

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.017

电感耦合等离子体质谱法同时测定布南色林原料药中12种金属元素含量

裴丽娟¹, 杨继章¹, 李 建¹, 李 卓¹, 徐艳梅^{2△}

(1. 河北医科大学第一医院药学部, 河北 石家庄 050031; 2. 河北省药品医疗器械检验研究院, 河北 石家庄 050200)

摘要:目的 建立同时测定布南色林原料药中12种金属元素含量的电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。方法 以硝酸为消解体系,采用微波消解法处理样品,以¹⁰³Rh和¹⁸⁷Re为内标,等离子体流量为18 L/min,雾化气流速为0.94 L/min,辅助气流量为1.2 L/min,射频功率为1.6 kW,模拟电压为-1 635 V,脉冲电压为800 V。结果 锂(Li)、铬(Cr)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、银(Ag)、镉(Cd)、钡(Ba)、铅(Pb)、铈(Ce)、钬(Ho)、镱(Lu)质量浓度均在0.5~80 ng/mL范围内与仪器响应值/内标测定值线性关系良好($r \geq 0.999\ 6$);检测限为0.001~0.147 ng/mL;精密性、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于3.5%;平均回收率为91.29%~94.59%,RSD为1.93%~2.79%($n=9$);3批样品中均仅检出Ni和Cu,平均含量分别为22.64 ng/g和12.10 ng/g。结论 该方法操作简单,分析快速,测定结果准确,适用于同时测定布南色林原料药中多种金属元素的含量。

关键词:布南色林;原料药;电感耦合等离子体质谱法;金属元素;含量测定;质量控制

中图分类号:R917;R927

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0065-04

Simultaneous Determination of 12 Metal Elements in Blonanserin Active Pharmaceutical Ingredients by ICP-MS

PEI Lijuan¹, YANG Jizhang¹, LI Jian¹, LI Zhuo¹, XU Yanmei²

(1. Department of Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031; 2. Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang, Hebei, China 050200)

Abstract: Objective To establish an inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) method for the simultaneous determination of 12 metal elements in blonanserin active pharmaceutical ingredients (API). **Methods** With nitric acid as the digestion system, the samples were processed by microwave digestion. The internal standards were ¹⁰³Rh and ¹⁸⁷Re, the plasma flow rate was 18 L/min, the atomizing gas flow rate was 0.94 L/min, the flow rate of auxiliary gas was 1.2 L/min, the radio frequency (RF) power was 1.6 kW, the simulation voltage was -1 635 V, and the pulse voltage was 800 V. **Results** The mass concentration of lithium (Li), chromium (Cr), cobalt (Co), nickel (Ni), copper (Cu), silver (Ag), cadmium (Cd), barium (Ba), lead (Pb), cerium (Ce), holmium (Ho) and lutetium (Lu) showed a good linear relationship with the instrument response value/internal standard determination value in the range of 0.5-80 ng/mL ($r \geq 0.999\ 6$). The limit of detection (LOD) was in the range of 0.001-0.147 ng/mL. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were less than 3.5%. The average recoveries of the 12 metal elements were in the range of 91.29%-94.59% with RSDs of 1.93%-2.79% ($n=9$). Only Ni and Cu were detected in three batches of samples, and the average contents of Ni and Cu were 22.64 ng/g and 12.10 ng/g, respectively. **Conclusion** The method is simple, rapid, accurate and suitable for the simultaneous determination of multiple metal elements in blonanserin API.

Key words: blonanserin; active pharmaceutical ingredients; ICP-MS; metal elements; content determination; quality control

布南色林是能阻断多巴胺(D₂, D₃)与5-羟色胺(5-HT_{2A})受体的强效抗精神病药^[1],其可改善精神分裂症的阳性和阴性症状,以及认知功能,从而提高患者的生活质量^[2-5]。布南色林具有较高的受体选择性、安全性和耐受性,且尚未发现类似其他抗精神病药物的常见锥体外系反应,有望发展为抗精神分裂症的一线药物^[6-9]。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法是目前迅速发展的痕量分析技术,其操作简单、分析迅速、准确度高、灵敏度高,可用于多元素的同时快速分析,已广泛用于中草药、制

剂及原料药中金属元素的检测^[10-16]。本研究中建立了微波消解结合ICP-MS法同时测定布南色林原料药中锂(Li)、铬(Cr)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、银(Ag)、镉(Cd)、钡(Ba)、铅(Pb)、铈(Ce)、钬(Ho)、镱(Lu)等12种金属元素的含量,以期为布南色林原料药的质量控制及临床用药安全提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

NexION 350X型电感耦合等离子体质谱仪(美国

第一作者:裴丽娟,女,硕士,主管药师,研究方向为药物分析,(电话)0311-87156343(电子信箱)peilijuan2015@163.com。

△通信作者:徐艳梅,女,硕士,高级工程师,研究方向为药物质量控制,(电话)0311-69086078(电子信箱)69695773@qq.com。

PE公司);ETHOS ONE型微波消解仪(意大利 Milestone 公司);XS105型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司,精度为十万分之一);Milli-Q 纯水制造系统(美国 Millipore 公司)。

1.2 试药

布南色林原料药(石家庄岩峰医药科技有限公司,批号分别为 110111, 110112, 110113);Li, Cr, Co, Ni, Cu, Ag, Cd, Ba, Pb, Ce, Ho, Lu 单元素标准溶液(国家标准样品编号分别为 GSB 04-1734-2004, GSB 04-1723-2004, GSB 04-1722-2004, GSB 04-1740-2004, GSB 04-1725-2004, GSB 04-1712-2004, GSB 04-1721-2004, GSB 04-1717-2004, GSB 04-1742-2004, GSB 04-1775-2004, GSB 04-1783-2004, GSB 04-1787-2004),以及内标铑(Rh),铼(Re)单元素标准溶液(国家标准样品编号分别为 GSB 04-1746-2004, GSB 04-17452004),均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心,质量浓度均为 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$;硝酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

等离子体流量 18 L/min,雾化气流速 0.94 L/min,辅助气流 1.2 L/min,射频功率 1.6 kW,模拟电压 -1 635 V,脉冲电压 800 V。测定 ^7Li , ^{52}Cr , ^{59}Co , ^{60}Ni , ^{63}Cu , ^{107}Ag , ^{111}Cd , ^{138}Ba 元素时以 ^{103}Rh 元素为内标, ^{208}Pb , ^{140}Ce , ^{165}Ho , ^{175}Lu 元素以 ^{187}Re 元素为内标。

2.2 溶液制备

混合元素标准贮备液:分别精密量取 Li, Cr, Co, Ni, Cu, Ag, Cd, Ba, Pb, Ce, Ho, Lu 单元素标准溶液适量,加 2% 硝酸溶液稀释成质量浓度均为 1 000 ng/mL 的混合元素标准贮备液。

系列工作溶液:精密量取混合元素标准贮备液适量,加 2% 硝酸溶液稀释成质量浓度分别为 0.5, 10, 20, 40, 60, 80 ng/mL 的混合元素系列工作溶液。

混合内标溶液:精密量取 Rh, Re 单元素标准溶液适量,加 2% 硝酸溶液稀释制成质量浓度为 20 ng/mL 的混合内标溶液。

供试品溶液:取样品约 0.2 g,精密称定,置微波消解罐中,加硝酸 3 mL 并放置过夜后,置微波消解仪消解完全后取出,用水转移至 25 mL 具塞比色管,再加水多次冲洗消解罐并将洗液全部转移至容量瓶中,用水定容,摇匀,即得。

空白溶液:不加样品,按供试品溶液制备方法制备,即得。

2.3 方法学考察

线性关系考察:取 2.2 项下的系列工作溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,以待测元素质量浓度(X , ng/mL)

表 1 线性关系考察与检测限结果

Tab. 1 Results of the linear relationship investigation and LOD

元素	回归方程	r	线性范围(ng/mL)	检测限(ng/mL)
Li	$Y_1 = 2.4542X_1 + 0.6745$	0.9999	0.5~80	0.020
Cr	$Y_2 = 3.8001X_2 + 0.4297$	0.9996	0.5~80	0.027
Co	$Y_3 = 1.9822X_3 - 0.0426$	0.9998	0.5~80	0.147
Ni	$Y_4 = 2.0842X_4 + 0.8325$	0.9997	0.5~80	0.045
Cu	$Y_5 = 1.3844X_5 - 0.0283$	0.9998	0.5~80	0.063
Ag	$Y_6 = 3.0229X_6 + 0.0032$	0.9998	0.5~80	0.033
Cd	$Y_7 = 1.7834X_7 + 0.0293$	0.9996	0.5~80	0.045
Ba	$Y_8 = 2.9083X_8 + 0.0289$	0.9996	0.5~80	0.035
Pb	$Y_9 = 1.8723X_9 - 0.0778$	0.9998	0.5~80	0.020
Ce	$Y_{10} = 2.9386X_{10} + 0.8217$	0.9997	0.5~80	0.029
Ho	$Y_{11} = 1.5832X_{11} + 0.4292$	0.9996	0.5~80	0.002
Lu	$Y_{12} = 1.5933X_{12} + 0.1309$	0.9999	0.5~80	0.001

为横坐标、以仪器响应值/内标测定值(Y)为纵坐标进行线性回归,结果见表 1。

检测限考察:取 2.2 项下空白溶液适量,并计算其标准偏差,按 2.1 项下试验条件连续进样测定 11 次,记录仪器响应值并计算其标准偏差,以仪器响应值的 3 倍标准偏差对应的待测元素质量浓度为检测限。结果见表 1。

精密度试验:取 2.2 项下质量浓度为 80 ng/mL 的系列工作溶液适量,按 2.1 项下试验条件连续进样测定 6 次,记录仪器响应值。结果 12 种金属元素仪器响应值的 RSD 为 0.57%~1.96% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取样品(批号为 110111)0.2 g,精密称定,加入混合元素标准贮备液 0.2 mL,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,分别于室温下放置 0, 2, 4, 6, 8, 12 h 时按 2.1 项下试验条件进样测定,记录仪器响应值。结果 12 种金属元素仪器响应值的 RSD 为 0.56%~3.32% ($n=6$),表明供试品溶液于室温下放置 12 h 内稳定性良好。

重复性试验:取样品(批号为 110111)0.2 g,精密称定,加入混合元素标准贮备液 0.2 mL,平行制备 6 份,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录仪器响应值,并计算含量。结果 12 种金属元素平均含量的 RSD 为 1.06%~2.07% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(批号为 110111)0.2 g,精密称定,精密加入混合元素标准贮备液适量,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录仪器响应值,并计算回收率。结果见表 2。

2.4 样品金属元素含量测定

取 3 批样品各适量,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下试验条件进样测定。结果均仅检出 Ni 和 Cu。其中 Ni 含量分别为 20.53, 23.14, 24.26 ng/g, 平均

表 2 加样回收试验结果 ($n = 9$)
Tab. 2 Results of the recovery test ($n = 9$)

元素	样品含量(ng)	加入量(ng)	测得量(ng)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)	元素	样品含量(ng)	加入量(ng)	测得量(ng)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
Li	-	25	22.43	89.72	91.77	2.68	Ag	-	25	24.15	96.60	93.70	1.96
		25	22.86	91.44					25	23.56	94.24		
		25	22.36	89.44					25	23.41	93.64		
		100	91.35	91.35					100	94.36	94.36		
		100	90.37	90.37					100	93.54	93.54		
		100	90.59	90.59					100	95.66	95.66		
		250	236.33	94.53					250	230.49	92.20		
		250	242.56	97.02					250	226.13	90.45		
		250	228.75	91.50					250	231.55	92.62		
Cr	-	25	23.66	94.64	91.79	1.96	Cd	-	25	23.16	92.64	92.26	1.93
		25	23.56	94.24					25	22.47	89.88		
		25	22.59	90.36					25	23.59	94.36		
		100	89.54	89.54					100	90.66	90.66		
		100	90.12	90.12					100	95.13	95.13		
		100	92.45	92.45					100	93.26	93.26		
		250	230.67	92.27					250	227.33	90.93		
		250	229.46	91.78					250	227.48	90.99		
		250	226.82	90.73					250	231.26	92.50		
Co	-	25	22.91	91.64	93.38	2.32	Ba	-	25	23.11	92.44	94.04	2.68
		25	23.56	94.24					25	21.99	87.96		
		25	23.43	93.72					25	23.91	95.64		
		100	91.48	91.48					100	95.36	95.36		
		100	90.86	90.86					100	94.39	94.39		
		100	90.99	90.99					100	95.21	95.21		
		250	240.32	96.13					250	240.27	96.11		
		250	239.86	95.94					250	237.61	95.04		
		250	238.44	95.38					250	235.44	94.18		
Ni	4.791	25	28.34	94.20	91.29	2.47	Pb	-	25	23.62	94.48	94.59	2.32
	4.836	25	28.24	93.62					25	22.33	89.32		
	4.723	25	27.18	89.83					25	24.01	96.04		
	4.475	100	94.79	90.32					100	96.12	96.12		
	4.497	100	96.23	91.73					100	95.46	95.46		
	4.543	100	97.12	92.58					100	93.31	93.31		
	4.520	250	221.49	86.79					250	240.43	96.17		
	4.836	250	235.28	92.18					250	239.51	95.80		
	4.723	250	230.67	90.38					250	236.42	94.57		
Cu	2.565	25	26.12	94.20	91.30	2.47	Ce	-	25	23.81	95.24	94.48	2.59
	2.589	25	26.00	93.64					25	23.03	92.12		
	2.529	25	24.99	89.84					25	22.94	91.76		
	2.396	100	92.72	90.32					100	95.32	95.32		
	2.408	100	94.15	91.74					100	93.48	93.48		
	2.432	100	95.01	92.58					100	91.29	91.29		
	2.420	250	219.40	86.79					250	241.03	96.41		
	2.589	250	233.05	92.18					250	246.05	98.42		
	2.529	250	228.49	90.38					250	240.59	96.24		

续表2 加样回收试验结果($n=9$)
Continued Tab. 2 Results of the recovery test ($n=9$)

元素	样品含量(ng)	加入量(ng)	测得量(ng)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)	元素	样品含量(ng)	加入量(ng)	测得量(ng)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
Ho	-	25	23.63	94.52	93.93	2.19	Lu	-	25	22.37	89.48	94.14	2.79
		25	23.01	92.04					25	23.54	94.16		
		25	22.42	89.68					25	22.96	91.84		
		100	94.65	94.65					100	96.23	96.23		
		100	93.25	93.25					100	95.86	95.86		
		100	96.28	96.28					100	91.22	91.22		
		250	240.39	96.16					250	239.82	95.93		
		250	236.55	94.62					250	241.22	96.49		
		250	235.41	94.16					250	240.16	96.06		

注:- 为未检出。

Note:"- " indicates that no element is detected.

22.64 ng/g; Cu 含量分别为 10.32, 12.52, 13.46 ng/g, 平均 12.10 ng/g。

3 讨论

重金属元素摄入过多,对人体健康有较大危害,如铅可损害神经系统、造血系统、心血管系统等,铜可使血红蛋白变性。因此,有必要对药物中的金属元素含量进行测定。ICP-MS 法为常用痕量分析技术,可用于多个元素的同时快速分析,用其测定重金属元素,既能提高工作效率,又确保了检测结果的准确度。本研究中参考相应文献,采用微波消解法,以硝酸为消解液,以 Rh、Re 为内标溶液,采用 ICP-MS 法同时测定布南色林原料药中的多种重金属元素含量,并对 ICP-MS 法的测定条件进行优化,以最大限度消除待测元素对测定结果的干扰,并从样品中最终检出 Ni 和 Cu。

综上所述,本研究中建立的 ICP-MS 法操作简单,准确,快速,灵敏度高,可用于布南色林原料药中 12 种金属元素的含量测定,从而为该原料药的质量控制提供参考。

参考文献

- [1] 刘东娜,徐 晖. 布南色林片的制备及体内外评价[J]. 沈阳药科大学学报,2020,37(11):961-967.
- [2] HEIDBREDE C, MICHELI F. Selective dopamine D₃ receptor antagonists: a review 2001-2005 [J]. Recent Patents on Cns Drug Discovery, 2006, 1 (3): 271-288.
- [3] WATSON DJ, LOISEAU F, INGALLINESI M, et al. Selective blockade of dopamine D₃ receptors enhances while D₂ receptor antagonism impairs social novelty discrimination and novel object recognition in rats: a key role for the prefrontal cortex [J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37(3): 770-786.
- [4] MILLAN MJ, BUCCAFUSCO JJ, LOISEAU F, et al. The dopamine D₃ receptor antagonists, S33138, counters cognitive impairment in a range of rodent and primate procedures[J]. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 2010, 13 (8): 1035-1051.
- [5] 刘彩霞,王长斌,杨海霞,等. 顶空气相色谱法测定布南色林残留溶剂的含量[J]. 食品与药品,2013,15(4):262-264.
- [6] 邱 畅,胡晋卿,温预关,等. 进食对健康受试者口服布南色林片药动学特征的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2013,22(4):212-215.
- [7] 宋文华,孙 婷,高敏芬,等. 毛细管气相色谱法测定新药 UP0044 中有机溶剂的残留量[J]. 天津师范大学学报(自然科学版),2008,28(1):28-32.
- [8] LI HF, YAO C, SHI J, et al. Comparative study of the efficacy and safety between blonanserin and risperidone for the treatment of schizophrenia in Chinese patients: A double-blind, parallel-group multicenter randomized trial [J]. Journal of Psychiatric Research, 2015, 69: 102-109.
- [9] 裴丽娟,田 晨,齐然然,等. 顶空气相色谱法同时测定布南色林原料药中 9 种有机溶剂的残留量[J]. 中国药房, 2017, 28(12): 1699-1702.
- [10] 田 阔,董云霞,段成军,等. ICP-MS 法测定硫酸氢氯吡格雷片中金属元素含量[J]. 中南药学,2020,18(1):121-124.
- [11] 刘艳红,刘芳芳,刘尧奇,等. ICP-MS 测定穿心莲内酯磺化物中 17 种金属元素[J]. 中国药师,2020,23(5):961-965.
- [12] 张振兴,王 强,杨 凤,等. 微波消解-ICP-MS 法测定利奈唑胺中残留钼[J]. 化学研究与应用,2013,25(1):134-136.
- [13] 赵 倩,赵彤乐,叶盛英,等. 等离子体质谱法同时测定不同产地制白附子药材中 6 种重金属元素含量及其聚类分析[J]. 中国药业,2019,28(23):26-30.
- [14] 谭丽盈,胡国辉. 微波消解电感耦合等离子体质谱法同时测定生姜药材中 6 种重金属元素含量[J]. 中国药业, 2019, 28(4): 25-28.
- [15] 杨雪梅,韩伟立,刘洪涛,等. 微波消解 ICP-MS 法测定药材预知子及其提取物中重金属含量[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 2012-2013.
- [16] 王 丽,符德欢,李学芳,等. 微波消解 AAS、AFS 法测定不同产地红花中 As、Hg、Pb、Cd、Cu 含量[J]. 中国民族民间医药,2017,26(15):18-20.

(收稿日期:2021-12-07;修回日期:2022-03-30)