

明胶空心胶囊中7种元素含量测定方法的建立与应用^Δ

王发英*,吴查青(丽水市食品药品与质量技术检验检测院,浙江 丽水 323000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-3992-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.28

摘要 目的:为明胶空心胶囊质量的提高提供参考。方法:采用原子荧光光度法测定明胶空心胶囊中汞、砷的含量,石墨炉原子吸收法测定铬、铅和镉的含量,火焰原子吸收法测定铜和锌的含量,并对48批市售明胶空心胶囊的7种元素含量进行测定。结果:各元素在各自的检测质量浓度范围内(铬、铅、镉、砷、汞分别为0~10、0~20、0~1.5、0~10、0~1.0 μg/L,铜、锌均为0~1.8 mg/L)线性关系良好($r \geq 0.996 9$);铬、铅、镉、铜、锌、汞、砷检测限分别为0.065、0.007、0.011、0.004、0.010、0.108、0.004 μg/L;精密度试验的RSD均不大于2.5% ($n=6$);重复性试验的RSD均不大于7.5% ($n=6$);平均加样回收率在88.6%~109.5%之间,RSD均不大于6.7% ($n=6$)。48批市售样品中7种元素含量均符合2015年版《中国药典》(四部)及其他国家或组织药典或标准中的相关规定。结论:本方法灵敏度与精密度高、结果准确可靠,可用于明胶空心胶囊中铬、铅、镉、铜、锌、汞、砷7种元素的含量测定;不同厂家生产的48批明胶空心胶囊质量情况较好。

关键词 明胶空心胶囊;元素;原子荧光光度法;石墨炉原子吸收法;火焰原子吸收法;市售样品

Establishment and Application of Content Determination Method for 7 Elements in Gelatin Hollow Capsule

WANG Faying, WU Chaqing (Lishui Institute for Food and Drug & Quality and Technical Inspection, Zhejiang Lishui 323000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving the quality of Gelatin hollow capsule. METHODS: Atomic fluorescence spectrometry was used to determine the contents of Hg, As in Gelatin hollow capsule; graphite furnace atomic absorption spectrometry was used to determine the contents of Cr, Pb, Cd; flame atomic absorption spectrometry was used to determine the contents of Cu, Zn; and the contents of 7 elements in 48 batches of commercially available Gelatin hollow capsule were determined. RESULTS: Each element showed good linear relationship in each mass concentration range (Cr, Pb, Cd, As and Hg were respectively 0-10, 0-20, 0-1.5, 0-10, 0-1.0 μg/L; Cu and Zn were 0-1.8 mg/L) ($r \geq 0.996 9$). The detection limits of Cr, Pb, Cd, Cu, Zn, Hg and As were 0.065, 0.007, 0.011, 0.004, 0.010, 0.108, 0.004 μg/L, respectively. RSDs of precision tests were no more than 2.5% ($n=6$); RSDs of reproducibility tests were no more than 7.5% ($n=6$); average recoveries ranged in 88.6%-109.5% ($RSD \leq 6.7\%$, $n=6$). The contents of 7 elements in the 48 batches of samples were in line with the relevant provisions in *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition, part 4) and pharmacopoeia or standards in other countries or organizations. CONCLUSIONS: The method shows high sensitivity, high precision with accurate and reliable results, and can be used for the content determination of Cr, Pb, Cd, Cu, Zn, Hg and As in Gelatin hollow capsule. The 48 batches of Gelatin hollow capsule from different manufacturers have good quality.

KEYWORDS Gelatin hollow capsule; Element; Atomic fluorescence spectrometry; Graphite furnace atomic absorption spectrometry; Flame atomic absorption spectrometry; Commercially available samples

明胶空心胶囊是由明胶加辅料精制而成的帽、体两节胶囊壳组成,可容纳各种药粉、液体、半固体和药片。胶囊能够有效地掩盖内容物的味道和气味,使患者依从性良好。此外,胶囊剂能迅速、可靠和安全地溶解,使药物发挥良好的疗效。2012年4月发生的胶囊壳铬超标事件使中国食品药品检定研究院将明胶中的铬含量测定列入2014年药品检验能力验证计划,足见国家对明胶中铬的重视^[1]。铬可对人体呼吸道、胃肠道、皮肤等产生

损伤,直接影响和危及消费者的健康^[2];砷也是一种严重危害人类健康的环境毒物和致癌物,砷中毒还可导致肝损伤^[3];汞主要危及人体中枢神经系统、消化系统及肾,可导致神经系统不可逆损伤^[4];铅对人体毒性主要表现为神经毒性,被吸收后可影响脑、肾、神经系统和红细胞功能^[5];镉中毒的典型症状是肾功能受损,肾小管对低分子蛋白再吸收功能发生障碍^[6];锌和铜蓄积到一定量或价态改变后具有很强的毒性,如较高浓度的铜具有溶血作用,常累及肝、肾^[7]。2015年版《中国药典》(四部)已对明胶空心胶囊中的铬和重金属进行了限量,且对胶囊用明胶中的铬、重金属以及砷盐进行了限量^[8]。为了更全

^Δ 基金项目:浙江丽水市科技计划项目(No.2010JYZB19)

* 主管药师。研究方向:药物分析。电话:0578-2132670。

E-mail:wangfaying008@126.com

面地提高明胶空心胶囊的安全质量控制水平,笔者在本研究中对明胶空心胶囊中所含铬、铅、镉、铜、锌、汞、砷元素进行测定,并对市售的48批明胶空心胶囊质量情况进行分析,为明胶空心胶囊质量的提高提供参考。

1 材料

1.1 仪器

3500AA原子吸收分光光度计(美国Themofisher公司);AFS-230E原子荧光光度计(北京科创海光公司);XS104电子天平(瑞士梅特勒公司);MARS微波消解仪(美国CEM公司)。

1.2 药材与试剂

铬(批号:GBW08614-11082)、铅(批号:GBW08619-12075)、镉(批号:GBW08612-13082)、铜(批号:GBW08615-12105)、锌(批号:GBW08618-13082)、砷(批号:GBW08618-13082)标准溶液均购于中国计量科学研究院,质量浓度均为1 000 $\mu\text{g/mL}$;汞标准溶液(批号:GSB04-1729-2004)购于国家有色金属及电子材料分析测试中心,质量浓度为1 000 $\mu\text{g/mL}$;硝酸、盐酸、氢氟酸、氢氧化钠、高锰酸钾、硫脲、硫酸、磷酸氢二铵、磷酸二氢铵均为优级纯;盐酸羟胺、维生素C、硼氢化钠均为分析纯;水为娃哈哈纯净水。12家企业生产的48批明胶空心胶囊购于丽水市药品市场。

2 方法与结果

2.1 7种元素含量测定的仪器条件

各仪器条件参考文献[8-12]设置。

2.1.1 铬、铅、镉含量的测定 采用石墨炉原子吸收法测定铬、铅、镉含量。检测波长分别为357.9、283.3、228.8 nm,灯电流分别为7.5、9、5 mA,通带宽度均为0.5 nm,载气均为氩气,干燥温度分别为105、100、120 $^{\circ}\text{C}$,灰化温度分别为1 200、800、800 $^{\circ}\text{C}$,原子化温度分别为2 500、1 300、1 250 $^{\circ}\text{C}$,净化温度分别为2 700、2 500、2 500 $^{\circ}\text{C}$,铅、镉的基体改进剂均为2%磷酸二氢铵2 μL (铬不需要)。

2.1.2 铜、锌含量的测定 采用火焰原子吸收法测定铜、锌含量。检测波长分别为324.8、213.9 nm,灯电流均为7.5 mA,通带宽度均为0.5 nm,燃烧器高度均为7 mm,乙炔流量均为0.9 L/min,空气压力均为0.25 MPa。

2.1.3 砷、汞含量的测定 采用原子荧光光度法测定砷、汞含量。灯电流分别为55、25 mA,负高压分别为290、280 V,读数时间均为10 s,原子化器高度分别为8、10 mm,载气流量均为400 mL/min,屏蔽气流量均为900 mL/min。

2.2 标准溶液的制备

分别精密量取质量浓度为1 000 $\mu\text{g/mL}$ 的铬、铅、镉、铜、锌、砷、汞的单元素标准溶液,分别制备各元素系列标准溶液,具体制备的质量浓度见表1。

表1 7种元素系列标准溶液质量浓度

Tab 1 Concentration of series of standard solutions of 7 elements

元素	系列标准溶液质量浓度					
	0	1	2	3	4	5
铬, $\mu\text{g/L}$	0	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
铅, $\mu\text{g/L}$	0	2.0	4.0	10.0	20.0	
镉, $\mu\text{g/L}$	0	0.2	0.4	0.8	1.5	
砷, $\mu\text{g/L}$	0	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
汞, $\mu\text{g/L}$	0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
铜, mg/L	0	0.6	0.8	1.2	1.6	1.8
锌, mg/L	0	0.2	0.4	0.6	1.0	

2.3 样品溶液的制备

2.3.1 样品的消解 精密称取表3样品(编号1)0.5 g,置于聚四氟乙烯消解罐内,加硝酸8 mL、氢氟酸4滴(测元素砷时不加),混匀,静置过夜,置微波消解仪内消解:5 min升温至120 $^{\circ}\text{C}$,保持3 min;5 min升温至150 $^{\circ}\text{C}$,保持10 min;10 min升温至180 $^{\circ}\text{C}$,保持25 min。消解完成后,放冷,备用。

2.3.2 砷样品溶液的制备 取“2.3.1”项下消解溶液,用5%盐酸溶液溶解并转移至25 mL量瓶中,精密加入10%硫脲-维生素C溶液2.5 mL,5%盐酸溶液定容,摇匀,即得。

2.3.3 汞样品溶液的制备 取“2.3.1”项下消解溶液,用5%盐酸溶液溶解并转移至25 mL量瓶中,加20%硫酸溶液5 mL,5%高锰酸钾0.5 mL,滴加5%盐酸羟胺溶液至紫红色消失,用5%盐酸溶液定容,摇匀,即得。

2.3.4 铬、铅、镉、锌、铜样品溶液的制备 取“2.3.1”项下消解溶液,置于电热板上缓缓加热赶酸至约1 mL,放冷,用2%硝酸溶液溶解并转移至25 mL量瓶中,定容,即得。

2.3.5 空白溶液的制备 除不加样品外,按“2.3.1”~“2.3.4”项下方法制备各元素空白溶液。

2.4 检测限和线性范围考察

取“2.2”项下系列标准溶液适量,依法测定其响应值(吸光度值或荧光值),以各元素质量浓度为横坐标(x)、响应值为纵坐标(y)进行线性回归。取各元素空白溶液连续进样11次,以3倍空白响应值标准偏差所对应的待测元素质量浓度计算各元素的仪器检测限。结果,各元素的检测限均能很好地满足分析要求。回归方程、线性范围和检测限结果详见表2。

2.5 精密度试验

取表3样品(编号1)3份,按“2.3.2”~“2.3.4”项下方法制备溶液,按相应方法连续测定6次。结果,铬、铅、镉、铜、锌、砷、汞测定值的RSD分别为1.2%、1.8%、2.5%、1.2%、1.1%、0.6%、2.5% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.6 重复性试验

表2 回归方程、线性范围和检测限

Tab 2 Regression equation, linear range and detection limit

元素	回归方程	线性范围	r	检测限, $\mu\text{g/L}$
铬	$y=0.03778x+0.0239$	0~10 $\mu\text{g/L}$	0.9992	0.065
铅	$y=0.01296x+0.0127$	0~20 $\mu\text{g/L}$	0.9991	0.007
镉	$y=0.24849x+0.0105$	0~1.5 $\mu\text{g/L}$	0.9995	0.011
铜	$y=0.19414x-0.0005$	0~1.8 mg/L	0.9994	0.004
锌	$y=0.41328x+0.0061$	0~1.8 mg/L	0.9969	0.010
砷	$y=28.855x-38.224$	0~10 $\mu\text{g/L}$	0.9990	0.108
汞	$y=1.558281x-193.660$	0~1.0 $\mu\text{g/L}$	0.9990	0.004

取表3样品(编号1)18份,按“2.3.2”~“2.3.4”项下方法各制备溶液6份,按相应方法测定,测得铬、铅、镉、铜、锌、砷、汞的平均含量分别为0.458、0.113、0.005、4.358、2.131、0.113、0.006 mg/kg , RSD分别为2.5%、3.0%、7.5%、2.8%、2.6%、1.4%、4.1% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.7 加样回收率试验

精密称取表3样品(编号1)0.5 g,分别加入相应元素标准溶液(铬0.3000 μg 、铅0.1000 μg 、镉0.0150 μg 、铜6.0000 μg 、锌5.0000 μg 、砷0.0800 μg 、汞0.0050 μg),按“2.3.2”~“2.3.4”项下方法制备溶液,重复6次,按相应方法测定。结果铬、铅、镉、铜、锌、砷、汞的平均加样回收率分别为109.5%、104.6%、88.9%、95.1%、88.6%、96.5%、92.3%, RSD分别为4.1%、6.7%、5.2%、4.3%、3.9%、0.4%、5.2% ($n=6$)。

2.8 样品测定

取48批样品,按“2.3.1”~“2.3.4”项下方法制备供试品溶液,各2份,按“2.1”项下条件测定,计算7种元素的含量。结果48批明胶空心胶囊中铬均有检出,含量为0.118~1.245 mg/kg ;铅有2批未检出,其余批次含量为0.021~0.421 mg/kg ;镉有30批检出,其余批次含量为0.001~0.020 mg/kg ;铜有4批未检出,其余批次含量为0.080~4.761 mg/kg ;锌均有检出,含量为0.050~6.096 mg/kg ;砷均有检出,含量为0.017~0.142 mg/kg ;汞有1批未检出,其余批次含量为0.001~0.032 mg/kg ,详见表3。

3 讨论

本试验采用微波消解技术^[13],在减少样品的污染和易挥发元素损失的同时,所需样品量少、消解时间短、样品分解彻底、操作过程简便易行,使样品前处理效率大大提高,是理想的样品处理方法。由于某些明胶空心胶囊配方中加入了二氧化钛遮光剂,仅加硝酸无法消解二氧化钛,会产生消解液浑浊现象,故加入氢氟酸消解,使供试品溶液澄清透明;但是氢氟酸在测重金属砷时干扰大,使测定值升高,故不能使用。消解后如果在电热板上高温赶酸会造成砷、汞的测试结果偏低,故本试验中微波消解后不赶酸,冷却后直接制备供试品溶液。

表3 48批明胶空心胶囊中7种元素含量测定结果($\text{mg/kg}, n=2$)Tab 3 Contents results of 7 elements in 48 batches of Gelatin hollow capsule ($\text{mg/kg}, n=2$)

编号	生产单位	铬	铅	镉	铜	锌	砷	汞
1	公司A	0.462	0.108	0.00546	4.368	2.126	0.113	0.006
2	公司A	0.605	0.115	0.004	4.761	2.030	0.094	0.014
3	公司A	0.643	0.182	0.001	1.288	2.022	0.096	0.009
4	公司A	0.654	0.277	0.003	2.477	1.599	0.097	0.015
5	公司B	0.725	0.125	-	1.390	0.253	0.120	0.017
6	公司B	0.547	0.119	0.003	2.154	0.277	0.081	0.025
7	公司B	0.650	0.368	0.002	2.178	0.986	0.107	0.007
8	公司B	0.680	0.379	0.003	1.560	1.186	0.081	0.012
9	公司C	0.358	0.068	-	0.378	0.410	0.053	0.002
10	公司C	0.432	0.092	-	0.269	0.278	0.052	0.001
11	公司C	0.428	0.075	-	0.166	0.213	0.065	0.001
12	公司C	0.396	0.106	-	0.254	0.374	0.078	0.002
13	公司D	0.858	0.254	-	0.678	1.103	0.074	0.022
14	公司D	0.659	0.421	-	0.502	1.214	0.136	0.024
15	公司D	0.768	0.360	-	0.711	1.265	0.142	0.019
16	公司D	0.728	0.325	-	0.642	1.497	0.089	0.021
17	公司E	0.736	0.160	0.001	0.925	2.086	0.076	0.005
18	公司E	0.824	0.288	0.002	1.051	3.188	0.100	-
19	公司E	0.855	0.215	0.001	1.200	3.560	0.111	0.025
20	公司E	0.840	0.222	0.001	1.766	3.990	0.090	0.010
21	公司F	0.151	0.196	-	0.108	0.384	0.049	0.002
22	公司F	0.175	0.140	-	0.136	0.501	0.047	0.003
23	公司F	0.312	0.094	-	0.080	0.761	0.048	0.003
24	公司F	0.262	0.021	-	0.221	0.333	0.049	0.002
25	公司G	0.282	0.107	-	0.466	0.402	0.069	0.003
26	公司G	0.275	0.096	-	0.254	0.509	0.101	0.002
27	公司G	0.264	0.068	-	0.345	0.489	0.094	0.002
28	公司G	0.321	0.117	-	0.421	0.414	0.104	0.003
29	公司H	0.867	0.035	-	-	0.378	0.056	0.005
30	公司H	0.910	-	-	-	0.387	0.068	0.007
31	公司H	0.787	-	-	-	0.467	0.069	0.005
32	公司H	0.811	0.028	-	-	0.411	0.062	0.003
33	公司I	0.122	0.006	-	0.619	0.529	0.082	0.007
34	公司I	0.217	0.031	-	0.945	0.050	0.085	0.007
35	公司I	0.118	0.026	-	0.853	0.151	0.082	0.008
36	公司I	0.201	0.042	-	0.528	0.315	0.054	0.009
37	公司J	0.312	0.205	-	1.052	0.094	0.094	0.006
38	公司J	0.300	0.199	-	0.998	0.078	0.097	0.006
39	公司J	0.269	0.200	-	1.347	0.105	0.105	0.005
40	公司J	0.276	0.150	-	1.015	0.098	0.098	0.006
41	公司K	0.545	0.388	0.001	1.222	0.652	0.095	0.007
42	公司K	0.455	0.262	0.002	1.374	0.259	0.109	0.009
43	公司K	0.505	0.373	-	1.240	0.415	0.110	0.009
44	公司K	0.553	0.401	0.001	1.560	0.456	0.128	0.013
45	公司L	0.680	0.219	0.005	2.468	5.001	0.017	0.010
46	公司L	0.829	0.353	0.018	1.901	3.390	0.034	0.011
47	公司L	0.998	0.299	0.020	2.521	5.410	0.030	0.014
48	公司L	1.245	0.360	0.006	2.919	6.096	0.055	0.032

注:“-”代表未检出

Note:“-” means not detected

由于砷、汞元素极易受其他元素干扰,故测试时应分别添加相应的掩蔽剂使仪器信号稳定。制备砷元素样品溶液时需添加抗坏血酸、硫脲;制备汞元素样品溶液时需添加高锰酸钾、盐酸羟胺、硫酸等试剂,同时制备

空白溶液,方可使信号稳定。

目前,2015年版《中国药典》(四部)对明胶空心胶囊中的铬和重金属总量进行了限度规定^[9]:铬 ≤ 2 mg/kg,重金属总量 ≤ 2 mg/kg。国外药典未对空心胶囊中重金属的含量进行控制,而仅对原料明胶进行控制。美国药典(USP 36)对明胶中砷和重金属总量进行控制^[14]:砷 ≤ 0.8 mg/kg,重金属总量 ≤ 50 mg/kg;日本药局方(JP 16)对明胶中砷、汞和重金属总量进行控制^[14]:砷 ≤ 1.0 mg/kg,汞 ≤ 0.1 mg/kg,总量 ≤ 50 mg/kg;英国药典(BP 2012)对明胶中铁、锌和铬含量进行控制^[14]:锌 ≤ 30 mg/kg,铬 ≤ 10 mg/kg;欧盟食品卫生标准则规定^[15]:铅 ≤ 1 mg/kg,砷 2.0 mg/kg,汞 ≤ 1 mg/kg,镉 ≤ 1 mg/kg;欧盟关于动物源性食品的特殊卫生规范(No.853/2004/EC)中针对动物胶产品的金属元素限度进行规定^[14]:铅 ≤ 5 mg/kg,镉 ≤ 0.5 mg/kg,铬 ≤ 10 mg/kg,铜 ≤ 30 mg/kg,锌 ≤ 50 mg/kg,汞 ≤ 0.15 mg/kg,砷 ≤ 1 mg/kg。参照以上标准对明胶中各元素的限量规定,此次测定的48批明胶空心胶囊中铬含量均低于2015年版《中国药典》(四部)标准限度规定的2 mg/kg,铅含量均低于欧盟食品卫生标准限度规定的1 mg/kg,砷含量低于USP 36标准限度规定的0.8 mg/kg,汞含量均低于JP 16对明胶中限度规定的0.1 mg/kg,镉、铜、锌含量均低于No.853/2004/EC中针对动物胶产品的金属元素限度规定的0.5、30、50 mg/kg,表明该48批明胶空心胶囊中铬、铅、镉、铜、锌、汞、砷等7种元素的质量情况较好。

随着人们生活水平的提高,人们对食品、药品安全的要求越来越高,但随着工业化和现代化的高速发展,各种金属材料的大量使用,使得重金属污染问题越来越严重。因此,提高我国食品、药品的安全生产和检测技术水平已成为相关机构的重要研究课题,如何控制重金属污染也成为重要的社会话题。本文利用石墨炉原子吸收法、火焰原子吸收法和原子荧光光度法测定明胶空心胶囊中铬、铅、镉、铜、锌、砷、汞含量,通过对测定方法的精密度、重复性和加样回收率的考察,证明该方法简单、数据准确可靠,可有效控制明胶空心胶囊的质量安全。

参考文献

[1] 侯鹏高.明胶空心胶囊中铬含量测定方法研究进展[J].中

国药房,2015,26(21):3021-3024.

- [2] 曹珺,赵丽娇,钟儒刚.原子吸收法测定食品中重金属含量的研究进展[J].食品科学,2012,33(7):304-309.
- [3] 韩俊洋,吴顺华.地方性砷中毒致肝损伤机制研究进展[J].中国公共卫生,2014,30(3):374-376.
- [4] 徐珍,张玉芹,彭芳.汞神经毒性机制研究进展[J].中国职业医学,2010,37(6):503-504,507.
- [5] 刘婷婷,王文瑞,徐晓枫,等.食品中铅、镉、铝、汞污染及检测技术研究进展[J].内蒙古医学杂志,2012,44(20):57-60.
- [6] 庄延双,蔡皓,刘晓,等. ICP-AES法测定小柴胡颗粒中重金属和微量元素的含量[J].中国药房,2011,22(40):3818-3820.
- [7] 郭伟.中药中的重金属及其检测和去除方法[J].天津中医药,2010,27(4):351-352.
- [8] 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,2015:205-206,523.
- [9] 卫生部,国家标准化管理委员会.中华人民共和国国家标准食品卫生检验方法理化部分:一[S].北京:中国标准出版社,2012:81-85、95-99、109-113、115-118、123-127、141-145.
- [10] 蔡艳荣,刘源,李玲玲,等.原子吸收光谱法测定水果中10种元素含量及分布[J].卫生研究,2011,40(3):361-364.
- [11] 王枚博,王欣美,李丽敏,等.微波消解-石墨炉原子吸收光谱法测定安宫牛黄丸中的铅、镉、铜含量[J].中国卫生检验杂志,2014,24(5):679-681.
- [12] 李淑娜.氢化物原子荧光光谱法测化妆品中的砷、汞[J].中国卫生检验杂志,2012,22(6):1296-1297,1300.
- [13] 朱琳娇,陈运动,吴永江.电感耦合等离子体质谱法检测明胶空心胶囊中10种元素的含量[J].中国现代应用药学,2013,30(11):1228-1232.
- [14] 潘云雪,陈成飞,金滕娜,等. ICP-MS测定明胶空心胶囊中铅、铬、镉、砷、铜的含量[J].中国现代应用药学,2014,31(3):339-342.
- [15] 谢秀红,李勇勤,麦剑平,等.药用明胶硬胶囊壳中重金属含量的研究[J].今日药学,2010,20(1):28-30.

(收稿日期:2017-01-03 修回日期:2017-07-29)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅