⁴⁵Sc作为内标元素。

3.4 检测结果分析

样品含量测定结果显示,11种元素杂质的残留量均不超过PDE的30%。根据ICH Q3D规定,若药品中所有来源的总元素杂质水平始终低于PDE的30%,只要申请人对数据进行了适当评估并证明已对元素杂质进行了充分控制,则不再需要额外控制^[9]。故无须定入质量标准。

3.5 方法评价

本研究中建立的方法分析速度快、专属性好、灵敏度及准确度高,可同时检测盐酸赖氨酸及醋酸赖氨酸原料药中11种元素杂质,为盐酸赖氨酸及醋酸赖氨酸原料药中无机元素的风险评估提供了技术参考。

参考文献

[1] 陆志范,周全保. 赖氨酸的药用功能[J]. 药学实践杂志, 1996,14(4):255-256.
[2] 陈玲玲. HPLC法测定复方制剂中盐酸赖氨酸的含量[J]. 海峡药学,2019,31(1):48-52.
[3] FLODIN NW. The metabolic roles, pharmacology and toxicology of lysine[J]. J Am Coll Nutr, 1997,16(1):7-21.
[4] 左云龙,王兴勇. 口服L-赖氨酸对小儿生长发育及营养影响的临床研究[J]. 现代医药卫生,2004,20(19):1960-1961.
[5] 梁月琴,和春燕,朱 着,等. 儿科住院部盐酸赖氨酸氯化钠注射液使用情况分析[J]. 现代医药卫生,2017,38(1):69-70.
[6] 朱晓红. 醋酸赖氨酸的应用及其生产工艺的改进[J]. 化工管理,2018(26):127-128.
[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:

中国医药科技出版社,2020:1320-1829.

[8] WANG T, WU J, HARTMAN R, et al. A multi-element ICP-MS survey method as an alternative to the heavy metals limit test for pharmaceutical materials [J]. J Pharm Biomed Anal, 2000, 23(5):867-890.
[9] ICH. Guideline for elemental impurities Q3D(R2) [EB/OL]. (2022-04-26) [2024-10-06]. https://data-base.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022-0308.pdf.
[10] 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,2005:536.
[11] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Small volume parenteral drug products and pharmacy bulk packages for parenteral nutrition: Aluminum content and labeling recommendations; Draft Guidance [EB/OL]. (2022-12-07) [2024-10-02]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/small-volume-parenteral-drug-products-and-pharmacy-bulk-packages-parenteral-nutrition-aluminum>.
[12] 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.
[13] The United States Pharmacopieial Convention. USP NF <233> Elemental Impurities:Procedures[M/OL]. Rockville:The United States Pharmacopieial Convention, 2024 [2024-10-02]. https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M5193_02_01.html.
[14] 舒 凤,张远志,王宏磊,等. ICP-MS测定汞的记忆效应的研究[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(2):189-191.
[15] 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.

(收稿日期:2024-10-17;修回日期:2025-11-06)