

微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定健骨注射液中微量元素的含量

严 贇*, 王 娟, 罗 轶*(广西壮族自治区食品药品检验所, 南宁 530021)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5153-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.36

摘要 目的:建立测定健骨注射液中锂(Li)、铍(Be)、镁(Mg)、铝(Al)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、铁(Fe)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、锌(Zn)、砷(As)、硒(Se)、铷(Rb)、锶(Sr)、银(Ag)、镉(Cd)、铯(Cs)、钡(Ba)、汞(Hg)、铅(Pb)、铀(U)23种微量元素含量的方法。方法:采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法。射频功率为1 550 W,采样深度为8 mm,冷却温度为2 ℃,碰撞气为氦气,载气(氩气)流量为1.03 L/min,积分时间为0.5 s,等离子气流量为15 L/min,分子涡轮泵转速为200 L/s,四级杆真空度为 1.75×10^{-3} Pa,采样锥孔径为1.0 mm,截取锥孔径为0.4 mm,数据采集重复次数为3次。结果:Li、Be、Mg、Al、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、As、Se、Rb、Sr、Ag、Cd、Cs、Ba、Pb、U检测质量浓度线性范围均为0~100 ng/ml, Hg为0~2.0 ng/ml (r 均 $\geq 0.999 6$);检测限为0.005~1.652 $\mu\text{g/L}$;精密度、重复性试验的RSD $< 7\%$;所用仪器测定的准确度良好;加样回收率分别为90.03%~96.11%、88.25%~96.76%、83.54%~92.01%、85.02%~99.18%、91.87%~94.62%、90.31%~92.28%、89.82%~96.99%、83.45%~89.56%、88.55%~92.39%、92.68%~95.18%、89.04%~93.81%、94.76%~103.11%、96.76%~101.39%、98.36%~105.27%、106.97%~119.89%、97.36%~103.46%、89.11%~90.73%、92.37%~95.62%、95.78%~98.22%、91.59%~97.18%、93.93%~97.12%、96.86%~99.22%、106.14%~110.07%, RSD=0.48%~4.24%, $n=6$ 。结论:该方法简便、准确,适用于健骨注射液中23种微量元素的同时测定。

关键词 健骨注射液;微波消解-电感耦合等离子体质谱法;微量元素

Contents Determination of Trace Elements in Jiangu Injection by Microwave Digestion-Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

YAN Yun, WANG Juan, LUO Yi (Institute of Food and Drug Control, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nan-ning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the contents determination of Li, Be, Mg, Al, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Rb, Sr, Ag, Cd, Cs, Ba, Hg, Pb and U in Jiangu injection. METHODS: Microwave digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry (MD-ICPMS) was adopted. RF power was 1 550 W, sampling depth was 8 mm, coolant temperature was 2 ℃, collision gas was He gas, the flow rate of the carrier gas (argon gas) was 1.03 L/min, integration time was 0.5 s, plasma gas flow rate was 15 L/min, molecular turbo pump speed was 200 L/s, quadrupole degree of 1.75×10^{-3} Pa, sampling cone aperture was 1.0 mm, interception cone aperture was 0.4 mm, and the data collection was repeated 3 times. RESULTS: The linear ranges of Li, Be, Mg, Al, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Rb, Sr, Ag, Cd, Cs, Ba, Pb and U were all in 0-100 ng/ml ($r \geq 0.999 6$), Hg was 0-2.0 ng/ml ($r \geq 0.999 6$); the limit of detection was 0.005-1.652 $\mu\text{g/L}$; RSDs of precision and reproducibility tests were lower than 7%; the accuracy determined by the instrument in the test was good; recoveries were 90.03%-96.11%, 88.25%-96.76%, 83.54%-92.01%, 85.02%-99.18%, 91.87%-94.62%, 90.31%-92.28%, 89.82%-96.99%, 83.45%-89.56%, 88.55%-92.39%, 92.68%-95.18%, 89.04%-93.81%, 94.76%-103.11%, 96.76%-101.39%, 98.36%-105.27%, 106.97%-119.89%, 97.36%-103.46%, 89.11%-90.73%, 92.37%-95.62%, 95.78%-98.22%, 91.59%-97.18%, 93.93%-97.12%, 96.86%-99.22% and 106.14%-110.07%, RSD=0.48%~4.24%, $n=6$. CONCLUSIONS: The method is simple, accurate, and suitable for the simultaneous determination of 23 trace elements in Jiangu injection.

KEYWORDS Jiangu injection; Microwave digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry; Trace element

健骨注射液由战骨(茎)单味药材组成,具有活血散瘀、强筋健骨、驱风止痛^[1]的功效,临床常用于治疗颈椎病、肩周炎、骨性关节炎、肩峰下撞击等^[2-3]。微量元素作为药物药性物质

* 主管药师。研究方向:药物分析。电话:0771-5828708。E-mail: Yanyun1144@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药物分析。电话:0771-5828498。E-mail: luoyi20010211@163.com

基础的重要组成部分,与药物的药性、药效乃至毒副作用密切相关,因此微量元素的准确测定对于用药有效性、安全性以及有害元素的限量标准制定都有着十分重要的意义。而健骨注射液现行质量标准中并无微量元素的测定方法。因此,笔者参考相关文献^[4-5],采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)建立了测定健骨注射液中23种微量元素含量的方法,以期为该制剂的质量控制提供参考。

1 材料

1.1 仪器

7700X型电感耦合等离子体质谱仪(美国Agilent公司); Mars6型微波消解仪(美国CEM公司); Milli-Q Advantage A10型超纯水机(美国Millipore公司)。

1.2 药品与试剂

健骨注射液(广西南宁百会药业集团有限公司,批号:1304001、1304002、1304003,规格:2 ml/支); 国家标准物质柑橘叶(中国地质科学院地球物理地球化学勘查研究所,批号:BW10020); 锂(Li)、铍(Be)、镁(Mg)、铝(Al)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、铁(Fe)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、锌(Zn)、砷(As)、硒(Se)、铷(Rb)、锶(Sr)、银(Ag)、镉(Cd)、铯(Cs)、钡(Ba)、铅(Pb)、铀(U)多元素混合标准溶液(美国Agilent公司,批号:13-05YPY2,质量浓度均为10 μg/ml); 汞(Hg)标准溶液(中国计量科学研究院,批号:14087,质量浓度:1 000 μg/ml); 锗(Ge)、铟(In)、铋(Bi)、钪(Sc)混合内标标准溶液(美国Agilent公司,批号:1-46MKBY2,质量浓度:10 μg/ml); 硝酸为分析级,水为高纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

ICP-MS条件——射频功率:1 550 W; 采样深度:8 mm; 冷却温度:2 ℃; 碰撞气:氦气; 载气(氩气)流量:1.03 L/min; 积分时间:0.5 s; 等离子气流量:15 L/min; 分子涡轮泵转速:200 L/s; 四级杆真空度:1.75×10⁻³ Pa; 采样锥孔径:1.0 mm; 截取锥孔径:0.4 mm; 数据采集重复次数:3次。微波消解程序:消解功率为1 600 W,以7 ℃/min升温至120 ℃,保持5 min,再以5 ℃/min升温至160 ℃,保持3 min,最后以3 ℃/min升温至180 ℃,保持20 min。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合内标溶液 精密量取Ge、In、Bi、Sc混合内标标准溶液适量,用2%硝酸稀释制成质量浓度为500 ng/ml的混合内标溶液。

2.2.2 混合外标溶液和Hg外标溶液 精密量取多元素混合标准溶液适量,加2%硝酸制成质量浓度分别为0、1、5、10、20、50、100 ng/ml的系列混合外标溶液。精密量取Hg标准溶液适量,加2%硝酸制成质量浓度分别为0、0.2、0.5、1.0、1.5、2.0 ng/ml的系列Hg外标溶液。

2.2.3 供试品溶液 取样品2 ml,置于聚四氟乙烯消解罐中,加硝酸6 ml,盖好内盖,旋紧外套,置于微波消解仪中,按“2.1”项下微波消解程序进行消解,放冷,置于120 ℃电热板上加热至红棕色蒸气挥尽,并继续浓缩至约2 ml,放冷,转移至50 ml塑料量瓶中,用水定容,摇匀,即得。

2.2.4 空白对照溶液 按“2.2.3”项下方法从“加硝酸6 ml”起操作,平行制备空白对照溶液。

2.3 线性关系考察

取“2.2.1”项下混合内标溶液适量,并取“2.2.2”项下系列混合外标溶液和Hg外标溶液适量,按“2.1”项下试验条件进样测定,分别记录响应值As₁、As₂和As₃。以As₂(As₃)与As₁的比值(y)为纵坐标、待测元素质量浓度(x, ng/ml)为横坐标进行线性回归,回归方程与线性范围见表1。

表1 回归方程、线性范围与检测限

Tab 1 Regression equation, linear range and detection limit

待测元素	回归方程	r	线性范围,ng/ml	检测限, μg/L
Li	$y=0.001 0x+1.946 8 \times 10^{-5}$	0.999 9	0~100	0.201
Be	$y=0.001 7x+3.859 0 \times 10^{-5}$	0.999 9	0~100	0.101
Mg	$y=0.006 4x+0.008 7$	0.999 9	0~100	0.349
Al	$y=0.001 5x+0.007 3$	0.999 8	0~100	1.652
V	$y=0.100 9x+1.933 7 \times 10^{-4}$	0.999 8	0~100	0.013
Cr	$y=0.138 6x+0.013 1$	0.999 7	0~100	0.024
Mn	$y=0.045 4x+0.004 3$	0.999 8	0~100	0.039
Fe	$y=0.099 5x+0.179 8$	0.999 8	0~100	0.202
Co	$y=0.282 6x+0.002 4$	0.999 6	0~100	0.013
Ni	$y=0.087 0x+0.020 8$	0.999 9	0~100	0.092
Cu	$y=0.252 0x+0.035 9$	0.999 9	0~100	0.031
Zn	$y=0.026 7x+0.021 8$	0.999 9	0~100	0.155
As	$y=0.017 5x+3.201 7 \times 10^{-4}$	0.999 9	0~100	0.045
Se	$y=6.008 8 \times 10^{-4}x+4.005 3 \times 10^{-5}$	0.999 9	0~100	0.288
Rb	$y=0.037 4x+2.803 8 \times 10^{-4}$	0.999 9	0~100	0.028
Sr	$y=0.047 5x+0.001 9$	0.999 9	0~100	0.031
Ag	$y=0.041 3x+3.939 5 \times 10^{-4}$	0.999 8	0~100	0.071
Cd	$y=0.005 1x$	0.999 9	0~100	0.016
Cs	$y=0.014 7x+1.513 4 \times 10^{-4}$	0.999 9	0~100	0.016
Ba	$y=0.003 3x+0.002 9$	0.999 9	0~100	0.131
Pb	$y=0.017 2x+9.238 0 \times 10^{-4}$	0.999 9	0~100	0.018
U	$y=0.034 6x+5.047 0 \times 10^{-4}$	0.999 9	0~100	0.011
Hg	$y=0.004 6x+2.650 4 \times 10^{-5}$	0.999 9	0~2.0	0.005

2.4 检测限考察

取“2.2.4”项下空白对照溶液适量,按“2.1”项下试验条件重复进样测定11次,计算仪器响应值的标准偏差,3倍标准偏差对应的各待测元素质量浓度即为检测限,详见表1。

2.5 精密度试验

取多元素混合标准溶液、Hg标准溶液和“2.2.2”项下系列混合外标溶液、Hg外标溶液各适量,分别按“2.1”项下试验条件进样测定,记录响应值。结果,各元素各质量浓度响应值的RSD均在0.24%~6.89%(n=6)范围内,表明本方法精密度良好^[6]。

2.6 准确度试验

取国家标准物质柑橘叶适量,按“2.2.3”项下方法制备柑橘叶供试品溶液,再按“2.1”项下试验条件进样测定,记录响应值。结果,各元素的测定结果均在标准值范围内,表明本试验所用仪器测定的准确度良好。

2.7 重复性和加样回收率试验

取已知含量的样品(批号:1304001)2 ml,分别精密加入加多元素混合标准溶液0.5 ml、Hg标准溶液0.5 ml,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下试验条件进样测定,记录响应值并计算加样回收率,结果见表2。因样品中部分元素

含量低于检测限,故方法重复性以加样回收率的RSD表示。由表2可知,本方法重复性良好。

表2 重复性和加样回收率试验结果($n=6, \%$)

Tab 2 Repatability and results of recovery test($n=6, \%$)

待测元素	加样回收率范围	平均加样回收率	RSD
Li	90.03~96.11	93.15	2.40
Be	88.25~96.76	92.69	2.94
Mg	83.54~92.01	88.07	3.46
Al	85.02~99.18	93.44	3.87
V	91.87~94.62	93.00	0.72
Cr	90.31~92.28	91.35	0.89
Mn	89.82~96.99	93.66	2.15
Fe	83.45~89.56	87.02	2.66
Co	88.55~92.39	89.98	1.15
Ni	92.68~95.18	94.05	0.71
Cu	89.04~93.81	91.47	1.55
Zn	94.76~103.11	99.18	3.47
As	96.76~101.39	99.59	1.68
Se	98.36~105.27	101.70	2.08
Rb	106.97~119.89	112.95	4.24
Sr	97.36~103.46	101.06	1.53
Ag	89.11~90.73	89.94	0.48
Cd	92.37~95.62	93.44	1.02
Cs	95.78~98.22	97.19	0.95
Ba	91.59~97.18	94.50	1.94
Pb	93.93~97.12	95.77	0.82
U	96.86~99.22	98.50	0.80
Hg	106.14~110.07	107.93	1.24

2.8 样品微量元素测定

取3批样品各2 ml,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下试验条件进样测定,记录响应值并计算样品含量,结果见表3。由表3可知,各待测元素的测定结果均符合2015年版《中国药典》(四部)的相关规定^[6]。

3 讨论

2015年版《中国药典》(四部)规定中药注射液按各品种最大日剂量计算,含Pb、Cd、As、Hg、Cu分别不得超过12、3、6、2、150 μg 。按照健骨注射液用法用量及规格折算,其每天最大使用量为4 ml。本研究各待测元素按测得的含量计算,均符合《中国药典》规定。目前,世界主要国家和组织对进口药材中重金属残留量都有严格规定。《欧洲药典》以及《日本药典》均对中药材或植物药中重金属元素作出限量规定,香港地区则针对中成药注册提出安全性要求,规定了重金属元素的残留量限度。但目前我国药典仅对部分中药材和中药注射液有重金属残留量规定,鉴于在我国中药材和中药注射液使用量很大,为了提高药物安全性,完善有害元素的限量和限度规定是很有必要的。本研究探索了以微波消解ICP-MS法测定健骨注射液中23种微量元素含量的方法,并使用标准物质和加样

表3 样品含量测定结果($n=2, \text{ng/ml}$)

Tab 3 Results of trace elements determination of samples ($n=2, \text{ng/ml}$)

待测元素	1304001	1304002	1304003
Li	12.8	9.7	0.6
Be	2.7	-	-
Mg	1 948.0	2 643.5	1 133.3
Al	1 695.3	1 673.7	1 011.8
V	1.9	2.4	1.1
Cr	5.4	17.9	8.1
Mn	17.3	27.1	39.8
Fe	248.2	443.0	672.2
Co	1.3	2.9	5.6
Ni	11.8	20.0	18.1
Cu	24.3	23.7	20.1
Zn	123.5	230.5	283.2
As	4.7	5.9	8.8
Se	-	-	-
Rb	1 085.0	1 378.5	2 085.3
Sr	32.1	31.6	14.2
Ag	-	-	-
Cd	0.6	0.8	0.8
Cs	9.3	10.6	11.6
Ba	838.0	691.9	335.8
Pb	32.2	23.6	25.9
U	-	-	-
Hg	0.8	0.7	0.5

注:“-”表示未检出

Note:“-” means not detected

回收对方法进行了验证。结果表明,本方法简便、准确,适用于健骨注射液中23种微量元素的同时测定。

参考文献

- [1] 卫生部药典委员会. 卫生部药品标准: 中药成方制剂: 第十四册[S]. 1998: 108.
- [2] 王红梅, 陈俊亭, 戚思华. 健骨注射液颈椎旁神经阻滞联合牵引治疗神经根型颈椎病的临床观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(4): 382.
- [3] 李新洲, 梁连锦. 小针刀疗法配合健骨注射液治疗肩周炎的效果分析[J]. 右江民族医学院学报, 2013, 35(5): 75.
- [4] 黄训瑞. ICP-MS法测定生脉注射液中5种重金属元素的含量[J]. 中国药房, 2014, 25(17): 1 619.
- [5] 高广慧, 赵飞, 王凤娇, 等. ICP-MS标准加入法考察复方氨基酸注射液中铝元素残留量[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(12): 2 207.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 4, 376.

(收稿日期: 2015-12-30 修回日期: 2016-03-14)

(编辑: 刘柳)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅