



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109632932 B

(45) 授权公告日 2021.12.14

---

(21) 申请号 201811644328.1 CN 102565176 A, 2012.07.11  
(22) 申请日 2018.12.29 CN 101634617 A, 2010.01.27  
(65) 同一申请的已公布的文献号 CN 101130432 A, 2008.02.27  
    申请公布号 CN 109632932 A CN 101776607 A, 2010.07.14  
(43) 申请公布日 2019.04.16 WO 2017214952 A1, 2017.12.21  
    US 2016038387 A1, 2016.02.11  
(73) 专利权人 上海微谱化工技术服务有限公司 审查员 龚子涵  
    地址 200000 上海市杨浦区国伟路135号9  
        号楼1楼  
(72) 发明人 吴杰 贾梦虹 秦秋明 杨佳佳  
(51) Int. Cl.  
    G01N 27/626 (2021.01)  
    G01N 1/28 (2006.01)  
    G01N 1/44 (2006.01)  
(56) 对比文件  
    CN 102565176 A, 2012.07.11

---

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称  
    一种拉米夫定制剂中元素分析方法

(57) 摘要

本发明涉及拉米夫定检测技术领域,具体涉及到一种拉米夫定制剂中元素分析方法。包括如下步骤:(1)待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;(2)样品加标溶液:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;(3)电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;(4)结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

1. 一种拉米夫定制剂中元素分析方法,其特征在于,包括如下步骤:(1)待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;(2)样品加标溶液配制:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;(3)电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;(4)结果分析:标准曲线绘制及方法验证;

所述待测拉米夫定片中含有二氧化硅组分,二氧化硅的含量占拉米夫定片的0.05-2wt%;

所述待测样品的制备过程为:待测拉米夫定片于烧杯中,加入5ml混合酸,用石墨炉在一定温度下消解,然后继续微波消解并赶酸,冷却至室温,转移至50ml容量瓶,用水定容至刻度,摇匀,备用;移取上述溶液0.1ml至10ml容量瓶,用2%硝酸定容至刻度,摇匀,平行制备三份即得;

所述消解温度为115~125℃;

所述混合酸为浓硝酸、氢氟酸、高氯酸,浓硝酸:氢氟酸:高氯酸的体积比为2:2:1;测试条件包括:高频发生器输出功率:1200W;等离子体气体流速:18L/min;辅助气流速:1.2L/min;雾化器流速:0.83L/min。

2. 如权利要求1所述的分析方法,其特征在于,所要分析的元素为钠元素和镁元素。

3. 如权利要求2所述的分析方法,其特征在于,所述钠元素的测试浓度范围为0.1~2.0mg/L;所述镁元素的测试范围为0.05~1.0mg/L。

## 一种拉米夫定制剂中元素分析方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及拉米夫定检测技术领域,具体涉及到一种拉米夫定制剂中元素分析方法。

### 背景技术

[0002] 乙肝是一种发病率高、感染力强、严重危害人类健康的流行性传染病,是一个全球性的公共卫生问题。我国每年有30万人以上死于乙肝相关并发症,其中慢性乙肝、代偿期和失代偿期肝硬化的5年病死率分别为0%-2%、14%-20%和70%-86%。中国每年用于乙肝治疗的总费用超过1000亿,慢性乙肝及其并发症在给患者带来极大疾病负担的同时,也为社会及个人带来了沉重的经济负担。

[0003] 拉米夫定是抗病毒药,属于核苷类逆转录酶抑制剂,最早由加拿大Biochem Pharma公司研制,后由英国Glaxo Wellcome公司于1995年首次在美国上市,用于治疗HBV感染,1996年在英国上市,1999年在中国获得进口注册批准。

[0004] 拉米夫定对体外及实验性感染动物体内的乙型肝炎病毒(HBV)有较强的抑制作用。拉米夫定可在HBV感染细胞和正常细胞内代谢生成拉米夫定三磷酸盐,它是拉米夫定的活性形式,既是HBV聚合酶的抑制剂,亦是此聚合酶的底物。拉米夫定对哺乳动物细胞DNA含量几乎无影响。拉米夫定对线粒体的结构、DNA含量及功能无明显的毒性。对大多数乙型肝炎患者的血清HBV DNA检测结果表明,拉米夫定能迅速抑制HBV复制,其抑制作用持续于整个治疗过程。同时使血清转氨酶降至正常,长期应用可显著改善肝脏坏死炎症性改变并减轻或阻止肝脏纤维化的进展。

[0005] 由于目前的拉米夫定得到专利保护,其原料及制剂在我国均为进口药。在制备拉米夫定片剂过程中会加入一定量的辅料才能顺利压片,而其中的主要辅料为羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、二氧化硅等,上述辅料在对拉米夫定进行组分含量测定过程中会对测试结果产生干扰。为了有效控制药物产品质量,有必要建立该药物中组分含量测定及有关物质检查的方法。

### 发明内容

[0006] 针对上述技术问题,本发明提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法,包括如下步骤:

[0007] (1) 待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;

[0008] (2) 样品加标溶液:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;

[0009] (3) 电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;

[0010] (4) 结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

- [0011] 作为一种优选的技术方案,所述混合酸包括浓硝酸和氢氟酸。
- [0012] 作为一种优选的技术方案,所述浓硝酸与所述氢氟酸的体积比为2:2。
- [0013] 作为一种优选的技术方案,所述混合酸还包括高氯酸。
- [0014] 作为一种优选的技术方案,所述混合的体积比为浓硝酸:氢氟酸:高氯酸=2:2:1。
- [0015] 作为一种优选的技术方案,所述待测拉米夫定片中含有二氧化硅组分。
- [0016] 作为一种优选的技术方案,所述待测样品的制备过程为:待测拉米夫定片于烧杯中,加入5ml混合酸,用石墨炉在一定温度下消解,冷却至室温,转移至50ml容量瓶,用水定容至刻度,摇匀,备用;移取上述溶液0.1ml至10ml容量瓶,用2%硝酸定容至刻度,摇匀,平行制备三份即得。
- [0017] 作为一种优选的技术方案,所述消解温度为115~125℃。
- [0018] 作为一种优选的技术方案,所要分析的元素为钠元素和镁元素。
- [0019] 作为一种优选的技术方案,所述钠元素的测试浓度范围为0.1~2.0mg/L;所述镁元素的测试范围为0.05~1.0mg/L。
- [0020] 有益效果:本发明提供的测试方法具有灵敏度高、检测限低、重现性好的优点,结合化学前处理手段,能够准确、精确的测定特定拉米夫定中的钠和镁元素。本发明方法依据丰度高、干扰小的选择,在消除基体干扰、质谱干扰的条件下,且测定速度快,准确度高,精密度好。

### 具体实施方式

[0021] 下面结合具体实施方式对本发明提供技术方案中的技术特征作进一步清楚、完整的描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0022] 本发明中的词语“优选的”、“优选地”、“更优选的”等是指,在某些情况下可提供某些有益效果的本发明实施方案。然而,在相同的情况下或其他情况下,其他实施方案也可能是优选的。此外,对一个或多个优选实施方案的表述并不暗示其他实施方案不可用,也并非旨在将其他实施方案排除在本发明的范围之外。

[0023] 应当理解,除了在任何操作实例中,或者以其他方式指出的情况下,表示例如说明书和权利要求中使用的成分的量的所有数字应被理解为在所有情况下被术语“约”修饰。

[0024] 针对上述技术问题,本发明提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法,包括如下步骤:

[0025] (1) 待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;

[0026] (2) 样品加标溶液:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;

[0027] (3) 电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;

[0028] (4) 结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

[0029] 在一些实施方式中,所要分析的元素为钠元素和镁元素。

[0030] 在一些实施方式中,所述钠元素的测试浓度范围为0.1~2.0mg/L;所述镁元素的测试范围为0.05~1.0mg/L。

[0031] 1.本发明中所述电感耦合等离子体质谱分析即ICP-MS。

[0032] 仪器参数如下表1所示:

[0033] 标1仪器参数

	名称	型号/规格	厂家
	ICP-MS	NexION-350	Perkin Elmer
	石墨炉	BHW-09C	博通
[0034]	超纯水仪	Master touch-RUV	上海和泰
	天平	XS105DU	Mettler Toledo
	移液器	1ml	Thermo
	移液器	5ml	Thermo
[0035]	容量瓶	10ml、25ml、50ml、250ml	德国 vitlab

[0036] 电感耦合等离子体质谱分析为利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和含待测样品的残留物进行检测分析。

[0037] 测试条件:高频发生器输出功率:1200W;等离子体气体流速:18L/min;辅助气流速:0.50-1.5L/min;雾化器流速:0.70-1.0L/min。

[0038] 在一种优选的实施方式中,所述样品检测过程中等离子体气体流速:18L/min;辅助气流速:1.2L/min;雾化器流速:0.83L/min。

[0039] 申请人发现通过调控雾化气流速与辅助气流速比例可以有助于来提高镁离子的产率,从而提高检测的定量限。由于只有二次电离能低于等离子体气体(氩气)的一次电离能(16eV)的元素才能形成明显的双电荷离子,因此通过控制雾化气流速的大小,及其和辅助气流速之间的比例来提高的产率,从而提高检测的定量限。

[0040] 2.待测样品的制备:在一些实施方式中,所述待测样品的制备过程为:待测拉米夫定片于烧杯中,加入5ml混合酸,用石墨炉在一定温度下消解,冷却至室温,转移至50ml容量瓶,用水定容至刻度,摇匀,备用;移取上述溶液0.1ml至10ml容量瓶,用2%硝酸定容至刻度,摇匀,平行制备三份;优选的,所述消解温度为115~125℃;更优选的,其温度为120℃。

[0041] 在一些实施方式中,所述混合酸包括浓硝酸和氢氟酸;优选的,所述浓硝酸与所述氢氟酸的体积比为2:2;更优选的,所述混合酸还包括高氯酸;进一步优选的,所述混合的的体积比为浓硝酸:氢氟酸:高氯酸=2:2:1。

[0042] 优选的,对混合酸消解后的样品进行微波消解;进一步优选的,所述微波消解之后增加赶酸的步骤。其中具体的赶酸步骤为对样品进行加热到60℃,加热约1.5小时,基本没有黄色的烟即可。

[0043] 本发明中的浓硝酸、氢氟酸和高氯酸等均为本领域技术人员所熟知的规格参数的酸类,如浓硝酸为含量67~70wt%的浓硝酸。

[0044] 申请人发现采用混合酸对药物进行溶解并消解时不仅可以加快样品的消解速率,同时提高了样品测试的精确度和灵敏度。其可能的原因是氢氟酸比硝酸的氧化性强,可以加快拉米夫定片的消解速度;另一方面,氢氟酸和拉米夫定中的二氧化硅发生反应,使得Na

化合物和Mg化合物更易与硝酸反应而被充分溶出,从而提高测量的精确度;而.反应生成 $\text{SiF}_4$ 是气体,从而减少基体自身的干扰,提高灵敏度。此外,三种酸的复合一方面协同提高氧化能力,进一步加快消解速度;另一方面可以防止其中的氢氟酸腐蚀仪器。

[0045] 在一些实施方式中,所述待测拉米夫定片中含有二氧化硅组分。

[0046] 拉米夫定在制备片剂过程中需要主药物组分具有很好的流动性、可压性和成型性等,这就需要在主药物组分在压片过程中加入相应的辅料,如填充剂、崩解剂、润滑剂等,其中二氧化硅是常用的药物压片润滑剂,而二氧化硅的性质很稳定,采用常规的手段消解的时候消解不充分,影响被包覆在二氧化硅中的钠、镁等元素的测试结果。本发明中所述二氧化硅是拉米夫定中的常规辅料,其含量占拉米夫定重量的0.05~2wt%。

[0047] 2%硝酸配制:在烧杯中加入适量水,量取5ml浓硝酸于100ml烧杯中,用水稀释,冷却后转入250ml量瓶中,用水定容至刻度,摇匀,备用。

[0048] 3.线性溶液的配制:用移液器分别移取一定体积的钠元素和镁元素母液于10mL容量瓶中,用2%硝酸定容后摇匀备用。具体配制参数见表2。

[0049] 表2线性溶液配制参数

线性溶液编号	浓度(mg/L)	配制参数	
		母液移取体积(ml)	定容体积 (ml)
Std1	Na: 0.1; Mg: 0.05	Na: 0.1; Mg: 0.05	10
[0050] Std2	Na: 0.2; Mg: 0.1	Na: 0.2; Mg: 0.1	10
Std3	Na: 0.5; Mg: 0.2	Na: 0.5; Mg: 0.2	10
Std4	Na: 1.0; Mg: 0.5	Na: 1.0; Mg: 0.5	10
Std5	Na: 2.0; Mg: 1.0	Na: 2.0; Mg: 1.0	10

[0051] 钠元素母液浓度为10mg/L;镁元素母液浓度为10mg/L。其中钠元素标液购自国家有色金属测试中心,其批号/唯一标识17B055-1,镁元素标液购自国家有色金属测试中心,其批号/唯一标识175052-2。

[0052] 过程空白溶液:在烧杯中加入适量水,量取5ml浓硝酸于100ml烧杯中,用水稀释,冷却后转入250ml量瓶中,用水定容至刻度,即得2%硝酸。

[0053] 样品加标溶液:称取约250mg去除包衣的药品(拉米夫定片自制制剂20171001)于烧杯中,加入5ml浓硝酸,用石墨炉120℃,烧至药品完全消解,冷却至室温,转移至50ml容量瓶,用水定容到刻度,摇匀,备用;移取上述溶液0.1ml至10ml容量瓶,加入0.1ml的10mg/L的钠元素标液,0.05ml的10mg/L的镁元素标液,用2%硝酸溶液定容到10ml,摇匀,平行制备3份。

[0054] 4.结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

[0055] 本发明所述RSD表示为相对标准偏差。根据表2的参数进行标准曲线的绘制,其结果如下表所示:

[0056] 表3钠元素及镁元素的线性与范围试验结果(强度)

元素	Blank	Std 1	Std 2	Std 3	Std 4	Std 5
[0057] Na	400.0	29410.2	57314.7	135640.9	285667.9	597353.3
Mg	80.0	5241.0	12545.5	16769.8	50388.7	95679.3

[0058] 检出限和定量限实验:对待测液按照本发明提供的方法进行测试,将样品溶液连续测定7次,通过ICP-MS测定分析并记录钠元素和镁元素的响应值。以连续测定供试液经强度的3倍标准偏差(3SD)作为检出限;以连续测定供试液强度的10倍标准偏差(10SD)作为定量限。带入线性方程计算,得到钠元素和镁元素的LOD&LOQ浓度,具体数据如表4所示。

[0059] 表4钠元素和镁元素的检出限与定量限试验数据(强度)

	元	1	2	3	4	5	6	7	SD
[0060]	Na	273309.	219473.	259434.	260534.	268825.	282485.	288442.	22589.
	M	27466.4	27386.2	28247.9	25923.5	26063.8	26484.5	28528.5	1031.8

[0061] 检出限与定量限结果,按照下列公式计算检出限( $C_{LOD}$ )和定量限( $C_{LOQ}$ )。

[0062]  $LOD=3SD$

[0063]  $LOQ=10SD$

[0064]  $C_{LOD}(\text{mg/L})=LOD/K$

[0065]  $C_{LOQ}(\text{mg/L})=LOQ/K$

[0066] 备注:K:线性的斜率;SD:7次样品溶液强度的标准偏差。

[0067] 准确性试验:对样品加标溶液按照本发明的方法进行测试,其中,钠元素和镁元素加标范围为50%、100%、150%,测出不同浓度下的回收率。具体配置参数详见表5。

[0068] 表5准确度试验中样品加标溶液配制参数

	回收率水平	编号	加标浓度(mg/L)	配制参数	
				母液移取体积(ml)	定容体积(ml)
[0069]	50%	1	Na: 0.5; Mg: 0.25	Na: 0.5; Mg: 0.25	10
		2	Na: 0.5; Mg: 0.25	Na: 0.5; Mg: 0.25	10
		3	Na: 0.5; Mg: 0.25	Na: 0.5; Mg: 0.25	10
	100%	1	Na: 1.0; Mg: 0.5	Na: 1.0; Mg: 0.5	10
		2	Na: 1.0; Mg: 0.5	Na: 1.0; Mg: 0.5	10
		3	Na: 1.0; Mg: 0.5	Na: 1.0; Mg: 0.5	10
[0070]	150%	1	Na: 1.5; Mg: 0.75	Na: 1.5; Mg: 0.75	10
		2	Na: 1.5; Mg: 0.75	Na: 1.5; Mg: 0.75	10
		3	Na: 1.5; Mg: 0.75	Na: 1.5; Mg: 0.75	10

[0071] 重复性试验:对过程空白溶液和样品加标溶液进行测试,钠元素和镁元素加标范围为50%、100%、150%,具体配置参数详见表5。

[0072] 精密度实验:样品加标溶液,其中钠元素浓度为1.0mg/L,镁元素浓度为0.5mg/L。用该样品加标溶液来进行中间精密度试验,在不同日期不同人员进行两次测试,每次平行测试6组,测得RSD结果。

[0073] 下面通过实施例对本发明进行具体描述。有必要在此指出的是,以下实施例只用于对本发明作进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,该领域的专业技术人员根据上述本发明的内容做出的一些非本质的改进和调整,仍属于本发明的保护范围。

[0074] 另外,如果没有其它说明,所用原料都是市售的。

[0075] 实施例

## [0076] 实施例1

[0077] 实施例1提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法,包括如下步骤:

[0078] (1) 待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;

[0079] (2) 样品加标溶液配制:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;

[0080] (3) 电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;

[0081] (4) 结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

[0082] 所述步骤(1)待测样品的制备步骤具体包括:待测拉米夫定片于烧杯中,加入5ml混合酸,用石墨炉在一定温度下消解,然后继续微波消解(具体步骤按照常规的操作进行即可)并赶酸,冷却至室温(25℃),转移至50ml容量瓶,用水定容至刻度,摇匀,备用;移取上述溶液0.1ml至10ml容量瓶,用2%硝酸定容至刻度,摇匀,平行制备三份;所述消解温度为120℃;所述混合酸为浓硝酸:氢氟酸:高氯酸=2:2:1(体积比);所述拉米夫定片中含有0.4wt%的二氧化硅;

[0083] 所述步骤(2)样品加标溶液配制步骤包括:用移液器分别移取一定体积的钠元素和镁元素母液于10mL容量瓶中,用2%硝酸定容后摇匀备用。具体配制参数见表2。

[0084] 所述步骤(3)电感耦合等离子体质谱分析为利用电感耦合等离子体质谱仪对样品加标溶液和待测样品进行检测分析。测试条件:高频发生器输出功率:1200W;等离子体气体流速:18L/min;辅助气流速:1.2L/min;雾化器流速:0.83L/min。

[0085] 所述步骤(4)结果分析包括

[0086] 1) 标准曲线绘制:对线性溶液根据本发明提供的方法进行测试钠元素及镁元素的线性与范围数据及线性方程结果详见表6和表7。可见钠元素及镁元素的线性良好,线性相关系数 $>0.995$ ,满足要求。由于钠元素及镁元素线性方程均过零点,且相关系数 $\geq 0.995$ ,所以也可以认为钠元素和镁元素的线性范围分别为0mg/L~2.0mg/L和0mg/L~1.0mg/L。

[0087] 表6钠元素及镁元素的线性与范围试验结果

	元素	空白	Std 1	Std 2	Std 3	Std 4	Std 5
[0088]	Na	400.0	29410.2	57314.7	135640.9	285667.9	597353.3
	Mg	80.0	5241.0	12545.5	16769.8	50388.7	95679.3

[0089] 表7钠元素及镁元素的线性方程数据

	元素	线性类型	线性方程	相关系数	浓度范围(mg/L)
[0090]	Na	过零点	$y = 294543x + 0$	$R = 0.999677$	0~2.0
	Mg	过零点	$y = 96427x + 0$	$R = 0.999180$	0~1.0

[0091] 可见钠元素及镁元素的线性良好,线性相关系数 $>0.995$ ,满足要求。由于钠元素及镁元素线性方程均过零点,且相关系数 $\geq 0.995$ ,所以也可以认为钠元素和镁元素的线性范围分别为0mg/L~2.0mg/L和0mg/L~1.0mg/L。

[0092] 2) 检出限与定量限试验:对待测液按照本发明提供的方法进行测试,将样品溶液连续测定7次,通过ICP-MS测定分析并记录钠元素和镁元素的响应值。以连续测定供试液经

强度的3倍标准偏差(3SD)作为检出限;以连续测定供试液强度的10倍标准偏差(10SD)作为定量限。带入线性方程计算,得到钠元素和镁元素的LOD&LOQ浓度,结果见表8。

[0093] 表8钠元素和镁元素的检出限与定量限试验结果分析

[0094]	元素	方法 LOD	方法 LOD	方法 LOQ	方法 LOQ
		(强度)	(mg/L)	(强度)	(mg/L)
[0095]	Na	67768.7	0.230	225895.8	0.767
	Mg	3095.5	0.032	10318.4	0.107

[0096] 该方法针对钠元素的检出限为0.230mg/L,定量限为0.767mg/L,钠元素在0mg/L~2.0mg/L范围内线性关系良好;该方法针对镁元素的检出限为0.032mg/L,定量限为0.107mg/L,镁元素在0mg/L~1.0mg/L范围内线性关系良好。

[0097] 3) 准确性试验:对样品加标溶液按照本发明的方法进行测试,其中,钠元素和镁元素加标范围为50%、100%、150%,测出不同浓度下的回收率,结果见表9。

[0098] 表9钠元素和镁元素的准确性(回收率)试验结果(%)

[0099]	元素	0.5mg/L			1.0mg/L			1.5mg/L		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Na	99.4	81.3	109.4	93.0	82.6	78.6	102.9	124.7	93.8
[0099]	元素	0.25mg/L			0.5mg/L			0.75mg/L		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Mg	121.4	93.9	89.8	90.8	86.3	97.9	119.6	102.4	121.4

[0100] 结果显示钠元素50%加标回收率在81.3%~109.4%之间;钠元素100%加标回收率在78.6%~93.0%之间;钠元素150%加标回收率在93.8%~124.7%之间。镁元素50%加标回收率在89.8%~121.4%之间;镁元素100%加标回收率在86.3%~97.9%之间;镁元素150%加标回收率在102.4%~121.4%之间。可见钠元素和镁元素在各加标点的回收率均在70%~150%之间,且每一组的3个平行样的RSD≤15%,表明该方法准确性良好。

[0101] 4) 重复性试验:对过程空白溶液和样品加标溶液进行测试,钠元素和镁元素加标范围为50%、100%、150%,结果见表10。

[0102] 表10钠元素和镁元素的重复性试验结果(mg/L)

[0103]	元 素	样 品	0.5mg/L			RS	1.0mg/L			RS	1.5mg/L			RS
			1	2	3	D	1	2	3	D	1	2	3	D
	N	0.9	1.4	1.3	1.4	5.1	1.8	1.7	1.7	4.2	2.4	2.7	2.3	9.4
[0103]	元 素	样 品	0.25mg/L			RS	0.5mg/L			RS	0.75mg/L			RS
			1	2	3	D	1	2	3	D	1	2	3	D
	M	0.2	0.5	0.4	0.4	8.7	0.6	0.6	0.7	4.2	1.1	1.0	1.1	7.2

[0104] 可见钠元素和镁元素在各加标点的RSD均不大于15%,该方法的重复性满足要求。

[0105] 5) 精密度实验:样品加标溶液,其中钠元素浓度为1.0mg/L,镁元素浓度为0.5mg/L。用该样品加标溶液来进行中间精密度试验,在不同日期不同人员进行两次测试,每次平行测试6组,测得RSD结果,结果见表11。

[0106] 表11精密度试验结果(mg/L)

元素	1.0mg/L												RSD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
[0107] Na	2.210	1.930	1.837	2.022	1.979	2.044	2.176	2.100	2.080	2.180	1.931	2.176	5.8%
元素	0.5mg/L												RSD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Mg	0.712	0.760	0.767	0.733	0.802	0.849	1.043	1.025	0.963	0.957	0.978	0.921	13.6%

[0108] 可见两次试验数据中钠元素和镁元素RSD均不大于15%，两次试验12组数据的RSD不大于20%，可见该精密度试验结果满足要求。

#### [0109] 实施例2

[0110] 实施例2提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法，包括如下步骤：

[0111] (1) 待测样品的制备：取待测拉米夫定片，加入酸进行溶解、消解、定容，得到待测液；

[0112] (2) 样品加标溶液配制：取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液，加入酸进行溶解、消解、定容，得到样品加标溶液；

[0113] (3) 电感耦合等离子体质谱分析：利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析；

[0114] (4) 结果分析：标准曲线绘制及方法验证。

[0115] 实施例2与实施例1具体实施方式不同之处在于消解用的酸为浓硝酸(即不采用混合酸)。

#### [0116] 实施例3

[0117] 实施例3提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法，包括如下步骤：

[0118] (1) 待测样品的制备：取待测拉米夫定片，加入混合酸进行溶解、消解、定容，得到待测液；

[0119] (2) 样品加标溶液配制：取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液，加入混合酸进行溶解、消解、定容，得到样品加标溶液；

[0120] (3) 电感耦合等离子体质谱分析：利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析；

[0121] (4) 结果分析：标准曲线绘制及方法验证。

[0122] 实施例3与实施例1具体实施方式不同之处在于消解用的混合酸为浓硝酸：氢氟酸=3mL：2mL(即没有高氯酸)。

#### [0123] 实施例4

[0124] 实施例4提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法，包括如下步骤：

[0125] (1) 待测样品的制备：取待测拉米夫定片，加入混合酸进行溶解、消解、定容，得到待测液；

[0126] (2) 样品加标溶液配制：取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液，加入混合酸进行溶解、消解、定容，得到样品加标溶液；

[0127] (3) 电感耦合等离子体质谱分析：利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析；

[0128] (4) 结果分析：标准曲线绘制及方法验证。

[0129] 实施例4与实施例1具体实施方式不同之处在于石墨炉消解之后没有进行微波消

解和赶酸操作。

[0130] 实施例5

[0131] 实施例5提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法,包括如下步骤:

[0132] (1) 待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;

[0133] (2) 样品加标溶液配制:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;

[0134] (3) 电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;

[0135] (4) 结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

[0136] 实施例5与实施例1具体实施方式不同之处在于微波消解之后没有进行赶酸的操作。

[0137] 实施例6

[0138] 实施例6提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法,包括如下步骤:

[0139] (1) 待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;

[0140] (2) 样品加标溶液配制:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;

[0141] (3) 电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;

[0142] (4) 结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

[0143] 实施例6与实施例1具体实施方式不同之处在于ICP-MS测试条件中辅助气流速为0.10L/min。

[0144] 实施例7

[0145] 实施例7提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法,包括如下步骤:

[0146] (1) 待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;

[0147] (2) 样品加标溶液配制:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;

[0148] (3) 电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;

[0149] (4) 结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

[0150] 实施例7与实施例1具体实施方式不同之处在于ICP-MS测试条件中雾化气流速为0.40L/min。

[0151] 实施例8

[0152] 实施例8提供了一种拉米夫定制剂中元素分析方法,包括如下步骤:

[0153] (1) 待测样品的制备:取待测拉米夫定片,加入混合酸进行溶解、消解、定容,得到待测液;

[0154] (2) 样品加标溶液配制:取待测拉米夫定片和钠元素和镁元素标准母液,加入混合

酸进行溶解、消解、定容,得到样品加标溶液;

[0155] (3) 电感耦合等离子体质谱分析:利用电感耦合等离子体质谱仪对标准溶液和样品溶液进行检测分析;

[0156] (4) 结果分析:标准曲线绘制及方法验证。

[0157] 实施例8与实施例1具体实施方式不同之处在于所述拉米夫定片中不含有二氧化硅组分。

[0158] 测试结果

[0159] 对实施例2~8进行如实施例1中所述的结果分析,包括标准曲线绘制、定量限试验、准确性试验、重复性试验和精密度实验,如下给出其中的0.5mg/L,加标100%时的定量限、回收率(准确性实验)和RSD值(重复性试验),如表12所示。

[0160] 表12实施例2~8测试结果

	Na			Mg		
	检出限 (LOD)	平均回收 率(%)	RSD(%)	检出限 (LOD)	平均回收 率(%)	RSD(%)
实施例 1	0.676	84.7	5.1	0.107	91.7	4.2
实施例 2	0.947	65.6	16.7	0.219	67.8	15.9
[0161] 实施例 3	0.890	70.2	12.1	0.195	69.5	11.4
实施例 4	0.937	72.3	11.7	0.183	74.4	10.1
实施例 5	0.876	81.0	9.8	0.131	82.7	9.0
实施例 6	0.813	74.7	10.3	0.188	73.0	9.5
实施例 7	0.802	75.1	10.0	0.197	71.1	9.2
实施例 8	0.681	86.0	6.6	0.113	88.7	5.8

[0162] 从上述测试结果中可以看出,本发明提供的测试方法具有灵敏度高、检测限低、重现性好的优点,结合化学前处理手段,能够准确、精确的测定特定拉米夫定中的钠和镁元素。本发明方法依据丰度高、干扰小的选择,选择合适的元素同位素进行测定,在消除基体干扰、质谱干扰的条件下,且测定速度快,准确度高,精密度好。

[0163] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非是对发明作其他形式的限制,任何熟悉本专业的技术人员可能利用上述揭示的技术内容加以变更或更改为等同变化的等效实施例,但是凡是未脱离本发明技术方案内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改,等同变化与改型,仍属于本发明技术方案的保护范围。