

药用滑石粉酸中可溶物中杂质元素的分析及探讨

余少文¹, 陈蕾², 王学清³, 陈英^{1*} (1. 广东省药品检验所, 广州 510700; 2. 国家药典委员会, 北京 100061; 3. 北京大学药学院, 北京 100191)

摘要 目的: 通过能谱扫描电镜与 ICP-AES 的联合应用, 考察滑石粉酸中可溶物项目控制的必要性与可行性。方法: 通过扫描电子显微镜/X-射线能谱仪 (SEM/EDS) 对滑石粉酸中可溶物的主要金属元素构成进行分析, 并采用电感耦合等离子体原子发光光谱法 (ICP-AES) 定量测定酸中可溶物中的钙、镁、铁等主要金属元素杂质。结果: 扫描电子显微镜/X-射线能谱仪 (SEM/EDS) 发现滑石粉酸中可溶物普遍存在镁元素, 但现行各国药典中均未对可能存在的酸溶性镁盐进行控制。增加 ICP-AES 测定法, 对滑石粉酸中可溶的钙、镁、铁进行考察, 并经方法学验证, 方法可行。结论: (1) 不同来源的滑石粉, 酸中可溶物的金属元素含量构成比例有所不同, 有必要对酸中可溶物进行控制; (2) ICP-AES 可对滑石粉酸中可溶物的钙、镁、铁等主要金属元素杂质进行质量控制及评价。

关键词: 滑石粉; 酸中可溶物; 金属元素杂质; 扫描电子显微镜/X-射线能谱仪 (能谱扫描电镜); 电感耦合等离子体原子发光光谱法 (ICP-AES)

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)07-0820-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.07.014

Analysis and Discussion of Impurity Elements in Acid-soluble Substances in Medical Talc Powder

Yu Shaowen¹, Chen Lei², Wang Xueqing³, Chen Ying^{1*} (1. Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510700, China; 2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract Objective: To explore the necessity and feasibility of controlling acid-soluble substances in talc with combined applications of scanning electron microscopy/energy dispersive x-ray spectrometry (SEM/EDS) and ICP-AES. **Methods:** SEM/EDS was applied to analyze the components of major metal elements in acid-soluble substances in talc. Calcium, magnesium and iron contents were quantified by ICP-AES. **Results:** Scanning electron microscope /energy dispersive X-ray spectrometer (SEM/EDS) found that magnesium was commonly found in the acid-soluble substances of talc, but the current Pharmacopoeias do not control the magnesium in acid-soluble substances. The ICP-AES method was added to investigate calcium, magnesium and iron in the acid-soluble substance of talc, and the method was verified to be feasible by methodology. **Conclusion:** (1) The components of metal elements in acid-soluble substances may vary depending on the origin of talc, so it is necessary to control the acid-soluble substances in talc. (2) ICP-AES could be used for the quality control and evaluation of the major metal elements, such as calcium, magnesium and iron, in acid-soluble substances in talc.

Keywords: talc; acid-soluble substances; metal impurity; SEM/EDS; ICP-AES

作为一种天然存在的矿物质,滑石粉中的主要成分为含水硅酸镁,一般根据产地不同,还含有不同比例的少量碳酸钙、碳酸镁、氧化铁等杂质^[1]。滑石粉在制药工业中具有广泛且悠久的历史,常用于片剂、胶囊等口服固体制剂中作为润滑剂和稀释剂,同时滑石粉还作为利尿通淋、清热解暑的中药被中国药典收载^[2],并作为煨肉豆蔻、象皮等中药饮片,腹可安片、维C银翘片等中成药制剂的辅料使用。由于滑石粉在盐酸中不溶,而矿物中存在的一些金属元素杂质在盐酸中溶解,因此,在稀盐酸中溶解物(酸中可溶物)的多少可反映滑石粉中金属元素杂质情况。多年前已有文献报道,滑石粉中酸中可溶物的存在可能会对制剂质量稳定性产生影响^[3],目前虽然中、英、美、日等各国药典均收载了滑石粉质量标准,但仅《中华人民共和国药典》2015年版及日本药局方(JP17)对滑石粉的酸中可溶物进行控制^[4-8]。由于矿物中存在的金属元素杂质种类繁多,对每种金属元素进行单独控制耗时耗力,也不一定有其必要性。采用酸中可溶物,不但可对滑石粉中酸溶性钙、铁、铝盐等金属杂质进行控制,同时还能从总体上把控滑石粉的杂质总量,限制其他酸溶性元素杂质,如碳酸镁、氧化镁等杂质。目前对滑石粉酸中可溶物整体进行考察的研究较少,为合理考察滑石粉酸中可溶物的元素组成,本试验通过扫描电镜/X-射线能谱仪对滑石粉酸中可溶物的元素构成进行微区分析,并采用电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)定量测定酸中可溶物的主要金属元素杂质,完善滑石粉的质量控制和评价方法。

1 仪器与试剂

Quanta 400F热场发射扫描电子显微镜/X-射线能谱仪(FEI公司);ICAP7400电感耦合等离子体原子发射光谱仪(美国Thermo Fisher公司);

Merck Milli-Q纯水处理系统(德国Merck公司);CP 225D型电子分析天平(德国Sartorius公司)。

镁标准液(1000 μg·mL⁻¹,批号18080863,国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院);钙标准液(1000 μg·mL⁻¹,批号18080863,国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院);铁标准液(1000 μg·mL⁻¹,批号18081463,国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院);铝标准液(1000 μg·mL⁻¹,批号18092665,国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院);钪标准液(1000 μg·mL⁻¹,批号17011763,国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院);硝酸(Merck,批号K50198856816);实验用水为超纯水;滑石粉为来自国内外3个不同厂家的产品,自编1#~8#(其中1#~2#来自国内南方A厂,3#~5#、8#来自意大利B厂,6#~7#来自法国C厂)。

2 方法与结果

2.1 扫描电子显微镜/X-射线能谱仪(SEM/EDS)考察酸中可溶物的主要元素组成

2.1.1 检测条件^[9]

加速电压20 kV;工作距离10 mm;物镜光阑30 μm。

2.1.2 供试品制备

取本品约1 g,精密称定,置100 mL具塞锥形瓶中,精密加入稀盐酸20 mL,称重,在50℃静置15 min,放冷,再称重,必要时用稀盐酸补足减失的重量,摇匀,离心,取上清液,用G4垂熔坩埚滤过,精密量取续滤液10 mL,蒸干,即得。

2.1.3 能谱扫描电镜测定结果

通过扫描电子显微镜/X-射线能谱仪(SEM/EDS),发现来自3个不同厂家的滑石粉,其酸中可溶物中的元素构成和含量不同,结果见表1。

表1 滑石粉酸中可溶物元素检测结果

批号	元素含量 /%										
	C	O	Cl	Ca	Mg	Fe	Al	K	Na	Si	Mo
1#	11.51	37.99	25.02	8.23	5.55	1.00	0.69	0.32	/	/	/
2#	4.67	32.9	44.32	9.26	8.23	1.11	/	/	0.32	/	/
3#	15.42	21.73	37.33	9.67	14.34	0.30	/	/	/	/	/

续表 1

批号	元素含量 /%										
	C	O	Cl	Ca	Mg	Fe	Al	K	Na	Si	Mo
4#	4.39	35.66	42.82	6.69	9.41	0.24	/	/	/	0.11	/
5#	22.89	22.94	32.48	8.23	12.54	/	/	/	0.52	0.14	/
6#	17.33	22.94	35.66	6.82	14.97	/	/	/	/	0.15	/
7#	16.47	27.68	32.16	1.15	21.21	/	/	/	0.83	0.27	/
8#	18.61	20.83	35.34	9.46	13.39	0.28	/	/	0.82	0.29	0.52

由表1可见,除了盐酸带来的氯和空气中带来的碳和氧元素,滑石粉酸中可溶物的主要金属元素杂质为钙、镁、铁等元素,其他元素如铝、钾、钠、硅等杂质含量相对较少,对每种元素杂质均进行单独控制成本高,费时费力,采用酸中可溶物对杂质元素进行整体控制,是较为方便快捷的控制方法。其中在部分批号的滑石粉中,酸溶性镁的含量甚至超过了酸溶性钙,是酸溶性杂质中含量最大的元素。滑石粉作为一种含镁硅酸盐,是由一层水镁石($MgO \cdot H_2O$)夹于两层二氧化硅(SiO_2)之间形成的三层八面体结构^[10]。其中的镁在晶格结构中,理论上不直接溶于盐酸中,各国药典均仅对滑石粉的总镁量进行测定,并未对酸中可溶性镁盐进行控制,这部分以其他形式存在的镁盐(碳酸镁/氧化镁等),由于其含量较大,可能会对制剂的稳定性造成影响。鉴于辅料中的金属杂质可能会是某些氧化反应的触发因素,建议对滑石粉中的酸溶性钙、镁、铁进行考察。

2.2 ICP-AES内标法测定滑石粉中钙、镁、铁的含量^[11]

2.2.1 测定条件

ICP-AES工作参数:RF功率1.3kW;雾化气量 $1.0 L \cdot min^{-1}$;辅助气流量 $0.2 L \cdot min^{-1}$;冷却气流量 $12 L \cdot min^{-1}$;样品提升量 $1.0 mL \cdot min^{-1}$;延迟时间30 s, Ca、Mg、Fe分析波长分别为317.9 nm、280.3 nm及238.2 nm。

2.2.2 溶液制备

取本品约0.1 g,精密称定,置聚四氟乙烯消解罐中,精密加入稀盐酸20 mL,摇匀,密封,置50℃加热板上加热30 min,放冷,摇匀,必要时离心(功率:105 W,频率:4000转/分钟),滤过,精密量取续滤液2.5 mL,置50 mL量瓶中,加稀盐酸稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;同法制备空白溶液;取钙标准液、镁标准液各0.9 mL及铁标准液0.25 mL,置100 mL容量瓶中,加稀盐酸稀释至刻度,摇匀,作为标准储备液;分别取标准储备液1.0 mL、2.5 mL、5.0 mL、10.0 mL、12.5 mL,分别加至25 mL容量瓶中,加稀盐酸稀释至刻度,作为系列标准溶液;量取钬标准溶液适量,用稀盐酸稀释至每1 mL含钬2 μg 的溶液,摇匀,作为内标溶液。

2.2.3 方法学考察

2.2.3.1 线性范围、检测限及定量限

取“2.2.2”节下系列标准溶液及内标溶液,按“2.2.1”节下参数测定,并计算回归方程及线性范围。结果见表2。由表2可见,钙、镁均在 $0.72 \sim 4.5 \mu g \cdot mL^{-1}$,铁在 $0.1 \sim 1.25 \mu g \cdot mL^{-1}$ 浓度范围内呈现良好的线性关系。

取空白溶液,按“2.2.1”节下参数连续测定10次,以连续测定空白样品溶液响应值的3倍标准偏差(3SD)作为检测限,10倍标准偏差(10SD)为定量限。各元素检测限及定量限见表2。

表2 3种元素的回归方程、相关系数、线性范围及检测限、定量限

元素	回归方程	<i>r</i>	线性范围 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	检测限 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	定量限 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Ca	$y_1 = 5.604x_1 + 0.391$	0.9979	0.72~4.5	0.001	0.003
Mg	$y_2 = 4.185x_2 - 0.257$	0.9979	0.72~4.5	0.0005	0.002
Fe	$y_3 = 0.193x_3 + 0.004$	0.9999	0.1~1.25	0.001	0.005

2.2.3.2 重复性

按“2.2.2”节方法配制供试品溶液6份(批号1#),按“2.2.1”节下参数测定。6份样品中钙、镁、铁的RSD分别为1.8%、1.9%和1.9%,重复性良好。

2.2.3.3 回收率

取本品0.1 g,精密称定,置聚四氟乙烯消解罐中,精密加入钙标准液($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.9 mL,镁标准液($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.9 mL,铁标准液($1000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.25 mL,精密加入稀盐酸17.95 mL,摇匀,密封,置50℃加热板上

加热30 min,放冷,摇匀,用0.45 μm 滤膜滤过,精密量取续滤液2.5 mL,置50 mL量瓶中,加稀盐酸稀释至刻度,摇匀,作为回收测定溶液。同法配制6份,按“2.2.1”节下参数测定。钙、镁、铁的回收率分别在92.8%~95.4%、103.0%~107.2%、110.8%~112.6%,RSD分别为1.1%、1.5%和0.7%。

2.2.4 样品测定结果

取样品,按“2.2.2”节方法配制供试品溶液,并按“2.2.1”节下参数测定,8批样品检测结果见表3。

表3 样品测定结果

批号	Ca 含量 /%	Mg 含量 /%	Fe 含量 /%
1#	0.2	0.1	0.008
2#	0.2	0.2	0.012
3#	0.5	0.4	0.020
4#	0.3	0.3	0.015
5#	0.5	0.3	0.015
6#	0.1	0.3	0.002
7#	0.1	0.2	未检出
8#	0.4	0.3	0.020

3 讨论

3.1 能谱扫描电镜与ICP-AES的优势

随着扫描电子显微镜/X-射线能谱仪(SEM/EDS)的发展,能谱扫描电镜可对未知样品进行元素分析,几乎能够测试元素信息表中的所有元素,提供绝大部分未知物的元素信息,但是在定量分析方面,特别是微量元素分析方面,由于其测定值与

扫描电镜微区分析范围息息相关,准确度还难以达到分析要求^[12-13]。而电感耦合等离子体原子发光光谱(ICP-AES)由于其检出限、定量限低,线性分析范围宽,可同时进行多元素测定,是定量分析矿物杂质元素的理想方法^[11]。

本文通过能谱扫描电镜与ICP-AES的联合应用,用能谱扫描电镜对滑石粉酸中可溶物的元素构

成进行分析,并采用ICP-AES对其酸中可溶的主要金属元素进行定量测定。通过扫描电子显微镜/X-射线能谱仪(SEM/EDS)考察结果(表1)可以看出,酸中可溶物主要元素为酸溶性钙、镁及少量的铁等。目前各国药典采用原子吸收光谱法(AAS)测定金属杂质,由于原子吸收光谱法单次只能测定单种元素,测定过程较为繁琐,采用电感耦合等离子体原子发光光谱法(ICP-AES)可实现多种元素同时测定,节省操作时间,提高测定效率。

3.2 控制酸中可溶物的必要性

根据表1及表3,比较3个厂家之间的滑石粉中酸溶性钙、镁、铁的含量,提示不同来源的滑石粉中元素杂质成分与含量具有一定的差别。欧美药典仅对钙、铁、铝等杂质元素进行控制,有一定的局限性,无法控制如表1中的镁、钾、钠等元素杂质,采用酸中可溶物对滑石粉中可溶性金属元素进行控制,虽针对性不强,但能从总体上对不同来源的滑石粉中酸中可溶性金属元素杂质进行控制,在一定程度上反映其酸中可溶性杂质。滑石粉的应用范围极广泛,在食品、药品、工业等领域均大量应用,经对不同应用领域进行调研,酸中可溶物在不同的应用领域有不同的级别要求^[1,14-15],也是企业内部区分不同质量级别滑石粉的重要质量参数,因此,《中华人民共和国药典》滑石粉标准中有必要继续保留对酸中可溶物的检查,也建议制剂企业可多关注不同来源滑石粉酸中可溶物中各杂质元素含量差异及其对制剂稳定性的影响。

参考文献:

[1] Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients[M]. Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.

- [2] 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015: 349-350.
- [3] Gold G, Cambell J A. Effects of Selected U.S.P. Talcs on Acetylsalicylic Acid Stability in Tablets[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, 53(1): 52-54.
- [4] 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015: 598-599.
- [5] GB/T 15343-2012 滑石粉[S]. 2012.
- [6] U.S. Pharmacopoeia 42: National Formulary 37[S]. 2019: 2770-2771.
- [7] European Pharmacopoeia 9.0[S]. 2016: 3011-3012.
- [8] British Pharmacopoeia 2019[S]. 2019: II-236-II-237.
- [9] JY/T 010-1996 分析型扫描电子显微镜方法通则[S]. 1997.
- [10] 周林杰, 王立军, 陈夫山. 滑石粉的性质及其在造纸中的作用[J]. 西南造纸, 2005, (6): 32-33.
- [11] Xin R X. The Research Progress in Plasma Spectral Light Source Technology for Atomic Emission Spectroscopy [J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2019, 9(1): 17-26.
- [12] Hu Y D. The Combined Application of Optical Microscope Identification, Scanning Electron Microscopy (Energy Spectrum) and Micro-area Diffraction in Micro Mineral Detetion[J]. Yunnanmetallurgy, 2015, 44(1): 63-66.
- [13] Yin X, Chi G C. Determination of Zirconium, Silicon, Aluminum and Chromium Element Contents in Zircon by Using Scanning Electron Microscopy With Energy Disperse Spectrum[J]. Liaoning Chemical Industry, 2015, 44(10): 1256-1259.
- [14] GB1886.246-2016 食品添加剂滑石粉[S]. 2016.
- [15] GB/T15343-2012 滑石化学分析方法[S]. 2012.

(收稿日期 2020年4月8日 编辑 王雅雯)