

电感耦合等离子体-质谱法测定注射用益气复脉(冻干)中的22种无机元素

潘超^{1,2}, 李海燕^{1,2}, 岳洪水^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂新技术企业重点实验室, 天津 300410

摘要:目的 采用电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法建立注射用益气复脉(冻干)中22种无机元素的含量测定方法。方法 以微波消解法处理样品, 硝酸为消解试剂, 样品经微波消解后, 采用电感耦合等离子体质谱仪测定注射用益气复脉(冻干)中22种无机元素(Li、B、Mg、Al、Si、S、Ti、V、Cr、Fe、Ni、Co、Zn、Ga、As、Sr、Mo、Cd、Sb、Ba、Ce、Pb)的量, 并进行专属性、线性关系、精密度、重复性、回收率考察; 完成6批制剂中22种元素测定并评价其安全性。结果 建立22种元素标准曲线, 确定检出限及定量限, 方法学验证均符合要求。6批供试品中已检出元素含量均远低于安全限值, 对产品质量不会造成安全风险。结论 该方法简便、快速、准确, 可用于测定注射用益气复脉(冻干)中22种元素的含量, 为其质量控制、安全性评价提供一定参考。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 电感耦合等离子体发射光谱-质谱(ICP-MS); 微波消解; 无机元素

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)11-2430-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.021

Determination of 22 kinds inorganic elements in Yiqi Fumai Lyophilized Injection by ICP-MS

PAN Chao^{1,2}, LI Haiyan^{1,2}, YUE Hongshui^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Advanced Technology Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To establish a method for determination of 22 kinds inorganic element in Yiqi Fumai Lyophilized Injection by ICP-MS. **Methods** The samples with nitric acid system as digestion reagent were eliminated by microwave, determination of 22 kinds inorganic elements (Li, B, Mg, Al, Si, S, Ti, V, Cr, Fe, Ni, Co, Zn, Ga, As, Sr, Mo, Cd, Sb, Ba, Ce, and Pb) content in Yiqi Fumai Lyophilized Injection by ICP-MS. Specificity, linearity, precision, repeatability and recovery were investigated. **Results** The standard curve of 22 elements was established; Determination of LOD, LOQ; The determination of 22 elements in 6 batches of preparations was completed and their safety was evaluated. The safety of 22 elements in 6 batches of preparations was evaluated. The standard curves of 22 elements were established, and the limits of detection and quantification were determined. The detected element content in 6 batches of tested products were far below the safety limit, which will not cause safety risk to product quality. **Conclusion** The method is simple, rapid and accurate, which can be used to determine the content of 22 elements in Yiqi Fumai Lyophilized Injection, and providing a reference for its quality control and safety evaluation.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; ICP-MS; microwave digestion; inorganic element

注射用益气复脉(冻干)是天津天士力之骄药业有限公司生产的冻干粉针制剂,其功效为益气复脉、养阴生津,临床上主要用于治疗冠心病心绞痛以及慢性心力衰竭^[1-4]。药品包装系统中直接接触

药品的中性硼硅玻璃管制注射剂瓶以及注射用冷冻干燥无菌粉末氯化丁基胶塞,可能发生密封组件组分向药品中迁移,产生潜在的安全风险^[5-6]。与其他制剂相比,中药注射剂不经消化吸收直接进入血

收稿日期: 2021-08-05

第一作者: 潘超(1990—),女,研究方向为中药质量标准研究。E-mail: panchao2014@tasly.com

*共同通信作者: 岳洪水(1975—),男,高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺开发、质量研究及技术提升等。E-mail: yuehs@tasly.com

鞠爱春(1973—),男,高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

液,风险较高,而重金属及有害元素是中药制剂毒副作用的来源之一^[7]。因此,对中药注射剂的重金属及有害元素的检测和限量控制十分重要。

电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法作为一种新的无机元素检测方法,具有灵敏度高、准确性好、精密度高、检出限低、线性范围宽等优点,备受分析工作者的关注^[8-9]。本研究采用微波消解结合ICP-MS,建立了注射用益气复脉(冻干)中22种无机元素的检测方法,为包材相容性研究与注射剂安全性评价奠定基础。

1 材料

1.1 试剂与试药

多元素标准溶液:铝、砷、硼、钡、铍、镉、钴、铬、铜、铁、镓、锂、镁、锰、镍、铅、铋、锡、锑、钛、铊、铀、钒、锌(Al、As、B、Ba、Be、Bi、Cd、Co、Cr、Cu、Fe、Ga、Li、Mg、Mn、Ni、Pb、Sb、Sn、Sr、Ti、Tl、V、Zn),质量浓度100 μg/mL,批号GSB04-1767-2004;标准溶液:As,质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1714-2004;Cd,质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1721-2004;Co,质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1722-2004;Pb,质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1742-2004;Li,质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1734-2004;Sb,质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1748-2004;硅(Si),质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1752-2004;硫(S),批号GSB04-1773-2004(b);钼(Mo),质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1737-2004;铈(Ce),质量浓度1 000 μg/mL,批号GSB04-1775-2004,均由国家有色金属及电子材料分析测试中心提供。

内标溶液:Bi、锗(Ge)、铟(In)、镱(Lu)、铈(Rh)、钪(Sc)、铽(Tb)、钇(Y),质量浓度100 μg/mL,批号GSB04-2828-2011,国家有色金属及电子材料分析测试中心提供;调谐溶液:Ba、Bi、Ce、Co、In、Li、铀(U),批号10131,德国Thermo Scientific公司;65%硝酸Suprapur[®](批号Z0306341343,德国默克)。

6批注射用益气复脉(冻干)样品,天津天士力之骄药业有限公司提供,批号为S1、S2、S3、S4、S5、S6。

1.2 主要仪器

Thermo iCAP RQ型电感耦合等离子体质谱仪(美国Thermo公司);微波消解仪(美国CEM MARS公司);梅特勒-MS204S型万分之一天平(梅特勒公司);VF-TOC超纯水机(德国Sartorius公司)。

2 方法

2.1 供试品溶液的制备

取注射用益气复脉(冻干)0.1 g,精密称定,于10%硝酸浸泡洗净的消解罐中,加入2 mL 65%硝酸,微波消解,消解参数见表1。消解结束后,待温度降至室温后取出消解罐。将样品转移至离心管(硝酸浸泡洗净)中,以超纯水定容至10 mL,摇匀,作为S元素测定溶液。

精密吸取上述溶液2 mL,以超纯水稀释至10 mL,作为其余21种元素测定溶液。同法制备空白溶液。

2.2 仪器工作参数

ICP-MS仪器的工作参数为仪器全自动调谐优化给出,满足仪器安装标准要求的灵敏度、背景、氧化物、双电荷、稳定性等各项指标,经调谐后的仪器参数设置见表2。

表1 消解参数

Table 1 Digestion parameters			
功率/W	升温时间/min	温度/°C	持续时间/min
800	5	120	2
800	3	150	5
800	3	170	7

表2 操作条件及参数

Table 2 Operation conditions and parameters	
参数	设定值
等离子体气体流量/(L·min ⁻¹)	15
辅助气体流量/(L·min ⁻¹)	1
载气体流量/(L·min ⁻¹)	1
补偿气体流量/(L·min ⁻¹)	1
温度/°C	2
喷雾泵速率/(r·s ⁻¹)	0.1
蠕动泵吸收速率/(r·s ⁻¹)	0.3
蠕动泵吸收时间/s	30
蠕动泵持续时间/s	30

2.3 内标溶液制备

精密量取内标溶液(质量浓度100 μg/mL)适量,用4%硝酸溶液稀释制成质量浓度为20 ng/mL的混合内标溶液。测定时⁷Li、¹¹B、²⁴Mg、²⁷Al、²⁸Si、³⁴S、⁴⁸Ti、⁵¹V、⁵²Cr、⁵⁶Fe、⁵⁸Ni、⁵⁹Co、⁶⁴Zn、⁶⁹Ga、⁷⁵As、⁸⁸Sr以⁷²Ge作为内标,⁹⁸Mo、¹¹⁴Cd、¹²¹Sb、¹³⁸Ba、¹⁴⁰Ce以¹¹⁵In作为内标,²⁰⁸Pb以¹⁵⁹Tb作为内标。

2.4 测定方法

于每天测定前配制系列标准溶液进样测定,仪

器自动生成标准曲线。按当日实验内容配制供试品溶液,进样检测,仪器根据标准曲线自动计算各元素的含量。

3 结果

3.1 专属性试验

取空白溶液检测,验证空白溶液对供试品测定无干扰;无同位素的4种元素(Al、Co、As、S)采用N-1法配制质量浓度分别为200 ng/mL、2 ng/mL、6 ng/mL、4 μg/mL的对照品溶液,进样检测,计算溶液中元素测定结果与空白溶液中对元素结果的差值;有同位素的其他18种元素利用同位素比值确定背景成分对于检测元素有无干扰。要求差值绝对值不超过2.0。结果显示,无同位素的元素空白溶液对检测元素测定无干扰;有同位素元素背景成分对检测元素不产生干扰。方法专属性较好。

3.2 线性关系考察

精密量取多元素混合标准溶液和As、Cd、Co、Pb、Li、Sb、Si、Mo、Ce单元素标准溶液适量,用4%硝酸溶液稀释制成适当浓度的标准储备液。精密量取该储备液适量,用4%硝酸溶液稀释制成系列

标准溶液。精密量取S元素标准溶液适量,用超纯水稀释制成含S元素为50 μg/mL的标准储备液。精密量取该储备液适量,用超纯水稀释制成系列标准溶液。以相应元素的质量浓度为横坐标,以相应元素与所选内标元素响应值比(CPS)为纵坐标,绘制标准曲线。各元素的回归方程及相关系数见表3。结果显示,22种元素标准曲线相关系数 $r \geq 0.999$,在各自质量浓度范围内线性关系良好。

3.3 检测限(LOD)和定量限(LOQ)

取空白溶液连续测定11次,以测定结果的3倍标准偏差所对应的质量浓度值作为元素的LOD,以测定结果的10倍标准偏差所对应的质量浓度值作为元素的LOQ。结果见表3。

3.4 精密性试验

取混合标准溶液(As、Cd、Co、Pb、Li、Sb质量浓度分别为6、1、2、2、96、35 ng/mL;V、Ni、Ga、Sr、Mo、Ce质量浓度均为4 ng/mL;B、Mg、Al、Si、Ti、Cr、Fe、Zn、Ba质量浓度均为200 ng/mL;S质量浓度为4 μg/mL),连续进样6次,记录测量值,计算RSD,见表4。结果表明,各元素RSD值0.3%~6.4%,表

表3 各元素的线性范围、LOD和LOQ

Table 3 Linearity ranges, limit of detection and quantitation for test of elements

待测元素	线性方程	相关系数	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	LOD/(ng·mL ⁻¹)	LOQ/(ng·mL ⁻¹)
Li	$Y=0.002\ 5\ X+0.003\ 1$	1.000	19~480	0.01	0.03
B	$Y=0.000\ 8\ X+0.007\ 8$	1.000	40~1 000	0.03	0.11
Mg	$Y=0.006\ 4\ X+0.127\ 1$	0.999	40~1 000	0.22	0.72
Al	$Y=0.002\ 8\ X+0.044\ 7$	1.000	40~1 000	0.10	0.35
Si	$Y=0.001\ 7\ X+0.080\ 7$	1.000	40~1 000	0.93	3.11
S	$Y=0.235\ 3\ X+0.469\ 4$	0.999	1 000~15 000	180	590
Ti	$Y=0.021\ 2\ X+0.085\ 7$	1.000	40~1 000	0.01	0.04
V	$Y=11\ 778\ X+61.167$	1.000	0.2~20	0.01	0.02
Cr	$Y=0.064\ 6\ X+0.431\ 8$	1.000	40~1 000	0.18	0.61
Fe	$Y=0.059\ 3\ X+0.723\ 4$	1.000	40~1 000	0.77	2.58
Ni	$Y=24\ 126\ X+14\ 452$	0.999	0.2~20	0.04	0.14
Co	$Y=0.104\ 2\ X+0.004\ 8$	1.000	0.4~10	0.003	0.01
Zn	$Y=0.018\ 0\ X+0.198\ 2$	1.000	40~1 000	1.05	3.49
Ga	$Y=7\ 317.1\ X+275.6\ 6$	1.000	0.2~20	0.04	0.13
As	$Y=0.005\ 8\ X+0.000\ 3$	1.000	1.2~30	0.03	0.10
Sr	$Y=6\ 861.9\ X+526.67$	1.000	0.2~20	0.06	0.19
Mo	$Y=21\ 499\ X+107.46$	1.000	0.2~20	0.02	0.05
Cd	$Y=0.004\ 5\ X+0.000\ 2$	1.000	0.2~5	0.01	0.03
Sb	$Y=0.004\ 8\ X-0.000\ 4$	1.000	7~175	0.003	0.01
Ba	$Y=0.010\ 2\ X+0.114\ 4$	1.000	40~1 000	0.01	0.03
Ce	$Y=94\ 302\ X+1\ 366.5$	1.000	0.2~20	0.01	0.02
Pb	$Y=0.007\ 4\ X+0.001\ 9$	1.000	0.4~10	0.17	0.58

表4 精密度和重复性试验结果($n=6$)Table 4 Results of precision and repeatability experiments ($n=6$)

待测元素	精密度 RSD/%	重复性 RSD/%
Li	0.3	1.1
B	1.2	2.3
Mg	0.9	6.5
Al	1.1	3.0
Si	1.0	3.9
S	4.2	3.9
Ti	0.6	1.0
V	6.4	6.7
Cr	0.5	1.0
Fe	0.8	5.5
Ni	6.2	7.8
Co	1.0	1.1
Zn	0.5	1.0
Ga	4.1	8.3
As	0.7	0.9
Sr	4.1	6.5
Mo	2.3	7.6
Cd	1.1	1.9
Sb	1.0	2.3
Ba	1.0	1.0
Ce	4.3	7.6
Pb	0.7	15.4

明仪器的精密度良好。

3.5 重复性试验

取“3.6”项下供试品加标溶液(中浓度),平行制备6份,进样检测,记录测量值,计算RSD,见表4。结果表明,各元素RSD值大多数小于15%,表明方法的重复性较好。

3.6 回收率试验

取同一批(批号S1)注射用益气复脉(冻干)0.1 g,精密称定,于10%硝酸浸泡洗净的消解罐中,加入2 mL硝酸,加对照品(Li为4 800 ng,Co为100 ng,As为300 ng,Cd为50 ng,Sb为1 752 ng,Pb为100 ng,S为25 μ g;B、Mg、Al、Si、Ti、Cr、Fe、Zn、Ba为10 000 ng;V、Ni、Ga、Sr、Mo、Ce为50 ng),按照“2.1”项下方法平行制备6份供试品溶液,依次测定。结果表明,回收率为95.4%~123.9%,RSD值为0.9%~16.1%,说明该方法准确度良好,结果见表5。

3.7 供试品测定

分别取6批注射用益气复脉(冻干)试验品,按

表5 回收率试验结果($n=6$)Table 5 Results of recovery test($n=6$)

待测元素	回收率/%	RSD/%
Li	108.4	1.1
B	118.6	2.4
Mg	122.1	8.1
Al	118.3	3.2
Si	112.6	4.4
S	95.4	5.9
Ti	108.1	1.0
V	123.9	9.7
Cr	107.7	1.0
Fe	96.0	7.0
Ni	121.8	11.3
Co	104.0	1.1
Zn	110.7	1.0
Ga	113.5	11.0
As	110.7	0.9
Sr	118.0	11.3
Mo	120.1	7.6
Cd	107.5	1.9
Sb	106.7	2.3
Ba	114.1	1.0
Ce	117.3	8.0
Pb	105.4	16.1

照“2.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.2”项下方法进样测定,计算供试品溶液中各元素含量,6批供试品中已检出元素含量均远低于安全限值,对产品质量不会造成安全风险。结果见表6。

4 讨论

4.1 检测元素的选择

我国原国家食品药品监督管理总局于2015年颁布的《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》^[5],明确要求注射途径玻璃容器中10种常用金属元素的每日允许摄入量,需对Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、Ba、Fe、Zn、Cr元素进行检查;2016年颁布的《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(征求意见稿)》^[6],指出密封件可能迁移至药品中的元素有Mg、Al、Si、S、Ca、Ti、Fe、Zn、As、Cd、Sb;此外,本实验还对注射用益气复脉(冻干)药液中原子量在4.6~245的元素进行了半定量扫描,筛选出V、Ni、Ga、Sr、Mo、Ce可能为潜在浸出元素。同时结合本产品所使用西林瓶及胶塞配方成分,确定对注射用益气复脉(冻干)中22种无机元素:Li、B、Mg、Al、Si、S、Ti、V、Cr、Fe、Ni、Co、

表6 6批次样品测定结果

Table 6 Measurement results of six batches of samples

批号	Li/ (ng·g ⁻¹)	B/ (ng·g ⁻¹)	Mg/ (ng·g ⁻¹)	Al/ (ng·g ⁻¹)	Si/ (ng·g ⁻¹)	S/ (ng·g ⁻¹)	Ti/ (ng·g ⁻¹)	V/ (ng·g ⁻¹)	Cr/ (ng·g ⁻¹)	Fe/ (ng·g ⁻¹)	Ni/ (ng·g ⁻¹)
S1	<LOD	<LOQ	10 285.57	4 632.34	21 754.73	<LOQ	<LOD	226.87	<LOD	<LOD	231.34
S2	<LOD	<LOQ	9 852.24	4 727.36	24 498.01	<LOQ	<LOD	246.27	<LOD	<LOQ	213.93
S3	<LOD	<LOQ	7 212.86	3 091.23	23 605.68	<LOQ	<LOD	215.35	<LOD	<LOD	187.94
S4	<LOD	<LOQ	8 501.99	<LOQ	21 240.04	<LOQ	<LOD	220.12	<LOD	<LOD	212.15
S5	<LOQ	<LOQ	12 205.85	3 948.91	27 711.81	<LOQ	<LOD	258.43	<LOD	<LOD	329.86
S6	<LOD	<LOQ	11 295.41	6 515.97	21 583.33	<LOQ	<LOD	211.58	<LOD	<LOD	296.91
批号	Co/ (ng·g ⁻¹)	Zn/ (ng·g ⁻¹)	Ga/ (ng·g ⁻¹)	As/ (ng·g ⁻¹)	Sr/ (ng·g ⁻¹)	Mo/ (ng·g ⁻¹)	Cd/ (ng·g ⁻¹)	Sb/ (ng·g ⁻¹)	Ba/ (ng·g ⁻¹)	Ce/ (ng·g ⁻¹)	Pb/ (ng·g ⁻¹)
S1	56.22	282.09	192.04	<LOQ	362.19	<LOD	<LOD	<LOD	801.99	27.86	101.00
S2	54.73	<LOQ	209.95	<LOQ	320.90	<LOD	<LOD	<LOD	891.04	24.38	<LOD
S3	50.85	<LOQ	317.05	<LOQ	287.64	<LOD	<LOD	<LOQ	1 361.91	20.44	<LOD
S4	49.80	<LOQ	164.34	<LOQ	330.18	<LOD	<LOD	<LOD	709.66	15.94	<LOD
S5	57.54	3 258.43	206.85	<LOQ	411.71	<LOQ	<LOD	<LOQ	889.38	21.33	242.56
S6	50.90	394.21	191.62	<LOQ	343.81	<LOQ	<LOD	<LOD	849.30	12.97	<LOQ

Zn、Ga、As、Sr、Mo、Cd、Sb、Ba、Ce、Pb进行检测。

4.2 元素限度值

过量的重金属对药效和人的身体健康都有很大影响。国际人用药物注册技术协调会议(ICH) Q3D^[10]基于元素毒性及在药品中出现的可能性,将元素分为3类并规定了每日允许接触限值(PDE), Li、V、Cr、Fe、Ni、Co、As、Mo、Cd、Sb、Ba、Pb的PDE值分别为250、10、1 100、1 300、20、5、15、1 500、2、90、700、5 μg/d(根据注射用益气复脉的临床用量换算成质量分数为48 077、1 900、211 538、250 000、3 800、962、2 885、288 500、385、17 308、134 615、962 ng/g);《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》^[5]明确要求注射途径玻璃容器中10种常用金属元素的PDE: Pb、Co、Cd、As、Li、Sb、Ba、Fe、Zn、Cr分别为5、5、2、15、250、90、700、1 300、1 300、1 100 μg/d(根据注射用益气复脉的临床用量换算成质量分数为962、962、385、2 885、48 077、17 308、134 615、250 000、250 000、211 538 ng/g)。注射用益气复脉(冻干)药液中已检出元素均远低于PDE值; B、Mg、Al、Si、S、Ti、Ga、Sr、Ce 9种元素未规定其含量限度,如参考ICH Q3D中Mo元素PDE值(288 462 ng/g), Mg、Al、Si、Ga、Sr、Ce也远低于其限值要求,对产品质量不会造成安全风险。

本研究提供的方法可以简单快速地测定注射用益气复脉(冻干)中22种元素的含量,为药品中无

机元素的检测提供了一种新的思路,同时为进行包材与药物相容性试验,进一步评价注射剂的安全性提供了一种可以借鉴的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张兴, 黄强, 王丽丽. 注射用益气复脉(冻干)治疗冠心病心绞痛136例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 6(19): 149-151.
Zhang X, Huang Q, Wang L L. Treatment of 136 cases of angina pectoris of coronary heart disease with Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Chin J Integr Med Cardio/ Cerebrovasc Dis, 2018, 6(19): 149-151.
- [2] 苏文刚. 注射用益气复脉(冻干)联合曲美他嗪对冠心病心绞痛患者症状改善及MACE发生率的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(5): 52-53.
Su W G. Effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with Trimetazidine on symptom improvement and MACE incidence in patients with coronary heart disease and angina pectoris [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 21(5): 52-53.
- [3] 任华. 注射用益气复脉(冻干)治疗慢性心力衰竭的临床效果[J]. 中医临床研究, 2020, 12(8): 49-51.
Ren H. Clinical efficacy of the Yiqi Fumai injection on chronic heart failure [J]. Clin J Chin Med, 2020, 12(8): 49-51.
- [4] 樊根豪, 邢作英, 刘梦琳, 等. 注射用益气复脉(冻干)治疗心力衰竭有效性及安全性的系统评价和试验序贯分

- 析[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(1): 8-18.
- Fan G H, Xing Z Y, Liu M L, et al. Systematic evaluation and sequential analysis of efficacy and safety of Yiqi Fumai (Lyophilization) Injection in treatment of heart failure [J]. J pract Trad Chin Int Med, 2021, 35(1): 8-18.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2015-07-28) [2021-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150728120001551.html>.
- State Food and Drug Administration. Technical Guiding Principles of Compatibility Research between Chemical Injections and Medicinal Glass Packaging Containers (Trial) [EB/OL]. (2015-07-28)[2021-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150728120001551.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2018-04-26) [2021-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426165301393.html>.
- State Food and Drug Administration. Technical Guiding Principles of Compatibility Research between Chemical Injections and Elastomer Seals (Trial) [EB/OL]. (2018-04-26) [2021-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426165301393.html>.
- [7] 简淑娟. 中药及其注射液中重金属的研究概述 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(30): 215-216.
- Jian S J. Research summary of heavy metals in traditional Chinese medicine and its injection [J]. Guid China Med, 2010, 8(30): 215-216.
- [8] 李金英, 郭冬发, 姚继军, 等. 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)新进展 [J]. 质谱学报, 2002, 23(3): 164-179.
- Li J Y, Guo D F, Yao J J, et al. New Development of ICP-MS [J]. J Chin Mas Spect Soc, 2002, 23(3): 164-179.
- [9] 欧金梅, 王瑞, 程庆兵, 等. ICP-MS法测定不同产地乌梅无机元素含量 [J]. 中草药, 2020, 50(2): 482-489.
- Ou J M, Wang R, Cheng Q B, et al. New development of ICP-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 50(2): 482-489.
- [10] ICH: ICH Q3D(R1)Guideline for Impurities [EB/OL]. (2019-03-22) [2019-06-03]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-RIEWG-Documents-Step4-Guideline-2019-0300.pdf>.

[责任编辑 兰新新]