

doi: 10. 20236/j. CJIAC. 2025. 03. 006

杨斐, 冯先进, 史焯弘, 等. 微波消解-电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)法测定奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中7种有毒有害元素[J]. 中国无机分析化学, 2025, 15(3): 346-352.

YANG Fei, FENG Xianjin, SHI Yehong, et al. Determination of Seven Toxic and Harmful Elements in Olmesartan Medoxomil Hydrochlorothiazide Tablets by Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry with Microwave Digestion[J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2025, 15(3): 346-352.

## 微波消解-电感耦合等离子体发射光谱 (ICP-OES)法测定奥美沙坦酯氢氯 噻嗪片中7种有毒有害元素

杨斐<sup>1,2</sup> 冯先进<sup>1,2</sup> 史焯弘<sup>1,2</sup> 韩鹏程<sup>1,2</sup> 李华昌<sup>1,2\*</sup>

(1. 北矿检测技术股份有限公司, 北京 102628;

2. 金属矿产资源评价与分析检测北京市重点实验室, 北京 102628)

**摘要** 药物中有毒有害元素的残留危害人类身体健康。复方降压药-奥美沙坦酯氢氯噻嗪片的主成分是奥美沙坦酯( $C_{29}H_{30}N_6O_6$ )和氢氯噻嗪( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ),是一种常用的有效血压控制复方制剂,其中有毒有害元素含量的准确测定在质量控制中不可或缺。国际协调理事会(ICH)指导原则 Q3D(R2)及USP(美国药典)<232>均对对人体有毒有害的元素控制提出了非常明确和严格的限度要求,虽然中国药典(2020年版)和USP(美国药典)<233>给出了杂质元素测定的方法通则,但未给出具体的测定方法。采用微波消解仪和电感耦合等离子体发射光谱仪,建立了一种快速、准确测定奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中7种有毒有害元素的方法。结果表明,各元素的线性回归方程的相关系数均大于0.999 8;方法检出限为0.02~1.13  $\mu\text{g/g}$ ,定量限为0.06~3.79  $\mu\text{g/g}$ ;相对标准偏差(RSD,  $n=6$ )为0.40%~6.8%;加标回收率为Cd 96.2%~101%、Pb 93.3%~95.1%、As 96.0%~98.8%、Hg 88.2%~91.0%、Co 91.3%~96.2%、V 102%、Ni 97.7%~98.8%,结果满意。

**关键词** 微波消解; ICP-OES; 奥美沙坦酯氢氯噻嗪片; 有毒有害元素; 分析检测

**要点**

- 通过不同的混合酸条件实验,确定微波消解、硝酸-过氧化氢-盐酸-氢氟酸混合体系可使供试品溶解完全。
- Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni各元素在对应浓度范围内与发射强度呈线性关系,相关系数均大于0.999 8。
- 建立了快速、准确测定奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中7种有毒有害元素的方法。

中图分类号: O657.31 文献标志码: A 文章编号: 2095-1035(2025)03-0346-07

高血压是世界性的慢性非传染性疾病,是全球疾病负担的首要病因,也是中国面临的重要公共卫生问题<sup>[1]</sup>。药物治疗是当前控制高血压的主要手段之一,目前高血压的一线治疗药物包括噻嗪类利尿剂(如氢氯噻嗪或氯噻嗪)、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂(如依那普利或坎地沙坦)、钙

通道阻滞剂(如氨氯地平)<sup>[2]</sup>。复方降压药-奥美沙坦酯氢氯噻嗪片的主成分是奥美沙坦酯( $C_{29}H_{30}N_6O_6$ )和氢氯噻嗪( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ),是一种更加有效的血压控制复方制剂,其质量直接关系到患者的健康。在生产过程中,原料、生产过程工艺组件、包装等都有可能含有对人体有害的金属元素,即杂质元素,包括

收稿日期: 2024-12-29 修回日期: 2025-01-15

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFC2903100)

作者简介: 杨斐,女,高级工程师,主要从事前处理设备开发、分析技术研究。E-mail: yangfei@bgrimm.com

\*通信作者: 李华昌,男,正高级工程师,主要从事光谱分析、过程快速分析及仪器、实验室智能化及标准化研究。E-mail: li\_hc@bgrimm.com

可能存在于原辅料或制剂中的催化剂和环境污染物质,在药品生产或贮藏过程中生成/加入或无意引入的物质,经药物长期服用在人体内蓄积,将给病人带来潜在的健康隐患。ICH协调指导原则:元素杂质指导原则 Q3D(R2)<sup>[3]</sup>及USP(美国药典)<232><sup>[4]</sup>,均对对人体有毒有害的1类(Cd、Pb、As、Hg)和2A类(Co、V、Ni)杂质元素的控制提出了非常明确和严格的要求,并规定了每一种有毒有害杂质元素每日允许暴露值(PDE),如表1所示。

表1 奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中杂质元素可接受标准  
Table 1 Elemental impurities' acceptable criteria in Olmesartan Medoxomil Hydrochlorothiazide Tablets

| Elements | PDE/( $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ) | ICH-Q3D(R2) classification | Concentration limits/( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ) |
|----------|---|----------------------------|--|
| Cd       | 5   | Class 1                    | 11.90  |
| Pb       | 5   | Class 1                    | 11.90  |
| As       | 15  | Class 1                    | 35.71  |
| Hg       | 30  | Class 1                    | 71.43  |
| Co       | 50  | Class 2A                   | 119.05   |
| V        | 100                                       | Class 2A                   | 238.10   |
| Ni       | 200                                       | Class 2A                   | 476.19   |

Note: Concentration limit( $\mu\text{g}/\text{g}$ )=PDE( $\mu\text{g}/\text{d}$ )/maximum daily dose( $\text{g}/\text{d}$ ), where the maximum daily dose is calculated as 420 mg/d.

因微波消解技术所需试剂少,消解效率高,利于降低试剂空白值、减少样品制备过程中的污染或待测元素的挥发损失,而电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-OES)具备高灵敏度、宽线性范围和多元素同时测定<sup>[5-6]</sup>的能力,中国药典(2020年版)四部通则0411<sup>[7]</sup>和USP(美国药典)<233><sup>[8]</sup>将其列入药品中元素杂质含量测定方法通则。但因不同药品的辅料组成各不相同,实际中还应从具体情况出发针对性开发合适的检测方法。

本文针对奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中杂质元素含量的测试,包括镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)共7种元素,通过研究最佳供试品前处理条件,优化仪器参数、选择测定谱线等,利用微波消解-ICP-OES技术,建立了一种快速、准确的测定方法。同时,为使杂质元素检测结果准确、可靠,对所建立分析方法的科学性、准确性和可靠性进行验证,结果满意。对市面上三种常见不同品牌的奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中7种杂质元素进行测定,结果均远远低于ICH-Q3D(R2)及USP<232>限定要求。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

5110型电感耦合等离子体发射光谱仪(安捷伦科技公司),MDS-15型微波消解仪(上海新仪公司)。

Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni单元素标准储备溶液(1 mg/mL,钢研纳克检测技术股份有限公司),氢氟酸、过氧化氢均为优级纯。

### 1.2 仪器工作参数

#### 1.2.1 ICP-OES工作参数

对电感耦合等离子体发射光谱仪的参数进行优化,考察射频发生器功率、冷却气体流量、蠕动泵速度、雾化器流量、辅助气体流量等对被测元素谱线发射强度的影响,选择最佳的仪器测量参数:射频发生器功率1.2 kW、冷却气体流量12.0 L/min、蠕动泵速度12 r/min、雾化器流量0.7 L/min、辅助气体流量1.0 L/min。

#### 1.2.2 微波消解仪工作参数

微波消解仪最佳工作参数见表2。

表2 微波消解程序

Table 2 Microwave digestion procedures

| Step | Temperature/ $^{\circ}\text{C}$ | Time/min | Heating power/W |
|------|---------------------------------|----------|-----------------|
| 1    | 150                             | 10       |                 |
| 2    | 180                             | 5        | 800-1 000       |
| 3    | 210                             | 30       |                 |

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 溶液配制

Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni多元素标准溶液:取1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 单元素标准储备溶液用硝酸(5+95)逐级稀释配制浓度为1.25、1.25、3.75、7.5、12.5、25、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的多元素标准混合溶液。

标准工作溶液:用多元素标准混合溶液逐级稀释配制而成,见表3。

#### 1.3.2 供试品溶液的制备

称取研磨后的奥美沙坦酯氢氯噻嗪片粉末0.21 g(精确至0.000 01 g),置于聚四氟乙烯消解罐中,依次加入5 mL浓硝酸、2 mL浓盐酸、1 mL氢氟酸、1 mL过氧化氢溶液,加盖密封后,置于微波消解仪中按表2程序进行消解,待消解完全后,将消解罐置于电热板,于160  $^{\circ}\text{C}$ 加热浓缩至约2 mL,取下冷却,转移至20 mL PP量瓶中,用硝酸(5+95)稀释至刻度,摇匀。

表3 待测元素标准溶液

Table 3 The standard solutions for the element to be tested

| Elements | Standard solution concentration/( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) |       |        |       |        |      |
|----------|--|-------|--------|-------|--------|------|
|          | STD1   | STD2  | STD3   | STD4  | STD5   | STD6 |
| Cd       | 0  | 0.025 | 0.0625 | 0.125 | 0.1875 | 0.25 |
| Pb       | 0  | 0.025 | 0.0625 | 0.125 | 0.1875 | 0.25 |
| As       | 0  | 0.075 | 0.1875 | 0.375 | 0.5625 | 0.75 |
| Hg       | 0  | 0.15  | 0.375  | 0.75  | 1.125  | 1.5  |
| Co       | 0  | 0.25  | 0.625  | 1.25  | 1.875  | 2.5  |
| V        | 0  | 0.5   | 1.25   | 2.5   | 3.75   | 5    |
| Ni       | 0  | 1     | 2.5    | 5     | 7.5    | 10   |

Note: The element concentrations to be measured in STD2-STD6 respectively correspond to 20%, 50%, 100%, 150% and 200% of each element concentration limits.

### 1.3.3 加标供试品溶液的制备

称取研磨后的奥美沙坦酯氢氯噻嗪片粉末0.21 g(精确至0.000 01 g),置于聚四氟乙烯消解罐中,分别加入多元素标准溶液1.0、2.0、3.0 mL,其余与供试品溶液同法制备,得到低、中、高三种不同浓度加标供试品溶液,其中低、高浓度平行制备3份,中浓度平行制备6份。

### 1.4 测定

在仪器的最佳工作条件下,对待测元素标准溶液和供试品溶液依次进行测定。

## 2 结果与讨论

### 2.1 供试品消解方法选择

奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中含有奥美沙坦酯、氢氯噻嗪、乳糖、羟丙纤维素、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)等多种有机、无机成分。其中,薄膜包衣预混剂(胃溶型)属于药用辅料,是药物制剂的重要组成部分,是保证药物制剂生产和使用的物质基础,决定药物制剂的性能及其安全性、有效性和稳定性,由多种在处方中具有不同功能<sup>[7]</sup>的成分组成,滑石粉、微粉硅胶等常被用作薄膜包衣的遮光剂、防潮剂、抗黏剂。另外,在生产过程中,原料、生产过程工艺组件、包装等都有可能引入金属元素等杂质。采用一般的消解方法无法达到使其全部消解的目的。

在采用酸消解样品过程中,常用的酸包括硝酸、盐酸、高氯酸、过氧化氢、氢氟酸等, $\text{H}_2\text{O}_2$ 作为一种强氧化剂,与 $\text{HNO}_3$ 混合可有效增强消解能力,可使样品消解更加彻底且不会带来其他污染<sup>[9]</sup>。本研究

以微波消解、硝酸-过氧化氢作为基础反应体系<sup>[10]</sup>,通过更改加酸量及加酸类型,以达到将供试品完全消解的目的。不同酸消解条件的消解效果见表4,实验结果表明,硝酸-盐酸-过氧化氢-氢氟酸混合酸可以使样品完全消解。

表4 不同酸消解条件的消解效果

Table 4 Digestion effect of different acid digestion conditions

| No. | Different acid digestion conditions                                | Effect                               |
|-----|--|--------------------------------------|
| 1   | 5 mL $\text{HNO}_3$ +1 mL $\text{H}_2\text{O}_2$                   | Imperfection, precipitation          |
| 2   | 5 mL $\text{HNO}_3$ +1 mL $\text{H}_2\text{O}_2$ +2 mL HCl         | Imperfection, precipitation          |
| 3   | 5 mL $\text{HNO}_3$ +1 mL $\text{H}_2\text{O}_2$ +2 mL HCl+1 mL HF | Perfection, clarity and transparency |

### 2.2 待测元素谱线选择

根据仪器谱线库推荐,每种待测元素初选3条谱线。对标准工作溶液和供试品溶液进行测定,根据每条谱线波峰形状、基线情况和发射强度,选择波峰尖锐、基线平滑、强度适中、无干扰峰或干扰峰较小的谱线作为分析谱线。本文最终选择的分析线为: Cd 241.437 nm、Pb 220.355 nm、As 188.983 nm、Hg 184.884 nm、Co 238.891 nm、V 292.405 nm、Ni 231.605 nm。

### 2.3 检测限与定量限实验

根据中国药典(2020年版)四部通则0411<sup>[7]</sup>、0412<sup>[7]</sup>中检出限和定量限的测定和计算方法,在最佳实验条件下,测定7份硝酸(5+95),以连续测定响应值的3倍标准偏差(3SD)所对应的待测元素浓度作为检出限,以连续测定响应值的10倍标准偏差(10SD)所对应的待测元素浓度作为定量限,结果见表5。

表5 检出限与定量限

| Table 5 Detection limit and quantitation limit |      |      |      |      |      |      | /( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ) |
|--|------|------|------|------|------|------|--|
| Elements                                       | Cd   | Pb   | As   | Hg   | Co   | V    | Ni                                     |
| Detection limit                                | 0.02 | 0.38 | 1.13 | 0.59 | 0.05 | 0.09 | 0.10                                   |
| Quantitation limit                             | 0.06 | 1.27 | 3.79 | 1.96 | 0.14 | 0.29 | 0.33                                   |

## 2.4 线性范围

按实验方法测定标准系列,以浓度为横坐标,响应值为纵坐标,做工作曲线,工作曲线的线性方程、相关系数、线性范围见表6。结果表明,7种元素的线性良好。

表6 线性与范围

| Table 6 Linearity and scope |                          |                                |  |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|--|
| Elements                    | Linear equation          | Linear correlation coefficient | Scope/<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) |
| Cd                          | $y=26251.6527C+3.0543$   | 1.000 0                        | 0.025-0.250                                      |
| Pb                          | $y=2003.4804C+13.5063$   | 0.999 8                        | 0.025-0.250                                      |
| As                          | $y=685.8242C+1.5221$     | 0.999 8                        | 0.075-0.750                                      |
| Hg                          | $y=1383.1240C+7.9294$    | 0.999 9                        | 0.150-1.500                                      |
| Co                          | $y=12553.3685C+21.8274$  | 1.000 0                        | 0.250-2.500                                      |
| V                           | $y=25468.3898C-243.5946$ | 0.999 9                        | 0.500-5.000                                      |
| Ni                          | $y=5955.8428C+69.8030$   | 1.000 0                        | 1.000-10.000                                     |

## 2.5 精密度实验

对加标供试品溶液中的中浓度溶液进行6次测

定,测定的元素含量如表7所示。

结果显示,各目标元素检出量的RSD值均符合USP<233>规定的不大于20%的要求。说明此方法重复性好,精密度较高。

## 2.6 正确度实验

考察本品杂质元素检查方法的正确度,比较各目标元素的测定结果与真实值之间的接近程度,对硝酸(5+95)、标准溶液、供试品溶液、加标供试品溶液进行测定。结果如表8所示。

结果显示,加标供试品溶液中各目标元素的回收率及RSD均符合USP<233>对加标回收率限度(70%~150%)及RSD不大于20%的要求。说明该方法的回收效果较好。

## 2.7 实际样品测定

使用建立的方法对国内外三个不同品牌的奥美沙坦酯氢氯噻嗪片进行测定并与电感耦合等离子体质谱方法比对,结果如表9所示。

结果显示,本法测定结果与ICP-MS法测定结果一致,且结果均远低于ICH-Q3D(R2)及USP<232>限度要求。

表7 精密度考察

Table 7 Precision test (n=6)

| Elements | Measured values/( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) |      |      |      |      |      | Average values/( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | RSD/% |
|----------|--|------|------|------|------|------|---|-------|
|          | 0.13   | 0.13 | 0.13 | 0.12 | 0.11 | 0.13 |   |       |
| Cd       | 0.13   | 0.13 | 0.13 | 0.12 | 0.11 | 0.13 | 0.12  | 6.8   |
| Pb       | 0.12   | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.11 | 0.12  | 4.4   |
| As       | 0.42   | 0.42 | 0.41 | 0.42 | 0.41 | 0.42 | 0.42  | 1.1   |
| Hg       | 0.66   | 0.66 | 0.67 | 0.67 | 0.68 | 0.68 | 0.67  | 1.3   |
| Co       | 1.20   | 1.20 | 1.19 | 1.16 | 1.18 | 1.20 | 1.19  | 1.3   |
| V        | 2.59   | 2.59 | 2.59 | 2.59 | 2.59 | 2.56 | 2.59  | 0.5   |
| Ni       | 4.94   | 4.92 | 4.93 | 4.97 | 4.94 | 4.96 | 4.94  | 0.4   |

表8 正确度实验结果

| Elements | Background values | Spiked values | Spiked sample values | Recoveries/% | RSD/% |
|----------|-------------------|---------------|----------------------|--------------|-------|
| Cd       | 0                 | 5.95          | 5.73                 | 96.2         | 2.6   |
|          | 0                 | 11.90         | 12.07                | 101          |       |
|          | 0                 | 17.86         | 17.68                | 99.0         |       |
| Pb       | 0.48              | 5.95          | 6.14                 | 95.1         | 1.1   |
|          | 0.48              | 11.90         | 11.59                | 93.3         |       |
|          | 0.48              | 17.86         | 17.17                | 93.5         |       |
| As       | 5.05              | 17.86         | 22.19                | 96.0         | 1.5   |
|          | 5.05              | 35.71         | 40.32                | 98.8         |       |
|          | 5.05              | 53.57         | 56.75                | 96.5         |       |
| Hg       | 0                 | 35.71         | 32.19                | 90.2         | 1.6   |
|          | 0                 | 71.43         | 63.05                | 88.2         |       |
|          | 0                 | 107.14        | 97.43                | 91.0         |       |
| Co       | 0                 | 59.52         | 57.24                | 96.2         | 2.9   |
|          | 0                 | 119.05        | 114.00               | 95.8         |       |
|          | 0                 | 178.57        | 163.05               | 91.3         |       |
| V        | 3.33              | 119.05        | 125.24               | 102          | 0.10  |
|          | 3.33              | 238.10        | 246.95               | 102          |       |
|          | 3.33              | 357.14        | 368.76               | 102          |       |
| Ni       | 0.95              | 238.10        | 236.19               | 98.8         | 0.60  |
|          | 0.95              | 476.19        | 470.67               | 98.6         |       |
|          | 0.95              | 714.29        | 698.57               | 97.7         |       |

表9 三个品牌样品中7种杂质元素含量检测结果

Table 9 Detection results of seven impurity elements in samples of three brands

| Elements | Detected amount/( $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ) |        |         |        |         |        | PDE/( $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ) |
|----------|---|--------|---------|--------|---------|--------|---|
|          | Brand 1   |        | Brand 2 |        | Brand 3 |        |   |
|          | ICP-OES   | ICP-MS | ICP-OES | ICP-MS | ICP-OES | ICP-MS |   |
| Cd       | <0.008  | 0.003  | <0.008  | <0.002 | <0.008  | 0.004  | 5   |
| Pb       | 0.20  | 0.19   | <0.16   | 0.09   | 0.20    | 0.21   | 5   |
| As       | 2.12  | 2.17   | 2.31    | 2.20   | 2.00    | 2.10   | 15  |
| Hg       | <0.248  | <0.08  | <0.248  | <0.08  | <0.248  | <0.08  | 30  |
| Co       | <0.02   | <0.002 | <0.02   | <0.002 | <0.02   | <0.002 | 50  |
| V        | 1.41  | 1.42   | 1.22    | 1.25   | 1.61    | 1.65   | 100                                       |
| Ni       | 0.40  | 0.42   | 0.80    | 0.81   | 0.52    | 0.50   | 200                                       |

### 3 结论

建立了一种简单高效、快速准确的测定奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni等7种有毒有害杂质元素含量的微波消解-电感耦合等离子体原子发射光谱(ICP-AES)分析方法,能准确地对奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中1类和2A类元素进行定量检测,可为奥美沙坦酯氢氯噻嗪片药物中有毒有害杂质元素含量检测和药品质量控制提供技术支持。利用所建立的方法对国内外三个品牌奥美沙坦酯氢

氯噻嗪片中有毒有害元素杂质进行测定,结果均远低于ICH-Q3D(R2)及USP<232>限度要求。

#### 参考文献

- [1] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告2021》关于中国高血压流行和防治现状[J].中国全科医学,2022,25(30):3715-3720.  
MA Liyuan, WANG Zengwu, FAN Jing, et al. Epidemiology and management of hypertension in China: an analysis using data from the annual report on

- cardiovascular health and diseases in China(2021) [J], Chinese General Practice, 2022, 25(30): 3715-3720.
- [2] ROBER M, ANDREW E, PAUL K. Treatment of hypertension: a review[J]. JAMA, 2022, 328(18): 1849-1861.
- [3] 人用药品注册技术要求国际协调会. ICH 协调指导原则: 元素杂质指导原则Q3D(R2) [EB/OL]. (2022-04-26). [2024-10-1]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.  
The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH). Q3D(R2): guideline for elemental impurities[EB/OL]. (2022-04-26). [2024-10-1]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.
- [4] The United States Pharmacopeial Convention; USP-NF2024. <232> elemental impurities-limits [EB/OL]. (2024-5-1) [2024-10-1]. <https://www.drugfuture.com/standard/search.aspx>
- [5] 禄春强, 温士强. 电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)法测定食品接触材料用着色剂中8种盐酸可溶物[J]. 中国无机分析化学, 2024, 14(9): 1325-1330.  
LU Chunqiang, WEN Shiqiang. Determination of hydrochloric acid soluble substances of colorants in food contact materials by inductively coupled plasma optical emission spectrometer(ICP-OES) [J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2024, 14(9): 1325-1330.
- [6] 门倩妮, 王鹏, 孙建伟, 等. 物理化学还原法处理-电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)法测定污染土壤中的六价铬[J]. 中国无机分析化学, 2023, 13(6): 536-542.  
MEN Qianni, WANG Peng, SUN Jianwei, et al. Determination of hexavalent chromium in contaminated soil treated by physical-chemical reduction method using by inductively coupled plasma optical emission spectrometer[J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2023, 13(6): 536-542.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.  
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol. 4 [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020.
- [8] The United States Pharmacopeial Convention; USP-NF2024. <233> elemental impurities-procedures [EB/OL]. (2024-5-1) [2024-10-1]. <https://www.drugfuture.com/standard/search.aspx>.
- [9] 杨永建, 夏莎莎, 李红华, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定茶叶中的砷、镉、铜、铅[J]. 中国无机分析化学, 2024, 14(12): 1611-1616.  
YANG Yongjian, XIA Shasha, LI Honghua, et al. Determination of arsenic, cadmium, copper, lead in tea by inductively coupled plasma mass spectrometry with microwave digestion[J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2024, 14(12): 1611-1616.
- [10] 李莹莹, 李鹰, 李剑. 超级微波消解-电感耦合等离子体发射光谱(ICP-OES)法测稀土废料中15种稀土元素[J]. 中国无机分析化学, 2023, 13(8): 851-856.  
LI Yingying, LI Ying, LI Jian. Determination of 15 rare earth elements in rare earth waster by inductively coupled plasma optical emission spectrometry with ultra-microwave digestion[J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2023, 13(8): 851-856.

## Determination of Seven Toxic and Harmful Elements in Olmesartan Medoxomil Hydrochlorothiazide Tablets by Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry with Microwave Digestion

YANG Fei<sup>1,2</sup>, FENG Xianjin<sup>1,2</sup>, SHI Yehong<sup>1,2</sup>, HAN Pengcheng<sup>1,2</sup>, LI Huachang<sup>1,2\*</sup>

(1. BRGIMM MTC Technology Co., Ltd., Beijing 102628, China;

2. Beijing Key Laboratory for Evaluation and Testing of Metal Mineral Resources, Beijing 102628, China)

**Abstract** The residues of toxic and harmful elements in drugs endanger human health. Olmesartan Medoxomil Hydrochlorothiazide Tablets are effective antihypertensive medications, whose main components are olmesartan medoxomil ( $C_{29}H_{30}N_6O_6$ ) and hydrochlorothiazide ( $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ), in which the accurate determination of toxic and harmful element content is indispensable in quality control. The International Council for Harmonization (ICH) Guiding Principle Q3D(R2) and USP (United States Pharmacopeia) <232> both put forward very clear and strict limits for the control of elements that are toxic and harmful to the human body. Although the general impurity element determination method is given in the Chinese Pharmacopoeia (2020 edition) and USP (United States Pharmacopoeia) <233>, the specific determination method still needs to be studied and established. A method for the rapid and accurate determination of seven toxic and harmful elements in olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide tablets was established by microwave digestion instrument and inductively coupled plasma optical emission spectrometer. The results showed that the correlation coefficients of the linear regression equations of each element were greater than 0.999 8, the detection limit of the method was 0.02–1.13  $\mu\text{g/g}$ , and the quantitation limit was 0.06–3.79  $\mu\text{g/g}$ . The relative standard deviation (RSD,  $n=6$ ) was 0.40%–6.8%. The recoveries were 96.2%–101% for Cd, 93.3%–95.1% for Pb, 96.0%–98.8% for As, 88.2%–91.0% for Hg, 91.3%–96.2% for Co, 102% for V, 97.7%–98.8% for Ni, and the results were satisfactory.

**Keywords** microwave digestion; ICP-OES; Olmesartan Medoxomil Hydrochlorothiazide tablets; toxic and harmful elements; analytical detection

### HIGHLIGHTS

- 1) Through the test of different mixed acid conditions, it was determined that the microwave digestion and nitric acid-hydrogen peroxide-hydrochloric acid-hydrofluoric acid mixed system could completely dissolve the test sample.
- 2) The elements of Cd, Pb, As, Hg, Co, V and Ni were linearly related to the emission intensity in the corresponding concentration range, and the correlation coefficients were all greater than 0.999 8.
- 3) A rapid and accurate method for the determination of 7 toxic and harmful elements in olmesartan medoxomil hydrochlorothiazide tablets was established.