

ICP-MS同时测定多维元素片(29)中8种微量元素的含量

金鹏飞, 马捷, 邹定, 吴学军, 姜文清, 郭郁

(卫生部北京医院药学部, 北京 100730)

摘要 目的: 建立电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)同时测定多维元素片(29)中铜(Cu)、锰(Mn)、铬(Cr)、硒(Se)、钼(Mo)、锡(Sn)、钒(V)、镍(Ni) 8种微量元素的方法。**方法:** 样品经密闭微波消解后, 以钪(^{45}Sc)、锆(^{90}Zr)、铪(^{180}Hf)、铟(^{115}In)作为内标物质, 用 ICP-MS同时测定上述 8种元素的含量, 并将该方法和国家法定方法(原子吸收分光光度法)进行方法学比较。结果: 8种元素标准曲线的线性关系良好, r 在 0.9998~1.000之间; 检出限在 0.034~0.312 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间; 重复性实验($n=5$)的 RSD在 2.0%~11.2%之间; 低浓度的加样回收率在 87.88%~114.5%之间, 高浓度的加样回收率在 98.13%~108.3%之间; 方法学比较表明该方法和国家法定方法的测定值之间具有良好的重合性。结论: 该方法灵敏、准确、稳定, 可应用于多维元素片(29)中微量元素的同时测定。

关键词: 电感耦合等离子体质谱; 多维元素片(29); 微量元素

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)06-0994-04

Simultaneous determination of 8 trace elements in vitamins with minerals tablets(29) by ICP-MS

JIN Peng-fei, MA Jie, ZOU Ding, WU Xue-jun, JIANG Wen-qing, GUO Yu

(Department of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract Objective To establish a method for instantaneous analysis of 8 elements (Cu, Mn, Cr, Se, Mo, Sn, V, Ni) in vitamins with minerals tablets (29) by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). **Method** With ^{45}Sc , ^{89}Y , ^{115}In and ^{209}Bi as internal standard elements, the contents of 8 elements were simultaneously analyzed by ICP-MS and this method was compared with the official method (atomic absorption spectrophotometry).

Result The correlation coefficients of calibration curves for all elements were higher than 0.9998 and the limits of detection (LODs) were from 0.034 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ to 0.312 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; the relative standard deviations of parallel tests of samples ($n=5$) were between 2.0% and 11.2%; the average low amount spiked recoveries ranged from 87.88% to 114.5%, and the average high amount spiked recoveries ranged from 98.13% to 108.3%; method comparison showed the ICP-MS method is finely correlated to the official method. **Conclusion** This method is a sensitive, accurate and stable method for the simultaneous determination of elements in vitamins with minerals tablets (29) by ICP-MS.

Key words inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS); vitamins with minerals tablets (29); trace element

多维元素片(29)(商品名:善存)是一种用于预防和治疗因维生素与矿物质缺乏所引起的各种疾病的药物,除维生素等有机物质外,铜(Cu)、锰(Mn)、铬(Cr)、硒(Se)、钼(Mo)、锡(Sn)、钒(V)、镍(Ni)等微量元素也是其活性成分。现行国家药品标准 WS_{1-(X-054)-2000Z}^[1]对多维元素片(29)中硒(Se)、锡(Sn)的含量测定未作规定,对铜(Cu)、锰(Mn)、铬(Cr)、钼(Mo)、钒(V)、镍(Ni)的含量测定

采用的是原子吸收分光光度法。由于元素特性多样性和仪器功能的限制,采用原子吸收分光光度法进行测定时,每种元素不仅需要分别选择消解方法、原子化器、空心阴极灯和测定波长,而且还需要单独配制标准曲线,操作比较复杂,耗时长,对操作者的熟练程度和技术水平也有较高的要求。

电感耦合等离子体质谱(Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS)技术是 80年代

发展起来的新的无机元素分析测试技术,和原子吸收光谱技术相比,除了具有灵敏度高、线性范围宽、抗干扰能力强等特点外,其突出优点是能对几乎所有的元素同时进行测定,大大提高了分析效率,尤其适用于需要测定多种元素含量的样品的分析。随着电感耦合等离子体质谱仪在国内的逐年增加,《中国药典》(2005年版)也首次将电感耦合等离子体质谱法^[2-3]和原子吸收光谱法并列为测定药品中铜、砷、镉、汞、铅等5种重金属和有害元素的标准方法,为有条件的药品检验机构提供了一种更为快捷的分析手段。

本文建立的密闭微波消解-电感耦合等离子体质谱测定多维元素片(29)中铜(Cu)、锰(Mn)、铬(Cr)、硒(Se)、钼(Mo)、锡(Sn)、钒(V)、镍(Ni)含量的方法,只需一次消解,配制一份混合标准溶液,即可实现8种元素同时测定,操作简单,重复性和回收率良好,测定数值和国家标准方法的测定值接近,是一种简便、快速、准确的药品多元素分析方法。

1 仪器与试剂

电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS): Agilent 7500a(Agilent Technologies Co. Ltd USA), Babington 雾化器,镍采样锥和截取锥。WX-4000温压双控密闭微波快速消解系统:上海屹尧分析仪器有限公司。超纯水处理系统:法国 MILLIPORE, Synthesis 电子天平:日本岛津, AEL-160。高纯氩(>99.999%):北京市华元气体化工有限公司。聚乙烯样品瓶:广东南海塑料厂。

浓硝酸(MOS级):北京化学试剂研究所。铜单元素标准溶液(GBW 08615, 1000 mg·L⁻¹)、锰单元素标准溶液[GBW(E) 080175, 1000 mg·L⁻¹]、铬单元素标准溶液(GBW 08614, 1000 mg·L⁻¹)、硒单元素标准溶液[GBW(E) 080215, 100 mg·L⁻¹]、钼单元素标准溶液[GBW(E) 080218, 100 mg·L⁻¹]、锡单元素标准溶液[GBW(E) 080546, 100 mg·L⁻¹]、钒单元素标准溶液[GBW(E) 080216, 100 mg·L⁻¹]、镍单元素标准溶液(GBW 08618, 1000 mg·L⁻¹)、钇单元素标准溶液[GBW(E) 080270, 100 mg·L⁻¹]:购自国家标准物质中心。锆单元素标准溶液(GBS G 62073-9Q, 1000 mg·L⁻¹)、铈单元素标准溶液(GBS G 62013-9Q, 1000 mg·L⁻¹)、钪单元素标准溶液(GBS G 62032-9Q, 1000 mg·L⁻¹):购自国家钢铁材料测试中心钢铁研究院。调谐液:Li, Y, Ce, Ti, Co混合液(c=10 μg·L⁻¹), Agilent公司,编号:5184-3566。供试品:多维元素片(29)(商

品名:善存, Centrum),批号:0704037,惠氏制药有限公司,卫生部北京医院药学部西药房提供。

2 方法

2.1 仪器工作参数

RF功率:1300 W;采样深度:7.8 mm;载气流速:1.12 L·min⁻¹;蠕动泵转速:6 r·min⁻¹;雾化室温度:2℃;干扰方程:EPA200-8 采样模式:Spee-tum,全定量;采样元素:8种待测元素和4种内标元素;元素的积分时间:0.1 s 重复次数:3次;采样前蠕动泵提升速度:18 r·min⁻¹,提升时间:30 s 采样前蠕动泵平衡速度:6 r·min⁻¹,平衡时间:35 s

2.2 供试品溶液的制备

取供试品20片,置于研钵中研成细粉,精密称取样品粉末约0.1 g置耐高温高压的微波消解罐中,加入浓硝酸3 mL,混匀,常温预消解过夜。再加入浓硝酸2 mL,将样品置于温压双控微波快速消解系统中,以下列程序(见表1)进行密闭消解,待消解完全后,将得到的样品溶液转移至50 mL聚乙烯样品瓶中,用超纯水定容后,摇匀,即得。

表1 供试品的消解程序

Tab 1 Microwave digestion procedure for samples

消解步骤 (steps)	温度 (temperature) /℃	压力 (pressure) /kPa	保持时间 (hold time) /min
1	60	1.01 × 10 ³	05
2	100	1.21 × 10 ³	05
3	150	1.52 × 10 ³	10
4	200	2.03 × 10 ³	10

2.3 标准溶液的制备

精密吸取8种待测元素的单元素标准溶液适量,先用8%(V/V)的硝酸溶液制备各元素的储备液,铜、锰储备液的浓度为1000 mg·L⁻¹,铬、硒、钼的浓度为10 mg·L⁻¹,锡、钒的浓度为5 mg·L⁻¹,镍的浓度为2.5 mg·L⁻¹。再以8%(V/V)的硝酸溶液作为空白溶液,精密吸取各元素储备液适量,逐步稀释成不同浓度梯度的混合标准溶液。混合标准溶液中各元素的梯度范围见表2。

表2 标准曲线浓度系列(μg·L⁻¹)

Tab 2 Concentration sequence of calibration curves

序列(sequences)	Cu Mn	Cr Se Mo	Sn V	Ni
空白(blank)	0	0	0	0
1	1000	10	5	2.5
2	2000	20	10	5
3	5000	50	25	12.5
4	10000	100	50	25

2.4 内标溶液的制备

精密吸取钪 (⁴⁵Sc)、钇 (⁸⁹Y)、铟 (¹¹⁵In)、锆 (⁷²Ge)的单元素标准溶液适量,以 8% (V/V)硝酸溶液逐级稀释成浓度为 0.1 mg•L⁻¹的混合溶液,摇匀,即得。

2.5 供试品溶液的分析测定和计算

用已编辑完成的全定量分析方法对标准溶液和供试品溶液进行分析和测定。测定时,仪器的内标管始终插在内标溶液中,依次将仪器的样品管插入各个浓度的标准溶液(包括空白溶液)中进行测定,以每一浓度 3 次读数的平均值为纵坐标,相应的浓度为横坐标作标准曲线。再将样品管插入供试品溶液中,取 3 次读数的平均值,代入标准曲线中,计算

出相应的浓度。

3 结果

3.1 分析元素的内标同位素及标准曲线

按照上述方法测定,铜(Cu)、锰(Mn)、铬(Cr)、硒(Se)、钼(Mo)、锡(Sn)、钒(V)、镍(Ni) 8 种微量元素的内标同位素、线性方程和线性相关系数见表 3。所有元素的线性相关系数都在 0.9998~1.000 之间。

本方法以 8% (V/V)的硝酸溶液作为空白溶液。平行测定空白溶液 11 次,计算每种元素的标准偏差(σ),3σ 对应的浓度即为各元素的检出限,本方法中各元素检出限(见表 3)在 0.034~0.312 μg•L⁻¹ 之间。

表 3 分析元素的内标同位素、线性方程、线性相关系数及检出限

Tab 3 Internal isotopes, calibration curves, correlative coefficients and LODs for test elements

元素同位素 (element isotope)	内标同位素 (internal isotope)	线性方程 (calibration curve)	<i>r</i>	LOD /μg•L ⁻¹
⁶³ Cu	¹¹⁵ In	$Y = 1.330 \times 10^3 X + 7.298$	0.9998	0.048
⁵⁵ Mn	⁴⁵ Sc	$Y = 2.881 \times 10^3 X + 2.535$	0.9999	0.069
⁵³ Cr	⁴⁵ Sc	$Y = 2.794 \times 10^{-2} X + 9.239 \times 10^{-2}$	0.9999	0.090
⁸² Se	⁸⁹ Y	$Y = 1.530 \times 10^{-3} X + 2.524 \times 10^{-3}$	1.000	0.034
⁹⁵ Mo	⁸⁹ Y	$Y = 4.763 \times 10^{-2} X + 6.158 \times 10^{-4}$	1.000	0.112
¹¹⁸ Sn	¹¹⁵ In	$Y = 7.408 \times 10^{-2} X + 3.889 \times 10^{-2}$	0.9999	0.225
⁵¹ V	⁸⁹ Y	$Y = 0.229 X + 5.380 \times 10^{-3}$	1.000	0.158
⁶⁰ Ni	⁷² Ge	$Y = 0.366 X + 5.501 \times 10^{-2}$	1.000	0.312

3.2 重复性考察和方法学比较

精密称取样品粉末约 0.1 g 按“供试品溶液的制备”项下的规定操作,平行试验 5 份,测定,计算样品中各元素的平均含量。重复性实验结果见表 5。所有元素的 RSD 都在 2.0%~11.2% 之间,能够满足实验要求。

为论证本方法的可靠性,本文应用现行国家法定方法(原子吸收分光光度法)对铜(Cu)、锰(Mn)、铬(Cr)、钼(Mo)、钒(V)、镍(Ni)等 6 种元素进行了测定,结果发现:除镍(Ni)元素差别较大外,两种方法中其它 5 种元素的测定值都非常接近。

3.3 加样回收率考察

精密称取样品粉末约 0.1 g 于 6 个消解罐,每 3 个消解罐为一组,分成两组,每组的平均取样量均为 0.1022 g。第一组加入各元素储备液 80 μL(约相当于样品中含量的 50%),第二组加入各元素储备液 160 μL(约相当于样品中含量的 100%),按“供试品溶液的制备”项下的规定操作后测定,以加标前后测定的含量平均值计算各元素的平均回收率(见表 5)。

表 4 重复性实验和方法比较结果

Tab 4 Results of reproducibility test and method comparison

元素 (elements)	电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS method) (n = 5)		原子吸收分光光度法 (official method AAS) (n = 2)	
	测得量 (detected)	RSD	测得量 (detected)	
	/μg per tablet	%	/μg per tablet	
Cu	1.95	2.61	1.94	
Mn	2.28	2.04	2.29	
Cr	24.8	3.89	24.4	
Se	22.5	5.12	ND*	
Mo	24.1	4.04	24.3	
Sn	9.50	7.03	ND	
V	10.7	9.58	10.9**	
Ni	7.02	11.2	6.68	

注 (note): * ND: not defined (未作规定); ** 钒 (V) 的测定使用石墨炉法 (graphite furnace atomizer were used for the determination of V)。

结果表明:第一组(低浓度组)回收率在 87.9%~114.5% 之间,第二组(高浓度组)回收率在 98.1%~108.3% 之间;8 种元素都有良好的回收率。

表 5 加样回收率结果 ($n = 3$)
Tab 5 Results of recovery test

元素 (element)	样品中含量 (original) / μg	第一组 (group 1)				第二组 (group 2)			
		加入量 (added) / μg	测得量 (found) / μg	回收率 (recovery) /%	RSD /%	加入量 (added) / μg	测得量 (found) / μg	回收率 (recovery) /%	RSD /%
铜 (Cu)	134.5	80.00	213.1	98.2	2.1	160.0	295.3	100.5	2.0
锰 (Mn)	157.0	80.00	234.9	97.4	2.0	160.0	314.0	98.1	1.9
铬 (Cr)	1.711	0.800	2.521	101.3	3.6	1.600	3.439	108.0	3.6
硒 (Se)	1.551	0.800	2.254	87.9	4.7	1.600	3.210	103.7	3.4
钼 (Mo)	1.661	0.800	2.538	109.6	4.1	1.600	3.337	104.8	4.2
锡 (Sn)	0.656	0.400	1.097	110.3	7.0	0.800	1.502	105.8	5.8
钒 (V)	0.736	0.400	1.176	110.0	8.8	0.800	1.602	108.3	9.1
镍 (Ni)	0.484	0.200	0.713	114.5	10.4	0.400	0.906	105.5	10.0

3.4 稳定性考察 取“重复性考察”项下制备的、保存于 0~4℃环境中的供试品溶液,分别于方法建立后的第 2 d 第 3 d 和第 5 d 测定,并将测得各元素平均含量和重复性实验 (第 1 d) 测得的含量做比较,以考察溶液在 5 d 之内的稳定性。结果显示:铜 (Cu)、锰 (Mn)、铬 (Cr)、钼 (Mo)、硒 (Se) 5 种元素在 5 d 之内稳定;锡 (Sn) 在第 3 d 后有较大变化 (>10%);镍 (Ni) 和钒 (V) 在第 2 d 的测定结果即有较大变化 (>10%), 因此供试品溶液需及时测定。

4 讨论

4.1 样品前处理 样品是否消解完全对测定结果具有重大影响。在密闭微波消解过程中,消解程序、样品取样量以及消解液的种类和用量等因素是影响前处理的主要因素。在实际操作中,曾取样 0.2 g 进行消解,结果发现消解完毕后,溶液中残留有白色沉淀,且测定结果的重复性不好,取样量减少到 0.1 g 后,虽然溶液中还是有少量沉淀,但方法的重复性令人满意;应用浓硝酸和 30% 过氧化氢的二元体系作为消解液进行消解时,虽然溶液的颜色较浅,重复性也较好,但由于分析纯的过氧化氢试液中杂质较多,使多种元素的本底变大,可能影响定量限和准确度,因此最终选择浓硝酸一元体系作为消解液。

4.2 内标同位素的选择 ICP-MS 分析过程中,分析信号会随时间而发生漂移,而且分析样品时基质效应也可能抑制或增强样品的信号。选用适当的内

标元素,不仅能改善方法的精密度的,而且还能补偿基质干扰。通常选择供试品中不含或者含量很低,且质量数和第一电离能都和待测元素接近的元素同位素作为内标同位素。但在实际工作中,每次内标同位素的选择可以根据实际情况而略有不同。本实验中铜 (Cu) 和钒 (V) 没有严格按照该原则选择同位素是因为分别以铟 (^{115}In) 和钇 (^{89}Y) 作为内标同位素时,这 2 种元素具有更好的线性相关系数 (r) 和加样回收率。

4.3 方法学探讨 方法学考察结果显示:铜 (Cu)、锰 (Mn)、铬 (Cr)、硒 (Se)、钼 (Mo)、锡 (Sn)、钒 (V)、镍 (Ni) 等 8 种元素均具有良好的重复性和回收率。对国家标准未作规定的硒 (Se)、锡 (Sn) 进行测定,有利于多维元素片 (29) 更为全面的质量控制。镍 (Ni) 元素的测定值和现行国家标准方法的测定值之间相差较大,这和供试品溶液中该元素的浓度低 (<10 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 有关,也可能和该元素稳定性较差有关。

参考文献

- Drug Specifications Promulgated by the Ministry of Public Health, P R China (中华人民共和国卫生部药品标准新药转正标准). Vol 19 (第 19 册). 1998: 384
- ChP (中国药典). 2005. Vol I (一部): Appendix (附录) B
- ChP (中国药典). 2005. Vol I (一部): Appendix (附录) D

(本文于 2008 年 6 月 5 日收到)