

利用 ICP-MS 对药品中的元素杂质进行准确、稳健的测量

使用 Agilent 7850 ICP-MS 实施符合印度药典通则 5.10 的工作流程



作者

Vinay Jain 和 Prashnat Dour,
安捷伦科技有限公司

前言

元素杂质检测是药品质量保证的重要组成部分，因为微量金属可能在生产过程的各个环节进入药品。杂质可能来源于原料和辅料，从加工设备中浸出，作为催化剂残留物残留下来，或者通过环境或包装相关污染引入^[1]。即使浓度很低，某些金属也会带来毒理学风险，因此对其进行评估和控制对于确保产品安全至关重要。

为了应对这些风险，包括美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 以及国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 其他成员在内的全球监管机构，均要求制造商对元素杂质进行系统的风险评估和持续监测^[2-5]。协调一致的 ICH Q3D 指南通过定义基于毒理学的每日允许暴露量 (PDE) 限值，为该评估提供了框架。该指南还概述了对各种剂型的分析检测、报告和控制策略的期望。

为了与这些国际监管标准保持一致，印度药典 (IP) 通则 5.10 草案已制定完成，力求与欧洲、日本和美国药典的相应要求实现协调统一^[6]。这种协调统一将确保印度的监管框架反映全球公认的评估和控制元素杂质的最佳实践。它还将确保面向印度和全球市场生产的药品符合国际统一的安全标准。

作为这些协调要求的一部分，IP 通则 5.10 规定，必须使用经过验证的高性能分析技术（如 ICP-MS 或 ICP-OES）对指定的元素杂质进行定量测定。这些技术具备可靠测量痕量元素杂质所需的灵敏度、选择性和样品通量，同时能够证明其符合基于 PDE 的限值要求。

本研究采用 Agilent 7850 ICP-MS 来满足 IP 通则 5.10 中规定的痕量元素杂质要求。7850 专为定量低浓度元素而设计，其检出限能够实现准确、可靠的亚 ppb 级杂质检测。先进的 ORS⁴ 碰撞池技术采用氦气 (He) 模式，可有效去除多种分析物中的多原子干扰^[7]，从而可靠地测量次级或定性同位素。此功能支持按照 IP 5.10、ICH Q2(R1)、USP <233> 和 USP <1225> 等监管指南的要求进行分析物确认。在检测受监管的药品时，灵敏度和谱图清晰度缺一不可，因为需要保证准确、重现以及符合药典限值。

7850 ICP-MS 在复杂基质和常规高通量检测成为常态的真实制药环境中，表现出稳定的性能。高温等离子体提高了基质耐受性，尽可能减少了基质引起的干扰，并提高了电离效率^[8]。这项功能为 As、Cd、Hg 等难电离元素以及 Os、Ir、Pt 等铂族元素 (PGEs) 提供了更高、更稳定的灵敏度。

7850 ICP-MS 系统的高基质耐受性还能高效处理各种样品类型，包括活性药物成分 (APIs)、辅料和成品制剂，无需过度稀释，也减少了仪器停机时间。长期信号稳定性确保在长时间分析运行中获得一致的结果，尽可能减少重复分析，并支持可靠的质量控制 (QC) 检测。

7850 提供简化、基于工作流程的操作，配备直观的软件和符合药典指南的预配置方法模板。仪器参数自动优化，简化了方法开发，尽可能减少了操作人员干预，并确保分析性能的一致性。

本应用简报概述了一个端到端分析工作流程，旨在帮助实验室使用 ICP-MS 满足 IP 通则 5.10 的元素杂质要求。对三种口服药物产品中的 24 种元素进行了测定，并根据 IP 5.10 中规定的性能标准对该方法进行了评价。

实验部分

仪器

使用配备 ORS⁴ 碰撞池和 Agilent SPS 4 自动进样器的 Agilent 7850 ICP-MS。ICP-MS 配置有标准玻璃 MicroMist 同心雾化器、帕尔贴冷却石英雾化室、炬管 (2.5 mm 中心管)、标准镍采样锥和截取锥，以及双卡位易安装白色/白色蠕动泵管。

仪器的样品引入系统包括高精度 10 滚轴蠕动泵、高效低流速雾化器，以及可控温度范围为 -5 至 +20 °C 的帕尔贴冷却雾化室。这种 Scott 型双通道雾化室使 ICP-MS 能够分析含水溶剂和有机溶剂。雾化室温度保持在 2 °C（默认设置），以促进气溶胶冷凝，并避免实验室温度波动的影响，从而支持稳定的等离子体性能，提高信噪比，并实现低检出限。这些特性对于复杂样品中痕量杂质的定量非常重要。

仪器由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件控制。表 1 列出了典型的仪器操作参数。突出显示的参数通过选择通用等离子体模式进行预定义，透镜电压则使用软件的自动调谐功能自动优化，以获得最佳性能。方法参数（推荐的元素列表、优选同位素、积分时间等）直接从“ICH/USP”预置方法加载，使分析人员能够快速创建新的批处理方法。

表 1. Agilent 7850 ICP-MS 操作参数

ICP-MS 参数	设定值
等离子体模式	通用
RF 功率	1550
雾化室温度 (°C)	2.0
采样深度 (mm)	10.0
雾化气流量 (L/min)	1.05
透镜调谐	自动调谐
氦气流量 (mL/min)	5.0
动能歧视 (V)	3

通过选择通用等离子体模式，对阴影参数进行预定义。

元素杂质限值（J 值）

成品药中元素杂质的最大允许含量以 PDE 定义。这些限值同时考虑了产品中每种元素的浓度和药物的最大推荐日剂量。对于分析前需要消解或稀释的样品，PDE 值（以 µg/日表示）必须转换为制得样品的溶液浓度限值 (µg/L)。该转换通过应用适当的样品前处理稀释倍数来实现。在方法开发过程中必须考虑稀释倍数，以确保分析物浓度落在仪器的校准工作范围内，同时仍满足所需的灵敏度和法规限值。制得样品中的目标浓度值称为“J 值”，定义了该样品中分析物的最大允许浓度限值(公式 1)。J 值还用于定义校准浓度和 QC 溶液的浓度。

$$J = PDE / (总稀释倍数 \times 最大日剂量) \tag{1}$$

使用三种不同的非处方 (OTC) 口服药物产品作为样品。

表 2 显示了样品中元素杂质的口服 J 值，基于最大日剂量 10 g/天和样品前处理稀释倍数 500（0.1 g 溶于 50 mL）。

表 2. 按类别划分的元素杂质、口服 PDE 浓度和 J 值

元素类别 (及数量)	元素杂质	口服 PDE (µg/日)	组分限值 (µg/g)	J 值 (µg/L, ppb)
1 类 (4)	Pb	5	0.5	1
	Cd	5	0.5	1
	As	15	1.5	3
	Hg	30	3	6
2A 类 (3)	Co	50	5	10
	V	100	10	20
	Ni	200	20	40
2B 类 (10)	Tl	8	0.8	1.6
	Au	300	30	60
	Pd	100	10	20
	Ir	100	10	20
	Os	100	10	20
	Rh	100	10	20
	Ru	100	10	20
	Se	150	15	30
	Ag	150	15	30
	Pt	100	10	20
3 类 (7)	Li	550	55	110
	Sb	1200	120	240
	Ba	1400	140	280
	Mo	3000	300	600
	Cu	3000	300	600
	Sn	6000	600	1200
	Cr	11000	1100	2200

样品前处理

在超市购买了三种不同的非处方口服片剂药物。样品分别标记为口服药物产品 1、2 和 3。

将每片药片研磨成均匀粉末，然后称取 0.10 ± 0.0005 g 放入聚四氟乙烯 (PTFE) 微波消解罐中。每个样品先用 0.1 mL HCl 和 6 mL HNO₃ 进行预消解，然后按照表 3 中所示的参数进行微波消解 (Milestone, Italy)。冷却至室温后，将消解溶液转移至 50 mL 安捷伦自动进样器样品管（部件号 190047900）中，用去离子水定容。

表 3. 微波消解程序

步骤	时间 (min)		功率 (W)	温度 (°C)
	消解	保持		
I	15	5	1800	110
II	5	5		150
III	5	10		180
冷却				室温

所有样品类型，包括重复样、加标样品、方法空白和三种口服药物产品的中间精密度加标样品，均按照表 3 和图 1 所述相同流程配制。

标样配制

针对每种目标分析物，使用 NIST 认证的安捷伦标准物质 (CRMs) 配制以下浓度水平的校准溶液：0、0.10、0.25、0.50、0.75、1.0、1.50 和 2.25 J。CRMs 包括 ICH/USP 目标元素标准品 A、ICH/USP 口服目标元素标准品 D、ICH/USP 口服目标元素标准品 C_v2 和 ICH/USP 口服目标元素标准品 B。

表 4 显示了每种分析物（应用 500 倍稀释倍数和 10 g/日最大日剂量后）的计算 J 值。所有校准溶液均用 1% HCl (v/v) 和 5% HNO₃ (v/v) 新鲜配制。

使用 Agilent USP 232 制药内标储备液配制内标 (ISTD) 溶液 (Sc 2.0 µg/mL；In 和 Bi 各 1.0 µg/mL)。ISTD 溶液通过三通接头在线加入。

表 4. 根据 IP 通则 5.10 为所有 24 种元素杂质配制的校准标样浓度 (ppb)

元素杂质	不同 J 值下的校准标样浓度 (ppb)						
	0.10 J	0.25 J	0.50 J	1.0 J	1.5 J	2.0 J	2.25 J
Pb	0.1	0.25	0.5	1	1.5	2	2.25
Cd	0.1	0.25	0.5	1	1.5	2	2.25
As	0.3	0.75	1.5	3	4.5	6	6.75
Hg	0.6	1.5	3	6	9	12	13.5
Co	1	2.5	5	10	15	20	22.5
V	2	5	10	20	30	40	45
Ni	4	10	20	40	60	80	90
Tl	0.16	0.4	0.8	1.6	2.4	3.2	3.6
Au	6	15	30	60	90	120	135
Pd	2	5	10	20	30	40	45
Ir	2	5	10	20	30	40	45
Os	2	5	10	20	30	40	45
Rh	2	5	10	20	30	40	45
Ru	2	5	10	20	30	40	45
Se	3	7.5	15	30	45	60	67.5
Ag	3	7.5	15	30	45	60	67.5
Pt	2	5	10	20	30	40	45
Li	11	27.5	55	110	165	220	247.5
Sb	24	60	120	240	360	480	540
Ba	28	70	140	280	420	560	630
Mo	60	150	300	600	900	1200	1350
Cu	60	150	300	600	900	1200	1350
Sn	120	300	600	1200	1800	2400	2700
Cr	220	550	1100	2200	3300	4400	4950



图 1. 使用 Agilent 7850 ICP-MS，按照 IP 通则 5.10 草案分析药品样品中元素杂质的分析工作流程

结果与讨论

线性

通过绘制每个目标元素从 0.10 到 2.25 J 的七点线性曲线来验证线性。7850 ICP-MS 配备自动双模式检测器，提供 10 个数量级的线性动态范围。以“脉冲计数”模式测量低强度信号，在该模式下，撞击检测器的每个离子记录为一次响应。在较高的信号强度下，脉冲计数模式出现过载，响应呈非线性。因此，在这些高信号水平下，检测器切换到“低增益”模式，使用模拟信号检测。

1 类元素 As、Cd、Hg 和 Pb 的代表性校准曲线（图 2）以及所有 24 种元素的校准数据（表 5）证明了 7850 ICP-MS 的宽线性动态范围。相关系数高于 0.999，证实了其具备在单次运行中同时测量痕量级和常量级元素所需的线性。

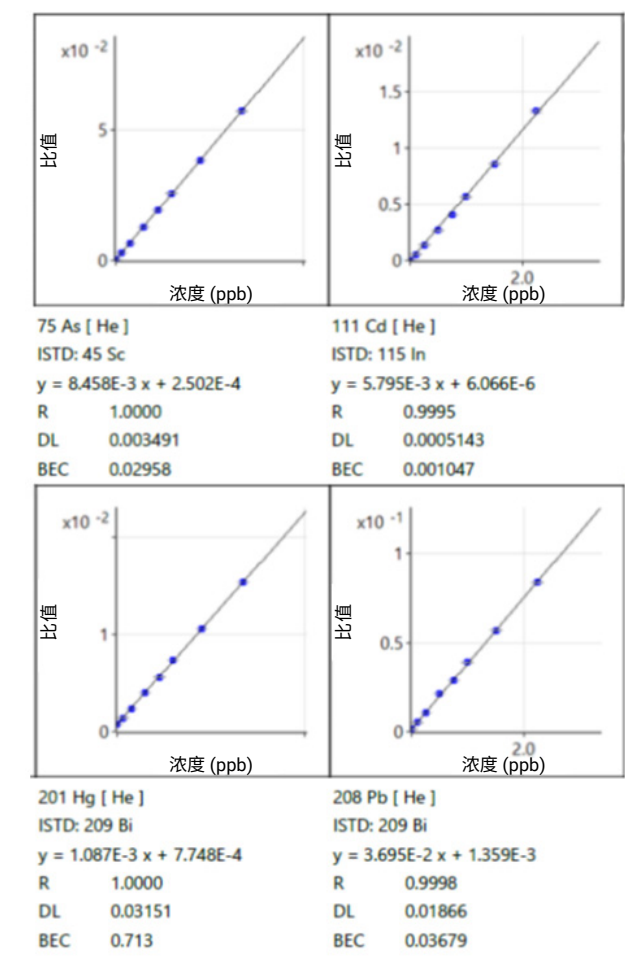


图 2. IP 通则 5.10 要求的四种元素杂质（As、Cd、Hg 和 Pb）的代表性校准曲线，展示了 Agilent 7850 ICP-MS 的高灵敏度、分析范围和线性

表 5. 使用 Agilent 7850 ICP-MS 对 24 种元素杂质进行测定时的气体模式、校准系数 (R)、仪器检出限 (IDLs)* 以及经稀释校正后的 IDLs

元素杂质	气体模式	R 值	IDL (ppb)	IDL × 500 (ppb)
7 Li	He	1.0000	0.0492	24.59
51 V	He	1.0000	0.0026	1.29
52 Cr	He	1.0000	0.0052	2.61
59 Co	He	0.9996	0.0061	3.05
62 Ni	He	0.9997	0.0229	11.46
63 Cu	He	0.9996	0.0250	12.52
75 As	He	1.0000	0.0035	1.75
78 Se	He	0.9999	0.6459	322.95
95 Mo	He	0.9996	0.0043	2.14
101 Ru	He	0.9995	0.0013	0.66
103 Rh	He	0.9996	0.0000	0.01
105 Pd	He	0.9997	0.0011	0.53
107 Ag	He	0.9995	0.0124	6.19
111 Cd	He	0.9995	0.0005	0.26
118 Sn	He	0.9996	0.0166	8.30
121 Sb	He	0.9997	0.0021	1.03
137 Ba	He	0.9997	0.0037	1.85
189 Os	He	0.9994	0.0147	7.35
193 Ir	He	1.0000	0.0005	0.24
195 Pt	He	1.0000	0.0007	0.36
197 Au	He	1.0000	0.0036	1.80
201 Hg	He	1.0000	0.0315	15.76
205 Tl	He	1.0000	0.0002	0.11
Pb†	He	0.9998	0.0187	9.33

* IDLs 根据校准曲线计算（校准空白浓度的 3 倍标准偏差 (SD)，n = 10），经稀释校正后的 IDLs 则考虑了 500 倍稀释倍数

† 由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

质量控制漂移检查

使用每个目标元素在 0.5、1.0 和 1.5 J 三个水平下配制的 QC 标准品进行漂移检查。QC 标准品在批次分析前后各测量 6 次。各次测量之间的漂移（% 差异）验证了 ICP-MS 数据的稳定性和可靠性，并支持法规合规性，特别是对于遵循 IP 通则 5.10 和 ICH Q3D 的方法。

对于 0.5、1.0 和 1.5 J 的所有元素（表 6–8），漂移均保持在 8% 以下，远低于 20% 的可接受限值，包括次级同位素（阴影行）。所有 12 次测量的精密度均优于 5%，这一出色的稳定性和精密度证明了 7850 ICP-MS 在 He 模式下运行 13 小时的稳定性。

表 6. 样品批次前后运行 0.5 J QC 标准品进行漂移检查（包括部分次级同位素，见阴影行），同时考察 13 小时连续运行期间测量结果的精密度 (%RSD)

元素杂质	0.5 J 时的实际值 (ppb)	批次分析之前			批次分析之后			漂移率 (%)	批次分析过程中的 QC 检查		
		平均值 (n = 6) (ppb)	SD	%RSD	平均值 (n = 6) (ppb)	SD	%RSD		平均值 (n = 12) (ppb)	SD	RSD% (n = 12)
7 Li	55	54.65	0.3	0.5	54.69	0.7	1.3	0.1	54.67	0.5	1.0
51 V	10	10.00	0.1	0.6	10.25	0.2	1.7	2.5	10.13	0.2	1.8
52 Cr	1100	1107.44	7.4	0.7	1138.67	19.0	1.7	2.8	1123.06	21.3	1.9
53 Cr	1100	1110.58	6.5	0.6	1138.80	18.5	1.6	2.5	1124.69	19.8	1.8
59 Co	5	4.84	0.1	2.0	5.06	0.1	1.7	4.5	4.95	0.1	2.9
60 Ni	20	19.16	0.1	0.3	19.81	0.3	1.7	3.4	19.48	0.4	2.1
62 Ni	20	19.11	0.1	0.5	20.04	0.2	1.2	4.9	19.57	0.5	2.6
63 Cu	300	288.52	1.0	0.3	302.79	4.7	1.6	4.9	295.65	8.1	2.8
65 Cu	300	288.67	1.2	0.4	301.67	4.2	1.4	4.5	295.17	7.4	2.5
75 As	1.5	1.52	0.0	1.3	1.52	0.0	1.5	0.5	1.52	0.0	1.4
78 Se	15	15.03	0.1	0.8	15.00	0.3	1.7	0.2	15.01	0.2	1.3
82 Se	15	14.45	0.3	2.2	15.08	0.2	1.5	4.4	14.76	0.4	2.9
95 Mo	300	284.96	0.8	0.3	298.03	5.0	1.7	4.6	291.50	7.6	2.6
97 Mo	300	284.31	1.1	0.4	296.38	5.0	1.7	4.2	290.35	7.2	2.5
101 Ru	10	9.37	0.1	0.6	9.68	0.2	1.7	3.3	9.52	0.2	2.1
103 Rh	10	9.51	0.0	0.4	9.84	0.2	1.6	3.5	9.67	0.2	2.1
105 Pd	10	9.48	0.1	0.5	9.72	0.1	1.4	2.5	9.60	0.2	1.7
107 Ag	15	15.20	0.1	0.6	15.35	0.3	1.9	1.0	15.28	0.2	1.4
109 Ag	15	15.26	0.0	0.2	15.39	0.3	2.0	0.8	15.33	0.2	1.4
111 Cd	0.5	0.47	0.0	0.6	0.48	0.0	1.2	1.9	0.47	0.0	1.3
114 Cd	0.5	0.47	0.0	0.3	0.48	0.0	1.7	2.4	0.48	0.0	1.7
118 Sn	600	588.99	1.7	0.3	584.36	10.5	1.8	0.8	586.67	7.6	1.3
121 Sb	120	114.80	0.2	0.2	117.34	2.0	1.7	2.2	116.07	1.9	1.6
135 Ba	140	133.24	0.5	0.3	135.20	2.3	1.7	1.5	134.22	1.9	1.4
137 Ba	140	134.44	0.4	0.3	135.89	2.5	1.9	1.1	135.17	1.9	1.4
138 Ba	140	132.61	0.4	0.3	134.81	2.2	1.7	1.7	133.71	1.9	1.4
188 Os	10	9.25	0.1	0.9	9.07	0.2	2.0	2.0	9.16	0.2	1.8
189 Os	10	9.22	0.1	0.9	9.03	0.2	2.0	2.1	9.13	0.2	1.8
191 Ir	10	9.18	0.1	0.8	8.78	0.2	1.8	4.4	8.98	0.2	2.7
193 Ir	10	10.02	0.0	0.5	10.28	0.2	2.0	2.6	10.15	0.2	1.9
194 Pt	10	9.98	0.1	0.5	10.16	0.2	1.7	1.8	10.07	0.2	1.5
195 Pt	10	9.98	0.1	0.6	10.16	0.2	1.8	1.9	10.07	0.2	1.6
197 Au	30	29.41	0.4	1.3	28.92	0.5	1.8	1.7	29.17	0.5	1.7
200 Hg	3	3.00	0.1	4.8	3.06	0.0	1.6	2.0	3.03	0.1	3.5
201 Hg	3	2.99	0.1	4.3	3.05	0.0	1.4	1.8	3.02	0.1	3.2
202 Hg	3	2.99	0.1	4.4	3.05	0.0	1.6	2.0	3.02	0.1	3.3
205 Tl	0.8	0.80	0.0	0.6	0.81	0.0	1.7	1.8	0.80	0.0	1.5
Pb [†]	0.5	0.47	0.0	0.8	0.46	0.0	2.9	3.0	0.47	0.0	2.6

[†] 由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

表 7. 样品批次前后运行 1.0 J QC 标准品进行漂移检查（包括部分次级同位素，见阴影行），同时考察 13 小时连续运行期间测量结果的精密度 (%RSD)

元素杂质	1.0 J 时的实际值 (ppb)	批次分析之前			批次分析之后			漂移率 (%)	批次分析过程中的 QC 检查		
		平均值 (n = 6) (ppb)	SD	%RSD	平均值 (n = 6) (ppb)	SD	%RSD		平均值 (n = 12) (ppb)	SD	RSD% (n = 12)
7 Li	110	108.48	1.2	1.1	105.58	1.7	1.6	2.7	107.03	2.1	1.9
51 V	20	20.18	0.1	0.6	19.90	0.2	1.1	1.4	20.04	0.2	1.1
52 Cr	2200	2234.41	12.1	0.5	2207.06	27.8	1.3	1.2	2220.73	24.9	1.1
53 Cr	2200	2236.85	11.6	0.5	2206.26	28.3	1.3	1.4	2221.55	26.1	1.2
59 Co	10	9.83	0.0	0.4	10.14	0.1	1.2	-3.1	9.99	0.2	1.8
60 Ni	40	39.56	0.2	0.4	40.90	0.4	1.1	-3.4	40.23	0.8	1.9
62 Ni	40	39.51	0.2	0.5	40.70	0.5	1.2	-3.0	40.10	0.7	1.8
63 Cu	600	595.26	2.7	0.4	613.76	6.8	1.1	-3.1	604.51	10.8	1.8
65 Cu	600	593.48	2.7	0.5	611.18	6.6	1.1	-3.0	602.33	10.4	1.7
75 As	3	3.04	0.0	0.6	2.93	0.0	1.4	3.4	2.98	0.1	2.1
78 Se	30	30.22	0.3	0.9	29.25	0.3	1.1	3.2	29.73	0.6	2.0
82 Se	30	29.72	0.2	0.6	29.96	0.4	1.4	-0.8	29.84	0.3	1.1
95 Mo	600	586.70	2.5	0.4	592.31	6.7	1.1	-1.0	589.51	5.6	1.0
97 Mo	600	586.04	2.6	0.4	589.40	6.4	1.1	-0.6	587.72	5.0	0.8
101 Ru	20	19.30	0.1	0.6	19.32	0.3	1.3	-0.1	19.31	0.2	1.0
103 Rh	20	19.54	0.1	0.7	19.47	0.3	1.4	0.4	19.50	0.2	1.1
105 Pd	20	19.48	0.1	0.8	19.30	0.3	1.3	0.9	19.39	0.2	1.1
107 Ag	30	28.72	0.4	1.4	26.86	0.8	2.9	6.5	27.79	1.1	4.1
109 Ag	30	29.10	0.5	1.6	26.89	0.5	1.9	7.6	28.00	1.3	4.5
111 Cd	1	0.96	0.0	0.9	0.94	0.0	1.8	2.1	0.95	0.0	1.8
114 Cd	1	0.97	0.0	0.5	0.95	0.0	1.2	1.2	0.96	0.0	1.1
118 Sn	1200	1172.18	7.6	0.7	1179.46	13.4	1.1	-0.6	1175.82	11.1	0.9
121 Sb	240	235.25	1.4	0.6	236.12	3.0	1.3	-0.4	235.69	2.3	1.0
135 Ba	280	274.10	1.6	0.6	272.69	3.4	1.2	0.5	273.39	2.6	1.0
137 Ba	280	272.55	1.2	0.5	272.32	3.3	1.2	0.1	272.44	2.4	0.9
138 Ba	280	272.37	1.4	0.5	271.35	3.6	1.3	0.4	271.86	2.6	1.0
188 Os	20	18.62	0.2	0.9	17.80	0.3	1.5	4.4	18.21	0.5	2.6
189 Os	20	18.59	0.1	0.7	17.82	0.3	1.6	4.2	18.20	0.5	2.5
191 Ir	20	18.46	0.2	1.0	17.59	0.2	1.4	4.7	18.02	0.5	2.8
193 Ir	20	20.08	0.1	0.7	20.27	0.2	1.1	-1.0	20.17	0.2	1.0
194 Pt	20	20.05	0.2	0.8	20.14	0.3	1.4	-0.5	20.10	0.2	1.1
195 Pt	20	20.04	0.1	0.6	20.15	0.2	1.1	-0.5	20.09	0.2	0.9
197 Au	60	60.06	0.3	0.6	59.51	0.9	1.5	0.9	59.78	0.7	1.2
200 Hg	6	6.04	0.1	0.9	6.07	0.1	1.3	-0.5	6.05	0.1	1.1
201 Hg	6	6.05	0.1	0.9	6.06	0.1	1.2	-0.2	6.05	0.1	1.0
202 Hg	6	6.02	0.0	0.8	5.94	0.1	1.0	1.4	5.98	0.1	1.1
205 Tl	1.6	1.60	0.0	0.6	1.58	0.0	1.0	1.5	1.59	0.0	1.1
Pb [†]	1	0.96	0.0	2.6	0.98	0.0	3.0	-1.4	0.97	0.0	2.8

[†] 由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

表 8. 样品批次前后运行 1.5 J QC 标准品进行漂移检查（包括部分次级同位素，见阴影行），同时考察 13 小时连续运行期间测量结果的精密度 (%RSD)

元素杂质	1.5 J 时的实际值 (ppb)	批次分析之前			批次分析之后			漂移率 (%)	批次分析过程中的 QC 检查		
		平均值 (n = 6) (ppb)	SD	%RSD	平均值 (n = 6) (ppb)	SD	%RSD		平均值 (n = 12) (ppb)	SD	RSD% (n = 12)
7 Li	165	162.07	3.1	1.9	161.49	2.0	1.3	0.4	161.78	2.5	1.5
51 V	30	29.98	0.5	1.7	30.54	0.4	1.4	-1.9	30.26	0.5	1.8
52 Cr	3300	3336.17	61.4	1.8	3393.11	53.1	1.6	-1.7	3364.64	62.3	1.9
53 Cr	3300	3331.54	59.5	1.8	3381.72	50.3	1.5	-1.5	3356.63	58.7	1.7
59 Co	15	14.99	0.3	2.0	16.00	0.3	2.1	-6.7	15.49	0.6	3.9
60 Ni	60	60.10	1.2	1.9	64.37	1.1	1.8	-7.1	62.24	2.5	4.0
62 Ni	60	60.04	1.1	1.9	64.09	1.2	1.8	-6.7	62.06	2.4	3.8
63 Cu	900	909.07	17.7	1.9	970.16	16.9	1.7	-6.7	939.61	35.9	3.8
65 Cu	900	908.29	18.5	2.0	966.96	18.1	1.9	-6.5	937.62	35.3	3.8
75 As	4.5	4.52	0.1	2.2	4.51	0.1	1.6	0.3	4.51	0.1	1.8
78 Se	45	44.79	0.8	1.8	44.51	0.8	1.7	0.6	44.65	0.8	1.7
82 Se	45	44.56	0.9	2.1	47.18	1.0	2.1	-5.9	45.87	1.7	3.6
95 Mo	900	893.63	17.7	2.0	933.56	18.9	2.0	-4.5	913.60	27.2	3.0
97 Mo	900	890.72	17.9	2.0	927.26	17.0	1.8	-4.1	908.99	25.3	2.8
101 Ru	30	29.33	0.6	2.0	30.27	0.5	1.8	-3.2	29.80	0.7	2.4
103 Rh	30	29.58	0.6	2.2	30.62	0.6	1.8	-3.5	30.10	0.8	2.6
105 Pd	30	29.50	0.6	2.1	30.40	0.6	2.1	-3.0	29.95	0.8	2.5
107 Ag	45	42.67	1.4	3.3	41.81	0.8	1.8	2.0	42.24	1.2	2.8
109 Ag	45	42.51	1.0	2.3	41.80	1.7	4.1	1.7	42.15	1.4	3.3
111 Cd	1.5	1.46	0.0	2.1	1.49	0.0	1.8	-1.8	1.47	0.0	2.1
114 Cd	1.5	1.46	0.0	1.9	1.50	0.0	1.9	-2.6	1.48	0.0	2.3
118 Sn	1800	1772.15	32.2	1.8	1821.52	37.6	2.1	-2.8	1796.83	42.2	2.3
121 Sb	360	355.67	6.3	1.8	365.63	6.8	1.8	-2.8	360.65	8.1	2.2
135 Ba	420	410.69	7.5	1.8	418.87	9.4	2.3	-2.0	414.78	9.2	2.2
137 Ba	420	410.81	7.8	1.9	419.04	8.6	2.1	-2.0	414.93	8.9	2.1
138 Ba	420	410.90	7.5	1.8	418.36	8.8	2.1	-1.8	414.63	8.7	2.1
188 Os	30	28.13	0.4	1.6	27.18	0.6	2.3	3.3	27.65	0.7	2.6
189 Os	30	28.11	0.5	1.6	27.11	0.6	2.0	3.6	27.61	0.7	2.6
191 Ir	30	28.00	0.5	1.8	27.04	0.6	2.0	3.4	27.52	0.7	2.6
193 Ir	30	29.86	0.6	2.1	30.60	0.4	1.4	-2.5	30.23	0.6	2.1
194 Pt	30	29.89	0.6	2.0	30.67	0.5	1.6	-2.6	30.28	0.7	2.2
195 Pt	30	29.92	0.6	1.9	30.63	0.5	1.6	-2.4	30.27	0.6	2.1
197 Au	90	89.73	2.0	2.3	90.96	1.3	1.4	-1.4	90.34	1.7	1.9
200 Hg	9	8.94	0.1	1.1	8.70	0.1	1.5	2.7	8.82	0.2	1.9
201 Hg	9	8.95	0.1	1.6	8.68	0.1	1.5	3.0	8.82	0.2	2.2
202 Hg	9	8.93	0.1	1.3	8.69	0.1	1.6	2.8	8.81	0.2	2.0
205 Tl	2.4	2.37	0.0	1.8	2.41	0.0	1.6	-1.8	2.39	0.0	1.9
Pb [†]	1.5	1.42	0.0	2.1	1.42	0.0	2.5	0.2	1.42	0.0	2.2

[†] 由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

IP 通则 5.10 的要求

IP 通则 5.10 的方法验证要求包括限度程序和定量程序。限度程序必须确认测量的可检测性（检出限）、精密度（重复性）和特异性。

限度程序

通过比较在 1.0 和 0.8 J 浓度下加标目标元素的样品所获得的结果，来确定分析工作流程的*可检测性*。对于仪器方法，1.0 J 样品加标测试溶液的三次重复测量平均值，必须在 1.0 J 参考（标准）溶液重复测量平均值的 $\pm 15\%$ 以内。此外，0.8 J 加标样品的平均浓度必须低于 1 J 标准品的平均浓度。表 9 中所示的可检测性结果符合 IP 5.10 草案中定义的标准。

对于仪器方法，*精密度*（重复性）应满足可接受标准，即每种目标元素的 %RSD 不超过 20%。对三种口服药物产品分别取六个独立样品，在 1.0 J 条件下对所有 24 种目标元素进行加标。表 11 中所示的精密度结果符合 IP 5.10 草案中规定的标准。

特异性，根据 IP 5.10 的定义，用于评估分析流程是否能够在样品基质和其他分析物存在的情况下，准确且明确地测定目标元素。ICP-MS 作为一种无机质谱技术，本身具有特异性，因为每种元素都至少有一种同位素不会与其他元素直接重叠。7850 ICP-MS 使用 ORS⁴ 碰撞池，以 He 作为池气体，可有效控制主要来自分子离子或多原子离子的潜在质谱干扰。在 He 模式下，通过动能歧视 (KED) 减少多原子干扰，从而减弱干扰离子并尽可能减少其对分析物质量数的贡献。

通过监测次级同位素（如有）也可证明特异性，这些次级同位素可作为定性或确证测量指标。在 0.5、1.0 和 1.5 J 的 QC 标准品中，次级同位素（灰色突出显示）的结果与主同位素报告的值吻合良好（表 6-8）。这种一致性为方法特异性提供了额外证据，符合 IP 5.10 草案的要求。

定量程序

定量程序需要满足以下可接受标准：

- 准确度（加标回收率）：在 0.5–1.5 J 的不同水平下，对每种目标元素进行测量；每个水平配制三份独立加标样品。
可接受标准：加标回收率必须在 70%–150% 之间
- 精密度（重复性）：配制六份独立样品，在覆盖规定范围的三个不同水平下加标目标元素。可接受标准：每个样品中每种目标元素的相对标准偏差 (RSD) 不应超过 20%
- 中间精密度（耐用性）：在不同日期、使用不同仪器、由不同分析人员或上述条件的组合下，再次执行重复性分析。将该分析结果与重复性分析结果合并。可接受标准：每种目标元素的 RSD 不应超过 25%
- 特异性：该流程必须能够在样品中可能存在的其他组分（包括其他目标元素和基质组分）共存的情况下，明确评估每种目标元素
- 范围和线性：通过满足准确度要求来证明
- 定量限 (QL)：使用准确度研究的结果。当 0.5 J 加标溶液满足准确度可接受标准时，即可确认 0.5 J 的 QL。可接受标准：每种目标元素的 QL 应小于或等于 0.5 J

准确度和精密度

表 10 至 12 分别显示了使用 7850 ICP-MS 在 He 模式下，0.5、1.0 和 1.5 J 浓度水平的准确度和精密度研究结果。所有回收率均在 70%–150% 的可接受范围内，且 %RSD 值低于 5%，证实了该方法的准确度和精密度。

表 9. 三种不同口服产品在 0.8 和 1.0 J 加标下的可检测性研究结果。可接受标准：限度测试的精密度的应优于 20%。1 J 加标的准确度（n = 3 时的 %RSD 必须为 ±15%）和可检测性（0.8 J 加标必须小于 1 J 标准品）。阴影单元格表示次级或“定性”同位素

元素杂质	0.8 J 时的 真实值 (ppb)	0.8 J 加标的口服药品 (ppb)			0.8 J 时的口服药品加标回收率 (%)			1.0 J 时的 真实值 (ppb)	1.0 J 标准品作为 QC 值 (ppb)	1.0 J 加标的口服药品 (ppb)			1.0 J 时的口服药品加标回收率 (%)			0.8 J 加标/1 J 标准品的限度测试			1.0 J 加标样品的精密度的 (n = 3): 必须为 ±15%		
		产品 1	产品 2	产品 3	产品 1	产品 2	产品 3			产品 1	产品 2	产品 3	产品 1	产品 2	产品 3	产品 1	产品 2	产品 3	产品 1	产品 2	产品 3
7 Li	88	87.75	87.12	85.83	100	99	98	110	107.03	107.56	107.47	108.42	100	100	101	0.82	0.81	0.80	0.65	0.61	0.31
51 V	16	16.01	15.93	16.00	100	100	100	20	20.04	20.26	20.27	20.35	101	101	102	0.80	0.79	0.80	1.01	0.51	0.37
52 Cr	1760	1761.24	1756.74	1762.61	100	100	100	2200	2220.73	2252.79	2248.95	2260.40	101	101	102	0.79	0.79	0.79	1.18	0.52	0.28
53 Cr	1760	1765.41	1756.91	1763.76	100	100	100	2200	2221.55	2251.28	2243.91	2260.85	101	101	102	0.79	0.79	0.79	1.06	0.28	0.24
59 Co	8	7.63	7.60	7.66	95	95	96	10	9.99	10.15	10.11	10.18	102	101	102	0.76	0.76	0.77	0.71	0.28	0.85
60 Ni	32	30.74	30.85	30.89	96	96	97	40	40.23	40.85	40.78	40.88	102	101	102	0.76	0.77	0.77	0.44	0.27	0.43
62 Ni	32	30.57	30.68	30.83	96	96	96	40	40.10	40.70	40.63	40.79	101	101	102	0.76	0.77	0.77	0.76	0.21	0.40
63 Cu	480	461.61	462.14	463.80	96	96	97	600	604.51	614.69	616.26	616.40	102	102	102	0.76	0.76	0.77	0.97	0.06	0.72
65 Cu	480	461.07	460.80	465.14	96	96	97	600	602.33	612.82	613.38	614.51	102	102	102	0.77	0.77	0.77	0.87	0.24	0.72
75 As	2.4	2.43	2.42	2.42	101	101	101	3	2.98	3.02	3.03	3.04	101	101	102	0.81	0.81	0.81	1.09	0.45	0.58
78 Se	24	24.20	24.28	23.87	101	101	100	30	29.73	30.36	30.28	30.09	102	102	101	0.81	0.82	0.80	1.07	0.37	0.92
82 Se	24	23.02	22.99	23.51	96	96	98	30	29.84	30.67	30.18	30.40	103	101	102	0.77	0.77	0.79	0.32	1.40	0.94
95 Mo	480	459.04	460.18	460.09	96	96	96	600	589.51	597.28	597.39	600.74	101	101	102	0.78	0.78	0.78	0.62	0.04	0.37
97 Mo	480	457.68	459.40	457.45	95	96	95	600	587.72	596.72	595.28	597.75	102	101	102	0.78	0.78	0.78	0.50	0.25	0.35
101 Ru	16	15.24	15.25	15.28	95	95	96	20	19.31	19.58	19.54	19.56	101	101	101	0.79	0.79	0.79	0.09	0.35	0.29
103 Rh	16	15.34	15.33	15.28	96	96	96	20	19.50	19.75	19.75	19.81	101	101	102	0.79	0.79	0.78	0.32	0.44	0.82
105 Pd	16	15.45	15.38	15.34	97	96	96	20	19.39	19.69	19.60	19.69	102	101	102	0.80	0.79	0.79	0.81	0.37	0.68
107 Ag	24	23.02	23.35	22.41	96	97	93	30	27.79	27.98	28.03	28.20	101	101	101	0.83	0.84	0.81	1.54	2.36	2.20
109 Ag	24	23.34	22.86	22.83	97	95	95	30	28.00	30.99	27.84	27.87	111	99	100	0.83	0.82	0.82	1.43	2.62	2.08
111 Cd	0.8	0.76	0.76	0.77	95	95	96	1	0.95	0.97	0.97	0.97	102	102	102	0.80	0.80	0.81	0.96	0.71	1.06
114 Cd	0.8	0.76	0.76	0.76	95	96	95	1	0.96	0.97	0.97	0.97	101	101	101	0.79	0.80	0.79	0.34	0.04	0.74
118 Sn	960	920.14	919.24	923.57	96	96	96	1200	1175.82	1179.87	1179.08	1182.73	100	100	101	0.78	0.78	0.79	0.61	0.57	0.77
121 Sb	192	185.43	184.92	185.13	97	96	96	240	235.69	235.70	235.30	236.87	100	100	101	0.79	0.78	0.79	0.61	0.61	0.85
135 Ba	224	216.45	216.79	216.74	97	97	97	280	273.39	273.93	273.36	274.13	100	100	100	0.79	0.79	0.79	0.46	0.39	0.64
137 Ba	224	214.54	215.47	215.54	96	96	96	280	272.44	273.15	272.56	273.41	100	100	100	0.79	0.79	0.79	0.13	0.19	0.41
138 Ba	224	213.88	214.77	215.32	96	96	96	280	271.86	272.07	272.22	272.87	100	100	100	0.79	0.79	0.79	0.32	0.09	0.25
188 Os	16	15.21	15.12	14.98	95	95	94	20	18.21	18.02	18.03	18.11	99	99	99	0.84	0.83	0.82	0.73	0.66	0.82
189 Os	16	15.19	15.13	14.84	95	95	93	20	18.20	18.01	18.02	18.10	99	99	99	0.83	0.83	0.82	0.84	0.48	0.51
191 Ir	16	15.18	15.20	15.03	95	95	94	20	18.02	17.90	17.85	17.91	99	99	99	0.84	0.84	0.83	0.54	0.28	0.13
193 Ir	16	15.83	15.89	16.00	99	99	100	20	20.17	20.30	20.24	20.46	101	100	101	0.78	0.79	0.79	0.33	0.18	0.47
194 Pt	16	15.90	15.95	15.92	99	100	100	20	20.10	20.18	20.04	20.23	100	100	101	0.79	0.79	0.79	0.35	0.10	0.66
195 Pt	16	15.95	16.00	15.92	100	100	100	20	20.09	20.15	20.10	20.24	100	100	101	0.79	0.80	0.79	0.25	0.17	0.59
197 Au	48	47.51	47.88	47.74	99	100	100	60	59.78	59.91	59.81	60.12	100	100	101	0.79	0.80	0.80	1.11	0.63	0.92
200 Hg	4.8	4.79	4.77	4.82	100	99	101	6	6.05	6.00	6.01	6.06	99	99	100	0.79	0.79	0.80	1.11	0.44	0.96
201 Hg	4.8	4.72	4.77	4.81	98	99	100	6	6.05	6.01	6.02	6.05	99	99	100	0.78	0.79	0.79	1.36	0.63	1.08
202 Hg	4.8	4.74	4.75	4.79	99	99	100	6	5.98	6.00	6.03	6.08	100	101	102	0.79	0.79	0.80	0.94	0.23	0.80
205 Tl	1.28	1.27	1.27	1.27	99	99	99	1.6	1.59	1.62	1.62	1.61	102	102	102	0.80	0.80	0.80	0.12	0.09	0.62
Pb†	0.8	0.72	0.72	0.72	90	90	89	1	0.97	0.97	0.96	0.97	99	99	100	0.74	0.74	0.74	2.84	2.97	3.50

† 由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

表 10. 每种目标元素在 0.5 J 加标下的准确度和精密度结果。阴影单元格表示次级或“定性”同位素 (n = 6)

元素杂质	0.5 J 时的 真实值 (ppb)	口服产品 1			口服产品 2			口服产品 3		
		平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %	平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %	平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %
7 Li	55	55.05	1.01	100	54.37	0.94	99	54.53	1.22	99
51 V	10	10.11	0.49	101	10.06	0.95	101	10.09	1.25	101
52 Cr	1100	1122.38	0.72	102	1116.27	1.16	101	1120.81	1.14	102
53 Cr	1100	1122.28	0.52	102	1118.60	1.08	102	1121.35	1.22	102
59 Co	5	4.84	1.07	97	4.87	1.13	97	4.89	1.24	98
60 Ni	20	19.49	0.82	97	19.61	1.65	98	19.67	1.28	98
62 Ni	20	19.45	0.95	97	19.53	1.16	98	19.65	1.25	98
63 Cu	300	294.82	0.88	98	295.77	1.31	99	296.91	0.94	99
65 Cu	300	294.96	0.88	98	295.56	1.24	98	296.57	0.93	99
75 As	1.5	1.51	1.24	101	1.50	1.32	100	1.52	1.68	101
78 Se	15	15.17	0.88	101	14.98	1.03	100	15.01	1.47	100
82 Se	15	14.63	1.95	98	14.61	1.53	97	14.66	1.57	98
95 Mo	300	289.78	1.01	97	289.54	1.20	96	290.04	1.17	97
97 Mo	300	289.42	0.94	96	288.50	1.24	96	289.19	1.01	96
101 Ru	10	9.56	1.02	96	9.47	1.36	95	9.49	1.34	95
103 Rh	10	9.66	0.91	97	9.61	1.44	96	9.62	1.01	96
105 Pd	10	9.63	1.02	96	9.54	1.39	95	9.55	1.03	95
107 Ag	15	15.23	0.88	101	15.20	1.07	101	15.15	1.04	101
109 Ag	15	15.30	0.64	102	15.21	1.07	101	15.24	1.16	102
111 Cd	0.5	0.48	1.77	96	0.47	1.25	94	0.47	0.82	95
114 Cd	0.5	0.47	0.90	95	0.47	1.06	94	0.47	0.83	94
118 Sn	600	576.07	0.96	96	574.04	1.13	96	574.11	1.14	96
121 Sb	120	115.73	0.94	96	115.49	1.01	96	115.17	1.12	96
135 Ba	140	133.80	0.94	96	133.40	1.19	95	133.21	1.28	95
137 Ba	140	135.13	0.81	96	134.14	1.19	96	134.30	1.13	96
138 Ba	140	133.52	0.80	95	132.85	1.11	95	132.88	1.10	95
188 Os	10	9.08	1.33	91	9.50	4.45	95	9.08	3.91	91
189 Os	10	9.08	1.45	91	9.17	4.65	92	9.07	3.90	91
191 Ir	10	9.38	4.90	94	9.21	4.50	92	9.66	4.04	97
193 Ir	10	10.16	0.88	102	10.07	1.21	101	10.14	1.15	101
194 Pt	10	10.08	0.85	101	10.02	1.21	100	10.03	1.22	100
195 Pt	10	10.06	0.88	101	10.00	1.14	100	9.99	1.33	100
197 Au	30	29.42	1.80	98	29.25	1.52	97	29.38	1.03	98
200 Hg	3	3.00	0.99	100	2.98	1.66	99	3.01	1.16	100
201 Hg	3	3.00	1.01	100	2.99	1.84	99	3.00	1.35	100
202 Hg	3	3.00	0.73	100	2.99	1.61	99	3.01	1.41	100
205 Tl	0.8	0.80	1.00	100	0.80	1.35	100	0.80	1.25	100
Pb [†]	0.5	0.45	2.54	90	0.45	3.49	90	0.46	3.93	92

[†]由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

表 11. 每种目标元素在 1.0 J 加标下的准确度和精密度结果。阴影单元格表示次级或“定性”同位素 (n = 6)

元素杂质	1.0 J 时的 真实值 (ppb)	口服产品 1			口服产品 2			口服产品 3		
		平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %	平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %	平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %
7 Li	110	106.84	1.27	97	107.29	0.80	97	108.12	0.83	98
51 V	20	20.14	1.18	101	20.21	0.76	101	20.26	0.98	101
52 Cr	2200	2239.27	1.36	102	2243.71	0.88	102	2252.61	0.74	102
53 Cr	2200	2239.34	1.30	102	2241.85	0.69	102	2251.77	0.69	102
59 Co	10	10.10	1.00	101	10.10	0.37	101	10.15	1.09	101
60 Ni	40	40.62	1.07	101	40.66	0.75	102	40.69	1.09	102
62 Ni	40	40.46	1.14	101	40.59	0.50	101	40.65	0.92	102
63 Cu	600	612.22	1.04	102	614.50	0.72	102	614.88	0.98	102
65 Cu	600	609.56	1.19	102	611.88	0.69	102	612.40	0.88	102
75 As	3	3.00	1.32	100	3.01	0.80	100	3.03	1.00	101
78 Se	30	30.13	1.46	100	30.12	0.97	100	29.96	1.18	100
82 Se	30	30.48	0.96	102	30.22	0.93	101	30.19	1.36	101
95 Mo	600	595.16	0.99	99	595.12	0.77	99	597.27	1.01	99
97 Mo	600	593.44	1.13	99	593.44	0.76	99	594.33	0.98	99
101 Ru	20	19.43	1.12	97	19.46	0.57	97	19.45	0.85	97
103 Rh	20	19.66	0.99	98	19.69	0.61	98	19.69	1.05	98
105 Pd	20	19.61	1.04	98	19.55	0.56	98	19.57	1.16	98
107 Ag	30	28.20	1.78	94	28.13	1.75	94	28.18	1.93	94
109 Ag	30	28.17	2.53	94	28.02	2.57	93	28.07	1.84	94
111 Cd	1	0.96	1.69	96	0.97	0.85	97	0.96	1.23	96
114 Cd	1	0.97	1.07	97	0.97	0.77	97	0.97	1.00	97
118 Sn	1200	1172.83	1.16	98	1173.94	0.66	98	1177.52	1.04	98
121 Sb	240	234.44	1.04	98	234.99	0.68	98	235.40	1.25	98
135 Ba	280	272.04	1.06	97	272.32	0.74	97	272.55	1.08	97
137 Ba	280	271.29	1.27	97	271.31	0.80	97	271.92	1.08	97
138 Ba	280	270.20	1.16	96	271.03	0.66	97	271.34	1.10	97
188 Os	20	18.06	1.72	90	18.12	1.96	91	18.16	1.58	91
189 Os	20	18.09	1.58	90	18.13	1.88	91	18.17	1.61	91
191 Ir	20	18.93	4.93	95	18.00	1.78	90	18.45	2.45	92
193 Ir	20	20.18	0.87	101	20.20	0.52	101	20.30	1.28	101
194 Pt	20	20.06	1.08	100	20.00	0.47	100	20.12	1.13	101
195 Pt	20	20.00	1.22	100	20.03	0.53	100	20.12	1.16	101
197 Au	60	59.82	1.00	100	59.92	0.75	100	59.95	1.22	100
200 Hg	6	6.00	0.95	100	6.02	0.59	100	6.04	1.27	101
201 Hg	6	5.99	1.12	100	6.02	0.66	100	6.04	1.35	101
202 Hg	6	5.99	1.07	100	6.03	0.34	100	6.05	1.24	101
205 Tl	1.6	1.61	1.10	100	1.61	0.75	100	1.61	1.29	100
Pb [†]	1	0.98	3.93	98	0.96	4.43	96	0.96	4.31	96

[†]由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

表 12. 每种目标元素在 1.5 J 加标下的准确度和精密度结果。阴影单元格表示次级或“定性”同位素 (n = 6)

元素杂质	1.5 J 时的 真实值 (ppb)	口服产品 1			口服产品 2			口服产品 3		
		平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %	平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %	平均实测加标值 (ppb)	%RSD	回收率 %
7 Li	165	162.77	1.23	99	162.22	1.28	98	163.71	1.70	99
51 V	30	30.42	1.11	101	30.44	1.38	101	30.50	1.76	102
52 Cr	3300	3381.27	1.35	102	3377.80	1.35	102	3394.70	1.70	103
53 Cr	3300	3375.71	1.35	102	3376.73	1.28	102	3384.85	1.70	103
59 Co	15	15.70	1.48	105	15.78	1.47	105	15.79	0.87	105
60 Ni	60	63.05	1.72	105	63.31	1.53	105	63.59	0.84	106
62 Ni	60	62.87	1.59	105	63.17	1.48	105	63.29	1.10	105
63 Cu	900	951.47	1.54	106	955.10	1.45	106	956.75	1.16	106
65 Cu	900	950.52	1.49	106	952.55	1.35	106	953.31	1.03	106
75 As	4.5	4.51	1.23	100	4.51	1.37	100	4.52	1.71	100
78 Se	45	44.75	1.45	99	44.54	1.25	99	44.74	1.40	99
82 Se	45	46.66	2.39	104	46.65	1.22	104	46.53	1.25	103
95 Mo	900	923.73	1.47	103	925.42	1.50	103	924.70	1.24	103
97 Mo	900	919.87	1.60	102	921.66	1.50	102	918.93	1.11	102
101 Ru	30	30.14	1.63	100	30.13	1.64	100	30.14	1.07	100
103 Rh	30	30.38	1.86	101	30.42	1.39	101	30.43	0.92	101
105 Pd	30	30.33	1.81	101	30.32	1.45	101	30.28	0.91	101
107 Ag	45	43.64	2.21	97	42.42	1.94	94	42.02	1.96	93
109 Ag	45	42.63	2.75	95	42.78	1.92	95	42.17	1.73	94
111 Cd	1.5	1.50	1.89	100	1.48	1.29	99	1.48	0.84	99
114 Cd	1.5	1.49	1.46	99	1.49	1.30	100	1.49	0.71	99
118 Sn	1800	1812.40	1.61	101	1816.17	1.43	101	1810.15	0.71	101
121 Sb	360	362.63	1.38	101	363.07	1.47	101	361.96	0.77	100
135 Ba	420	417.67	1.50	99	418.28	1.54	100	417.65	0.95	99
137 Ba	420	418.22	1.39	100	418.23	1.35	100	417.11	0.77	99
138 Ba	420	418.24	1.35	100	418.57	1.19	100	417.36	0.72	99
188 Os	30	27.72	1.43	92	27.63	1.29	92	27.64	0.74	92
189 Os	30	27.67	1.44	92	27.65	1.32	92	27.62	0.88	92
191 Ir	30	27.49	1.61	92	27.45	1.31	91	27.41	1.03	91
193 Ir	30	30.59	1.29	102	30.55	1.22	102	30.62	1.38	102
194 Pt	30	30.55	1.54	102	30.54	1.42	102	30.66	1.17	102
195 Pt	30	30.48	1.46	102	30.53	1.05	102	30.58	1.53	102
197 Au	90	91.00	1.59	101	91.29	1.36	101	90.98	1.60	101
200 Hg	9	9.12	1.55	101	9.14	1.34	102	9.12	1.13	101
201 Hg	9	9.11	1.47	101	9.14	1.29	101	9.14	1.21	101
202 Hg	9	9.10	1.62	101	9.11	1.51	101	9.14	1.30	101
205 Tl	2.4	2.42	1.62	101	2.42	0.99	101	2.42	1.25	101
Pb [†]	1.5	1.38	1.14	92	1.38	0.80	92	1.38	1.00	92

[†]由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

中间精密度

每种口服产品在 0.5、1.0 和 1.5 J 加标水平下各取六份重复样品，使用 7850 ICP-MS 在 He 模式下分两天进行分析。表 13 中所示的每种目标元素的中间精密度结果 (%RSDs) 均低于 7%，远低于 < 25% 的可接受限值。

表 13. 使用 Agilent 7850 ICP-MS 在 He 模式下分两天测量的目标元素在 0.5、1.0 和 1.5 J 加标水平下的中间精密度结果

元素杂质	0.5 J 加标						1.0 J 加标						1.5 J 加标					
	口服产品 1		口服产品 2		口服产品 3		口服产品 1		口服产品 2		口服产品 3		口服产品 1		口服产品 2		口服产品 3	
	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)	%RSD (n = 12)	回收率 (%) (n = 12)
7 Li	1.82	101	2.04	101	1.78	100	2.89	99	2.89	100	2.77	100	1.92	100	2.32	100	2.11	101
51 V	0.78	101	0.75	101	1.03	101	1.76	102	1.61	102	1.94	102	1.19	102	1.28	102	1.59	102
52 Cr	0.93	102	0.84	101	0.94	102	1.61	102	1.48	102	1.60	103	1.10	103	1.20	103	1.42	103
59 Co	1.13	96	1.32	96	1.12	97	2.01	100	1.79	100	1.73	101	1.98	103	2.14	103	1.90	104
60 Ni	1.79	96	2.10	96	1.89	97	2.50	100	2.14	100	2.26	100	2.88	103	2.97	103	2.96	103
63 Cu	1.76	97	1.79	97	1.62	98	2.10	101	1.91	101	1.94	101	2.31	104	2.47	104	2.35	104
75 As	0.97	101	1.26	100	1.47	101	1.87	101	1.47	101	1.77	102	1.32	101	1.32	101	1.46	101
78 Se	0.98	101	1.43	101	1.32	101	1.56	101	1.73	101	2.27	101	1.46	100	1.74	100	1.62	100
95 Mo	1.03	96	0.90	96	0.84	96	1.82	99	1.63	100	1.67	100	1.20	102	1.39	102	1.04	103
101 Ru	1.22	95	1.07	95	1.00	95	1.98	98	1.56	98	1.79	98	1.47	101	1.28	101	1.06	101
103 Rh	0.97	96	1.05	96	0.77	96	1.87	99	1.64	99	1.68	99	1.46	101	1.15	102	0.88	102
105 Pd	1.15	96	1.12	96	0.78	96	1.42	98	1.07	98	1.40	98	1.37	101	1.28	101	0.84	101
107 Ag	2.37	100	2.24	100	2.07	100	2.95	96	3.58	97	3.28	96	2.00	97	3.36	97	3.23	96
111 Cd	1.87	95	1.47	94	1.13	95	2.56	97	1.57	97	2.27	97	1.48	100	1.23	99	1.03	99
118 Sn	0.77	96	0.93	96	0.89	96	1.92	99	1.79	99	1.87	99	1.35	101	1.26	101	0.90	101
121 Sb	0.67	97	0.83	97	0.94	96	1.92	99	1.80	99	2.03	99	1.24	101	1.30	101	1.08	101
137 Ba	0.72	97	1.08	96	0.93	96	2.24	98	2.14	98	2.13	99	2.13	98	1.54	101	1.33	100
189 Os	3.95	94	4.91	95	4.94	94	4.46	99	4.84	95	4.78	96	3.27	93	1.71	93	3.86	97
193 Ir	1.04	101	1.00	101	0.88	101	1.77	102	1.65	102	1.85	102	1.24	102	1.01	102	1.11	102
195 Pt	1.21	100	0.81	100	0.91	100	1.68	101	1.56	101	1.59	101	1.33	102	1.17	103	1.43	103
197 Au	1.67	99	1.61	99	1.03	98	2.05	101	2.09	101	2.18	101	1.40	102	1.28	102	1.62	102
201 Hg	1.95	102	2.46	101	2.17	102	2.36	101	2.20	102	2.31	102	1.42	102	1.30	102	1.41	103
205 Tl	0.89	100	1.07	101	0.98	100	2.09	101	1.78	101	1.92	101	1.36	101	1.15	101	1.35	102
Pb [†]	5.91	96	6.16	95	6.01	96	4.24	101	4.21	101	3.79	99	4.73	96	4.98	97	4.45	98

[†] 由 Agilent ICP-MS MassHunter 软件自动报告为铅同位素 206+207+208 的总和

结论

本研究采用 ICP-MS，应用了印度药典 (IP) 通则 5.10 草案中描述的药品中元素杂质测定分析方法。将三种非处方口服片剂药物进行微波酸消解，在不同 J 水平下加标，并使用 Agilent 7850 ICP-MS 分析 24 种目标元素。

7850 ICP-MS 配备稳定的等离子体系统，以及以氦气模式运行的 ORS⁴ 碰撞/反应池，有效减少了多原子干扰，并能够准确测量目标同位素和定性离子。其宽动态范围检测器进一步支持使用单一分析方法和标准操作条件完成对三种口服药品的分析。

通过选择通用等离子体条件、应用自动透镜调谐，以及在 Agilent ICP-MS MassHunter 软件中使用 ICH/USP 预置方法，简化了仪器设置和方法开发。

该方法满足 IP 5.10 中所述的所有性能标准，包括特异性、准确度、加标回收率、稳定性，以及限度程序和定量程序的系统适用性。仪器检出限显著低于口服药品的 J 值，确保在法规控制水平下可靠地定量元素杂质。

总体而言，结果证实 7850 ICP-MS 为满足 IP 5.10 对口服药品中元素杂质检测的要求，提供了可靠、灵敏且高效的平台。简化的方法开发、稳健的干扰消除和基于工作流程的操作，显著降低了分析复杂性，同时支持常规药品质量控制实验室持续满足法规合规要求。

参考文献

1. Pharmaffiliates, Understanding ICH Q3D Elemental Impurities: Class 1, 2 & 3, 2025, <https://www.pharmaffiliates.com/en/blog/understanding-ich-q3d-elemental-impurities> (2026 年 6 月访问)
2. U.S. Food and Drug Administration, Q3D(R2) Elemental Impurities – Guidance for Industry, FDA, 2022
3. International Council for Harmonisation, Guideline for Elemental Impurities Q3D(R1), ICH, 2019
4. European Medicines Agency, ICH Guideline Q3D(R2) on Elemental Impurities, EMA, 2022
5. ICH Q3D: Guideline for Elemental Impurities in Pharmaceuticals, <https://assyro.com/blog/ich-q3d-guideline-guide> (2026 年 6 月访问)
6. Indian Pharmacopoeia Commission, 5.10. Elemental Impurities – Draft Proposal for Inclusion in the Indian Pharmacopoeia, 2024
7. 八极杆碰撞/反应池和氦气模式，安捷伦出版物，[5994-1172ZH-CN](#)
8. 等离子体稳定性和基质耐受性，安捷伦出版物，[5994-1173ZH-CN](#)

本应用中使用的产品

安捷伦产品

产品类型	描述	部件号
样品引入	MicroMist 玻璃同心雾化器 (U 系列)	G3266-80004
	石英炬管, 2.5 mm 中心管	G3280-80053
接口	标准 ICP-MS 采样锥, 镍尖, 带铜基座	G3280-67040
	标准镍截取锥	G3280-67041
管线工具包	蠕动泵管 (样品提升)	5005-0020
化学标准品	ICH/USP 目标元素标准品 A, 在 2% HNO ₃ 溶液中含有 30 µg/mL 的 Hg, 15 µg/mL 的 As, 5 µg/mL 的 Cd 和 Pb	5190-9766
	ICH/USP 口服目标元素标准品 D: 在 5% HNO ₃ /痕量 HF 溶液中含有 11000 µg/mL 的 Cr, 6000 µg/mL 的 Sn, 3000 µg/mL 的 Cu 和 Mo, 1400 µg/mL 的 Ba, 1200 µg/mL 的 Sb, 550 µg/mL 的 Li	5190-9769
	ICH/USP 口服目标元素标准品 C_v2	5191-4555
	ICH/USP 口服目标元素标准品 B, 在 2% HNO ₃ 溶液中含有 200 µg/mL 的 Ni, 150 µg/mL 的 Ag 和 Se, 100 µg/mL 的 V, 8 µg/mL 的 Tl, 50 µg/mL 的 Co	5190-9767
	USP 232 制药内标 1	5190-9770

查找当地的安捷伦客户中心:

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线:

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们:

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价:

www.agilent.com/chem/erfq-cn

www.agilent.com/chem/7850icpms

DE-015860

本文中的信息、说明和指标如有变更, 恕不另行通知。