

引用本文:戴冬艳,徐佳,蔡鹏.电感耦合等离子发射光谱法同时测定异甘草酸镁注射液中异甘草酸镁和氯化钠的含量[J].安徽医药,2021,25(1):28-31.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.007.

◇ 药物分析 ◇



电感耦合等离子发射光谱法同时测定 异甘草酸镁注射液中异甘草酸镁和氯化钠的含量

戴冬艳,徐佳,蔡鹏

作者单位:泰州市药品检验院,江苏 泰州 225300

通信作者:蔡鹏,男,副主任药师,研究方向为药物分析,E-mail:51223752@qq.com

摘要: **目的** 建立电感耦合等离子发射光谱(ICP-OES)法同时测定异甘草酸镁注射液中异甘草酸镁和氯化钠含量的新方法。**方法** 2018年11月至2019年6月,采用ICP-OES法直接测定供试品稀释液,镁、钠的发射谱线分别为285.213、588.995 nm。**结果** 镁离子、钠离子的线性范围分别为0.5~10.0 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 8$)和15~100 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 2$);镁离子、钠离子的平均加样回收率分别为96.73%、96.98%,RSD分别为1.87%和1.79% ($n=6$),3批样品ICP-OES法测定的结果与按标检验结果没有显著差异。**结论** 该方法灵敏度高、专属性强、结果准确、操作简便,具有多元素同时测定的特点,可同时测定异甘草酸镁注射液中异甘草酸镁和氯化钠的含量,用于异甘草酸镁注射液的质量控制。

关键词: 甘草酸; 等离子气体; 电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES); 回收率; 异甘草酸镁注射液; 氯化钠; 含量测定

Establishment of inductively coupled plasma atomic emission spectrometry method for simultaneous determination of magnesium glycyrrhizinate and sodium chloride in the magnesium glycyrrhizinate injection

DAI Dongyan, XU Jia, CAI Peng

Author Affiliation: Taizhou City Institute for Drug Control, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: **Objective** To establish a new method for the simultaneous determination of the content of magnesium glycyrrhizinate and sodium chloride in the Magnesium glycyrrhizinate injection by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-OES). **Methods** From November 2018 to June 2019, ICP-OES was used to measure the diluent of the tested products, and the emission lines of Mg^{2+} and Na^+ were 285.213 and 588.995 nm, respectively. **Results** The linear ranges of Mg^{2+} and Na^+ were 0.5~10.0 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 8$), 15~100 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 2$), respectively. The average recoveries of Mg^{2+} and Na^+ were 96.73%, 96.98% ($n=6$), and RSDs were 1.87% and 1.79% ($n=6$). The results of the three batches of sample showed that there were no significant difference between the ICP-OES method and the standard method. **Conclusion** This method has the characteristics of high sensitivity, strong speciality, high accuracy, simple operation, simultaneous determination of multiple elements, and can be used to determine the content of magnesium isoglycyrrhizinate and sodium chloride in Magnesium glycyrrhizinate injection.

Key words: Glycyrrhizic acid; Plasma gases; Inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-OES); Rate of recovery; Magnesium glycyrrhizinate injection; Sodium chloride; Content determination

异甘草酸镁是第四代甘草酸制剂,异甘草酸镁注射液即异甘草酸镁的氯化钠灭菌水溶液,因其具有抗炎、抗生物氧化、解毒、保护肝细胞膜和改善肝功能的作用,被广泛用于治疗肝胆系统疾病合并肝功能异常^[1];也有文献报道,在抗肿瘤治疗时,预防性应用异甘草酸镁注射液,能够预防抗肿瘤化疗药物相关性急性肝损伤,明显降低其发生率和其严重程度^[2]。该药临床也用于治疗慢性乙型肝炎、重症

肝炎、药物性肝损伤、非酒精性脂肪肝等其他肝脏疾病^[3-4]。

药品检测过程中,异甘草酸镁注射液的测定依据是国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS1-(X-062)-2012Z,其中异甘草酸镁和氯化钠的含量采用两种不同的方法分别进行测定,异甘草酸镁的含量测定采用高效液相色谱(HPLC)法测定,氯化钠的含量采用容量分析法进行检测^[5],且容量分析法需

要标定硝酸银滴定液,操作十分繁琐费时,为检测人员的测定工作带来极大的不便,因此开发一种新的方法用于同时检测两种元素的含量显得尤为重要。

近年来,电感耦合等离子发射光谱(ICP-OES)分析技术高速发展,ICP-OES因其基体效应较小、检出限低、精密度高、线性范围较宽和多元素同时测定等优点^[6],已被广泛应用于药物中的无机成分特别是金属元素的分析中。如周伟明等^[7]采用ICP-OES法对复方氯化钠注射液中氯化钾和氯化钙进行测定,测定速度很快,有效简化实验步骤;另外陈阳等^[8]采用该方法对脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液中钾、钠、钙、镁进行含量测定,与传统方法相比较,准确率很高,方法简单,说明该方法有望作为金属元素分析的替代分析方法。

综上所述,基于文献调研和前期工作基础,2018年至2019年,本研究建立了ICP-OES法同时测定异甘草酸镁注射液中钠离子和镁离子的含量,进而换算得到异甘草酸镁与氯化钠的含量,并将ICP-OES法测定结果与按国家食品药品监督管理局标准WS1-(X-062)-2012Z标准检测的结果进行比较,结果准确且重现性较好,说明本研究可以有效的应用于异甘草酸镁注射液的质量监控。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 iCAP7400型电感耦合等离子体发射光谱仪(Thermo, USA); Milli-Q纯水机(Millipore, USA)

1.2 试剂 钠元素标准溶液(中国计量科学研究院,批号18011,含量1 000 $\mu\text{g/mL}$); 镁元素标准溶液(中国计量科学研究院,批号17102,含量1 000 $\mu\text{g/mL}$); 异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,批号180319204、181213204、181215104); 水为Milli-Q纯水系统制备的超纯水; 硝酸为优级纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 标准储备液 精密量取10 mL镁元素标准溶液,置100 mL容量瓶中,用超纯水稀释、定容至刻度,制成镁元素标准储备液I($c = 100 \mu\text{g/mL}$)。精密量取10 mL镁元素标准储备液I,置100 mL容量瓶中,用超纯水稀释、定容至刻度,制成镁元素标准储备液II($c = 10 \mu\text{g/mL}$)。

2.1.2 混合标准溶液 精密量取镁元素标准储备液I($c = 100 \mu\text{g/mL}$) 1.0、2.0、4.0、6.0、10.0、20.0 mL和钠元素标准溶液($c = 1 000 \mu\text{g/mL}$) 3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、20.0 mL,分别置200 mL量瓶中,超纯水稀释并定容至刻度,充分摇匀,制成每1 mL含镁离子

分别为0.5、1、2、3、5、10 μg ,钠离子分别为15、20、30、40、50、100 μg 的系列浓度混合标准溶液。

2.1.3 供试品溶液 精密量取2 mL异甘草酸镁注射液,置200 mL容量瓶中,用超纯水稀释定容至刻度,并充分摇匀,即得供试品溶液。

2.1.4 空白溶液 以超纯水作为空白溶液。

2.2 试验条件 等离子体功率1.20 kW;冷却气12 L/min;载气流速0.55 L/min;辅助气0.55 L/min;蠕动泵转速50 r/min;观测模式为径向观察;测量次数为3次;钠的分析谱线为588.995 nm;镁的分析谱线为285.213 nm。

2.3 专属性 本研究的空白溶液为超纯水,尽管水中含有极少量的钠、镁等离子,但是试验中可以通过仪器软件扣除溶液空白,消除超纯水中钠和镁离子对于试验测定结果的影响^[9]。

2.4 线性与范围 取“2.1.2”项下的系列浓度混合标准溶液,从低浓度到高浓度依次进样测定,以待测离子的浓度 $C(\mu\text{g/mL})$ 为横坐标、光谱强度 I 为纵坐标绘制标准曲线,结果表明,镁离子和钠离子的质量浓度与其发射光强度线性关系良好,见表1。

表1 线性考察结果

离子	线性回归方程	r 值	线性范围/ ($\mu\text{g/mL}$)
镁离子	$I = 2\ 885.019\ 4C + 13.162\ 8$	0.999 8	0.5 ~ 10.0
钠离子	$I = 2\ 090.848\ 8C + 218.050\ 1$	0.999 2	15.0 ~ 100.0

2.5 精密度试验 取线性关系中的第3点混合标准溶液(镁离子2 $\mu\text{g/mL}$ 、钠离子30 $\mu\text{g/mL}$),连续测定6次,记录光谱强度。结果,镁和钠的RSD分别为0.67%和0.86%($n = 6$),表明仪器精密度良好。见表2。

2.6 重复性试验 按照“2.1.3”项下的方法制备6份同一批号的供试品溶液(批号180319204),分别进行测定,计算其含量。结果测得异甘草酸镁注射液中镁离子和钠离子的平均含量分别为133.38、3 449.83 $\mu\text{g/mL}$,RSD分别为1.50%、1.79%,表明该方法重复性良好(见表2)。

2.7 稳定性试验 取同一份供试品溶液(批号180319204),分别于0、2、4、8、12、24 h进行测定,结果,镁和钠的RSD分别为1.47%和1.25%,结果表明,该供试品溶液在24 h内稳定(见表2)。

2.8 加样回收率试验 精密量取5 mL异甘草酸镁注射液(批号180319204),置50 mL容量瓶中,用超纯水稀释并定容至刻度,充分摇匀,精密量取3 mL至50 mL容量瓶中,加入4 mL镁元素标准储备液II($c = 10 \mu\text{g/mL}$)、1 mL钠元素标准溶液($c =$

表2 精密度、重复性、稳定性试验结果

序号	精密度[(线性中混合溶液(3))]		重复性(批号:180319204)		稳定性(批号:180319204)		
	镁/($\mu\text{g/mL}$)	钠/($\mu\text{g/mL}$)	镁/($\mu\text{g/mL}$)	钠/($\mu\text{g/mL}$)	时间/h	镁/($\mu\text{g/mL}$)	钠/($\mu\text{g/mL}$)
1	2.008	28.785	1.334	33.525	0	1.334	33.525
2	1.982	29.061	1.357	34.376	2	1.355	34.658
3	2.023	28.397	1.322	34.972	4	1.341	34.154
4	2.005	28.603	1.358	34.083	8	1.349	33.934
5	1.997	28.902	1.309	34.946	12	1.359	34.297
6	2.002	28.958	1.323	35.088	24	1.391	33.636
平均值	2.003	28.784	1.334	34.498		1.355	34.034
RSD/%	0.67	0.86	1.50	1.79		1.47	1.25

1 000 $\mu\text{g/mL}$),即得加样回收溶液;同法共制得加样回收溶液6份。进样测定并计算回收率^[10]。结果,镁和钠的平均回收率分别为96.73%(RSD=1.87%)、96.98%(RSD=1.79%)($n=6$),表明该方法的回收率良好(见表3)。

表3 加样回收率试验结果($n=6$)

元素	计算加入量/ μg	实际加入量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
镁	37.94	40	94.85	96.73	1.87
	39.19	40	97.98		
	38.19	40	95.48		
	38.39	40	95.98		
	39.89	40	99.72		
	38.54	40	96.38		
钠	971.46	1 000	97.15	96.98	1.79
	993.86	1 000	99.39		
	944.81	1 000	94.48		
	969.56	1 000	96.96		
	981.41	1 000	98.14		
	957.26	1 000	95.73		

2.9 样品测定 按所拟定的含量测定方法,对同厂家的共3批异甘草酸镁注射液中的镁离子和钠离子进行测定,并换算成异甘草酸镁和氯化钠的含量。同时根据国家食品药品监督管理局国家药品标准WS1-(X-062)-2012Z标准中的方法,对上述3批样品分别用HPLC法测定异甘草酸镁的含量、用容量分析法测定氯化钠的含量(见表4)。

两种测定结果进行比较,ICP-OES法与国家食品药品监督管理局注册方法的测定结果基本一致,表明本研究建立的ICP-OES法测定的结果准确、可靠。

3 讨论

3.1 谱线选择 根据待测元素的含量,一般选择干扰少,灵敏度高的谱线,故本研究中对镁、钠元素选取2~3条谱线进行测定。本研究从仪器中分别选择镁279.553 nm、镁280.270 nm、镁285.213 nm和钠588.995 nm、钠589.592 nm等几条特征谱线分别进

表4 样品含量测定结果及两种方法测定结果比较

批号	异甘草酸镁			氯化钠		
	ICP-OES (mg/mL)	HPLC (mg/mL)	相对 偏差/%	ICP-OES (mg/mL)	容量分析 (mg/mL)	相对 偏差/%
180319204	5.10	5.08	0.20	8.72	8.70	0.12
181213204	5.20	5.18	0.20	8.80	8.76	0.23
181215104	5.15	5.10	0.49	8.76	8.72	0.23

行测定,考虑该样品中的镁、钠元素含量较高,且需扣除空白溶液中镁、钠元素的干扰,考虑选用灵敏度较低的分析谱线,综合比较各条特征谱线的光谱强度、稳定性和受干扰情况,因此最终直接选择了该仪器的分析谱线数据库中推荐的镁、钠元素的测定波长^[11],镁、钠的发射谱线分别为285.213 nm、588.995 nm。

3.2 观测方式的选择 本研究所用的ICP-OES是一种双向观测型仪器,轴向观测灵敏度高、检出限低,而径向观测干扰小、专属性强、稳定性好。有文献报道,当钠离子浓度 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 时,轴向观测预采光时达到饱和^[11];且该样品中的钠离子和镁离子为常量离子,含量高;同时需要消除空白溶液中基质离子的影响。通过试验比较,该法采用灵敏度较低、干扰小的径向观测。

3.3 样品的前处理 异甘草酸镁注射液为异甘草酸镁的氯化钠水溶液,镁离子和钠离子均呈游离状态,本研究以超纯水作为溶剂直接稀释测定。试验过程中也对异甘草酸镁注射液进行微波消解前处理^[12]、以5%稀硝酸作为溶剂进行测定,镁离子和钠离子的含量测定结果与样品直接稀释测定无显著差别。故选择以超纯水为溶剂,样品直接稀释测定,前处理简单。

3.4 两种测定方法的比较 本研究测定的结果与法定标准测定的结果基本一致。在法定标准中,氯化钠的测定采用的是容量分析法,异甘草酸镁是高效液相色谱法,两种成分的测定方法均比较经典、专属性高、结果准确、广泛适用于企业、基

层药检所对该品种的质量控制;本研究建立的ICP-OES测定方法,操作简便且能够同时测定两种成分含量,效率更高,但是部分企业、基层药检所该仪器未曾普及,应用有限。但是随着新的检测技术的不断发展,新的检测方法不断开发,该含量测定方法也可作为异甘草酸镁注射液的质量控制的补充方法。

4 小结

本研究建立的ICP-OES法能够同时测定异甘草酸镁注射液中异甘草酸镁和氯化钠的含量,具有操作简便、灵敏度高、线性范围宽、专属性强,可同时测定多元素等优点^[13],且测定结果与国家食品药品监督管理局标准WS1-(X-062)-2012Z按标检测的结果差异无统计学意义,能够作为异甘草酸镁注射液现行质量标准的补充,应用于异甘草酸镁注射液的质量控制和评价,也可作为其他药物中的镁、钠元素含量测定提供参考。

参考文献

- [1] 周虹,王华光,于晓佳,等.236例异甘草酸镁注射液临床使用情况分析[J].中国药物应用与监测,2015,12(4):235-239.
- [2] MAGIC-临床研究协作组.异甘草酸镁注射液预防抗肿瘤化疗相关性急性肝损伤的随机对照、全国多中心临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(2):97-106.
- [3] 池翔,异甘草酸镁治疗药物性肝损伤的临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(29):59-60.
- [4] 贾蛟龙,观察异甘草酸镁注射液治疗重症肝炎的临床疗效[J].中国医药指南,2018,16(10):169-170.
- [5] 国家食品药品监督管理局.国家药品标准:异甘草酸镁注射液WS1-(X-062)-2012Z[S].北京:国家食品药品监督管理局,2018.
- [6] 康璧,朱琼,吴芸,电感耦合等离子体发射光谱法测定十全大补丸中12种微量元素含量的方法研究[J].中国药房,2018,29(5):637-639.
- [7] 周伟明,李华锦,程国华.ICP-OES法快速测定复方氯化钠注射液中氯化钾和氯化钙的含量[J].中国药房,2016,27(18):2538-2540.
- [8] 陈阳,郁韵秋,电感耦合等离子体发射光谱法测定脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液中钾、钠、钙、镁的含量[J].中国药房,2012,23(25):2374-2375.
- [9] 赵慧,朱琼,钱忠义,等.ICP-OES法同时测定门冬氨酸钾镁注射液中钾离子和镁离子的含量[J].药物分析杂志,2018,38(3):534-538.
- [10] 国家药典委员会.中国药典2015年版四部[S].北京:中国医药科技出版社,2015,374-377.
- [11] 罗亚虹,李沛,雷超海,等.电感耦合等离子体原子发射光谱法测定复方田七胃痛胶囊中两组分的含量[J].中国药师,2016,19(8):1612-1613.
- [12] 张治军,雷超海,李沛,等.基于微波消解的ICP-OES/ICP-MS法测定鸡内金中24种元素[J].药物分析杂志,2018,38(9):1500-1506.
- [13] 张佳琳,彭兴盛,王林波,等.电感耦合等离子体原子发射光谱法测定安素中的钾、钙、钠、镁[J].中国医药工业杂志,2015,46(7):740-742.

(收稿日期:2019-07-09,修回日期:2019-08-06)

◇ 编读往来 ◇

稿件插图的处置要求

作为形象语言和视觉文字,科技期刊经常要求作者投稿时提供高清晰度的插图(线条图和照片图),将文字无法描述的情况直观地表现得一目了然。

插图同表格一样,都应在正文中标明“见图X。”字样。刊用人像应取得当事人授权,遮盖可辨识个体来源及非必须的隐私部分(如病案号,双眼,会阴部)。病理图要注明染色方法和放大倍数。

只有一个图仍编号为图1、图号后无标点,空一格写图题。图题应独立于正文,含有足够的信息,能准确得体、简短精练地表达插图含义,富有说明性和专指性(自明性)。插图可以有分图题(序号用A、B、C…)。图注顺时针(从左下起)安排序号,采用“阿拉伯数字编码,加一字线”形式,即“注:1—XXX;2—XXX;3—XXX。”

除了上述的图序、图题、图注,线条图组成还有标目、标值、坐标轴。标目是说明坐标轴物理意义的,由物理名称(或物理量名称符号)和相应的单位组成,以“量名称(或量符号)/单位”表示,如“时间/小时”“压力p/MPa”。标值是坐标轴定量表达的尺度。切记不能使用不规整的实测数值直接做标值。纵横坐标轴要标明原点值。

照片图讲究两个指标:清晰度,对比度。码率一定时,清晰度高低与分辨率大小呈正比。矢量图没有分辨率问题。要保证位图(栅格图)高分辨率,必须原图就是高清晰度。

另外,注意几点技术细节:(1)为美观计,插图高宽比5:7为宜。又因期刊单栏(one-column)宽为8 cm。故要求插图单栏宽度小于7.5 cm。(2)要使原图缩小到30%以下图中配文仍是6号字大小(7.5磅),则原植入字号应达25磅(一号字,26磅;小一号字,24磅)[按原始字号(磅)=7.5÷缩小率,1磅≈0.35 mm计]。(3)为减少失真、便于编辑加工,提交插图文件格式为矢量图EPS、PDF;彩照dpi(点/英寸)>300,TIFF、JPG;计算机绘图dpi>1 000,TIFF、JPG;组合图dpi>500,TIFF、JPG。

(郝希春)