

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

赵慧, 朱琼, 钱忠义, 吴珺

(泰州市食品药品检验所, 泰州 225300)

摘要 目的: 建立电感耦合等离子体原子发射光谱(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。**方法:** 根据专属性高、干扰小的原则, 分别选择 766.490 nm 和 279.553 nm 作为钾和镁的分析谱线, 建立 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。对所建立的方法进行专属性、精密度、回收率和线性等方法学验证。采用新建的 ICP-OES 法与传统的滴定法和重量法分别对来源于 2 个厂家的 5 批样品同时进行测定和统计学分析。**结果:** 钾离子和镁离子的线性范围分别为 5~25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.9991$)、1~9 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.9995$); 钾离子和镁离子高、中、低 3 种浓度的回收率分别在 98.3%~100.0% 和 98.5%~101.5%, RSD 分别为 0.6% ($n=9$) 和 0.9% ($n=9$)。5 批样品的测定结果经 t 检验统计分析, 统计结果 $p>0.05$, 表明 ICP-OES 法与传统测定方法无显著性差异, 可以替代传统方法进行钾离子和镁离子的含量测定。**结论:** 所建立的 ICP-OES 法操作简单, 专属性强, 准确可靠、分析快速, 具有多元素同时测定的特点, 适合于批量样品的分析, 可用于门冬氨酸钾镁注射液的质量评价和控制。

关键词: 电感耦合等离子体; 原子发射光谱; 门冬氨酸钾镁; 钾离子; 镁离子; 含量测定; t 检验

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2018)03-0534-05

doi: 10.16155/j.0254-1793.2018.03.24

Simultaneous determination of principal ions K^+ and Mg^{2+} in the potassium aspartate and magnesium aspartate injection by ICP-OES

ZHAO Hui, ZHU Qiong, QIAN Zhong-yi, WU Jun

(Taizhou Institute for Food and Drug Control, Taizhou 225300, China)

Abstract Objective: To establish a method for simultaneous determination of the content of principal ions K^+ and Mg^{2+} in the potassium aspartate and magnesium aspartate injection by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-OES). **Methods:** An ICP-OES method was established to determine the content of K^+ and Mg^{2+} in the potassium aspartate and magnesium aspartate injection. Based on the principle of specificity and interference, 766.490 nm and 279.553 nm were selected as the analytical spectral lines for K^+ and Mg^{2+} , respectively. And the established method was proved by methodology validation such as specificity, precision, recovery and linearity. Finally, 5 batches of samples which derived from two factories were determined by the established ICP-OES method and the conventional methods such as titration method and weight method. The results were statistically analyzed. **Results:** The calibration curve was linear over the range of 5~25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.9991$) for K^+ , 1~9 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.9995$) for Mg^{2+} . The recoveries of K^+ were between 98.3% and 100.0%

第一作者 Tel: 18115988509; E-mail: yaouxuezh@yeah.net

at high-medium and low concentrations, while those of Mg^{2+} were between 98.5% and 101.5%. The relative standard derivations of K^+ and Mg^{2+} were 0.6% ($n=9$) and 0.9% ($n=9$), respectively. The results of the five batches of samples showed $p>0.05$ which were analyzed by t test. The data indicated that ICP-OES method and the traditional method had no significant differences, and the established ICP-OES method could be used to replace the traditional method. **Conclusion:** The established ICP-OES method is proved by methodology validation. It is convenient, specific, accurate and rapid. It has the characteristics of simultaneous multi-element determination and it is suitable for the analysis of batches of samples. And it is applicable for the quality control of potassium aspartate and magnesium aspartate injection.

Keywords: inductively coupled plasma; atomic emission spectrometry; potassium aspartate and magnesium aspartate injection; potassium; magnesium; determination; t test

门冬氨酸钾镁注射液是由门冬氨酸钾和门冬氨酸镁组成的复方制剂,属于电解质补充类药物,具有改善心肌细胞的能量代谢,改善心肌收缩功能及降低耗氧量等作用,在临床上主要用于治疗急性心肌梗死、心力衰竭、高血压及洋地黄中毒引起的心律失常等心血管疾病,低钾血症,肺心病并多脏器衰竭和肝脏疾病等^[1-2]。虽然目前国内门冬氨酸钾镁制剂品种繁多,但是相应的制剂质量评价的报道却相对较少。国家食品药品监督管理局标准 YBH11372006 和国家标准《卫生部药品标准》二部第五册中均采用滴定法和重量法分别测定门冬氨酸镁及门冬氨酸钾的含量,操作烦琐且费时。随着仪器分析技术的不断发展,越来越多的文献报道建立高效液相色谱法对门冬氨酸钾镁注射液进行质量评价^[3-5],也有文献采用离子色谱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^[6-10]。近年来,随着电感耦合等离子体原子发射光谱(ICP-OES)分析技术的不断发展,ICP-OES 被广泛地应用于环境、食品及药材等的检测工作中,用于钾、镁、钙、钠等多种离子的测定,不仅可以进行多元素同时测定,而且分析时间短,线性范围广,精密度好,灵敏度高,准确度高^[11-15]。本文建立了 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,该方法不仅简便、快速、可靠,而且所测结果与传统的滴定法和重量法所得无显著差异,能够很好地用于门冬氨酸钾镁注射液的质量控制和评价。

1 仪器与试剂

iCAP7400 电感耦合等离子体发射光谱仪(美国热电);钾元素标准溶液(中国计量科学研究院,批号:15104,含量:1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$);镁元素标准溶

液(中国计量科学研究院,批号:16064,含量:1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$);门冬氨酸钾镁注射液(瑞阳制药有限公司,批号:15101901、15110702、16021105;辅仁药业集团有限公司,批号 1604171、1605143);去离子水由 Milli-Q 纯水系统制备。

2 方法与结果

2.1 试验条件 等离子体功率:1.15 kW;载气流速:500 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;冷却气:12 000 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;辅助气:500 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;蠕动泵转速:50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$;观测模式:Radial;测量次数:3次;钾的分析谱线:766.490 nm;镁的分析谱线:279.553 nm。

2.2 对照品溶液的制备 精密量取镁元素标准溶液 10 mL,置 100 mL 量瓶中,用去离子水稀释、定容制成约含镁 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照溶液。以 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的钾元素标准溶液作为钾元素的对照溶液。

2.3 供试品溶液的制备 精密量取门冬氨酸钾镁注射液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,用去离子水稀释定容至刻度,摇匀,作为供试品溶液 I。精密量取供试品溶液 I 5 mL,置 50 mL 量瓶中,用去离子水稀释并定容至刻度,摇匀,作为供试品溶液 II,供进样分析。

2.4 专属性考察 本文建立了 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,而去离子水中不可避免的含有微量的镁、钾、钙等离子,可能会干扰试验的测定结果。经过研究发现,试验所用的去离子水中的钾离子和镁离子含量较低,且多次测定结果重复性好,试验中通过去除空白的影响,可以消除干扰,且使用不同的去离子水对试验测定结果无影响。

2.5 线性关系考察 精密量取钾元素标准溶液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mL 和镁元素对照溶液 1.0、3.0、

5.0、7.0、9.0 mL, 分别置 100 mL 量瓶中, 去离子水稀释并定容至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 含钾离子分别为 5、10、15、20、25 μg , 镁离子分别为 1、3、5、7、9 μg 的对照品混合溶液。按“2.1”项下试验条件进行检测, 结果表明, 钾离子和镁离子的质量浓度与其发射光强度均呈线性关系, 线性回归方程如表 1 所示。

表 1 待测离子的线性回归方程及线性范围

Tab. 1 Regression equations and linear range for ions

离子 (ion)	线性回归方程 (regression equations)	r^2	线性范围 (linear range) / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
K^+	$Y=479.5 X+68.39$	0.999 1	5~25
Mg^{2+}	$Y=5.157 \times 104 X+14.43$	0.999 5	1~9

2.6 精密度试验 精密量取“2.4”项下的溶液, 按照“2.1”项下的试验条件进行测定, 连续进样 6 次, 记录钾离子和镁离子的发射光强度, 结果钾离子和镁离子的 RSD 分别为 0.6%、0.5%, 表明该仪器的精密度良好。

2.7 重复性试验 取门冬氨酸钾镁注射液(批号

15101901) 6 份, 按照“2.3”项下的方法制备供试品溶液, 并按照“2.1”项下的试验条件进行测定, 每份进样 3 次, 测定其含量。结果测得钾离子和镁离子的平均含量分别为 98.9%、101.2%, RSD 分别为 0.4%、0.4%, 表明该方法重复性良好。

2.8 溶液稳定性试验 取同一供试品溶液, 按照“2.1”项下的试验条件进行测定, 分别于 0、1、2、4、6、12、24 h 进行测定, 记录待测离子的发射光强度, 结果钾离子和镁离子的 RSD 分别为 0.7%、0.5%。结果表明, 供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.9 回收率试验 精密量取 9 份已知含量的门冬氨酸钾镁注射液适量, 3 份为 1 组, 分别按比例加入含量的 80%、100% 和 120% 的钾和镁, 用去离子水稀释并定容至刻度, 摇匀, 进行测定, 分别计算回收率。钾离子低、中、高 3 个浓度水平的平均回收率分别为 99.4%、99.1% 和 98.5%, RSD 分别为 0.8%、0.4% 和 0.2%, 镁离子低、中、高 3 个浓度水平的平均回收率分别为 100.5%、98.9% 和 99.1%, RSD 分别为 0.9%、0.5% 和 0.4%, 具体数据见表 2。结果表明, 该方法回收率良好。

表 2 钾离子和镁离子回收率的试验结果

Tab. 2 Results of recovery test of K^+ and Mg^{2+}

成分 (components)	样品中量 (content)/mg	加样量 (added)/mg	测得量 (measured)/mg	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/%
K^+	1.022	0.800	0.788	98.5	99.4	0.8
			0.797	99.6		
			0.800	100.0		
			0.987	98.7		
		1.000	0.994	99.4	99.1	0.4
			0.992	99.2		
			1.184	98.7		
			1.179	98.3	98.5	0.2
		1.200	1.182	98.5		
			0.274	101.5		
			0.271	100.4	100.5	0.9
			0.269	99.6		
Mg^{2+}	0.341	0.340	0.338	99.4	98.9	0.5
			0.336	98.8		
			0.335	98.5		
			0.398	99.5		
		0.400	0.396	99.0	99.1	0.4
			0.395	98.8		

2.10 样品测定 以去离子水为空白溶剂,按照“2.3”项下的方法处理样品,按“2.1”项下试验方法进行测定,根据上述标准曲线进行计算,测定样品中钾离子和镁离子的含量。同时根据国家食品药品监督管理局标准 YBH11372006 标准中的方法,分别测

定相同样品中钾离子和镁离子的含量,并利用 SPSS 18.0 软件对 2 种方法所测得的结果进行独立样本的 t 检验,具体数据见表 3、4。统计学检验表明,2 种方法无显著差异 ($p>0.05$),本文建立的 ICP-OES 法所测得的结果准确、可靠。

表 3 钾离子和镁离子含量测定结果

Tab. 3 Contents of K^+ and Mg^{2+}

生产企业 (company)	批号 (batches)	K^+ /%		Mg^{2+} /%	
		重量法 (gravimetric method)	ICP-OES	滴定法 (titration)	ICP-OES
瑞阳制药有限公司 (Ruinyang Pharmaceutical Co., LTD)	15101901	98.5	98.9	101.7	101.2
	15110702	98.8	99.0	101.9	102.4
	16021105	99.2	98.7	100.5	99.8
辅仁药业集团有限公司 (Furen Pharmaceutical Group Co., LTD)	1604171	98.2	99.1	99.7	100.5
	1605143	99.3	98.6	99.9	99.5

表 4 2 种方法的比较

Tab. 4 Comparison of the two methods

t 检验 (t -test)	K^+		Mg^{2+}	
	重量法 (gravimetric method)	ICP-OES	滴定法 (titration)	ICP-OES
p^*		0.813		0.418

* $p>0.05$ 表明 2 种方法无显著差异 (no significant differences between the two methods)

3 讨论

3.1 分析谱线的选择 待测元素分析谱线的选择是建立 ICP-OES 测定方法的关键环节,分析谱线的选择将直接影响到测定方法的可行性和准确度。在选择分析谱线的时候需要考虑检测灵敏度和背景干扰等问题。本试验从仪器中分别选择钾 769.896 nm、钾 766.490 nm、钾 404.414 nm、镁 279.553 nm、镁 280.270 nm 和镁 285.213 nm 等几条特征谱线分别进行测定。通过比较各条特征谱线的强度,稳定性及干扰情况,并参考相关文献,最终选择 766.490 nm 和 279.553 nm 分别作为钾和镁的分析谱线,不仅检测灵敏度高,而且背景干扰小。

3.2 观测方向的选择 ICP-OES 具有 2 种观测方向,横向和经向。其中横向观测灵敏度较高,适合于含量较低元素的测定,但是受基质的影响较大,背景干扰大;而经向观测时会降低元素测定的灵敏度,但是可以避免一些易电离元素的干扰,从而提高测定的

专属性,同时操作性强且响应稳定性好。通过试验比较,最终选择经向观测进行试验测定。

3.3 试验方法的选择 目前国内标准对门冬氨酸钾镁注射液中钾离子和镁离子主要采用重量法和滴定法分别进行测定,其操作过程烦琐且耗时较长。目前也有采用离子色谱法进行测定的文献,在一定程度上提高了检验的速度并简化了试验过程。本文建立了 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,不仅具有多元素同时测定,前处理简单,结果准确可靠等优点,而且分析速度也较离子色谱法快,极大地缩短了样品的分析时间,提高了检验效率,适合大批量样品的快速检测。

4 结论

本文建立了同时测定门冬氨酸钾镁注射液中钾离子和镁离子的 ICP-OES 法,该方法具有操作简便、分析速度快、结果准确可靠,适合大批量样品检测等优点,能够用于门冬氨酸钾镁注射液的质量评价和控制。

参考文献

- [1] 杨燕燕,李新芳. 门冬氨酸钾镁的临床应用[J]. 华北国防医药, 2003, 15(4): 282
YANG YY, LI XF. The clinical application of the potassium aspartate and magnesium aspartate injection[J]. Med J Nat Def Force North China, 2003, 15(4): 282
- [2] 李金成,张绍媚,何杰梅. 国产和进口门冬氨酸钾镁制剂补钾的疗效比较[J]. 中国药业, 2015, 24(7): 95

- LI JC, ZHANG SM, HE JM. Comparison of effects of potassium supplement by domestic and imported Nmda potassium magnesium preparations [J]. China Pharm, 2015, 24(7): 95
- [3] 徐三能, 张静. HPLC 法测定门冬氨酸钾镁注射液中门冬氨酸的含量 [J]. 安徽医药, 2014, 18(8): 1443
- XU SN, ZHANG J. Determination of aspartic acid in potassium magnesium aspartate injection by HPLC [J]. Anhui Med Pharm J, 2014, 18(8): 1443
- [4] 陈斌, 郁颖佳, 段昊天, 等. 市售门冬氨酸钾镁注射剂的质量评价 [J]. 中国医药导刊, 2008, 10(9): 1431
- CHEN B, YU YJ, DUAN HT, *et al.* Quality evaluation of marketed potassium aspartates and magnesium aspartates injections [J]. Chin J Med Guide, 2008, 10(9): 1431
- [5] 陈斌, 郁颖佳, 段昊天, 等. 4 种门冬氨酸钾镁注射液的质量及生产工艺分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(5): 336
- CHEN B, YU YJ, DUAN HT, *et al.* Quality and production technique analysis of four potassium aspartates and magnesium aspartates for injection [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2008, 27(5): 336
- [6] 张军霞, 陈伟, 仲平, 等. 离子色谱法测定门冬氨酸钾镁注射剂的钾、镁离子含量及钠离子杂质检查 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(9): 1654
- ZHANG JX, CHEN W, ZHONG P, *et al.* IC determination of principal ions K^+ and Mg^{2+} and impurity Na^+ in the potassium aspartate and magnesium aspartate injection [J]. Chin J Pharm Anal, 2016, 36(9): 1654
- [7] 肖菁, 王蓉蓉, 李盼盼, 等. 离子色谱法测定门冬氨酸钾镁注射液中钾、镁和钠离子含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(24): 2144
- XIAO J, WANG RR, LI PP, *et al.* Determination of potassium, magnesium and sodium ions in potassium aspartate and magnesium aspartate injection by ion chromatography [J]. Chin Hosp Pharm J, 2016, 36(24): 2144
- [8] 李苗, 冯光. 离子色谱法测定门冬氨酸钾镁片的含量 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(10): 1738
- LI M, FENG G. IC determination of potassium aspartate and magnesium aspartate in potassium and magnesium aspartate tablets [J]. Chin J Pharm Anal, 2009, 29(10): 1738
- [9] 张军霞, 仲平. 高效阴离子交换色谱积分脉冲安培检测法同时测定门冬氨酸钾镁葡萄糖注射液中门冬氨酸和葡萄糖的含量 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 14(13): 1871
- ZHANG JX, ZHONG P. Simultaneous determination of aspartate and glucose in the potassium magnesium aspartate and glucose injection by high performance anion exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection [J]. Chin J Health Lab Tec, 2014, 14(13): 1871
- [10] 汪玉馨, 刘琦, 史清水, 等. 离子色谱法测定注射用门冬氨酸钾镁中无水门冬氨酸钾镁含量 [J]. 中国药品标准, 2014, 15(3): 199
- WANG YX, LIU Q, SHI QS, *et al.* Determination of potassium aspartate and magnesium aspartate in potassium aspartate and magnesium aspartate for injection by ion chromatography [J]. Drug Stand China, 2014, 15(3): 199
- [11] 潘海燕, 姚振琴. ICP-OES 测定降水中钾、钠、钙、镁金属离子 [J]. 仪器仪表与分析检测, 2009(3): 45
- PAN HY, YAO ZQ. Determination of K, Na, Ca, Mg in rain fall by ICP-OES [J]. Instrum Anal Monit, 2009(3): 45
- [12] 高善民, 周丕生. 复合肥料中磷和钾的超声波-ICP-OES 快速测定法 [J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2013, 31(3): 39
- GAO SM, ZHOU PS. Rapid determination of phosphorus and potassium in compound fertilizer by ultrasonic extraction and ICP-OES [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Agr Sci), 2013, 31(3): 39
- [13] 孙丽萍. ICP-OES 法和离子色谱法测定水中钙、镁比对研究 [J]. 食品工程, 2012, 12(4): 55
- SHUN LP. Comparative study of ion chromatography and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-OES) for determination of calcium and magnesium in water [J]. Food Eng, 2012, 12(4): 55
- [14] 蒋磊, 胡云飞, 裴月梅, 等. ICP-MS/ICP-OES 法结合化学计量学分析法比较不同产地牡丹皮药材中无机元素的含量 [J]. 中国药房, 2016, 27(9): 1249
- JIANG L, HU YF, PEI YM, *et al.* Comparison of inorganic elements in paeonol *saffurucosa* from different origins by ICP-MS/ICP-OES combined with chemometrics technology [J]. China Pharm, 2016, 27(9): 1249
- [15] 张立新, 孙有娥. ICP-OES 法同时测定硅藻土中硅、铝、铁、钙、镁 [J]. 广州化工, 2015, 43(20): 132
- ZHANG LX, SUN YE. Simultaneous determination of diatomite in silicon, aluminum, iron, calcium and magnesium by ICP-OES method [J]. Guangzhou Chem Ind, 2015, 43(20): 132

(本文于 2017 年 12 月 22 日修改回)