

# 9个企业复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊壳中8种金属元素的含量分析

郭福田<sup>1\*</sup>, 庄波阳<sup>2#</sup>, 郭仙忠<sup>1</sup>, 王凌<sup>3</sup>(1.福建医科大学附属第一医院药学部,福州 350005;2.福建省药品检验所,福州 350001;3.福建医科大学省立临床学院/福建省立医院药学部,福州 350001)

中图分类号 R927.1;R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0121-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.39

**摘要** 目的:建立同时测定胶囊壳中8种金属元素(Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd、Pb)含量的方法,并分析9个企业复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊壳中的8种金属元素的含量。方法:采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。样品加硝酸10 ml在150 ℃预消解2 h,再经微波消解处理后,分析9个企业21批胶囊壳中8种金属元素的含量。结果:8种金属元素检测质量浓度线性范围均为1~200 ng/ml( $r=0.999\ 8\sim 1.000\ 0$ );平均回收率为94%~105%,RSD均 $\leq 4.0\%$ ( $n=6$ )。9个企业样品中8种金属元素均有检出,其中多数企业样品Cu、Cr和Pb含量较高但未超过标准要求,但有1个企业样品Cr含量严重超标。结论:建立的含量分析方法简单、快速、准确;建议各企业应对所用胶囊进行严格的质量控制。

**关键词** 电感耦合等离子体质谱法;复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊;胶囊壳;金属元素;含量测定

## Analysis of the Contents of 8 Metallic Elements in Compound Bendazol and Hydrochlorothiazide Capsule Shells from 9 Manufacturers

GUO Fu-tuan<sup>1</sup>, ZHUANG Bo-yang<sup>2</sup>, GUO Xian-zhong<sup>1</sup>, WANG Ling<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 2.Fujian Provincial Institute for Drug Control, Fuzhou 350001, China; 3.Dept. of Pharmacy, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of 8 metallic elements (Cu, Cr, Co, Ni, As, Ag, Cd and Pb) in capsule shell, and to analyze the contents of 8 metallic elements in Compound bendazol and hydrochlorothiazide capsule shells from 9 manufacturers. METHODS: The samples were pre-digested with nitric acid 10 ml at 150 ℃ for 2 hours. After processing the sample with microwave digestion system, the contents of 8 metallic elements in 21 batches of capsule shells from 9 manufacturers were analyzed by ICP-MS. RESULTS: The linear range of 8 metallic elements were 1-200 ng/ml ( $r=0.999\ 8\sim 1.000\ 0$ ) with average recoveries of 94%-105% ( $RSD\leq 4.0\%$ ,  $n=6$ ). 8 metallic elements were all detected in capsules from 9 manufacturers. The contents of Cu, Cr and Pb in samples from most manufacturers were higher than other elements but not exceeded the standard limit. The content of Cr in samples from a manufacturer seriously exceeded the standards. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid and accurate; it is suggested to control the quality of the capsules strictly.

**KEYWORDS** ICP-MS; Compound bendazol and hydrochlorothiazide capsule; Capsule shell; Metallic elements; Content determination

胶囊是口服固体制剂主要剂型之一,对于一些慢性病患者,如果胶囊中存在一些有害金属,长期服用容易在患者体内积蓄,甚至产生中毒现象。复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊是一种常见降压药,高血压患者需要长期服用,笔者选取9个生产企业共21批复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊的胶囊壳进行分析测定,以评价市场上该制剂中胶囊壳的有害金属残留情况。

近年来,虽然有关胶囊壳中有害金属测定的文献报道较多<sup>[1-8]</sup>,但是测定的有害金属种类较少,主要是检测胶囊中Cr的含量<sup>[1-6]</sup>,此外还有Pb、Cd、Hg、As、Cu和Ni<sup>[7-8]</sup>,目前尚未发现有测定Co和Ag的文献报道。另外,在已报道的方法中,或方法

处理烦琐冗长,比如样品消解后需要挥酸近干,消耗大量的分析时间<sup>[2,4,7]</sup>;或不能同时测定不同的金属元素含量,只能采用多种方法分别测定,如谢秀红等<sup>[7]</sup>采用原子吸收分光光度法和原子荧光光谱法分别测定Pb、Cd、Hg和As的含量。Cu、Cr、Co、Ni、As、Cd和Pb在体内蓄积至一定量时可引起呼吸系统、神经系统、免疫系统等人体器官功能障碍和损害,并抑制人体的正常生理作用<sup>[9-12]</sup>;Ag可产生银质沉着症,使身体色素产生变化,皮肤表面会显出灰蓝色。因此,笔者尝试采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法同时测定胶囊中8种金属元素(Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd和Pb)的含量。结果表明,本文建立的方法简单、快速、准确,可用于胶囊壳中多种金属元素的分析检测。

## 1 材料

\* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:guofutuan@163.com

# 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:药品质量。E-mail:zhuangboyang1@126.com

## 1.1 仪器

7700x 型 ICP-MS 仪(美国 Agilent 公司);微波消解仪(上海屹尧仪器分析有限公司);CPA224s 型电子天平(德国 Sartorius 公司);Milli-QA 超纯水器(美国 Millipore 公司)。

## 1.2 药品与试剂

混合元素标准液(批号: 5183-4688, 含 Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb 各 10 μg/ml)、混合内标溶液(批号: 5188-6525, 含 Li、Sc、Ge、Y、In、Tb、Bi 各 10 μg/ml) 均来源于美国 Agilent 公司;复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊(来自 9 个企业, 共 21 批, 规格: 8 号、9 号);硝酸为优级纯, 水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 ICP-MS 仪的工作条件

载气: 氩气(载气流量: 15 L/min, 辅助气流量: 1 L/min); 射频功率: 1.3 kW; 雾化气流量: 1 L/min; 采样深度: 6.8 mm; 蠕动泵进样速度: 0.1 r/min; 仪器运行模式: He 模式; 使用 robust-low 模式; 扫描方式: 全定量扫描。样品检测 3 次后取平均值。

### 2.2 微波消解仪的工作条件

微波消解条件见表 1。

表 1 微波消解条件

Tab 1 Conditions of microwave digestion

步骤	温度, °C	压力, psi	保持时间, min
1	120	435.0	3
2	160	580.0	2
3	180	652.5	20

### 2.3 溶液的制备

2.3.1 混合标准对照品溶液。精密量取混合元素标准液适量, 加 5% 硝酸依次稀释成每种金属元素质量浓度均为 200、100、50、20、5、2.5、1 ng/ml 的混合标准对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液和空白溶液。取复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊 20 粒, 倾出胶囊的内容物, 胶囊壳用棉棒或小刷擦净(不得损坏囊壳), 得到待用胶囊壳。取胶囊壳约 0.5 g, 精密称定, 置于四氟乙烯消解罐内, 加硝酸 10 ml, 在 150 °C 预消解 2 h, 盖上内盖, 旋紧外套, 置于适宜的微波消解炉内, 进行微波消解。消解完全后, 转移至 50 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。除不加入胶囊壳, 按上述供试品制备方法制备空白溶液。

2.3.3 内标溶液。取 Li、Sc、Ge、Y、In、Tb、Bi 各 10 μg/ml 混合内标溶液适量, 加 5% 硝酸稀释成 200 ng/ml 内标溶液, 在标准溶液和供试品溶液测定时, 采用在线引入内标溶液, 选择以 Li、Sc、Ge、Y、In、Tb、Bi (“点对点”的方式) 推算的虚拟内标来补偿仪器测量灵敏度漂移和样品的基质效应, Cu、Cr、Co 和 Ni 由 Li 和 Ge 推算的虚拟内标进行校正, As 由 Ge 和 Sc 推算的虚拟内标进行校正, Ag 和 Cd 由 Y 和 In 推算的虚拟内标进行校正, Pb 由 Tb 和 Bi 推算的虚拟内标进行校正。由于推算的虚拟内标跟待测元素性质更加接近, 因此能更好地起到内标校正作用。

### 2.4 线性关系考察

读取 Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb 质量浓度各为 1、2.5、5、20、50、100、200 ng/ml 时的计数值, 以金属元素计数值与内

标因子的比值(A)为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标绘制标准曲线, 得各线性方程。Cu:  $A=0.3358c+0.1583$  ( $r=1.0000$ ); Cr:  $A=0.2549c+0.0318$  ( $r=0.9998$ ); Co:  $A=0.4450c+0.0028$  ( $r=0.9999$ ); Ni:  $A=0.1203c+0.0152$  ( $r=0.9999$ ); As:  $A=0.0247c+0.0027$  ( $r=0.9999$ ); Ag:  $A=0.0717c+0.00082$  ( $r=1.0000$ ); Cd:  $A=0.0101c+0.000025$  ( $r=1.0000$ ); Pb:  $A=0.0800c+0.0098$  ( $r=1.0000$ )。

试验结果表明, Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb 检测质量浓度线性范围均为 1~200 ng/ml。

### 2.5 检测限试验

平行测定“2.3.2”项下的空白溶液 11 次, 记录噪声标准偏差, 以 3 倍和 10 倍的噪声标准偏差与线性的斜率的比值, 分别计算各金属元素的检测限和定量限。结果 Cu 为 0.011、0.037 mg/kg; Cr 为 0.010、0.033 mg/kg; Co 为 0.002、0.007 mg/kg; Ni 为 0.027、0.090 mg/kg; As 为 0.007、0.023 mg/kg; Ag 为 0.003、0.010 mg/kg; Cd 为 0.003、0.010 mg/kg; Pb 为 0.006、0.020 mg/kg。

### 2.6 精密性试验

取同一份 20 ng/ml 混合标准液连续测定 6 次, 计算 Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb 含量的 RSD 分别为 1.8%、2.1%、2.3%、1.9%、1.8%、1.7%、2.0%、2.2% ( $n=6$ ), 表明仪器精密性良好。

### 2.7 重复性试验

精密称取样品(湖南某 A 公司, 批号: 120301) 6 份, 按“2.3.2”项下的方法制备供试品溶液后, 测定样品含量。结果, Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb 的平均含量分别为 1.442、0.721、0.032、0.519、0.191、0.025、0.018、0.954 mg/kg, RSD 分别为 5.2%、3.7%、4.8%、4.7%、5.4%、4.0%、4.6%、5.3% ( $n=6$ ), 表明该方法的重复性良好。

### 2.8 专属性试验

取空白溶液测定, 结果空白溶液中 Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb 的含量分别为 0.010 5、0.010 3、0.001 1、0.024 7、0.006 4、0.002 7、0.001 4、0.005 5 mg/kg, 均低于检测限, 表明空白溶液对样品测定未产生干扰, 该方法专属性良好。

### 2.9 回收率试验

精密称取已知含量胶囊(湖南某 A 公司, 批号: 120301) 样品 6 份, 每份 0.5 g, 置于消解罐中, 参考 2010 年版《中国药典》规定的胶囊中 Cr 含量的限度(百万分之二), 分别精密加入 1 μg/ml 混合标准液(Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb) 各 1 ml, 按供试品处理方法制得相应的供试品溶液, 测定含量, 计算回收率。结果, Cu、Cr、Co、Ni、As、Ag、Cd 和 Pb 平均回收率分别为 95.9%、95.2%、97.6%、95.7%、104.7%、96.6%、97.6%、94.2%, RSD 分别为 3.4%、1.4%、1.1%、1.6%、2.7%、1.2%、1.3%、3.6% ( $n=6$ ), 平均回收率均在 94%~105% 范围内, RSD 均 ≤ 4.0%。

### 2.10 9 个企业 21 批样品的含量测定

精密称取样品约 0.5 g, 按照“2.3.2”项下方法处理, 测定供试品溶液中 8 种金属元素的含量。分别对 9 个企业共 21 批样品进行测定, 结果见表 2。

表2 21批样品含量测定结果(mg/kg, n=3)

Tab 2 Content determination of 21 batches of samples (mg/kg, n=3)

生产企业	批号	Cu	Cr	Co	Ni	As	Ag	Cd	Pb
福建某公司	20120102	6.367	1.813	0.054	0.384	0.084	0.085	0.018	0.781
	20120209	0.462	1.051	0.023	0.269	0.080	0.016	0.010	1.083
	20120406	0.632	0.511	0.047	0.074	0.103	0.050	0.011	0.694
福州某公司	20120306	2.681	0.591	0.018	0.217	0.241	0.123	0.008	0.538
	20120320	10.069	0.505	0.020	0.261	0.321	0.105	0.013	1.116
	20120510	0.738	0.591	0.024	0.332	0.101	0.176	0.010	0.468
湖南某A公司	120601	0.680	0.519	0.016	0.216	0.259	0.019	0.019	0.666
	120301	1.442	0.721	0.032	0.519	0.191	0.025	0.018	0.954
	120406	0.794	0.424	0.016	0.290	0.228	0.014	0.016	0.564
陕西某公司	110824	1.764	63.082	0.053	0.358	0.205	0.033	0.024	0.988
	110827	2.222	64.251	0.037	0.390	0.080	0.016	0.024	0.639
湖南某B公司	120303	1.992	0.544	0.062	0.679	0.321	0.171	0.027	1.751
	120203	0.401	0.403	0.016	0.301	0.116	0.034	0.025	1.392
西安某公司	111006	1.211	0.583	0.060	0.253	0.030	0.087	0.022	1.050
	120201	1.206	0.792	0.025	0.326	0.128	0.057	0.028	0.797
长沙某公司	120206	0.997	0.331	0.037	0.095	0.118	未检出	0.014	0.922
	120609	0.715	0.343	0.013	0.254	0.064	0.014	0.013	0.707
山西某A公司	120301	0.664	0.692	0.044	0.041	0.037	0.138	0.006	0.801
	120401	0.917	0.756	0.041	0.672	0.000	0.275	0.009	0.554
山西某B厂	111101	6.077	1.102	0.029	0.486	0.344	0.175	0.057	2.049
	110601	6.758	1.324	0.049	0.301	0.067	0.120	0.019	0.326

### 3 讨论

(1)本试验中复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊是福建省药品检验所承担国家基本药物抽样性评价试验的品种。该品种共有17个批准文号,但市场上只有9个生产企业的产品,且各企业的胶囊壳基本都是8号或9号规格,颜色也各不相同。从检验结果看,各企业胶囊壳中的有害金属含量并不具有相似性,推断9个企业的胶囊壳应该是不同的胶囊厂提供的。

(2)在样品的前处理过程中,参照2010年版《中国药典》的方法<sup>[13]</sup>,采用湿法微波消解可快速完全消解样品。试验中,直接消解样品时,容易发生爆管的现象,为了减少爆管的可能,2010年版《中国药典》采用放置过夜以进行充分预消解的方法,但是该方法处理时间太长。因此,本文采用在150℃预消解2h的方法,同样可明显较少爆管的发生,同时也使处理时间明显缩短。

(3)本文选择复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊的胶囊壳进行重金属的含量测定,考察该制剂在“毒胶囊”事件后,市场上是否还存在违规使用“毒胶囊”生产该制剂的现象。结果,9个企业中,只有某企业的胶囊壳中Cr含量严重超标,但也应引起高度重视,以确保患者的用药安全。

(4)通过笔者对9个企业的复方地巴唑氢氯噻嗪胶囊中胶囊壳的有害金属含量进行分析,结果表明,Cu含量较高,在0~

10 mg/kg之间,但未超过2010年版《中国药典》百万分之四十分之四的要求;Cr和Pb含量偏高,在1 mg/kg左右;其他有害金属元素的含量均小于1 mg/kg。鉴于胶囊壳中Cu和Pb含量偏高,建议标准中增加对胶囊中Cu和Pb含量的控制。陕西某企业的胶囊中除了Cr含量严重超标外,其余7种有害金属元素均未发现明显超标,表明“毒胶囊”中Cr与其他重金属含量并不具有相关性。

综上,建议各企业应对所用胶囊进行严格的质量控制。

### 参考文献

- [1] 金鹏飞,郑子辉,李铮,等.电感耦合等离子体质谱快速测定药用胶囊壳中的铬[J].中国药学杂志,2013,48(4):286.
- [2] 蒋红进,孙桂荣.石墨炉原子吸收光谱法直接测定胶囊中铬[J].中国卫生检验杂志,2012,22(12):2820.
- [3] 肖俊辉,周玉生.紫外-可见分光光度法测定药用胶囊中的铬含量[J].中国药房,2013,24(13):1213.
- [4] 段锋,梁国斌,张梅卿,等.微波消解-AAS法测定明胶空心胶囊中痕量铬[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(5):73.
- [5] 潘建锋,庄波阳.ICP-MS法测定明胶空心胶囊中铬的含量[J].海峡药学,2012,24(11):60.
- [6] 董喆,冯克然,张露勇,等.微波消解-石墨炉原子吸收法测定软胶囊壳中重金属铬的方法学研究[J].中国药学杂志,2012,47(9):717.
- [7] 谢秀红,李勇勤,麦剑平,等.药用明胶硬胶囊壳中重金属含量的研究[J].今日药学,2010,20(1):28.
- [8] 邱知红.微波溶样 ICP-OES 测定明胶制空心胶囊中的无机元素[J].中国药事,2011,25(3):248.
- [9] 赵灵琴,徐惠英,颜崇淮,等.铅汞等重金属元素与神经系统畸形发生的关系研究[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(5):94.
- [10] 刘茂生.有害元素镉与人体健康[J].微量元素与健康研究,2005,22(4):66.
- [11] 韩磊,张恒东.铅、镉的毒性及其危害[J].职业卫生与病伤,2009,24(3):173.
- [12] 李羨筠.砷的毒性及排砷研究进展[J].职业与健康,2012,28(6):742.
- [13] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1205.

(收稿日期:2014-03-10 修回日期:2014-05-19)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅