

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

邓瑶^{1,2}, 雷勇胜^{1,2,3*}, 丁文字^{1,2}, 穆帅^{1,2}, 张慕军^{1,2,3}, 陈蔚^{1,2}, 潘毅^{1,2}

1. 天津药物研究院 原料药研发中心, 天津 300462

2. 天津泰普制药有限公司 技术研发中心, 天津 300462

3. 中国医学科学院药物代谢新技术创新单元, 天津 300450

摘要: 目的 采用电感耦合等离子体质谱(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。方法 用微波消解进行样品前处理;以⁷³Ge、¹¹⁵In、²⁰⁹Bi为内标,采用ICP-MS进行测定,射频功率1 550 W,雾化气流量1.1 L·min⁻¹,雾化室温度2.7 °C,测量模式为碰撞池模式(KED),碰撞气体积流量4.3 mL·min⁻¹,冷却气体积流量14.0 L·min⁻¹,辅助气体积流量0.8 L·min⁻¹,泵速40 r·min⁻¹。结果 8种元素标准曲线的相关系数均大于0.990;加样回收率在88.9%~124.7% (n=3);重复性试验RSD为0.9%~2.3% (n=6);中间精密度试验RSD为1.0%~13.8% (n=12),均满足USP<233>方法学验证的要求。样品检测的结果远小于国际人用药物注册技术协调会议《元素杂质指导原则Q3D》(ICH Q3D)中各无机元素的每日允许暴露量(PDE)。结论 建立的ICP-MS法样品用量少,分析速度快、灵敏度高,可用于甲磺酸卡莫司他原料药中无机元素的含量测定。

关键词: 甲磺酸卡莫司他;电感耦合等离子体质谱;无机元素;方法学验证

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2022) 02-0314-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.016

Determination of eight inorganic elements in Camostat Mesilate drug substances by ICP-MS

DENG Yao^{1,2}, LEI Yongsheng^{1,2,3}, DING Wenyu^{1,2}, MU Shuai^{1,2}, ZHANG Mujun^{1,2,3}, CHEN Wei^{1,2}, PAN Yi^{1,2}

1. API R&D Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300462, China

2. Technology R & D center of Tianjin Taipu Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300462, China

3. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for determination cadmium (Cd), lead (Pb), arsenic (As), mercury (Hg), cobalt (Co), vanadium (V), nickel (Ni), chromium (Cr) of eight inorganic elements in drug substances of Camostat Mesilate. **Methods** Microwave digestion was adopt for sample pretreatment. ⁷³Ge, ¹¹⁵In, ²⁰⁹Bi were chose as internal standard elements, and an inductively coupled plasma mass spectrometry method was established with following conditions: the radiofrequency (RF) power was 1 550 W, the nebulizer flow was 1.1 L·min⁻¹ the nebulizer temperature was 2.7 °C, measurement mode was collision cell mode with kinetic energy discrimination (KED), the collision gas flow was 4.3 mL·min⁻¹, the cool gas flow was 14.0 L·min⁻¹, the auxiliary flow was 0.8 L·min⁻¹, the pump speed is 40 r·min⁻¹. **Results** Regression coefficients of standard curve of those eight element impurities were beyond 0.990. The average recovery rates were between 88.9%—124.7% (n = 3). In repeatability, the RSD were between 0.9%—2.3% (n = 6). In intermediate precision, the RSD were between 1.0%—13.8% (n = 12). All meet the requirements of USP<233> methodological verification. The determined values were well below Permitted Daily Exposure (PDE) of elemental impurities in International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use <Guideline for Elemental Impurities Q3D> (ICH Q3D). **Conclusion** Methods established in this study has a fast analysis speed, a high sensitivity, and it only requires a small amount of sample which can support the determination of eight inorganic elements in drug substances of Camostat Mesilate.

Key words: Camostat Mesilate; ICP-MS; inorganic elements; method validation

收稿日期: 2021-06-01

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2019-I2M-5-020);天津市科技计划项目资助(18YFZCSY00090)

第一作者: 邓瑶,女,硕士,研究方向为药物分析。Tel:13998323805 E-mail:dengyao@tipr.com

*通信作者: 雷勇胜,男,副研究员。Tel:(022)23006878 E-mail:leiys@tipr.com

在世界范围内,人类不断地被一些冠状病毒感染,通常只引起轻微的呼吸道疾病。然而目前新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行,严重威胁人类健康,其病原体被确定为新型冠状病毒(SARS-CoV-2)^[1],研究人员一直在研究 SARS-CoV-2 特性,致力于开发有效的治疗药物或疫苗^[2]。SARS-CoV-2 需要人体的跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS2)才能进入细胞,甲磺酸卡莫司他可以抑制 TMPRSS2^[3-4]。

甲磺酸卡莫司他,化学名 2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸酯甲磺酸盐,目前收载于日本药典 JP17^[5],是日本小野药品工业研究所研究的非肽类蛋白抑制剂,主要用于慢性胰腺炎急性症状的缓解^[6],该品种国内未有原研进口制剂与仿制药。研究发现,甲磺酸卡莫司他能阻止 SARS-CoV-2 进入肺细胞,可能对 COVID-19 有防治作用,但需要在临床试验中进一步研究^[7],小野公司已经开始进行其治疗 COVID-19 的临床试验。

甲磺酸卡莫司他原料药在合成过程中,由于生产设备、水等的使用,有可能造成无机元素的残留,而无机元素能够诱导药物降解和存在潜在毒性^[8]。基于药物安全性和质量控制的要求,应当控制金属杂质,常规使用重金属检查法进行控制,但是该方法灵敏度低。近年来,各国对无机元素的控制越来越严格,2020 年版《中国药典》四部也指出无机元素的测定参照国际人用药物注册技术协调会议《元素杂质指导原则 Q3D》(ICH Q3D) 进行^[9]。

本研究参照 ICH Q3D 无机元素指导原则^[10]确定了甲磺酸卡莫司他原料药中潜在无机元素及每日允许暴露量(PDE),结合《美国药典》USP<233>^[11]使用电感耦合等离子质谱(ICP-MS) 仪测定了无机元素含量并进行了相关方法学验证,定量检测了镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)、铬(Cr)8 种无机元素在甲磺酸卡莫司他原料药中的残留。

1 材料

1.1 仪器

电感耦合等离子体质谱仪:ICAP RQ,赛默飞世尔科技公司;微波消解仪:CEM MARS6,美国 CEM 公司;高速冷冻离心机:Sorvall ST 16R,赛默飞世尔科技公司;十万分之一天平,瑞士 Mettler Toledo XS205DU 公司。

1.2 试药与主要试剂

甲磺酸卡莫司他原料药,批号 08202005001、08202005002、08202005003,天津泰普制药有限公司;

硝酸(70%),电子级,天津风船化学试剂科技有限公司;镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)、铬(Cr)、锗(Ge)、铟(In)、铋(Bi)、金(Au)标准储备液(1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),国家有色金属及电子材料分析测试中心。

2 方法与结果

2.1 无机元素限度的制定

甲磺酸卡莫司他原料药最终用于口服制剂,参照 ICH Q3D 指导原则的要求,1 类、2A 类共 7 种无机元素为口服类药物必须进行评估的,而甲磺酸卡莫司他在生产过程中由于不锈钢设备的使用可能引入 3 类元素 Cr,因此磺酸卡莫司他原料药需对 Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni 及 Cr 进行评估。口服制剂中以上 8 种无机元素的 PDE 见表 1。甲磺酸卡莫司他日服用剂量不超过 10 g,可计算出各无机元素的限度值。根据各无机元素的限度值,稀释合理倍数,得到稀释后溶液中的限度值(J)。各目标元素的限度值及 J 值见表 1。

表 1 元素 PDE 值、限度值和 J 值转换表

Table 1 Element PDE value, limit value, and J value conversion table

元素	等级	口服制剂 PDE 值/ $(\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$	以日剂量 10 g 计	
			限度值/ $(\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1})$	J/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$
Cd	1	5	0.5	2
Pb	1	5	0.5	2
As	1	15	1.5	6
Hg	1	30	3	12
Co	2A	50	5	20
V	2A	100	10	40
Ni	2A	200	20	80
Cr	3	11 000	1 100	4 400

2.2 仪器参数

2.2.1 微波消解仪 温度为室温至 190 $^{\circ}\text{C}$;升温时间为 15 min;消解时间为 25 min。

2.2.2 电感耦合等离子体质谱仪 射频功率 1 550 W,雾化气流量 1.1 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,雾化室温度 2.7 $^{\circ}\text{C}$,测量模式为碰撞池模式(KED),碰撞气体积流量 4.3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,冷却气流量 14.0 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,辅助气流量 0.8 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,泵速 40 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,每个样品重复测定 3 次。

2.3 溶液制备

2.3.1 内标溶液 分别精密量取 Ge、In、Bi 标准溶液适量,用 5% 硝酸溶液(含 200 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ Au)定量稀释,即得 Ge、In、Bi 质量浓度为 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合内

标溶液。

2.3.2 标准曲线溶液 分别精密量取Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Cr标准溶液适量,用5%硝酸溶液(含200 ng·mL⁻¹ Au)制成0.5J、1.0J、1.5J、2.0J、2.5J系列浓度溶液作为标准曲线溶液。

2.3.3 供试品溶液 取甲磺酸卡莫司他原料药0.2 g,精密称定,置消解罐中,加硝酸8 mL,室温下预消解12 h,然后按“2.2.1”项下微波消解程序进行微波消解,消解后用蒸馏水将消解罐内溶液转移至50 mL容量瓶,稀释至刻度,摇匀,25 °C、7 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清液即得。不加样品,同法制备空白溶液。

2.4 测定法

测定时选取⁷³Ge、¹¹⁵In、²⁰⁹Pb作为内标,仪器的内标进样管在仪器分析过程中始终插入内标溶液中,依次将仪器的样品管插入各个浓度的标准曲线溶液(包括空白溶液)中进行测定(浓度依次递增),以每一浓度对应的响应值(3次读数的平均值)为纵坐标,相应的浓度为横坐标做标准曲线。将仪器样品管插入供试品溶液中,测定,取3次读数的平均值,从标准曲线上计算相应的浓度,分别计算各无机元素的含量。

2.5 系统适用性试验

供试品溶液测定前后,分别取标准曲线溶液(1.5J)进样分析,按USP<233>要求,信号漂移不得大于20%。结果如表2所示,8个元素供试品测定前后信号漂移均小于3%,符合要求。

表2 系统适用性试验结果

Table 2 Result of system suitability test

元素	初测值/cps	再测值/cps	漂移/%
V	86 9350	857 256	1.4
Cr	158 157 368	154 818 189	2.1
Co	1 174 084	1 161 824	1.0
Ni	1 158 568	1 150 062	0.7
As	19 661	19 135	2.7
Cd	24 882	24 874	0.1
Hg	203 910	203 528	0.2
Pb	2 228 280	2 252 256	1.1

2.6 线性关系考察

取稀释剂和各标准曲线溶液依次进样,以各元素的响应值 $Y(\text{cps})$ 为纵坐标,质量浓度 $X(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ 为横坐标,绘制标准曲线,得各无机元素的线性方程和相关系数。结果如表3所示,相关系数 r 均大于0.990,本方法各元素线性良好。

表3 线性关系考察结果

Table 3 Result of linear regression

元素	线性方程	线性范围/ (ng·mL ⁻¹)	r
V	$Y=4\ 160.708\ 3\ X+26.322\ 4$	0~100	0.999 2
Cr	$Y=6\ 552.453\ 0\ X+3\ 296.080\ 5$	0~11 000	0.999 3
Co	$Y=10\ 940.802\ 9\ X+64.136\ 1$	0~50	0.999 7
Ni	$Y=2\ 777.154\ 7\ X+467.165\ 7$	0~200	0.999 8
As	$Y=779.614\ 5\ X+72.402\ 2$	0~15	0.999 8
Cd	$Y=3\ 019.387\ 8\ X+3.654\ 8$	0~5	0.999 9
Hg	$Y=4\ 688.767\ 1\ X+44.329\ 9$	0~30	0.999 8
Pb	$Y=39\ 438.417\ 7\ X+1\ 712.405\ 2$	0~5	0.999 9

2.7 检测限(LOD)与定量限(LOQ)试验

取空白溶液连续测定11次,以空白溶液响应值的3倍标准差所对应的浓度值作为LOD,以空白溶液响应值的10倍标准差所对应的浓度值作为LOQ^[12]。具体计算公式为: $\text{LOD}=3\sigma/S$, $\text{LOQ}=10\sigma/S$ 。 σ 为空白溶液连续测定11次各元素响应值的标准偏差; S 为各元素标准曲线斜率。以质量浓度和质量分数分别计算LOD及LOQ。结果如表4所示,各元素LOD、LOQ均低于限度值10%,能够满足限度测试需求。

表4 LOD和LOQ试验结果

Table 4 Result of LOD and LOQ

元素	σ	S	质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)		质量分数/(μg·g ⁻¹)		
			LOD	LOQ	LOD	LOQ	10%限度值
V	4.84	4 161	0.004	0.012	0.001	0.003	1.000
Cr	7 093.23	6 552	3.572	10.825	0.893	2.706	110.000
Co	4.13	10 941	0.001	0.004	0.000	0.001	0.500
Ni	12.04	2 777	0.014	0.043	0.004	0.011	2.000
As	3.89	780	0.016	0.05	0.004	0.013	0.150
Cd	1.19	3 019	0.001	0.004	0.000	0.001	0.050
Hg	81.11	4 689	0.057	0.173	0.014	0.043	0.300
Pb	81.61	39 438	0.007	0.021	0.002	0.005	0.050

2.8 专属性试验

取稀释剂、空白溶液、标准曲线溶液(1.0J)分别进样分析。结果如表5所示,稀释剂及空白溶液中8个待测元素核比 m/z 位置响应值均较低,均小于限度浓度响应值的10%。

2.9 加样回收率试验

精密称取供试品9份,参照“2.3.3”项方法制备供试品溶液,按照限度浓度50%、100%、150%加入

标准物质,作为低、中、高3个浓度的加标供试品溶液,每个浓度制备3个平行样品,进行加样回收率试验,要求平均加样回收率在70%~150%。结果如表6所示,8个元素3个不同质量浓度回收率均在88.9%~124.7%,RSD不大于10.2%,符合USP<233>要求。

表5 专属性试验结果
Table 5 Result of specificity test

元素	响应值/cps			
	稀释剂	空白溶液	1.0μg溶液	10%限度值
V	26	57	164 518	16 452
Cr	3 279	30 165	28 655 745	2 865 575
Co	64	80	220 768	22 077
Ni	466	537	225 785	22 579
As	72	86	4 747	475
Cd	4	7	5 998	600
Hg	44	341	56 944	5 694
Pb	1 712	6 267	82 075	8 208

表6 回收率试验结果(n=9)
Table 6 Result of recovery test (n=9)

元素	质量浓度/%	平均回收率/%	RSD/%
V	50	107.9	1.3
	100	107.0	
	150	108.6	
Cr	50	106.2	1.4
	100	104.7	
	150	105.9	
Co	50	104.9	1.3
	100	103.2	
	150	103.9	
Ni	50	104.9	1.3
	100	103.2	
	150	103.7	
As	50	91.5	1.4
	100	92.1	
	150	91.0	
Cd	50	89.8	1.2
	100	88.9	
	150	89.4	
Hg	50	90.2	0.9
	100	90.6	
	150	91.1	
Pb	50	124.7	10.2
	100	116.7	
	150	102.8	

2.10 重复性试验

精密称取样品6份,参照“2.3.3”项方法制备供试品溶液,分别加入适量标准物质,使待测元素浓度为限度浓度,进样分析,计算每个元素的RSD,考察其重复性。甲磺酸卡莫司他原料药中V、Cr、Co、Ni、As、Cd、Hg、Pb 8个元素重复性RSD分别为1.5%、1.5%、1.5%、1.0%、1.0%、1.2%、0.9%、2.3%(n=6),RSD均在2.3%以内,符合USP<233>重复性的要求,表明方法的重复性良好。

2.11 中间精密度试验

由另一分析人员在不同时间,按照“2.10”项下方法进行试验,考察随机变动因素对精密度的影响,按USP<233>要求,每个待测元素RSD不超过25%(n=12)。甲磺酸卡莫司他原料药中8个元素由两位分析人员,不同时间测定,V、Cr、Co、Ni、As、Cd、Hg、Pb 8个元素中间精密度RSD分别为5.2%、4.5%、4.1%、4.3%、1.8%、1.1%、0.9%、13.8%,满足验证要求。

2.12 样品测定

采用本研究建立的方法对3批甲磺酸卡莫司他原料药中无机元素进行含量测定,结果如表7所示,各批次中无机元素含量远小于限度值(均低于限度值的8%),原料药中所测8个无机元素无风险。

表7 样品测定结果
Table 7 Result of sample determination

批号	质量浓度/(μg·g ⁻¹)							
	V	Cr	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
08202005001	0.002	—	0.004	0.159	—	—	—	0.036
0820205002	—	—	0.002	0.127	—	—	—	0.033
08202005003	—	—	0.002	0.087	—	—	—	0.016
LOQ	0.003	2.706	0.001	0.011	0.013	0.001	0.043	0.005
限度值	10	1 100	5	20	1.5	0.5	3	0.5

3 讨论

3.1 内标元素的选择

通常选择供试品中不含有,且质量数和第一电离能都和待测元素接近的元素作为内标元素^[13]。ICP-MS分析过程中,某些元素信号会随时间延长发生漂移,而且样品的基质效应也可能抑制或增强样品的信号。选择合适的内标元素,不仅能改善方法的精密度,而且还能消除基质干扰。本研究测定了8个元素,依据上述内标选择的原则,选择Ge、In、Bi作为混合内标。内标溶液的浓度参考相关文献报道^[14-15]并结合元素丰度及响应值、仪器合理范围

等因素确定。

3.2 稀释剂的选择

甲磺酸卡莫司他原料药为固体,本研究采用5%稀硝酸水溶液作为稀释剂。但汞在ICP-MS系统中有强烈的吸附而产生记忆效应,Au能够明显消除汞的记忆效应^[16],因此稀释剂中含有200 ng·mL⁻¹ Au,选择5%稀硝酸水溶液(含200 ng·mL⁻¹ Au)作为稀释剂。

3.3 样品前处理方法选择

无机元素分析样品前处理方法一般包括直接分析、直接溶解和密闭消解等。本品为固体不能进行直接分析。甲磺酸卡莫司他原料药虽水溶性较好,但用稀酸直接溶解后有固体析出,因此不能使用直接溶解法。对于上述方法均不适用的样品,可采用消解法进行前处理。微波消解法快速、简便、节省试剂,本研究选用先预消解样品12 h,随后微波消解,条件为:温度为室温至190 °C,升温时间为15 min,消解时间为25 min。

3.4 测定结果分析

采用本方法测定甲磺酸卡莫司他原料药中8个无机元素含量,灵敏度高,专属性强,具有良好的准确度和精密度,用该方法测定了3批甲磺酸卡莫司他原料药中8个无机元素的含量,结果显示各目标无机元素含量均小于限度值的8%。药品中无机元素PDE值的30%为控制阈值,根据ICH Q3D中限度要求,甲磺酸卡莫司他原料药中无机元素无风险,不需要进一步控制,在质量标准中,无需定制相关检查项。但在后续生产中,会定期监测8个无机元素质。

本研究建立的测定方法及评估标准符合目前国际上最新的指导原则及法规要求,为甲磺酸卡莫司他原料药中无机元素分析方法的建立与评估提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kim J, Zhang J, Cha Y, et al. Advanced bioinformatics rapidly identifies existing therapeutics for patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 257.
- [2] Liu C, Zhou Q Q, Li Y Z, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases [J]. ACS Cent Sci, 2020, 6(3): 315-331.
- [3] Azouz N P, Klingler A M, Rothenberg M E. Alpha 1

antitrypsin is an inhibitor of the SARS-CoV2-priming protease TMPRSS2 [J/OL]. BioRxiv, (2020-10-07) [2021-01-06]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.077826v2>.

- [4] Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein [J]. J Virol, 2014, 88(2): 1293-1307.
- [5] The Japanese Pharmacopoeia [S]. 2016.
- [6] Ota S, Hara Y, Kanoh S, et al. Acute eosinophilic pneumonia caused by camostat mesilate: The first case report [J]. Respir Med Case Rep, 2016, 19: 21-23.
- [7] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. Cell, 2020, 181(2): 271-280.
- [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] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [10] ICH. Guideline for Elemental Impurities [EB/OL]. (2019-03-22) [2021-01-06]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf.
- [11] U.S. Pharmacopeia/National Formulary [S]. 2020.
- [12] Chahrouh O, Malone J, Collins M, et al. Development and validation of an ICP-MS method for the determination of elemental impurities in TP-6076 active pharmaceutical ingredient (API) according to USP <232> / <233> [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 145: 84-90.
- [13] 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.
- Xu W W, Sun Z, Zhou F M, et al. Determination of 7 kinds of elemental impurities in desvenlafaxine hydrochloride extended-release tablets by ICP-MS [J]. Chin J Pharm Anal, 2019, 39(2): 319-327.
- [14] 李耀磊, 张志成, 金红宇, 等. ICP-MS法测定复方苦参注射液中铜、砷、镉、汞、铅元素的残留量 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(10):1781-1787.
- Li Y L, Zhang Z C, Jin H Y, et al. Determination of Cu, As, Cd, Hg, Pb in compound Kushen injection by ICP-MS [J]. Chin J Pharm Anal, 2018, 38(10): 1781-1787.
- [15] 李 颖, 刘雁鸣, 栗 贵, 等. 采用ICP-MS法测定苯甲酸钠中Mn、Co、As、Pb元素的含量 [J]. 中南药学,

2015, 13(7): 752-756.

Li Y, Liu Y M, Li G, et al. Determination of Mn, Co, As and Pb in sodium benzoate by ICP-MS [J]. Cent South Pharm, 2015, 13(7):752-756.

[16] 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.

SHU F, Zhang Z Y, Wang H L, et al. Research on the memory effect of determining mercury by ICP-MS [J]. Chin J Health Lab Tec, 2016, 26(2):189-191.

【责任编辑 兰新新】