

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.008

电感耦合等离子体发射光谱法检测碘海醇原料药中铜、铁、铝含量

朱琼¹, 严家文², 钱保勇¹, 蔡鹏¹

(1. 江苏省泰州市食品药品检验所, 江苏 泰州 225300; 2. 江苏省泰州市扬子江药业集团有限公司, 江苏 泰州 225300)

摘要:目的 建立测定碘海醇原料药中铜、铁、铝含量的电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)法。方法 雾化气为0.5 L/min, 冷却气为12 L/min, 辅助气为0.5 L/min, 等离子体功率为1 150 W, 蠕动泵转速为50 r/min, 观测模式为垂直, 重复次数为3次。铜分析谱线波长为324.75 nm, 铁为238.20 nm, 铝为396.15 nm。结果 铜、铁、铝质量浓度在0.5~3.0 μg/mL范围内与发射信号强度线性关系良好, r 分别为0.999 7, 1.000, 1.000 ($n=5$); 平均加样回收率分别为98.25%, 99.34%, 97.62%, RSD 分别为2.20%, 0.62%, 0.86% ($n=9$)。结论 ICP-OES法适用于碘海醇原料药中铜、铁、铝含量的测定, 操作简单, 结果准确, 灵敏度较高。

关键词:电感耦合等离子体发射光谱法; 碘海醇; 原料药; 铜; 铁; 铝; 含量测定

中图分类号: R284.1; R286.0

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)15-0024-03

Content Determination of Cu, Fe, Al in Iohexol Active Pharmaceutical Ingredient by Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry

Zhu Qiong¹, Yan Jiawen², Qian Baoyong¹, Cai Peng¹

(1. Taizhou Institute for Food and Drug Control, Taizhou, Jiangsu, China 225300; 2. Yangtze River Pharmaceutical Group, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: Objective To establish an inductively coupled plasma-optical emission spectrometry(ICP-OES) method for content determination of Cu, Fe, Al in iohexol active pharmaceutical ingredient(API). **Methods** The atomization gas was 0.5 L/min, the cooling gas was 12 L/min, the auxiliary gas was 0.5 L/min, the plasma power was 1 150 W, the rotation speed of the peristaltic pump was 50 r/min, the observation mode was vertical and the repetition number was 3 times. The wavelength of analytical spectral line of copper was 324.75 nm, that of iron was 238.20 nm and that of aluminum was 396.15 nm. **Results** The linear range of Cu, Fe, Al was 0.5~3.0 μg/mL, $r=0.999\ 7, 1.000, 1.000$ ($n=5$). The average recoveries were 98.25%, 99.34%, 97.62%, $RSDs$ were 2.20%, 0.62%, 0.86% ($n=9$). **Conclusion** The ICP-OES method is simple, accurate and sensitive, which is suitable for the content determination of Cu, Fe and Al in iohexol API.

Key words: inductively coupled plasma-optical emission spectrometry; iohexol; active pharmaceutical ingredient; Cu; Fe; Al; content determination

电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)法不仅激发能力强、精度好,还具有线性范围宽、化学干扰少,能同时测定多种元素等优点,是现代分析领域中不可缺少的技术。目前,该技术已广泛应用于各种样品中多元

素的测定,涉及化工、地矿^[1]、食品、医学环保、农业等领域^[2-4]。近年来,随着分析仪器的不断发展,ICP-OES也开始应用于药物分析领域,主要涉及中药材及成药中的重金属检测^[5-7],化学药品中的金属杂质及重金属形态

第一作者:朱琼(1988-),女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药物分析,(电话)0523-86200636(电子信箱)happyzhuqiong@126.com。

- [5] 赵娟娟,李琳,刘雄,等. 大青叶的本草学研究、化学成分及药理作用研究概况[J]. 甘肃中医学院学报,2011,28(5): 61-64.
- [6] 任国萍,田璐,李铮,等. 板蓝根药材中氨基酸含量测定研究[J]. 中国新药杂志,2014,23(1): 99-104.
- [7] 孙秀霞,张丽莉,孙翠兰. 板蓝根抗病毒有效部位研究[J]. 中国药理学通报,2007,23(6): 835-836.
- [8] 陈凯,窦月,孟凡刚,等. 板蓝根抗炎作用有效部位初步筛选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(6): 200-203.
- [9] 范丽芳,张兰桐,袁志芳,等. HPLC法测定板蓝根药材中靛蓝和靛玉红的含量[J]. 药物分析杂志,2008,28(4): 540-543.
- [10] 安益强,贾晓斌,袁海建,等. HPLC测定板蓝根药材及其制剂中表告依春的含量[J]. 中国中药杂志,2008,33(18): 2074-2076.

- [11] 黄伟,陈海燕. 板蓝根有效成分抗病毒研究进展[J]. 数理医药学杂志,2015,28(1): 96.
- [12] 巩伟,刘忠良,赵庆华,等. 高效液相色谱法测定板蓝根颗粒中(R,S)-告依春的含量[J]. 医药导报,2015,34(6): 791-795.
- [13] 任国萍,李铮,傅欣彤,等. HPLC法同时测定板蓝根药材中尿苷、鸟苷、(R,S)-告依春和腺苷[J]. 中国新药杂志,2012,21(9): 2330-2334.
- [14] 郑程,王瑞,王峰涛. 复方板蓝根颗粒质量标准的提升研究[J]. 中成药,2015,37(7): 1477-1482.
- [15] 叶文婷,欧阳惠芳,李秀丽. 复方板蓝根颗粒质量标准的研究[J]. 临床医学工程,2010,17(4): 51-52.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-13)

分析检测^[8],非金属元素的测定,生化样品的检测,药物代谢动力学的检测等。某些药品中可能含有镉、汞、铅等重金属,这些重金属很容易在体内蓄积,影响人的新陈代谢和正常的生理功能,同时,重金属过量还会增加系统癌症的发生率,并引起免疫力下降等一系列问题。我国是药品生产大国,随着我国加入世界贸易组织和人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH),药品在国内外需求量日益增大,其质量要求也越来越高,对药品中重金属的控制也将成为重中之重。本研究中建立了碘海醇原料药中铜、铁、铝的ICP-OES含量测定方法,并进行了初步方法学验证,可为其他药品中铜、铁、铝元素的含量测定提供参考。

1 仪器与试剂

仪器:iCAP-7400型电感耦合等离子体发射光谱仪(美国热电);Milli-Q型超纯水系统(美国Millipore公司)。

试剂:铜标准溶液(批号为14128,质量浓度为1 000 μg/mL),铁标准溶液(批号为13101,质量浓度为1 000 μg/mL),铝标准溶液(批号为168055-1,质量浓度为1 000 μg/mL),均由中国计量科学研究院提供;钪标准溶液(批号为15B053,质量浓度为1 000 μg/mL,国家有色金属及电子材料分析测试中心);65%浓硝酸(优级纯,德国Merk公司);碘海醇原料药(批号分别为12926308,12926302,12926317,扬子江药业集团)。

2 方法与结果

2.1 测定条件与波长选择

雾化气:0.5 L/min;冷却气:12 L/min;辅助气:0.5 L/min;等离子体功率:1 150 W;蠕动泵转速:50 r/min;观测模式:垂直;重复次数:3次。通过对谱线灵敏度的分析,铜、铁、铝在上述分析波长下干扰少,响应强度高,故选择铜分析谱线波长为324.75 nm,铁为238.20 nm,铝为396.15 nm。

2.2 方法学考察

线性关系考察:精密量取铜、铁、铝混合标准溶液(1 000 μg/mL)0.5,1.0,1.5,2.0,3.0 mL,分别置5个100 mL容量瓶中,加2%硝酸稀释成质量浓度为0.25,0.50,1.00,1.50,2.00 μg/mL的标准系列溶液,以发射信号强度(*I*)为纵坐标,以质量浓度(*C*)为横坐标,绘制铜、铁、铝标准曲线,分别得 $I_{\text{铜}}=3\,251.876\,8C+22.262\,1$ ($r=0.999\,7$), $I_{\text{铁}}=2\,336.331\,3C-1.754\,2$ ($r=1.000$), $I_{\text{铝}}=1\,392.753\,6C-10.483\,4$ ($r=1.000$)。

加样回收试验:分别精密量取混合标准溶液(100 μg/mL)1.0,0.9,1.0 mL,置9个100 mL容量瓶中,适量硝酸酸化,加入碘海醇(批号为12926308)1.5 g,用水稀释至刻度,进样测定,并计算回收率。结果见表1。

检出限(LOD)、定量限(LOQ)确定:铜,取试样空白进样测定8次,得标准差(*SD*)为0.002,线性方程斜率(*k*)为3 251.876 8,得出铜 $LOD=3\times SD/k=1.84\text{ ng/mL}$, $LOQ=6.15\text{ ng/mL}$ 。铁,取试样空白进样测定8次,得 SD 为0.001,线性方程 k 为2 336.331 3,得出铁 $LOD=3\times SD/k=1.28\text{ ng/mL}$, LOQ 为4.28 ng/mL。铝,取试样空白进样测定8次,得 SD 为0.008,线性方程 k 为1 392.753 6,得出铝 $LOD=3\times SD/k=17.23\text{ ng/mL}$, LOQ 为57.44 ng/mL。

精密度试验:取2.2项下1.0 μg/mL铜、铁、铝混合标准溶液,重复测定7次。结果铜、铁、铝质量浓度的*RSD*分别为0.31%,0.62%,1.23%($n=7$),表明仪器精密度良好。

2.3 样品含量测定

取批号为12926308,12926302,12926317碘海醇原料药3.0 g,精密称定,置100 mL容量瓶中,精密加入钪标准溶液(1 000 μg/mL)1 mL,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。结果见表2。可见,3批碘海醇原料药中铜、铁、铝含量均合格。

表1 各金属元素加样回收试验结果($n=9$)

加样量(μg)			本底量 (μg)	测得量(μg)			回收率(%)			$\bar{X}$ (%)			<i>RSD</i> (%)		
A	B	C		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1.0	1.0	1.0	ND	1.010	1.003	0.984	101.00	100.30	98.40						
1.0	1.0	1.0	ND	1.009	0.996	0.987	100.90	99.60	98.70						
1.0	1.0	1.0	ND	1.001	0.991	0.975	100.10	99.10	97.50						
1.5	1.5	1.5	ND	1.439	1.486	1.453	95.93	99.07	96.87						
1.5	1.5	1.5	ND	1.444	1.496	1.479	96.27	99.73	98.60	98.25	99.34	97.62	2.20	0.62	0.86
1.5	1.5	1.5	ND	1.427	1.474	1.445	95.13	98.27	96.33						
2.0	2.0	2.0	ND	1.961	1.985	1.945	98.05	99.25	97.25						
2.0	2.0	2.0	ND	1.963	1.976	1.939	98.15	98.80	96.95						
2.0	2.0	2.0	ND	1.975	1.998	1.959	98.75	99.90	97.95						

注:A为铜,B为铁,C为铝,ND为未检出。下表同。

表2 碘海醇中各金属含量测定结果($n=3$)

批号	铜		铁		铝	
	I	C	I	C	I	C
12926308	24	ND	2	ND	18	ND
12926302	22	ND	3	ND	14	ND
12926317	27	ND	5	ND	20	ND

注: I 为发射信号强度, C 为质量浓度。

3 讨论

本研究中建立了碘海醇中铜、铁、铝元素的 ICP-OES 分析方法, 并进行了方法学验证, 结果表明, ICP-OES 法适用于原料药质量研究中铜、铁、铝含量的测定, 方法简单, 可操作性较强, 结果准确, 灵敏度较高。为化学原料药中多种金属元素及常量元素的分析提供参考。碘海醇作为碘海醇注射液的原料药时, 应严格控制重金属的含量, 本研究中只针对铜、铁、铝的含量进行了测定, 在后续研究中还应对其他元素进行测定, 保障药品质量。

本研究中选取钪作为含量测定的内标溶液。目前最常用的内标元素是钪、锆、铟、铋, 选择跟铜、铁、铝相对原子质量相近的钪, 有效消除了基体元素的干扰, 提高了灵敏度, 降低了检出限。

ICP 光源作为原子发射光谱分析的一种新型高效激发源^[2], 由于不同元素的吸收谱线存在干扰, 复杂的光谱干扰妨碍了该技术的进一步发展。因此, 选择谱线时要多筛选, 建立合理的多元光谱拟合模型, 有效校正光谱干扰, 尽量选择干扰少、灵敏度高的谱线。近年来, 校正 ICP-OES 光谱干扰主要有人工神经网络法、干扰因子校正法。在以后的研究中应进一步探讨如何快速准确地扣除光谱干扰, 这已成为 ICP-OES 分析中最大的难题。

由于时间有限, 本研究中仅应用了 ICP-OES 方法, 针对碘海醇这一种原料药进行了铜、铁、铝含量的分析, 后期可以拓展到其他药品原料药及制剂的检测。另外, 主要采用了 OES 全谱直读光谱的扫描功能, 该功能以后可用于未知样品可能存在元素的初筛。更重要的是, 从初步研究结果推断, 今后 HPLC-ICP-OES 联用也可能成为金属元素形态分析的一种新手段^[9], 可有效减少光谱和非光谱干扰, 更有利于对人体有害元素的价态进行工艺及有关物质的研究, 进而制订相应质量标准限度, 提高药物的安全性。因此, ICP-OES 方法及其拓展应用范围前景广泛。

电感耦合等离子体光谱技术经过 20 年左右的快速发展^[10-12], 仪器和技术已经很成熟, 在药物分析领域中取得了很多成果, 并在不断地局部改进和革新, 特别是在中药有害重金属元素的分析发挥了很大的作用^[13-15],

为完善药品质量标准作出了贡献。

参考文献:

- [1] 黎英, 刘鸿, 赖剑. 电感耦合等离子发射光谱法测定稀土精矿中钍量[J]. 有色金属科学与工程, 2010, 12(2): 86-88.
- [2] 刘玲, 李红霞. 电感耦合等离子发射光谱应用研究进展[J]. 现代企业教育, 2012, 12(23): 297-300.
- [3] 毛志璞. ICP-OES 法测定水中的铝[J]. 现代科学仪器, 2011(1): 119-122.
- [4] Tavakoli L, Yamini Y, Ebrahimzadeh H, et al. Development of cloud point extraction for simultaneous extraction and determination of gold and palladium using ICP-OES[J]. Journal of Hazardous Materials, 2008, 152(2): 737.
- [5] Jin H. Study on the Determination of Cd and Pb in Gentiana Rigescens Franch. by ICP-AES[J]. Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory, 2010, 27(5): 215-219.
- [6] Tang R, Li TP, Gu XS, et al. Studies on six heavy metal elements dissolution characteristics of Andrographis herb by ICP-OES[J]. Spectroscopy & Spectral Analysis, 2010, 30(2): 528-531.
- [7] Ed E, Bao YD, Na RG. Determination of trace elements in Mongolian medicine gardi-13 by ICP-AES with microwave digestion[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2006, 26(26): 2134-2136.
- [8] Owen JD, Kirton SB, Evans SJ, et al. Elemental fingerprinting of Hypericum perforatum (St John's Wort) herb and preparations using ICP-OES and chemometrics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 125: 15-21.
- [9] 陈浩, 梁沛, 胡斌, 等. 电感耦合等离子体原子发射光谱/质谱法在中药微量元素及形态分析中的应用[J]. 光谱学与光谱分析, 2002, 22(6): 1019-1023.
- [10] Gomez MR, Cerutti S, Sombra LL, et al. Determination of heavy metals for the quality control in Argentinian herbal medicines by ETAAS and ICP-OES[J]. Food & Chemical Toxicology An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 2007, 45(6): 1060-1064.
- [11] Olesik JW. Elemental Analysis Using ICP-OES and ICP/MS[J]. Analytical Chemistry, 1991, 63(1): 187-192.
- [12] Souza MDO, Ribeiro MA, Silva FLFD, et al. Evaluation and determination of chloride in crude oil based on the counterions Na, Ca, Mg, Sr and Fe, quantified via ICP-OES in the crude oil aqueous extract[J]. Fuel, 2015, 154: 181-187.
- [13] 杨正明, 李波, 王静霞, 等. ICP-OES 法测定不同栽培条件下白花丹茎中的无机元素[J]. 华西药学杂志, 2015, 30(3): 325-327.
- [14] 杨雁芳, 张友波, 杨秀伟. 基于微波消解的 ICP-OES 和 ICP-MS 法测定中药独活中的 24 种微量元素[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(11): 2004-2008.
- [15] 刘晶晶, 蔡皓, 刘晓, 等. ICP-AES 法分析硫磺熏蒸前后白芍中有害重金属、硫及主要微量元素的变化[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1790.

(收稿日期: 2018-01-10; 修回日期: 2018-02-27)