

蒙脱石中元素杂质镁的分析方法研究

宋远征, 徐秀卉, 裘毓敏, 陈玲芳, 徐鹏鹤(杭州康恩贝制药有限公司, 杭州 310052)

摘要: **目的** 建立一种能准确测定蒙脱石中金属元素杂质镁的检测方法。**方法** 分别用消解法、仿生胃液法前处理蒙脱石, 再分别用原子吸收分光光度法(AAS)、电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)检测 2 种前处理方法得到的样品。**结果** 仿生胃液法前处理蒙脱石, 镁元素的释放度低于消解法。消解法前处理蒙脱石, AAS 测定结果与 ICP-MS 测定结果基本一致, 比值为 103.71%。仿生胃液法前处理蒙脱石, AAS 测定结果略低于 ICP-MS 测定结果, 比值为 73.26%。**结论** 从经济、环保角度考虑, 可采用仿生胃液法联合 AAS 测定蒙脱石中镁含量。

关键词: 蒙脱石; 镁; 原子吸收分光光度法(AAS); 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)03-0323-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.03.012

引用本文: 宋远征, 徐秀卉, 裘毓敏, 等. 蒙脱石中元素杂质镁的分析方法研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(3): 323-326.

Study on Analytical Method of Element Impurity Magnesium in Montmorillonite

SONG Yuanzheng, XU Xiuhui, QIU Yumin, CHEN Lingfang, XU Penghe(Hangzhou CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the accurate determination of metal element impurity magnesium in montmorillonite. **METHODS** The montmorillonite was pretreated by digestion method and biomimetic gastric juice method respectively. The samples obtained by two pretreatment methods were detected by atomic absorption spectrophotometry(AAS) and inductively coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS). **RESULTS** The pretreatment of the montmorillonite by the biomimetic gastric juice method showed that the release of magnesium was lower than that of the digestion method. The montmorillonite was pretreated by digestion method, and the results of AAS determination were basically consistent with those of ICP-MS, and the ratio was 103.71%. The pretreatment of montmorillonite by bionic gastric juice method showed that the AAS measurement result was slightly lower than that of ICP-MS, and the ratio was 73.26%. **CONCLUSION** From the perspective of economy and environmental protection, the magnesium content of montmorillonite can be determined by biomimetic gastric juice method combined with AAS.

KEYWORDS: montmorillonite; magnesium; atomic absorption spectrophotometry(AAS); inductively coupled plasma mass spectrometry(ICP-MS)

蒙脱石散用于治疗各种急、慢性腹泻, 1975 年在法国注册上市, 由法国博福-益普生公司研制。2002 年, 蒙脱石散已在全世界 60 多个国家使用^[1]。蒙脱石散原料为蒙脱石, 系取天然膨润土经水洗加工制成^[2]。非水溶性镁类杂质在加工过程中不易被去除, 对蒙脱石吸附力的影响非常大^[3-4]。此外, 蒙脱石结构通式为 $(K, Na, Ca, Mg)_x(Al, Mg)_2(Si, Al)_4O_{10}(OH)_2 \cdot xH_2O$, 属于二八面体层状结构, 在人体内极有可能释放出层间的金属杂质^[5]。正常人群镁摄入稍多时, 一般可体内调节, 不易发生镁中毒现象, 但对于肾功能不全者, 常见的镁过量主要是“高血镁”, 可导致低血压、低血钙、腹泻等症状^[6]。

目前, 蒙脱石中金属镁的测定仍是一大难题。因此, 寻找一种准确度高, 重复性好的方法测定蒙托石中杂质镁的含量变得非常重要。电感耦合

等离子体质谱法(ICP-MS)是将电感耦合等离子体的高温电离特性与质谱仪的灵敏快速扫描的优点相结合而形成一种高灵敏度的分析技术, 具有检测限低、精度高的特点^[7]。原子吸收分光光度法(AAS)是利用被测元素基态原子蒸气对其共振辐射线的吸收特性进行元素定量分析的方法, 具有重复性好、精密度高、快捷简便的特点^[8-9]。本实验采用 ICP-MS 及 AAS, 结合消解法或仿生胃液法前处理的方式, 对蒙脱石中的金属杂质镁进行分析研究, 建立相应的检查方法, 并进行全面的方法学验证。

1 仪器与试剂

SQP 电子天平(赛多利斯); MARS6 微波消解仪(美国 CEM 公司); ICE3500 原子吸收分光光度计(赛默飞世尔); ICP MS-2030 电感耦合等离子体质谱仪(岛津有限公司)。

作者简介: 宋远征, 男, 工程师 Tel: (0571)87774435 E-mail: 525927390@qq.com

蒙脱石(山东宏济堂制药集团股份有限公司, 批号: 1703005, 1704016, 1802009, 1804005, 1804006, 1805001, 1805002, 1806003); 镁(Mg)单元素标准溶液(中国计量科学研究院, 批号: 16126-1[#]; 标准值: 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); 铑(Rh)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: 183054; 标准值: 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); 硝酸(Sigma 公司, 批号: STBG8515); 盐酸(永华化学科技有限公司, 批号: 20171024)。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS

2.1.1 溶液的制备 人工胃液的制备: 取稀盐酸 16.4 mL, 加水稀释至 1 000 mL。

镁标准溶液的制备: 精密量取镁单元素标准溶液(1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)适量, 用 2%的硝酸溶液(消解法)或人工胃液(仿生胃液法)稀释成每 1 mL 中含镁 0, 200, 300, 500, 800, 1 000 ng 的标准溶液。

铑内标溶液的制备: 精密量取铑单元素标准溶液(1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)适量, 用 2%硝酸溶液(消解法)或人工胃液(仿生胃液法)稀释成每 1 mL 中含铑为 75 ng 的溶液。

供试品溶液的制备:

①消解法: 精密称取本品约 10 mg, 置于聚四氟乙烯消解罐中, 加硝酸 6 mL, 浸泡过夜, 加氢氟酸 0.5 mL, 置微波消解仪消解, 放冷, 精密加入饱和硼酸溶液 3 mL, 置微波消解仪消解, 结束后进行赶酸, 用纯化水转移至 50 mL 聚四氟乙烯量瓶中并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加 2%硝酸稀释至刻度, 摇匀, 即得。同法同时制备空白溶液。

②仿生胃液法: 精密称取本品约 10 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加人工胃液至刻度, 摇匀, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 1 h, 放冷, 用人工胃液进行补液, 摇匀, 离心, 取上清液作为供试品溶液。同法同时制备空白溶液。

2.1.2 测定方法 分别取空白溶液、内标溶液、标准溶液和供试品溶液, 按中国药典 2015 年版四部通则 0412 中 ICP-MS 的方法^[10], 选择碰撞反应模式, 选取同位素 ^{24}Mg , 以 ^{103}Rh 为内标, 并根据不同仪器的要求选用适宜的校正方程对测定元素进行校正, 测定。

2.1.3 方法学验证 线性考察: 分别取“2.1.1”项

下各浓度的镁标准溶液及铑内标溶液, 注入 ICP-MS, 内标校正, 以内标校正浓度为横坐标(x), 以对应的元素响应值为纵坐标(y), 进行回归计算。得消解法联合 ICP-MS 的标准曲线方程 $y=0.0351x+0.1598$, $R^2=1$; 仿生胃液法联合 ICP-MS 的标准曲线方程 $y=0.0318x+0.9867$, $R^2=1$ 。结果显示该方法检测镁元素在 0~1 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性良好。

检测限和定量限考察: 取“2.1.1”项下制备的 2 种空白溶液, 按“2.1.2”项下测定法, 连续进样 7 次, 计算 7 次空白溶液响应值对应浓度的标准偏差(SD), 依据检测限=3SD, 定量限=10SD, 计算各单元素检测限和定量限, 结果见表 1。

表 1 ICP-MS 检测限和定量限

Tab. 1 Detection limit and quantification limit of ICP-MS

项目	消解法联合 ICP-MS	仿生胃液法联合 ICP-MS
空白溶液响应值 SD	0.790 4	0.866 1
检测限浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	2.371	2.598
定量限浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	7.904	8.661

仪器精密度试验: 取“2.1.1”项下按不同方法制备的 2 种镁标准溶液(500 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)各 1 份, 作为精密度试验溶液, 按“2.1.2”项下方法分别连续进样 6 次, 计算 RSD。结果显示, 消解法联合 ICP-MS 的 RSD 为 2.27%, 仿生胃液法联合 ICP-MS 的 RSD 为 0.91%, 2 种方法的仪器精密度均良好。

重复性试验: 取蒙脱石(批号: 1802009), 按“2.1.1”项下 2 种方法各制备 6 份供试品溶液, 按“2.1.2”项下方法测定, 并分别计算 6 份样品含量结果的 RSD。结果显示, 消解法联合 ICP-MS 的 RSD 为 1.79%, 仿生胃液法联合 ICP-MS 的 RSD 为 2.75%, 2 种方法的重复性均良好。

回收率试验: 分别精密称取约 10 mg 蒙脱石(批号: 1802009)12 份, 精密加入 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的镁标准溶液 1 200 μL , 作为供试品, 按“2.1.1”项下方法分别制备成供试品溶液, 每种方法各制备 6 份, 按“2.1.2”项下方法测定, 计算回收率。结果显示, 消解法联合 ICP-MS 的平均回收率为 97.7%, RSD 为 0.91%, 仿生胃液法联合 ICP-MS 的平均回收率为 99.5%, RSD 为 2.60%。2 种方法的回收率均良好。

2.1.4 样品测定 取 8 批蒙脱石, 按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1.2”项下方法测定, 结果见表 2。

表2 镁元素提取结果汇总

Tab. 2 Summary of magnesium extraction results %

批号	消解法			仿生胃液法		
	ICP-MS	AAS	AAS/MS	ICP-MS	AAS	AAS/MS
1703005	3.01	2.74	91.03	0.29	0.23	79.31
1704016	2.64	2.97	112.50	0.32	0.21	65.63
1802009	3.02	2.19	72.52	0.26	0.24	92.31
1804005	3.02	3.29	108.94	0.32	0.23	71.88
1804006	2.67	3.49	130.71	0.26	0.20	76.92
1805001	3.10	2.68	86.45	0.32	0.21	65.63
1805002	3.12	3.30	105.77	0.32	0.21	65.63
1806003	2.16	2.63	121.76	0.32	0.22	68.75
平均	/	/	103.71	/	/	73.26
RSD	/	/	18.57	/	/	12.74

2.2 AAS

2.2.1 溶液的制备 镁标准贮备液的制备：精密量取镁单元素标准溶液($1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)适量，用2%硝酸溶液稀释，制成含镁 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准贮备溶液。

镁标准溶液的制备：精密量取镁标准贮备液($10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)适量，用0.5%硝酸溶液稀释制成分别含镁0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, $0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液。

供试品溶液的制备：

①消解法：精密称取本品约0.1 g，置于聚四氟乙烯消解罐中，加硝酸5 mL，浸泡过夜，加氢氟酸0.5 mL，置微波消解仪消解。消解完成后，取消解内罐置电热板上，于120℃缓缓加热至红棕色气体挥尽，并继续浓缩至豆粒大小，加入0.5%硝酸溶液1 mL，继续120℃加热45 min，放冷，用0.5%硝酸溶液转移至50 mL量瓶中并稀释至刻度，摇匀，过滤，精密量取续滤液0.5 mL，置100 mL量瓶中，加0.5%硝酸稀释至刻度，摇匀，即得。同法同时制备空白溶液。

②仿生胃液法：精密称取本品约0.5 g，置具塞锥形瓶中，精密加入人工胃液50 mL，摇匀，称定重量，置37℃水浴中振摇1 h，放冷，用人工胃液进行补液，摇匀，过滤，精密量取续滤液1 mL，置100 mL量瓶中，用0.5%硝酸稀释至刻度，摇匀，即得。同法同时制备空白溶液。

2.2.2 测定方法 精密吸取空白溶液及供试品溶液适量，依次喷入火焰，测定吸光度。从标准曲线上读出供试品溶液中镁的浓度，计算，即得。

2.2.3 方法学验证 线性考察：分别取“2.2.1”项下各浓度的镁标准溶液依次喷入火焰，测定吸光度。以吸光度为纵坐标(y)，浓度为横坐标(x)，

绘制标准曲线。得消解法联合AAS的标准曲线 $y=0.514\ 2x+0.006\ 1$, $R^2=0.997\ 0$ ，仿生胃液法联合AAS的标准曲线方程 $y=0.489\ 0x+0.002\ 7$, $R^2=0.993\ 4$ 。结果显示该方法检测镁元素在 $0\sim0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性良好。

检测限考察：取“2.2.1”下的2种空白溶液，按“2.2.2”测定法，连续测定7次，计算7次空白溶液吸光度值的标准偏差(δ)。依据检测限 $=3.3\delta/S$ (S : 标准曲线的斜率)计算检测限，结果见表3。

表3 AAS法检测限计算

Tab. 3 Calculation of detection limit of AAS method

项目	消解法联合 AAS	仿生胃液法联合 AAS
标准偏差 δ	0.000 4	0.000 5
标准曲线斜率 S	0.514 2	0.489 0
检测限/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.002 6	0.003 4

仪器精密度试验：取“2.2.1”项下 $0, 0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的镁标准溶液，以 $0\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的镁标准溶液为空白，测定 $0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 镁标准溶液的吸光度，按“2.2.2”项下检测方法，连续测6次，计算RSD。结果显示RSD为2.8%，仪器精密度良好。

重复性试验：取蒙脱石(批号：1802009)，按“2.2.1”项下2种方法各制备6份供试品溶液，按“2.2.2”项下方法进行测定，并分别计算6份样品含量结果的RSD。结果显示，消解法联合AAS的RSD为1.7%，仿生胃液法联合AAS的RSD为2.6%，2种方法重复性均良好。

回收率试验：精密称取约0.05 g蒙脱石(批号：1802009)6份，分别精密加入 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 镁标准溶液0.75 mL，作为供试品，按“2.2.1”项下消解法配制成供试品溶液，同时同法制备空白溶液。精密称取约0.25 g蒙脱石(批号：1802009)6份，分别精密加入 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 标准溶液0.50 mL，作为供试品，按“2.2.1”中仿生胃液法配制成供试品溶液，同时同法制备空白溶液。将上述12份供试品溶液按“2.2.2”项下方法测定，计算回收率。结果显示，消解法联合AAS的平均回收率为100.27%，RSD为2.95%，仿生胃液法联合AAS的平均回收率为92.15%，RSD为1.59%，2种方法的回收率均良好。

溶液稳定性考察：供试品溶液经火焰原子化器，被雾化成气溶胶后，再与燃气混合进入火焰，以干燥、蒸发、解离供试品，使待测元素形成基

态原子。从镁元素的检测过程分析本法供试品溶液放置一段时间应对其检测影响不大,故未考察溶液稳定性。方法学验证时,供试品溶液临用新配。若拟将本法定入质量标准,可进一步考察溶液稳定性。

2.2.4 样品测定 取 8 批蒙脱石,按“2.2.1”项下方法制备成供试品溶液,按“2.2.2”项下方法测定,结果见表 2。

2.3 结果分析

采用消解法、仿生胃液法处理蒙脱石,使用 ICP-MS、AAS 测定,结果见表 2。仿生胃液法前处理蒙脱石,镁元素的释放度低于消解法。消解法前处理蒙脱石,AAS 测定结果与 ICP-MS 测定结果基本一致,比值为 103.71%,RSD 为 18.57%。仿生胃液法前处理蒙脱石,AAS 测定结果略低于 ICP-MS 测定结果,比值为 73.26%,RSD 为 12.74%。

由于在仿生胃液条件下,AAS 测定结果略低于 ICP-MS 测定结果,故可通过校正因子进行校正。采用仿生胃液法制备供试品,AAS 测定蒙脱石中镁含量,并将测定结果采用校正因子 1.36(即 1/0.732 6)进行校正。校正后数据对比见表 4,可见校正后 AAS 与 ICP-MS 控制能力相当。

表 4 镁元素仿生胃液法提取结果汇总(校正)

Tab. 4 Summary of extraction results of magnesium by biomimetic gastric juice(correcting) %

编号	仿生胃液法			
	ICP-MS	AAS	AAS(校正)	AAS(校正)/MS
1	0.29	0.23	0.31	106.90
2	0.32	0.21	0.29	90.63
3	0.26	0.24	0.33	126.92
4	0.32	0.23	0.31	96.88
5	0.26	0.20	0.27	103.85
6	0.32	0.21	0.29	90.63
7	0.32	0.21	0.29	90.63
8	0.32	0.22	0.30	93.75
平均	/	/	/	100.02
RSD	/	/	/	12.53

3 讨论

ICP-MS、AAS 法在相同前处理条件(其中仿生胃液法前处理时 AAS 检测结果需进行校正)下测得的蒙脱石中镁含量无显著区别,说明该 2 种检测方法均适用于测定蒙脱石镁含量。由于蒙脱石在体内

不吸收,采用消解法和仿生胃液法前处理蒙脱石均不能代替体内真实情况,其中消解法处理强度高于仿生胃液法,故消解法测定镁含量结果高于仿生胃液法,所得数据仅能作为体内溶出的参考。从经济、环保、检验效率等方面考虑,可采用仿生胃液法联合 AAS 测定蒙脱石中镁含量。

镁元素作为中国营养协会推荐常量元素推荐服用,国际人用药品注册技术协调会将镁及其他部分元素归为特殊考虑的元素,因为其较低的毒性或在地方法规中的要求不同,其每日允许暴露量还没有建立,指南中并未说明。本研究拟定仿生胃液法联合 AAS 检测蒙脱石中镁含量,校正后多批次检测结果均<0.35%(0.27%~0.33%),采用本研究中的多批次蒙脱石生产的制剂上市多年,未见镁元素超标的相关不良反应,可间接反映出含镁<0.35%的蒙脱石安全性,故可将蒙脱石中含镁的限度定为<0.35%,以保证镁元素不对药品产生不良影响。

REFERENCES

- [1] WANG G F, LV X J, MA S J, et al. Pharmacological action of montmorillonite and its application in medicine[J]. Chin Non-Metall Mini Indust Herald(中国非金属矿工业导刊), 2009(3): 14-16, 22.
- [2] 中国药典. 第一增补本[S]. 2015: 305-306.
- [3] 马书太. 镁类杂质对药用蒙脱石吸附力的影响[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(12): 39, 42.
- [4] 马书太. 药用蒙脱石质量检测方法研究[J]. 科学与财富, 2011(7): 442-443.
- [5] AN Y, WANG W. Research progress on quality control of montmorillonite and preparation[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2016, 39(3): 493-497.
- [6] 陈霞飞. 健康生活离不开“镁”食: 常量元素镁篇[J]. 质量与标准化, 2015(1): 34-35.
- [7] ZHANG N, XU T M, WU L Y, et al. Determination of rare earth elements in sepiolite by ICP-MS using microwave digestion[J]. Rock Miner Anal(岩矿测试), 2018, 37(6): 644-649.
- [8] ZOU Z. Determination of Mg in the crude cobalt hydroxide by atomic absorption spectrophotometer[J]. Hunan Nonferrous Met(湖南有色金属), 2015, 31(6): 78-80.
- [9] XUE Q R, CHEN Y K, HUANG L H, et al. Determination of Al in fructose sodium diphosphate for injection by atomic absorption spectrometry[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(7): 971-974.
- [10] 中国药典. 四部[S]. 2015: 43-46.

收稿日期: 2019-11-27

(本文责编: 沈倩)