

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.006

电感耦合等离子体-质谱法测定生脉注射液中14种元素含量

黄小琴, 钱保勇

(江苏省泰州市食品药品检验所, 江苏 泰州 225300)

摘要:目的 建立测定生脉注射液中硼、镉、铜、镍、钡、铬、锰、砷、铝、铅、硒、钼、锡、锑14种元素含量的电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法。方法 生脉注射液经微波消解后采用ICP-MS法测定,射频(RF)入射功率为1.55 kW,采样深度为5 mm,冷却气、辅助气和载气流量分别为14.0, 0.8, 0.9 L/min(积分时间为0.5~2 s)。通过在线加入锗、铟、铋内标溶液的方法来校正基体效应和干扰。结果 各元素在各自的检测质量浓度范围内线性关系良好($r \geq 0.999 0$),检出限为0.02~0.40 ng/mL,加样回收率为86.9%~109.2%,RSD为0.6%~4.1% ($n=6$)。参照2015年版《中国药典(四部)》,各批样品中重金属及有害元素铅、镉、砷、铜的含量均在规定的范围内。结论 该方法简便、灵敏、准确,可用于生脉注射液中多种元素的检测,为其风险监控提供技术参数。

关键词:生脉注射液;电感耦合等离子体-质谱法;金属元素;含量测定

中图分类号:R927.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0019-03

Content Determination of Fourteen Types of Elements in Shengmai Injection by ICP-MS

Huang Xiaoqin, Qian Baoyong

(Taizhou Institute for Food and Drug Control, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: **Objective** To establish an ICP-MS method for content determination of boron, cadmium, copper, nickel, palladium, chromium, manganese, arsenic, aluminium, lead, selenium, molybdenum, tin and antimony in Shengmai Injection. **Methods** The Shengmai Injection was determined by ICP-MS method after microwave digestion. The radio frequency(RF) incident power was 1.55 kW, the sampling depth was 5 mm, the flow rates of cooling gas, auxiliary gas and carrier gas were 14.0, 0.8, 0.9 L/min(the integral time was 0.5~2 s). The matrix effect and interference were corrected by the method of internal standard germanium, indium and bismuth. **Results** The elements showed good linear relationship in a certain concentration ranges($r \geq 0.999 0$), respectively, the detection limits were 0.02~0.40 ng/mL, the average recovery rate was 86.9%~109.2%, and RSD was 0.6%~4.1% ($n=6$). According to Chinese Pharmacopoeia(2015 edition, volume IV), the contents of heavy metals and harmful elements of lead, cadmium, arsenic and copper in the samples were basically within the qualified range. **Conclusion** The method is simple, sensitive and accurate. It can be used for the determination of various elements in Shengmai Injection, and provide technical parameters for its risk monitoring.

Key words: Shengmai Injection; ICP-MS; metal elements; content determination

以铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、铜(Cu)为代表的重金属及有害元素是中药最主要的外源性污染物之一,铅中毒可严重影响中枢神经系统,As及Cd有明确的致癌、致畸、致突变作用。中药注射剂直接进入体液,风险更大,2015年版《中国药典(四部)》明确规定了其Pb、Cd、As、Cu残留量的限度要求^[1]。此外,营养化学、毒物学 and 环境污染研究中公认Pb、Cd、锑(Sb)、铬(Cr)等对生物和人体有害,其他元素虽然有一些为人体必需的微量元素,但当其蓄积一定量或价态改变时对人体亦有毒害作用。本研究中根据2015年版《中国药典》收载的Pb、Cd、As、Cu电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)测定法进行探索性研究,建立了ICP-MS法以测定生脉注射液中的硼(B)、Cd、Cu、镍(Ni)、钡(Ba)、Cr、锰(Mn)、As、铝(Al)、Pb、硒(Se)、钼(Mo)、Sn、锑(Sb)14种元素的含量,应用于其质量控制,对重金属及有害元素残留进行检测,为国家药品风险监控提供技术参数^[2-14]。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

iCAP-Q 电感耦合等离子体质谱仪(美国热电公司);Mars 微波消解仪(美国CEM公司)。

1.2 试剂

单元素标准溶液(B,批号为16032,质量浓度为100 $\mu\text{g/mL}$),多元素标准溶液(Cd, Cu, Ni, Ba, Cr, Mn, As,批号为15111,质量浓度为50 $\mu\text{g/mL}$; Al, Pb, Se,批号为15111,质量浓度为100 $\mu\text{g/mL}$),单元素标准溶液[Mo(批号为14113), Sn(批号为16071), Sb(批号为16022),质量浓度均为100 $\mu\text{g/mL}$],内标单元素标准溶液[锗(Ge),批号为1091865,质量浓度为1000 $\mu\text{g/mL}$],铟(In),批号为13051,铋(Bi),批号为16031,质量浓度均为100 $\mu\text{g/mL}$],均由中国计量科学研究院提供;65%浓硝酸(优级纯,德国Merk公司,批号为UN2031);Milli-Q超纯水系统(美国Millipore公司);生脉注射液(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字Z32021056,批号

分别为 17030908, 17031322, 17031701, 17031702, 规格为每支 20 mL)。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 仪器工作条件及测定方法

射频(RF)入射功率:1.55 kW;采样深度:5 mm;冷却气流量:14 L/min;辅助气流量:0.8 L/min;载气流量:0.9 L/min;数据采集重复次数:3次。采用在线内标法,用三通管将供试品溶液与混合内标溶液混合后进入 ICP-MS 仪。测定时 B, Cu, Ni, Cr, Mn, As, Al, Se 以 Ge 作为内标;Mo, Cd, Ba, Sn, Sb 以 In 作为内标;Pb 以 Bi 作为内标。分别对系列混合标准溶液、空白溶液及供试品溶液进行分析,采用标准曲线法定量。

2.2 溶液制备

标准贮备液:精密量取 B 单元素标准溶液(100 μg/mL) 1 mL,置 100 mL 容量瓶中,用 2% 硝酸溶液稀释至刻度,即得 B 元素标准贮备液(1 μg/mL)。精密量取 Cd 等多元素标准溶液 2 mL,精密量取 Mo, Sn, Sb 的单元素标准溶液(100 μg/mL)各 1 mL,置同一 100 mL 容量瓶中,用 2% 硝酸溶液稀释至刻度,即得多元素标准贮备液(1 μg/mL)。

系列混合标准溶液:分别精密量取 Cd 等多元素的标准贮备液(1 μg/mL)5 mL 置 50 mL 容量瓶中,用 2% 硝酸溶液稀释至刻度,得混合标准溶液(100 ng/mL)。精密量取混合标准溶液(100 ng/mL)适量,用 2% 硝酸溶液配制成含各元素标准溶液。

混合内标溶液:分别精密量取 Ge(1 000 μg/mL), In, Bi(100 μg/mL)的单元素标准溶液适量,用 2% 硝酸溶液稀释至刻度,配制成质量浓度为 50 ng/mL 的混合溶液。

样品预处理:精密量取生脉注射液 2 mL,置微波消解罐中,加硝酸 5 mL,密闭并消解。消解采用程序升温,20 ℃ 升温至 120 ℃,保持 5 min;再升温至 150 ℃,保持 5 min;再升温至 180 ℃,保持 20 min。消解完全后,冷却至低于 60 ℃,然后取出消解罐,放冷,将消解后的溶液定量转移至 50 mL 的聚丙烯材料的容量瓶中,再用少量水洗涤消解罐 5 次,合并至容量瓶中,用水稀释至刻度,即得供试品溶液。同法不加生脉注射液制得空白溶液。

2.3 方法学考察

线性关系考察:取系列混合标准溶液,按 2.1 项下条件进样测定,仪器的内标进样管在仪器分析过程中始终插入混合内标溶液中,依次将样品管插入各个浓度的混合标准溶液中进行测定,以各元素与内标测量值的比值(Y)为纵坐标、相应质量浓度(X, ng/mL)为横坐标,分别绘制测定不同剂型样品时的随行标准曲线。结果各单元素标准溶液线性关系良好,详见表 1。

精密度试验:取标准曲线第 4 点混合标准溶液(10 ng/mL),连续进样 6 次,分别以各元素测量值计算 RSD。结果的 RSD 均小于 3% (n=6),表明仪器精密度良好。

表 1 线性关系考察结果

元素	回归方程	r
B	$Y = 5\,177.632\,5X + 14\,935.001\,2$	0.999 6
Cd	$Y = 7\,919.165\,2X + 80.000\,7$	0.999 8
Cu	$Y = 19\,170.930\,2X + 7\,001.988\,5$	0.999 7
Ni	$Y = 8\,728.862\,1X + 730.023\,7$	0.999 8
Ba	$Y = 19\,601.231\,1X + 1\,526.099\,3$	0.999 3
Cr	$Y = 27\,387.166\,5X + 31\,409.641\,2$	0.999 0
Mn	$Y = 44\,877.388\,1X + 12\,121.945\,2$	0.999 0
As	$Y = 5\,688.982\,8X + 284.004\,5$	0.999 8
Al	$Y = 18\,344.401\,5X + 102\,404.681\,9$	0.999 3
Pb	$Y = 42\,157.954\,2X + 8\,751.169\,5$	0.999 3
Se	$Y = 522.900\,6X + 1\,178.060\,8$	0.999 8
Mo	$Y = 10\,763.202\,4X + 194.002\,6$	0.999 7
Sn	$Y = 20\,303.997\,7X + 3\,774.596\,8$	0.999 8
Sb	$Y = 23\,429.422\,9X + 156.001\,9$	0.999 3

稳定性试验:取供试品溶液,在 2 h 内等时间间隔连续测定 10 次,以各元素测量值计算 RSD。结果的 RSD < 5% (n=10),表明供试品溶液在 2 h 内稳定性良好。

加样回收试验:分别精密吸取已知含量的 6 份生脉注射液(批号为 17030908)2 mL,置微波消解罐,精密加入 B 元素标准贮备液(1 μg/mL)0.1 mL 及多元素标准贮备液(100, 200 ng/mL)0.5 mL,按样品预处理项下方法处理,定容至 50 mL,制得供试品溶液,测定含量并计算加样回收率。结果各元素在不同剂型中的回收率为 86.5% ~ 109.2%,详见表 2。

表 2 14 种元素的加样回收试验结果 (n=6)

元素	$\bar{X}(\%)$	RSD(%)	元素	$\bar{X}(\%)$	RSD(%)	元素	$\bar{X}(\%)$	RSD(%)
B	95.2	0.6	Cr	105.8	2.5	Se	109.2	4.1
Cd	94.6	3.2	Mn	100.4	3.3	Mo	86.9	3.5
Cu	102.5	1.8	As	95.7	1.8	Sn	87.0	1.1
Ni	86.5	2.2	Al	98.9	4.0	Sb	91.6	2.4
Ba	90.1	1.9	Pb	94.2	3.7			

重复性试验:因样品中部分元素含量低于检出限,故方法重复性用回收率及 RSD 表示。结果见表 2,表明该方法准确性和重复性均良好。

检出限和定量限确定:在本试验条件下,重复测定空白溶液 10 次,各元素信号响应的 3 倍标准偏差对应的元素浓度即为检出限;根据各元素信号响应的 10 倍标准偏差对应的元素浓度,考虑样品取样量和稀释倍数,计算定量限。结果见表 3。

2.4 样品含量测定

分别取生脉注射液适量,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下方法测定,由内标校正的标准曲线法计算含量。结果见表 4。可见,4 批生脉注射液中 Ni, B, Ba 的含量均较高,其余元素含量较低。

表3 14种元素检出限和定量限测定结果(ng/mL)

元素	检出限	方法定量限	元素	检出限	方法定量限	元素	检出限	方法定量限
B	0.40	1.40	Cr	0.10	0.40	Se	0.30	1.00
Cd	0.02	0.06	Mn	0.05	0.20	Mo	0.01	0.03
Cu	0.05	0.20	As	0.02	0.07	Sn	0.04	0.10
Ni	0.04	0.10	Al	0.40	1.40	Sb	0.01	0.02
Ba	0.02	0.06	Pb	0.04	0.10			

表4 样品含量测定结果(μg/mL)

元素	1批	2批	3批	4批	元素	1批	2批	3批	4批
B	0.196	0.196	0.391	0.281	As	0.018	0.006	0.014	0.019
Cd	-	-	-	-	Al	-	-	-	-
Cu	0.027	0.019	0.036	0.047	Pb	0.005	0.005	0.004	0.007
Ni	0.101	0.053	0.081	0.190	Se	-	-	-	-
Ba	0.047	0.084	0.123	0.065	Mo	-	-	-	-
Cr	-	-	-	-	Sn	0.033	0.023	0.040	0.062
Mn	0.050	0.081	0.037	0.057	Sb	0.004	0.004	0.004	0.005

注:1批、2批、3批、4批样品批号分别为17030908, 17031322, 17031701, 17031702。

3 讨论

生脉注射液为澄清液体,比较了2%硝酸直接稀释和微波消解2种方法,在加样回收试验中发现,前者溶液会析出大量沉淀,影响测定结果的准确度,故舍弃该方法;采用后者,样品经微波消解后溶液澄清。本研究中也进行了其他中药注射液的重金属及微量元素的测定,认为探索方法时应结合中药注射液自身特性,如一些中药注射液易溶于酸或水,可采用直接稀释的方法;对于基质复杂、遇酸会产生沉淀或在水中溶解度低的样品,则应选用适当的消解方法以去除基质的干扰。

目前,国内外对玻璃包装容器注射液中迁移元素的研究报道较少。在注射剂中,玻璃可与药液发生化学反应。常见反应有:某些药物对酸、碱、金属离子等敏感,如果玻璃中的金属离子迁移进入药液,可催化药物成分产生催化降解作用,导致溶液颜色加深,产生沉淀,出现可见异物,药物降解加快等现象;某些毒性较大的金属离子或阳离子团迁移进入药液也会产生潜在的安全性风险。国内大多数小针剂的注射剂均采用低硼硅玻璃管制注射剂瓶作为容器,其质量直接影响药品质量。酸可能易与低硼硅玻璃发生元素迁移,造成药品中B元素含量增加,有对药品的稳定性和安全性造成影响的可能,应加强对低硼硅玻璃注射瓶的质量管理。如玻璃中的成分含有其他杂质时,玻璃的侵蚀加速,形成较深的孔洞。随着玻璃侵蚀的加剧,在受到外界振动影响时,玻璃侵蚀形成的锯齿状薄片容易脱落。美国食品药品监督管理局(FDA)也发布过几次因药液和玻璃容器不相容造成的药品召回事件。因此,国内在此类药品生产和研发过程中应按相关指导原则,关注药与包装容器的相容性问

题,生产厂家变更玻璃容器的厂家或规格时,也要进行前期研究,保证上市产品不会产生金属离子超标的安全性问题。

本试验中采用ICP-MS法,建立了同时测定生脉注射液中14种元素的方法,操作简便快速,结果准确可靠,为中药制剂的质量评价提供了新的思路。通过对生脉注射液中Pb、Cd、As、Cu的限度分析,生脉注射剂中的这4种常见重金属及有害元素残留基本可控。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 2321.
- [2] 郑子栋. ICP-MS法测定氨茶碱注射液中的14种金属元素[J]. 中国药事, 2011, 25(10): 1024-1025.
- [3] 陈宇堃, 薛巧如, 梁蔚阳, 等. ICP-MS法测定维生素B₁注射液中的硼、铝、砷、钼、铅的含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(3): 536-540.
- [4] 姚春毅, 李彪, 贾海涛, 等. 电感耦合等离子体质谱法快速测定布洛芬注射液中15种元素的含量[J]. 中国药师, 2016, 19(5): 1000-1003.
- [5] 许宗颖, 刘兴兰, 廖沛柠, 等. 低硼硅玻璃安瓿包装盐酸戊乙奎醚注射液中硅迁移量的测定[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1693-1694.
- [6] 刘潇潇, 杨德忠, 李华, 等. ICP-MS法测定清开灵系列制剂中17种元素的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11): 2018-2023.
- [7] 甘盛, 施晓光, 韩婷, 等. 维生素B₂注射液中镉、砷和铅的电感耦合等离子体质谱法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(2): 298-300.
- [8] 李丽敏, 王柯, 季中. 电感耦合等离子体质谱法测定肾康注射液中重金属及有害元素[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(2): 277-281.
- [9] 潘云雪, 陈成飞, 金滕娜, 等. ICP-MS测定明胶空心胶囊中铅、铬、镉、砷、铜的含量[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(3): 339.
- [10] Eggins SM, Kinsley LPJ, Shelley JMG. Deposition and element fractionation processes during atmospheric pressure laser sampling for analysis by ICP-MS[J]. Appl Surf Sci, 1998, 127: 278-286.
- [11] Chmieleff J, Blanckenburg FV, Kossert K, et al. Determination of the 10 Be half-life by multicollector ICP-MS and liquid scintillation counting[J]. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research B, 2010, 268(2): 192-199.
- [12] Becker JS. State-of-the-art and progress in precise and accurate isotope ratio measurements by ICP-MS and LA-ICP-MS[J]. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2002, 17(9): 1172-1185.
- [13] Yuan CG, Shi JB, He B, et al. Speciation of heavy metals in marine sediments from the East China Sea by ICP-MS with sequential extraction[J]. Environment International, 2004, 30(6): 769-783.
- [14] 杨雁芳, 张友波, 杨秀伟. 基于微波消解的ICP-OES和ICP-MS法测定中药独活中的24种微量元素[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(11): 2004-2008.

(收稿日期: 2018-01-10; 修回日期: 2018-06-12)