

# 电感耦合等离子体质谱法测定热毒宁注射液中 有害元素铅砷镉汞铜的含量

胡军华, 王金玲, 林夏, 王永香, 李家春, 萧伟\*

(江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001)

**[摘要]** 目的:建立电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定热毒宁注射液中铅(Pb),砷(As),镉(Cd),汞(Hg),铜(Cu)5种元素同时的方法。方法:样品经微波消解后,以ICP-MS同时测定上述5种元素,其中Cu,As以铬(Ge)作为内标,Cd以铟(In)作为内标,Hg,Pb以铋(Bi)作为内标进行定量以改善基体效应和干扰。结果:各元素的检出限在0.009~0.113  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ;各元素的线性关系良好,Pb,As,Cd,Cu,Hg线性范围分别为0~20,0~20,0~10,0~200,0~5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。 $r$ 均 $\geq 0.999$ ;精密度的RSD $< 1.9\%$ ;重复性良好,回收率在97.8%~110.9%,RSD $< 4.3\%$ 。20批样品中5种元素的含量均符合规定。结论:该方法操作简便,分析速度快,灵敏度高,各项分析性能指标均达到要求,适用于热毒宁注射液中Pb,As,Cd,Hg,Cu元素的测定。

**[关键词]** 微波消解;电感耦合等离子体质谱法;热毒宁注射液;铅;砷;镉;汞;铜

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0071-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150071

## Determination of Harmful Elements Pb, As, Cd, Hg, Cu in Reduning Injection by ICP-MS

HU Jun-hua, WANG Jin-ling, LIN Xia, WANG Yong-xiang, LI Jia-chun, XIAO Wei\* (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

**[Abstract]** **Objective:** A method for determination of Pb, As, Cd, Hg, Cu in Reduning injection by ICP-MS was established. **Method:** The five elements were detected simultaneously after the samples digested by microwave digestion. Internal standard method was adopted to reduce matrix effect and other interference effects. **Result:** The detection limit was 0.009-0.113  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . It showed a good linearity in the range 0-20  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (Pb), 0-20  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (As), 0-10  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (Cd), 0-200  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (Cu), 0-5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (Hg); linear relationship is good as  $r\geq 0.999$ . The precision was  $< 1.9\%$ , and recoveries of samples were of the range 97.8% - 110.9%. The contents of 5 elements in 20 batches of samples were in accordance with the provisions. **Conclusion:** This method is simple, fast, high sensitivity, which can meet the demand for harmful element analysis in Reduning injection

**[Key words]** microwave digestion; ICP-MS; Reduning injection; Pb; As; Cd; Hg; Cu

热毒宁注射液由青蒿、金银花、栀子3味药组成,临床上用于外感风热所致感冒、咳嗽,证见高热、微恶风寒、头痛身痛、咳嗽、痰黄,上呼吸道感染、急性支气管炎见上述证候者。疗效显著,作用迅速,在临床上已逐渐得到了广大医生和患者的欢迎。中药注射剂中有害元素的测定是其安全性评价的重要组成部分,2010年版《中国药典》第二增补本对注射剂中重金属及有害元素做出了明确的限量规

定<sup>[1-2]</sup>。热毒宁注射液中有毒元素的测定目前采用原子吸收的方法,手续繁琐,分析时间长。微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)具有多元素同时快速分析,检出限低,以溶液方式进样等特点在各类样品的痕量和超痕量元素分析中得到广泛应用<sup>[3-12]</sup>。该法同时测定中药注射剂中的铅(Pb),砷(As),镉(Cd),汞(Hg),铜(Cu),操作简单快速基体干扰少,准确度灵敏度高,结果可靠,已成为近年

**[收稿日期]** 20140306(009)

**[第一作者]** 胡军华,工程师,从事新药质量标准研究,Tel:13655139779,E-mail:hujunhua2001@163.com

**[通讯作者]** \*萧伟,博士,研究员级高级工程师,从事中药新药研究与开发,Tel:0518-81152337,E-mail:wzhzh-mj@163.net

来元素分析的重要手段。

### 1 材料

NexION 300x 型电感耦合等离子体质谱仪(美国 PerkinElmer 公司),Mars 高压微波消解仪(美国 CEM 公司);硝酸(优级醇,南京化学试剂有限公司);铋、金、汞、镉、锗、单元素标准溶液( $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号 12834,12616-1,12664,129100,12910);水中铜( $1.000\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,批号 111122),水中铅( $0.100\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,批号 111026),水中镉( $0.100\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,批号 110825),水中砷( $0.100\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,批号 111017)均由上海计量测试技术研究院提供;热毒宁注射液 20 批(批号 120931,130932,120933,121006,121011,121015,121016,121017,121018,121019,121020,121021,121022,121023,121024,121025,121026,121027,121028,121029),均由江苏康缘药业股份有限公司提供。

### 2 方法

**2.1 ICP-MS 工作参数** 等离子流  $17\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,辅助气体流量  $1.3\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,载气流量  $1.0\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,等离子体 RF 功率  $1.5\ \text{kW}$ ,进样稳定时间  $15\ \text{s}$ ,脉冲电压  $1\ 050\ \text{V}$ ,扫描方式跳峰,分析模式定量,泵速  $20\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,扫描次数 20,重复次数 3,测量总时间  $115\ \text{s}$ ,测量模式 KED。元素测定质量数(丰度)为铅 208(52.46%),镉 144(28.73%),砷 75(100%),汞 202(29.86%),铜 63(69.17)。

**2.2 内标溶液的制备** 精密量取锗、铋、镉单元素标准溶液适量,加水稀释制成每  $1\ \text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的混合溶液,即得。

**2.3 标准金溶液的制备** 精密量取水中金标准溶液适量加水稀释制成  $1\ \text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液,即得。

**2.4 对照品储备液的制备** 分别精密量取铅、砷、镉、汞、铜单元素标准溶液适量,加 10% 硝酸溶液稀释制成含铅、砷、镉、铜为  $10,10,5,100\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的对照品储备液①。精密量取汞单元素对照品溶液适量,加 10% 硝酸溶液稀释制成  $0.5\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的溶液作为对照品储备液②。

**2.5 供试品溶液的制备** 精密量取热毒宁注射液(批号 121015)  $1\ \text{mL}$ ,置微波消解罐中,加入硝酸  $5\ \text{mL}$ ,置微波消解仪中消解至完全,冷却,取出,精密加入标准金溶液  $0.2\ \text{mL}$ ,加水稀释至  $100\ \text{mL}$ ,摇匀,即得。同时同法制得试剂空白。

### 3 结果与分析

#### 3.1 方法学考察

**3.1.1 标准曲线的制备** 精密量取铅、砷、镉、铜对

照品储备液适量,加 10% 硝酸溶液稀释制成含铅、砷  $0,1,5,10,20\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,含镉  $0,0.5,2.5,5,10\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,含铜  $0,10,50,100,200\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的系列浓度混合对照品溶液。另精密量取汞对照品储备液适量,加 10% 硝酸溶液稀释制成每含汞  $0,0.2,0.5,1,2,5\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的溶液,本液应临用配制。内标溶液与对照品溶液同时注入仪器,依次测定,以测量值为纵坐标,质量浓度为横坐标,绘制标准曲线,结果见表 1。

表 1 铅、砷、镉、铜标准曲线

Table 1 Calibration curves of Pb, As, Cd, Hg, Cu

元素	标准曲线	相关系数	检出限 / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	定量限 / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
铅	$Y=0.011\ 5X+0.001\ 18$	0.999 9	113	376
砷	$Y=0.006\ 85X+0.000\ 235$	0.999 8	66	220
镉	$Y=0.006\ 77X+0.000\ 138$	1.000 0	9	30
铜	$Y=0.272X+0.294$	0.999 9	63	210
汞	$Y=1.83\times 10^{-4}X-3.35\times 10^{-6}$	0.999 8	60	120

**3.1.2 检出限及定量限** 以样品空白溶液连续测定 20 次所产生信号响应标准偏差的 3 倍所对应的待测元素浓度表示检出限,10 倍所对应的待测元素浓度表示定量限。

**3.1.3 精密度试验** 选取含铅、砷、镉、铜、汞( $5,5,2.5,50,1\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )对照溶液,重复进样 6 次,测定,结果 RSD 分别为 0.7%,0.7%,0.7%,0.6%,1.9%,表明仪器精密度良好。

**3.1.4 重复性试验** 取热毒宁注射液  $1\ \text{mL}$ ,按照 2.5 项下方法制备,平行制备 6 份,按照 2.1 项下方法测定,结果各元素均在检测限以下,表明该方法重复性良好。

**3.1.5 稳定性试验** 取热毒宁注射液(批号 121015),按照 2.5 项下方法制备供试品溶液,分别于制备后 0,2,4,6,8,10 h 按照 2.1 项下方法测定(供试品检测完毕后以封口膜封口),记录测量值,结果 RSD 分别为 2.3%(Pb),1.8%(As),2.0%(Cd),1.4%(Cu),4.5%(Hg),结果表明,该方法稳定性良好。

**3.1.6 加样回收率** 精密吸取热毒宁注射液  $0.5\ \text{mL}$  置微波消解罐中,分别精密加入对照品储备液①  $125\ \mu\text{L}$ 、对照品储备液②  $50\ \mu\text{L}$ ,加入硝酸  $5\ \text{mL}$ ,置微波消解仪中消解至完全,冷却,取出,精密加入金单元素标准溶液( $1\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )  $200\ \mu\text{L}$ ,用水稀释至  $100\ \text{mL}$ ,摇匀,即得。除不加金单元素标准溶液外,余同法制得试剂空白溶液,依次测定,回收率及 RSD(%),结果见表 2。

表 2 热毒宁注射液中铅、砷、镉、汞、铜回收率试验

Table 2 Results of recovery in Reduning injection

	加入量 / $\mu\text{g}$	测得量 / $\mu\text{g}$	回收率 / $\%$	平均值 / $\%$	RSD / $\%$
铅	0.125	0.127	101.6	102.2	2.7
	0.125	0.129	103.2		
	0.125	0.124	99.2		
	0.125	0.134	107.2		
	0.125	0.126	100.8		
	0.125	0.127	101.6		
砷	0.125	0.138	110.4	110.4	2.1
	0.125	0.144	115.2		
	0.125	0.138	110.4		
	0.125	0.137	109.6		
	0.125	0.138	110.4		
	0.125	0.135	108.0		
镉	0.062 5	0.066 1	105.76	104.2	3.1
	0.062 5	0.063 0	100.8		
	0.062 5	0.066 3	106.8		
	0.062 5	0.063 3	101.28		
	0.062 5	0.067 6	108.16		
	0.062 5	0.065 5	104.8		
汞	0.025	0.023	92.0	97.8	4.3
	0.025	0.025	100.0		
	0.025	0.024	96.0		
	0.025	0.023	92.0		
	0.025	0.026	102.0		
	0.025	0.025	100.0		
铜	1.250	1.233	98.4	100.83	1.4
	1.250	1.280	102.40		
	1.250	1.248	99.84		
	1.250	1.264	101.12		
	1.250	1.268	101.44		
	1.250	1.270	101.6		

注:样品中均未检出。

3.2 样品的测定 取 20 批热毒宁注射液,按照上述方法测定,结果 120931,120932,120933 三批样品铜元素含量分别为 0.045,0.045 5,0.046 5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,铅砷镉汞 4 种元素含量低于检测限。其他批次样品铅砷镉铜汞元素均含量低于检测限。

#### 4 讨论

ICP-MS 常规的测定过程中,由于大量基体元素的存在,其氧化物及多原子离子对微量元素的测定产生严重的干扰。热毒宁注射液中含有一定量的  $\text{Na}^+$ ,测定过程中的  $\text{Ar}$ , $\text{Na}^+$  会对  $\text{Cu}$  的检测产生干扰,致使检测结果严重偏高,本实验采用氦气碰撞模式可以大大降低基体效应及多原子离子干扰对测定的影响。

本实验采用目前痕量分析领域中最先进的电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定热毒宁注射液中的  $\text{Pb}$ , $\text{As}$ , $\text{Cd}$ , $\text{Hg}$ , $\text{Cu}$ ,操作简单快速基体干扰少,

准确度灵敏度高,结果可靠且可同时完成多元素的测定,具有极高的检测效率。

根据《中国药典》2010 年版第二增补本对注射剂的重金属及有害元素限度规定,热毒宁注射液按照每日最大使用量 20 mL 计算,其铅不得过千万分之六;镉不得过千万分之一;砷不得过千万分之三;汞不得过千万分之一;铜不得过百万分之七。通过 20 批次热毒宁注射液中铅砷镉汞铜的测定可见,热毒宁注射液中 5 种有害元素含量均符合规定且含量极微,一定程度上证明了热毒宁注射液安全、稳定。

#### [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:871-872.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 第二增补本[S]. 北京:中国医药科技出版社,2013:179.

[3] 陈阳,金薇,杨永健. 电感耦合等离子体发射光谱法在国内药物分析中的应用现状[J]. 药物分析杂志,2013,6(33):907-914.

[4] 王勇,陈民辉,曹玲,等. 电感耦合等离子质谱法(ICP-MS)法测定茵栀黄注射液中有害元素铅砷镉汞铜的含量[J]. 中国野生植物资源,2012,31(3):26-28.

[5] 王欣美,王柯,季申,等. ICP-MS 法测定中药中铜砷镉汞铅含量的不确定度评定[J]. 齐鲁药事,2012,31(3):136-140.

[6] 王琿,宋蕾,姚强,等. ICP-OES/ICP-MS 测定煤中多种元素的微波消解方法研究[J]. 光谱学与光谱分析,2012,32(6):1662-1665.

[7] 梁淑轩,王欣,吴虹,等. 微波消解 ICP-MS 测定水系沉积物中的 9 种重金属元素[J]. 光谱学与光谱分析,2012,32(3):809-812.

[8] 何平,孙巍,孙玉侠,等. 微波消解-ICP-MS 法测定丹参和三七药材中 18 种重金属元素[J]. 中成药,2011,33(12):2110-2113.

[9] 聂黎行,陈玉红,刘燕,等. 不连续进样方式与带高基体进样系统的电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)联用直接测定痰热清注射液中的铅砷砷汞铜铝钾[J]. 环境化学,2011,30(5):1055-1257.

[10] 韩峰超,高广慧,王晓黎,等. ICP-MS 测定香丹注射液中七种元素的含量[J]. 实用药物与临床,2010,13(4):267-268.

[11] 王金玲,李家春,胡军华,等. 桂枝茯苓胶囊及药材中多元素 ICP-MS 测定方法的建立[J]. 中国中药杂志,2014,39(21):4123-4126.

[12] 谭镭,吕昊,詹雁,等. 微波消解-ICP-MS 法测定金银花和白芷中 5 种有害重金属元素[J]. 中国测试,2009,35(6):78-80.

[责任编辑 顾雪竹]