

电感耦合等离子体发射光谱法测定有机药物中氯、溴、碘

梁敏思, 刘洪涛*

(中山大学分析测试中心, 广东广州 510275)

摘要: 本研究采用一种简便且高效的样品前处理方法, 结合电感耦合等离子体发射光谱法 (ICP-OES) 对有机药物中的氯 (Cl)、溴 (Br) 和碘 (I) 元素进行定量分析。该方法选用 5% 曲拉通作为分散剂, 0.1% 甲醇作为溶剂, 实现了样品的快速分散和溶解, 从而避免了传统复杂的消解前处理步骤。通过优化实验参数, 本方法成功实现了对 Cl、Br、I 元素的准确检测, 其方法检测限 (MDL) 分别为 2.10%、1.09%、0.679%, 相对标准差 (RSD, n=6) 均小于 2.3%, 显示出良好的线性关系、重现性和检出限。这种分析方法不仅提高了分析效率, 而且降低了样品处理过程中的潜在污染风险, 为有机药物中痕量元素的快速、准确检测提供了一种有效的技术手段。

关键词: 电感耦合等离子体发射光谱法 (ICP-OES); 有机药物; 氯 (Cl); 溴 (Br); 碘 (I)

Determination of Chlorine, Bromine, and Iodine in Organic Pharmaceuticals by Inductively Coupled Plasma -optical Emission Spectroscopy

LIANG Minsi, LIU Hongtao*

(Instrumental Analysis and Research Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: This study employs a straightforward and efficient sample preparation method coupled with Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES) for the quantitative analysis of chlorine (Cl), bromine (Br), and iodine (I) in organic pharmaceuticals. 5% triton X-100 is utilized as a dispersant, and 0.1% methanol serves as the solvent, enabling rapid dispersion and dissolution of the sample and thus circumventing the traditional complex digestion procedures. By optimizing experimental parameters, this method successfully achieves accurate detection of Cl, Br, and I with method detection limits (MDL) of 2.10%, 1.09%, and 0.679%, respectively. The relative standard deviation (RSD, n=6) is less than 2.3%, indicating good linearity, reproducibility,

and detection limits. This analytical approach not only enhances analytical efficiency but also reduces the potential risk of contamination during sample processing, providing an effective technical means for the rapid and accurate detection of trace elements in organic pharmaceuticals.

Keywords: Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry (ICP-OES); organic pharmaceuticals; chlorine (Cl) ; bromine (Br) ; iodine (I)

在有机药物的研发和设计中，卤素原子扮演着至关重要的角色。它们不仅赋予药物分子疏水性，增强其穿透生物膜的能力，还通过立体效应精细调控分子的三维结构^[1-3]。除了氟 (F)，氯 (Cl)、溴 (Br)、碘 (I) 等卤素在有机药物中的应用同样广泛，它们的存在对于实现药物的治疗效果至关重要^[4]。如氯磺丙脲、氯霉素、丙酸倍氯米松等含氯药物，苯溴马隆、盐酸氨溴索、溴丙胺太林等含溴药物，以及碘苷、盐酸胺碘酮、碘他拉酸等含碘药物，都是临床常用的药物，它们的化学结构如图 1 所示。

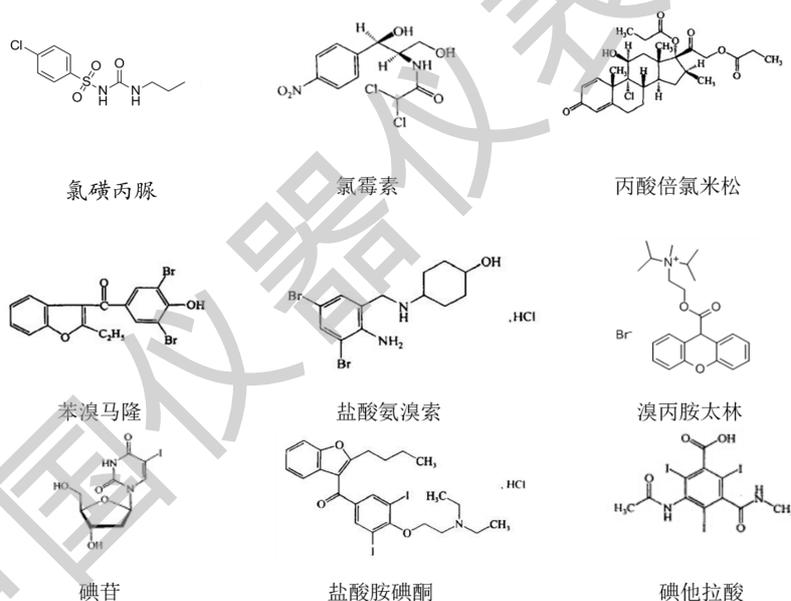


图 1 常见含 Cl、Br、I 的有机药物结构

然而，有机药物的安全性和功效是药物研发中的两大核心问题。药物的安全性可以通过药理学和毒理学特性来评估，同时也受到药物纯度和杂质含量的影响。药物中活性成分的含量直接关系到其治疗效果^[5]。例如，在有机药物的合成过程中，过量的碘可能会引发甲状腺疾病等健康问题。

随着有机合成技术的不断进步，含 Cl、Br、I 元素的有机药物的开发和应用日益增多。这些药物的纯度测定通常通过测定其中所含卤素的量，并结合药物成分含量来计算。因此，对有机药物中的 Cl、Br、I 元素进行定性和定量研究，对于控制合成药物的质量具有重大意

义。

传统的检测方法中，多以燃烧、吸收液吸收等方式将有机物中的 Cl、Br、I 转换为无机离子后，采用离子色谱法、分光光度法、电位滴定法、原子光谱法、气相色谱法质谱联用、液相色谱质谱联用等方法进行检测^[6-15]。有的采用强酸消解样品的前处理方法，这些方法涉及复杂样品前处理过程，或存在处理过程中生成待测元素挥发性氢化物风险，影响检测通量及检测结果准确度。

本研究创新性地采用了非离子表面活性剂曲拉通 X-100^[16-18]和甲醇对有机药物进行分散和溶解，避免了复杂的消解处理样品，直接进行电感耦合等离子体发射光谱法 (ICP-OES) 检测。这种方法不仅简化了样品前处理步骤，还提高了检测的通量和准确性。选取了氯磺丙脲、苯溴马隆、碘苷三种药物，对其中的非游离 Cl、Br、I 元素进行了条件优化和含量分析。该方法显示出良好的线性、重现性，检出限低，操作简便、快速、精密、准确，完全能够满足常见临床使用的含 Cl、Br、I 有机药物的分析需求，为有机药物中卤素元素的测定提供了一种准确可靠的新方法。

1 实验部分

1.1 仪器、试剂与材料

电感耦合等离子体发射光谱仪(美国 PerkinElmer Avio 200); 百万分之一天平(瑞士 Mettler Toledo); 可调移液枪(日本 Nichipet EX Plus): 量程 10-100 μL , 100-1000 μL , 1000-5000 μL 。

氩气(Ar): 纯度不低于 99.99%; 超纯水(经 MilliQ 纯水机纯化): 电阻率大于 18.0 $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$; 浓硝酸($\rho=1.42\text{ g/mL}$): 优级纯并经过亚沸蒸馏纯化; 甲醇(色谱纯, 北京百灵威科技有限公司); 曲拉通 X-100 (Triton X-100, 阿法埃莎化学有限公司)

Cl、Br、I 元素标准溶液 1000 $\mu\text{g/mL}$ (美国 Inorganic Ventures); 氯磺丙脲(Dr.Ehrenstorfer, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, 纯度为 99.76%, $U_{\text{rel}}=1.0\%$); 苯溴马隆(中国食品药品检定研究院, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_3$, 纯度为 99.26%); 碘苷(Dr.Ehrenstorfer, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_5$, 纯度为 98.7%, $U_{\text{rel}}=1.0\%$)。

1.2 溶液配制

标准曲线的配制: 工作曲线范围根据样品溶液中 Cl、Br、I 元素的含量大致范围确定, 样品中的 Cl、Br、I 元素含量应在标准工作曲线范围内。

Cl 标准曲线: 准确移取 Cl 元素标准储备液, 使用含 5% 甲醇与 0.1% 曲拉通混合水溶液定容配成浓度为 0 mg/L 、40 mg/L 、100 mg/L 、150 mg/L 、200 mg/L 、250 mg/L 的系列标准

溶液。

Br 标准曲线：准确移取 Br 元素标准储备液，使用含 5%甲醇与 0.1%曲拉通混合水溶液定容配成浓度为 0 mg/L、10 mg/L、20 mg/L、50 mg/L、100 mg/L、200 mg/L 的系列标准溶液。

I 标准曲线：准确移取 I 元素标准储备液，使用含 5%甲醇与 0.1%曲拉通混合水溶液定容配成浓度为 0 mg/L、0.5 mg/L、1 mg/L、2 mg/L、5 mg/L、10 mg/L、20 mg/L 的系列标准溶液。

1.3 样品制备

称样前根据有机药物性质对样品进行干燥处理。样品称样量根据不同有机化合物中 Cl、Br、I 的含量、溶解性及稀释倍数来确定，应保证进样溶液中 Cl、Br、I 元素含量大于方法定量限。采用含 5%甲醇与 0.1%曲拉通混合水溶液定容，同时制备相应的试剂空白溶液（相同试剂、相同体积、相同处理步骤）。

氯磺丙脲样品：称取 4 mg 氯磺丙脲，使用 0.1%曲拉通与 5%甲醇溶液分散溶解并定容至 10 mL，同时制备相应的试剂空白；**苯溴马隆样品：**称取 16 mg 苯溴马隆，使用 0.1%曲拉通与 5%甲醇溶液分散溶解定容至 50 mL，同时制备相应的试剂空白；**碘苷样品：**称取 12 mg 碘苷，使用 0.1%曲拉通与 5%甲醇溶液分散溶解定容至 500 mL，同时制备相应的试剂空白。

1.4 仪器及测试条件

冷却气气流速：12 L/min；辅助气流速：0.3 L/min；载气流速：0.4 L/min；RF 功率：1500 W；中心管内径：1 mm；蠕动泵转速：1.0 mL/min。各元素的谱线选择：氯 858.597 nm、溴 863.866 nm、碘 182.976 nm。

2 结果与讨论

2.1 仪器条件的优化

根据分析需要优化等离子各项参数（RF 功率、载气流速、冷却气气流速、辅助气流速、溶液提升量等）。

1) RF 功率的选择

在优化射频（RF）功率时，我们发现选择仪器的最大 RF 功率 1500 W 能够获得最佳的分析结果。这一发现基于卤素元素难以电离的特性，其电离度直接关联到分析的灵敏度。因此，使用较高的 RF 功率有助于提高卤素元素的电离程度，从而增强分析的灵敏度。增大功

率还能在分析有机样品或含有机溶剂的样品时，更容易分解有机物，更能维持等离子体的稳定性。

2) 氩气流速选择

在 ICP-OES 分析中，氩气流速的优化对于确保分析的稳定性和灵敏度至关重要。本研究专注于确定在使用 0.1% 曲拉通与 5% 甲醇溶液分散溶解有机药物时，最佳的载气、冷却气和辅助气流速。通过实验，我们特别考察了含 I 有机药物在不同载气流速下的信号强度，以期找到最佳的操作条件。

实验中，我们固定了 RF 功率等其他参数，系统地探讨了载气流速在 0.3 至 0.5 L/min 范围内对目标元素信号强度的影响。如图 2 所示，当载气流速设定为 0.4 L/min 时，I 元素的信号强度达到最大。这一现象可以归因于载气在雾化器处与分析溶液共同形成气溶胶，随后这些气溶胶通过雾室和炬管进入等离子体。随着载气流速的增加，单位时间内被带入等离子体的气溶胶量增多，从而增强了分析元素的信号强度。相反，当载气流速减小时，信号强度也随之减弱。然而，当载气流速过高时，气溶胶在等离子体内的停留时间过短，无法充分激发，导致分析元素的信号强度在达到峰值后下降^[9]。因此，我们得出结论，最佳的载气流速为 0.4 L/min，这一流速既能保证气溶胶的有效传输，又能保证其在等离子体内的充分激发，从而获得最佳的分析信号。

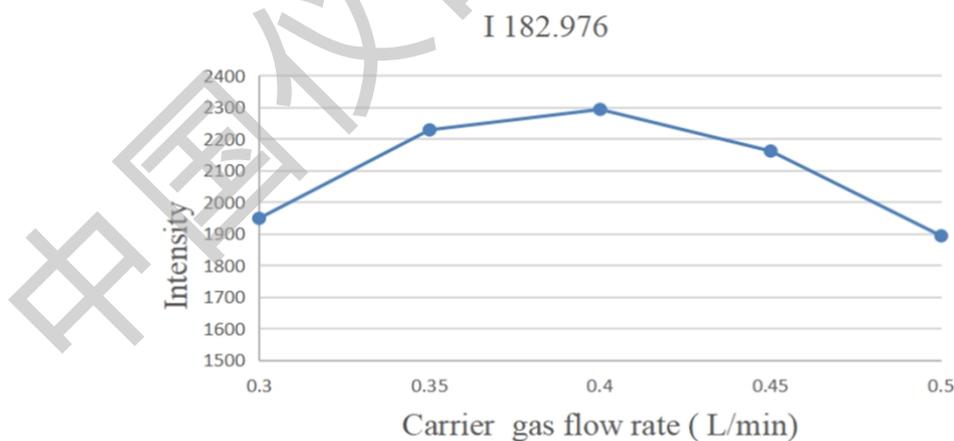


图 2 有机药物中 I 元素的强度随载气流速的变化关系

图 3 展示了冷却气和辅助气流速对目标元素信号强度的影响。实验结果表明，两种气体流速与碘元素信号强度之间的关系呈现出相似的趋势：气体流速越低，碘元素的信号强度越高。然而，冷却气流速的设定需要在提高信号强度与确保实验安全性和稳定性之间找到平衡点。如果冷却气流速过低，可能会导致炬管损坏，并影响等离子体的稳定性以及对有机物的

分解效率。在实验中，当冷却气流速设置为 11 L/min 时，观察到等离子体焰炬周围出现少量黄色，这可能是由于有机物分解不完全所致。因此，在综合考虑了这些因素后，我们选择了 12 L/min 的冷却气流速作为最佳实验条件。

对于辅助气而言，其流速对有机溶剂等离子光源的影响主要体现在对等离子体参数的调控上。辅助气流速的增加会导致等离子体激发温度的降低^[20]。在参考了仪器的推荐设定值后，我们选择了 0.3 L/min 的辅助气流速作为实验条件。这一选择旨在确保等离子体的激发效率，同时避免因流速过高而对激发温度造成不利影响。

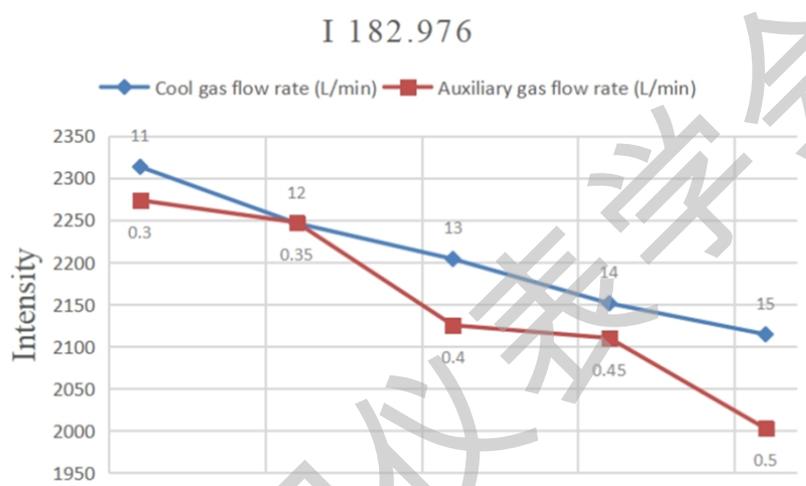


图 3 有机药物中 I 元素的强度随冷却气/辅助气流速的变化关系

3) 溶液提升量选择

同样选取含 I 的有机药物进行实验条件探讨，分别选择仪器常用的 0.5、1.0、1.5、1.8 mL/min 的溶液提升量，图 4 结果表面现 1.0 mL/min 的速度信号最好。不同有机溶剂对等离子体的稳定性影响不同，有机物含量越高，需要升量速度越小，因为通过减少进样量可以防止等离子体出现不稳定或熄灭的情况。本实验方法通过优化 RF 功率等参数后，按 1.0 mL/min 的提升速度进样 1 h，炬管口不产生碳沉积，且保证等离子体的稳定性，故选择 1.0 mL/min 的溶液提升量作为实验条件。

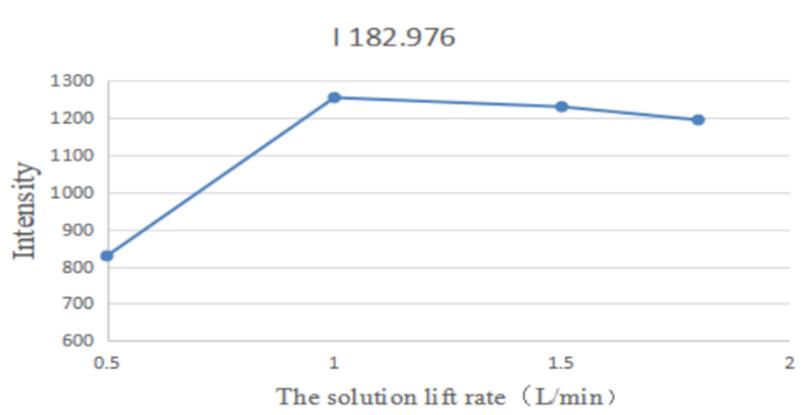


图 4 有机药物中 I 元素的强度随溶液提升量的变化关系

2.2 方法线性、检出限与定量下限

选用优化后的实验条件，在仪器达到稳定状态下，对一系列不同质量浓度的 Cl、Br、I 元素的标准溶液进行测定，以标准溶液浓度为横坐标，以待测元素的信号响应值为纵坐标绘制标准曲线，做线性回归分析，得到标准曲线的回归方程。结果表明，三种元素在一定浓度范围内与响应值呈良好的线性关系，相关系数均大于 0.999（见表 1）。在基质匹配标准溶液中，试剂空白测定 11 次，计算标准偏差，三倍标准偏差和十倍标准偏差分别对应的确定 Cl、Br、I 元素的仪器检出限（IDL）和定量下限（IQL）（见表 2）。根据样品前处理的定容体积、试样量及 Cl、Br、I 的 IDL 和 IQL 计算方法检出限（MDL）和方法定量下限（MQL）（见表 2）。

表 1 线性方程和相关系数

元素	线性范围/ mg.L ⁻¹	线性方程	相关系数 (r)
Cl	40~250	y=56.173x-157.83	0.9997
Br	10~200	y=51.229x-41.669	0.9998
I	0.5~20	y=393.4x-57.855	0.9997

表 2 检出限和定量下限

元素	IDL/mg.L ⁻¹	IQL/mg.L ⁻¹	MDL/%	MQL/%
Cl	8.39	28.0	2.10	7.00
Br	3.49	11.6	1.09	3.63
I	0.163	0.544	0.679	2.67

结果表明，I 元素的方法检出限较低为 0.679%，而 Cl、Br 分别为 2.10%和 1.09%，能满

足常见临床使用的含 Cl、Br、I 的有机药物的分析。由于仪器的原因，Cl、Br 只能选择高波段的分析线，如使用能实验低波段的分析线（如 Cl 134.72 nm、Br 154.06 nm）的仪器，会有更好的检出限。

2.3 精密度和准确度

精密度和准确度是评估测试方法性能的关键指标。本研究采用有证标准样品来考察测试方法对实际样品的检测能力。实验中，我们精确称量了氯磺丙脲、苯溴马隆、碘昔三种有证标准物质，并使用 0.1% 曲拉通与 5% 甲醇溶液进行分散溶解和定容，同时制备了相应的试剂空白。通过分析校准空白溶液、标准工作曲线溶液以及样品，我们对方法的精密度和准确度进行了评估。在每次测定样品前，我们先用溶剂冲洗系统直至信号降至最低，并确保分析信号稳定后才开始测定。

精密度是通过计算相对标准偏差（RSD）来衡量的，而准确度则是通过将测定值与标准值进行比较来评估。实验结果如表 3 所示，Cl、Br、I 的测定值与标准证书值相吻合，偏移值不超过 1.6%，RSD 均不超过 2.3%（n=6），表明该方法在测定这三种药物中的 Cl、Br、I 元素时具有良好的准确度和精密度。

表 3 实际样品的测定结果（n = 6）

元素/样品	测定值/%						平均 值	RSD/%	理论 值/%	偏 倚 /%
	1	2	3	4	5	6				
Cl/氯磺丙脲	12.27	12.33	12.58	12.27	12.42	12.52	12.58	1.4	12.78	1.6
Br/苯溴马隆	35.37	37.21	37.87	37.36	36.89	37.62	37.05	2.3	37.40	0.9
I/碘昔	35.82	35.79	36.31	35.21	35.15	35.05	35.55	1.5	35.37	0.5

3 结论

在本项研究中，我们开发了一种创新的样品前处理策略，并将其与 ICP-OES 相结合，用于有机药物中 Cl、Br、I 元素的定量分析。我们选用非离子表面活性剂曲拉通 X-100 作为分散剂，甲醇作为溶剂，这一组合显著加快了样品的分散和溶解过程，同时避免了传统消解方法的复杂性和可能引入的污染。这一改进不仅简化了样品制备流程，而且提升了分析的效率和精确度。

通过实验参数优化，实现了对 Cl、Br、I 元素的高准确度检测。鉴于含卤素有机药物中

Cl、Br、I 元素的含量通常较高，本方法完全能够满足临床上对含这些元素的有机药物的分析需求。与现有研究相比，本研究为 Cl、Br、I 元素的检测提供了新的视角，尤其是在提高 ICP-OES 方法的灵敏度和降低检出限方面。

尽管卤素元素由于其较高的电离能而可能导致检测灵敏度下降，我们的研究证明了通过精心的样品前处理和测试条件的优化，ICP-OES 技术在检出限上仍然具有显著的优势。这种方法不仅提升了分析效率，还减少了样品处理过程中潜在的污染风险，为有机药物中痕量元素的检测提供了一种高效、可靠的技术途径。

参考文献:

- [1] Zhu T W, Yang T J, Zhang Q, et al. Clustering and halogen effects enabled red/near-infrared room temperature phosphorescence from aliphatic cyclic imides[J]. *Nature Communications*, 2022,13 (1): 2658-2658.
- [2] Aschi M, Toto B G, Portalone G. A Combined Experimental and Computational Study of Halogen and Hydrogen Bonding in Molecular Salts of 5-Bromocytosine[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3111-3111.
- [3] Yoshida Y, Fujimura T, Mino T, et al. Chiral Binaphthyl-Based Iodonium Salt (Hypervalent Iodine(III)) as Hydrogen- and Halogen-Bonding Bifunctional Catalyst: Insight into Abnormal Counteranion Effect and Asymmetric Synthesis of N,S-Acetals [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis* Volume, 2022, 36(6) : 1091-1097.
- [4] Nemeč V, Vitasovi T, Cini D. Halogen-bonded cocrystals of donepezil with perfluorinated diiodobenzenes[J]. *CrystEngComm*, 2020, 22(34): 5573-5577.
- [5] Mathew B, Carradori S, Guglielmi P, et al. New Aspects of Monoamine Oxidase B Inhibitors: The Key Role of Halogens to Open the Golden Door[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2020, 28, (2): 266-283.
- [6] 曹丽华,丁友超,张秀,等.高温燃烧—水蒸气吸收—离子色谱法测定纺织品中的有机卤化物[J]. *分析测试学报*,2022, 41(2): 234-241.
- [7] Zhang W, Huang W. Application of two on-site quantitative methods for the detection of total chlorine in the water in the hemodialysis industry[J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (4) : 8558-8566.
- [8] Hofmann N R, Paniz J N G, Flores E M D M, et al. Determination of Halogens in Cardboard

- Gaskets Using Pyrohydrolysis[J]. *Analytical Letters*, 2016,49(12): 1903-1916.
- [9] Antonov D, Silkis E, Shilo D, et al. A direct dc arc emission spectrometry determination of chlorine impurities in nuclear grade graphite[J]. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 2022, 187.
- [10] Vozhdaeva M Y, Kholova A R, Melnitskiy I A, et al. Monitoring and Statistical Analysis of Formation of Organochlorine and Organobromine Compounds in Drinking Water of Different Water Intakes[J]. *Molecules*, 2021, 26 (7) :1852-1852.
- [11] 梁晨,张锦梅,郑秀瑾,等.在线燃烧-离子色谱法测定炭黑中氯和溴的含量[J]. *理化检验-化学分册*, 2019, 55(11): 111-114.
- [12] Druzian G T, Nascimento M S, Cerqueira Uet , et al. Determination of Cl, Br and I in granola: Development of an accurate analytical method using ICP-MS[J]. *Food Chemistry*, 2020, 344: 128677.
- [13] Zanatta M, Nakadi F V, Veiga M. CaI and SrI molecules for iodine determination by high-resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry: greener molecules for practical application.[J]. *Talanta*. 2018. 179: 563-568.
- [14] 李国俊, 陈瑞. 固相萃取-气相色谱-质谱法测定运动员血清中有机氯[J]. *分析试验室*, 2021, 40(9): 1070-1074.
- [15] 杨鹤云,李晓良,王子,等.碘代 X 射线造影剂的环境浓度、分析方法与毒性评估研究进展 [J].*环境化学*, 2021, 40(1): 141-149.
- [16] Li Y, Ning L P, Jiang M Y. Determination of 22 elements in whole blood by inductively coupled plasma mass spectrometry[J].*Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*, 2024, 42(9):695-699.
- [17] 孙琦,尹晋,唐永春,等.直接稀释-电感耦合等离子体质谱法测定母乳中17种元素的含量[J]. *理化检验-化学分册*,2024,60(09):878-884.
- [18] 罗晓婷,梁聪敏,董明,等.电感耦合等离子体-串联质谱法同时测定人血液和尿液中7种重金属元素[J].*中国职业医学*,2024,51(04):428-433.
- [19] 路波,于心科,常凤鸣,等.微量生物碳酸盐 ICP-OES 元素分析中的仪器优化 [J].*实验与技术*, 2011, 35(6):1-7.
- [20] 辛仁轩.等离子体发射光谱分析[M]. 第3版. 北京: 化学工业出版社, 2018:147-156.