

ICP-MS法同时测定感冒灵颗粒中9种金属元素的含量^Δ

宋鑫*, 杭学宇#, 王露, 冯晓青, 王芹, 徐瑞(淮安市疾病预防控制中心, 江苏淮安 223001)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4252-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.27

摘要 目的:建立同时测定感冒灵颗粒中铜、铅、砷、铬、镉、钡、锰、锑、汞等9种金属元素含量的方法。方法:样品加硝酸微波消解后,采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法进行同时测定,以锗、铟、铋元素作为内标,以待测元素标准品作为标准物质,射频功率为1 100 W,采样深度为8 mm,载气为高纯氩气,载气流量为1.0 L/min。结果:9种金属元素在各自的质量浓度范围内与仪器响应值之比呈良好的线性关系(r 为0.999 1~0.999 9);检测限在0.3~6.0 $\mu\text{g/L}$ 之间;精密性、稳定性、重复性试验的RSD \leq 6.0%;加样回收率为80.0%~113.5%,RSD为1.0%~4.5%。结论:该方法简单、快速、准确,可用于感冒灵颗粒中9种金属元素的含量测定。

关键词 电感耦合等离子体质谱;感冒灵颗粒;金属元素;微波消解

Simultaneous Determination of the Contents of 9 Metal Elements in Ganmaoling Granule by ICP-MS

SONG Xin, HANG Xue-yu, WANG Lu, FENG Xiao-qing, WANG Qin, XU Rui(Huaian Center for Disease Control and Prevention, Jiangsu Huaian 223001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of the contents of Cu, Pb, As, Cr, Cd, Ba, Mn, Sb and Hg in Ganmaoling granule. METHODS: ICP-MS was conducted. The sample was handled by nitric acid microwave digestion system, the mass concentration of 9 metal elements were determined by ICP-MS with Ge, In, Bi as internal standard and standard substance of test element standards. RF power was 1 100 W, sampling depth was 8 mm, carrier gas was argon (Ar) with high purity and flow rate was 1.0 L/min. RESULTS: All 9 elements had good linear range between mass concentration and ion peaks ($r=0.999\ 1-0.999\ 9$), detection limits were in the range of 0.3-6.0 $\mu\text{g/L}$; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were no more than 6.0%; average recoveries were in the range of 80.0%-113.5%, and RSDs were in 1.0%-4.5%. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid and accurate, and can be used for the determination of 9 metal elements in Ganmaoling granule.

KEYWORDS ICP-MS; Ganmaoling granule; Metal element; Microwave digestion

感冒灵颗粒的主要成分为三叉苦、金盏银盘、野菊花、岗梅、咖啡因、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和薄荷油,辅料为蔗糖粉。目前执行的质量标准中尚无金属元素和其他有害元素的检测项目^[1]。该药成分较多,既有中药成分又有西药成分,由于叠加效应的存在可使某些元素含量偏高;在生产过程中也可能引入某些元素。因此,有必要对感冒灵颗粒中的金属元素进行测定,全面地评价该药的质量。2005年以来,虽然有关于感冒灵颗粒中某些物质含量测定的文献^[2-3],但尚未见关于金属元素含量测定的报道。

对于金属元素的快速检测,首选方法是电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法。该法是以独特的接口技术将电感耦合等

离子体(ICP)的高温电离特性与四极杆质谱(MS)仪灵敏、快速扫描的优点相结合的一种新型元素和同位素分析技术,具有检测限低、动态线性范围宽、干扰少、分析速度快、可同时测定多种元素等优点,已广泛应用于药物中多种元素的检测分析^[6-11]。

本试验采用微波消解法进行样品前处理,内标法定量,建立了以ICP-MS法同时测定感冒灵颗粒中铜(Cu)、铅(Pb)、砷(As)、铬(Cr)、镉(Cd)、钡(Ba)、锰(Mn)、锑(Sb)、汞(Hg)等9种金属元素含量的方法,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

中国当代医药,2014,21(30):8.

[4] 樊莉,周世文.黄芪天麻胶囊的质量标准研究[J].中国药房,2013,24(35):3 314.

[5] 辛爱玲.天麻熄风胶囊质量标准研究[J].中国现代中药,

^Δ 基金项目:江苏省卫生厅科技项目(No.Y2013037);淮安市科学技术局科技支撑(社会发展)项目(No.HAS2013030)

* 主管药师。研究方向:药理学检验。电话:0517-83668511。E-mail:305211704@qq.com

通信作者:副主任技师。研究方向:理化检验。电话:0517-83668511。E-mail:hangxy@sina.com

2015,17(2):153.

[6] 陈江,李兴科,王康,等.天芎头风片质量标准研究[J].中国药业,2014,23(24):81.

[7] 毛志刚,冯景辉.头痛宁颗粒质量标准研究[J].药学研究,2014,33(12):702.

[8] 朱培芳,陈涛,顾雯,等.云南昭通产天麻中天麻多糖含量的测定[J].光谱实验室,2013,30(6):2 960.

(收稿日期:2015-04-03 修回日期:2015-07-09)

(编辑:张静)

NexION 300X 型 ICP-MS 仪(美国 Perkin Elmer 公司); Water Pro 型超纯水发生器(美国 Labconco 公司); AR 2130 型万分之一电子天平(美国 Ohaus 公司); Multiwave PRO 型微波消解仪(奥地利 Anton Paar 公司)。

1.2 药品与试剂

感冒灵颗粒共 9 批,分别购自安徽省天康药业有限公司(批号:1404103、1406202、1410134)、华润三九医药股份有限公司(批号:1311034、1309105、1305203)、山东三九药业有限公司(批号:1411002、1409002、1406004)。

调谐液含锂(Li)、钇(Y)、铈(Ce)、铊(Tl)、钴(Co)(批号:N8145051),质量浓度均为 0.01 mg/L,购自美国 PE 公司;Cu、Pb、As、Cr、Cd、Ba、Mn、Sb 混合标准溶液(批号:GSB04-1767-2004,质量浓度:100.0 mg/L),购自北京有色金属研究总院,稀释至 10.0 mg/L,待用;Hg 标准溶液(批号:GBW08671,质量浓度:1.0 mg/L),购自中国计量科学研究院;含锆、铟、铋的混合内标溶液(批号:GNM-M05068-2013,质量浓度:10.0 mg/L)购自北京有色金属研究总院,稀释至 50 μg/L,待用;硝酸(色谱纯)购自德国默克公司,水为超纯水。将含 8 种元素的混合标准溶液与 Hg 标准溶液按 1:1 的比例混匀,作为多元素混合标准溶液,待用。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 工作参数

采用氦气碰撞反应池(KED)模式,用调谐液对仪器条件进行优化,采样深度 8 mm,载气为高纯氦气。仪器工作参数见表 1。分析模式为全定量,内标在线加入。

表 1 ICP-MS 仪器工作参数

Tab 1 ICP-MS working conditions

参数	参数
雾化气流量	0.9 L/min
载气流量	1.0 L/min
辅助气流量	1.2 L/min
等离体气流量	16 L/min
ICP 射频功率	1 100 W
模拟阶段电压	1 700 V
脉冲阶段电压	900 V
测量模式	KED
扫描模式	跳峰
积分时间	1 000 ms
停留时间	50 ms

2.2 溶液的制备

准确称取样品 0.2 g,置于聚四氟乙烯微波消解罐内,加硝酸 5 ml,混匀,盖好内盖,旋紧外套,置微波消解仪内进行消解处理,微波消解程序见表 2。消解完全后,取出消解罐,赶酸,放冷,将内容物转移至 10 ml 量瓶中,用超纯水定容,摇匀,作为供试品溶液。另取一个空白聚四氟乙烯消解罐,加入硝酸 5 ml,同法消解,制备成空白样品溶液。精密吸取多元素混合标准溶液 5、10、20、50、100 μl,分别置于 100 ml 聚对苯二甲酸(PET)塑料量瓶中,用高纯水稀释至刻度,摇匀,即得系列浓度的混合标准品溶液。

2.3 含量测定方法

定量分析方法采用内标法,待测元素测定同位素选择分别为 ⁶⁵Cu、²⁰⁸Pb、⁷⁵As、⁵²Cr、¹¹¹Cd、¹³⁸Ba、⁵⁵Mn、¹²¹Sb、²⁰²Hg。按照内

表 2 微波消解程序

Tab 2 Programs of microwave digestion

步骤	功率, W	温度, °C	消解时间, min
1	250	50	5
2	250	100	15
3	800	150	10
4	800	200	15

标同位素质量数与待测元素质量数相近的原则,⁶²Cr、⁵⁵Mn、⁶⁵Cu、⁷⁵As 以 ⁷²Ge 作为内标,¹¹¹Cd、¹²¹Sb、¹³⁸Ba 以 ¹¹⁵In 作为内标,²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 以 ²⁰⁹Bi 作为内标。按“2.1”项下 ICP-MS 仪器工作参数,分别对标准品、空白样品及待测样品进行分析,采用标准曲线法测定。

2.4 线性关系考察

精密吸取含 Cu、Pb、As、Cr、Cd、Ba、Mn、Sb、Hg 的多元素混合标准溶液适量,用 5% 硝酸溶液制成每 1 L 含 Cu、Pb、As、Cr、Cd、Ba、Mn、Sb 各 0、5、10、20、50、100 μg 以及含 Hg 0、0.5、1、2、3、4 μg 的混合标准品系列溶液,按“2.1”项下工作参数进样分析。以质量浓度(x, μg/L)为横坐标、仪器响应值(y)为纵坐标进行线性回归,回归方程和线性范围见表 3。

表 3 回归方程和线性范围

Tab 3 Results of linear ranges of the elements

元素	回归方程	线性范围, μg/L	r
Cu	$y=1.332 \times 10^3 x + 3.470 \times 10^2$	0~100	0.999 9
Pb	$y=1.832 \times 10^3 x - 3.647 \times 10^2$	0~100	0.999 5
As	$y=2.554 \times 10^3 x - 6.063 \times 10^2$	0~100	0.999 8
Cr	$y=2.894 \times 10^3 x + 9.803 \times 10^2$	0~100	0.999 1
Cd	$y=4.014 \times 10^3 x - 5.545 \times 10^2$	0~100	0.999 2
Ba	$y=4.345 \times 10^3 x + 3.215 \times 10^2$	0~100	0.999 7
Mn	$y=1.951 \times 10^3 x + 1.230 \times 10^2$	0~100	0.999 7
Sb	$y=1.280 \times 10^3 x - 4.501 \times 10^2$	0~100	0.999 9
Hg	$y=2.022 \times 10^3 x + 6.501 \times 10^2$	0~4	0.999 9

2.5 精密度试验

精密吸取含 Cu、Pb、As、Cr、Cd、Ba、Mn、Sb、Hg 的多元素混合标准溶液适量,按“2.1”项下工作参数连续测定 6 次。结果,9 种金属元素含量的 RSD 在 0.5%~3.3% (n=6),表明仪器精密度良好。

2.6 稳定性试验

取“2.2”项下供试品溶液适量,分别于 4 °C 冰箱保存 0、12、24、36、48 h 时,按“2.1”项下工作参数进样分析。结果,9 种金属元素含量的 RSD 均 ≤ 6.0% (n=5),表明供试品溶液中各元素在 48 h 内基本稳定。

2.7 重复性试验

由于本试验样品中大部分元素含量极微或未检出,故采用加标法进行重复性试验。精密吸取按“2.2”项下方法制备的供试品溶液(批号:1311034)1 ml,共 6 份,再精密加入含 Cu、Pb、As、Cr、Cd、Ba、Mn、Sb、Hg 的多元素混合标准溶液 10 μl,比较 6 份样品中各元素的质量浓度。结果,9 种金属元素含量的 RSD 在 0.4%~2.0% (n=6),表明本方法重复性良好。

2.8 检测限与定量限

按“2.2”项下方法制备 1 份供试品溶液,再按“2.1”项下工作参数连续测定 11 次,计算 11 次结果的标准偏差(SD),以 3 倍 SD 值的分析物质量浓度作为检测限,10 倍 SD 值的分析物质量浓度作为定量限。结果,Cu、Pb、As、Cr、Cd、Ba、Mn、Sb、

Hg的检测限分别为0.9、0.3、6.0、5.0、3.0、1.0、3.0、0.9、0.4 μg/L,定量限分别为2.8、1.0、19.0、17.0、12.0、5.0、9.0、3.0、1.5 μg/L。

2.9 加样回收率试验

精密称取已知含量的样品(批号:1309105)共9份,每份0.2 g,分为3组,分别按高、中、低浓度加入多元素混合标准溶液,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下工作参数进样测定,计算加样回收率及其RSD,结果见表4。

表4 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 4 Result of recovery test(n=9)

元素	样品含量, μg/L	加入量, μg/L	测得量, μg/L	平均加样回收率, %	RSD, %
Cu	32.2	20	50.5	91.5	2.4
	32.2	40	71.7	98.7	1.5
	32.2	80	111.4	99.0	1.6
Pb	36.4	20	53.5	85.5	2.1
	36.4	40	71.3	87.3	1.7
	36.4	80	113.4	96.3	2.3
As	41.4	20	58.7	86.5	1.8
	41.4	40	79.8	96.0	1.6
	41.4	80	122.4	101.3	3.3
Cr	27.1	20	43.7	83.0	4.0
	27.1	40	59.8	81.8	1.5
	27.1	80	106.5	99.3	2.1
Cd	51.2	20	68.6	87.0	1.2
	51.2	40	92.0	102.0	2.6
	51.2	80	132.9	102.1	4.5
Ba	43.3	20	62.7	97.0	1.1
	43.3	40	78.0	86.8	3.6
	43.3	80	125.0	102.1	3.2
Mn	147.1	20	165.1	90.0	2.8
	147.1	40	179.5	81.0	2.2
	147.1	80	221.7	93.3	3.7
Sb	20.2	20	38.2	90.0	3.4
	20.2	40	65.5	113.5	1.9
	20.2	80	109.4	111.5	2.8
Hg	0.7	0.5	1.1	80.0	1.0
	0.7	1	1.6	90.0	3.8
	0.7	2	2.6	95.0	2.9

2.10 样品含量测定

精密称取各批样品各0.2 g,分别按“2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下工作参数进样测定并计算9种重金属元素的含量,结果见表5。

表5 9批样品9种金属元素含量测定结果(n=6, μg/g)

Tab 5 Determination results of 9 batches of metal elements (n=6, μg/g)

批号	Cu	Pb	As	Cr	Cd	Ba	Mn	Sb	Hg
1404103	0.112	0.056	0.033	0.030	0.013	0.013	0.095	0.020	0.034
1406202	0.116	0.042	0.040	0.042	0.021	0.024	0.108	0.011	0.053
1410134	0.121	0.061	0.036	0.047	0.016	0.012	0.116	0.014	0.072
1311034	0.090	0.030	0.030	0.040	-	0.025	0.152	0.008	0.081
1309105	0.103	0.035	0.015	0.057	0.014	0.033	0.148	0.012	0.040
1305203	0.108	0.027	0.021	0.049	0.016	0.015	0.159	0.005	0.071
1411002	0.205	0.063	0.032	0.071	0.022	0.023	0.120	-	0.060
1409002	0.215	0.071	0.025	-	-	0.035	0.121	0.030	0.050
1406004	0.231	0.062	0.031	0.064	-	0.014	0.118	0.017	0.041

注:“-”表示未检出

Note:“-”means it was not detected

3 讨论

试验结果显示,3家企业生产的9批感冒灵颗粒样品中均存在着金属元素,含量均小于0.5 μg/g。其中,Cr、As、Ba、Sb在不同批次间变化相对较大,可能是在生产过程中存在污染,引入了一定的金属元素,也可能某组分本身含有金属元素。因此,有必要对其进行含量控制,以防有害金属元素超标,危害人体。

感冒灵颗粒成分较多,较为复杂,ICP-MS法在应用中不可避免地存在信号波动等问题,被测元素的信号易受到共存元素或基体元素的抑制或增强作用影响,产生基体效应,使用内标是校正信号波动、降低基体效应的有效方法。为此,本试验采用“1.2”中的内标溶液进行校正。

综上所述,该方法简单、快速、准确,可用于感冒灵颗粒中9种金属元素含量的测定。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.关于感冒灵冲剂(感冒灵颗粒、感冒凉茶)质量标准有关事宜的函[S].2006-09-28.
- [2] 陈在敏.感冒灵颗粒的质量标准研究[J].中药研究与信息,2005,7(8):9.
- [3] 黄际薇,麦海燕,江先合,等.岗梅感冒灵颗粒中3种有效成分的含量测定[J].中国药师,2014,17(1):35.
- [4] 谭妙娟,何炳洪,冯煥村.感冒灵颗粒中对乙酰氨基酚含量测定方法的研究[J].现代医学,2013,41(2):124.
- [5] 韩正洲,吴曙光,李琼娅,等.HPLC测定感冒灵颗粒中对乙酰氨基酚、咖啡因和马来酸氯苯那敏的含量[J].中国药理学杂志,2010,45(3):228.
- [6] 黄建权,胡欣,张君仁,等.ICP-MS技术在药物分析中的应用[J].中国药房,2006,17(8):624.
- [7] 李丽敏,王柯,季申,等.电感耦合离子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.
- [8] 曾栋,文瑞芝,潘振球,等.电感耦合等离子体质谱法分析异地丹参中52种无机元素[J].药物分析杂志,2010,30(11):2096.
- [9] 蒋受军,王瑾,朱斌,等.ICP-MS法测定注射用丹参(冻干)中15种微量元素[J].药物分析杂志,2008,28(8):1297.
- [10] 何晓梅,谢华林,阳幼华.电感耦合等离子质谱法测定古汉养生精中铅砷镉铬镍[J].理化检验:化学分册,2007,43(5):369.
- [11] 黄文琦,罗艳,黄一帆,等.电感耦合等离子质谱法测定中药材中8种元素含量[J].药物分析杂志,2012,32(3):437.

(收稿日期:2015-01-05 修回日期:2015-08-04)

(编辑:刘明伟)