

Application of Cloud-Point Extraction for the Determination of Arsenic using Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry in Several Pharmaceutical Preparations

Varchenko V.V., Bunina Z.Yu., Bryleva K. Yu., Belikov K.M.

State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60 Kharkiv, 61072, Ukraine; *e-mail: varchenko@isc.kh.ua

Received: November 11, 2023; Accepted: February 12, 2024

DOI: 10.17721/moca.2024.67-72

Application of cloud-point extraction for arsenic determination in pharmaceuticals of various types: Calcium gluconate, solution for injection 100 mg mL⁻¹, Potassium chloride, solution for injection 4%, and Magnesium sulfate, solution for injection 25%, was investigated. It has been demonstrated that direct quantitative extraction of arsenic into the micellar phase of Triton X-100 in the form of molybdoarsenic acid is possible only for potassium chloride. Magnesium sulfate requires at least five times dilution for arsenic to quantitatively enter the micellar phase. In the case of calcium gluconate, the organic anion is likely to have a higher affinity for the Triton X-100 phase than molybdoarsenic acid resulting in very low extraction coefficient values. In this case, decomposition of the drug was suggested. Three decomposition methods were evaluated and compared: acid decomposition in an open system, acid decomposition in a microwave reactor, and ashing with MgO/Mg(NO₃)₂. The second and third methods provide further quantitative removal of arsenic, the second being more rapid and easier to perform.

Keywords: cloud-point extraction, arsenic, inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, acid decomposition, ashing

Застосування міцелярної екстракції для визначення арсену методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою у низці фармацевтичних препаратів

Варченко В.В., Буніна З.Ю., Брільова К.Ю., Бєліков К.М.

Державна наукова установа "Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" НАН України", пр. Науки, 60, Харків, 61072, Україна; *e-mail: varchenko@isc.kh.ua

Надійшла: 11 листопада 2023 р.; Прийнята: 12 лютого 2024 р

DOI: 10.17721/moca.2024.67-72

У роботі досліджено застосування міцелярної екстракції арсену при його визначенні у фармацевтичних препаратах різного типу: Глюконаті кальцію, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл, Калію хлориді, розчин для ін'єкцій 4% та Магнію сульфаті, розчин для ін'єкцій 25%. Продемонстровано, що безпосереднє кількісне вилучення арсену у міцелярну фазу Тритону X-100 у формі молібдоарсенової кислоти можливе лише у випадку Калію хлориду. Магнію сульфат необхідно розвести щонайменше у п'ять разів, щоб арсен кількісно переходив у міцелярну фазу. У випадку Глюконату кальцію органічний аніон, імовірно, має більшу спорідненість до фази Тритону X-100, ніж молібдоарсенова кислота, що призводить до дуже низьких значень коефіцієнта вилучення. У цьому разі було запропоновано здійснювати розкладання препарату. Оцінено та порівняно три способи розкладання: кислотне розкладання у відкритій системі, кислотне розкладання у мікрохвильовому реакторі та озолення за допомогою MgO/Mg(NO₃)₂. Подальше кількісне вилучення арсену забезпечують другий та третій способи, при цьому другий є експреснішим та простішим у виконанні.

Ключові слова: міцелярна екстракція, арсен, атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно-зв'язаною плазмою, кислотне розкладання, озолення

Вступ

Атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно-зв'язаною плазмою – зручний багатоелементний метод для визначення елементних домішок, який часто застосовується в аналітичних лабораторіях. Проте у випадку найбільш токсичних елементів, таких як ртуть, кадмій, свинець та арсен, їхній вміст в об'єктах аналізу, зокрема у фармацевтичних препаратах, є надзвичайно низьким, і чутливість атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою недостатня для здійснення кількісного аналізу із заданою точністю та правильною. Негативний вплив, прояв якого буде полягати у спектральних накладаннях від матриці на лінію аналізу або у зниженні температури плазми, також може здійснювати матриця зразка. У таких випадках доцільне застосування методів розділення та концентрування, зокрема міцелярної екстракції. Цей метод ґрунтується на здатності розчинів неіоногенних поверхнево-активних речовин розшаровуватися під впливом певних чинників (нагрівання або додавання певних аніонів) [1-3]. Міцелярну екстракцію раніше вже застосовували для відділення та концентрування як арсену (III), так і арсену (V). Реакція з молібдатом амонію у кислому середовищі найчастіше застосовували для вилучення арсену (V) у міцелярну фазу. Для арсену (III) найчастіше застосовують реакцію з діетилдитіокарбаматом амонію. За допомогою вказаних реагентів арсен концентрували з природної води з використанням міцелярної екстракції та визначали методом електротермічної атомно-абсорбційної спектроскопії [4]. У роботах [5,6] було запропоновано інший підхід, в якому спочатку визначали арсен (V), а після окиснення визначали загальний арсен у воді, біологічних зразках та рисі. Крім того, відомі інші ліганди для вилучення та концентрування арсену. Для арсену (V) можна застосовувати потрібний комплекс з акридиноним помаранчевим та винною кислотою [7], піронін Б [8]; для арсену (III) був запропонований амонію діетил-дитіофосфат [9]. Раніше авторами був розроблений підхід до вилучення арсену (V) та загального арсену у формі комплексу з молібдоарсеновою кислотою у міцелярну фазу Тритону X-100 з використанням сульфату амонію як розшаровувача фаз, що має перевагу порівняно з використанням нагрівання, та продемонстровано його застосування до лікарського препарату Гадо-бутрол [10]. Проте слід зазначити, що матриця фармацевтичних продуктів може доволі сильно впливати на процес міцелярної екстракції. Наприклад, органічні компоненти матриці можуть конкурувати з аналітом за зв'язування з міцелами і таким чином буде відбуватися зниження ступеня вилучення. Крім того, ступінь вилучення може знижуватися при збільшенні йонної сили розчину. Тому метою цієї роботи було розробити підходи до

міцелярно-екстракційного концентрування арсену при його визначенні у фармацевтичних препаратах різного типу, безпосереднє визначення арсену в яких за допомогою атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою утруднене або взагалі неможливе (Глюконат кальцію, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл, Калію хлорид, розчин для ін'єкцій 4 % та Магнію сульфат, розчин для ін'єкцій 25 %). Калію хлорид та Магнію сульфат – препарати з високим вмістом солей, в присутності яких корисний сигнал може бути занижений, крім того сіль може кристалізуватися на елементах блоку пальника. У випадку Глюконату кальцію аналіз може бути ускладнений як високим вмістом солі, так і спектральними накладаннями від органічного аніону.

Матеріали та методика дослідження

Реагенти та розчини. Нітратна кислота (Merck), пероксид гідрогену (Merck), MgO (Merck), $Mg(NO_3)_2$ (Merck), Тритон X-100 (Merck), молібдат амонію (Merck), гідроксид натрію (Merck) використовували без додаткової обробки чи очищення. Препарати Калію хлорид, розчин для ін'єкцій 4%, Магнію сульфат, розчин для ін'єкцій 25%, Кальцію глюконат, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл були придбані в аптеці. Стандартний розчин арсену (V) готували шляхом розчинення точної наважки миш'яку в нітратній кислоті при нагріванні. Вихідний розчин молібдату амонію з концентрацією 5 г/л та вихідний розчин Тритону X-100 з концентрацією 100 г/л готували шляхом розчинення точної наважки речовини у визначеному об'ємі води. Для приготування усіх розчинів використовували деіонізовану воду (опір $18.2\text{ M}\Omega\text{cm}$), очищену за допомогою системи NewP. Nitrochem.

Об'єкти дослідження. Концентрацію арсену вимірювали на атомно-емісійному спектрометрі iCAP 6300 Duo (Thermo Scientific, USA) при довжині хвилі 193,7 нм. pH розчину регулювали з використанням pH-метра ST 2001ER 3100 (OHAUS, USA) шляхом додавання невеликих аліквот розчинів нітратної кислоти або підкислу натрію. Центрифугування розчинів для розділення фаз здійснювали за допомогою центрифуги CM-6M (ELMI). Озолення здійснювали в елементарній лабораторній SHO-12, а мікрохвильове розкладання – у мікрохвильовому реакторі Mars 6 (CEM).

Проведення міцелярної екстракції. Методика міцелярної екстракції арсену за допомогою молібдату амонію була розроблена раніше у нашій лабораторії та детально описана в роботі [10]. Стисло, у розчині (10 мл), який необхідно проаналізувати, доводять pH до 2.5. Після цього до аліквоти цього розчину додають аліквоту молібдату амонію так, щоб його концентрація у розчині становила 0.05 г/л (0.1 мл, 5 г/л), і поміщають на магнітну мішалку. Потім додають аліквоту Тритону X-100 так, щоб концентрація

становила 2 г/л (0.2 мл, 100 г/л). Розшарування фаз здійснювали за допомогою сульфату амонію у співвідношенні 0.2 г на 1 мл розчину. Розчин центрифугували (3500 об/хв, 30 хв) та відділяли нижню водну фазу за допомогою шприца з довгим капіляром. До міцелярної фази додавали 100 мкл концентрованої нітратної кислоти та за допомогою деіонізованої води її кількісно переносили у колбу місткістю 10 мл.

Проведення атомно-емісійних вимірювань. Атомно-емісійні вимірювання виконували за таких параметрів: довжина хвилі емісії - 193.7 нм; час інтегрування сигналу - 15 с; режим огляду – аксіальний; швидкість обертання насосу – 50 об/хв; потужність плазми – 150 Вт; допоміжний потік аргону – 1 л/хв; потік аргону в розпилювачі 0.50 л/хв; вимірювання інтенсивності емісії повторювали тричі. Концентрації арсену вимірювали методом градувального графіка, при цьому до градувальних розчинів додавали ту ж кількість Тритону X-100, яка очікується в розчинах після вилучення. Ступінь вилучення розраховували як відношення концентрації після вилучення до початкової концентрації.

Результати та обговорення

Визначення арсену у препараті Кальцію глюконат

Препарат Кальцію глюконат, розчин для ін'єкції 100 мг/мл містить активний фармацевтичний інгредієнт кальцію глюконат та допоміжну речовину кальцію сахарат. На рис.1 наведено емісійні спектри арсену у водному розчині (фон – нітратна кислота) та у препараті Кальцію глюконат при однаковій концентрації арсену.

Як видно з рис.1, атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно-зв'язаною плазмою може не забезпечувати достатнього рівня чутливості для визначення арсену у такій матриці, оскільки випромінювання від матриці спостерігається безпосередньо біля спектральної лінії арсену (розраховані співвідношення сигнал/шум становлять 1.31 та 1.06 для лівої частини спектрів а) та б), відповідно). Міцелярна екстракція безпосередньо розведеного розчину препарату забезпечувала вилучення арсену лише на рівні 13%, збільшення кількості екстрагенту не спричиняло підвищення вилучення (ступінь вилучення ~10%). Отже, в цьому випадку необхідно в першу чергу здійснити попереднє розкладання матриці зразку. Для розкладання матриці в цій роботі досліджено такі способи: кислотне розкладання у відкритій системі, кислотне розкладання у мікрохвильовому реакторі та озолення у лужному середовищі.

При кислотному розкладанні до аліквоти зразка препарату, розведеного приблизно у п'ять разів водою, додавали концентровану нітратну кислоту або суміш нітратної кислоти та пероксиду гідрогену

(4:1). Потім отриману суміш нагрівали у відкритій посудині. При мікрохвильовій обробці до аліквоти зразка також додавали концентровану нітратну кислоту або суміш нітратної кислоти та пероксиду гідрогену та поміщали у мікрохвильовий реактор. Умови мікрохвильової обробки:

температура – 200 °С;

піднімати температуру протягом 30:00 хв;

утримувати температуру протягом 15:00 хв.



Рис.1. Емісійні спектри арсену у водному розчині (а) та у препараті Кальцію глюконату (б) при однаковій концентрації арсену

Такі параметри звичайно використовуються для розкладання органічної матриці. Розчин, отриманий після розкладання, переносили у мірну колбу місткістю 200 мл, доводили до потрібного об'єму ультраочищеною водою та проводили міцелярну екстракцію стандартною процедурою.

Для озолення використовували суміш нітрату магнію та оксиду магнію, яку додавали до розведеного приблизно у п'ять разів розчину препарату. Отриману суспензію нагрівали до отримання сухого залишку у кварцовому конусі, щоб запобігти розбризкуванню зразка. Після цього продовжували нагрівання у муфельній печі при температурі у діапазоні 350–600 °С, змінюючи температуру зі швидкістю 50 °С/год, до отримання сухого залишку. Після охолодження залишок розчиняли у хлоридній кислоті, надлишок кислоти видаляли при нагріванні, залишок знову розчиняли у воді та доводили до певного об'єму деіонізованою водою. Отримані результати та детальні умови наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Вилучення арсену (0.1 мг/л) з препарату Кальцію глюконат за різних умов.

Умови	Вилучення арсену, %
Розведення у 40 разів вихідного розчину	13%
Розведення у 40 разів вихідного розчину + збільшена кількість екстрагенту	10%
Нагрівання + $MgO/Mg(NO_3)_2$ 1 мл препарату Кальцію глюконату, 0.2 г MgO та 0.72 г $Mg(NO_3)_2$, попередньо розчиненого у 5–7 мл води	88%
Нагрівання у відкритій системі + HNO_3 1 мл препарату Кальцію глюконату, 5 мл води, 5 мл концентрованої нітратної кислоти	7%
Нагрівання у відкритій системі + $HNO_3 + H_2O_2$ 1 мл препарату Кальцію глюконату, 5 мл води, 4 мл концентрованої нітратної кислоти, 1 мл пероксиду гідрогену	6%
Мікрохвильове опромінення (MW) + HNO_3 2 мл препарату Кальцію глюконату, 10 мл концентрованої нітратної кислоти	95%
MW + $HNO_3 + H_2O_2$ 2 мл препарату Кальцію глюконату, 8 мл концентрованої нітратної кислоти, 2 мл пероксиду гідрогену	96%

Примітка: перед здійсненням усіх операцій до зразка препарату додавали добавку стандартного розчину арсену.

З таблиці 1 можна дійти висновку, що розкладання у відкритій системі не забезпечує кількісного вилучення арсену. Імовірно причиною цього є неповне розкладання матриці зразка внаслідок чого залишкові органічні компоненти будуть екстрагуватися у міцелярну фазу, або втрати за рахунок утворення арсеном летких сполук. Для перевірки цього виконали наступний експеримент: зразок препарату розкладали, як описано раніше, але аліквоту стандартного розчину додавали після розкладання зразка, і проводили міцелярну екстракцію за стандартною процедурою. В цьому випадку вилучення арсену також становило близько 5–7%, що підтверджує припущення про неповне розкладання матриці при кислотній обробці у відкритій системі.

У той же час і кислотне розкладання у мікрохвильовому реакторі, і озолення з використанням суміші $MgO/Mg(NO_3)_2$ забезпечували кількісне вилучення арсену. Додавання до концентрованої нітратної кислоти пероксиду гідрогену жодним чином не впливало на величину вилучення. Проте необхідно зазначити, що застосування $MgO/Mg(NO_3)_2$ хоча і забезпечує кількісний результат, проте більш тривале, трудомістке, потребує постійної присутності хіміка-аналітика, тоді як розкладання у мікрохвильовому реакторі експресне та простіше для виконання. Слід зазначити, що хоча молібдат амонію селективний саме для арсену (V), в описаному випадку ми будемо визначати загальний арсен, оскільки в наведених умовах (дія сильного окисника при нагріванні) усі інші форми арсену будуть окиснюватися до арсену (V).

Наступним етапом нашого дослідження була перевірка правильності запропонованого нами підходу на рівні концентрацій, що реально

можуть зустрічатися у фармацевтичних зразках. Препарат Глюконату кальцію призначений для парентерального введення і граничні допустимі значення арсену у цьому випадку доволі низькі. Розраховане граничне значення відповідно до ICHQ3D [11] становить 0.45 ppm. У таблиці 2 наведено отримані результати щодо оцінки правильності.

Таблиця 2. Перевірка правильності визначення арсену у препараті Глюконату кальцію ($P = 0.95$).

Введено	Знайдено	RSD, %
—*	—	—
0.45	0.43 ± 0.04	2

Примітка: * – за межами чутливості методу.

Отримані результати свідчать про те, що комбінований підхід, що включає кислотне розкладання у мікрохвильовому реакторі, міцелярну екстракцію та наступне визначення концентрації аналіту за допомогою атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою, забезпечує визначення арсену на достатньо низьких рівнях, необхідних для контролю якості фармацевтичних препаратів.

Визначення арсену(V) у препаратах Калію хлорид, розчин 4% та Магнію сульфат, розчин для ін'єкцій 25%

Ці два препарати є розчинами неорганічних солей, а визначення елементних домішок у розчинах солей методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою пов'язане з певними складнощами. Сіль може змінювати властивості плазми, знижуючи її температуру, внаслідок чого може відбуватися зниження аналітичного

сигналу. При безпосередньому вимірюванні концентрованих сольових розчинів можлива також кристалізація компонентів таких препаратів на елементах блоку пальника. Значна зміна густини розчину при переході від градувальних розчинів до розчинів солей викликає зміну властивостей крапель аерозолі, що, в свою чергу, сприяє виникненню похибки вимірювання. До того ж, згідно з рекомендаціями до використання розпилювача, максимальний допустимий вміст солей у розчині при вимірюванні методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою становить 2%. Тому в такому разі для аналізу елементарних домішок також необхідно здійснювати відділення від матриці та концентрування. Спочатку мицелярну екстракцію проводили безпосередньо з розчинів вказаних препаратів. У випадку хлориду калію (4%) при цьому вдалося досягти кількісного вилучення арсену, тоді як кількісно екстрагувати арсен з 25% розчину сульфату магнію не вдалося (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Вилучення арсену (0.1 мг/л) з препаратів KCl, 4% та MgSO₄, 25% при різних розведеннях.

Зразок	Введено As, мг/л	Знайдено As, мг/л	Степінь вилучення, %
KCl, 4% (вихідний препарат)	0.1	0.099	99
MgSO ₄ , 25% (вихідний препарат)	0.1	0.089	89
MgSO ₄ , 5% (розведений у 5 разів препарат)	0.1	0.089	89
MgSO ₄ , 2,5% (розведений у 10 разів препарат)	0.1	0.101	101

Розведення вихідного розчину препарату сульфату магнію у 5 чи 10 разів вже забезпечувало кількісне вилучення арсену. Отже, можна дійти висновку, що наявність одно- та двовалентних катіонів та аніонів у концентрації до 5% не заважає при мицелярній екстракції арсену у формі молібдоарсенової кислоти.

Далі, як і в попередньому випадку, ми здійснювали перевірку правильності на рівнях, які необхідні при контролі фармацевтичних препаратів (рівні визначено відповідно до ICHQ3D), дані наведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Перевірка правильності визначення арсену у препараті KCl, 4% та MgSO₄, 25% ($P = 0.95$).

Зразок	Введено As, мг/л	Знайдено As, мг/л	RSD, %
KCl, 4% (вихідний препарат)	—*	—	—
	0.011	0.012±0.002	4
	0.011	0.007±0.001**	4
MgSO ₄ , 25% (вихідний препарат)	—	—	—
	0.063	0.074±0.003	1
	0.063	0.042±0.004**	2

*Примітка: - за межами чутливості методу

**Безпосереднє вимірювання

Висновки

Досліджено застосування мицелярної екстракції для визначення арсену методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою у фармацевтичних препаратах: Глюконаті кальцію, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл, Калію хлорид, розчин для ін'єкцій 4% та Магнію сульфат, розчин для ін'єкцій 25%. Порівняно три різні способи розкладання органічної матриці препарату: кислотне розкладання у відкритій системі, кислотне розкладання у мікрохвильовому реакторі та озонення з використанням MgO/Mg(NO₃)₂. Доведено, що другий спосіб забезпечує найкращий результат з точки зору правильності, збіжності, експресності та трудомісткості. Показано, що комбінація, яка включає кислотне розкладання у мікрохвильовому реакторі, мицелярну екстракцію препаратів у формі молібдоарсенової кислоти та визначення концентрації за допомогою атомно-емісійної спектроскопії, забезпечує визначення арсену у препараті Глюконату кальцію на рівнях, необхідних для фармацевтичного контролю.

Препарати, що за своєю природою є неорганічними солями, майже не потребують проб-опідготовки. Встановлено, що вміст неорганічних солей у концентрації до 5% не впливає на екстракцію арсену у формі молібдоарсенової кислоти у мицелярну фазу Тритону X-100. Тому препарат Калію хлорид, розчин 4% можна безпосередньо піддавати мицелярній екстракції, а Магнію сульфат, розчин для ін'єкцій 25% потрібно лише розвести щонайменше у п'ять разів.

Роботу виконано в рамках наукової теми «Новітні підходи для вирішення хіміко-аналітичних задач дослідження складу функціональних матеріалів та контролю якості фармацевтичної продукції» (№ 0122U002561).

Література

1. Mortada, W. I. Recent Developments and Applications of Cloud Point Extraction: A Critical Review. *Microchem. J.* **2020**, *157*, 105055. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105055>.
2. Bezerra, M. de A.; Arruda, M. A. Z.; Ferreira, S. L. C. Cloud Point Extraction as a Procedure of Separation and Pre-Concentration for Metal Determination Using Spectroanalytical Techniques: A Review. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2005**, *40* (4), 269–299. <https://doi.org/10.1080/05704920500230880>.
3. Silva, M. F.; Cerutti, E. S.; Martinez, L. D. Coupling Cloud Point Extraction to Instrumental Detection Systems for Metal Analysis. *Microchim. Acta* **2006**, *155* (3–4), 349–361. <https://doi.org/10.1007/s00604-006-0511-3>.
4. Baig, J. A.; Kazi, T. S.; Arain, M. B.; Shah, A. Q.; Kandhro, G. A.; Afridi, M. I.; Khan, S.; Kolachi, N. F.; Wadhwa, S. K. Inorganic Arsenic Speciation in Groundwater Samples Using Electrothermal Atomic Spectrometry Following Selective Separation and Cloud Point Extraction. *Anal. Sci.* **2011**, *27* (4), 439–445. <https://doi.org/10.2116/analsci.27.439>.
5. Shemirani, F.; Baghdadi, M.; Kamezadi, M. Preconcentration and Determination of Ultra Trace Amounts of Arsenic(III) and Arsenic(V) in Tap Water and Total Arsenic in Biological Samples by Cloud Point Extraction and Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. *Talanta* **2005**, *65* (4), 882–887. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2004.08.009>.
6. Costa, B. E. dos S.; Coelho, N. M. M.; Coelho, L. M. Determination of Arsenic Species in Rice Samples Using CPE and ETAAS. *Food Chem.* **2015**, *178*, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.014>.
7. Gürkan, R.; Kır, U.; Altunay, N. Development of a Simple, Sensitive and Inexpensive Ion-Pairing Cloud Point Extraction Approach for the Determination of Trace Inorganic Arsenic Species in Spring Water, Beverage and Rice Samples by UV–Vis Spectrophotometry. *Food Chem.* **2015**, *180*, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.142>.
8. Alves, G. M. S.; Magalhães, J. M. C. S.; Salaün, P.; van den Berg, C. M. G.; Soares, H. M. V. M. Simultaneous Electrochemical Determination of Arsenic, Copper, Lead and Mercury in Unpolluted Fresh Waters Using a Vibrating Gold Microwire Electrode. *Anal. Chim. Acta* **2011**, *703* (1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.07.022>.
9. Mesquita da Silva, M. A.; Azzolin Frescura, V. L.; Curtius, A. J. Determination of Trace Elements in Water Samples by Ultrasonic Nebulization Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry after Cloud Point Extraction. *Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc.* **2000**, *55* (7), 803–813. [https://doi.org/10.1016/S0584-8547\(00\)00147-6](https://doi.org/10.1016/S0584-8547(00)00147-6).
10. Bunina, Z.; Varchenko, V.; Bryleva, K.; Chornyi, V.; Belikov, K. Determination of Arsenic by ICP-OES after Cloud Point Extraction with Salt Induced Phase Separation: Application to Gadolinium Based MRI Contrast Agent**. *ChemistrySelect* **2022**, *7* (29). <https://doi.org/10.1002/slct.202201457>.
11. Guideline, ICH Harmonised. *Guideline For Elemental Impurities Q3D (R1)*; 2018.