

doi:10.3969/j.issn.2095-1035.2016.01.002

# 微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定 化学原料药中痕量钯含量

李莉 赵桂莉

(青海出入境检验检疫局 综合技术中心, 西宁 810000)

**摘要** 建立了微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定酒石酸氢可酮原料药中痕量元素钯含量的方法。样品经过微波消解,在优化 ICP-MS 仪器工作参数后,对样品中的钯含量进行测定。结果表明,方法检出限为 0.002 9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,加标回收率在 94.90%~103.4%,相对标准偏差小于 3%。方法实现了对化学原料药中痕量钯的快速、简便、准确的检测。方法有望用于其它类似化学原料药中多种痕量元素的同时检测。

**关键词** 微波消解;ICP-MS;化学原料药;钯

中图分类号:O657.63;TH843 文献标志码:A 文章编号:2095-1035(2016)01-0006-04

## Determination of Trace Palladium in Chemical Bulk Drug by ICP-MS with Microwave Digestion

LI Li, ZHAO Guili

(Comprehensive Technical Center of Qinghai Entry-Exit Inspection and  
Quarantine Bureau, Xining, Qinghai 810000, China)

**Abstract** A method for the determination of Pd in Hydrocodone Bitartrate Bulk Drug by ICP-MS was established in this work. The samples were pretreated by microwave-assisted digestion method and the contents of Pd were determined by ICP-MS under the optimized conditions. The detection limit was 0.002 9  $\mu\text{g}/\text{L}$  with 94.90%~103.4% recovery. The relative standard deviation (RSD) was less than 3%. This method is simple, rapid, sensitive and accurate for the determination of trace Pd in Hydrocodone Bitartrate Bulk Drugs, and it is also promising in simultaneously determining the contents of other heavy metals in similar Chemical Bulk Drugs.

**Keywords** microwave digestion; ICP-MS; Chemical Bulk Drug; Pd

### 0 前言

药品安全是重大的民生和公共安全问题,事关人民群众身体健康和社会和谐稳定,因此国家在 2012 年伊始第一次发布了“国家药品安全“十二五”规划”,对包括化学药、原料药、中成药在内的各种药

品提出了更高质量标准和检测需求。但是在化学药合成过程中,过渡金属的复合物或金属盐类,通常作为催化剂和原料试剂使用,在大多数原料药的合成中,都需要使用金属催化剂,而原料药中的金属残留物会被进一步带入到药物制剂中,从而造成药品中金属杂质元素的残留。杂质元素的限度检测对于药

收稿日期:2015-10-09 修回日期:2015-12-07

作者简介:李莉,女,工程师,主要从事重金属的监测与研究。E-mail:lilyqh303@hotmail.com

物安全至关重要,已经证明这些杂质元素是引起人体癌症,神经系统等疾病的诱因。这些金属杂质不但对治疗作用无益,而且具有影响人类健康的潜在危险<sup>[1]</sup>。基于药物安全性和质量控制的要求,必须对原料药中的金属催化剂或金属试剂残留量予以严格的控制。

金属钯具有选择性好、活性高等特点,它常作为一种催化剂在药物及其中间体的合成过程中得到广泛应用,但如果残留在药物中的钯含量过高,会对人体的重要脏器造成损害,如引发鼻炎、结膜炎等疾病<sup>[2]</sup>。欧洲药品管理局于 2008 年颁布了金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导文件,其中将钯列为具有显著已知的或怀疑的人体致癌性,或者具有其它显著毒性的第一类金属,并提出了残留量限度为 10  $\mu\text{g/g}$ 。

目前,各国药典收载的金属离子与重金属检查法仍以目视比色法进行半定量测定为主,这些经典方法存在专属性差、灵敏度低、操作烦琐、使用有毒试剂等缺点,也无法整体考察药物中的金属杂质,因此有必要引入更加先进、更加便捷的替代分析方法<sup>[3-5]</sup>。

电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)是 20 世纪 80 年代发展起来的新的分析测试技术,与传统方法相比,具有检出限低、动态线性范围宽、基体干扰少、精密度高、分析效率高,并且可同时测定多种元素的显著优点,在食品、土壤及生物和环境样品等各方面中得到较广泛的应用<sup>[6-8]</sup>,但在药物分析,特别是化学原料药中的应用仍相对较少<sup>[9-10]</sup>。

以酒石酸氢可酮原料药为研究对象,采用微波消解技术对样品进行前处理,运用 ICP-MS 法进行测定,建立了一套完整的痕量钯的检测方法,实现了对化学原料药中痕量钯的快速、简便、准确的检测。此方法有望用于其它类似化学药中多种痕量元素的同时检测。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

ELAN DRC-e 型电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS,美国珀金埃尔默公司,十字雾化器,镍采样锥和截取锥);MARS6 高压密闭微波化学工作站(美国 CEM 公司);DKQ-1000C 型智能控温电加热器(上海屹尧微波化学技术有限公司);METTLER TOLEDO XS205 DU 型分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

氩气(纯度不低于 99.999%);超纯水(电阻率

18.2  $\text{M}\Omega \cdot \text{cm}$ );硝酸(GR);钯标准储备溶液 GSB 04-1743-2004(1 000  $\mu\text{g/mL}$ ,国家有色金属及电子材料分析测试中心);Mg、Pb、Ce、U、Co 质谱调谐液(10  $\mu\text{g/L}$ ,PE 公司);酒石酸氢可酮原料药(批号 20110301,20120802,20130501\*\*\*制药厂)。

### 1.2 样品前处理

准确称取混匀后的酒石酸氢可酮原料药样品 1.00 g(精确至 0.000 1 g),置于洁净的聚四氟乙烯微波消解罐中,加 5 mL 浓硝酸,使样品与硝酸充分浸润。安装好消解罐,按照表 1 所示消解条件对样品进行消解。待样品消解完毕后取出,置于赶酸装置上于 100  $^{\circ}\text{C}$  下赶酸 1 h,取下冷却后,用超纯水转移定容至 10 mL 比色管中。同法做试剂空白及加标回收实验。

表 1 微波化学工作站最佳消解条件

Table 1 Optimum digestion conditions of microwave chemistry workstation

功率/W Power	控制类型 Controlling type	温度控制/ $^{\circ}\text{C}$ Temperature control	爬升时 间/min Climbing time	保持时 间/min Hold time
1 200	升温 Ramp to temperature	180	30	15

### 1.3 标准曲线溶液的配制

准确移取 10.0 mL 钯标准储备溶液于 100 mL 容量瓶中,用硝酸(2%)稀释并定容,摇匀,逐级稀释至浓度为 100  $\mu\text{g/L}$  的标准溶液。准确移取钯标准溶液各 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0 mL 分别置于 100 mL 容量瓶中,用硝酸(2%)稀释至刻度,摇匀,制成标准系列浓度分别为 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0  $\mu\text{g/mL}$  的标准工作溶液。同时用硝酸(2%)溶液做空白实验。

### 1.4 测定方法

仪器开机点火预热 20 min 后,用调谐液调整仪器灵敏度、双电荷、分辨率、氧化物等各项指标,仪器最佳测试条件见表 2,编辑测定方法、干扰方程及选择各测定元素,分别测定试剂空白、标准系列和样品溶液。根据线性回归方程分别计算出样品中所测元素的浓度。

## 2 结果与讨论

### 2.1 标准曲线的绘制

标准空白溶液及标准系列溶液在选定的最佳仪器工作条件下测定,以标准系列浓度为横坐标(X),以信号强度为纵坐标(Y),仪器自动绘制出工作曲线,

曲线相关系数大于 0.999 5,工作曲线如图 1 所示。

表 2 ICP-MS 仪最佳测定条件

Table 2 Optimum conditions for the determination Pd of ICP-MS

雾化器流量/ (L·min <sup>-1</sup> ) Atomizer flow	辅助气流量/ (L·min <sup>-1</sup> ) Assist the flow	等离子体气流量/ (L·min <sup>-1</sup> ) The plasma gas flow	透镜电压/V Tube Lens	模拟电压/V Analog voltage	脉冲电压/V Pulsed Voltage	电感耦合等离子 体射频功率/W ICP Rf power
0.95	1.20	16.00	6.00	-1 950.00	950.00	1 000

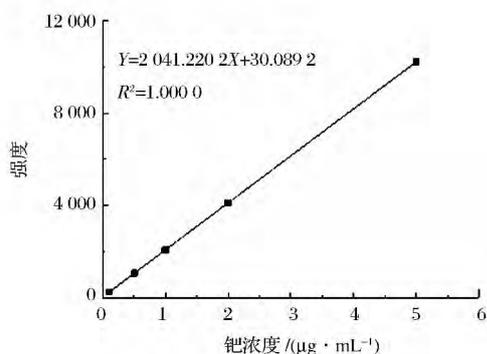


图 1 钯标准工作曲线

Figure 1 Palladium standard working curve

## 2.2 精密度实验

分别称取三批样品各 1.00 g(精确至 0.000 1 g),按照实验选用的仪器工作条件,对于三批样品中每个

样品连续进样 10 次,对残留钯的含量进行测定,测定结果见表 3。结果表明:钯的相对标准偏差 RSD 小于 3%,说明该方法具有较高的精密度,较好的重现性。

表 3 样品中钯含量的测定

Table 3 Analytical results of palladium content in the samples(n=10)

样品批号 The sample batch number	Pd 含量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	RSD/%
20110301	0.001 1	2.8
20120802	0.000 74	2.5
20130501	0.003 1	1.8

## 2.3 加标回收实验

为验证方法的准确性,对样品进行加标回收实验,加标回收率如表 4 所示。结果表明,加标回收率在 94.90%~103.4%,表明所建立的方法准确、可靠。

表 4 加标回收实验

Table 4 Recovery tests of the method

样品 Sample	未加标样品测定值 Without the sample measurements	加标量 The adding standard matter amount	加标样品测定值 Add the sample measurements	回收率/% Recovery rate
1	0.278 9	0.15	0.434	103.4
2	0.319 1	0.15	0.466	97.93
3	0.272 3	0.30	0.557	94.90
4	0.280 3	0.30	0.571	96.90
5	0.281 1	0.60	0.883	100.3
6	0.276 1	0.60	0.859	97.15

## 2.4 检出限与定量下限

方法的检出限与定量下限通过测定 11 次空白溶液浓度的标准偏差,采用基于响应值标准偏差进行计算,结果见表 5。结果表明,方法的检出限为 0.002 9 μg/mL,说明该方法具有较低的检出限。

## 2.5 方法耐用性实验

耐用性是指对相同的样品,在不同的时间,不同的仪器和不同的操作人员条件下进行分析。实验中取标准点溶液浓度为 0.4 μg/L,换不同分析人员隔日测定标准溶液浓度,以 6 次测定数值的 RSD 评价方法的耐用性,测定结果见表 6。结果表明,RSD 小于 2%,说明该方法具有很好的耐用性。

表 5 检出限与定量下限

Table 5 Detection limits and quantification

测量次数 Number of measurements	limits(n=11) / (μg·L <sup>-1</sup> )		
	空白浓度 的 SD 值 Concentration of blank SD value	检出限 Limit of detection	定量下限 Limit of quantification
1	0.000 9		
2	0.001 7		
3	0.0007		
4	0.000 9		
5	0.001 1		
6	0.000 8	0.002 9	0.009 7
7	0.002 4		
8	0.000 1		
9	0.000 1		
10	0.000 8		
11	0.001 2		

表 6 耐用性验证数据和结果  
Table 6 Analytical results of durability tests

No	1	2	3	4	5	6	平均值 Average	RSD/%
测定值/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ Measured value	0.393	0.403	0.395	0.398	0.394	0.405	0.398	1.25

### 3 结论

实验选择采用微波消解法处理样品,结合电感耦合等离子体质谱技术,建立了酒石酸氢可酮原料药中钯元素的快速测定方法。通过对样品的精密度实验、回收率实验和方法的检出限的验证后,得出该方法具有灵敏度高、检出限低、快速、线性范围宽等优点,实现了快速、高效、准确分析化学原料药中微量元素含量的目的,同时丰富了化学原料药中微量元素的检测手段。该方法检出限为  $0.0029 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,加标回收率在  $94.90\% \sim 103.4\%$ ,相对标准偏差小于  $3\%$ ,方法有望用于其它类似化学原料药中多种痕量元素的同时检测。

#### 参考文献

- [1] Rao R N, Talluri M V. An overview of recent applications of inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) in determination of inorganic impurities in drugs and pharmaceuticals [J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, 43(7):1-13.
- [2] Kielhorn J, Melber C, Keller D, et al. Palladium-A review of exposure and effects to human health [J]. *Int. J. Hyg. Environ Health*, 2002, 205(6):417-427.
- [3] 陈阳,杨永健. 化学原料药中 19 种金属杂质的检测研究 [J]. *药物分析杂志 (Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis)*, 2012, 32(4):631-635.
- [4] 曾佐涛,王双印. 新显色剂 5-APAQ 分光光度法直接测定药品中的残留钯 [J]. *中国药学杂志 (Chinese Pharmaceutical Journal)*, 1997, 32(10):611-613.
- [5] 邱丽,施意华,唐碧玉,等. 微波消解-ICP-MS 法测定药用明胶空心胶囊中微量重金属元素 [J]. *中国无机分析化学 (Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry)*, 2015, 5(1):7-10.
- [6] 冯先进,屈太原. 电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 最新应用进展 [J]. *中国无机分析化学 (Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry)*, 2011, 1(1):46-52.
- [7] 乐淑葵,段永梅. 电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 测定土壤中的重金属元素 [J]. *中国无机分析化学 (Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry)*, 2015, 5(3):16-19.
- [8] 梁书怀,蒙华毅,吴祖军,等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法同时检测大米中的 6 种重金属元素 [J]. *中国无机分析化学 (Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry)*, 2014, 4(3):10-14.
- [9] 张荣. ICP-MS 法测定沙棘果油中 13 种微量元素含量 [J]. *国际沙棘研究与开发 (The Global Sea Buckthorn Research and Development)*, 2014, 12(3):11-23.
- [10] 张荣,产竹华. ICP-MS 法测定沙棘维生素 P 粉中 13 种微量元素含量 [J]. *国际沙棘研究与开发 (The Global Sea Buckthorn Research and Development)*, 2012, 10(2):18-21.