

ICPMS-2050LF 测定碳酸镧中的元素杂质含量

ICPMS-225

摘要： 本文使用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2050LF 建立了测定碳酸镧中 29 种元素杂质含量的方法。实验结果表明，该方法标准曲线线性良好，检出限低，准确度高，重复性好，适用于碳酸镧中元素杂质含量的测定。

关键词： ICPMS-2050LF 碳酸镧 元素杂质

技术特点：

- ❖ ICPMS-2050LF 具有氦气碰撞模式和氢反应模式，可消除干扰的同时大大降低检出限。
- ❖ 仪器具有在线稀释系统，可降低样品中高浓度稀土元素镧的基体效应。

碳酸镧 (Lanthanum Carbonate) 是一种口服的无钙脂磷结合剂，首先由英国公司 Shire 开发，2004 年在美国首次批准上市，商品名 FOSRENOL，剂型为咀嚼片。研究显示碳酸镧可有效治疗高磷血症，且耐受性好，并对血清钙有轻微的降低趋势，避免了含钙磷结合剂引起高钙血症等严重不良反应。

制剂开发中的重要一环就是对原料药中的元素杂质进行控制，无机杂质对药物的安全性、稳定性具有重要影响，而碳酸镧原料药中的共生元素、生产工艺与设备、原料、生产用水都会掺入无机杂质。电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS) 是药物元素杂质质量控制的常用手段，但碳酸镧元素杂质分析方法开发面临一个重要挑战就是上机溶液中基体含有大量的稀土元素导致待测元素电离效率大大降低。镧 (La) 元素质量数包括 138 和 139，同位素丰度分

别为 0.09% 和 99.91%，易在电感耦合等离子体中形成 LaO^+ 、 LaH^+ 、 $LaAr^+$ 等多种多原子离子干扰物和双电荷干扰。ICPMS-2050LF 碰撞 / 反应池通过 He 气碰撞可去除大部分多原子离子干扰，并通过反应气消除氦基多原子离子，降低受干扰元素检出限。另外，稀释是减少基体干扰的有效方式，除将样品稀释到合适的浓度外，ICPMS-2050LF 具有稀释气辅助功能，在减少载气的同时使用氦气对气溶胶液滴进行稀释，降低等离子体中的基体浓度，从而减少干扰。

本文采用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2050LF 建立了测定碳酸镧中 29 种金属元素含量的方法，结果表明，该方法标准曲线线性良好，检出限低，准确度高，重复性好，适用于碳酸镧中元素杂质含量的测定。

实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPMS-2050LF 电感耦合等离子体质谱仪

1.2 仪器分析条件

ICP-MS 仪器分析条件见表 1。

表 1 ICP-MS 分析条件

参数	参数设定	参数	参数设定
高频功率	1.20 kW	等离子体气流速	9.0 L/min
辅助气流速	1.10 L/min	载气流速	0.35 L/min
稀释气	0.50 L/min	采样锥 / 截取锥	镍
炬管类型	Mini 炬管	雾化器	同心雾化器

雾化室	旋流	雾化室温度	5°C
采样深度	6.0 mm	高频频率	27.12 MHz
池气体①	He	气体流速①	6 mL/min
池电压①	-30 V	能量过滤器电压①	7.0 V
池气体②	H ₂	气体流速②	7 mL/min
池电压②	-30 V	能量过滤器电压②	7.0 V

1.3 实验器皿及试剂

实验所用的消解管及玻璃器皿均使用硝酸溶液（1+4）浸泡 24 小时后，用超纯水冲洗，干燥后备用；实验所用的 HNO₃ 为电子级纯度试剂，实验用水为超纯水。

■ 样品的前处理

准确称取约 0.1 g（精确到 0.0001 g）待测样品于 50 mL 容量瓶中，加入 1 mL 硝酸使样品溶解，加超纯水稀释至刻度，摇匀待测。同法做试剂空白和加标回收率试验。

■ 结果与讨论

3.1 标准曲线溶液配制

用硝酸溶液（2+98）将 29 种单元素标准储备液配制成多元素混合标准溶液序列，标准溶液浓度见表 2。

表 2 混合标准溶液各元素浓度

样品	元素	浓度 (µg/L)					
		STD1	STD2	STD3	STD4	STD5	STD6
¹⁰⁷ Ag	¹¹⁵ In	0.00	0.20	0.40	1.00	2.00	5.00
²⁷ Al	⁴⁵ Sc	0.00	0.20	0.40	1.00	2.00	5.00
⁷⁵ As	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹⁹⁷ Au	²⁰⁹ Bi	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹³⁷ Ba	¹¹⁵ In	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹¹¹ Cd	¹¹⁵ In	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁵⁹ Co	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁵² Cr	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁶³ Cu	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁵⁶ Fe	⁷² Ge	0.00	5.00	10.0	0.50	50	125
²⁰² Hg	²⁰⁹ Bi	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹⁹³ Ir	¹⁶⁵ Ho	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁷ Li	⁴⁵ Sc	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁵⁵ Mn	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁹⁵ Mo	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50

⁶⁰ Ni	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹⁸⁹ Os	¹⁶⁵ Ho	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
²⁰⁸ Pb	²⁰⁹ Bi	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹⁰⁵ Pd	¹¹⁵ In	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹⁹⁵ Pt	¹⁶⁵ Ho	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹⁰³ Rh	¹¹⁵ In	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹⁰¹ Ru	¹¹⁵ In	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹²¹ Sb	¹¹⁵ In	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁸⁰ Se	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
¹¹⁸ Sn	¹¹⁵ In	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁴⁸ Ti	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
²⁰⁵ Tl	²⁰⁹ Bi	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁵¹ V	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50
⁶⁶ Zn	⁷² Ge	0.00	0.10	0.20	0.50	1.00	2.50

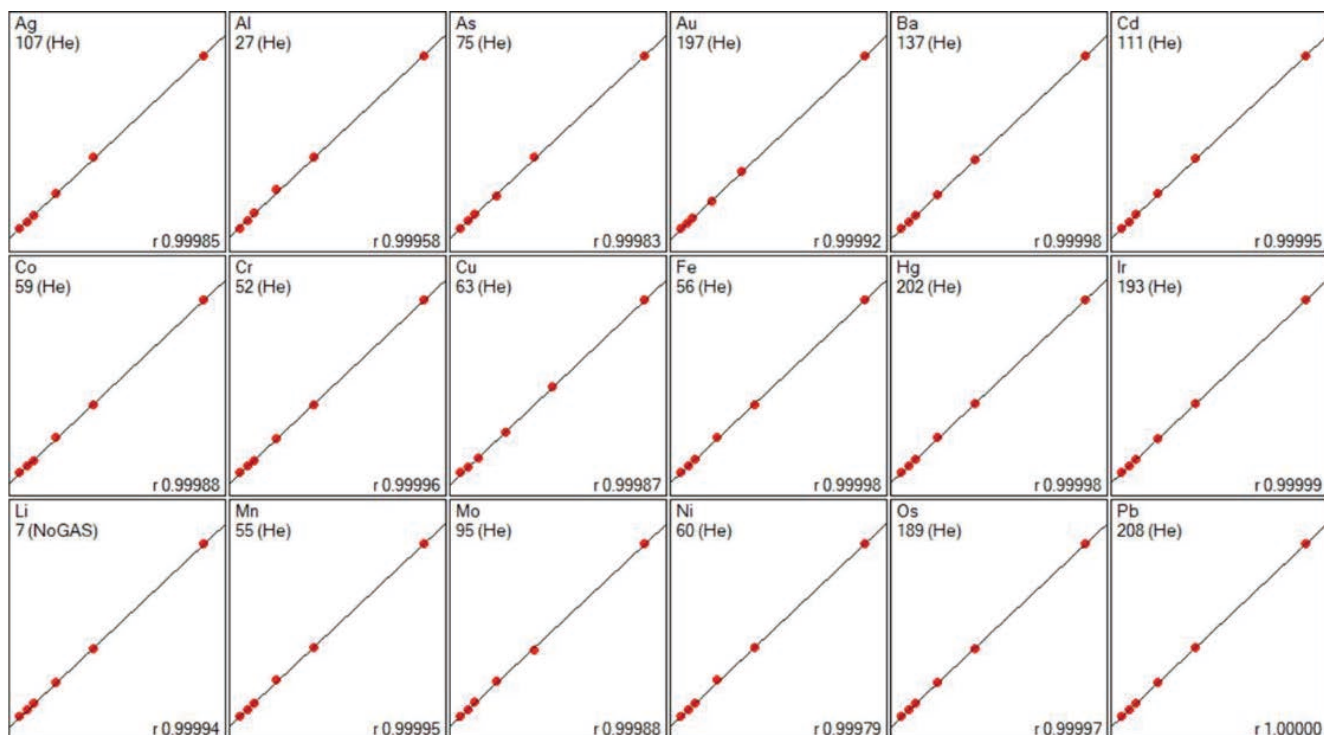
注：(1) 内标元素 ⁴⁵Sc、⁷²Ge 浓度为 500 μg/L，¹¹⁵In、¹⁶⁵Ho、²⁰⁹Bi 浓度均为 100 μg/L，采用内标组件在线加入。

(2) Hg 元素标准曲线单独配制，并加入金标准溶液（溶液中 Au 元素的最终浓度为 200 μg/L）。

(3) Li 元素采用 No Gas 模式，Se 元素采用 H₂ 反应模式，其他元素均采用 He 碰撞模式。

3.2 元素标准曲线

各元素标准曲线见图 1，相关系数 r 均大于 0.999。



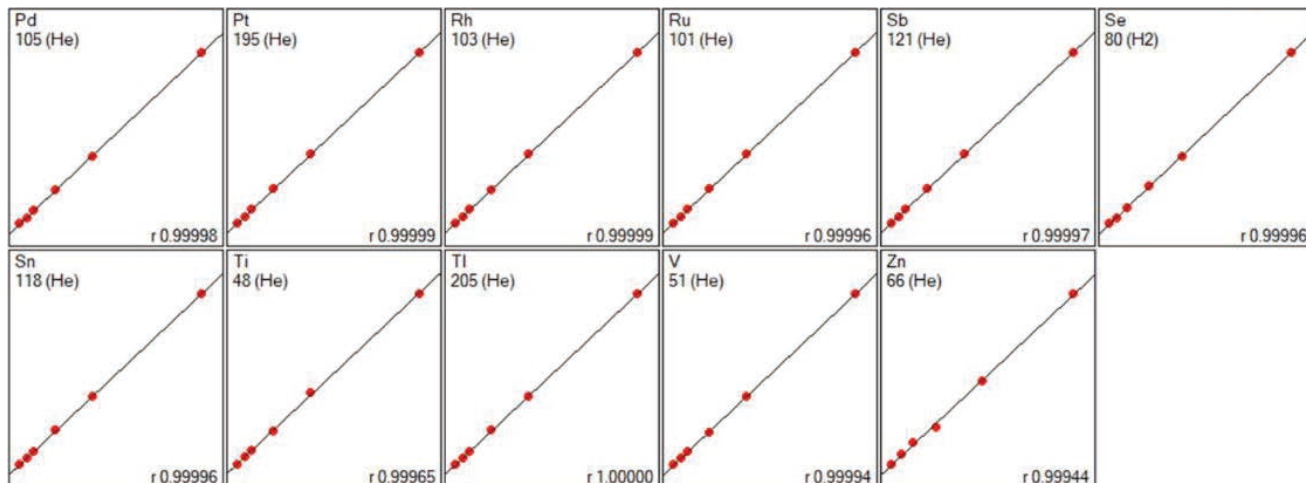


图 1 元素标准曲线图

3.3 检出限

仪器检出限由仪器根据线性空白直接计算得出。对样品空白进行 11 次测定，以 3 倍样品强度标准偏差 (SD) 除以斜率 (k)，按照样品称样量 0.1 g，定容体积 50 mL 计算各元素的方法检出限。实验结果见表 3。

表 3 检出限和定量限

元素	仪器检出限 (μg/L)	方法检出限 (μg/kg)	方法定量限 (μg/kg)
Ag	0.006	5.58	18.6
Al	0.1	5.09	17.0
As	0.02	3.78	12.6
Au	0.01	2.75	9.18
Ba	0.009	1.34	4.47
Cd	0.004	0.523	1.74
Co	0.006	1.81	6.02
Cr	0.004	1.83	6.09
Cu	0.04	10.3	34.4
Fe	0.02	13.3	44.3
Hg	0.01	1.90	6.34
Ir	0.0005	0.453	1.51
Li	0.09	13.5	45.0
Mn	0.02	3.37	11.2
Mo	0.002	0.60	2.00
Ni	0.04	18.1	60.3
Os	0.005	19.8	65.9
Pb	0.002	0.537	1.79

Pd	0.003	0.756	2.52
Pt	0.002	0.581	1.94
Rh	0.001	0.372	1.24
Ru	0.002	0.684	2.28
Sb	0.04	5.44	18.1
Se	0.05	22.5	75.0
Sn	0.01	1.49	4.97
Ti	0.04	11.2	37.4
Tl	0.0002	0.084	0.282
V	0.005	1.08	3.60
Zn	0.03	25.8	85.9

3.4 样品测定结果

使用 ICPMS-2050LF 测定碳酸镧原料药中 29 种金属元素含量。样品结果及加标回收率见表 4。

表 4 样品结果及加标回收率

元素	样品测试结果 ($\mu\text{g/L}$)	RSD (%, n=3)	样品值 ($\mu\text{g/kg}$)	加标浓度 ($\mu\text{g/L}$)	加标回收率 (%)	RSD (%, n=3)
Ag	N.D.	--	N.D.	0.40	104	0.27
Al	N.D.	3.09	N.D.	0.40	95.8	0.82
As	0.070	3.65	35.2	0.20	92.7	0.30
Au	N.D.	--	N.D.	0.20	106	0.45
Ba	0.069	2.04	34.4	0.20	106	0.50
Cd	0.034	0.77	17.0	0.20	99.3	1.79
Co	N.D.	0.38	N.D.	0.20	98.6	2.02
Cr	0.275	1.57	138	0.20	97.2	0.93
Cu	N.D.	0.80	N.D.	0.20	100	1.27
Fe	16.3	2.02	8127	25.0	109	0.16
Hg	N.D.	--	N.D.	0.20	95.7	1.41
Ir	N.D.	--	N.D.	0.20	104	0.28
Li	0.247	2.96	123	0.50	87.9	0.30
Mn	0.043	2.32	21.6	0.20	95.2	0.01
Mo	0.060	2.29	30.0	0.20	101	1.92
Ni	N.D.	--	N.D.	0.20	95.2	2.79
Os	N.D.	--	N.D.	0.20	102	0.34
Pb	0.544	3.35	272	0.20	106	0.61
Pd	0.014	1.96	7.27	0.20	98.7	0.70
Pt	N.D.	--	N.D.	0.20	106	0.47

Rh	N.D.	0.01	N.D.	0.20	107	0.71
Ru	0.012	0.72	6.08	0.20	109	2.06
Sb	N.D.	1.56	N.D.	0.20	100	0.44
Se	0.241	3.39	120	0.20	103	0.34
Sn	0.042	0.19	20.9	0.20	102	0.48
Ti	0.188	0.70	94.2	0.20	89.7	0.65
Tl	N.D.	--	N.D.	0.20	107	0.98
V	0.061	3.76	30.6	0.20	105	2.42
Zn	N.D.	--	N.D.	0.20	88.0	2.98

注：N.D. 表示未检出。

3.5 测试结果安全性评价

ICH Q3D 中规定的口服制剂元素杂质 PDE 参考值，见表 5。按原研药 FOSRENOL 使用说明书及相关报道中最大可能日摄入量 3.75 g 计算，碳酸镧原料药样品中元素最大可能日摄入量均未超过 PDE 值。

表 5 样品结果及加标回收率

元素	元素分类	ICH PDE ($\mu\text{g}/\text{d}$)	控制阈值 ($\mu\text{g}/\text{d}$)	样品最大可能日摄入量 ($\mu\text{g}/\text{d}$)	判定结论
Ag	2B	150	45	0.068	未超 PDE 限值
Al	3	11000	3300	0.206	未超 PDE 限值
As	1	15	4.5	0.132	未超 PDE 限值
Au	2B	100	30	0.034	未超 PDE 限值
Ba	3	1400	420	0.129	未超 PDE 限值
Cd	1	5	1.5	0.064	未超 PDE 限值
Co	2A	50	15	0.021	未超 PDE 限值
Cr	3	11000	3300	0.518	未超 PDE 限值
Cu	3	3000	900	0.018	未超 PDE 限值
Fe	3	11000	3300	30.5	未超 PDE 限值
Hg	1	30	9	0.024	未超 PDE 限值
Ir	2B	100	30	0.006	未超 PDE 限值
Li	3	550	165	0.461	未超 PDE 限值
Mn	3	11000	3300	0.081	未超 PDE 限值
Mo	3	3000	900	0.113	未超 PDE 限值
Ni	2A	200	60	0.226	未超 PDE 限值
Os	2B	100	30	0.247	未超 PDE 限值
Pb	1	5	1.5	1.02	未超 PDE 限值
Pd	2B	100	30	0.027	未超 PDE 限值
Pt	2B	100	30	0.007	未超 PDE 限值

Rh	2B	100	30	0.004	未超 PDE 限值
Ru	2B	100	30	0.023	未超 PDE 限值
Sb	3	1200	360	0.046	未超 PDE 限值
Se	2B	150	45	0.450	未超 PDE 限值
Sn	3	6000	1800	0.078	未超 PDE 限值
Ti	3	3000	900	0.353	未超 PDE 限值
Tl	2B	8	2.4	0.001	未超 PDE 限值
V	2A	100	30	0.115	未超 PDE 限值
Zn	3	11000	3300	0.322	未超 PDE 限值

注：样品值未检出的元素，样品最大可能日摄入量按照方法定量限作为测试结果进行评价。

■ 结论

使用岛津电感耦合等离子体质谱仪 ICPMS-2050LF 测定了碳酸镧中 29 种元素杂质的含量。实验结果表明，该方法检出限低，线性良好 ($r > 0.999$)，准确度高（加标回收率 87.9%~109%），重复性好（RSD < 3.76%），碳酸镧样品测试结果显示，各杂质元素含量均未超出 ICH PDE 限值，方法可满足碳酸镧中元素杂质含量的测定。

岛津应用云

