

ICP-MS 法测定复方氨基酸注射液中铝元素的含量

陈默, 杨宏伟, 王全一, 孙苓苓*

(辽宁省药品检验检测院, 沈阳 110036)

摘要 目的:建立复方氨基酸注射液中铝含量的测定方法。**方法:**采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定注射液中铝元素含量。**结果:**铝浓度在 $5 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内呈良好的线性关系($r=0.9996$);平均回收率为 103.2% ,RSD为 4.5% (18AA);平均回收率为 106.1% ,RSD为 2.6% (18AA-I)。**结论:**该方法简便、快速、准确,可用于复方氨基酸注射液中铝的含量测定。

关键词:电感耦合等离子体质谱;复方氨基酸注射液;铝

中图分类号:R 921.2 文献标识码:A 文章编号:1009-3656(2019)-2-0000-0

doi:10.19778/j.chp.2019.03.00?

Determination of aluminum in compound amino acid injection by ICP-MS

CHEN Mo, YANG Hongwei, WANG Quanyi, SUN Lingling

(Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110036, China)

Abstract Objective: To establish a method for determination of aluminum in compound amino acid injection. **Methods:** The ICP-MS method was used for determination of aluminum in compound amino acid injection. **Results:** The response of aluminum showed good linearity ($r=0.9996$) in the range of $5 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. The average recovery of 18AA was 103.2% with RSD as 4.5% , and the average recovery of 18AA-I was 106.1% with RSD as 2.6% . **Conclusion:** The established method is simple, rapid, and accurate. It can be used for determination of aluminum in compound amino acid injection.

Key words: ICP-MS; compound amino acid injection; aluminum

复方氨基酸注射液是一种肠外营养液,临床上常用于手术前后对蛋白质的消化和吸收有障碍的病人。肠外营养液中微量元素铝的污染与中毒是目前关注的焦点,研究结果表明铝存在于多种肠外营养液中,来源主要是铝盐和玻璃容器^[1,2]。人体摄入过多的铝,铝会在人体内不断堆积,特别是在脑中蓄积,最常见的表现为透析性脑病或老年性痴呆的症状;同时,人体中铝元素含量过高时,会影响对磷和钙的吸收,从而导致骨软化症、

低磷血症、骨质疏松等症状^[3]。美国药典第41版要求用于全肠外营养的大容量注射液,以及需要进行稀释或溶解等操作的小容量注射液、冻干粉针剂等产品,根据说明书进行临床配制后的溶液中铝的含量不得超过 $25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,并且应在说明书和标签中警示^[4]。有测试结果表明,我国全胃肠道外营养给药中铝元素的含量,在不同品种之间、同品种不同生产厂家之间,存在很大差异。除复方氨基酸注射液外,基本能够达到美国药典的

* 基金项目:国家科技重大专项(任务编号:2015ZX093001002011)

第一作者简介:陈默,主管药师;研究方向:药物分析。Tel:13840207543;salihamijiqi@163.com

** 通讯作者简介:孙苓苓,主任药师,研究方向:药品标准。Tel:024-31266505;E-mail:sunll@vip.163.com

要求^[5,6]。复方氨基酸注射液由于氨基酸独特的分子结构,可加速包装材料中金属离子溶出^[1],但中国药典对复方氨基酸注射液中铝元素的限度并未进行控制,质量标准中存在一定的缺陷,故本文建立复方氨基酸注射液中铝含量的测定方法,并对国内已上市产品共计 18 个企业 115 批次进行检测分析,有助于全面提高复方氨基酸注射液的质量标准,提升国内产品的质量,增强国际竞争力,创造更大的社会与经济效益。

1 仪器与试剂

ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪 (Agilent 7700X)、ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪 (PE 350X);密里博纯水机。

Fisher 高纯硝酸 (A509-P500),铝单元素标准溶液 (国家有色金属及电子材料分析测试中心,1 000 mg · L⁻¹)、内标为钪 (Sc) (国家有色金属及电子材料分析测试中心,1 000 mg · L⁻¹)。

本项目共征集到国内 18 家企业共计 115 批次不同处方规格样品,样品信息见表 1。

表 1 样品信息

Tab. 1 Sample information

样品 (samples)	企业 (manufacturers)	批次 (batches)
复方氨基酸注射液 (3AA)	1	3
复方氨基酸注射液 (6AA)	1	3
复方氨基酸注射液 (9AA)	1	3
复方氨基酸注射液 (15AA)	1	3
复方氨基酸注射液 (17AA)	1	3
复方氨基酸注射液 (17AA-I)	3	7
复方氨基酸注射液 (17AA-III)	1	1
复方氨基酸注射液 (18AA)	12	42
复方氨基酸注射液 (18AA-I)	4	13
复方氨基酸注射液 (18AA-II)	3	12
复方氨基酸注射液 (18AA-IV)	1	3
复方氨基酸注射液 (18AA-V)	3	11
复方氨基酸注射液 (18AA-VII)	3	9
复方氨基酸注射液 (18AA-IX)	1	1
复方氨基酸注射液 (20AA)	1	1

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 工作条件

射频功率为 1 550 W,等离子体流量 15 L · min⁻¹,辅助气流量 1.0 L · min⁻¹,载气流量 1.0

L · min⁻¹,补偿气流量 0 L · min⁻¹,碰撞气流量 5.0 L · min⁻¹,采样深度 8 mm,雾化室温度 2 °C。Sc 为内标,蠕动泵在线加入。

2.2 溶液的制备

2.2.1 标准溶液 精密量取铝单元素标准溶液适量,用 2% 硝酸稀释制成含铝 5、10、20、50、100 和 200.0 μg · L⁻¹ 标准系列溶液。

2.2.2 内标溶液 精密量取钪单元素标准溶液 20 μL,置 50 mL 量瓶中,用 2% 硝酸稀释至刻度,摇匀,作为内标溶液,其浓度为 400 μg · L⁻¹

2.2.3 供试品溶液 取复方氨基酸注射液,直接进样。

2.3 线性关系试验

精密量取铝单元素标准溶液 (1 000 mg · L⁻¹),用 2% 硝酸稀释制成含铝 0.005、0.01、0.02、0.05、0.1 和 0.2.0 mg · L⁻¹ 系列对照溶液。

以 2% 硝酸为空白,以铝元素浓度 (mg · L⁻¹) 为横坐标,以铝元素的响应值与内标响应值的比值为纵坐标,绘制标准曲线,其回归方程为:

$$Y = 0.385X + 0.0003 \quad r = 0.9996$$

结果表明铝元素浓度在 0.005 ~ 0.2 mg · L⁻¹ 的范围内线性关系良好。

2.4 准确度试验

由于不同处方仅在氨基酸种类上略有差异,故仅选取已被中国药典收录的两个处方样品作为代表,采用加标回收方式,进行准确度试验。

处方 1:复方氨基酸注射液 (18AA) (L 企业), 250 mL:12.5 g,批号:2117033002。本底值为 10.54 ng · mL⁻¹。

处方 2:复方氨基酸注射液 (18AA-I) (G 企业), 250 mL:17.5 g,批号:80LI041。本底值为 14.75 ng · mL⁻¹。

精密量取铝单元素标准溶液适量,加 2% 硝酸,分别制得含铝 200、250、300 μg · L⁻¹ 的溶液,分别精取 1 mL,加本品 9 mL,混匀后测定,测定结果见表 2、表 3。

2.5 重复性试验

取“2.4”项下 18AA 注射液样品 6 份,进行测定,铝含量为 10.54 μg · L⁻¹,RSD 为 2.1%。

取“2.4”项下 18AA-I 注射液样品 6 份,进行测定,铝含量为 14.76 μg · L⁻¹,RSD 为 2.4%。

2.6 中间精密度试验

不同人员采用不同仪器,对 7 批样品进行测定,结果见表 4。

表2 铝的加标回收率(18AA)($n=9$)

Tab.2 The recoveries of aluminum in the samples(18AA)

	加入量(added)/ng	测得量(measured)/ng	回收率(recovery)/%	均值(mean)/%	RSD/%
1	200	221.8	110.9		
2	200	222.0	111.0		
3	200	201.4	100.7		
4	250	256.6	102.7		
5	250	252.7	101.1	103.2	4.5
6	250	253.6	101.5		
7	300	295.1	98.4		
8	300	305.6	101.9		
9	300	301.8	100.6		

表3 铝的加标回收率(18AA-I)($n=9$)

Tab.3 The recoveries of aluminum in the samples(18AA-I)

	加入量(added)/ng	测得量(measured)/ng	回收率(recovery)/%	均值(mean)/%	RSD/%
1	200	214.7	107.4		
2	200	215.0	107.5		
3	200	222.1	111.1		
4	250	262.5	105.0		
5	250	267.1	106.8	106.1	2.6
6	250	265.2	106.1		
7	300	313.9	104.6		
8	300	303.6	101.2		
9	300	316.0	105.3		

表4 中间精密度测定结果

Tab.4 The test results of intermediate precision

样品 (sample)	仪器 (Agilent)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	仪器 (PE)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
1	64.37	58.83
2	42.93	49.24
3	42.02	46.00
4	23.83	26.68
5	18.65	22.45
6	23.74	25.77
7	21.96	23.58

2.7 检出限与定量限

另取2%硝酸连续测定10次,以3倍空白响应值标准偏差所对应的浓度计算检出限为 $0.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,以10倍空白响应值标准偏差所对应的浓度计算定量限为 $1.20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.8 样品测定

取115批次样品,按“2.2”项下方法制备溶液,

按“2.1”项下条件进行测定,结果见表5。

3 讨论

3.1 内标元素的选择

试验考察了铟、钪两种内标元素,测定结果无显著差异。钪元素的原子质量为45,铟的原子质量为115,钪与待测元素铝的原子质量27比较接近,故选择钪元素为测定方法的内标元素。

3.2 样品处理方式的选择

试验考察了微波消解法、稀释样品法和直接进样方式,由于待测元素含量较低、空白硝酸本底较大以及稀释过程容易引入误差,最终选择原液直接进样方式进行测定。

3.3 标准加入法与标准曲线法

试验考察了标准曲线法以及标准加入法,对同一批样品测定,标准曲线法结果为 $40.85 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,标准加入法结果为 $40.07 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,回收率结果分别为99.2%和100.8%。考虑到多批次测定时,标准曲线法较为简便,故选择标准曲线法进行测定。

表 5 样品中铝含量测定结果

Tab. 5 The test results of aluminum in the samples

生产企业 (manufacturer)	处方 (formulation)	批号 (batch No.)	含量 (content)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
A	18AA-VII	20170301	32.52
		20170302	32.88
		20170303	25.02
B	18-AA	16102912	24.94
		16110312	34.60
C	18AA-VII	17011901	73.45
		17012001	64.37
		17012101	58.45
D	18AA-V	170207602	46.01
		170207601	42.93
		170404601	35.80
		170408602	37.43
E	18-AA	170409601	24.13
		170228B23	19.45
		170228B24	22.28
		170228B25	20.52
		170301B21	48.86
F	18-AA	170301B22	53.30
		170301B23	42.02
		1611231	40.94
		1611232	49.75
		1611222	55.58
G	18-AA	80LI102	12.67
		80LI103	12.49
		80LL008	12.65
		80LA056	12.31
		80LA057	13.51
	18AA-I	80LA058	9.67
		80LI041	14.75
		80LF057	22.86
		80LF058	22.58
		80LI059	16.85
18AA-II	80LI060	18.47	
	80LI075	20.74	
	K16122501	34.60	
H	18-AA	K16122601	22.85
		1A17010605	7.44
I	17AA-I	1A16111904	16.56
	18AA	17040802	19.05
J	18AA-V	17040901	15.81
		17040902	18.13
		E1703181	9.40
K	18AA-II	E1703061	10.45
		E1703191	11.37
		E1703221	10.53
		E1703211	11.01
		E1703201	12.06

续表 5 (Tab. 5 continued)

生产企业 (manufacturer)	处方 (formulation)	批号 (batch No.)	含量 (content)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
L	18AA-I	2117040501	14.35	
		2117040502	20.03	
		2117040503	19.78	
			2117042101	18.35
			2117042102	28.92
			2117042103	22.56
	18AA	2117031604	7.76	
		2117031605	16.23	
		2117031606	13.62	
			2117033001	7.50
			2117033002	10.54
			2117033003	7.03
		17AA	2116042901	13.78
			2116042902	11.94
			2116042903	12.42
	17AA-I	2117030503	<5.00	
		2117030504	<5.00	
		2117030505	<5.00	
	15AA	2117022404	27.84	
		2117022403	28.70	
		2117022405	27.53	
	9AA	2117042401	16.91	
		2117042402	13.67	
		2117042403	12.91	
	6AA	2117042204	75.57	
		2117042205	75.19	
		160604M3	20.58	
	3AA	2117042201	24.19	
		2117042202	28.38	
		2117042203	23.38	
M	18AA	21701152	17.77	
		21703041	18.27	
		21703042	12.45	
N	18AA	1117031213	14.66	
		1117031214	11.63	
		1117031215	13.40	
		18AA-IV	1117031301	11.49
			1117031302	14.00
			1117031303	13.60
		18AA-V	1117040508	8.52
			1117040509	7.64
			1117040510	9.39
		18AA-II	1117040413	7.70
			1117040414	7.96
			1117040415	33.01
	18AA	1117040210	<5.00	
		1117040211	<5.00	
		1117040212	6.85	

续表 5 (Tab. 5 continued)

生产企业 (manufacturer)	处方 (formulation)	批号 (batch No.)	含量 (content)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
	18AA-I	1117031113	31.53	
		1117031114	23.99	
		1117031115	29.98	
O	17AA-I	17041901B	10.36	
		17041902B	8.30	
		17041903B	8.80	
P	18AA-VII	AMC0158EU	28.62	
		AMC0159EU	29.83	
		AMC0160EU	28.48	
	18AA	NTA0047EU	23.62	
		NTA0048EU	23.37	
		NTA0049EU	22.71	
18AA-IX	NEC0001EU	21.40		
17AA-III	MOA0005EU	24.98		
Q	18AA	1704100512	23.83	
		20AA	1704222161	77.45
		18AA-I	1704156311	168.6
R	18AA	17040007	18.65	
		17040008	23.74	
		17040009	21.96	

3.4 仪器管路的清洗

氨基酸样品中含碳量较高,仪器采集时间较长易产生管路积碳现象,所以应经常性的清洗仪器管路。

3.5 检测结果分析

试验测定的 115 批次样品中,以美国药典的限度($25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)为标准对检测结果进行判断,合格率仅有 72%,另有 24 批次结果在限度值的 80% ~ 100% 之间,占比 21%;不合格样品中铝含量最大值为 $168.6 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,约是限度的 7 倍。通过结果可以看出,由于铝元素主要来源于包装的玻璃容器迁移,其受样品放置时间、储存温度、溶液 pH 值以及包材

玻璃种类的影响较大,不同企业、不同处方之间数据差异较大,无法进行进一步的深入分析,但近半数的样品测定结果超限或在限度边缘,说明当前我国复方氨基酸注射液中普遍存在铝元素含量偏高的问题,亟需建立复方氨基酸注射液中铝元素的含量测定方法。

3.6 小结

铝是地壳中含量最多的金属元素,随着科技的发展,人们逐渐发现铝具有生物毒性。为保证药物制剂的安全性,控制复方氨基酸注射液中铝的含量,建立复方氨基酸注射液中铝的含量测定方法是十分必要的。

参考文献

- [1] 甘周阳,马菲,李金屏. 复方氨基酸注射液中铝的潜在来源[J]. 医药导报,2018,37(7):865
GAN ZY, MA F, LI JP. Potential Source of Aluminum in Compound Amino Acid Injection[J]. Her Med, 2018, 37(7):865
- [2] 樊新星,徐珽,金朝晖,等. 肠外营养液中的铝污染[J]. 华西医学, 2008, 23(1):203
FAN XX, XU T, JIN ZH, et al. Aluminum Contamination of Parenteral Nutrient Solutions [J]. West China Med J, 2008, 23(1):203
- [3] 贺婷婷. 浅谈铝与人体健康的关系[J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(2):70
HE TT. Relationship between aluminum and human health [J]. Stud Trace Elements Health, 2013, 30(2):70
- [4] USP 41-NF36[S]. 2018:5947
- [5] SMITH BS, KOTHARI H, HAYES BD, et al. Effect of additive selection on calculated aluminum content of parenteral nutrient solutions [J]. Am J Health Syst Brharm, 2007, 64(7):730
- [6] 王晓黎,韩峰超,相同玲. 大容量注射液中铝离子浓度含量测定及评价[J]. 中国药品标准, 2009, 10(4):271
WANG XL, HAN FC, XIANG TL. Determination of aluminum in some large volume injections by ICP-MS [J]. Drug Stand China, 2009, 10(4):271

(收稿日期:2018-08-20)