电感耦合等离子体原子发射光谱法测定碘帕醇中钯的残留量

张 叶，宋冬梅，陈 阳，乐 健*

（上海市食品药品检验研究院，国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室，上海 201203）

摘要：建立了电感耦合等离子体原子发射光谱（ICP-AES）法测定碘帕醇（**1**）中钯的残留量。**1** 经稀盐酸溶解后，采用ICP-AES法，以钪为内标，按内标法测定钯的残留量。结果显示，钯元素在0.04～0.4 μg/ml内线性关系良好，检测限和定量限分别为0.014、0.048 μg/g，平均加样回收率（*n*=9）为92.7%，RSD为1.8%。样品测定结果显示，5批 **1** 中钯的残留量均低于检测限。所建立的方法简便、灵敏、准确，可用于 **1** 中钯残留量的测定。

关键词：电感耦合等离子体原子发射光谱；碘帕醇；钯；残留量

中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)05-0713-03

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.017

Determination of Palladium Residue in Iopamidol by Inductively Coupled Plasma-atomic Emission Spectroscopy

ZHANG Ye, SONG Dongmei, CHEN Yang, LE Jian*

(*NMPA Key Lab. for Quality Analysis of Chemical Drug Preparations, Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: An inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy (ICP-AES) method was established to determine the residue of palladium in iopamidol (**1**). Compound **1** was dissolved in diluted hydrochloric acid, and the ICP-AES method was used to determine the residual amount of palladium with scandium as the internal standard. The results showed that it was linear for palladium in the range of 0.04 – 0.4 μg/ml, and the detection and quantification limits were 0.014 and 0.048 μg/g, respectively. The average recovery (*n*=9) was 92.7%, with the RSD of 1.8%. The sample determination results showed that the residual amounts of palladium in five batches of **1** were all lower than the detection limit. The established method is simple, sensitive and accurate, which can be used for the determination of residual palladium in **1**.

Key Words: inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy; iopamidol; palladium; residue

碘帕醇（iopamidol，**1**）是一种非离子型水溶性碘造影剂，具有含碘量高、渗透压低、耐受性好、性能稳定等优点，临床上广泛用于脊髓神经根造影、血管造影和泌尿系统造影等[1—2]。根据已上市 **1** 的2家生产企业的处方和生产工艺资料，在 **1** 的合成工艺中均使用了钯炭催化剂，钯属于欧洲药品管理局金属催化剂风险级别分类管理第一类中的1A亚组，在人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）Q3D元素杂质指导原则中分类为2B级，注射制剂中钯限度为每日10 μg，残留的过量金属钯会损害身体健康，存在安全隐患[3—4]，因此对钯残留量的控制是 **1** 质量控制中重要的一环。

目前，关于药品或原料药中钯残留的测定方法主要有火焰原子吸收法、石墨炉原子吸收法、电感耦合等离子体原子发射光谱（ICP-AES）法和电感耦合等离子体质谱法等[5—12]。其中，ICP-AES法具有检测限低、选择性好、动态线性范围宽、可多元

收稿日期：2021-11-10

作者简介：张 叶(1982—)，女，硕士，从事药品质量分析研究。

通信作者：乐 健(1972—)，男，主任药师，从事药品质量控制研究与开发。

E-mail：fdale@163.com

素同时测定等优点。此外，由于碘造影剂的黏稠性通常较高，可能会影响雾化电离效率，而采用 ICP-AES 法测定时可通过内标元素的使用，较好地改善基质对测定的影响，减少干扰。

本研究以 **1** 为研究对象，经稀酸溶液溶解后，以钪为内标，采用 ICP-AES 法测定钯的含量，以期为含碘造影剂中钯残留的测定研究提供参考。

1　仪器与试药

iCAP6300 型 ICP-AES 仪（美国 Thermo 公司）；XSE 205 Dual Range 型电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1［企业 A（国内），批号 C026-1806007、C026-1806008；企业 B（进口），批号 170790、180117、180125］；钯标准溶液（1 000 μg/ml，批号 195006）和钪标准溶液（1 000 μg/ml，批号 16B034）均购于国家有色金属及电子材料分析测试中心；盐酸为优级纯，水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　ICP-AES 工作条件

射频功率 1.25 kW；雾化气流量 0.60 L/min；辅助气流量 0.5 L/min；蠕动泵转速 50 r/min；观测模式 轴向观测模式；钯和钪的发射谱线分别为 340.46、424.68 nm。

2.2　溶液配制

内标溶液：精密量取钪标准溶液 1 ml，置 100 ml 量瓶中，用 2% 盐酸定容，摇匀，精密量取上述溶液 1 ml，置 100 ml 量瓶中，用 2% 盐酸定容，摇匀，即得内标溶液。

空白溶液：精密量取内标溶液 2.5 ml，置 25 ml 量瓶中，用 2% 盐酸定容，摇匀，作为空白溶液。

对照品贮备液：精密量取钯标准溶液适量，用 2% 盐酸制成含钯 5 μg/ml 的对照品贮备液。

系列对照品溶液：精密量取对照品贮备液 0.2、0.5、1、1.5、2 ml，分别置 25 ml 量瓶中，再分别精密加入内标溶液 2.5 ml，用 2% 盐酸定容，摇匀，作为系列对照品溶液。

供试品溶液：精密称取 **1** 5.0 g，置 25 ml 量瓶中，加入 2% 盐酸适量使溶解，再精密加入内标溶液 2.5 ml，用 2% 盐酸定容，摇匀，作为供试品溶液。

2.3　测定方法

分别取“**2.2**”项下空白溶液、对照品溶液与供试品溶液，按“**2.1**”项下 ICP-AES 工作条件，在 340.46 和 424.68 nm 波长处，分别测定钯与钪的发射强度，按内标法计算钯的残留量。

2.4　线性试验

取“**2.2**”项下系列对照品溶液，按“**2.1**”项下 ICP-AES 工作条件测定谱线发射强度。以钯的质量浓度 c 为横坐标、钯与钪的发射强度比 I 为纵坐标，进行线性拟合，绘制标准曲线。结果显示标准曲线方程为 I=0.295 8c+0.001 0，r=0.999 9，说明钯在 0.04 ～ 0.4 μg/ml 内线性关系良好。

2.5　精密度试验

取“**2.2**”项下质量浓度为 100 ng/ml 的对照品溶液，按“**2.1**”项下 ICP-AES 工作条件连续测定 6 次，按测得浓度计算进样精密度。结果显示，测得钯浓度的 RSD（n=6）为 1.2%。

2.6　检测限和定量限

取“**2.2**”项下空白溶液，按“**2.1**”项下 ICP-AES 工作条件连续测定 20 次，由测定结果标准偏差的 3 倍计算钯的最低检测浓度，以标准偏差的 10 倍计算最低定量浓度，得到本法的检测限和定量限分别为 0.014、0.048 μg/g。

2.7　回收率试验

精密称取 **1**（企业 A，批号 C026-1806007）5.0 g，共 9 份，各置 25 ml 量瓶中；分成 3 组，每组各 3 份，分别精密加入“**2.2**”项下对照品贮备液 0.5、1.25、2.5 ml，再分别精密加入“**2.2**”项下内标溶液 2.5 ml，用 2% 盐酸定容，摇匀，作为低、中、高浓度回收率试验溶液，按“**2.1**”项下 ICP-AES 工作条件测定并计算。结果显示，平均加样回收率（n=9）为 92.7%，RSD 为 1.8%。

另取 **1**（企业 B，批号 170790）同法操作，制备低、中、高浓度的回收率试验溶液，测得平均加样回收率（n=9）为 98.9%，RSD 为 2.7%。

2.8　样品测定

取 2 家生产企业的 5 批次样品，按“**2.2**”项下供试品溶液配制方法制备相应的供试品溶液，按

“**2.1**”项下 ICP-AES 工作条件进样测定。结果显示，5 批样品中测得钯的残留量均小于检测限。

3 讨论

试验初期采用外标法进行加样回收率试验时，发现回收率结果仅为 70%～75%，推测是供试品溶液中 **1** 的含量较高，溶液较黏稠，与对照品溶液的雾化效率不同，存在基质干扰，导致结果偏低。考虑到一般情况下可通过基质匹配、改变前处理方式、使用内标等方法消除元素测定时的基质干扰，本研究比较了改变前处理（水浴加热的湿法消解、炽灼灰化的干法消解）和使用内标的方式对 **1** 加样回收率结果的影响。结果见表 1，湿法消解后测得的加样回收率结果略高于直接溶解法，但仍低于 80%，消解效率较低，基质干扰无法消除；干法消解后测得的加样回收率结果则远低于直接溶解法，且平行性差，说明消解过程中钯元素有不同程度损失，推测是因为灰化过程中部分钯元素会转化为氧化钯，而氧化钯不易被酸溶解，导致溶液中的钯元素含量偏低，另外还有部分钯微粒可能被燃烧的烟气夹带而损失；样品采用稀酸溶解后，以钪为内标，按内标法进行测定，得到的加样回收率结果明显优于前 3 种处理方式，回收率结果在 90%～108%，且基本消除了基质的干扰。

表 1 消除基质干扰的试验（*n*=9）

Tab.1 Tests for Elimination of Matrix Interference (*n*=9)

前处理方式	外/内标法	加样回收率/%	RSD/%
直接溶解	外标法	70～75	5.8
湿法消解	外标法	75～79	4.1
干法消解	外标法	24～48	21.1
直接溶解	内标法	90～108	4.8

本试验选择钪为内标元素，通过在钯对照品溶液中添加不同浓度的钪内标溶液，考察了钪与钯共存时对钯发射强度的影响。结果表明，钪元素对钯的发射强度基本无影响。

本研究建立了以钪为内标的 ICP-AES 法测定 **1** 中的钯残留量，并进行了方法学验证，结果显示方法简便、快捷、准确度高，可为此类碘造影剂中元素含量的测定提供一定参考。

参考文献：

[1] GERTZ E W, WISNESKI J A, CHIU D, *et al*. Clinical superiority of a new nonionic contrast agent (iopamidol) for cardiac angiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **5**(2): 250-258.

[2] LEONID L, ANDREI M, ISRAELA B. Nano-particles with contrast agents for diagnostic delivery system for X-ray and CT: WO, 2007129311 [P]. 2007-11-15.

[3] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents [M]. London: Commottee for Medicinal Products for Human Use, 2008.

[4] 付 玉, 何文丹, 陈 东. 银钯合金细胞毒性的研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2013, **29**(1): 25-27.

[5] YANAGA Y, AWAI K, NAKAYAMA Y, *et al*. Optimal dose and injection duration (injection rate) of contrast material for depiction of hypervascular hepatocellular carcinomas by multidetector CT [J]. *Radiat Med*, 2007, **25**(6): 278-288.

[6] 宋晓娜. 火焰原子吸收法测定盐酸决奈达隆中钯的残留量[J]. 食品与药品, 2015, **17**(3): 204-205.

[7] 王 超, 张 平, 王 刚. 石墨炉原子吸收光谱法测定阿伐斯汀中残留钯元素[J]. 安徽医药, 2009, **13**(8): 890-892.

[8] 郭旭光, 郑子栋, 郭 毅. 阿加曲班原料药中催化剂钯残留监测方法建立[J]. 中国药事, 2014, **28**(9): 1018-1020.

[9] 袁利月, 杨荷友, 许玉丽, 等. 石墨炉原子吸收光谱法测定泛昔洛韦中痕量钯[J]. 中国医药工业杂志, 2006, **37**(8): 555-556.

[10] 张春华, 陈 亮, 吴慧勤, 等. 微波消解-ICP-MS测定美罗培南中铑和钯残留[J]. 广州化工, 2014, **42**(9): 123-124.

[11] 李 莉, 赵佳莉. 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元素[J]. 中国无机分析化学, 2016, **6**(1): 6-9.

[12] 陈 阳, 金 薇, 杨永健. 电感耦合等离子体发射光谱法测定盐酸奈必洛尔原料药中催化剂钯的残留量[J]. 药物分析杂志, 2012, **32**(12): 2226-2228.