

有机系统 ICP-AES 法测定原料药样品中的无机杂质元素

ICP-050

摘要：本文参考美国药典《USP232》对原料药中无机杂质元素的限量要求及《USP233》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，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 $r > 0.9999$ ，加标回收率在 86.6% ~ 104.0% 之间，RSD 小于 2.85%。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 USP232 USP233

美国药典（简称 USP）是美国政府对药品质量标准 and 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《USP232》和《USP233》这两个通则代替原来的《USP231》通则，以使将来标准更容易协调。其中《USP232》规定了药品中 16 种金属元素的限量值，其限量值 As 和 Hg 为 1.5 mg/kg，Cd 为 0.5 mg/kg，Pb 为 1.0 mg/kg；Cu 和 Mn 为 250 mg/kg，Mo、Cr、Ni 和 V 为 25 mg/kg；Pd 和 Pt 为 10 mg/kg，Os、

Rh、Ru、Ir 总量不超过 10 mg/kg。《USP233》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《USP232》的限量要求和《USP233》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 发射光谱仪的轴向观测高灵敏度模式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 1.0 g（精确至 0.1 mg）原料药样品，加入 5 mL 有机溶剂 DMSO，超声 1 min，待样品完全溶解后，加入 0.2 mL 50 mg/L 的内标 Y，用 DMSO 定容至 10 mL。同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

结果与讨论

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	矩管类型	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)
轴向	同心	标准	双筒	16	1.4	0.7	27.12	1.4

2.2 标准曲线

配制各元素的混合标准溶液，并加入 0.5 mL 50 mg/L 的内标 Y，用 DMSO 定容至 25 mL，各元素浓度见表 2。

表 2 各元素标准曲线浓度

元素	标准曲线浓度 (mg/L)				
	STD1	STD2	STD3	STD4	STD5
As、Hg	0	0.15	0.30	1.50	3.00
Pb	0	0.10	0.20	1.00	2.00
Cd	0	0.05	0.10	0.50	1.00
Cr、Cu、Mn、Mo、Ni、V、 Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru	0	0.10	0.50	2.50	5.00

各元素标准曲线见图 1~ 16 。

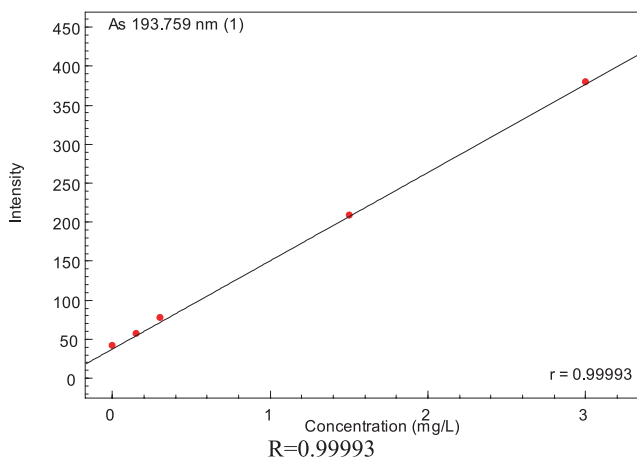


图 1 As 元素的标准曲线

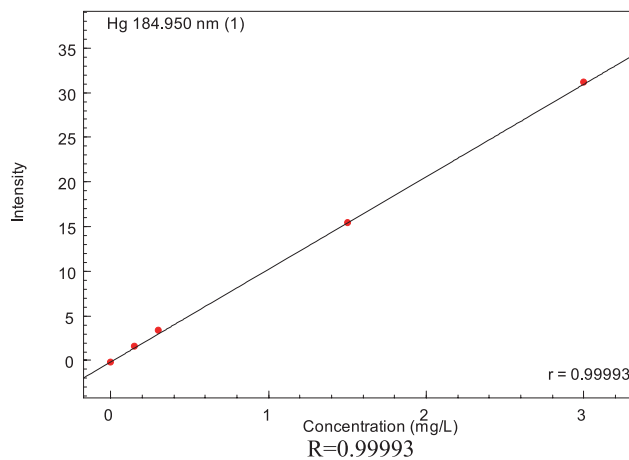


图 2 Hg 元素的标准曲线

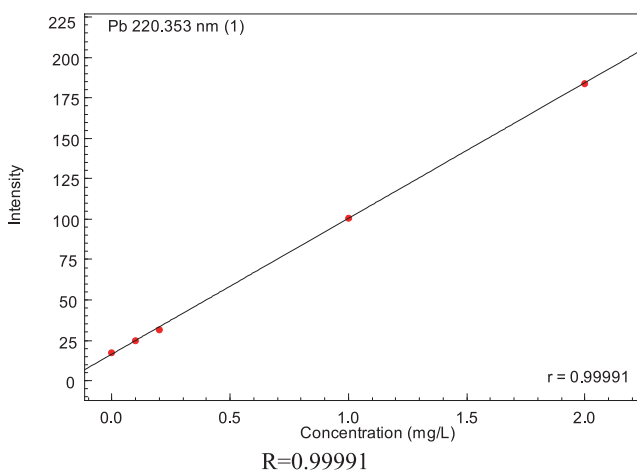


图 3 Pb 元素的标准曲线

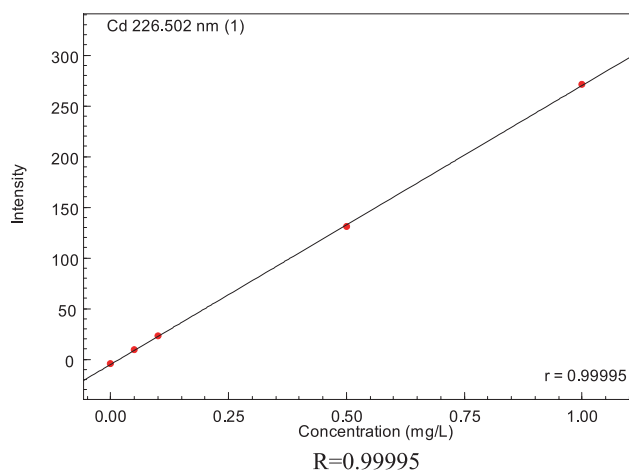


图 4 Cd 元素的标准曲线

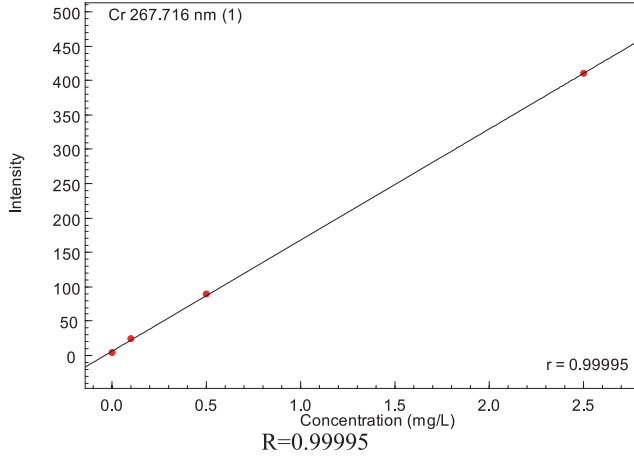


图5 Cr元素的标准曲线

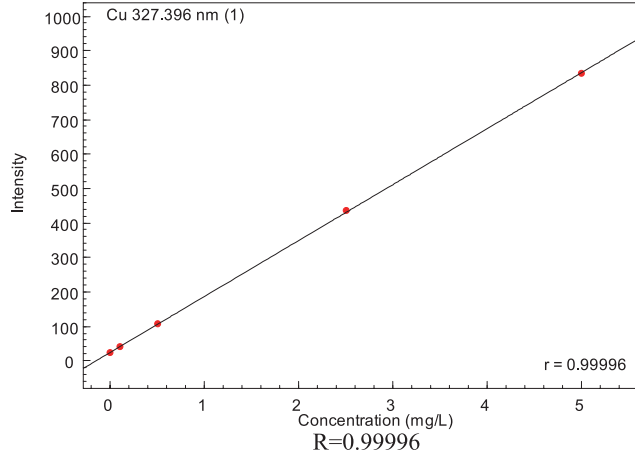


图6 Cu元素的标准曲线

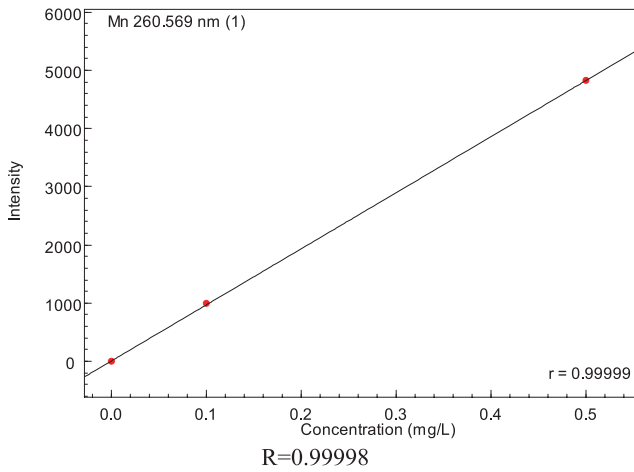


图7 Mn元素的标准曲线

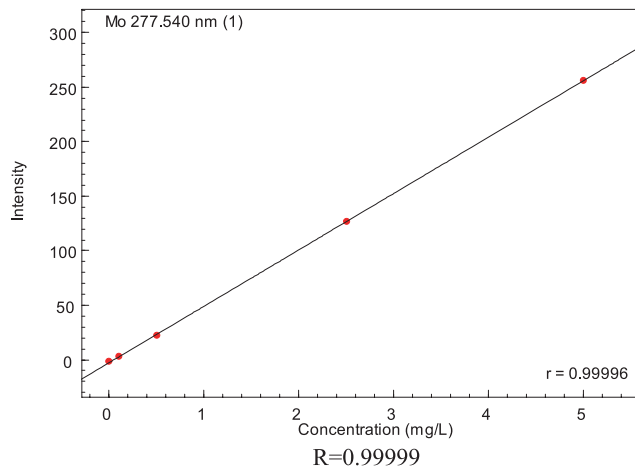


图8 Mo元素的标准曲线

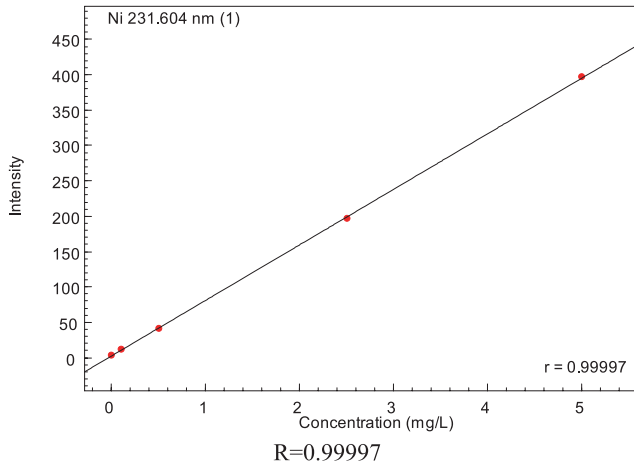


图9 Ni元素的标准曲线

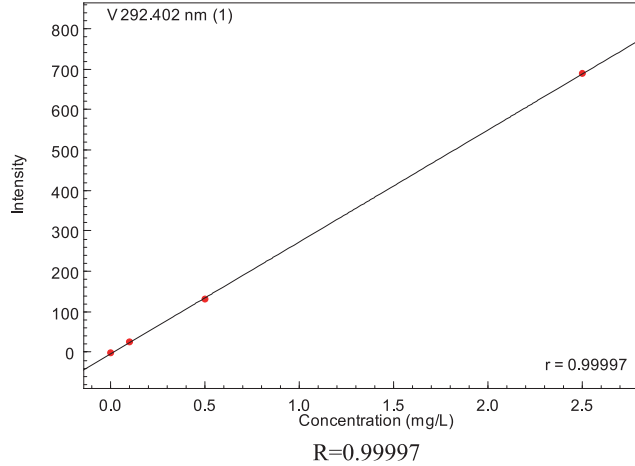


图10 V元素的标准曲线

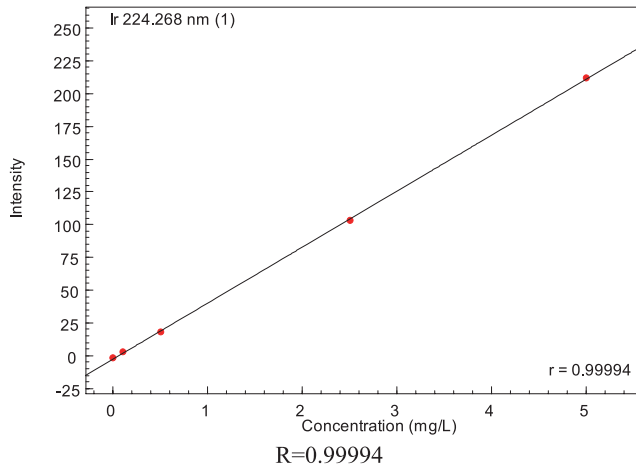


图11 Ir元素的标准曲线

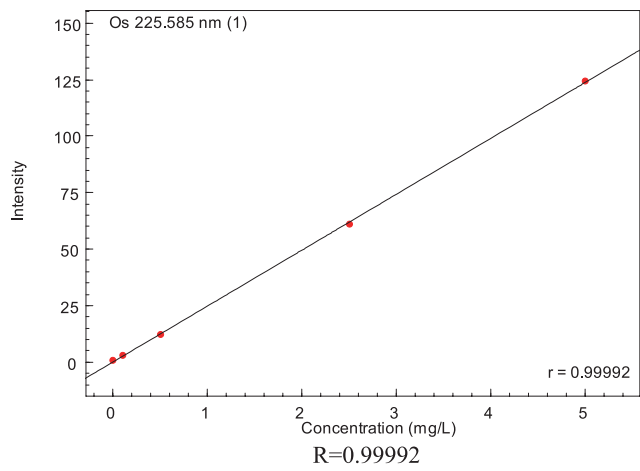


图12 Os元素的标准曲线

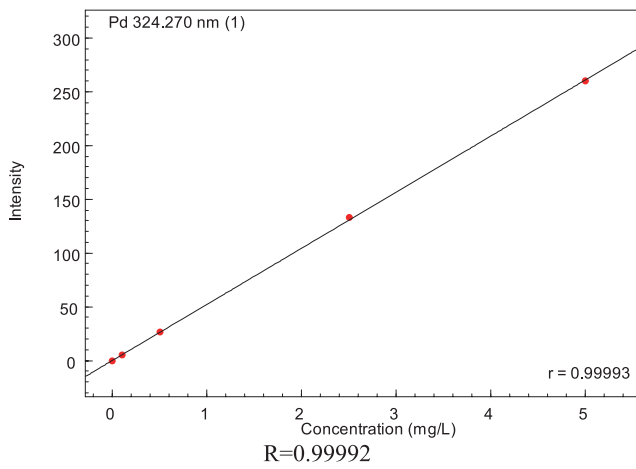


图13 Pd元素的标准曲线

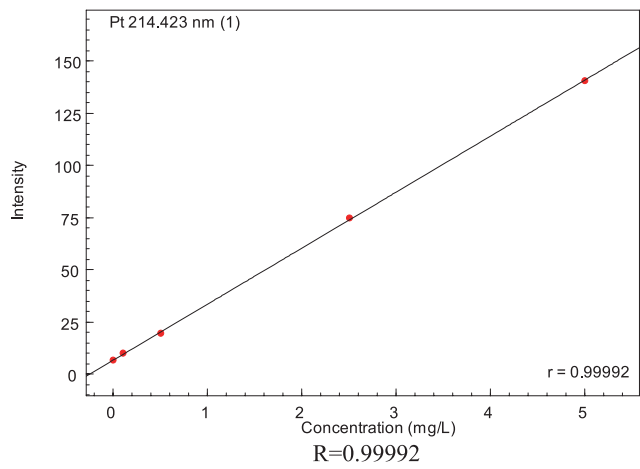


图14 Pt元素的标准曲线

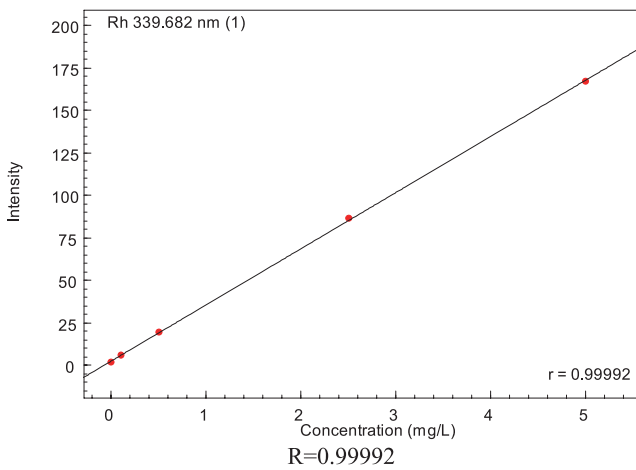


图15 Rh元素的标准曲线

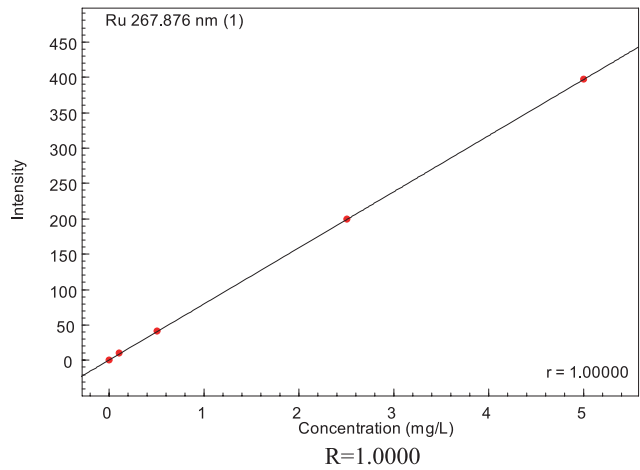


图16 Ru元素的标准曲线

由各元素的标准曲线可以看出，在 0.00 ~ 5.00 mg/L 浓度范围内，各元素标准曲线有着良好的线性关系，相关系数为 r 在 0.99991~1.0000 之间。

2.3 部分谱线轮廓图

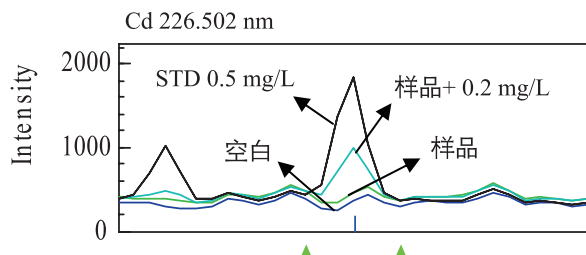


图 17 Cr 谱峰轮廓图

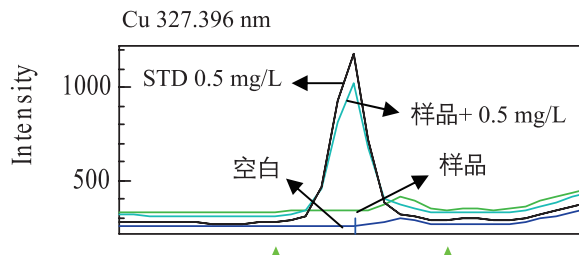


图 18 Cu 谱峰轮廓图

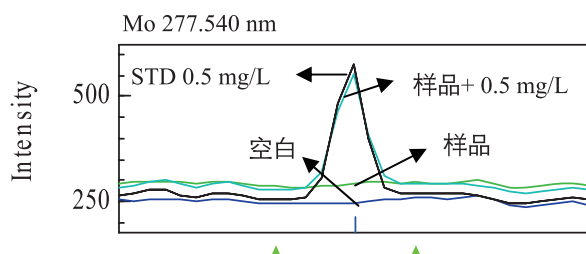


图 19 Mo 谱峰轮廓图

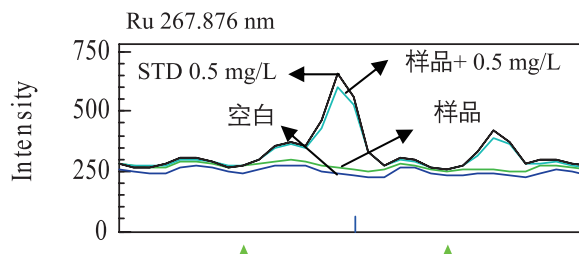


图 20 Ru 谱峰轮廓图

2.4 方法检出限

按照实验方法，对空白 DMSO 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；根据样品的称样量及定容体积，求得该方法的检出限，见表 3。

表3 各元素的检出限 (3σ)

分析元素	溶液检出限 (mg/L)	方法检出限 (mg/kg)	分析元素	溶液检出限 (mg/L)	方法检出限 (mg/kg)
As(193.759)	0.10	1.00	Ni(231.604)	0.004	0.04
Hg(184.950)	0.032	0.32	V(292.402)	0.002	0.02
Pb(220.353)	0.037	0.37	Ir(224.268)	0.004	0.04
Cd(226.502)	0.002	0.02	Os(225.585)	0.013	0.13
Cr(267.716)	0.004	0.04	Pd(324.270)	0.008	0.08
Cu(327.396)	0.005	0.05	Pt(214.423)	0.047	0.47
Mn(260.569)	0.0008	0.008	Rh(339.682)	0.016	0.16
Mo(277.540)	0.006	0.06	Ru(267.876)	0.008	0.08

结果显示，利用岛津 ICPE-9000 有机进样系统，测定原料药中的限量元素，其仪器检出限低于《USP232》规定的元素限量值。

2.5 分析结果

应用本方法测定市购原料药对羟基苯甲酸，每个样品重复测定 3 次；并做加标回收率实验，其结果见表 5。

表 4 分析结果和回收率

元素	As	Hg	Pb	Cd	Cu	Cr	Mn	Mo
测定值(mg/kg)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	0.12	N.D	N.D
加标量(mg/kg)	6.0	6.0	4.0	2.0	5.0	5.0	5.0	5.0
加标后测定值(mg/kg)	5.48	6.02	3.50	2.02	4.73	5.27	4.33	5.20
回收率(%)	91.3	100.3	87.5	102.0	94.6	102.0	86.6	104.0
RSD(%)	2.85	1.21	2.76	0.41	0.69	0.39	0.23	0.10

元素	Ni	V	Ir	Os	Pd	Pt	Rh	Ru
测定值(mg/kg)	0.26	N.D	0.15	0.50	0.18	0.12	0.17	0.14
加标量(mg/kg)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
加标后测定值(mg/kg)	5.44	5.03	5.19	5.08	4.89	49.9	5.13	5.30
回收率(%)	103.5	100.6	100.8	91.6	94.3	97.4	99.2	103.1
RSD(%)	0.35	0.25	0.16	0.46	0.43	2.73	0.76	0.36

结果表明, 原料药样品各元素加标回收率在 86.6% ~ 104.0% 之间; 相对标准偏差小于 2.85%, 即该方法的实验数据准确可靠。

■ 结论

采用岛津公司电感耦合等离子体发射光谱 ICPE-9000 有机进样系统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 0.99991~1.0000, 加标回收率在 86.6% ~ 104.0% 之间, RSD 小于 2.85%。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。