

火焰原子吸收分光光度法测定氟比洛芬酯原料药中镍的残留量

曲建国*,徐秋阳(辽宁省药品检验检测院,沈阳 110036)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1262-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.34

摘要 目的:建立测定氟比洛芬酯原料药中镍残留量的方法。方法:采用火焰原子吸收分光光度法,样品用无水乙醇溶解后直接测定。测定波长为232.0 nm,灯电流为12 mA,乙炔流量为1.6 L/min,空气流量为15 L/min,狭缝宽为0.2 nm,燃烧器高度为7 mm。结果:镍检测质量浓度线性范围为0~3 μg/ml($r=0.9984$);检测限为0.03 μg/ml;精密性、重复性试验的RSD<1%;加样回收率为96.81%~100.90%,RSD=1.3%($n=9$)。结论:该方法操作简便、精密度好,结果准确、可靠,适用于测定氟比洛芬酯原料药中镍的残留量。

关键词 火焰原子吸收分光光度法;氟比洛芬酯原料药;镍

Determination of Nickel Residues in Flurbiprofen Axetil API by FAAS

QU Jianguo, XU Qiuyang (Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110036, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of nickel residues in flurbiprofen axetil API. METHODS: Flame atomic absorption spectrophotometry (FAAS) was conducted, the samples were directly determined by the dissolution of anhydrous ethanol. The detection wavelength was 232.0 nm; lamp electricity was 12 mA; acetylene flow was 1.6 L/min; air flow was 15 L/min; slit width was 0.2 nm; the burner height was 7 mm. RESULTS: The linear range of nickel was 0-3 μg/ml ($r=0.9984$); detection limit was 0.03 μg/ml; RSDs of precision and reproducibility tests were lower than 1%; recovery was 96.81%-100.90% (RSD=1.3%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple with good precision, accurate and reliable, and suitable for the determination of nickel residues in flurbiprofen axetil API.

KEYWORDS Flame atomic absorption spectrometry; Flurbiprofen axetil API; Nickel

氟比洛芬酯是临床广泛使用的非甾体抗炎药,具有抗炎、止痛及解热作用,临床用于疼痛或炎症疾病的治疗^[1],与同是新型环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)抑制剂的帕瑞昔布钠比较,用于临床镇痛时用量更少,起效更迅速^[2],并且超前镇痛效果更好,术前给予该药能明显减轻术后2、4、12 h的疼痛^[3]。在合成该药的胺化步骤中,需加入卤化镍作为催化剂,而元素镍在人体肠部虽然不易吸收,经口服后毒性低,但大剂量服用会致癌,亦可引起皮炎、过敏、呼吸系统障碍等疾病^[4]。为此,笔者在本试验中采用火焰原子吸收分光光度法,建立了氟比洛芬酯原料药中镍残留量的测定方法。

1 材料

1.1 仪器

AA-6300型原子吸收分光光度计(日本岛津公司);BS400S电子天平(德国赛多利斯公司);镍空心阴极灯(北京市朝阳区天宫电器厂);MARS-5微波消解仪(美国CEM公司);AS10200BT超声清洗机(天津奥特赛恩斯仪器有限公司,功率:300 W,频率:40 kHz)。

1.2 药品与试剂

氟比洛芬酯原料药(沈阳禾晶医药科技有限公司,批号:130401、130402、130403);镍标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号:12910,质量浓度:1 000 μg/ml);镁单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号:12608,质量浓度:1 000 μg/ml);无水乙醇为色谱纯,甲基异丁基甲酮为分析纯,硝酸为优级纯。

2 方法与结果

*副主任药师,硕士。研究方向:药物分析。E-mail:qujg88@so-hu.com

2.1 仪器工作条件

测定波长:232.0 nm;灯电流:12 mA;乙炔流量:1.6 L/min;空气流量:15 L/min;狭缝宽:0.2 nm;燃烧器高度:7 mm。

2.2 溶液的制备

2.2.1 系列标准溶液 精密量取镍标准溶液1 ml,置于100 ml量瓶中,加无水乙醇稀释至刻度,摇匀,作为镍标准贮备溶液。精密量取镍标准贮备溶液0、1、2、5、10、15 ml,分别置于50 ml量瓶中,用无水乙醇稀释至刻度,摇匀,作为系列标准溶液。

2.2.2 供试品溶液 精密称取氟比洛芬酯原料药1.0 g,置于25 ml量瓶中,用无水乙醇超声溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.2.3 空白溶液 以无水乙醇为空白溶液。

2.3 线性关系考察

取“2.2.1”项下系列标准溶液适量,按“2.1”项下仪器工作条件进样,以质量浓度($x, \mu\text{g/ml}$)为横坐标、吸光度(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $y=0.07037x+0.0039$ ($r=0.9984$)。结果表明,镍检测质量浓度线性范围为0~3 μg/ml。

2.4 检测限^[5]

取“2.2.3”项下空白溶液适量,按“2.1”项下仪器工作条件进样测定11次,计算吸光度的标准偏差,以3倍标准偏差除以工作曲线的斜率,得镍的检测限为0.03 μg/ml。

2.5 精密性试验

取“2.2.1”项下质量浓度为0.4 μg/ml的系列标准溶液,按“2.1”项下仪器工作条件进样测定6次,记录吸光度。结果,镍吸光度的RSD=0.5% ($n=6$),表明仪器精密性良好。

2.6 重复性试验

取样品(批号:130401)6份,每份1.0 g,精密称定,置于25 ml量瓶中,分别精密加入“2.2.1”项下镍标准贮备溶液1.0 ml,用无水乙醇超声溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液,按“2.1”项下仪器工作条件进样测定并计算含量。结果,镍含量的RSD=0.8% (n=6),表明本方法重复性良好。

2.7 加样回收率试验

取已知镍含量的样品(批号:130401)9份,每份1.0 g,精密称定,置于25 ml量瓶中,每3份一组分别精密加入“2.2.1”项下镍标准贮备溶液0.8、1.0、1.2 ml,各3份,用无水乙醇超声溶解并稀释至刻度,摇匀,按“2.1”项下仪器工作条件进样测定并计算加样回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 1 Results of recovery tests(n=9)

样品含量, μg	加入量, μg	测得量, μg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
0	8	7.85	98.14		
0	8	7.74	96.81		
0	8	7.89	98.59		
0	10	9.95	99.47		
0	10	9.98	99.83	99.34	1.3
0	10	10.09	100.90		
0	12	11.87	99.88		
0	12	11.97	99.77		
0	12	12.08	100.66		

2.8 样品中镍残留量的测定

取3批样品各适量,分别按“2.2”项下方法制备空白溶液、系列标准溶液和供试品溶液进样,再按“2.1”项下仪器工作条件进样测定,用标准曲线法通过吸光度计算镍的残留量。结果,3批样品(批号:130401、130402、130403)的吸光度分别为0.000 1、0.000 4、0.000 2,各供试品溶液中镍的质量浓度均小于检测限,样品中均未检出镍。

3 讨论

3.1 限度的确定

氟比洛芬酯的合成工艺中使用了卤化镍作为催化剂,对于金属镍安全性的担忧,因此有必要测定原料药中镍元素的残留量。根据《EMA关于金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导》中要求,镍元素残留量不得过25 $\mu\text{g/g}$ 。依样品中实际含镍量,拟定限度为本品含镍不得过10 $\mu\text{g/g}$ 。

3.2 原子化方式的确定

有文献^[6]报道使用石墨炉原子吸收光谱法测定样品中的镍,可以得到更好的灵敏度。经查阅相关文献^[7],用原子吸收空气-乙炔焰测定镍的灵敏度可以达到0.5 $\mu\text{g/L}$,根据已制定的限度,火焰原子吸收分光光度法可以达到检测要求,并且操作更简便、迅速。故本研究采用火焰原子吸收分光光度法测定氟比洛芬酯中镍的残留量。

3.3 溶剂的选择

本品在水、0.1 mol/L盐酸、0.1 mol/L硝酸中均不溶解;取本品1 g,加25 ml 50%的乙醇溶液,超声处理30 min后溶解。而本品在无水乙醇、甲基异丁基甲酮中易溶。基于环保的考虑,选择溶剂为无水乙醇。

3.4 其他元素的干扰

根据氟比洛芬酯的合成工艺,该药在生产过程中还会接触到镁元素,故本试验还考察了镁对镍测定的干扰。取本品(批号:130401)3份,每份1.0 g,精密称定,置于25 ml量瓶中,加无水乙醇适量超声溶解,分别加入镁标准贮备液(10 $\mu\text{g/ml}$) 1.0、2.0、3.0 ml,加无水乙醇稀释至刻度,摇匀,测定,得吸光度分别为0.000 3、0.000 1、0.000 2,吸光度对比未加入镁元素的样品未明显增加。可见,即使样品中含30 $\mu\text{g/g}$ 的镁元素亦不会对测定结果造成干扰。

3.5 消解与不消解的对比

为防止氟比洛芬酯合成过程中有镍元素螯合于样品中而导致镍不能被检出,有文献^[8-10]报道使用微波消解法将样品消解后测定。因此,本试验考察了样品消解后是否有镍元素被检出。取本品(批号:130401)2份,每份1.0 g,精密称定,1份按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,测定吸光度为0.000 2;另1份置于聚四氟乙烯消解管中,加入硝酸10 ml,置于微波消解仪中,控制温度180 $^{\circ}\text{C}$,保持30 min,消解完毕后赶酸,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,测定吸光度为0.000 4。可见,消解与不消解无显著差异,不影响吸光度测定。

综上所述,本方法操作简便、精密度高,结果准确、可靠,适用于测定氟比洛芬酯原料药中镍的残留量。

参考文献

- [1] 陈雄刚,林财珠.氟比洛芬酯的临床应用研究[J].医学综述,2007,13(21):1 673.
- [2] 赵琴,陶宜富,朱余兵,等.氟比洛芬酯与帕瑞昔布钠镇痛效果对比及术后疼痛高危因素调查[J].中国药师,2013,16(8):1 189.
- [3] 贾慧,裴凌.氟比洛芬酯临床镇痛效果和安全性 Meta分析[J].中国循证医学杂志,2011,11(12):1 409.
- [4] 樱井弘.元素新发现[M].北京:科学出版社,2005:139-143.
- [5] 中国药品生物制品检定所.中国药品检验标准操作规范:2010年版[S].北京:中国医药科技出版社,2010:64-70.
- [6] 樊津江.石墨炉原子吸收法快速测定食品中铅和镍[J].河南科学,2008,26(1):35.
- [7] 邓勃,何华焜.原子吸收光谱分析[M].北京:化学工业出版社,2004:500-501.
- [8] 赵丽杰,赵丽萍,李良,等.微波消解-火焰原子吸收光谱法测定食品中痕量镍[J].食品科学,2012,33(24):260.
- [9] 魏慧珍,吕尚,饶毅,等.微波消解-火焰原子吸收光谱法测定药用辅料硬脂酸镁中痕量铅、镍、镉[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):98.
- [10] 李银科,徐祎然,范鹏,等.微波消解火焰原子吸收光谱法测定中成药中痕量铅、铬、镉和镍的研究[J].云南民族大学学报,2010,19(2):116.

(收稿日期:2015-04-03 修回日期:2016-02-01)

(编辑:周 箫)