

## ICP-MS 测定地佐辛注射液中 24 种元素杂质

黄小琴<sup>1</sup>, 陶逸波<sup>2</sup>

(1. 泰州市药品检验院, 江苏 泰州 225300; 2. 南京中医药大学, 江苏 泰州 225300)

**摘要 目的:**按照 ICH Q3D 的相关规定, 建立 ICP-MS 法同时测定地佐辛注射液中 24 种元素杂质含量。**方法:**将试样溶液经稀释后, 通过 ICP-MS 法进行化学检测分析, 再通过加铟、铋为内标的方式进行校正, 等离子体输出功率设置为 1 550 W, 采样深度为 5 mm, 最大载气量为 1. 038 L · min<sup>-1</sup>, 冷却气为 14 L · min<sup>-1</sup>, 辅助气为 0. 8 L · min<sup>-1</sup>, 蠕动泵转速为 40 r · min<sup>-1</sup>, 进样系统为耐氢氟酸系统, 取样圆锥及截取锥的型式为镍圆锥, 采样方式为手动, 重复 3 次。**结果:**24 种元素线性均良好( $r$  均大于 0. 99), 平均回收率在 80. 46% ~ 102. 95% 之间, 重复性均小于 10. 88%, 中间精密度均不大于 6. 49%。3 批地佐辛注射液中 24 种元素杂质含量结果均符合 ICH Q3D 要求。**结论:**方法便捷、快速、灵敏、准确, 可用于地佐辛注射液中 24 种元素含量的检测, 可为该注射剂提供更加严格的质量控制依据。

**关键词:**地佐辛注射液; ICH Q3D; 电感耦合等离子体质谱法; 元素杂质; 质量控制

中图分类号: R 921. 2 文献标识码: A 文章编号: 1009 - 3656(2024)02 - 0159 - 05

doi:10. 19778/j. chp. 2024. 02. 008

## Determination of 24 elemental impurities in dizocine injection by ICP-MS

HUANG Xiaoqing<sup>1</sup>, TAO Yibo<sup>2</sup>

(1. Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou 225300, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou 225300, China)

**Abstract Objective:** To establish a method of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) for the simultaneous determination of 24 elemental impurities in dizocine injection in accordance with the relevant regulations of ICH Q3D. **Methods:** ICP-MS method was adopted to analyze the sample solutions after being diluted and then corrected by spiking indium and bismuth as internal standards, the plasma output power was set at 1 550 W, the sampling depth was set at 5 mm, the maximum load volume was set at 1. 038 L · min<sup>-1</sup>, the cooling gas was set at 14 L · min<sup>-1</sup>, the auxiliary gas was 0. 8 L · min<sup>-1</sup>, the peristaltic pump speed was 40 r · min<sup>-1</sup>, the injection system was hydrofluoric acid resistant system, the sampling cone and the pattern of the intercept cone were nickel cone and the sampling mode was manual and repeated 3 times. **Results:** All 24 elements were linear (all  $r$  were more than 0. 99), the average recoveries were between 80. 46% and 102. 95%, the repeatability were less than 10. 88%, and the intermediate precision were not more than 6. 49%. The results of 24 elemental impurities in 3 different batches of dizocine injection met requirements of ICH Q3D. **Conclusion:** The ICP-MS method is convenient, rapid, sensitive and accurate, and can be used to detect the concentrations of 24 metal elements in dizocine injection, which may provide a basis for more strict quality management of the injection.

**Key words:** dizocine injection; ICH Q3D; ICP-MS; elemental impurities; quality control

地佐辛 (dezocine), 化学式是  $C_{16}H_{23}NO$ , 为  $\kappa$  受体激动药, 同时也是  $\mu$  受体抑制药。地佐辛是一款新型的强效阿片类止疼药, 用以减轻术后和癌症等所产生的中重度疼痛, 与非甾体类抗炎药物共同使用可用于大手术后有效镇痛, 有非常好的应用前景<sup>[1]</sup>。这种用药的优点是止痛效果为主, 依赖性较小, 呼吸阻滞效果较弱。地佐辛的止痛效应较好, 对其止痛、呼吸控制以及其它功能虽具有剂量依赖性, 但有封顶效应, 且稳定性较高, 无明显严重的不良反应。其最常见副作用是呕吐、腹泻、眩晕、困倦, 但程度都比较轻度。临床上应用于全麻诱导、术后止痛、超前镇痛等等<sup>[2]</sup>。

药物中的元素杂质有许多来源, 这些可能是在制备中有意加入的催化剂的残余物质, 也可能是实际生产中产生的杂质。而由于元素杂质可能无法给病人带来任何治疗效果, 还肯定有一定的危害性, 所以它在药物中的浓度必须被严格限制在身体可以承受的限制范围内。ICH Q3D 指导原则提供了一种通过风险管理的工作准则来评价与管理药物中元素杂质的方法。该方法也为研究基于风险的药物中对元素杂质的控制策略提供了平台, *USP* 通则 <233> 还对元素杂质检测过程与方法学的试验研究作了建议和规定<sup>[3,4]</sup>。但目前关于对 ICH Q3D 中最新版本的 24 种元素杂质做测试的研究鲜少报道<sup>[5-7]</sup>。

ICP-MS 有着更低的测量限、更广的动态线性覆盖、较小的影响、较高的解析精密度和解析速率等特点优势<sup>[8]</sup>。ICP-MS 依靠其优势, 在元素分析测定中得到广泛应用。

## 1 仪器与试剂

iCAP RQ ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪(赛默飞世尔科技(中国)有限公司); Molatom 1820c 超纯水仪(重庆摩尔水处理设备有限公司)。

24 种混合多元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心; 唯一标识: 216028-3; 含 Al, As, B, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Li, Mg, Mn, Ni, Pb, Sb, Sn, Sr, Ti, Tl, V, Zn 24 种元素, 均为  $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ); In 单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心; 唯一标识: 20A023,  $1\ 000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ); Sc 单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心; 唯一标识: 20B023,  $1\ 000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。

硝酸(德国默克股份两合公司, 分析纯); 盐酸(昆山金城试剂有限公司优级纯); 实验用水均为超纯水, 超纯水均现配现用; 实验容器材质均为聚四氟乙烯。

地佐辛注射液采购自同一家国内企业, 共三批, 规格均为  $1 \text{ mL}: 10 \text{ mg}$ 。

## 2 方法与结果

### 2.1 仪器参数设置

等离子体输出功率为  $1\ 550 \text{ W}$ , 采样深度为  $5 \text{ mm}$ , 最大载气量为  $1.038 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 冷却气为  $14 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 辅助气为  $0.8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 蠕动泵转速为  $40 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 进样系统为耐氢氟酸系统, 取样圆锥及截取锥的型式皆为镍圆锥, 取样模式则为 STD 模式, 采样方式为手动, 重复 3 次, 内标溶液采用在线加入法。

### 2.2 溶液的制备

**2.2.1 标准储备液** 稀释剂: 量取硝酸  $30 \text{ mL}$ , 盐酸  $15 \text{ mL}$  置  $2 \text{ L}$  烧杯中, 加超纯水  $1.5 \text{ L}$ , 混匀。

混合多元素标准曲线储备液: 精密量取 24 种混合多元素标准溶液  $1 \text{ mL}$ , 置  $100 \text{ mL}$  容量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀; 内标溶液: 精密量取 In 单元素标准溶液和 Sc 单元素标准溶液各  $1 \text{ mL}$ , 置  $100 \text{ mL}$  容量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 精密量取  $1 \text{ mL}$ , 置  $100 \text{ mL}$  量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀。

**2.2.2 标准曲线溶液** 精密量取混合多元素标准曲线储备液溶液  $0.5$ 、 $1.0$ 、 $1.5$ 、 $2.0$ 、 $2.5$ 、 $5 \text{ mL}$ , 分别置于  $100 \text{ mL}$  量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 分别作为  $5$ 、 $10$ 、 $15$ 、 $20$ 、 $25$ 、 $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  系列标准曲线溶液。

**2.2.3 供试品溶液** 精密量取地佐辛注射液  $0.2 \text{ mL}$ , 置  $100 \text{ mL}$  量瓶中, 用稀释剂稀释至刻度, 摇匀。以稀释剂作为空白溶液。

### 2.3 线性关系考察

取系列标准曲线溶液和空白溶液, 以各元素质量浓度为横坐标, 目标元素与内标元素的响应 (CPS) 比值为纵坐标, 其中  ${}^7\text{Li}$ ,  ${}^9\text{Be}$ ,  ${}^{11}\text{B}$ ,  ${}^{24}\text{Mg}$ ,  ${}^{27}\text{Al}$ ,  ${}^{48}\text{Ti}$ ,  ${}^{51}\text{V}$ ,  ${}^{52}\text{Cr}$ ,  ${}^{55}\text{Mn}$ ,  ${}^{57}\text{Fe}$ ,  ${}^{59}\text{Co}$ ,  ${}^{60}\text{Ni}$ ,  ${}^{63}\text{Cu}$ ,  ${}^{66}\text{Zn}$ ,  ${}^{71}\text{Ga}$ ,  ${}^{75}\text{As}$ ,  ${}^{88}\text{Sr}$  采用  ${}^{45}\text{Sc}$  作为内标,  ${}^{111}\text{Cd}$ ,  ${}^{118}\text{Sn}$ ,  ${}^{121}\text{Sb}$ ,  ${}^{137}\text{Ba}$ ,  ${}^{205}\text{Tl}$ ,  ${}^{208}\text{Pb}$  采用  ${}^{115}\text{In}$  作为内标, 描绘标准曲线, 结果见表 1, 线性范围均为  $5 \sim 50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 线性相关系数均大于  $0.99$ , 本次实验结果表明本方法各元素线性良好。

表 1 元素杂质回归方程、线性范围结果

Tab. 1 The regression equation and linear range for elemental impurities

元素 (element)	回归方程 (regression equation)	线性范围 (linear range)/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	<i>r</i>
<sup>7</sup> Li	$Y = 93\ 829.00X + 2\ 712.31$	5 ~ 50	0.999 3
<sup>9</sup> Be	$Y = 18\ 316.87X + 40.00$	5 ~ 50	0.999 9
<sup>11</sup> B	$Y = 28\ 563.83X + 673\ 071.10$	5 ~ 50	0.996 3
<sup>24</sup> Mg	$Y = 106\ 730.47X + 569\ 515.20$	5 ~ 50	0.997 7
<sup>27</sup> Al	$Y = 162\ 947.83X + 2\ 651\ 607.99$	5 ~ 50	0.995 2
<sup>48</sup> Ti	$Y = 134\ 887.68X + 1\ 634\ 165.05$	5 ~ 50	0.999 2
<sup>51</sup> V	$Y = 166\ 594.87X + 8\ 356.83$	5 ~ 50	0.999 4
<sup>52</sup> Cr	$Y = 154\ 488.61X + 93\ 710.35$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>55</sup> Mn	$Y = 306\ 433.95X + 3\ 227\ 879.46$	5 ~ 50	0.994 9
<sup>57</sup> Fe	$Y = 3\ 228.11X + 567\ 399.53$	5 ~ 50	0.993 5
<sup>59</sup> Co	$Y = 180\ 667.49X + 3\ 040.38$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>60</sup> Ni	$Y = 35\ 999.22X + 24\ 600.34$	5 ~ 50	0.999 9
<sup>63</sup> Cu	$Y = 87\ 233.96X + 136\ 972.19$	5 ~ 50	0.999 9
<sup>66</sup> Zn	$Y = 28\ 131.76X + 178\ 285.01$	5 ~ 50	0.997 1
<sup>71</sup> Ga	$Y = 123\ 789.34X + 10\ 932.87$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>75</sup> As	$Y = 21\ 569.76X + 4\ 740.93$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>88</sup> Sr	$Y = 308\ 871.77X + 110\ 309.16$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>111</sup> Cd	$Y = 30\ 717.69X + 6\ 401.68$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>118</sup> Sn	$Y = 89\ 842.29X + 30\ 890.38$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>121</sup> Sb	$Y = 92\ 169.30X + 1\ 808.17$	5 ~ 50	0.999 8
<sup>137</sup> Ba	$Y = 44\ 804.60X + 113\ 615.56$	5 ~ 50	0.999 3
<sup>205</sup> Tl	$Y = 309\ 352.95X + 304.01$	5 ~ 50	0.999 6
<sup>208</sup> Pb	$Y = 226\ 297.67X + 319\ 745.98$	5 ~ 50	0.998 6
<sup>209</sup> Bi	$Y = 53\ 069.95X + 19\ 167\ 117.28$	5 ~ 50	0.999 3

## 2.4 精密度试验

取混合多元素浓度为  $5\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  标准曲线溶液连续测定 6 次, 计算精密度 (RSD)。结果各元素的精密度为 1.12% ~ 17.89%, 结果表明本方法仪器精密度良好。

## 2.5 重复性试验

取地佐辛注射液 0.2 mL, 6 份, 分别置 100 mL 量瓶中, 并以稀释剂稀释至刻度, 依法检测后, 计算全部 6 份样品中元素杂质含量的 RSD, 结果 RSD 为 1.45% ~ 3.67%, 结果表明本方法重复性良好。

## 2.6 回收率和中间精密度试验

取地佐辛注射液 0.2 mL 9 份, 分别置 100 mL 容量瓶中, 再依次添加  $5\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  标准曲线溶液 250、500、750  $\mu\text{L}$  各 3 份, 以稀释剂稀释至刻度, 分别作为低、中、高质量浓度供试液, 并依法测定, 计算

回收率。不同时间不同实验人员按上文方法重新配置 6 份中浓度供试品溶液, 并依法测定, 计算共 9 份数据的 RSD, 作为中间精密度结果。结果见表 2, 回收率结果在 80.46% ~ 102.95% 之间, 中间精密度 RSD 为 0.14% 至 7.16%, 结果表明本方法回收率以及中间精密度良好。

表 2 回收率和精密性结果

Tab. 2 Result of recovery and precision

元素 (element)	回收率(recovery)/% ( <i>n</i> = 3)			中间精密度 (intermediate precision) RSD/% ( <i>n</i> = 9)
	低 (low)	中 (middle)	高 (high)	
<sup>7</sup> Li	95.12	95.49	94.29	1.21
<sup>9</sup> Be	89.16	89.29	89.69	2.16
<sup>11</sup> B	100.92	100.52	101.45	3.26
<sup>24</sup> Mg	100.04	102.04	96.75	5.45
<sup>27</sup> Al	87.40	94.43	90.86	7.16
<sup>48</sup> Ti	99.16	99.91	99.51	6.49
<sup>51</sup> V	92.81	95.32	96.41	7.16
<sup>52</sup> Cr	98.01	98.16	98.21	4.33
<sup>55</sup> Mn	99.33	99.26	97.35	4.47
<sup>57</sup> Fe	97.82	97.65	91.26	4.31
<sup>59</sup> Co	90.73	89.16	89.61	3.57
<sup>60</sup> Ni	90.25	90.48	92.52	4.19
<sup>63</sup> Cu	85.61	84.16	89.52	1.52
<sup>66</sup> Zn	98.94	102.51	102.95	2.75
<sup>71</sup> Ga	98.75	95.43	97.12	4.26
<sup>75</sup> As	98.03	99.05	93.49	1.36
<sup>88</sup> Sr	88.82	89.64	90.21	2.51
<sup>111</sup> Cd	94.71	92.95	91.23	1.09
<sup>118</sup> Sn	80.46	81.33	83.62	0.14
<sup>121</sup> Sb	99.02	97.31	99.27	3.27
<sup>137</sup> Ba	95.71	94.66	95.25	3.28
<sup>205</sup> Tl	94.25	93.45	95.47	1.96
<sup>208</sup> Pb	98.87	99.53	98.74	2.68
<sup>209</sup> Bi	92.13	94.78	93.31	3.19

## 2.7 检测限与定量限试验

取空白溶液连续测定 11 次, 以 3 倍空白响应值标准偏差所对应的浓度计算各元素的仪器检测下限 ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 10 倍空白响应值标准偏差所对应的浓度计算各元素的定量下限 ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )。结果见表 3, 结果表明本法灵敏度好。

## 2.8 溶液稳定性试验

取  $5\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  标准曲线溶液和重复性供试液, 室温避光放置, 在 0、2、4、8、12、24 h 进样分析, 计算 RSD, 以检查溶液稳定性。结果稳定性偏差为 1.10% ~ 10.50%, 表明本法溶液 24 h 内稳定性好。

表3 检测限与定量限结果

Tab. 3 LODs and LOQs for elemental impurities

元素 (element)	LODs/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	LOQs/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
<sup>7</sup> Li	0.018 0	0.060 1
<sup>9</sup> Be	0.003 0	0.009 9
<sup>11</sup> B	0.395 3	1.317 8
<sup>24</sup> Mg	0.145 4	0.484 6
<sup>27</sup> Al	0.636 6	2.121 9
<sup>48</sup> Ti	6.472 4	21.574 8
<sup>51</sup> V	0.872 9	2.909 8
<sup>52</sup> Cr	0.005 1	0.016 94
<sup>55</sup> Mn	0.002 1	0.007 0
<sup>57</sup> Fe	0.200 0	0.666 7
<sup>59</sup> Co	0.144 9	0.483 0
<sup>60</sup> Ni	0.013 6	0.045 2
<sup>63</sup> Cu	0.005 6	0.018 7
<sup>66</sup> Zn	0.151 8	0.505 9
<sup>71</sup> Ga	0.033 4	0.111 6
<sup>75</sup> As	0.023 9	0.079 7
<sup>88</sup> Sr	0.002 0	0.006 8
<sup>111</sup> Cd	0.106 7	0.355 7
<sup>118</sup> Sn	0.004 8	0.016 0
<sup>121</sup> Sb	0.027 9	0.093 0
<sup>137</sup> Ba	0.142 8	0.476 0
<sup>205</sup> Tl	0.009 0	0.030 0
<sup>208</sup> Pb	0.011 8	0.039 5
<sup>209</sup> Bi	0.050 4	0.167 9

表4 样品元素杂质的测定结果( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

Tab. 4 Result of sample elemental impurities assay

元素 (element)	样品 1 (sample 1)	样品 2 (sample 2)	样品 3 (sample 3)	限度 (limit)
<sup>7</sup> Li	未检出	未检出	未检出	20.8
<sup>9</sup> Be	未检出	未检出	未检出	未限制
<sup>11</sup> B	未检出	未检出	未检出	未限制
<sup>24</sup> Mg	2.25	3.50	2.35	未限制
<sup>27</sup> Al	9.28	10.93	8.91	未限制
<sup>48</sup> Ti	6.29	12.06	11.38	未限制
<sup>51</sup> V	未检出	未检出	未检出	0.8
<sup>52</sup> Cr	0.70	0.70	0.72	91.7
<sup>55</sup> Mn	未检出	未检出	未检出	未限制
<sup>57</sup> Fe	14.89	13.25	22.92	未限制
<sup>59</sup> Co	0.04	0.03	0.02	0.4
<sup>60</sup> Ni	未检出	未检出	未检出	1.7
<sup>63</sup> Cu	0.04	0.34	0.13	25.0
<sup>66</sup> Zn	未检出	未检出	未检出	未限制
<sup>71</sup> Ga	0.06	0.07	0.07	未限制
<sup>75</sup> As	未检出	未检出	未检出	1.25
<sup>88</sup> Sr	0.10	0.23	0.20	未限制
<sup>111</sup> Cd	未检出	未检出	未检出	0.2
<sup>118</sup> Sn	未检出	未检出	未检出	50.0
<sup>121</sup> Sb	未检出	未检出	未检出	7.5
<sup>137</sup> Ba	未检出	未检出	未检出	58.3
<sup>205</sup> Tl	未检出	未检出	未检出	0.7
<sup>208</sup> Pb	未检出	未检出	未检出	0.3
<sup>209</sup> Bi	未检出	未检出	未检出	未限制

## 2.9 样品的测定

从3批地佐辛注射液中各取两份,并分别按照“2.2.3”项下方法来制备供试品溶液,计算各元素的杂质浓度,杂质浓度结果见表4,结果表明各批次样品元素杂质含量低于ICH Q3D所规定的限度,ICH Q3D未限制的元素含量也偏低。

## 3 讨论

### 3.1 元素杂质的选择

ICH Q3D规定,按照元素杂质的危害性程度(PDE)及其在药品中存在的可能性,将本指导原则中元素杂质分为3类。按照剂型的不同,可能出现的元素杂质也有所不同:口服制剂应该检查1类和2A类;注射剂应该检查1类、2A类、Li、Sb、Cu;吸入制剂应该检查1类、2A类、3类。由于目前对所有24种元素杂质分析的实验较少,所以本研究选择对所有元素杂质测定分析,来全面评估本品的质量。

### 3.2 内标的选择

通过ICP-MS法分析的过程中,信号会不定期出现漂移,而供试品的基质效应有可能抑制或者增强分析的信号,所以应选择合适的内标元素来补偿供试品基质的干扰,用来提高本次实验的准确度与精密度。本文选择In和Sc作为内标元素。

### 3.3 前处理的选择

元素杂质分析中样品的前处理方法一般有以下几种方法:直接稀释、直接溶解以及微波消解等,但考虑到本样品是澄清溶液,所以本实验采用直接稀释法来处理。由于本品中部分待测元素的化学性质比较的不稳定,所以本实验使用百分之一的盐酸与百分之二的硝酸混合液为稀释剂,同时综合考虑各种元素的检测限度与浓度,以及仪器的耐受度以及灵敏度,确定本品的稀释倍数。方法学验证结果表明本实验的测定方法灵敏度与稳定性都可以满足分析的要求,而

且不易污染仪器。

### 3.4 测定结果分析

根据本实验测定的结果,3批地佐辛注射液中元素杂质的含量均低于ICH规定的浓度。3批元素杂质含量平行比对,发现不同批次的地佐辛注射液中检出的元素大致相同,但是有一些元素含量有差异,由于国内企业大部分使用玻璃作为载体,而Ba也是玻璃迁移元素之一<sup>[7]</sup>,于是Ba元素含量差异较大,但本品未检出Ba元素,无此项风险。同时相比较之前元素杂质的文献研究,发现现如今注射液的质量控制比以前要严格很多,大部分不相关的元素杂质均未检出,检出的元素杂质也都在ICH Q3D规定的浓度以内。本实验采用ICP-MS法同时测定地佐辛注射液中的24种元素杂质含量,并进行了方法学验证,结果显示该法的线性相关性良好,准确度高,干扰小,同时灵敏度也高,通过对不同批次的地佐辛注射液测定含量,所得结论基本一致。本实验证明该方法可以用于地佐辛注射液的质量控制,并对地佐辛注射液种元素杂质含量的测定方法的提高提供了参考。

### 参考文献

[1] 祖若玉,徐凌霞,杨敏,等. RP-HPLC测定地佐辛的含量[J]. 中国执业药师,2015,12(2):28.

- ZU RY, XU LX, YANG M, *et al.* Content determination of dezocine by RP-HPLC[J]. *China Licensed Pharm*, 2015, 12(2):28.
- [2] 耿立成,李丽. 地佐辛药理及临床应用新进展[J]. *医学综述*, 2012,18(23):4029.
- GENG LC, LI L. Progress for pharmacology and clinical application of dezocine[J]. *Med Recap*, 2012, 18(23):4029.
- [3] ICH Q3D. Guideline for Elemental Impurities[S]. 2018.
- [4] USP 41-NF 36. Vol IV[S]. 2018:6151
- [5] VAN HOECKE K, CATRY C, VANHAECKE F. Determination of elemental impurities in leachate solutions from syringes using sector field ICP-mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013(77):139.
- [6] CHAHROUR 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.
- [7] 顾霄,朱思琪,郑金琪. 葡萄糖酸钙注射液中24种元素杂质测定方法的建立[J]. *药物分析杂志*, 2020,40(2):278.
- GU X, ZHU SQ, ZHENG JQ. A method for the determination of 24 elemental impurities in calcium gluconate injection[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2020, 40(2): 278.
- [8] 袁利杰,刘辉,郑子栋. ICP-MS法测定注射用水中16种金属元素的含量[J]. *中国药师*, 2014,17(12):2043.
- YUAN LJ, LIU H, ZHENG ZD. Determination of 16 metallic elements in water for injection by ICP-MS[J]. *China Pharm*, 2014, 17(12):2043.

(收稿日期:2023-10-13)