Проблемы определения содержания иодид-ионов в поливитаминных препаратах методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой

* В. М. Шукин, Е. Ю. Северинова, Н. Е. Кузьмина, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Резюме. Рассмотрены основные трудности определения микроколичеств йода в поливитаминах методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС): спектральные наложения, обусловленные присутствием макрокомпонентов, и фоновое влияние содержащихся в этих препаратах органических соединений. Описаны пути решения этих проблем. Установлено, что при проведении измерений на неприоритетной длине волны 182,276 нм наблюдается минимальное перекрытие спектральных линий йода линиями излучения макрокомпонентов поливитаминов. В статье экспериментально определены пределы обнаружения (ПО) и пределы количественного определения (ПКО) йода методом ИСП-АЭС при различных длинах волн. Показано, что ПО и ПКО иодид-ионов в растворах, содержащих сложную органическую и мультиэлементную матрицу, на порядок выше ПО и ПКО водных растворов, что обуславливает необходимость использования метода добавок при количественном определении содержания йода. Проведен сравнительный анализ количественной оценки содержания йода в поливитаминном препарате Мульти-табс Юниор методом ИСП-АЭС и референсным методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Показано, что увеличение энергии плазмы до 1500 Вт, использование метода добавок, минимизирующего фоновое влияние органических соединений, и неприоритетной длины волны (182,276 нм) позволяют получить результаты измерения содержания йода в поливитаминах методом ИСП-АЭС, сопоставимые с результатами, полученными референсным методом.

Ключевые слова: атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой; масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой; содержание йода; поливитамины; матричные эффекты; элементный анализ

Для цитирования: Шукин МВ, Северинова ЕЮ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Проблемы определения содержания иодид-ионов в поливитаминных препаратах методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018;8(2):128–132. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-128-132>

* **Контактное лицо:** Шукин Виктор Михайлович; Schukin@expmed.ru

Problems of Iodide Ions Determination in Multivitamins by Inductively Coupled Plasma Atomic-Emission Spectrometry

* V. M. Shchukin, E. Yu. Severinova, N. E. Kuz'mina, V. A. Yashkir, V. A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The article looks into the main problems of determination of iodine trace amounts in multivitamins by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES), i.e. spectral overlaps attributable to macro-components, and the background effect of organic compounds. The article suggests potential ways of solving these problems. It was shown that there was a minimal overlap of iodine spectral lines by emission lines of multivitamins macro-components at the non-priority wavelength of 182.276 nm. The iodine detection limit (LOD) and limit of quantification (LOQ) were experimentally determined for ICP-AES at different wavelengths. It was demonstrated that LOD and LOQ of iodide ion were much higher in solutions containing a complex organic and multi-element matrix than in water solutions, which calls for the use of spiking in iodine assays. A comparative analysis was performed in which the content of iodine was determined in the multivitamin product Multi-tabs Junior by ICP-AES and by the reference method of inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS). It was demonstrated that the increase in plasma power to 1500 W, the use of spiking which minimizes the background interference of organic compounds, and the use of non-priority wavelength (182.276 nm) make it possible to obtain results of iodine determination in multivitamins by ICP-AES which are comparable to the results obtained by the reference method.

Key words: inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry; inductively coupled plasma-mass spectrometry; iodine content; multivitamins; matrix effects; elemental analysis

For citation: Shchukin VM, Severinova EY, Kuz'mina NE, Yashkir VA, Merkulov VA. Problems of Iodide Ions Determination in Multivitamins by Inductively Coupled Plasma Atomic-Emission Spectrometry. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018;8(2):128–132. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-128-132>

* **Contact person:** Victor M. Shchukin; Schukin@expmed.ru

Йод является жизненно необходимым человеческому организму элементом. Заболевания, обусловленные его недостаточным употреблением, вынесены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в отдельный раздел «Болезни дефицита йода». К ним относятся такие серьезные заболевания, как отклонения в развитии плода (вплоть до мертворождений и выкидышей), младенческая смертность и когнитивные расстройства (в том числе необратимые), зоб и гипотиреоз. Согласно рекомендациям ВОЗ оптимальное количество йода составляет 90–120 мкг/сут для детей и подростков, 150 мкг/сут для взрослого человека и около 250 мкг/сут для беременных и кормящих женщин [1].

Одним из способов быстро преодолеть дефицит йода в организме человека является употребление его в таблетированной форме, в том числе в составе поливитаминных препаратов. Содержание йода в поливитаминах строго нормируется, поэтому его количественное определение является важным этапом контроля качества данных препаратов.

Традиционные методы количественного определения иодид-ионов (сжигание в колбе с кислородом, титрование, фотометрия) обладают большим количеством недостатков, связанных с летучестью йода, его способностью вступать в окислительно-восстановительные реакции с компонентами анализируемого вещества и поливалентностью [2]. Поэтому в последнее время они активно заменяются более современными экспрессными и селективными спектральными методами, такими как атомная адсорбция (ААС), масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) и атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС) [3]. При определении микроколичеств йода предпочтение отдается ИСП-МС как наиболее чувствительному из трех фармакопейных методов элементного анализа [4]. Однако ИСП-МС является самым дорогим из спектральных методов и требует наиболее чистых реактивов. Альтернативой данному методу является ИСП-АЭС: он существенно дешевле, чем ИСП-МС, но при этом обладает более широким рабочим диапазоном, чем ААС.

Цель работы — показать проблемы, возникающие при определении йода в поливитаминных препаратах методом ИСП-АЭС, и предложить пути их решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали образцы поливитаминного препарата Мульти-табс Юниор с номинальным содержанием йода 135,0–217,5 мкг/табл. Двадцать таблеток измельчали в порошок, предварительно определив среднюю массу таблетки. В качестве растворов сравнения использовали растворы стандартных образцов йодида аммония производства «Inorganic Ventures» (USA). Итоговую величину содержания йода в образце определяли как среднее арифметическое измеренных значений трех параллельных проб. Пределы обнаружения (ПО) и пределы количественного определения (ПКО) йода различными методами устанавливали по со-

отношению сигнал/шум согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания [5].

Анализ методом ИСП-МС. К 1,0 г (точная навеска) порошка прибавляли 40 мл 0,5 % раствора гидроксида аммония, приготовленного из 32 % раствора производства «Мерк» (Германия). Раствор нагревали на ультразвуковой бане при 70 °С, затем центрифугировали и отфильтровывали. Полученный фильтрат разбавляли в 100 раз 0,5 % раствором гидроксида аммония. Количественное определение йода осуществляли, используя одноквадрупольный масс-спектрометр с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7900, фиксируя интенсивность эмиссии изотопа ^{127}I . Основные параметры эксперимента: мощность высокочастотного генератора плазмы 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) 15 л/мин, поток газа-носителя (аргон) 1 л/мин, скорость подачи пробы 0,10 об/с, время интегрирования 0,1 с, усреднение результата измерения по пяти репликам. Измерение содержания йода проводили путем сравнения эмиссии испытуемых растворов с эмиссией стандартных растворов йодид-иона с концентрациями 10, 25, 50 мкг/л методом прямой калибровки. Стандартные растворы готовили следующим образом: 0,1 мл раствора стандартного образца йодида аммония с концентрацией йодид-иона 1000 мг/л помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки водой деионизированной, тщательно перемешивали. Полученный исходный калибровочный раствор с концентрацией 1 мг/л в количестве 1,0; 2,5; 5,0 мл помещали в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки водой деионизированной, тщательно перемешивали.

Анализ методом ИСП-АЭС. К 4,0 г (точная навеска) порошка добавляли 50 мл 0,5 % раствора гидроксида аммония. Раствор нагревали на ультразвуковой бане при 70 °С, затем фильтровали и переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводя объем раствора до метки 0,5 % раствором гидроксида аммония. Количественное определение йода осуществляли с помощью атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной плазмой Optima 8300 DV производства «Perkin Elmer» (USA), фиксируя интенсивность эмиссии на длинах волн 182,276 и 178,215 нм. Основные параметры эксперимента: мощность высокочастотного генератора плазмы 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) 10 л/мин, поток газа-распылителя (аргон) 0,5 л/мин, увеличенный поток продувочного газа, скорость подачи пробы 1,10 мл/мин, аксиальный обзор плазмы, усреднение результата измерения по пяти репликам. Измерение содержания йода проводили путем сравнения эмиссии испытуемых растворов с эмиссией стандартных растворов с концентраций 1,0; 2,5; 5,0; 7,5; 10,0 мг/л методом прямой калибровки и методом добавок (7,0 и 14,0 мг/л). Для приготовления стандартных растворов, используемых в методе прямой калибровки, в колбы вместимостью 100 мл добавляли соответственно 0,10; 0,25; 0,5; 0,75 и 1,0 мл стандартного раствора йодида калия с концентрацией 1000 мг/л, доводили объем рас-

творой водой деионизированной до метки, тщательно перемешивали. При использовании метода добавок фильтрат делили на три части по 25 мл, одну часть использовали в качестве испытуемого раствора, в другие части добавляли 0,175 и 0,35 мл соответственно стандартного раствора иодида калия с концентрацией 1000 мг/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поливитаминовые препараты являются многокомпонентными системами. Входящие в их состав элементы, витамины и вспомогательные вещества представлены как в макроколичествах (2–20 мг/табл. для марганца, железа, меди, цинка; 0,8–60 мг/табл. для витаминов; 0,2–500 мг/табл. для ксилитола, целлюлозы, фосфатов, карбонатов), так и в микроколичествах (50–150 мкг/табл. для хрома, селена и йода). Основной проблемой определения микроколичеств йода в поливитаминах являются матричные наложения, обусловленные высоким содержанием макрокомпонентов, поэтому на первом этапе исследований было необходимо подобрать характеристичную длину волны (λ) йода, при которой эффект наложения был бы минимальным. В литературе для йода предложены следующие характеристичные длины волн: 206,163; 206,188; 182,276; 178,215 нм [6]. Полосы спектра 206,163 и 206,188 нм малоинтенсивны даже в случае больших концентраций йода (10 мг/л) и частично перекрываются друг другом. Кроме того, на эти длины волн накладываются полосы присутствующих в испытуемом образце хрома ($\lambda = 206,225$ нм), висмута ($\lambda = 206,178$ нм) и цинка ($\lambda = 206,200$ нм) (рис. 1). Следует отметить, что содержание цинка в исследуемом препарате в 100 раз превышает содержание йода.

Рис. 1. Элементные наложения цинка, висмута и хрома на характеристичные длины волн йода (желтая линия — холостая проба, красная линия — стандартный раствор иодида-иона, синяя линия — раствор испытуемого препарата)

Длина волны 178,215 нм является приоритетной для йода, наиболее часто применяемой при анализе беспримесных водных растворов [7]. Однако в спектре поливитаминов на нее накладывается близко расположенная полоса фосфора (178,221 нм) от фосфатов — наполнителей в таблетках (рис. 2).

С учетом вышеперечисленных факторов наиболее подходящей длиной волны для определения йода в поливитаминах является 182,276 нм. На примере водных растворов иодида калия нами были определены предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО) йода методом ИСП-АЭС при длине волны $\lambda = 182,276$ нм (табл. 1). Как следует из результатов, представленных в таблице 1, полоса спектра при длине волны 182,276 нм является достаточно интенсивной и позволяет определять содержание йода на меньших уровнях концентраций по сравнению с приоритетной длиной волны ($\lambda = 178,215$ нм). В целом метод ИСП-АЭС характеризуется меньшей чувствительностью по сравнению с ИСП-МС и потенциометрическим титрованием, поэтому при определении содержания йода данным спектральным методом необходимо использовать растворы с заметно большей концентрацией в растворе.

Увеличение концентрации испытуемого образца влечет за собой усиление фонового влияния органических соединений, присутствующих в растворе. На рисунке 3 проиллюстрировано снижение соотношения сигнал/шум в эмиссионном спектре под влиянием органической матрицы поливитаминов.

Один из способов борьбы с фоновым влиянием органической матрицы заключается в повышении степени ионизации йода. Согласно представленным в литературе данным [9] лучшие результаты

Рис. 2. Спектральные наложения фосфора и йода на фоне органической матрицы: стандартный раствор иодида-иона (А — красная линия); раствор испытуемого препарата, содержащий йод, фосфор и органическую матрицу (В — синяя линия); желтая линия — холостая проба

определения содержания галогенов методом ИСП-АЭС получают, увеличивая энергию плазмы. Поэтому мы использовали максимально достигаемую на имеющемся оборудовании энергию (1500 Вт вместо стандартного значения 1200 Вт).

Для преодоления фонового влияния растворенных органических соединений также используют метод добавок. Результаты измерения содержания йода в образце поливитамина Мульти-табс Юниор методом ИСП-АЭС с прямой калибровкой и с методом добавок составляют $133,75 \pm 8,00$ и $144,16 \pm 5,63$ мкг/табл. соответственно. Сравнение

Таблица 1

ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ И ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЙОДА ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА

Метод	Предел обнаружения, мг/л	Предел количественного определения, мг/л
ИСП-МС	0,0002	0,002
ИСП-АЭС ($\lambda = 178,215$ нм)	1,47	4,86
ИСП-АЭС ($\lambda = 182,276$ нм)	0,55	1,81
Потенциометрическое титрование	0,0005*	0,005*

* Представлены данные литературы [8]

Рис. 3. Влияние органической матрицы на эмиссионный сигнал йода: стандартный раствор иодид-иона (А — красная линия); раствор испытуемого препарата, содержащий йод и органическую матрицу (В — синяя линия); желтая линия — холостая проба

с экспериментальными данными, полученными референсным методом ИСП-МС ($162,41 \pm 12,6$ мкг/табл.), свидетельствует о большой схожести результатов измерений ИСП-МС и ИСП-АЭС в случае применения метода добавок: наблюдается перекрывание доверительных интервалов соответствующих значений. При использовании прямой калибровки высокая интенсивность шума увеличивает неопределенность результата измерения и приводит к заниженным значениям. Следует отметить, что меньший доверительный интервал результата измерения методом ИСП-АЭС по сравнению с результатом ИСП-МС обусловлен заметно большей концентрацией препарата в испытуемом растворе (30–50 мкг/л и 4–6 мкг/л для измерений методами ИСП-МС и ИСП-АЭС соответственно). Различные концентрации испытуемых растворов, используемых для измерений методами ИСП-МС и ИСП-АЭС, обусловлены различными диапазонами пределов обнаружения данных методов: 100 ppm — 0,1 ppb и 1 ppm — 0,001 ppb для ИСП-АЭС и ИСП-МС соответственно [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение содержания микроколичеств йода в поливитаминах методом ИСП-АЭС является проблемной задачей вследствие сильных матричных эффектов (фоновое влияние органических соединений и спектральных наложений других элементов, присутствующих в поливитаминах в макроколичествах). Однако выбор неприоритетной длины волны йода (182,276 нм), использование максимально допустимой энергии плазмы и применение метода добавок при количественных измерениях позволяют преодолеть матричные эффекты и получить результаты, сопоставимые с результатами референсного метода ИСП-МС. Таким образом, при проведении контроля качества поливитаминов количественное определение содержания йода при отсутствии ИСП-МС оборудования можно проводить методом ИСП-АЭС.

*Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: a Guide for Programmer Managers. 3rd ed. WHO library cataloguing-in-publication-data. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf
2. Абуладзе НБ, Киквидзе ИР, Джавахия МШ, Габуния КУ. Йод, заболевания на почве йододефицита, аналитические методы. Современные научные исследования и инновации 2017;(6). [Abuladze NB, Kikvidze IR, Dzhavakhiya MS, Gabuniya KU. Iodine Deficiency Disorders, Analytical Methods. Modern Scientific Researches and Innovations 2017; (6) (In Russ.)] Available from: <http://web.snauka.ru/issues/2017/06/83978>
3. Боковинова ТН, Герникова ЕП, Стророва ЛА, Агапкина МВ, Батурина ОА, Немыкина СА и др. Основные проблемы экспертизы качества фармацевтических субстанций (оценка количественного содержания). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016;(3):37–41. [Bokovikova TN, Gernikova EP, Stronova LA, Agapkina MV, Baturina OA, Nemykina SA, et al. Major Challenges in Evaluating the Quality of Phar-

- maceutical Substances (the Assay). The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016;(3):37–41 (In Russ.)]
- Khazan M, Azizi F, Hedayati M. A Review on Iodine Determination Methods in Salt and Biological Samples. Scimetr 2013;1(1):e12965. DOI: 10.5812/scimetr.14092
 - Общая фармакопейная статья 1.1.0012.15 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М.; 2015. [General Monograph 1.1.0012.15. Validation of Analytical Methods. The State Pharmacopoeia of Russian Federation. 13th ed. V. 1. Moscow; 2015 (In Russ.)] Available from: <http://femb.ru/feml>
 - Minnhagen L. The Energy Levels of Neutral Atomic Iodine. Ark Fys. 1962;21(26):415–65.
 - Niedobova E, Machat J, Kanicky V, Otruba V. Determination of Iodine in Enriched Chlorella by ICP-OES in the VUV Region. Microchimica Acta 2005;150(2):103–7.
 - Hassan SSM, Marzouk SAM. Sequential Flow-injection Potentiometric Determination of Iodide and Iodine in Povidone Iodine Pharmaceuticals. Electroanalysis 1993;5(9–10):855–61.
 - Wennrich R, Mroczek A, Dittrich K, Werner G. Determination of Nonmetals Using ICP-AES-techniques. Fresenius J Anal Chem. 1995;352(5):461–9.
 - Забокрицкий МП, Сабуров ВВ. Критерии выбора спектрального метода применительно к анализу микроэлементов в биологических объектах. Микроэлементы в медицине 2014;15(4):29–38. [Zabokritski MP, Saburov VV. Criteria of Spectral Method Selecting as Regards Trace Element Analysis in Biological Objects. Trace Elements in Medicine 2014;15(4):29–38 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Шукин Виктор Михайлович. Ведущий эксперт сектора спектральных методов анализа лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств *Северинова Елена Юрьевна.* Эксперт 2-й категории сектора спектральных методов анализа лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств *Кузьмина Наталия Евгеньевна.* Начальник сектора спектральных методов анализа лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р хим. наук

Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолечек, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук, доцент *Меркулов Вадим Анатольевич.* Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

Статья поступила 31.10.2017

Принята к печати 14.05.2018

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Victor M. Shchukin. Leading Expert of the Spectral Methods Sector of the Laboratory of Biotechnological Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality

Elena Yu. Severinova. 2nd Professional Category Expert of the Spectral Methods Sector of the Laboratory of Biotechnological Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality

Natalia E. Kuz'mina. Head of the Spectral Methods Sector of the Laboratory of Biotechnological Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Doctor of Chemical Sciences

Vadim A. Yashkir. Head of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences, Assistant Professor *Vadim A. Merkulov.* Deputy General Director for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, Professor

Article was received 31 October 2017

Accepted for publication 14 May 2018