

# ICP-MS法测定生脉注射液中5种重金属元素的含量

黄训瑞\*(宁德市药品检验所,福建宁德 352100)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)17-1619-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.17.27

**摘要** 目的:建立测定生脉注射液中重金属元素铜、砷、镉、汞、铅含量的方法。方法:采用电感耦合等离子体质谱法。射频入射功率为1 550 W,萃取电压为-143 V,采样深度为62 mm,载气为高纯氩气,流速为1.1 L/min。经微波消解后的生脉注射液,以钪、锗、铟、铋为内标,以茶叶作为质控标准物质,测定样品中铜、砷、镉、汞、铅的含量。结果:各元素在各自的检测质量浓度范围内线性关系良好( $r$ 均不低于0.999 8),回收率均大于90%,RSD均不大于2.8%( $n=3$ ),铜、砷、镉、汞、铅检测限分别为0.10、0.06、0.03、0.008、0.02 ng/ml。各批样品中重金属含量均在合格范围内。结论:本方法操作简便、准确可靠、专属性强,可用于生脉注射液中重金属元素的含量测定。

**关键词** 电感耦合等离子体质谱法;生脉注射液;重金属;含量测定

## Content Determination of 5 Heavy Metals in Shengmai Injections by ICP-MS

HUANG Xun-rui(Ningde Institute for Drug Control, Fujian Ningde 352100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the content determination of heavy metals in Shengmai injection as Cu, As, Cd, Hg and Pb. METHODS: ICP-MS was adopted with incident power of 1 550 W, extraction voltage of -143 V, sampling depth of 62 nm; high purity argon was used as carrier at the flow rate of 1.1 L/min. After Shengmai injection digested by microwave, the contents of Cu, As, Cd, Hg and Pb were determined by using scandium, germanium, indium and bismuth as internal standard, tea leaf as standard substance of quality control. RESULTS: The calibration curve of heavy metals was in linear relationship ( $r \geq 0.999 8$ ) with recovery > 90% ( $RSD \leq 2.8\%$ ,  $n=3$ ). The detection limits of Cu, As, Cd, Hg and Pb were 0.10, 0.06, 0.03, 0.008 and 0.02 ng/ml, respectively. The contents of heavy metals were all in an acceptable range. CONCLUSIONS: The method is simple, accurate, reliable and specific, and it can be used for the content determination of heavy metal in Shengmai injection.

**KEYWORDS** ICP-MS; Shengmai injection; Heavy metal; Content determination

生脉注射液主要由人参、麦冬、五味子等组方而成,主要功效有益气养阴、复脉固脱,用于气阴两亏、脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝及心肌梗塞、心源性休克、感染性休克等具有上述证候者的治疗<sup>[1]</sup>。由于生脉注射液具有广泛的生理活性,且副作用较小,目前临床普遍应用于心血管疾病的治疗中,但近年来有关生脉注射液不良反应的报道日益增加,而重金属残留为中药制剂毒性发生的中药来源<sup>[2]</sup>。目前,世界主要国家和组织对中药材重金属残留,特别是铅(Pb)、砷(As)、铜(Cu)、镉(Cd)、汞(Hg)等5种元素的残留量提出了控制要求,如将于2014年5月1日实行的《美国药典》新通则<232>-<233>中,对重金残留量由之前的控制总量变成了控制单一元素的量,并重点推荐了两种基于现代分析仪器的检测方法电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS法)和电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-OES法)<sup>[3-5]</sup>。因此,笔者采用ICP-MS法<sup>[6]</sup>同时测定生脉注射液中Pb、As、Cu、Cd、Hg的含量。结果表明,建立的方法操作简便,结果准确、可靠,专属性强,可以很好地控制该制剂的重金属残留,满足新通则要求。

## 1 材料

### 1.1 仪器

7700x-ICP-MS仪(美国Agilent公司);MARS XPRESS微波消解仪(美国CEM公司)。

\*副主任药师。研究方向:药品检验。电话:0593-2805196。E-mail:hxr196@sina.com

## 1.2 药品与试剂

单元素标准溶液Cu(编号:GSB04-1725-2004 12557-1,质量浓度:1 mg/ml)、As(编号:GSB04-1714-2004 12909-4,质量浓度:1 mg/ml)、Cd(编号:GSB04-1721-2004 12545-2,质量浓度:1 mg/ml)、Hg(编号:GSB04-1729-2004 12943-1,质量浓度:0.1 mg/L)和Pb(编号:GSB04-1742-2004 12946-1,质量浓度:1 mg/ml)均购于国家有色金属及电子材料分析测试中心;内标元素标准溶液钪(Sc)、锗(Ge)(质量浓度均为1 000  $\mu\text{g/ml}$ )、铟(In)、铋(Bi)(质量浓度均为100  $\mu\text{g/ml}$ )系由本所实验室配制;标准物质茶叶(地球物理地球化学勘察研究所,批号:GBW10016);生脉注射液(吉林省集安益盛药业股份有限公司,批号:13041121、12102723、11091322、12081922、12122621,规格:每支10 ml);硝酸(美国Merk公司,超纯级)。

## 2 方法与结果

### 2.1 ICP-MS仪器工作条件<sup>[7-9]</sup>

射频(RF)入射功率:1 550 W;萃取电压:-143 V;采样深度:62 mm;载气:高纯氩气,载气流速:1.1 L/min。

### 2.2 微波消解条件

依序进行:控制温度130  $^{\circ}\text{C}$ ,消解5 min;控制温度160  $^{\circ}\text{C}$ ,消解5 min;控制温度180  $^{\circ}\text{C}$ ,消解20 min。

### 2.3 溶液的配制

2.3.1 标准溶液。精密量取各单元素标准溶液As、Pb、Cu和Cd适量,用1%硝酸配制成含As、Pb、Cu、Cd均分别为0.5、1.0、

5.0、10.0、25.0、50.0 ng/ml的混合标准溶液;精密量取单元素标准溶液 Hg 适量,用1%硝酸配制成含 Hg 分别0.05、0.1、0.4、1.0、2.0、5.0 ng/ml的 Hg 标准溶液。

2.3.2 内标溶液。精密量取各内标元素标准溶液 Ge、Sc、In 和 Bi 适量,用1%硝酸配制成含 Ge、Sc、In、Bi 均为40.0 ng/ml的混合内标溶液(Sc为Cu的内标,Ge为As的内标,In为Cd的内标, Bi 为Pb和Hg的内标),采用在线内标法用蠕动泵与样品混合后进入ICP-MS仪。

## 2.4 样品处理

精密量取生脉注射液1 ml,加入1%硝酸8 ml,拧紧罐盖,并将消解罐放入消解仪的转盘上,连接好压力-温度传感器,按设定的“2.2”项下微波消解条件进行消解反应,待消解完成后,将消解后的溶液定量转移至50 ml聚四氟乙烯材料的量瓶中,少量水洗涤消解罐5次,合并至量瓶中,用水稀释至刻度,混匀,即为待测样品溶液。同时制备空白试剂和标准参考物质溶液(标准物质茶叶:精密称样0.5 g,同法消解,转移至50 ml的量瓶中,加水至刻度,摇匀)。采用双蠕动泵管进样系统分别引入空白试剂、标准参考物质溶液、待测样品溶液与内标溶液,然后按ICP-MS仪测定工作条件进行测定。

## 2.5 线性关系考察

取“2.3”项下混合标准溶液和Hg标准溶液,按“2.1”项条件进样测定各质量浓度溶液,以单元素标准溶液的质量浓度(x)为横坐标,以各单元素与内标元素的离子峰之比(y)为纵坐标,绘制标准曲线。线性方程及线性范围结果见表1。

表1 线性关系考察结果

Tab 1 Results of linear relation test

元素	线性方程	r	线性范围,ng/ml
Cu	$x=0.6471y+0.0483$	0.9999	0.5~50
As	$x=0.0706y+0.00083$	1.0000	0.5~50
Cd	$x=0.0223y+0.00011$	1.0000	0.5~50
Hg	$x=0.0396y+0.00026$	0.9998	0.05~5.0
Pb	$x=0.1744y+0.0195$	1.0000	0.5~50

## 2.6 重复性试验

精密量取批号为11091322的样品1 ml,按“2.4”项下方法操作,平行试验8份,结果Cu、As、Cd、Hg、Pb 5种元素平均含量分别为1.2、93.87、0.381、0.033 2、4.27 ng/ml, RSD分别为2.0%、2.1%、1.3%、2.1%、2.8% (2.0%~2.8%, n=8),表明方法重复性良好。

## 2.7 检测限及标准物质的稳定性试验

在试验条件下,用1%硝酸为空白试剂连续测定9次,计算标准偏差,按标准偏差的3倍计算,并结合取样量求得各个分析元素的检测限;对标准物质茶叶进行了测定,结果实测值与参考值基本吻合,表明该方法稳定性良好,详见表2。

表2 检测限及标准物质的测定结果(n=9)

Tab 2 Results the detection limit and the determination of standard substance(n=9)

元素	检测限,ng/ml	茶叶(参考值),mg/kg	茶叶(实测值),mg/kg
Cu	0.10	18.6±0.7	18.1
As	0.06	0.09±0.01	0.086
Cd	0.03	0.062±0.004	0.062
Hg	0.008	0.0038±0.0008	0.0035
Pb	0.02	1.5±0.2	1.48

## 2.8 回收率试验

精密量取已知含量的样品1 ml,加入Cu、As、Cd、Hg和Pb

标准溶液各1 ng,按照“2.4”项下方法进行处理,定容至50 ml,测定含量并计算回收率。结果各元素回收率为94.1%~100.8%,均>90%;RSD为1.9%~2.8%(n=3),均≤2.8%,表明本法准确度良好,详见表3。

表3 回收率试验结果(n=3)

Tab 3 Results of recovery tests(n=3)

元素	原有量,ng	加入量,ng	测得量,ng	回收率,%	RSD,%
Cu	0.8	1	1.722	95.7	2.2
As	84.84	1	85.52	100.8	2.6
Cd	0.364	1	1.346	98.7	2.3
Hg	0.0213	1	1.0205	99.9	2.8
Pb	2.87	1	3.643	94.1	1.9

## 2.9 样品中重金属残留量测定

取4批生脉注射液,按“2.4”项下操作,将样品溶液注入ICP-MS仪,由内标校正的标准曲线法计算各批样品中Cu、As、Cd、Hg和Pb的含量,结果见表4(检测结果均应符合国家对外贸易经济合作部2001年7月实施的《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》重金属的限度标准<sup>[10]</sup>:Pb≤5.0 mg/kg, Cd≤0.3 mg/kg, Hg≤0.2 mg/kg, As≤2.0 mg/kg, Cu≤20.0 mg/kg)。

表4 样品中重金属残留量测定结果(mg/kg, n=4)

Tab 4 Content determination of residual heavy metals in samples(mg/kg, n=4)

批号	Cu	As	Cd	Hg	Pb
13041121	$0.91 \times 10^{-3}$	$1.26 \times 10^{-3}$	$0.35 \times 10^{-3}$	$0.44 \times 10^{-3}$	$1.25 \times 10^{-3}$
12102723	$1.93 \times 10^{-2}$	$3.18 \times 10^{-3}$	$0.67 \times 10^{-3}$	$0.31 \times 10^{-3}$	$5.40 \times 10^{-3}$
12081922	$4.96 \times 10^{-2}$	$2.59 \times 10^{-3}$	$1.44 \times 10^{-3}$	$0.28 \times 10^{-3}$	$1.34 \times 10^{-3}$
12122621	$2.72 \times 10^{-3}$	$3.71 \times 10^{-3}$	$0.33 \times 10^{-3}$	$0.63 \times 10^{-3}$	$1.02 \times 10^{-3}$

## 3 讨论

中药材重金属含量超标是影响中药出口、中药进入国际市场的主要制约因素之一。当前,国际上进口中药材和中成药的国家和对中药材、中成药的重金属含量都提出了严格要求,美国禁止含有Hg、Pb等重金属的中药材与中成药销售。我国2010年版《中国药典》中并未对中成药中重金属残留限量作出规定,但我国中成药使用量很大,因此很有必要制定出重金属的残留限量,以提高药物安全性。重金属对人类乃至所有生物的危害已引起世界各国的重视,现代中药必须解决重金属含量超标问题。要有效地控制中药重金属含量超标,应从中药生产的源头抓起,即从中药材生产上解决重金属含量的超标问题<sup>[11]</sup>。

从上述样品分析结果看,5批生脉注射液中5种有害重金属元素的含量较低,均能满足《美国药典》新通则中对进口药材中Pb、Cd、As、Hg、Cu残留限量的规定: Hg<0.3 mg/kg, Pb<3 mg/kg, As<3 mg/kg, Cd<0.3 mg/kg, Cu<20.0 mg/kg。

## 参考文献

- [1] 卫生部药典委员会. 卫生部药品标准: 中药成方制剂第十五册[S]. 1997: 50.
- [2] 李颖, 吴健, 杨翔, 等. 生脉注射液临床应用安全性初步评价[J]. 中国药房, 2013, 24(16): 1504.
- [3] U.S. Pharmacopeial Convention. <232>Elemental impurities-limits[EB/OL]. (2013-02-01) [2014-02-16]. [http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/key-issues/c232\\_final.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/key-issues/c232_final.pdf).
- [4] U.S. Pharmacopeial Convention. <233>Elemental impuri-

# 青霉素V钾胶囊微生物限度检查法的方法学研究

龙慧<sup>1\*</sup>, 吴鑫<sup>2#</sup>, 鄢雷娜<sup>2</sup>, 陈希<sup>2</sup>, 章瑛<sup>2</sup>, 王庆全<sup>2</sup>(1. 南昌市疾病预防控制中心, 南昌 330038; 2. 江西省食品药品检验所, 南昌 330029)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)17-1621-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.17.28

**摘要** 目的: 建立青霉素V钾胶囊的微生物限度检查方法。方法: 分别采用平皿法、培养基稀释法和薄膜过滤法(每膜100、300、500 ml+青霉素酶)对青霉素V钾胶囊进行微生物限度检查法的研究及控制菌的检查(每膜100、200 ml)。结果: 细菌检查采用薄膜过滤法(每膜500 ml、大于300万u青霉素酶), 霉菌和酵母菌采用平皿法, 控制菌采用薄膜过滤法(每膜200 ml)时, 细菌、霉菌和酵母菌回收率均大于70%。结论: 采用薄膜过滤法检查青霉素V钾胶囊中的细菌, 平皿法检查霉菌及酵母菌, 薄膜过滤法检查控制菌, 结果可靠。

**关键词** 青霉素V钾胶囊; 微生物限度检查; 方法学验证

## Methodology Research of Microbial Limit Test for Penicillin V Potassium Capsules

LONG Hui<sup>1</sup>, WU Xin<sup>2</sup>, YAN Lei-na<sup>2</sup>, CHEN Xi<sup>2</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>, WANG Qing-quan<sup>2</sup>(1. Nanchang Center for Disease Control and Prevention, Nanchang 330038, China; 2. Jiangxi Provincial Institute for Food and Drug Control, Nanchang 330029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a microbial limit test method for Penicillin V potassium capsules. METHODS: Microbial limit test for Penicillin V potassium capsules was researched by using plating method, culture medium diluted method and membrane-filter method (100, 300, 500 ml per membrane+penicillinase), and control bacteria was tested (100, 200 ml per membrane). RESULTS: Membrane-filter method was used for bacterial detection (500 ml per membrane,  $>3 \times 10^6$  u penicillinase); plating method was for the detection of fungus and yeast fungus; membrane-filter method was used for control bacterial detection (200 ml per membrane). Recoveries of bacteria, fungus and yeast fungus were greater than 70%. CONCLUSIONS: It is reliable to adopt membrane-filter method to detect bacteria in Penicillin V potassium capsules, use plating method to detect fungus and yeast fungus and membrane-filter method to detect control bacteria.

**KEYWORDS** Penicillin V potassium capsules; Microbial limit test; Methodology validation

青霉素V钾属 $\beta$ -内酰胺类抗生素<sup>[1]</sup>, 抗菌谱与青霉素相同, 其作用机制是抑制细菌细胞壁的合成, 使细菌迅速破裂溶解。根据2010年版《中国药典》(二部)微生物限度检查法有关规定<sup>[2]</sup>, 应建立青霉素V钾胶囊微生物限度检查法并对其进行验证。为此, 笔者建立了相关方法并进行了方法学验证, 以为

产品的质量控制提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1384 BSC生物安全柜(美国热电赛默飞世尔科技公司); HTY-2000集菌仪(杭州市泰林医疗器械厂); T601-L电子天

ties-procedures[EB/OL]. (2013-02-01) [2014-02-16]. [http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/key-issues/c233\\_final.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/key-issues/c233_final.pdf).

[5] U.S. Pharmacopeial Convention. *Postponed the official dates of <232> elemental impurities-limits and <233> elemental impurities-procedures*[EB/OL]. (2012-11-15) [2014-02-16]. <http://www.usp.org/usp-nf/official-text/revision-bulletins/elemental-impurities-limits-and-elemental-impurities-procedures>.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010年

\* 技师。研究方向: 微生物检验。电话: 0791-86363255。E-mail: wxooss@tom.com

# 通信作者: 主管技师, 硕士。研究方向: 微生物检验。电话: 0791-88158796。E-mail: jxyjwx@163.com

版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录67.

[7] 张弓, 黄剑林, 李海涛, 等. ICP-MS法测定青海地区常用40种藏药材中8种重金属[J]. 中成药, 2012, 12(34): 2391.

[8] 施晓光, 赵庄, 陆敏仪, 等. 微波消解ICP-MS法测定黄芪注射液中5种重金属元素含量[J]. 中国药师, 2013, 16(4): 494.

[9] 施丽飞, 薛大方, 徐恒, 等. ICP-MS测定三种抗肿瘤中成药中铅镉汞砷含量[J]. 光谱学与光谱分析, 2007(5): 38.

[10] 国家对外贸易经济合作部. 药用植物及制剂进出口绿色行业标准[S]. 2007-01.

[11] 张俊清, 刘明生, 符乃光, 等. 中药材微量元素及其重金属研究的意义与方法[J]. 中国野生植物资源, 2002, 21(3): 48.

(收稿日期: 2014-02-19 修回日期: 2014-03-03)