

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.013

电感耦合等离子体-质谱法测定长春西汀等5种原料药中催化剂钯残留*

王荪璇, 刘雪峰, 王嫦鹤[△], 妙苗, 绳金房

(陕西省食品药品监督检验研究院, 陕西 西安 710065)

摘要:目的 建立检测长春西汀等5种原料药中催化剂钯残留量的电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法。方法 采用直接消解法进行样品前处理,发射功率为1500 W,等离子气流量为15 L/min,辅助气流量为1.02 L/min,进样延迟时间为30 s。结果 钯质量浓度在0.625~12.5 ng/mL范围内与峰面积线性关系良好($R^2=0.9998$, $n=5$),加样回收率为96.13%~98.38%,RSD不大于1.12% ($n=9$)。结论 该方法操作简单,重复性好,检测结果准确,可用于原料药中催化剂钯残留量的测定。

关键词:原料药;催化剂;钯残留量;电感耦合等离子体-质谱法

中图分类号:R927.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)01-0044-03

Determination of Catalyst Palladium Residue in Vinpocetine and Four Other Active Pharmaceutical Ingredients by ICP-MS

WANG Sunxuan, LIU Xuefeng, WANG Changhe, MIAO Miao, SHENG Jinfang

(Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065)

Abstract: Objective To establish an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method for the determination of palladium

*基金项目:国家科技重大专项-重大新药创制课题[2017ZX0901001]。

第一作者:王荪璇,女,大学本科,主管药师,研究方向为药物质量分析,(电话)029-62288446(电子信箱)415070028@qq.com。

[△]通信作者:王嫦鹤,女,博士研究生,主任药师,研究方向为药物质量分析,(电子信箱)sendtoher@126.com。

沉淀工艺和ZTC1+1澄清技术得到的OD平均值分别为0.3277和0.3902,可见ZTC1+1澄清技术优于乙醇沉淀工艺。

3.3 鉴定及含量测定

复方佛手口服液中佛手为主药,鉴定尤为重要,因此,除采用薄层色谱法鉴别外,还进行显微鉴别作为补充。取本品细粉,用水合氯醛透化后,置显微镜下观察,可检出中果皮薄壁细胞、果皮表皮细胞及气孔、草酸钙方晶。进行含量测定时发现,姜黄素进行混煎后的口服液含量极其微量,并结合其水溶性低的物理特性,故将其单独采用甲醇超声提取后进行含量测定。本研究中延伸了院内制剂以前进行单体橙皮苷的测定,增加了臣药姜黄素的含量测定。

3.4 展望

口服液是一种从汤剂、注射剂基础上不断发展,以合剂单剂量包装而成的新剂型。口服液是对传统汤剂进一步精制、浓缩、灌装、灭菌而得到的,结合了注射液的工艺优点,又去除了注射剂不良反应多的缺点。口服液因携带和服用方便、服用剂量较少、易保存、不良反应少等优点逐渐得到了患者的认可,具有良好的发展前景。复方佛手口服液经临床检验,疗效显著,不良反应少,为中药复方制剂治疗抑郁症提供了一种新的治疗方案和选择。

参考文献:

- [1] 杨廷江. 抑郁症药物保守治疗的临床进展[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(17):176-177.
- [2] 王小雪,岳广欣,巫鑫辉,等. 抑郁症海马神经可塑性改变及中药调控作用研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(4):80-84.
- [3] 王睿,王琪,金明顺,等. 中药复方抗抑郁研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(3):440-443.
- [4] 王睿,王琪,金明顺,等. 单味中药抗抑郁的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2017,35(1):179-182.
- [5] 赵丹,朱澄云,王中彦. 参芝安神口服液澄清工艺研究[J]. 吉林中医药,2017,37(10):1046-1048.
- [6] 李微,罗先钦,周文杰,等. 正交设计结合药效学试验优选小儿肺咳口服液的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(2):28-32.
- [7] 杜彪,王刚,陆星. 安康口服液澄清工艺的研究[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(4):284-287.
- [8] 王柏强,刘福,何效平,等. ZTC1+1-II型澄清剂用于紫苏叶提取液的澄清工艺研究[J]. 中南药学,2016,14(5):501-504.
- [9] 汤溟,唐安福,崔恩忠,等. ZTC1+1天然澄清剂在中药制剂工艺应用中的影响因素分析[J]. 医学研究生学报,2012,25(3):324-326.
- [10] 王柏强,刘福,何效平,等. 紫苏叶提取液的澄清纯化工艺优选[J]. 中国药房,2016,27(19):2684-2686.

(收稿日期:2019-06-19;修回日期:2019-07-26)

um which was used as a catalyst in synthesis of vinpocetine and four other active pharmaceutical ingredients. **Methods** Direct digestion was used for sample pretreatment. The RF power was 1 500 W, the plasma flow was 15 L/min, the auxiliary flow was 1.02 L/min and the injection delay time was 30 s. **Results** The palladium showed a good linear relationship in the range of 0.625 – 12.5 ng/mL ($R^2 = 0.9998$, $n = 5$). The recovery was ranged in 96.13% – 98.38% ($RSD \leq 1.12\%$, $n = 9$). **Conclusion** This method is simple, reproducible and accurate, which can be used for the determination of catalyst palladium residues in active pharmaceutical ingredient.

Key words: active pharmaceutical ingredient; catalyst; palladium residue; inductively coupled plasma mass spectrometry

长春西汀是从长春花植物(小蔓长春花)提取的生物碱,化学名为乙基阿朴长春胺-22-醋酸乙酯^[1]。托吡酯为天然单糖基右旋果糖硫化物,化学名为2,3,4,5-双-氧-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯。盐酸尼卡地平化学名为2,6-二甲基-4-(3'-硝基苯基)-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸,3-[β -(N-苄基-N-甲基氨基)]-乙酯-5-甲酯盐酸盐。甲磺酸伊马替尼化学名为4-(4-甲基-1-哌嗪)甲基-N-4-甲基-3-4-(3-吡啶)-2-嘧啶氨基苯基-苯甲酰胺甲磺酸盐。盐酸多奈哌齐化学名为($\pm$)2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[[(1-苯甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茚-1-酮]盐酸盐。过渡金属钯或镍作为催化剂,常应用于偶联反应。偶联反应的反应条件温和,官能团容忍性好,产率高,已成为构建碳-碳键及合成联芳类化合物的重要手段^[2-4]。近年来,关于对重金属钯广泛应用于药物、天然产物或功能材料的合成研究逐渐增多^[5-6],口服重金属钯毒性很小,但其静脉注射毒性较口服毒性约大70倍。本课题组建立了相关动物模型,发现大鼠静脉注射氯化钯(PdCl_2)的半数致死量(LD_{50})为3 mg/kg,动物静脉注射或腹腔注射钯盐可产生蛋白尿和酮体尿阳性。本研究中建立了检测长春西汀等5种原料药中催化剂钯残留的电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Thermo icAP RQ 型电感耦合等离子体质谱仪(美国热电公司);ME204 型电子分析天平(万分之一,梅特勒公司);IKA® C-MAG HP 7 型电热板(德国艾卡公司);TTL-10B 型超纯水系统(北京同泰联科技公司);石英烧杯。

1.2 试剂

长春西汀原料(A企业,批号分别为A01,A02,A03);托吡酯原料(S企业,批号分别为S01,S02,S03);盐酸尼卡地平原料(T企业,批号分别为T01,T02,T03);甲磺酸伊马替尼(Y企业,批号分别为Y01,Y02,Y03);盐酸多奈哌齐(B企业,批号分别为B01,B02,B03);钯标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号分别为GSB 04-1743-2004);硝酸(色谱

级,德国默克公司);高氯酸(分析级,国药集团化学试剂有限公司);水为高纯水。

2 方法与结果

2.1 工作条件

射频功率:1 500 W;等离子气流量:15 L/min;辅助气流量:1.02 L/min;泵速:40 r/min;进样延迟时间:30 s;氧化物: $\text{CeO}^+/\text{Ce}^+ < 2\%$;双电荷: $\text{Ce}^{++}/\text{Ce}^+ < 2\%$;测量模式:KED 模式。

2.2 溶液制备

精密量取钯标准溶液(1 000 $\mu\text{g/mL}$)适量,用5%硝酸溶液定量稀释,并制成含钯元素质量浓度分别为0.625,1.250,2.500,5.000,12.500 ng/mL 的溶液,作为标准曲线溶液。称取原料药各约0.1 g,精密称定,置石英烧杯中,加硝酸20 mL,放置电热板上,以550 $^{\circ}\text{C}$ 加热溶解后,冷却至室温,加高氯酸4 mL,缓慢加热至体积减少至约2 mL,用高纯水冲洗内壁,转移至50 mL容量瓶中,加高纯水稀释至刻度,摇匀,即得供试品溶液。取硝酸20 mL,置石英烧杯中,加高氯酸4 mL,缓慢加热至体积减少至约2 mL,用高纯水冲洗内壁,转移至50 mL容量瓶中,加高纯水稀释到刻度,摇匀,即得空白溶液。

2.3 方法学考察

线性关系考察:取标准曲线溶液进样测定,以钯响应强度(Y)为纵坐标、质量浓度(X)为横坐标进行线性回归,得线性回归方程 $Y = 3.2 \times 10^4 X + 1.82 \times 10^2$, $R^2 = 0.9998$ ($n = 5$)。结果表明,钯的质量浓度在0.625 ~ 12.5 ng/mL 范围内与响应强度线性关系良好。

检测限与定量限确定:取空白溶液连续测定10次,记录钯元素强度,计算10次空白溶液中钯元素浓度的标准偏差,以3倍标准偏差为检测限,10倍标准偏差为定量限。结果钯元素检测限为0.003 ng/mL,定量限为0.009 ng/mL。按样品取样量0.1 g计算,供试品的检测限为1.5 $\mu\text{g/kg}$,定量限为4.5 $\mu\text{g/kg}$ 。

重复性试验:取样品(批号为A02)6份,称取0.1 g,精密称定,置石英烧杯中,照供试品溶液制备方法操作,测定样品中钯残留量。结果6份样品中钯残留量均值为222.35 $\mu\text{g/kg}$, $RSD = 3.12\%$ ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(批号为A02)约0.05 g,精

密称定,加入钆标准溶液(50 ng/mL)100,200,300 μ L,每个质量浓度平行制备3份,照供试品溶液制备方法操作,计算回收率。结果见表1。

表1 钆元素加样回收试验结果($n=9$)

取样量(mg)	样品含量(ng)	加入量(ng)	测得量(ng)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
51.03	11.347	5	16.246	97.98		
51.38	11.434	5	16.304	97.40	97.92	0.50
50.27	11.178	5	16.097	98.38		
52.35	11.640	10	21.312	96.72		
50.12	11.144	10	20.866	97.22	97.27	0.59
51.28	11.402	10	21.188	97.86		
52.12	11.589	15	26.334	98.30		
51.20	11.384	15	25.804	96.13	97.26	1.12
51.15	11.373	15	25.976	97.35		

2.4 样品含量测定

分别取样品,照供试品溶液制备方法操作,测定样品中钆残留量。结果见表2。

表2 样品含量测定结果

药品名称	批号	含量(μ g/kg)	药品名称	批号	含量(μ g/kg)
长春西汀	A01	253.97	甲磺酸伊马替尼	Y01	-
	A02	222.35		Y02	-
	A03	214.48		Y03	-
托吡酯	S01	55.68	盐酸多奈哌齐	B01	171.49
	S02	55.16		B02	172.46
	S03	52.14		B03	170.25
盐酸尼卡地平	T01	-			
	T02	-			
	T03	-			

注:-为未检出。

3 讨论

目前,测定钆残留量的方法较多,包括原子吸收光谱法,化学发光分析法等^[7-10]。其中,原子吸收光谱法操作简便、快速、准确,应用广泛,但在测定微量及痕量金属时,干扰较大,检测限高。ICP-MS法测定重金属含量近年来研究与应用广泛,其仪器本身可自动排除共存元素的干扰,具有检测灵敏度低、精密度高、重复性好、测定浓度线性范围宽等优点,同时可测定其他多种重金属含量^[11-12]。

《美国药典》通则<232>和<233>中收录了钆残留量,规定日口服剂量不得超过100 μ g,同样推荐使用ICP-MS作为钆残留量的检测方法,其回收率应在70%~150%。本方法的回收率为96.13%~98.38%,符合药典要求,可作为原子吸收光谱法的替代和补充。

试验前期准备时,需对所使用的容量瓶、移液管等

用品使用10%硝酸浸泡过夜,将试验过程中可能带入的影响降低。在样品制备过程中,使用石英烧杯与电热板对样品进行消解^[13-16],不使用微波消解仪进行消解,操作更简便,也减少样品损耗。本研究中建立了5种原料药中钆残留量的ICP-MS检测方法,该方法可为其他原料药中钆残留量的测定提供参考。

参考文献:

- [1] 姜 华,陈蓉蓉,蒲含林. 长春西汀的半合成工艺[J]. 暨南大学学报(自然科学版),2012,33(1):65-68.
- [2] 廖奕鸥,单红飞,赵素云,等. ICP-OES测定选择性加氢催化剂中的钆、钆含量[J]. 当代化工,2019,48(3):652-655.
- [3] 胡 岩,陈 璞,南 江,等. 钆催化合成二氢吡喃衍生物的工艺研究[J]. 应用化学,2019,48(3):589-597.
- [4] 李新民,陈正军,胡庆红,等. 聚乙二醇水溶液中无配体钆催化的 Suzuki 反应[J]. 化学试剂,2018,40(12):1205-1211.
- [5] 徐 浩,徐逸琦,蒋亦舒,等. 钆基乙炔选择性加氢催化剂研究进展[J]. 化工进展,2019,38(3):1353-1361.
- [6] 戴超伟,张 晗,刘立策,等. 钆催化2,5-二氢吡喃的氢胺羰基化反应[J]. 精细化工,2019,36(1):176-180.
- [7] 杨立学,马 玲,张 莹. 电感耦合等离子体-质谱法测定婴幼儿食品中铅镉汞砷[J]. 现代预防医学,2016,19(43):3586-3589.
- [8] 孙鹏飞,李龙因,丁 晴. 电感耦合等离子体质谱法测定虫草及其制品的总砷及可吸收砷含量[J]. 中国药业,2017,26(7):27-31.
- [9] 张亚红,李华龙. 电感耦合等离子体质谱法测定阿加曲班原料药中钆残留量[J]. 药物分析杂志,2016,36(9):1667-1671.
- [10] 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钆残留量[J]. 药物分析杂志,2012,32(12):2226-2228.
- [11] 钱良友,朱平凤,朱凯祥,等. 石墨炉原子吸收光谱法测定酒石酸唑吡坦原料药中的痕量钆[J]. 中国药房,2016,27(6):838-841.
- [12] 王湘波,马晓宁,范 亚,等. 石墨炉原子吸收法测定替加环素中钆的残留量[J]. 中南药学,2015,13(9):977-980.
- [13] 李志远,左文松,代明晶. 高效液相色谱法测定钆镁碳酸氢钠片中甘草酸含量[J]. 中国药业,2019,28(6):34-36.
- [14] 胡晓安,高 翔,胡萌萌,等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定绞股蓝中绞股蓝皂苷 XLIX 含量[J]. 中国药业,2019,28(5):36-38.
- [15] 朱跃芳,姚亮元,林 芳,等. 反相高效液相色谱法测定富马酸替诺福韦二吡啶酯原料药7种有关物质含量[J]. 中国药业,2019,28(6):26-28.
- [16] 王 谦,赖 慧,陈 立,等. 高效液相色谱法测定3种剂型黄芪中黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量[J]. 中国药业,2019,28(6):23-26.

(收稿日期:2019-04-10;修回日期:2019-07-03)