

# ICP- AES 法测定原料药样品中的无机杂质元素含量

ICP-095

**摘要:** 本文参考美国药典 USP<232> 对原料药中无机杂质元素的限量要求及 USP<233> 对杂质元素的测定方法, 采用有机溶剂二甲基亚砷 (DMSO) 直接溶解原料药样品, 利用全谱型电感耦合等离子体光谱 (ICP-AES) 测定了原料药中的重金属元素和其它无机杂质元素的含量。实验结果表明: 各元素的相关系数  $r > 0.9996$ , 加标回收率在 93.8%~106% 之间, RSD 小于 6%。该方法前处理操作简单, 无需酸消解, 可快速测定原料药中的无机杂质元素。

**关键词:** ICP-AES 原料药 DMSO USP<232> USP233

原料药, 指用于生产各类制剂的原料药物, 是制剂中的有效成份, 由化学合成、植物提取或者生物技术所制备的各种用来作为药用的粉末、结晶、浸膏等, 但病人无法直接服用的物质。美国药典 (简称 USP) 是美国政府对药品质量标准和检定方法作出的技术规定, 也是药品生产、使用、管理、检验的法律依据。2010 年 1 月, USP 在欧洲药典 (EP) 的建议下, 用 USP<232> 和 USP<233> 这两个通则代替原来的 USP<231> 通则, 以使将来标准更容易协调。其中 USP<232> 规定了药品

(含原料药) 中 14 种金属元素的限量值, USP<233> 推荐了试剂溶解、微波消解等样品前处理方法, 并用 ICP-AES 或者 ICP-MS 测定的方法规程。

本文参考 USP<232> 的限量要求和 USP<233> 方法规程, 采用有机溶剂 (DMSO) 溶解原料药, 使用内标法, 利用岛津公司全谱直读型 ICPE-9000 发射光谱仪的纵向观测模式高观测位置测定了原料药中重金属含量及其它元素含量。

## 实验部分

### 1.1 仪器

岛津 ICPE-9000 全谱发射光谱仪

### 1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿均为玻璃材料, 用硝酸溶液 (1+1) 浸泡 24 小时后, 用去离子水冲洗, 干燥备用; 实验所用有机溶剂 DMSO 为优级纯试剂, 实验用水为超纯去离子水。

### 1.3 样品的前处理

准确称取 0.5 g (精确至 0.1 mg) 原料药样品于 25 mL 容量瓶中, 加入适量有机溶剂 DMSO, 超声 1 min, 待样品完全溶解后, 加入 0.5 mL 50 mg/L 的内标 Y, 用 DMSO 定容至 25 mL。同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

## 结果讨论

### 2.1 仪器参数

仪器工作条件见表 1。

表 1 仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	炬管类型	雾化室	等离子气 (L/min)	辅助气 (L/min)	载气 (L/min)	高频频率 (MHz)	高频功率 (kW)
纵向	同心	标准	旋流	16	1.4	0.9	27.12	1.3

## 2.2 标准曲线

根据药品剂型和每日最大剂量 ( $\leq 10$  g/day) 定义目标元素限值“J”值为分析杂质元素的可接受浓度, 即样品经前处理后待测元素在溶液中的最大限值。USP<233> 规定了标准曲线系列为两个基体匹配的标准溶液和一个基体匹配的空白溶液, 每个元素标准溶液高浓度为目标限值的 2 倍 (即 2 J), 低浓度为目标限值的 0.5 倍 (即 0.5 J) 待测元素的目标限值 (J)。

利用 DMSO 制空白溶液、0.5 J 和 2 J 浓度的各个元素混合标准溶液, 各元素的限量值及标准溶液浓度见表 2。

表 2 元素限值及标准曲线溶液浓度系列

元素	原料药PDE ( $\mu\text{g/day}$ )	元素限值J (mg/L)	标准曲线系列(mg/L)		
			0	0.5 J	2J
镉	25	0.05	0	0.025	0.1
钷	100	0.2	0	0.1	0.4
铈	100	0.2	0	0.1	0.4
钡	100	0.2	0	0.1	0.4
钺	100	0.2	0	0.1	0.4
铊	100	0.2	0	0.1	0.4
钽	100	0.2	0	0.1	0.4
钼	100	0.2	0	0.1	0.4
镍	500	1	0	0.5	2
钒	100	0.2	0	0.1	0.4
铜	1000	2	0	1	4

备注: 1. PDE为每日允许暴露剂量 ( $\mu\text{g/day}$ ); 2. 根据 10 g/day 的剂量及稀释50倍计算得到元素限值(J)

2.3 部分元素标准曲线如下:

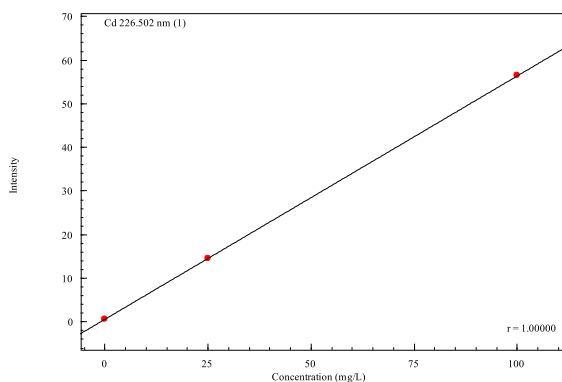


图 1 Cd 元素的标准曲线

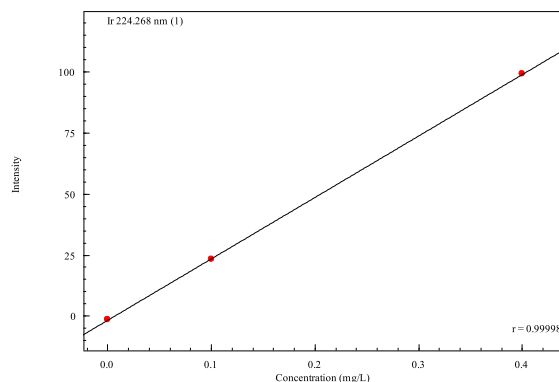


图 2 Ir 元素的标准曲线

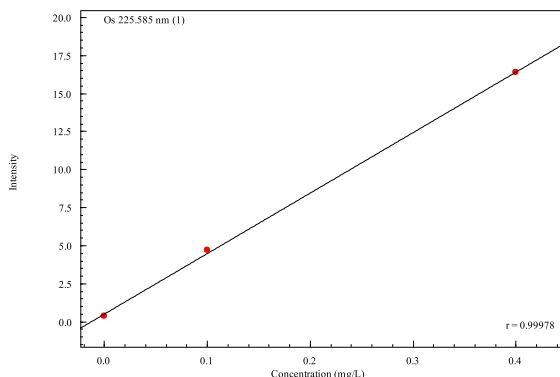


图 3 Os 元素的标准曲线

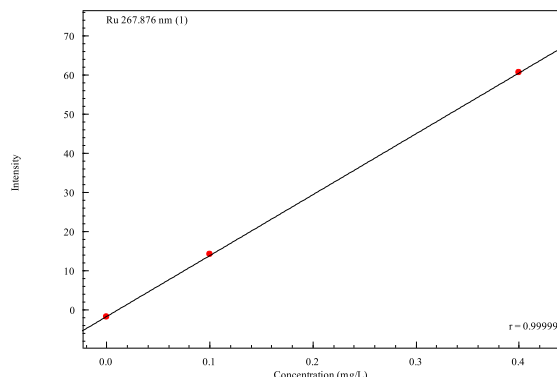


图 4 Ru 元素的标准曲线

## 2.4 部分元素谱线轮廓图

Cd 226.502 Best  
条件1

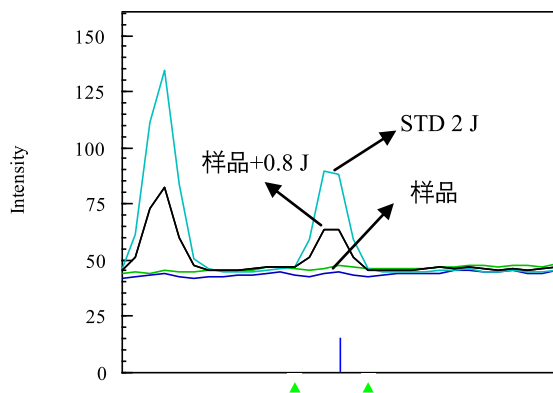


图 5 Cd 元素的谱线轮廓图

Ir 224.268 Best  
条件1

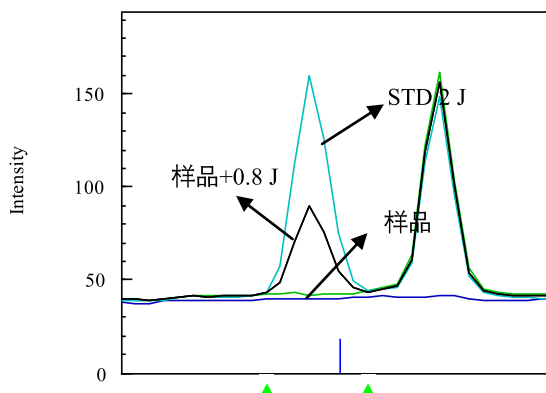


图 6 Ir 元素的谱线轮廓图

Pd 340.458 Best  
条件1

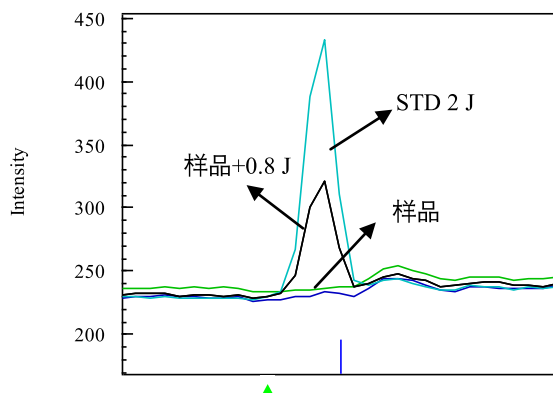


图 7 Pd 元素的谱线轮廓图

V 292.402 Best  
条件1

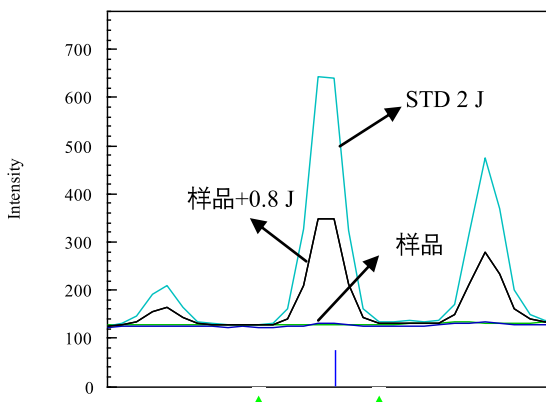


图 8 V 元素的谱线轮廓图

## 2.5 方法检出限、样品分析及加标回收率

按照实验方法，对空白溶液重复测定 10 次，取 3 倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限；根据样品稀释倍数，求得该方法的检出限；

测定样品中的无机杂质元素含量，每个样品重复测定 3 次；

根据 USP<233> 的指导原则，向样品中加入 0.8 J 限量的标准溶液，求出加标回收率，以考察方法的准确性。

表 2 样品分析结果、方法检出限及加标回收率

元素	分析波长 (nm)	分析结果 ( $\mu\text{g/L}$ )	0.8 J的加标回收率 (%)	RSD(n=3) (%)	方法检出限 ( $\mu\text{g/g}$ )	最大剂量为10 g/day 的注射药含量限值( $\mu\text{g/g}$ )
镉	226.502	ND	93.8	1.08	0.06	2.5
铍	224.268	ND	101	0.86	0.12	10
钷	225.585	ND	106	4.35	1.4	10
铂	203.646	ND	93.8	4.74	1.3	10
钡	340.458	ND	103	0.73	0.15	10
铈	339.682	ND	98.8	4.45	0.69	10
钕	267.876	0.045	98.1	0.88	0.20	10
钼	202.030	ND	102	0.56	0.19	10
镍	221.647	ND	97.3	0.53	0.33	50
钒	292.402	ND	100	0.89	0.04	10
铜	224.700	ND	96.3	0.49	0.16	100

N.D: 未检出。

结果显示, 岛津 ICPE-9000 原子发射光谱仪测定注射剂中的无机杂质元素含量, 各元素的方法检出限低于原料药含量限值, 可以满足美国药典 USP<232> 对对原料药的无机杂质的限量要求。

0.8 倍的限量值的加标回收率在 93.8~106 % 之间, 满足 USP<233> 对样品加标回收率需要 70 %~150 % 的要求。

## 2.6 方法精密度实验

为了验证本方法的重复性, 取 6 份同样的样品, 分别向样品中加入各元素的 1 倍限量值 (即 1 J), 求出 6 份样品加标回收率的 RSD 值, 确定方法的精密度, 其结果见表 3。

表 3 样品加标回收率和精密度

元 素	1#样品 (%Rec)	2#样品 (%Rec)	3#样品 (%Rec)	4#样品 (%Rec)	5#样品 (%Rec)	6#样品 (%Rec)	RSD (%)
镉	101	100	99.6	99	100	98.6	0.84
铍	105	102	93.0	105	104	107	1.59
钷	103	98.5	106	101	93.5	96	4.46
铂	92.5	103	92.5	103	92.5	92.5	5.86
钡	106	107	108	108	108	108	0.76
铈	104	104	110	110	104	104	3.1
钕	101	102	103	102	103	102	0.58
钼	1075	109	109	109	107	109	3.4
镍	101	101	96.9	105	101	106	1.1
钒	105	106	106	106	106	106	0.55
铜	102	102	102	101	102	101	0.37

结果显示，岛津 ICPE-9000 原子发射光谱仪测定注射剂中的无机杂质元素含量，各元素的方法检出限低于原料药含量限值，可以满足美国药典 USP<232> 对原料药的无机杂质的限量要求。

0.8 倍的限量值的加标回收率在 93.8~106 % 之间，满足 USP<233> 对样品加标回收率需要 70 %~150 % 的要求。

## ■ 结论

利用有机溶剂（DMSO）直接稀释原料药样品，采用岛津公司电感耦合等离子体发射光谱 ICPE-90004 测定原料药中无机杂质元素的含量，元素线性关系及重复性良好，定量准确：线性相关系数在 0.9996~1.0000，0.8 倍的加标回收率在 93.8 %~106 % 之间，6 次 1 倍加标回收率的 RSD 小于 6 %。该方法前处理操作简单、快速，可以满足美国药典对原料药中无机杂质元素限量值的测定要求。