Определение содержания хрома в желатиновых капсулах

Авторы

Chunhua Wu, Kun Ouyang, Zhixu Zhang

Agilent Technologies
Пекин, Китай



Введение

В желатиновых капсулах, используемых в Китае для приготовления фармацевтических продуктов, было обнаружено чрезмерно высокое содержание хрома. Для обеспечения безопасности потребителей Государственное управление по контролю качества медикаментов и продуктов питания КНР (SFDA) в апреле 2012 года выпустило соответствующее предупреждение.

Известно, что хром и его соединения оказывают губительное воздействие на здоровье, включая повреждение клеток почек, печени и крови. Также известно, что хром оказывает канцерогенное воздействие. Как описано в Китайской фармакопее 2010 года издания, максимальный уровень содержания хрома в составе желатиновых капсул равен 2 мг/кг.

В данной статье представлен метод определения содержания хрома в ряде желатиновых капсул, приобретенных в Китае, с использованием атомно-эмиссионного спектрометра с микроволновой плазмой МП-АЭС 4100 компании "Аджилент". Пробоподготовку проводили разложением в смеси HNO_3 и H_2O_2 с нагреванием до 200 °C микроволновым методом.

Agilent Technologies
Компания "Аджилент Текнолоджиз"

Предел чувствительности обнаружения данным методом равен 0,12 мг/кг, что значительно ниже максимального уровня потребления хрома, равного 2 мг/кг.

В атомно-эмиссионном спектрометре 4100 МП-АЭС плазма возбуждается на азоте с помощью высокочастотного магнитного поля, генерируемого магнетронами. Высокостабильная плазма позволяет получить широкий линейный динамический диапазон и достичь низких пределов обнаружения и высокой скорости анализа. Пределы обнаружения со скоростью анализа на 4100 МП-АЭС значительно превосходят возможности атомно-абсорбционных спектрометров с пламенной атомизацией. Использование атомно-эмиссионного спектрометра с микроволновой плазмой позволяет избежать необходимости использования дорогостоящих и опасных газов, таких как ацетилен и закись азота. При использовании 4100 МП-АЭС значительно снижаются эксплутационные расходы и повышается безопасность работы, т.к. нет необходимости в лампах с полым катодом и отсутствует необходимость использовать горючие и опасные газы. При работе спектрометра в комплексе с генератором азота еще больше снижаются эксплутационные расходы, т.к. нет необходимости в использовании балонных газов.

Экспериментальная часть

Оборудование

Условия проведения исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Условия работы прибора 410 МП-АЭС компании "Аджилент"

Параметр	Установленное значение
Тип распылительной камеры	Однопроходная стеклянная вихревая
Тип распылителя	Концентрический стеклянный
Давление в распылителе	200 КПа
Время считывания	3 с
Время стабилизации	15 с
Длина волны для хрома	427,480 нм
Коррекция фона	Автоматическая

Управление прибором осуществляется с помощью разработанного компанией "Аджилент" интуитивно понятного программного обеспечения MP Expert на основе рабочего журнала, а также автоматизированного инструмента оптимизации, позволяющего начинающим операторам быстро освоить методику.

Разложение проб проводили с помощью микроволновой системы при условиях, представленных в таблице 2.

Таблица 2. Процедура микроволнового разложения

Этап	Температура	Время
1	150 °C	5 минут
2	180 °C	10 минут
3	190 °C	10 минут
4	200 °C	5 минут
5	100 °C	1 минута

Реактивы

- Вода высокой степени очистки: >18,2 MΩ*см
- 1000 мг/л одноэлементного стандарта для хрома, предложенного Национальным научно-исследовательским центром стандартизации
- 30% H_2O_2 производства компании Merck
- 10 M HNO_3 производства компании Sigma Chemicals.

Пробоподготовка

Для анализа были приобретены пять различных сортов пустых желатиновых капсул. В сосуды для микроволнового разложения было добавлено по 0,5 г каждой пробы, 8 мл азотной кислоты и 4 мл перекиси водорода.

Сосуды для разложения запечатывали и проводили микроволновое разложение проб в условиях, представленных в таблице 2. После завершения разложения содержимое сосудов охлаждали до комнатной температуры, а затем переносили в мерные колбы объемом 25 мл и доводили до необходимого объема высокоочищенной водой. По той же методике готовили холостой контрольный реагент.

Дополнительно готовили три пробы, обогащенные 50 мкг/л хрома.

Калибровка стандартного препарата

В 5% HNO_3 готовили шесть стандартов калибровки — в концентрациях от 5 мкг/л до 500 мкг/л.

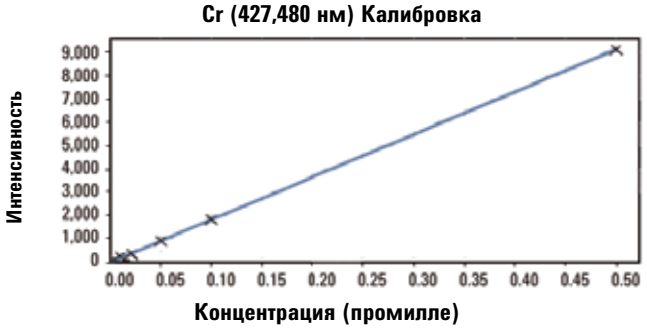
Результаты и обсуждение

Линейность

На рисунке 1 показана линейность графика калибровки для хрома во всем диапазоне концентраций.

Таблица 3. Концентрация стандартных растворов хрома (единица измерения: мг/л)

Элемент	Стандарт 1	Стандарт 2	Стандарт 3	Стандарт 4	Стандарт 5	Стандарт 6
Хром	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,5



Интенсивность = 18256,07028* Концентрация + 8,84660
Коэффициент корреляции: 0,99999

Рис. 1. График калибровки для хрома

Предел обнаружения с помощью данного метода (Method detection limit — MDL)

Показатель MDL определяется как трехкратное стандартное отклонение (3σ) измеренной концентрации холостого раствора реагента, определенное 11-кратно.

Нижний количественный предел, или предел количественного определения (limit of quantitation — LOQ), обычно определяется как 3,33 × MDL (или 10σ).

Полученные показатели MDL и LOQ приведены в таблице 4 и удовлетворяют требуемым пределам, равным 2 мг/кг для содержания хрома в желатиновых капсулах, согласно Китайской фармакопее (2010 года издания).

Таблица 4. MDL и LOQ для хрома, полученные на приборе Agilent 4100 MP-AES

	Концентрация (мг/кг)
MDL (3σ)	0,12
LOQ (10σ)	0,40

Анализ проб и воспроизводимость

Случайным образом было выбрано пять желатиновых капсул, в которых анализировали содержание хрома вышеизложенным методом.

В капсулах C, D, E воспроизводимость анализировалась после разложения с 2,5 мг/кг (50 мкг/л) хрома, измеряя его выход из каждой из них. Значения выхода находились в пределах 10% от значения воспроизводимости, что подтверждает отсутствие эффекта матрицы.

В таблице 5 приведены значения измеренных концентраций и воспроизводимости при анализе хрома в различных желатиновых капсулах, произведенных в Китае.

Таблица 5. Измеренные концентрации и выход для степени извлечения хрома из набора желатиновых капсул, используемых в Китае для приготовления фармацевтических продуктов.

Проба	Измеренная концентрация хрома в пробе (мг/кг)	Измеренная концентрация хрома в пробе для оценки воспроизводимости (мг/кг)	Воспроизводимость при содержании 2,5 мг/кг (мг/кг и %)
Капсула A Искусственный безоар (Calculus Bovis)	1,16	---	---
Капсула B Норфлоксацин	<0,40	---	---
Капсула C Амоксициллин	<0,40	2,43	2,43 (97%)
Капсула D Обезболивающий препарат, стимулирующий кровообращение	<0,40	2,30	2,30 (92%)
Капсула E Обезболивающий препарат, стимулирующий кровообращение	0,95	3,48*	2,53 (101%)

*Включая концентрацию пробы

Заключение

В статье описан эффективный процесс микроволнового разложения желатиновых капсул, используемых для приготовления фармацевтических продуктов, и определение содержания хрома на приборе 4100 МП-АЭС компании "Аджилент". Предел обнаружения метода составляет 0,12 мг/кг, что на порядок ниже ПДК для хрома (2 мг/кг) согласно Китайской фармакопее.

Используемая в приборе 4100 МП-АЭС компании "Аджилент" плазма на основе азота отличается высоким уровнем устойчивости к сложным матрицам проб, большей безопасностью для оператора и значительно меньшими эксплуатационными расходами. Метод МП-АЭС является приемлемой альтернативой другим спектроскопическим методам, включая пламенную атомно-абсорбционную спектрометрию, требующую использования дорогостоящих и легковоспламеняющихся газов, таких как ацетилен.

www.agilent.com/chem

© Agilent Technologies, Inc. 2012

Напечатано 21.09.2012 г.

Номер публикации: 5991-1790RU



Agilent Technologies

Компания "Аджилент Текнолоджиз"