

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钯

钱良友^{1*},朱平凤^{1#},朱凯祥²,彭佳²,周方钦²(1.湖南千金湘江药业股份有限公司,湖南 株洲 412011;2.湘潭大学化学学院,湖南 湘潭 411105)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0838-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.38

摘要 目的:建立测定酒石酸唑吡坦原料药中痕量钯的方法。方法:采用石墨炉原子吸收光谱法,样品用1%盐酸溶液溶解后直接测定。采用横向平台石墨管,检测波长为244.79 nm,光谱带宽为0.2 nm,空心阴极灯工作电流强度为6 mA,扣背景方式为塞曼效应,测量模式为峰高,进样量为20 μ l。结果:钯的检测质量浓度线性范围为0~100 ng/ml($r=0.999\ 0$);精密密度、重复性试验的RSD $\leq 2.0\%$;加样回收率为97.78%~103.07%,RSD=1.6%($n=9$);检测限为1.48 ng/ml。结论:该方法操作简便、迅速,具有良好的精密度和准确度,可用于酒石酸唑吡坦原料药中痕量钯的测定。

关键词 酒石酸唑吡坦;钯;石墨炉原子吸收光谱法

Determination of Trace Platinum in Zolpidem Tartrate by GFAAS

QIAN Liangyou¹, ZHU Pingfeng¹, ZHU Kaixiang², PENG Jia², ZHOU Fang-qin² (1.Hunan Qianjin Xiangjiang Pharmaceutical Co., Ltd., Hunan Zhuzhou 412011, China; 2.School of Chemistry, Xiangtan University, Hunan Xiangtan 411105)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for determination of trace platinum in zolpidem tartrate. METHODS: Graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS) was adopted for direct determination after dissolving sample in 1% Hydrochloric acid solution. Horizontal platform graphite tube was performed with detection wavelength of 244.79 nm, slit width of 0.2 nm and current intensity of hollow cathode lamp of 6 mA. The mode of background correction was zeeman effect, the peak height was used as measurement pattern, and the injection volume was 20 μ l. RESULTS: The linear range of platinum was 0-100 ng/ml ($r=0.999\ 0$); RSDs of precision and reproducibility tests were no more than 2.0%; recovery was 97.78%-103.07% (RSD=1.6%, $n=9$); the detection limit was 1.48 ng/ml. CONCLUSIONS: This method is simple and rapid with good precision and accuracy, and can be applied for the determination of trace platinum in zolpidem tartrate.

KEYWORDS Zolpidem tartrate; Platinum; Graphite furnace atomic absorption spectrometry

酒石酸唑吡坦是第三代非苯二氮草类镇静催眠药,镇静催眠作用很强,目前是在欧美等国家临床常用的催眠药^[1]。在合成酒石酸唑吡坦的加氢还原反应步骤中使用钯碳作为催化剂^[2],虽然经过精制步骤去除,但成品中仍可能有痕量钯。欧洲药品管理局对金属催化剂按风险级别进行分类管理^[3-4],钯作为第1类金属IA亚组,存在安全风险。钯具有一定的毒性,且会在生物链中聚集^[4-5],基于此,需要进行严格控制。目前,有关各类痕量钯的测定方法文献时有报道^[6-9],但还没有关于酒石酸唑吡坦中痕量钯的测定方法报道。笔者通过反复研究筛选,采用石墨炉原子吸收光谱法对酒石酸唑吡坦原料药中的痕量钯进行了测定,现将结果报道如下。

1 材料

1.1 仪器

A3原子吸收分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);AS-1型Pd空心阴极灯(北京有色金属研究总院);高纯氩气(株洲钻石气体有限公司,纯度:99.999%);AL204型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);SK250LH型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

* 工程师。研究方向:药物分析。电话:0731-22130684。E-mail: 153627808@qq.com

通信作者:高级工程师。研究方向:药品质量管理。电话: 0731-22130838。E-mail: 185869342@qq.com

酒石酸唑吡坦原料药(湖南千金湘江药业股份有限公司,批号:140201、140202、140203、140701);钯标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,规格:1 000 mg/L,唯一标示:13B38);盐酸、硝酸、硫酸均为分析纯[由阿拉丁试剂(上海)有限公司提供];水为去离子纯化水。

2 方法与结果

2.1 工作参数

采用横向平台石墨管,扣背景方式为塞曼效应,测量模式为峰高,进样量为20 μ l。其他仪器工作参数详见表1。

2.2 溶液的制备

2.2.1 标准贮备溶液 精密量取1 000 mg/L钯标准溶液1 ml,置于100 ml量瓶中,用1%盐酸溶液定容,摇匀。精密量取5 ml,置于50 ml量瓶中,用1%盐酸溶液定容,摇匀,制成1 μ g/ml的钯标准贮备溶液,即得。

2.2.2 标准溶液 精密量取“2.2.1”项下的标准贮备溶液1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 ml,分别置于50 ml量瓶中,用1%盐酸溶液定容,摇匀,即得质量浓度分别为20、40、60、80、100 ng/ml的系列标准溶液。

2.2.3 标准空白溶液 以适量1%盐酸溶液作为标准空白溶液。

2.2.4 供试品溶液 取酒石酸唑吡坦原料药样品1.0 g,精密称定,置于25 ml量瓶中,加入约15 ml 1%盐酸溶液,超声(功率:250 W,频率:53 kHz)溶解,待样品全部溶解后,用1%盐酸溶液定容,摇匀,即得供试品溶液。

表1 仪器工作参数
Tab 1 Parameters of the instrument

波长,nm	光谱带宽,nm	滤波系数	灯电流,mA	干燥		灰化		原子化		净化	
				温度,℃	时间,s	温度,℃	时间,s	温度,℃	时间,s	温度,℃	时间,s
244.79	0.2	0.1	6	100	15	800	10	2 300	4	2 600	2

2.2.5 供试品空白溶液 取1%盐酸溶液适量,按“2.2.4”项下方法操作,制备供试品空白溶液。

2.3 线性关系考察

精密量取“2.2.1”项下的标准贮备溶液0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 ml,分别置于50 ml量瓶中,用1%盐酸溶液定容,摇匀,作为系列溶液,分别进样20 μl,在“2.1”项工作参数下测定其吸光度,每个质量浓度平行测定3次,取吸光度的平均值。以钯质量浓度(x,ng/ml)为横坐标、吸光度(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $y=0.001\ 9x+0.002\ 3(r=0.999\ 0)$ 。结果表明,钯检测质量浓度线性范围为0~100 ng/ml。

2.4 检测限考察

根据国际理论与应用化学联合会(IUPAC)关于光学分析检测限的规定,采用公式 $L=3S/k$ 进行计算(其中,S为空白供试品连续测定11次结果的标准偏差;k为回归方程的斜率)。取“2.2.5”项下空白供试品溶液适量,连续进样测定11次,得 $S=0.000\ 935,k=0.001\ 9$,检测限为1.48 ng/ml。

2.5 精密度试验

取“2.2.2”项下质量浓度为80 ng/ml的标准溶液适量,分别按“2.1”项下工作参数进样测定7次,测定钯的吸光度。结果,钯吸光度的RSD=1.6%(n=7),表明仪器精密度良好。

2.6 重复性试验

取样品(批号:140203)6份,每份约1.0 g,精密称定,分别置于25 ml量瓶中,加适量1%盐酸溶液溶解,精密加入“2.2.1”项下的标准贮备液2.0 ml,用1%盐酸溶液定容,摇匀,制得重复性试验溶液,按“2.1”项下工作参数进样测定。结果,钯吸光度的RSD=2.0%(n=6),表明本法重复性良好。

2.7 加样回收率试验

取制备的已知钯含量的供试品溶液(批号:140203)9份,每份5 ml,分成3组,分别置于10 ml量瓶中,分别精密加入“2.2.2”项下质量浓度为100 ng/ml的标准溶液0.5、1.0、1.5 ml,用1%盐酸溶液定容,摇匀,分别按照“2.1”项下工作参数进样测定并计算加样回收率,结果见表2。

表2 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 2 Results of recovery tests(n=9)

样品含量, ng/ml	加入量, ng/ml	测得量, ng/ml	加样回收 率,%	平均加样回 收率,%	RSD, %
9.788 8	5.000 0	14.798 1	100.19		
9.788 8	5.000 0	14.942 5	103.07		
9.788 8	5.000 0	14.805 8	100.34		
10.096 3	10.000 0	19.874 3	97.78		
10.096 3	10.000 0	20.077 3	99.81	99.9	1.6
10.096 3	10.000 0	19.925 4	98.29		
9.997 6	15.000 0	24.963 2	99.77		
9.997 6	15.000 0	24.801 3	98.69		
9.997 6	15.000 0	25.138 9	100.94		

2.8 样品中痕量钯的测定

取4批样品适量,分别按“2.2”项下方法制备标准溶液、标准空白溶液、供试品溶液、供试品空白溶液,分别按“2.1”项下工作参数进样测定,采用标准曲线法通过吸光度计算样品中的钯含量,结果见表3。

3 讨论

3.1 仪器工作条件的选择

表3 样品中钯含量测定结果(n=2)

Tab 3 Results of content determination results of platinum in samples(n=2)

批号	称样量,g	测定值,μg	钯含量,μg/g
140201	1.006 3	0.202 8	0.201 4
	0.999 2	0.201 1	
140202	1.004 7	0.281 6	0.284 9
	1.001 9	0.290 1	
140203	1.002 8	0.255 3	0.257 6
	1.015 6	0.259 9	
140701	1.000 4	0.379 7	0.380 2
	1.002 9	0.381 9	

根据原子吸收分光光度计生产厂家推荐的方法以及钯空心阴极灯的说明书,选择了244.79 nm为测定波长,在全波长扫描时也发现244.79为最大吸收峰。这与相关文献^[10-11]报道的247.6 nm波长有所不同,笔者在试验过程中也考察了247.6 nm波长,发现该波长测得的吸光度很小,估计是受仪器等具体试验条件的影响。

石墨炉的灰化温度如果太低,基体烧不尽,会导致石墨炉内产生分析元素原子与基体成分的干扰^[10],造成试验误差;石墨炉的灰化温度太高,会导致分析元素损失。综合上述因素和吸光度随灰化温度变化的趋势图(图略),选择了800℃作为灰化温度。另外,原子化温度太高会缩短石墨炉的寿命,灵敏度也会有所降低。钯的吸光度在2 300℃以前随原子化温度的升高而升高,之后便趋于稳定,这表明在此温度下钯基本原子化完全。因此,选择2 300℃作为原子化温度。

3.2 溶剂的选择

本试验曾考察了硝酸、硫酸和盐酸溶解样品对测定结果的影响。结果表明,这3种酸均能将酒石酸唑吡坦原料药溶解,但经硝酸与硫酸处理的样品,检测有干扰,钯的吸收值较低,而采用1%盐酸溶液溶解,测定值较高且稳定,检测效果好。故最终选择用1%盐酸溶液溶解样品。

3.3 本文研究的意义

目前,2015年版《中国药典》(二部)还没有建立酒石酸唑吡坦原料药中痕量钯的测定方法。本方法操作简单、快捷、准确,有利于提高该药品的安全性,也可以为其他类似生产过程中使用金属催化剂的原料药的质量控制提供借鉴。

参考文献

[1] 郑虎.药物化学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2006:19.
[2] 周竞成.酒石酸唑吡坦的合成工艺研究[J].天津药学,2002,14(1):69.
[3] Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents[EB/OL]. (2009-09) [2014-10-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf.
[4] Moldovan M, Gómez MM, Palacios M. On-line preconcentration of palladium on alumina microcolumns and determination in urban waters by inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2003, 478(2):209.

HPLC法同时测定香连化滞丸中7种成分的含量

周 军*,张 蕾,张 莱,王 杰(天津市药品检验所,天津 300070)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0840-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.39

摘 要 目的:建立同时测定香连化滞丸中芍药苷、橙皮苷、黄芩苷、巴马汀、小檗碱、甘草酸和厚朴酚7种成分含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Agilent Porlshell 120 SB C₁₈,流动相为90%乙腈(A)-5%乙腈(含0.1%磷酸,B)(梯度洗脱),流速为1.0 ml/min,柱温为30 ℃,进样量为3 μl,检测波长分别为芍药苷230 nm(0~10.0 min)、橙皮苷283 nm(10.1~13.0 min)、黄芩苷277 nm(13.1~14.4 min)、巴马汀(以盐酸巴马汀计)和小檗碱(以盐酸小檗碱计)265 nm(14.5~20.0 min)、甘草酸(以甘草酸铵计)250 nm(20.1~25.0 min)、厚朴酚290 nm(25.1~60.0 min)。结果:芍药苷、橙皮苷、黄芩苷、巴马汀(以盐酸巴马汀计)、小檗碱(以盐酸小檗碱计)、甘草酸(以甘草酸铵计)和厚朴酚的检测进样量线性范围分别为0.013 88~0.694 5、0.039 93~1.996 8、0.070 08~0.389 3、0.006 48~0.324 0、0.010 52~0.526 2、0.008 816~0.440 7、0.007 224~0.361 2 μg ($r \geq 0.999 5$);精密性、稳定性、重复性试验的RSD<2.0%;平均加样回收率分别为97.47%~102.88%、102.06%~102.81%、97.91%~100.80%、97.53%~101.60%、97.54%~100.68%、96.23%~99.00%、97.91%~101.44%,RSD分别为1.91%、0.25%、1.25%、1.66%、1.15%、1.11%、1.36% ($n=6$)。结论:该方法简单、快速、准确,可用于香连化滞丸的质量控制。
关键词 香连化滞丸;芍药苷;橙皮苷;黄芩苷;巴马汀;小檗碱;甘草酸;厚朴酚;含量测定

Contents Determination of 7 Ingredient in Xianglian Huazhi Pill by HPLC

ZHOU Jun,ZHANG Lei,ZHANG Mo,WANG Jie(Tianjin Institute of Drug Control, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the contents determination of paeoniflorin, hesperidin, baicalin, palmatine, berberine, glycyrrhizic acid, magnolol in Xianglian huazhi pill. METHODS: HPLC was conducted on the column of Agilent Porlshell 120 SB-C₁₈ with mobile phase of 90% acetonitrile (A)-0.1% phosphoric acid 5% aqueous acetonitrile (B) (gradient elution) at a flow rate 1.0 ml/min, the column temperature was 30 ℃, the injection volume was 3 μl, and the detection wavelength was 230 nm for paeoniflorin (0-10.0 min), 283 nm for hesperidin (10.1-13.0 min), 277 nm for baicalin (13.1-14.4 min), 265 nm for palmatine and berberine (14.5-20 min), 250 nm for glycyrrhizic acid (20.1-25.0 min) and 290 nm for magnolol (25.1-60.0 min). RESULTS: The linear range was 0.013 88-0.694 5 μg for paeoniflorin, 0.039 93-1.996 8 μg for hesperidin, 0.070 08-0.389 3 μg for baicalin, 0.006 48-0.324 0 μg for palmatine(counted by palmatine hydrochloride),0.010 52-0.526 2 μg for berberine(counted by berberine hydrochloride),0.008 816-0.440 7 μg for glycyrrhizic acid(counted by ammonium glycyrrhizinate) and 0.007 224-0.361 2 μg for magnolol ($r \geq 0.999 0$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2.0%; average recoveries were 97.47% -102.88% (RSD=1.91%, $n=6$), 102.06% -102.81% (RSD=0.25%, $n=6$), 97.91% -100.80% (RSD=1.25%, $n=6$), 97.53% -101.60% (RSD=1.66%, $n=6$), 97.54% -100.68% (RSD=1.15%, $n=6$), 96.23% -99.00% (RSD=1.11%, $n=6$) and 97.91% -101.44% (RSD=1.36%, $n=6$), respectively. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid and accurate, and can be used for the quality control of Xianglian huazhi pill.
KEYWORDS Xianglian huazhi pill; Paeoniflorin; Hesperidin; Baicalin; Palmatine; Berberine; Glycyrrhizic acid; Magnolol; Content determination

[5] Vinodhini R, Narayanan M. Bioaccumulation of heavy metals in organs of fresh water fish cyprinus carpio (Common carp)[J]. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 2008, 5(2):179.

[6] Soylak M, Tuzen M. Coprecipitation of gold(Ⅲ), palladium(Ⅱ) and lead(Ⅱ) for their flame atomic absorption spectrometric determinations[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2008, 152(2):656.

[7] Tavakoli L, Yamini Y, Ebrahimzadeh H, et al. Development of cloud point extraction for simultaneous extraction and determination of gold and palladium using ICP- OES [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2008, 152(2):737.

[8] Wońska S, Godlewska-Żyłkiewicz B. Determination of platinum and palladium in road dust after their separation on immobilized fungus by electrothermal atomic absorption spectrometry[J]. *Spectrochim Acta Part B Atomic Spectroscopy*, 2011, 66(7):522.

[9] Sharmaa RK, Pandeya A, Gulatia S, et al. Adholeya. An optimized procedure for preconcentration, determination and on-line recovery of palladium using highly selective diphenyldiketone-monothiosemicarbazone modified silica gel[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2012, 209/210: 285.

[10] 王超,张平,王刚.石墨炉原子吸收光谱法测定阿伐斯汀中残留钼元素[J].*安徽医药*, 2009, 13(8):890.

[11] 周浩,成砚萍,崔艳,等.原子吸收分光光度法测定法罗培南钠中的钼[J].*中外医疗*, 2012(5):61.

* 副主任药师,硕士。研究方向:中药分析与质量控制。电话: 022-23513806。E-mail: happy76dragon.com@aliyun.com (收稿日期:2015-02-03 修回日期:2016-01-16) (编辑:周 箐)