

石墨炉原子吸收法测定盐酸伐昔洛韦中钯的残留量

陈超, 俞辉(浙江省食品药品检验所, 杭州 310004)

摘要: 目的 建立盐酸伐昔洛韦中钯残留量的测定方法。方法 采用微波消解系统消解样品, 石墨炉原子吸收分光光度法测定盐酸伐昔洛韦中钯的残留量。结果 钯在浓度 $1.0\sim 30.0\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 内呈良好线性关系($r=0.999\ 5$)。检出限为 $0.20\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 定量限为 $0.95\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 特征浓度(灵敏度)为 $0.57\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 平均回收率为 101.69%。结论 采用本法测定盐酸伐昔洛韦中钯的残留量灵敏、准确、可靠, 为药品质量控制提供依据。

关键词: 石墨炉原子吸收分光光度法; 钯; 盐酸伐昔洛韦

中图分类号: R917.102; R927.12

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)03-0260-03

Palladium Residues Determination in Valaciclovir Hydrochloride by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry

CHEN Chao, YU Hui(Zhejiang Insititute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the determination of Pd in valaciclovir hydrochloride. **METHODS** Applying microwave degrading system to deteriorate sample, use a graphite furnace atomic absorption spectrometry (AAS) method to determine Pd residues in valaciclovir hydrochloride. **RESULTS** It showed a good linear relationship within the concentration range of $1.0\sim 30.0\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($r=0.999\ 5$). The LOD and LOQ were $0.20\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ and $0.95\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. The characteristic concentration (sensitivity) was $0.57\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ and the average recovery was 101.69%. **CONCLUSION** This method is sensitive, accurate and reliable to control the residues of Pd in valaciclovir hydrochloride, providing the basis for drug quality control.

KEY WORDS: graphite furnace atomic absorption spectrometry; palladium; valaciclovir hydrochloride

EMA/CHMP 颁布了金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导文件^[1], 于 2008 年 9 月 1 日正式实施。在原辅料合成中可能用到金属催化剂或金属试剂, 这些金属可能在原料药中残留, 它们可能以最初形式存在, 也可能由于后续化学过程以其他形式存在。原辅料中残留的金属会进一步带入到制剂中。这些残留的金属通常不具有治疗作用, 基于安全性和质控的需要进行严格控

制。钯属于指导文件中第 1 类金属 A 亚组(第 1 类金属具有显著安全性担忧, 共 10 种金属, 具有已知的或怀疑的人体致癌性, 或者具有其他显著的毒性; A 亚组包括 2 种金属: Pt、Pd), 如残留量过高, 会对心脏、肝肾造成损害, 并产生溶血^[2]。口服药物残留限度为 $10\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 静脉注射药物残留限度为 $1\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

盐酸伐昔洛韦原料药在生产过程中常用钯/碳

作者简介: 陈超, 男, 工程师

Tel: (0571)86456586

E-mail: chenchaoy@zjyj.org.cn

作为催化剂。微量钯的测定主要采用石墨炉原子吸收光谱仪(GFAAS)^[3]、电感耦合等离子体-质谱仪(ICP-MS)^[4]、全反射 X 射线荧光仪(TXRF)^[4]、中子活化分析仪(INAA)^[5]和离子交换树脂比色法^[6]等。GFAAS 具有较低的运行成本、操作简单、进样量小和对基质要求相对较低的优点。本试验应用石墨炉原子吸收法测定盐酸伐昔洛韦原料药中残留的钯,灵敏度高,干扰少,方法简便快速。

1 仪器与试剂

AAS novAA 400 型原子吸收光谱仪(配石墨炉原子化器和 MPE50 型 50 位自动进样系统,德国 Jena 公司); Multiwave 3000 型微波消解样品制备系统(配 16 孔高温聚四氟乙烯消解罐,奥地利 Anton paar 公司); NANOpure DlamondTM 型超纯水仪(美国 Barnstead 公司); EH20B 型控温电热板(美国 LabTech 公司); 空心阴极灯(钯灯,北京曙光电子光源仪器有限公司); 99.999%高纯度氩气(上海豪杰特种气体有限公司); 单元素钯溶液[1.000 g·L⁻¹, GBW(E)080611, 国家标准物质研究中心]; 硝酸、盐酸(BV-III级,北京化学试剂研究所); 实验用水为高纯水(电阻率为 18.0 MΩ·cm)。

2 方法和结果

2.1 样品制备方法

取供试品约 0.3 g,精密称定,置聚四氟乙烯罐中,加入 8 mL HNO₃,置微波消解仪(升压速率:0.05 MPa·s⁻¹,最大功率:1 400 W)中以表 1 设定的程序进行消化,至溶液澄清。消解完全后置电热板上加热至近干,用 2% HCl 洗入 10 mL 量瓶中。同时制备空白试剂。微波消解程序见表 1。

表 1 微波消解程序

Tab 1 Process of microwave digestion

步骤	温度/℃	升温速率/℃·min ⁻¹	保持时间/min	风扇/档
1	80	10	5	1
2	160	20	5	1
3	220	20	10	1
4	35	/	5	3

2.2 测定条件

石墨炉原子吸收光谱仪工作参数见表 2; 石墨炉程序见表 3。

2.3 工作曲线的绘制

将 1.000 g·L⁻¹ 钯标准液用 2% HCl 溶液稀释成 30.0 μg·L⁻¹ 的标准溶液。由自动进样系统自动稀释

表 2 测定钯的工作参数

Tab 2 Operating parameters for determination of palladium

参数	指标	参数	指标
测定波长	247.6 nm	石墨管加热方式	横向加热
通带	0.2 nm	氩气压力	0.60 MPa
最大灯电流	20.0 mA	测定方式	标准曲线法
工作灯电流	8.0 mA	积分方式	峰高
氘灯灯电流	26.1 mA	负高压	339.0 V
进样体积	20.0 μL	测定次数	3 次

表 3 测定钯的石墨炉程序

Tab 3 Furnace's procedure for determination of palladium

工作步骤	温度/℃	升温速率/℃·s ⁻¹	保持时间/s
干燥(一)	90	10	5
干燥(二)	105	7	30
干燥(三)	120	15	10
灰化	1 000	300	10
原子化	2 300	1 500	6
干烧净化	2 600	1 000	4

成 1.0, 6.0, 12.0, 18.0, 24.0, 30.0 μg·L⁻¹ 的系列浓度标准溶液,以吸光度为纵坐标、浓度为横坐标绘制工作曲线。回归方程 $A=k_1+k_2C$, $k_1=0.002\ 309$, $k_2=0.007\ 786$, $r=0.999\ 5$, 检出限为 0.20 μg·L⁻¹、定量限为 0.95 μg·L⁻¹($n=11$, $RSD=15.23\%$)、特征浓度为 0.57 μg·L⁻¹。

2.4 仪器精密度试验

精密吸取 20 μL 钯标准溶液(30 μg·L⁻¹),注入石墨炉原子化器中测定吸光度,重复进样 11 次, RSD 为 0.39%。

2.5 重复性试验

称取批号为 080901 的样品 5 份,按“2.1”项下方法处理,进样测定, RSD 为 1.87%。

2.6 稳定性试验

取同一份供试品溶液,室温放置 0, 1, 2, 3, 4, 5 d, 分别测定吸光度。吸光度 RSD 为 2.48%。结果表明样品溶液放置 5 d 内稳定性良好。

2.7 回收率试验

取已知残留量为 0.38 mg·kg⁻¹, 批号为 080901 的样品 3 组, 分别称取 0.05, 0.15, 0.15 g, 每组各 3 份, 精密称定, 置聚四氟乙烯罐中, 精密加入 Pd 标准溶液(100 μg·L⁻¹), 加入 8 mL HNO₃, 于微波消解仪中消化, 消解完全后置电热板上加热至近干后, 用 2% HCl 洗入 10 mL 量瓶中。精密吸取 20 μL 注入石墨炉原子化器中, 测量吸收度。按上述标准曲线计算回收率, 平均回收率为 101.69%, RSD 为 4.31%($n=9$), 结果见表 4。

表 4 回收率测定结果(n=9)

Tab 4 The results of recovery test(n=9)

已知量/ng	加入量/ng	测得量/ng	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
18.24	10.0	29.18	109.4		
19.87	10.0	29.34	94.6		
19.08	10.0	29.64	105.6		
57.08	50.0	107.57	101.0		
56.92	50.0	106.11	98.4	101.7	4.31
57.15	50.0	109.31	104.3		
57.68	200.0	254.69	98.5		
57.15	200.0	260.00	101.4		
56.73	200.0	260.59	101.9		

2.8 样品分析

取 2 家生产企业共 5 批供试品测定，结果见表 5。

表 5 供试品含量测定结果(n=2)

Tab 5 Determination results of the test sample(n=2)

批号	080620	080901	080902	Z090401	080301
残留量/mg·kg ⁻¹	0.38	0.38	0.39	0.06	0.06

3 讨论

盐酸伐昔洛韦不经消解直接用2% HCl稀释后测定，测得浓度明显降低，计算残留量为0.22 mg·kg⁻¹，仅为实际残留量的57.9%。主要是因为钨/碳催化剂不能被稀盐酸溶解。如直接测定，每次原子化过程中都有少量碳在管内堆积，造成下次原子化温度不一致，且取样量极少，难免带来误差，造成重复性差。

石墨炉程序中对灰化阶段参数进行优化，结果表明，灰化温度在800~1 000 ℃时吸光度均较稳定，且回收率较高，在超过1 200 ℃时，吸光度有较明显的降低，故将灰化温度选择在1 000 ℃，保证被测组分没有明显损失的前提下使干扰尽可能排除。对原子化阶段参数进行优化，结果表明，原子化温度超过2 300 ℃后，吸光度达到最大信号，由于过高的原子化温度反而会降低灵敏度，并会缩短石墨管寿命，故原子化温度选为2 300 ℃。

REFERENCES

[1] Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents [EB/OL]. London, european medicines agency, 2008: EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf.

[2] WANG S J. Metal poisoning(金属中毒) [M]. Vol 2. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988: 576-577.

[3] ZHANG G R, MA Q, ZHANG L, et al. Determination of palladium in 32 phenylpropenoate by graphite furnace atomic absorption spectrometry [J]. Chin J Anal Lab(分析试验室), 2007, 26(3): 43-46.

[4] QIAN C Y. Environment PGE determination of palladium [D]. Beijing: Capital Normal University, 2003.

[5] LUO W Z, CHEN L Z, JIN L Y. Neutron activation analysis of the progress of our country [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 1979, 7(5): 400-406.

[6] ZHANG G Z, SHI H M. Study on ion-exchange resin colorimetry of palladium [J]. Ion Exch Adsorp(离子交换与吸附), 1900, 6(3): 189-194.