

电感耦合等离子体-质谱法测定注射用益气复脉（冻干）中的硫元素

潘超^{1,2}, 李海燕^{1,2}, 岳洪水^{1,2}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂新技术企业重点实验室, 天津 300410

摘要: **目的** 采用电感耦合等离子体-质谱 (ICP-MS) 法建立注射用益气复脉 (冻干) 中硫元素的含量测定方法。**方法** 以微波消解法处理样品, 硝酸为消解试剂, 样品经微波消解后, 以锗 (Ge) 元素为内标元素, 采用 ICP-MS 法测定药液中硫元素的量。**结果** 硫元素质量浓度在 1~15 $\mu\text{g/mL}$ 内线性关系良好 ($r=0.999\ 0$); 准确度试验 ($n=6$) 平均回收率为 95.4%, RSD 值为 5.9%; **结论** 该方法简便、快速、准确, 可用于测定注射用益气复脉 (冻干) 中硫元素的含量, 为其质量控制、安全性评价提供一定参考。

关键词: 注射用益气复脉 (冻干); 电感耦合等离子体发射光谱-质谱 (ICP-MS); 微波消解; 硫元素

中图分类号: R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 03- 0485 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.023

Determination of sulfur content in Yiqi Fumai Lyophilized Injection by ICP-MS

PAN Chao^{1,2}, LI Haiyan^{1,2}, YUE Hongshui^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Advanced Technology Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To establish a method for determination of sulfur content in Yiqi Fumai Lyophilized Injection by ICP-MS.

Methods The samples of Yiqi Fumai Lyophilized Injection with nitric acid system as digestion reagent were eliminated by microwave, the sulfur content of which were determined by ICP-MS using the Ge element as the internal standard. **Result** Good linearity ($r = 0.999\ 0$) was observed in the standard curves of sulfur element in the range of 1~15 $\mu\text{g/mL}$; The average recovery and RSD value of sulfur element in the accuracy experiments ($n = 6$) were 95.4% and 5.9%, respectively. **Conclusion** The method is simple, rapid and accurate, which can be used to determine the content of sulfur in Yiqi Fumai Lyophilized Injection, and provide the reference for its quality control and safety evaluation.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; ICP-MS; microwave digestion; sulfur element

注射用益气复脉 (冻干) 是天津天士力之骄药业有限公司生产的冻干粉针制剂, 其功效为益气复脉, 养阴生津之功效, 临床上主要用于治疗冠心病心绞痛以及慢性心力衰竭, 并取得良好的效果^[1-3]。药品包装系统中直接接触药品的注射用冷冻干燥无菌粉末氯化丁基胶塞, 作为一种新型的药品包材, 已在我国制药行业内大范围使用, 其良好的内在洁净度、化学稳定性、气密性、生物性能有效地保证了药品质量^[4]。胶塞在生产过程中需加入多种化学助剂进行配合 (如硫化剂硫磺), 从而提高橡胶的性能及稳定形态, 而药品与密封胶塞长期接触

后, 可能发生密封组件组分向药品中迁移, 产生潜在的安全风险^[5], 因此, 硫元素的含量测定对于注射剂型药品的安全性评价具有重要意义。

电感耦合等离子体-质谱 (ICP-MS) 法作为一种新的无机元素检测方法, 具有灵敏度高、准确性好、精密度高、检出限低、线性范围宽等优点, 备受分析工作者的关注^[6]。注射用益气复脉 (冻干) 中的硫元素的检测方法至今未见报道。本文采用微波消解结合 ICP-MS, 建立了一种注射用益气复脉 (冻干) 中硫元素的检测方法, 为该制剂的包材相容性研究与注射剂的安全性评价奠定基础。

收稿日期: 2017-12-22

基金项目: 天津市中药注射剂关键技术校企协同创新实验室建设项目 (17PTSJYC00090); 天津市中药注射剂新技术企业重点实验室

第一作者: 潘超 (1990—), 女, 研究方向为中药质量标准研究。Tel: (022)86342042 E-mail: panchao2014@tasly.com

*通信作者: 鞠爱春 (1973—), 男, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

1 材料

1.1 试剂与试药

标准溶液：硫 (S)，质量浓度 1 000 $\mu\text{g/mL}$ ，批号 GSB04-1773-2004 (b)，国家有色金属及电子材料分析测试中心提供。

内标溶液：铋 (Bi)、锗 (Ge)、铟 (In)、镧 (Lu)、铑 (Rh)、钪 (Sc)、铽 (Tb)、钇 (Y) 多元素混合溶液，质量浓度 100 $\mu\text{g/mL}$ ，批号 GSB04-2828-2011，国家有色金属及电子材料分析测试中心提供。

调谐溶液：锂 (Li)、镁 (Mg)、钇 (Y)、钴 (Co)、铈 (Ce)、铊 (Tl) 批号 5188-6564，美国安捷伦公司产品；65%硝酸溶液，批号 Z0306341343，德国默克公司产品。

6 批注射用益气复脉 (冻干) 样品，天津天士力之骄药业有限公司提供，批号分别为 S1、S2、S3、S4、S5、S6。

1.2 仪器

7500CX 型电感耦合等离子体质谱仪 (美国安捷伦公司)；微波消解仪 (美国 CEM MARS 公司)；梅特勒-MS204S 型万分之一天平 (梅特勒公司)；VF-TOC 超纯水机 (德国 Sartorius 公司)。

2 方法

2.1 供试品溶液的制备

取注射用益气复脉 (冻干) 0.1 g，精密称定，于 10%硝酸浸泡洗净的消解罐中，加入 2 mL 65%硝酸溶液，微波消解，消解参数见表 1。消解结束后，待温度降至室温后取出消解罐。将样品转移至离心管 (硝酸溶液浸泡洗净) 中，以超纯水定容至 10 mL，摇匀，即得。同法制备试剂空白溶液。

表 1 微波消解参数

Table 1 Digestion parameters of microwave

功率/W	升温时间/min	温度/°C	持续时间/min
800	5	120	2
800	3	150	5
800	3	170	7

2.2 ICP-MS 仪器参数的选择

ICP-MS 仪器的工作参数为仪器全自动调谐优化给出，满足仪器安装标准要求的灵敏度、背景、氧化物、双电荷、稳定性等各项指标。本课题组在前期研究该制剂金属的基础上^[7]，经调谐后的仪器参数设置见表 2。

表 2 ICP-MS 操作条件及参数

Table 2 Operation conditions and parameters of ICP-MS

ICP-MS 参数	设定值
等离子体气流量	15 L/min
辅助气流量	1 L/min
载气流量	1 L/min
补偿气流量	1 L/min
温度	2 °C
喷雾泵速率	0.1 r/s
蠕动泵吸收速率	0.3 r/s
蠕动泵吸收时间	30 s
蠕动泵持续时间	30 s

2.3 测定方法

于每天检测开始前配制系列标准溶液进样测定，仪器自动生成标准曲线。按当日实验内容配制供试品溶液，进样检测，仪器根据标准曲线自动计算出各种元素的量。

3 结果

3.1 专属性试验

取空白溶液 (超纯水)、注射用益气复脉 (冻干) 中待测 15 种无机元素 (不含硫元素) 混合标准溶液检测，要求二者差值绝对值不超过 2.0。结果显示：二者差值绝对值为 0.0，说明空白溶液及待测元素对于检测元素不产生干扰。

3.2 线性关系考察

精密量取硫元素标准溶液适量，用超纯水稀释制成每 1 mL 含硫元素为 50 μg 的标准储备液。精密量取该储备液适量，用超纯水稀释制成每 1 mL 分别含硫元素为 1、2、4、8、10、15 μg 的系列标准溶液。

以相应元素的质量浓度为横坐标，以相应元素与所选内标元素响应值比 (CPS) 为纵坐标，绘制标准曲线。结果显示：硫元素质量浓度在 1~15 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好，回归方程 $Y=0.2353X+0.4694$ ， $r=0.9990$ 。

3.3 检测限和定量限

取空白溶液连续测定 11 次，以测定结果的 3 倍标准偏差所对应的质量浓度值作为元素的检出限，以测定结果的 10 倍标准偏差所对应的质量浓度值作为元素的定量限。结果显示硫元素的检出限为 0.18 $\mu\text{g/mL}$ 、定量限为 0.59 $\mu\text{g/mL}$ 。

3.4 系统适用性

取“3.2”项下制备的质量浓度为 8 $\mu\text{g/mL}$ 的对

照品溶液,在供试品溶液测定前后分别测量3次对照品标准溶液(测定顺序依次为:对照品1、对照品2、对照品3、供试品1、供试品2、对照品4、对照品5、对照品6),计算漂移值为5.5%,结果表明系统适用性良好。

3.5 精密度试验

取“3.2”项下制备的质量浓度为4 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,连续进样6次,测定质量浓度。结果表明,硫元素质量浓度的RSD值为4.2%,说明该方法精密度良好。

3.6 回收率试验

取同一批号(S1批)的注射用益气复脉(冻干)0.1 g,精密称定,于10%硝酸浸泡洗净的消解罐中,加入2 mL硝酸,加入硫元素标准储备液0.5 mL,按照“2.1”项下方法平行制备6份供试品溶液,依次测定。结果表明,硫元素的平均回收率为95.4%,RSD值为5.9%,说明该方法的准确度良好,结果见表3。

表3 回收率试验结果($n=6$)
Table 3 Results of recovery test ($n=6$)

样品编号	基底值/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%
1	12.60	25	33.81	84.8
2	12.64	25	37.69	100.2
3	12.61	25	36.95	97.3
4	12.60	25	37.24	98.6
5	12.61	25	37.13	98.1
6	12.61	25	35.91	93.2

3.7 稳定性试验

取“3.2”项下质量浓度为4 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,按照“3.6”项下方法制备加标准品的供试品溶液,分别在0、2、4 h进样测定。结果表明,硫元素对照品溶液质量浓度的RSD值为15.5%,供试品溶液中硫元素质量浓度的RSD值为2.6%,供试品溶液4 h内基本稳定。

3.8 供试品测定

分别取6批(批号为S1、S2、S3、S4、S5、S6)注射用益气复脉(冻干)样品,按照“2.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.3”项下方法进样测定,计算供试品溶液中硫元素的量,6批供试品中硫元素均未检出(低于硫元素检出限0.18 $\mu\text{g/mL}$),结果6批注射用益气复脉(冻干)样品均未检出硫元素。

4 讨论

4.1 分析方法的选择

不同类型的硫含量分析方法,在测量范围、适用对象、精密度、抗干扰性能、分析速度等方面均有较大差别。测定硫化物型硫含量通常采用碘量法,测定橡胶中的全硫含量通常采用氧瓶燃烧法、X线荧光分析法、过氧化钠熔融法等方法^[8-11],测定胶塞中可提取硫常采用回流提取结合高效液相色谱法^[4, 12];对于含有硫的药品,有文献采用紫外分光光度法进行测定^[11]。而采用ICP-MS法测定药品中的硫元素,目前罕有文献报道。

ICP-MS作为一种新的无机元素检测方法,进行多元素分析具有诸多优点,本课题组用该法检测了注射用益气复脉(冻干)瓶中的金属元素^[7],因此本研究首选该法。为了保证含量测定的准确与顺利进行,样品的前处理很关键。本文采用微波消解-ICP-MS方法对注射用益气复脉(冻干)中的硫元素进行测定,该法样品前处理过程简单,分析速度快,灵敏度高,硫元素检出限仅为0.18 $\mu\text{g/mL}$ 。而且数据准确性好,精密度高,为药品中硫元素的检测提供了一种新的思路,同时为后续的包材相容性研究与注射剂安全性评价奠定了基础。

4.2 对照品溶液的处理方法

本次实验对硫元素的稀释溶剂进行了考察。一般来说,采用ICP-MS法测定无机元素时,均使用一定浓度的硝酸来稀释标准溶液。本研究在预实验过程中,使用4%硝酸溶液稀释硫元素标准溶液,得到系列线性溶液,进样测定后得到回归方程的相关系数较差。考虑到硫元素标准溶液的介质为水,将溶剂改为超纯水后,进样测定硫元素系列线性溶液,其回归方程相关系数良好。

本次实验还对硫元素的线性范围进行了考察。硫元素的质量浓度在10~1 000 ng/mL 时,各点质量浓度的校正理论与理论值偏差较大,仅1 000 ng/mL 浓度值较为接近,其余各质量浓度点响应太低,影响曲线拟合的准确性;因此,调整硫元素的质量浓度范围为1~15 $\mu\text{g/mL}$,得到相关性良好的回归方程,从而保证样品的准确测定。

4.3 稳定性考察时间的选择

由于ICP-MS具有快速分析的特点,每针样品分析时间在2~3 min内,因此稳定性试验考察最长时间为4 h,适合于本品中硫元素的分析。

总之,本研究提供的方法可以简单快速地测定

注射用益气复脉(冻干)硫元素的含量,为药品中硫元素的检测提供了一种新的思路,同时为进行包材与药物相容性试验,进一步评价注射剂的安全性提供了一种可以借鉴的方法。

参考文献

- [1] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中 9 种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [2] 孙 静, 王 凤, 刘影哲, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心绞痛 136 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1034-1035.
- [3] 杨丽莉. 注射用益气复脉(冻干)粉针对慢性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(4): 391-393.
- [4] 李 樾, 杨会英, 王 峰, 等. 药用卤化丁基橡胶塞中可提取硫的检测研究 [J]. 中国药事, 2014, 28(11): 1257-1260.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与弹性体密封件相容性研究技术指导原则 (征求意见稿) [S]. 2016.
- [6] 李金英, 郭冬发, 姚继军, 等. 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)新进展 [J]. 质谱学报, 2002, 23(3): 164-179.
- [7] 鞠爱春, 潘 超, 李海燕, 等. 电感耦合等离子体发射光谱-质谱法测定硼硅玻璃管制注射剂瓶中的金属元素 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1569-1575.
- [8] American Society for Testing and Materials. ASTM D297-93 standard test methods for rubber products-chemical analysis [S]. 2006.
- [9] 中华人民共和国化学工业部. GB4497-84 硫化橡胶全硫含量的测定氧瓶燃烧法 [M]. 北京: 国家标准局, 1984: 6.
- [10] 中华人民共和国化学工业部. GB/T15252-94 橡胶中硫化物型硫含量的测定碘量法 [M]. 北京: 国家技术监督局, 1994: 9.
- [11] 常建新. 紫外分光光度法测定复方硫磺乳膏的含量 [J]. 中国新医药, 2004, 3(1): 43-44.
- [12] 冯 靖, 蔡心怡, 刘 言. 药用丁基橡胶塞中抗氧化剂-BHT和硫化剂-可提取硫的测定 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 702-706.