

ICP-MS 法测定喜炎平注射液中重金属及有害元素

梁 佳^{1,2}, 王章伟^{1,2}, 邓双炳^{1,2}, 刘芳芳^{1,2}, 方 礼^{1,2}, 刘地发^{1,2*}

1. 江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341000

2. 创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室, 江西 赣州 341000

摘 要: **目的** 建立喜炎平注射液中 17 种重金属及有害元素的含量测定方法。**方法** 样品经消解后采用电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定, 射频功率 1 550 W; 蠕动泵转速 0.3 r/s; 等离子气体积流量 15 L/min; 辅助气体积流量 0.2 L/min; 载气体积流量 1 L/min; 采样深度 10 mm, 重复次数为 3 次。**结果** 该方法下 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb、Bi 的检测限分别为 9.584、49.858、0.504、3.016、51.209、0.142、1.116、0.675、0.924、1.421、0.403、2.770、0.711、3.584、0.590、0.411、0.169 ng/mL, 定量限分别为 28.933、151.085、1.528、9.139、155.179、0.429、3.381、2.046、2.799、4.312、1.220、8.394、2.155、10.861、1.965、1.244、0.513 ng/mL, 各元素在一定质量浓度范围内, 响应值与质量浓度的线性关系良好 ($r > 0.999$), 进样精密度 RSD 在 0.8%~3.8% ($n=12$), 重复性 RSD 在 0.7%~2.0% ($n=6$), 17 种元素的加样回收率在 95.7%~104.8%。20 批大生产样品检测结果: Ag 为未检出, Li 和 V 为检出但低于定量限, Al、Ni、Cu、As、Ba、Hg、Pb 最大质量浓度分别为 0.685、0.013、0.007、0.006、0.208、0.070、0.027 $\mu\text{g/mL}$, Cr、Fe、Co、Cd、Sn、Sb、Bi 为未检出或检出但低于定量限。**结论** 方法的专属性、线性、灵敏度、精密度、准确度、耐用性等均良好, 可用于喜炎平注射液中 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb、Bi 17 种元素的含量测定, 20 批大生产样品中 17 种元素检测结果均小于限度要求, 符合规定。

关键词: 电感耦合等离子体质谱; 喜炎平注射液; 重金属; 有害元素; Li; Al; V; Cr; Fe; Co; Ni; Cu; As; Ag; Cd; Sn; Sb; Ba; Hg; Pb; Bi

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)24-6002-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.24.013

Determination of heavy metals and harmful elements in Xiyanping Injection by ICP-MS

LIANG Jia^{1,2}, WANG Zhang-wei^{1,2}, DENG Shuang-bing^{1,2}, LIU Fang-fang^{1,2}, FANG Li^{1,2}, LIU Di-fa^{1,2}

1. Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Ganzhou 341000, China

2. State Key Laboratory of Innovative Natural Medicine and TCM Injections, Ganzhou 341000, China

Abstract: **Objective** To establish a method for the determination of 17 heavy metals and harmful elements in Xiyanping Injection (XI). **Methods** The samples were digested and determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The RF power was 1 550 W; The peristaltic pump speed was 0.3 r/s; The plasma gas velocity was 15 L/min; The auxiliary gas velocity was 0.2 L/min; The carrier gas velocity was 1 L/min; The sampling depth was 10 mm and the signal was measured for three times. **Results** The detection limits of Li, Al, V, Cr, Fe, Co, Ni, Cu, As, Ag, Cd, Sn, Sb, Ba, Hg, Pb, Bi were 9.584, 49.858, 0.504, 3.016, 51.209, 0.142, 1.116, 0.675, 0.924, 1.421, 0.403, 2.770, 0.711, 3.584, 0.590, 0.411, 0.169 ng/mL, and the quantitative limits were 28.933, 151.085, 1.528, 9.139, 155.179, 0.429, 3.381, 2.046, 2.799, 4.312, 1.220, 8.394, 2.155, 10.861, 1.965, 1.244, and 0.513 ng/mL within a certain concentration range, respectively. The response value had a good linear relationship with the concentration ($r > 0.999$); The RSDs ($n=12$) of the injection precision test were in the range of 0.8%—3.8%, the RSDs ($n=6$) of the repeatability were in the range of 0.7%—2.0%, and the average recoveries of 17 elements were in the range of 95.7%—104.8%. Detection results of 20 batches of mass production samples: Ag was not detected, Li and V were detected but lower than the quantitative limit, the maximum mass concentration of Al, Ni, Cu, As, Ba, Hg and Pb were 0.685, 0.013, 0.007, 0.006, 0.208, 0.070 and 0.027 $\mu\text{g/mL}$ respectively, Cr, Fe, Co,

收稿日期: 2019-07-24

基金项目: 国家中医药管理局中药标准化项目 (ZYBZH-C-JX-41)

作者简介: 梁 佳, 女, 本科, 研究方向为天然药物新药研究。Tel: (0797)5560876 E-mail: liangjia@qfyy.com.cn

*通信作者 刘地发, 男, 高级工程师, 研究方向为天然药物新药研究。Tel: (0797)5560800 E-mail: jxldf1@qfyy.com.cn

Cd, Sn, Sb, and Bi were not detected or lower than the quantitative limit. **Conclusion** The specificity, linearity, sensitivity, precision, accuracy and durability of the method were all good. It can be used to determine 17 elements of Li, Al, V, Cr, Fe, Co, Ni, Cu, As, Ag, Cd, Sn, Sb, Ba, Hg, Pb and Bi in XI. The test results of 17 elements in 20 batches of mass production samples were less than the limit requirements, meeting the requirements.

Key words: inductively coupled plasma mass spectrometry; Xiyanping Injection; heavy metals; harmful elements; Li; Al; V; Cr; Fe; Co; Ni; Cu; As; Ag; Cd; Sn; Sb; Ba; Hg; Pb; Bi

中药注射剂临床应用较为广泛,在心血管疾病、肿瘤和感染治疗方面疗效显著^[1-6],但其安全性问题一直备受大众关注。与其他制剂相比,中药注射剂不经消化吸收直接进入血液,风险较高,而重金属及有害元素为中药制剂毒副作用的来源之一。《中国药典》2015 年版一部对中药材和植物药中的重金属做出了限量规定,但主要是针对 Pb、Cd、As、Hg、Cu 5 种重金属元素^[7]。现行版《中国药典》中收载的中成药品种项下很少对重金属及有害元素限量做出规定。因此,探索中药注射剂重金属及有害元素的检测方法,并确认质量控制限量尤为重要^[8-13],且对确保药品质量和患者用药安全具有十分重要的意义。

喜炎平注射液是由穿心莲内酯,通过专利磺化工艺技术制成的穿心莲内酯总磺化物注射液,该产品具有抗炎、抗病毒、免疫调节的功效,是治疗手足口病、甲型 H1N1 流感、上呼吸道感染、肠出血性大肠杆菌感染等疾病的首选药^[14-17]。近 3 年,喜炎平注射液单品种实现销售收入超过 100 亿元,在国内中药品种销售额名列前茅。自喜炎平注射液上市以来,已在全国 5 000 多家二级甲等以上医院得到了广泛应用,成为各儿科、呼吸科等科室不可或缺的重要治疗品种,列入了临床应用指南^[18-20]。参考《中药注射剂安全性再评价质量控制评价技术原则(试行)》的要求,考虑到中药注射剂自身的特点,为了尽可能全面地、灵敏地反映药品质量的变化情况。建立了性状、总固体、专属性鉴别和含量测定、指纹图谱、微生物等相关指标。此外,对溶液的颜色、pH 值、有关物质、炽灼残渣、热原、溶血与凝聚、过敏反应及应符合注射剂项下有关的各项规定进行了检测。重金属及有害元素是安全性的重要指标,为确保喜炎平注射液临床用药的安全性,亟需对其重金属及有害元素进行研究和控制。

本研究参考 ICH Q3D、《中国药典》2015 年版四部指导原则的相关要求,建立了电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法同时测定喜炎平注射液中 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、

Sb、Ba、Hg、Pb、Bi 17 种元素含量的检测方法,实现了多元素的同时测定,并拟定了本品中 17 种元素的限度。该方法操作简便,专属性强,耐用性好,可对喜炎平注射液中重金属及有害元素残留进行监控,为其他中药注射剂中重金属及有害元素残留的检测提供了参考,为相关药品的风险监控提供了有效方法。

1 仪器与试剂

Agilent7800 电感耦合等离子体质谱仪,安捷伦科技有限公司;CEM Mars6 微波消解仪,美国 CEM 科技有限公司;Mettler Toledo ML204T 分析天平,梅特勒-托利多科技有限公司;BHW-09C Heating Block 电热板,上海博通化学科技有限公司。

硝酸优级纯,Merck 公司;纯化水,Milli-Q 超纯水处理系统制备;Cu、Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni、Ag、Li、Sb、Ba、Sn、Cr、Al、Bi、Ge、In、Sc、Te、Lu、Au 单元素标准溶液购于国家有色金属及电子材料分析测试中心,Fe 单元素购于中国计量科学研究院,17 种单元素标准溶液质量浓度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$ 。

喜炎平注射液由江西青峰药业有限公司提供,批号为 2017081103、2017091003、2018031403、2018070903、2018081003、2018081903、2018090903、2018091703、2018101103、2018102603、2018110903、2018111803、2018121003、2018122203、2019011503、2019012103、2019021903、2019022503、2019031703、2019032103、2019032203,规格均为 2 mL。

2 方法与结果

2.1 仪器参数

射频功率为 1 550 W,蠕动泵转速为 0.3 r/s;等离子气体流量为 15 L/min,辅助气体流量为 0.2 L/min,载气体流量为 1 L/min;采集方法:峰形 3 个点,采集深度为 10 mm,重复次数为 3 次,扫描/重复次数为 100 次,稳定时间为 55 s;积分时间: Pb 0.300 0 s、Cd 0.300 0 s、As 0.999 9 s、Hg 0.999 9 s、Cu 0.300 0 s、Co 0.300 0 s、V 0.300 0 s、Ni 0.300 0 s、Ag 0.300 0 s、Li 0.300 0 s、Sn 0.300 0 s、Sb 0.300 0 s、

Cr 0.300 0 s、Ba 0.300 0 s、Fe 0.300 0 s、Al 0.300 0 s、Bi 0.300 0 s。

2.2 溶液制备

2.2.1 空白溶液的制备 取 50 mL 硝酸于 1 000 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，即得。

2.2.2 标准品贮备溶液 1 的制备 分别精密量取 As、Cd、Pb、Co、V、Ni、Ag、Bi 单元素标准溶液适量，用 5%硝酸溶液稀释制成质量浓度分别为 20、10、20、10、30、50、30、20 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液，即得。

2.2.3 标准品贮备溶液 2 的制备 分别精密量取标准品贮备溶液 1 适量，用 5%硝酸溶液稀释制成质量浓度分别为 0.2、0.1、0.2、0.1、0.3、0.5、0.3、0.2 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液，即得。

2.2.4 标准品贮备溶液 3 的制备 分别精密量取 Li、Sn、Cr、Cu、Sb、Ba、Fe、Al 单元素标准溶液适量，用 5%硝酸溶液稀释制成质量浓度为 15、50、50、5、5、50、50、50 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液，即得。

2.2.5 标准品贮备溶液 4 的制备 精密量取 Hg 单元素标准溶液适量，用 5%硝酸溶液制成质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液，即得。

2.2.6 标准品贮备溶液 5 的制备 精密量取标准品贮备溶液 4 适量，用 5%硝酸溶液制成质量浓度为 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液，即得。

2.2.7 标准品系列溶液 1 的制备 精密量取标准品贮备溶液 2、标准品贮备液 3 适量，用 5%硝酸溶液对单元素标准溶液梯度稀释，使 Cd、Co 为 0、0.5、2.5、5、7.5、10 ng/mL ，Pb、As、Bi 为 0、1、5、10、15、20 ng/mL ，V、Ag 为 0、1.5、7.5、15、22.5、30 ng/mL ，Sb、Cu 为 0、10、50、100、150、200 ng/mL ，Cr、Sn、Ba、Fe、Al 为 0、100、500、1 000、1 500、2 000 ng/mL ，Ni 为 0、2.5、12.5、25、37.5、50 ng/mL ，Li 为 0、30、150、300、450、600 ng/mL 制成系列质量浓度混合溶液，本溶液应临用配制。

2.2.8 标准品系列溶液 2 的制备 精密量取标准品贮备溶液 5 适量，用 5%硝酸溶液对单元素标准溶液梯度稀释，使 Hg 为 0、0.2、0.5、1、2、5 ng/mL 的溶液，本溶液应临用配制。

2.2.9 内标溶液的制备 精密量取 Ge、In、Sc、Te、Lu 单元素标准溶液适量，用 5%硝酸溶液制成各单元素质量浓度均为 1 $\mu\text{g/mL}$ 的混合溶液，即得。

2.2.10 Au 单元素标准溶液的制备 精密量取 Au

单元素标准溶液适量，用 5%硝酸溶液制成质量浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液，即得。

2.2.11 供试品溶液的制备 精密量取供试品 1 mL，置耐压耐高温微波消解罐中，加硝酸 5 mL 消解，盖好内盖，旋紧外套，置微波消解炉内，按表 1 微波消解程序进行消解。消解完全后，消解液冷却至 60 $^{\circ}\text{C}$ 以下，取出消解罐，放冷，将消解液转入 50 mL 量瓶中，用少量水洗涤消解罐 3 次，洗液合并于量瓶中，加入 Au 单元素标准溶液 (1 $\mu\text{g/mL}$) 200 μL ，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

表 1 微波消解程序

Table 1 Microwave digestion procedure

步骤	爬升时间/min	保持时间/min	温度/ $^{\circ}\text{C}$	功率/W
1	10	5	130	1 000
2	5	5	150	1 000
3	10	10	180	1 400

2.2.12 试剂空白溶液的制备 除不加 Au 单元素标准溶液外，按供试品溶液制备方法同法制备即可。

2.3 测定方法

测定时选取的同位素按照同位素丰度表推荐的质量数选择，分别为 ^7Li 、 ^{27}Al 、 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{56}Fe 、 ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{63}Cu 、 ^{75}As 、 ^{107}Ag 、 ^{111}Cd 、 ^{118}Sn 、 ^{121}Sb 、 ^{137}Ba 、 ^{202}Hg 、 ^{208}Pb 、 ^{209}Bi ，其中 ^7Li 、 ^{27}Al 、 ^{51}V 、 ^{52}Cr 、 ^{56}Fe 以 ^{45}Sc 作为内标， ^{59}Co 、 ^{60}Ni 、 ^{63}Cu 、 ^{75}As 以 ^{72}Ge 作为内标， ^{107}Ag 、 ^{111}Cd 、 ^{118}Sn 以 ^{115}In 作为内标， ^{121}Sb 、 ^{137}Ba 以 ^{125}Te 作为内标， ^{202}Hg 、 ^{208}Pb 及 ^{209}Bi 以 ^{175}Lu 作为内标。按“2.2.11”项方法制备供试品溶液。

以各元素的响应值与内标响应值的比值为纵坐标，质量浓度为横坐标，绘制标准曲线。可接受标准为相关系数应不低于 0.990，计算公式为残留量变 = $CV/(1\ 000m)$ ，式中 C 为根据标准曲线得出的质量浓度， V 为供试品消解后的体积， m 为供试品取样量。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验 取 50 mL 硝酸于 1 000 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，即得空白溶液。

按拟定方法制备试剂空白溶液、标准品贮备溶液 1~5、标准品系列溶液及供试品溶液。

加标供试品溶液：取供试品约 1 mL，精密量取，置微波消解罐中，加硝酸 5 mL 消解，分别精密量取标准品贮备溶液 2、标准品贮备溶液 3 适量、标准品贮备溶液 5 (As、Cd、Pb、Co、V、Ni、Ag、

Bi、Hg、Li、Sn、Cr、Cu、Sb、Ba、Fe、Al 加标质量浓度分别为 10、5、10、5、15、25、15、10、2、300、1 000、1 000、100、100、1 000、1 000、1 000 ng/mL)，盖好内盖，旋紧外套，置微波消解炉内，按表 1 微波消解程序进行消解。消解完全后，消解液冷却至 60 ℃ 以下，取出消解罐，放冷，将消解液转入 50 mL 量瓶中，用少量水洗涤消解罐 3 次，洗液合并于量瓶中，加入 Au 标准溶液(1 μg/mL) 200 μL，加水稀释至刻度，摇匀，即得。

照拟定的方法条件测定，结果为供试加标溶液中相应元素与所选内标元素响应比值-离子每秒计数比值(CPS ratio) ≥ 供试品溶液，且空白溶液对各元素(Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb)残留量的测定无干扰，方法的专属性良好。

2.4.2 检测限及定量限 按拟定方法制备空白溶液、标准品溶液和试剂空白溶液。

照拟定的方法条件测定，依次进样空白溶液、标准品溶液、试剂空白溶液(平行 11 次)，以各元素的响应值与内标响应值的比值为纵坐标，质量浓度为横坐标，绘制标准曲线。分别求出各元素标准曲线的斜率(b)，即为仪器测定各元素的灵敏度(S)。取 11 次试剂空白溶液测定结果，用测定结果的标准偏差(SD)的 3.3 倍除以 S ，结果即为各元素的检

测限，用测定结果的 SD 的 10 倍除以 S ，结果即为各元素的定量限，见表 2。并分别计算相应的质量浓度以及相当于供试品的质量浓度。

2.4.3 线性关系考察 取“2.4.2”项检测限及定量限项下标准曲线的建立测定结果，各元素的线性方程及相关系数(r)见表 2。结果表明，17 种元素标准曲线的线性关系良好， r 均在 0.999 1~1.000 0，能满足分析要求。

2.4.4 重复性试验 按拟定方法制备试剂空白溶液、标准品系列溶液。

取喜炎平注射液(批号 2018081903)，按“2.4.1”项下方法制备加标供试品溶液，平行 6 份溶液，按拟定方法测定，并计算供试品中待测元素的含量及其 RSD，结果 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb、Bi 的 RSD 分别为 1.8%、0.7%、1.0%、0.8%、0.8%、1.3%、1.1%、1.0%、1.1%、1.3%、1.0%、1.6%、1.3%、1.6%、1.5%、2.0%、1.1%，参考《中国药典》2015 年版四部通则 9101 药品质量标准分析方法验证指导原则^[9]，各元素测定值的 RSD 均 < 8.0%，说明该方法具有良好的重复性。

2.4.5 中间精密度试验 由不同分析人员、不同日期，按重复性试验方法进行测定，将重复性试验结果与此次试验结果进行比较，计算各元素 12 次测定

表 2 分析元素的线性关系、检测限及定量限结果
Table 2 Linearity, LOD and LOQ for test of elements

元素	回归方程	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	r	检测限/(ng·mL ⁻¹)	定量限/(ng·mL ⁻¹)
Li	$Y=0.003\ 0\ X+0.000\ 279\ 61$	30~600	0.999 8	9.548	28.933
Al	$Y=0.000\ 678\ 79\ X+0.000\ 233\ 28$	100~2 000	0.999 9	49.858	151.085
V	$Y=0.070\ 4\ X+0.000\ 117\ 22$	1.5~30	1.000 0	0.504	1.528
Cr	$Y=0.109\ 3\ X+0.011\ 6$	100~2 000	1.000 0	3.016	9.139
Fe	$Y=0.082\ 9\ X+0.043\ 6$	100~2 000	0.999 9	51.209	155.179
Co	$Y=0.223\ 4\ X+0.000\ 336\ 90$	0.5~10	1.000 0	0.142	0.429
Ni	$Y=0.007\ 16\ X+0.003\ 2$	2.5~50	1.000 0	1.116	3.381
Cu	$Y=0.210\ 8\ X+0.024\ 0$	10~200	1.000 0	0.675	2.046
As	$Y=0.008\ 9\ X+0.000\ 050\ 583$	1~20	1.000 0	0.924	2.799
Ag	$Y=0.035\ 8\ X+0.000\ 151\ 87$	1.5~30	0.999 5	1.421	4.312
Cd	$Y=0.003\ 1\ X+0.000\ 0$	0.5~10	0.999 1	0.403	1.220
Sn	$Y=0.004\ 6\ X+0.000\ 538\ 25$	100~2 000	0.999 3	2.770	8.394
Sb	$Y=0.931\ 4\ X+0.003\ 6$	10~200	0.999 6	0.711	2.155
Ba	$Y=0.281\ 1\ X+0.010\ 7$	100~2 000	0.999 6	3.584	10.861
Hg	$Y=0.006\ 2\ X+0.000\ 063\ 973$	0.2~5	0.999 9	0.590	1.965
Pb	$Y=0.017\ 3\ X+0.000\ 408\ 70$	1~20	1.000 0	0.411	1.244
Bi	$Y=0.022\ 3\ X+0.000\ 671\ 4$	1~20	1.000 0	0.169	0.513

值的 RSD, 结果 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb、Bi 的 RSD 分别为 3.8%、1.1%、2.1%、1.3%、1.1%、1.9%、0.9%、0.8%、1.4%、2.0%、2.3%、1.2%、2.1%、2.5%、3.8%、1.9%、1.7%, 参考《中国药典》2015 年版四部通则 9101 药品质量标准分析方法验证指导原则^[9], 各元素 12 次测定值的 RSD 均 $<16\%$, 说明此方法中间精密度良好。

2.4.6 加样回收率试验 按拟定方法制备试剂空白溶液、标准品溶液。

取供试品约 1 mL, 精密量取, 置微波消解罐中, 分别精密量取标准品贮备溶液 2、标准品贮备溶液 3 适量、标准品贮备溶液 5 适量 (加标质量浓度同“2.4.1”项), 加硝酸 5 mL, 盖好内盖, 旋紧外套, 置微波消解炉内, 按表 1 微波消解程序进行消解。消解完全后, 消解液冷却至 60 °C 以下, 取出消解罐, 放冷, 将消解液转入 50 mL 量瓶中, 用少量水洗涤消解罐 3 次, 洗液合并于量瓶中, 加入 Au 标准溶液 (1 $\mu\text{g/mL}$) 200 μL , 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为回收率测试溶液 (同法制备 6 份), 进行测定, 并计算加样回收率及其 RSD。结果 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb、Bi 的平均回收率分别为 101.4%、96.8%、99.9%、97.7%、95.9%、99.1%、96.4%、95.7%、98.7%、102.3%、104.6%、104.8%、99.1%、97.4%、96.9%、98.0%、96.4%, RSD 分别为 1.8%、0.7%、1.0%、0.8%、0.8%、1.3%、1.1%、1.0%、1.3%、1.0%、1.6%、1.3%、1.6%、1.5%、2.0%、1.1%、1.1%, 参考《中国药典》2015 年版四部通则 9101 药品质量标准分析方法验证指导原则^[9], 各元素的平均回收率均在 75%~120%, 且 RSD 均 $<15\%$, 表明此方法准确度良好。

2.4.7 溶液稳定性试验 按拟定方法制备试剂空白溶液、标准品溶液。

按“2.4.6”项方法制备加标供试品溶液, 在自然环境下, 将加标供试品溶液放置 0、4、8、24、48 h 后, 分别检测, 并用新鲜配制的标准品溶液考察其检测结果的变化, 计算 RSD。结果 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Ba、Hg、Pb、Bi 的 RSD 分别为 2.3%、1.9%、2.4%、2.0%、2.4%、1.9%、2.1%、1.6%、2.0%、1.7%、2.3%、1.8%、2.0%、2.5%、5.5%、2.3%、2.1%, 表明供试品溶液稳定性良好。

2.5 测定结果

按拟定方法测定大生产 20 批样品, 各元素残留量测定结果如表 3 所示。根据国家相关要求, 本品每毫升含 Pb 不得超过 0.6 μg 、Cd 不得超过 0.15 μg 、As 不得超过 0.3 μg 、Hg 不得超过 0.1 μg 、Cu 不得超过 7.5 μg ^[9]、Co 不得超过 0.25 μg 、V 不得超过 0.5 μg 、Ni 不得超过 1 μg 、Ag 不得超过 0.5 μg 、Li 不得超过 12.5 μg 、Sb 不得超过 4.5 μg 、Sn 不得超过 30 μg 、Cr 不得超过 55 μg 、Ba 不得超过 35 μg ^[21]、Fe 不得超过 65 μg ^[22]、Al 不得超过 50 μg ^[23]、Bi 不得超过 0.6 μg ^[21]。结果表明, 20 批大生产批次喜炎平注射液的 Li、Al、V、Cr、Fe、Co、Ni、Cu、As、Ag、Cd、Sn、Sb、Pb、Bi 元素检测结果均小于限度要求, 符合规定。

3 讨论

3.1 待测元素的选择

参考 ICH 指导原则 Q3D 元素杂质指导原则中元素分类, 分类 1 的元素 As、Cd、Hg 和 Pb 是人体毒素, 在药品生产中禁用或限制使用, 某些情况下额外的控制可能包括对分类 1 中元素进行检测, 分类 2A 的元素 Co、Ni、V 出现在药品中的相对可能性较高, 需包含所有元素杂质的潜在来源以及给药途径 (标明的) 的风险评估, 注射和吸入给药途径的风险评估应评估包含 1、2A 和 3 类部分元素杂质的可能性, 根据注射剂要求, 还需要测定 3 类元素 Li、Sb、Cu。

参考《中国药典》2015 年版四部通则 9302 中药有害残留物限量制定指导原则, 中药中有害残留物或污染物中的种类主要是残留农药、重金属和生物毒素等, 其中重金属及有害元素主要是指 Pb、Hg、Cd、Cu、Ag、Bi、Sb、Sn 和 As 等。

参考《中国药典》2015 年版四部通则 9304 中药中 Al、Cr、Fe、Ba 元素测定指导原则, 中药在种植、生产、加工等过程中可能会引入 Al、Cr、Fe、Ba 等金属元素, 其含量过高可能会带来潜在危害。

因此, 选定 Pb、Cd、As、Cu、Hg、Co、Ni、V、Ag、Li、Bi、Sb、Sn、Al、Cr、Fe 和 Ba 作为检测元素。

3.2 样品处理方法和检测方法的选择

由于中药注射液成分较复杂, 对测定可能造成较大的干扰, 对不能直接稀释测定的, 需预先加以破坏或者排除^[24-25], 故本研究采用操作简便和消解速度快的微波消解方法处理样品。电感耦合等离子

表 3 样品测定结果
Table 3 Determination of samples

批号	质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)																
	Li	Al	V	Cr	Fe	Co	As	Ag	Cd	Sn	Sb	Ba	Ni	Cu	Hg	Pb	Bi
2017081103	<LOQ	0.377	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.171	0.009	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ
2017091003	<LOQ	0.658	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.192	0.012	<LOQ	N/A	0.006	<LOQ
2018031403	<LOQ	0.505	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.194	0.013	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2018070903	<LOQ	0.336	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.124	0.009	<LOQ	<LOQ	0.003	<LOQ
2018081003	<LOQ	0.604	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.208	0.010	0.003	N/A	0.005	N/A
2018081903	<LOQ	0.304	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.006	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.194	<LOQ	0.007	<LOQ	0.004	<LOQ
2018090903	<LOQ	0.372	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.172	0.007	0.003	N/A	0.004	N/A
2018091703	<LOQ	0.498	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	0.004	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.241	0.006	<LOQ	N/A	0.003	N/A
2018101103	<LOQ	0.297	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.182	0.006	<LOQ	N/A	0.002	N/A
2018102603	<LOQ	0.301	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	0.004	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.190	0.006	0.006	N/A	0.003	<LOQ
2018110903	<LOQ	0.288	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	0.004	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	0.159	0.005	<LOQ	N/A	0.027	N/A
2018111803	<LOQ	0.267	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	0.003	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.175	0.004	N/A	<LOQ	0.004	N/A
2018121003	<LOQ	0.219	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.128	0.004	N/A	<LOQ	0.002	N/A
2018122203	<LOQ	0.221	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	0.003	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.162	0.004	N/A	0.070	0.003	N/A
2019011503	<LOQ	0.157	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.080	0.005	N/A	<LOQ	0.004	N/A
2019012103	<LOQ	0.159	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.095	<LOQ	N/A	<LOQ	0.002	N/A
2019021903	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	0.005	N/A	N/A	N/A	<LOQ	0.155	0.005	N/A	<LOQ	0.002	N/A
2019022503	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	0.004	N/A	<LOQ	N/A	N/A	0.163	0.006	N/A	<LOQ	0.002	N/A
2019031703	<LOQ	0.156	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	N/A	0.141	0.007	N/A	<LOQ	0.002	N/A
2019032103	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	<LOQ	N/A	0.156	0.007	N/A	<LOQ	0.002	N/A
2019032203	<LOQ	<LOQ	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	<LOQ	N/A	N/A	<LOQ	N/A	0.142	0.007	N/A	<LOQ	0.002	N/A
定量限	0.029	0.151	0.002	0.009	0.155	0.000 4	0.003	0.004	0.001	0.008	0.002	0.011	0.003	0.002	0.002	0.001	0.001

“N/A”表示未检出，低于检测限；“<LOQ”表示检出但低于定量限

“N/A” indicates that it is not detected and below the detection limit; “< LOQ” indicates that it is detected but below the quantitative limit

体质谱法是一种基于等离子为离子源的关于质谱型元素的分析手段，精密度高、测定范围广、抗干扰能力强、检测限低，且可以同时测定多种重金属及有害元素。故选择电感耦合等离子体质谱法同时测定喜炎平注射液中 17 种元素的含量。

3.3 方法耐用性考察

按“2.4.1”项方法制备加标供试品溶液，分别按拟定条件和微调的参数（表 4）条件下进样（每个条件平行 2 次），以各元素测定浓度为测定值。计算微调参数后测定值和拟定条件测定值 6 次结果的 RSD。结果 RSD 在 0.5%~3.6%，表明射频功率、采样深度、载气流速参数略微调整结果无明显差异，

表 4 仪器参数变化 ($n = 2$)

Table 4 Changes of instrument parameters ($n = 2$)

仪器参数	RF 功率/W	采样深度/mm	载气体积流量/($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)
拟定条件	1 550	10	1.05
变动范围	± 10	± 1	± 0.1

方法耐用性良好。

3.4 各元素限度的制定

参考《中国药典》2015 年版四部通则 0102 注射剂中重金属及有害元素残留量^[9]，按每日最大使用量计算，Pb 不得超过 12 μg ，Cd 不超过 3 μg ，As 不得超过 6 μg ，Hg 不得超过 2 μg ，Cu 不得超过 150 μg 。

参考 ICH 指导原则 Q3D 元素杂质指南^[21]，按照每日最大使用量计算，Co 不得超过 5 μg ，V 不得超过 10 μg ，Ni 不得超过 20 μg ，Ag 不得超过 10 μg ，Li 不得超过 250 μg ，Sb 不得超过 90 μg ，Sn 不得超过 600 μg ，Cr 不得超过 1 100 μg ，Ba 不得超过 700 μg 。

参考 EMEA 关于金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导原则^[22]，按每日最大使用量计算，静脉用药 Fe 不得过 1 300 μg ；参考食品添加剂使用标准 (GB2760-2014)^[23]，Al 残留量不得过 100

mg/kg, 参考 ICH Q3D 最大日剂量 10 g 时, 计算 PDE 为 1 000 μg 。由于 Bi 的限度未能找到文献规定, 故按照相邻同族、同周期元素 Sb、Pb 中较严格的 Pb 限度规定, 按每日最大使用量计算, Bi 不得超过 12 μg 。

由于喜炎平注射液每日最大使用量为 20 mL, 故本品每 1 mL 含 Pb 不得超过 0.6 μg 、Cd 不得超过 0.15 μg 、As 不得超过 0.3 μg 、Hg 不得超过 0.1 μg 、Cu 不得超过 7.5 μg 、Co 不得超过 0.25 μg 、V 不得超过 0.5 μg 、Ni 不得超过 1 μg 、Ag 不得超过 0.5 μg 、Li 不得超过 12.5 μg 、Sb 不得超过 4.5 μg 、Sn 不得超过 30 μg 、Cr 不得超过 55 μg 、Ba 不得超过 35 μg 、Fe 不得超过 65 μg 、Al 不得超过 50 μg 、Bi 不得超过 0.6 μg 。

3.5 小结

本研究采用准确度高、精密度好、操作简便和消解速度快的微波消解 ICP-MS 法同时测定喜炎平注射液中 17 种元素的含量, 并跟踪了 20 批样品的重金属及有害元素含量检测, 结果显示重金属及有害元素含量均小于拟定限度, 符合规定。该法不仅为喜炎平注射液质量控制及临床安全用药提供了理论依据, 也为中药注射剂重金属及有害元素测定方法的建立提供了科学的参考, 为其质量控制、重金属及有害元素的限度制定提供了技术支持, 可提高中药注射剂的临床用药安全性, 故该方法可以推荐用于中药注射剂中重金属及有害元素的定量测定。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 邵明月, 谢雁鸣, 张寅, 等. 基于电子医疗数据的复方苦参注射液治疗适应症 (恶性肿瘤) 真实世界临床应用特征研究 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3143-3147.
- [3] 付正香, 李会娟, 郭晓辰, 等. 丹红注射液联合依诺肝素钠治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 492-495.
- [4] 谢升阳, 姜丽丽. 中草药注射液的临床应用分析 [J]. 医药导报, 2003, 22(10): 728-729.
- [5] 王金宝, 宋振民, 张云瑞, 等. 参芪扶正注射液减轻乳腺癌 TC 方案骨髓抑制及对患者免疫功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1477-1480.
- [6] 王博龙, 刘志强. 计算机模拟研究冠心宁注射液主要成分治疗心血管疾病的网络药理学机制 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3357-3368.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [8] 丁华永, 彭华毅, 林绥. 基于 ICP-MS 法的麝香保心丸中 26 种无机元素分析 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 847-852.
- [9] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [10] 郭红丽, 张硕, 刘利亚, 等. ICP-MS 法测定注射用灯盏花素等 10 种常用中药注射剂中 13 种金属元素 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2568-2572.
- [11] 刘译, 张耕. 电感耦合等离子体质谱法检测鱼腥草注射液中的铅、镉、砷、汞、铜 [J]. 中国药业, 2017, 26(2): 32-34.
- [12] 康玉, 刘先华, 王斌. 基于 ICP-MS 法的桂枝茯苓胶囊中无机元素分析 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3292-3297.
- [13] 刘潇潇, 杨德忠, 李华. ICP-MS 法测定清开灵系列制剂中 17 种元素的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11): 2018-2023.
- [14] 刘凤荣. 穿心莲内酯总磺化物 (喜炎平注射液) 治疗小儿手足口病疗效 [J]. 首都医药, 2014(4): 36.
- [15] 朱艳, 路芳. 喜炎平注射液联合低分子肝素钙治疗小儿重症肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 837-841.
- [16] 王一民, 吕朗, 范海伟, 等. 喜炎平注射液联合抗生素治疗成人社区获得性肺炎疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 468-476.
- [17] 田小燕, 李元霞. 利巴韦林和喜炎平联合治疗小儿轻度手足口病的效果分析 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 409-412.
- [18] 肖正林. 2012—2015 年湘潭市中心医院中药注射剂的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 134-139.
- [19] 王志飞, 戎萍, 马融. 喜炎平注射液临床应用专家共识 (儿童版) [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2932-2936.
- [20] 中华中医药学会儿童肺炎联盟. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识 (2017 年制定) [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 881-885.
- [21] ICH 指导原则 Q3D 元素杂质指导原则 [EB/OL]. 2014-12-10. <http://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0.2014>.
- [22] EMEA 关于金属催化剂或金属试剂残留量限度规定的指导原则 [EB/OL]. 2008-09-01. <https://wenku.baidu.com/view/a67e90a6f524ccbff1218462.html>.2008.
- [23] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 GB 2760-2014 食品添加剂使用标准 [S]. 2014.
- [24] 施晓光, 赵庄, 陆敏仪, 等. 微波消解 ICP-MS 法测定黄芪注射液中 5 种重金属元素含量 [J]. 中国药师, 2013, 16(4): 494-496.
- [25] 姜卫东, 贺亚玲, 杜刚, 等. 益母草注射液中铅、镉、砷、汞、铜残留量的测定 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(9): 1540-1542.