

微波消解 ICP-AES 法测定口服药中的杂质元素含量

ICP-093

摘要：本文参考美国药典 USP<232> 对无机杂质元素的限量要求及 USP<233> 对杂质元素的测定方法，利用电感耦合等离子体光谱法（ICP-AES）测定了口服药样品中的重金属元素和其它杂质元素的含量。实验结果表明：各元素的相关系数 $r > 0.9998$ ，加标回收率在 92.5%~110% 之间，RSD 小于 5%。该方法操作简便、快速，样品前处理简单，可以满足美国药典对药品中杂质元素限量值的测定要求。

关键词：ICP-AES 口服药 USP<232> USP<233>

美国药典（简称 USP）是美国政府对药品质量标准 and 检定方法作出的技术规定，也是药品生产、使用、管理、检验的法律依据。2010 年 1 月，USP 在欧洲药典（EP）的建议下，用 USP<232> 和 USP<233> 这两个通则代替原来的 USP<231> 通则，以使将来标准更容易协调。USP<232>（该标准于 2014 年 5 月起执行）规定了口服药品中无机杂质元素的限量值，见表 2。USP<233> 规定了微波消解方法，并用 ICP-AES 或者 ICP-MS 测定的

方法规程。

本文参考 USP<232> 的限量要求和 USP<233> 方法规程，采用 $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$ 体系，微波消解口服药样品，利用岛津公司全谱直读型 ICPE-9000 发射光谱仪的轴向观测高灵敏度模式测定了口服药中重金属含量及其它元素含量。该方法操作简单，定量准确，可以满足美国药典对药品中杂质元素限量值的测定要求。

实验部分

1.1 仪器

岛津 ICPE-9000 全谱发射光谱仪，微波消解仪。

1.2 实验器皿及试剂

实验所用器皿均为玻璃材料，用硝酸溶液（1+1）浸泡 24 小时后，用去离子水冲洗，干燥备用；实验所用 HNO_3 、 H_2O_2 为电子纯试剂，实验用水为超纯去离子水。

1.3 样品的前处理

准确称取 1 g（精确至 0.1 mg）西药样品置于聚四氟乙烯消解罐内，缓慢加入 6 mL 硝酸，待剧烈反应完成后，加入 2 mL H_2O_2 ，静置 1 小时后，置于微波消解炉内进行消解。消解完成后，待消解罐冷却至室温，将其移至通风橱内；缓缓摇动消解罐，至红棕色气体挥发完全；将溶液转移至 50 mL 容量瓶内，用超纯水定容，待测。同法制备样品空白溶液和样品加标溶液。

结果讨论

2.1 仪器参数

仪器工作条件见表 1。

表 1 仪器工作条件

观测方向	雾化器类型	矩管类型	雾化室	等离子气 (L/min)	辅助气 (L/min)	载气 (L/min)	高频频率 (MHz)	高频功率 (kW)
轴向	同心	Mini	旋流	10	0.6	0.7	27.12	1.2

2.2 标准曲线溶液配制

根据药品剂型和每日最大剂量 (≤ 10 g/day) 定义目标元素限值“J”值为分析杂质元素的可接受浓度, 即样品经前处理后待测元素在溶液中的最大限值。USP<233> 规定了标准曲线系列为两个基体匹配的标准溶液和一个基体匹配的空白溶液, 每个元素标准溶液高浓度为目标限值的 2 倍 (即 2 J), 低浓度为目标限值的 0.5 倍 (即 0.5 J) 待测元素的目标限值 (J)。

利用 10% 的硝酸配制空白溶液、0.5 J 和 2 J 浓度的各个元素混合标准溶液, 各元素的限量值及标准溶液浓度见表 2。

表 2 元素限值及标准曲线溶液浓度系列

元素	口服药PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	元素限值J (mg/L)	标准曲线系列(mg/L)		
			0	0.5 J	2J
镉	25	0.05	0	0.025	0.1
汞	15	0.03	0	0.015	0.06
铍	100	0.2	0	0.1	0.4
钶	100	0.2	0	0.1	0.4
铂	100	0.2	0	0.1	0.4
钡	100	0.2	0	0.1	0.4
铯	100	0.2	0	0.1	0.4
钷	100	0.2	0	0.1	0.4
钼	100	0.2	0	0.1	0.4
镍	500	1	0	0.5	2
钒	100	0.2	0	0.1	0.4
铜	1000	2	0	1	4

备注: 1. PDE为每日允许暴露剂量 ($\mu\text{g}/\text{day}$); 2. 根据 10 g/day 的剂量及稀释 50 倍计算得到元素限值(J)

2.3 部分元素标准曲线如下:

砷和汞元素谱线轮廓图分别见图 3 和图 4。

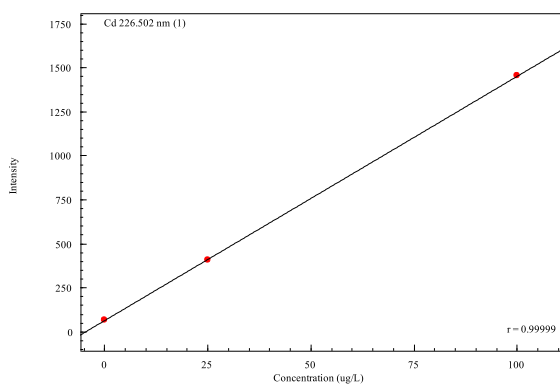


图 1 Cd 元素的标准曲线

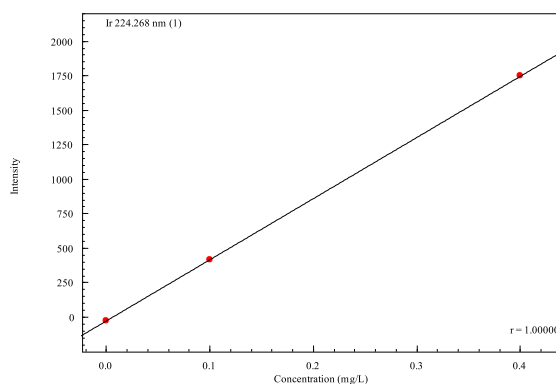


图 2 Ir 元素的标准曲线

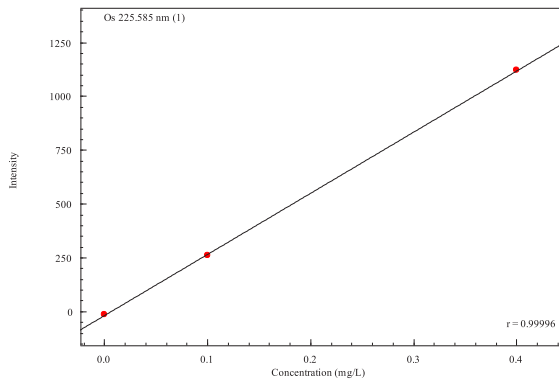


图 3 Os 元素的标准曲线

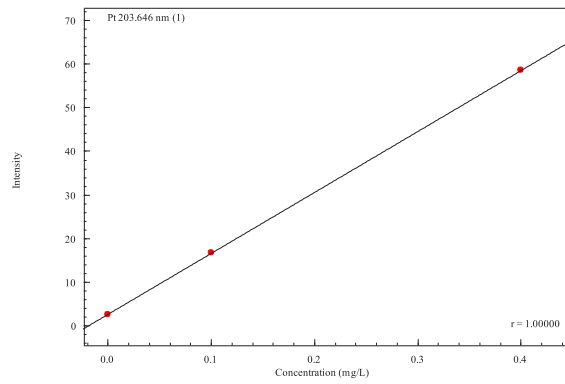


图 4 Pt 元素的标准曲线

2.4 部分元素谱线轮廓图

Cd 226.502 Best
条件1

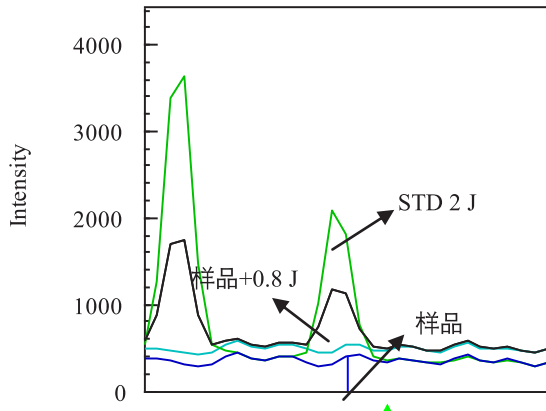


图 5 Cd 元素的谱线轮廓图

Pd 340.458 Best
条件1

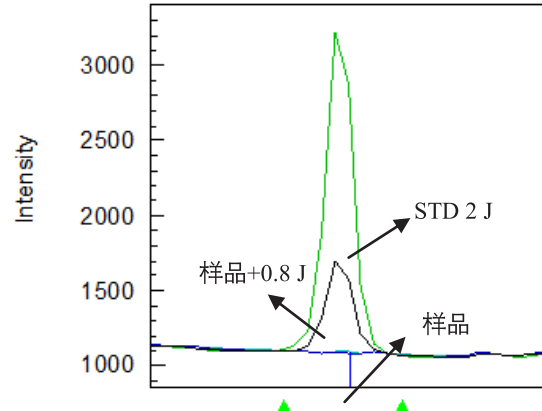


图 6 Pd 元素的谱线轮廓图

Mo 202.030 Best
条件1

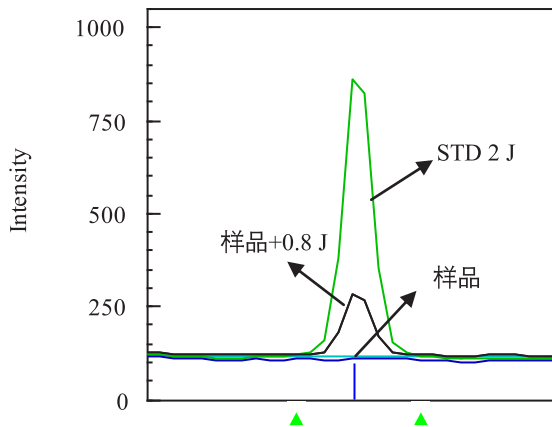


图 7 Mo 元素的谱线轮廓图

Ru 240.272 Best
条件1

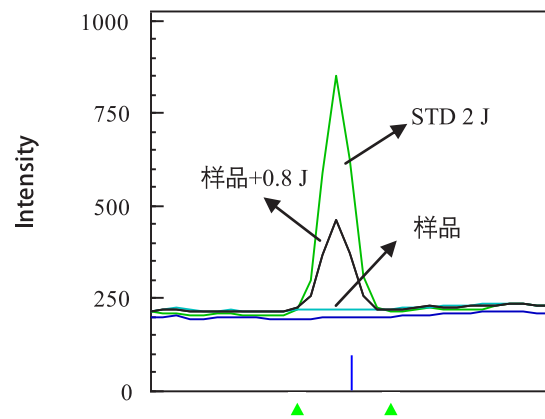


图 8 Ru 元素的谱线轮廓图

2.5 方法检出限、样品分析及加标回收率

按照实验方法,对空白溶液重复测定 10 次,取 3 倍强度的标准偏差除以曲线斜率求得各元素在溶液中的检出限;根据样品稀释倍数(50 倍),求得该方法的检出限;

测定样品中的无机杂质元素含量,每个样品重复测定 3 次;

根据 USP<233> 的指导原则,向样品中加入 0.8 J 限量的标准溶液,求出加标回收率,以考察方法的准确性。

表 2 样品分析结果、方法检出限及加标回收率

元素	分析波长 (nm)	分析结果 ($\mu\text{g/L}$)	0.8 J 的加标回收率 (%)	RSD(n=3) (%)	方法检出限 ($\mu\text{g/g}$)	最大剂量为 10g/day 的注射药含量限值($\mu\text{g/g}$)
镉	226.502	ND	92.5	0.12	0.01	2.5
汞	184.950	ND	103.8	5.44	0.15	1.5
铊	224.268	ND	95.6	0.26	0.05	10
铍	228.226	ND	110.0	5.55	0.18	10
铂	203.646	ND	97.5	4.24	0.58	10
钡	340.458	ND	97.5	0.83	0.01	10
铯	343.489	ND	99.4	0.18	0.14	10
钕	240.272	ND	93.1	0.67	0.10	10
钼	202.030	ND	99.4	1.07	0.17	10
镍	221.647	ND	95.0	0.10	0.03	50
钒	292.402	ND	95.6	0.14	0.06	10
铜	213.598	ND	95.0	0.29	0.12	100

N.D: 未检出。

结果显示,岛津 ICPE-9000 原子发射光谱仪测定注射剂中的无机杂质元素含量,各元素的方法检出限低于口服药含量限值,可以满足美国药典 USP<232> 对对注射药的无机杂质的限量要求。

0.8 倍的限量值的加标回收率在 92.5~110 % 之间,满足 USP<233> 对样品加标回收率需要 70 %~150 % 的要求。

2.6 方法精密度实验

为了验证本方法的重复性,取 6 份同样的样品,分别向样品中加入各元素的 1 倍限量值(即 1 J),求出 6 份样品加标回收率的 RSD 值,确定方法的精密度,其结果见表 3。

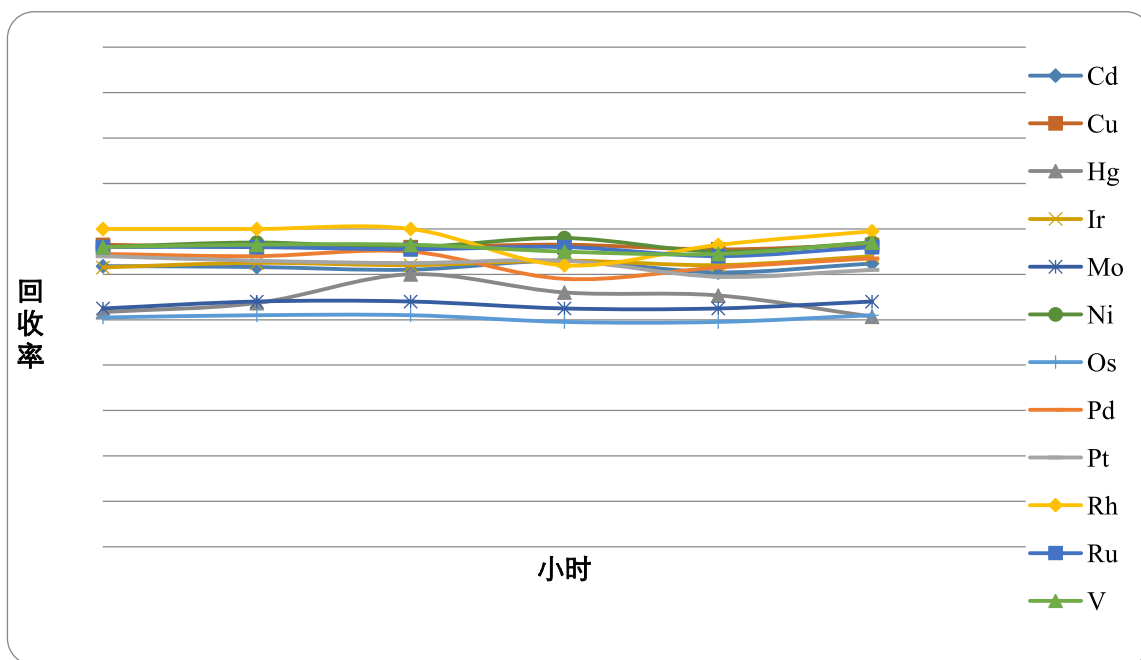
表 3 样品加标回收率和精密度

元 素	1#样品 (%Rec)	2#样品 (%Rec)	3#样品 (%Rec)	4#样品 (%Rec)	5#样品 (%Rec)	6#样品 (%Rec)	RSD (%)
镉	99.2	99.6	95.6	103.4	100.0	101.0	2.6
汞	105.7	102.3	99.3	104.7	103.7	100.0	2.5
铊	103.0	102.5	93.0	100.5	96.0	102.0	4.1
铍	105.5	96.0	95.5	101.0	98.5	96.0	4.0
铂	104.5	101.5	96.0	99.0	95.5	102.5	3.6
钡	99.0	103.5	92.5	101.5	97.5	105.0	4.5
铯	107.5	106.0	102.0	102.5	98.5	107.0	3.4
钕	101.5	101.0	94.5	103.0	99.5	105.5	3.7

钼	100.0	93.5	99.0	101.0	100.0	94.0	3.4
镍	101.0	101.0	96.9	105.0	101.0	106.0	3.2
钒	103.0	102.5	94.5	103.0	99.5	106.5	4.0
铜	96.5	98.0	97.0	97.5	96.0	96.5	3.0

2.7 方法长期稳定性实验

为了验证本方法的长期稳定性，向样品中加入 1 J 的标准溶液，以同样的方法进行前处理，用 ICP-AES 连续测定 5 个小时，求出 1 J 标液的回收率，其结果见图 9。



由上图可以看出，5 个小时 1 J 加标样品连续测定的加标回收率范围在 91~110 % 之间，RSD 值小于 4 %，满足 USP<233> 规定的每种目标元素的 RSD 值小于 20 % 的标准。

■ 结论

采用岛津公司电感耦合等离子体发射光谱 ICPE-9000 测定口服药中各限量元素的含量，元素线性关系及重复性良好，定量准确：线性相关系数在 0.9998~1.0000，加标回收率在 92.5 %~110 % 之间，RSD 小于 5 %。该方法操作简便、快速，样品前处理简单，可以满足美国药典对口服药品中杂质元素限量值的测定要求。