

ICP-MS法测定小儿氨酚黄那敏颗粒中重金属及有害元素的含量^Δ

彭双^{1,2,3*}, 杨海源^{1,2,3}, 张敏娟^{1,2,3}, 魏文芝^{1,2,3#}[1.青海省药品检验检测院, 西宁 810016; 2.国家药品监督管理局中药(藏药)质量控制重点实验室, 西宁 810016; 3.青海省中藏药现代化研究重点实验室, 西宁 810016]

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)18-2218-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.18.07



摘要 目的:建立同时测定小儿氨酚黄那敏颗粒中重金属铅(Pb)、镉(Cd)、铜(Cu)、汞(Hg)以及有害元素砷(As)含量的方法。方法:样品经微波消解后,以锗、铟、铋元素为内标,采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定。结果:Pb、As、Cu、Cd、Hg元素检测质量浓度的线性范围分别为1~20、0.5~10、5~100、0.5~10、0.2~4 ng/mL(r 均大于0.997);检测限分别为0.041 1、0.013 2、0.057 3、0.009 0、0.005 4 ng/mL,定量限分别为0.137 0、0.044 0、0.191 0、0.030 0、0.018 0 ng/mL;精密性、重复性试验的RSD均小于6%,Pb、As、Cu、Cd元素稳定性试验(28 h)的RSD均小于5%,Hg元素稳定性试验(28 h)的RSD小于7%;平均加样回收率分别为89.44%(RSD=5.87%, $n=9$)、99.56%(RSD=5.46%, $n=9$)、96.12%(RSD=4.62%, $n=9$)、105.82%(RSD=2.80%, $n=9$)、90.23%(RSD=3.59%, $n=9$)。63批样品中,Pb、As、Cu、Cd、Hg等5种元素均有检出,含量分别为0.191 0~1.527 6、0.002 5~0.047 4、0.034 1~1.549 0、0.001 5~0.078 8、0.001 9~0.005 4 mg/kg。结论:该方法操作简便、灵敏、准确,可用于同时测定小儿氨酚黄那敏颗粒中5种元素的含量。

关键词 小儿氨酚黄那敏颗粒;电感耦合等离子体质谱法;重金属;有害元素

Determination of the Contents of Heavy Metals and Harmful Elements in Pediatric Paracetamol Artificial Cow-bezoar and Chlorphenamine Maleate Granules by ICP-MS

PENG Shuang^{1, 2, 3}, YANG Haiyuan^{1, 2, 3}, ZHANG Minjuan^{1, 2, 3}, WEI Wenzhi^{1, 2, 3}[1. Qinghai Provincial Drug Inspection and Testing Institute, Xining 810016, China; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Control of TCM (Tibetan Medicine), Xining 810016, China; 3. Qinghai Provincial Key Laboratory of Modernization of Traditional Chinese and Tibetan Medicine, Xining 810016, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of heavy metals [lead (Pb), cadmium (Cd), copper (Cu), mercury (Hg)] and harmful elements [arsenic (As)] in Pediatric paracetamol artificial cow-bezoar and chlorphenamine maleate granules. METHODS: The samples were conducted pretreatment by microwave digestion instrument and determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) using elements germanium, indium, bismuth as internal standard. RESULTS: The linear ranges of Pb, As, Cu, Cd and Hg were 1-20, 0.5-10, 5-100, 0.5-10 and 0.2-4 ng/mL, respectively (all $r > 0.997$). The limits of detection (LODs) were 0.041 1, 0.013 2, 0.057 3, 0.009 0, 0.005 4 ng/mL, respectively. The limits of quantification (LOQs) were 0.137 0, 0.044 0, 0.191 0, 0.030 0, 0.018 0 ng/mL, respectively. RSDs of precision and repeatability tests were all less than 6%. RSDs of stability tests (28 h) of Pb, As, Cu and Cd were all less than 5%, and that of stability test (28 h) of Hg was less than 7%. The average recoveries were 89.44% (RSD=5.87%, $n=9$), 99.56% (RSD=5.46%, $n=9$), 96.12% (RSD=4.62%, $n=9$), 105.82% (RSD=2.80%, $n=9$) and 90.23% (RSD=3.59%, $n=9$), respectively. Five elements were all detected in 63 batches of samples, and the contents of them were 0.191 0-1.527 6, 0.002 5-0.047 4, 0.034 1-1.549 0, 0.001 5-0.078 8 and 0.001 9-0.005 4 mg/kg, respectively. CONCLUSIONS: The method is simple, sensitive and accurate. It is suitable for simultaneous determination of 5 elements in Pediatric paracetamol artificial cow-bezoar and chlorphenamine maleate granules.

KEYWORDS Pediatric paracetamol artificial cow-bezoar and chlorphenamine maleate granules; ICP-MS; Heavy metals; Harmful elements

^Δ 基金项目:国家药品抽检计划项目(No.国药监药管[2020]1号)

* 主管药师,硕士。研究方向:药品质量分析、药品质量标准。电话:0971-8247794。E-mail:289594860@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药品质量分析、药品质量标准。电话:0971-8247794。E-mail:304436784@qq.com

小儿氨酚黄那敏颗粒为复方制剂,主要成分为对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和人工牛黄^[1]。该药为儿童抗感冒药,临床上主要用于治疗感冒引起的头痛、发热、咽喉痛、鼻塞等症。小儿氨酚黄那敏颗粒的质量标准未

收载于《中国药典》历版及现行版中,主要执行国家药品标准(试行)WS-10001-(HD-0214)-2002,其检测内容包括性状、鉴别、装量差异、粒度、溶化性、干燥失重和含量测定,但不包含有关物质、重金属元素检测等^[1]。

儿童用药的安全性一直是各国关注的重点,我国儿童人口基数庞大,根据2020年国家统计局数据显示,2019年我国儿童人口为2.35亿人,占全国总人口的16.8%^[2]。随着我国儿童人口数量的持续增加,儿童药物市场需求也随之增加,故儿童药物的安全性与风险评估成为了药物研发与监管工作领域的热点^[3]。小儿氨酚黄那敏颗粒作为一种复方制剂,其主药和辅料以及制剂生产过程中使用的金属仪器设备和直接接触的药品包装、容器等均有可能成为重金属及有害元素的来源^[4]。铅(Pb)、砷(As)、铜(Cu)、镉(Cd)、汞(Hg)为代表的重金属及有害元素是该药的主要外源性污染物之一^[5]。其中,Pb对人体的危害几乎涉及全身各个系统,与其他元素(如Hg、Cd、As等)联合暴露可对儿童神经发育产生交互作用^[6];As是剧毒物质,慢性As中毒可引发皮肤癌和肺癌等^[7];Cu慢性中毒会导致细胞氧化损伤,且在肝、肾、脑和角膜中的过度积累可导致威尔森氏病,如果长期发展会演变成慢性肝炎、肝硬化,甚至肝衰竭^[8];Cd长期摄入会导致肾和生殖系统损伤、免疫力下降,并引发骨质疏松等^[9];Hg具有较强的神经毒性,即使是低水平暴露也会损伤神经系统^[10],同时其对肝脏、肾脏、生殖系统等都有不同程度的损害^[11]。由于重金属在人体内的半衰期较长,且儿童作为一个特殊群体,身体各器官发育尚未成熟,用药期间产生的风险相比于成人更高,因此应当秉持科学与安全的基本原则,对儿童药物可能存在的重金属和有害元素进行测定,严把药品质量关^[12]。与传统无机分析技术相比,电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)具备更宽的动态线性范围、更少的干扰、较高的分析精密度和较快的分析速度等优点,可提供精确的同位素信息,该技术可通过离子的荷质比(m/z)进行无机元素的定性、半定量和定量分析^[13]。基于此,本研究拟结合微波消解,采用ICP-MS法同时测定小儿氨酚黄那敏颗粒中重金属Pb、Cd、Cu、Hg和有害元素As的含量,旨在为该药的质量控制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括iCAP Q型ICP-MS仪及配备的雾化器、四极杆、检测器(美国Thermo Fisher Scientific公司),MARS 6型微波消解仪(美国CEM公司),BHW-09C型恒温加热器(上海博通化学仪器有限公司),Milli-Q型超纯水处理系统(美国Millipore公司),Sartorius BS224S型电子天平(德国Sartorius公司)等。

1.2 主要药品与试剂

Pb(批号19B027-1)、Cd(批号204046-5)、As(批号204013-6)、Hg(批号19C034-1)、Cu(批号19A021-8)、锗(Ge,内标,批号192037)、铟(In,内标,批号193014)、铋(Bi,内标,批号191016-2)标准品溶液均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心,质量浓度均为1 000 $\mu\text{g/mL}$;调谐液(批号1050213,质量浓度1.0 $\mu\text{g/L}$)、质量校正液(批号1059349,质量浓度3~35 $\mu\text{g/L}$)均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;硝酸(美国Merck公司)为分析纯,水为超纯水。

63批小儿氨酚黄那敏颗粒由不同厂家提供,规格均为每袋含对乙酰氨基酚125 mg、马来酸氯苯那敏0.5 mg、人工牛黄5 mg,其来源信息见表1。

表1 63批小儿氨酚黄那敏颗粒信息来源

Tab 1 Source information of 63 batches of Pediatric paracetamol artificial cow-bezoar and chlorphenamine maleate granules

厂家	批号	厂家	批号	厂家	批号
M1	200218-2	M22	200313	M43	190805
M2	200306	M23	2003141	M44	191209
M3	20200324	M24	630002	M45	19112151
M4	200302	M25	191211	M46	20191218
M5	200203	M26	20200301	M47	191019
M6	D05B190803	M27	2002131	M48	19111024
M7	02200214	M28	20191208	M49	200105
M8	1908282	M29	RU20002	M50	114191201
M9	200201	M30	00520012	M51	200303
M10	180315	M31	200201	M52	191203
M11	180170	M32	20021701	M53	190604
M12	200414	M33	190701	M54	2003008
M13	190902	M34	20200311	M55	191128/1
M14	191209	M35	20200401	M56	2003106
M15	190802	M36	190201	M57	190404
M16	190911	M37	200303	M58	1912107Z
M17	191002	M38	200309	M59	K191045B
M18	62003291	M39	191115	M60	202003024
M19	191108	M40	191119	M61	20200310
M20	200201	M41	200207	M62	200402
M21	200406	M42	04200403	M63	20020202

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 ICP-MS仪工作参数 射频功率为1.55 kW,蠕动泵转速为40.0 r/min,冷却气流速为14 L/min,辅助气流速为0.8 L/min,雾化气流速为0.725 7 L/min,雾化室温度为2.7 $^{\circ}\text{C}$,采集次数为3次,采集模式为动能歧视模式。

2.1.2 微波消解仪方法 首先,在800 W下,15 min内升温至180 $^{\circ}\text{C}$,维持10 min;在600 W下,15 min内降至140 $^{\circ}\text{C}$,维持10 min,待程序结束后,冷却至50 $^{\circ}\text{C}$ 以下,将每个消解管转开一点,进行排气,然后拧紧,全部处理后,再将消解管放入微波消解仪中,进行下一个程序消

解(在1 200 W下,25 min内升温至185 ℃,维持15 min)。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合标准品溶液 分别精密量取Pb、As、Cu、Cd标准品溶液适量,加2%硝酸溶液,制成Pb质量浓度分别为1、2、5、10、20 ng/mL,As、Cd质量浓度分别为0.5、1、2.5、5、10 ng/mL,Cu质量浓度分别为5、10、25、50、100 ng/mL的系列混合标准品溶液。另取Hg标准品溶液适量,加2%硝酸溶液,制成Hg质量浓度分别为0.2、0.4、1、2、4 ng/mL的系列单一元素标准品溶液,临用现配。

2.2.2 混合内标溶液 精密量取Ge、In、Bi标准品溶液适量,加2%硝酸溶液,制成Ge、In、Bi质量浓度均为5 ng/mL的混合内标溶液。

2.2.3 供试品溶液 精密称取小儿氨酚黄那敏颗粒样品约0.5 g,置于聚四氟乙烯消解罐中,加硝酸7 mL,于室温下预消解1 h后,置于微波消解仪中,按“2.1.2”项下方法消解,消解完全后,缓缓拧下消解罐盖,将消解罐置于恒温加热器中,加热至红棕色蒸气挥尽,放至室温,转入25 mL量瓶中,用水洗涤消解罐数次,合并洗涤液,并用水定容,摇匀,即得供试品溶液。

2.2.4 空白溶液 除不加样品外,其余按“2.2.3”项下方法操作,制得空白溶液。

2.3 测定方法

按同位素丰度表推荐的质量数,以蠕动泵将样品与混合内标溶液混合后,按“2.1.1”项下条件进样测定,记录响应值并按内标校正的标准曲线法计算各元素的含量。各元素分析参数见表2。

表2 各元素分析参数

Tab 2 Analytical parameters of each element

元素	质量数	元素	质量数
Pb	208	Bi(对应内标)	209
As	75	Ge(对应内标)	72
Cu	63	Ge(对应内标)	72
Cd	114	In(对应内标)	115
Hg	202	Bi(对应内标)	209

2.4 线性关系考察

取“2.2.1”项下混合标准品溶液、Hg单一元素标准品溶液、“2.2.2”项下混合内标溶液,按“2.3”项下方法测定,记录响应值。以各待测元素质量浓度为横坐标(X)、各待测元素峰响应值与内标元素参比峰响应值的比值(Y)为纵坐标进行线性回归方程,结果见表3。

2.5 检测限与定量限考察

取“2.2.4”项下空白溶液,按“2.3”项下方法连续测定11次,以空白溶液所产生响应值的3倍标准偏差对应的待测元素质量浓度作为检测限,以空白溶液所产生响应值的10倍标准偏差对应的待测元素质量浓度作为定量限。结果,Pb、As、Cu、Cd、Hg的检测限分别为0.041 1、

0.013 2、0.057 3、0.009 0、0.005 4 ng/mL,定量限分别为0.137 0、0.044 0、0.191 0、0.030 0、0.018 0 ng/mL。

表3 Pb等5种待测元素的回归方程与线性范围

Tab 3 Regression equations and linear ranges of 5 elements to be determined as Pb

待测元素	回归方程	r	线性范围,ng/mL
Pb	$Y=25\ 958.7X+38\ 486.0$	0.999 8	1~20
As	$Y=201.6X+163.0$	0.999 4	0.5~10
Cu	$Y=3\ 577.2X+1\ 931.5$	0.999 6	5~100
Cd	$Y=3\ 201.0X+35.0$	1.000 0	0.5~10
Hg	$Y=6\ 933.6X+877.8$	0.997 4	0.2~4

2.6 精密度试验

取“2.2.1”项下混合标准品溶液(Pb、As、Cu、Cd的质量浓度分别为5、2.5、25、2.5 ng/mL)、Hg单一元素标准品溶液(质量浓度为1 ng/mL),按“2.3”项下方法测定6次,记录响应值。结果,Pb、As、Cu、Cd、Hg响应值的RSD分别为2.6%、3.2%、2.0%、4.0%、4.8%(n=6),表明仪器精密度良好。

2.7 重复性试验

精密称取同一样品(批号D05B190803)0.5 g,共6份,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.3”项下方法测定,记录响应值并按内标校正的标准曲线法计算样品中5种元素的含量。结果,Pb、As、Cu、Cd、Hg含量的RSD分别为3.1%、4.1%、2.3%、5.9%、4.9%(n=6),表明方法重复性良好。

2.8 稳定性试验

精密称取同一样品(批号D05B190803)0.5 g,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,分别于室温下放置0、2、4、6、24、28 h时按“2.3”项下方法测定,记录响应值。结果,Pb、As、Cu、Cd、Hg响应值的RSD分别为0.3%、1.8%、4.3%、0.8%、6.5%(n=6),表明供试品中Pb、As、Cu、Cd于室温下放置28 h内稳定性良好,而Hg的稳定性欠佳^[4],建议样品前处理后立即检测。

2.9 加样回收率试验

精密称定已知含量的样品(批号D05B190803),每份约0.5 g,共9份,加入低、中、高质量浓度的混合标准品溶液及Hg单一元素标准品溶液(按“2.2.1”项下制备,Pb质量浓度分别为120、150、180 ng/mL,As、Cd、Hg质量浓度均分别为1、1.25、1.5 ng/mL,Cu质量浓度分别为16、20、24 ng/mL),按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.3”项下方法测定,记录响应值并计算加样回收率,结果见表4。

2.10 样品含量测定

取63批小儿氨酚黄那敏颗粒,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.3”项下方法测定,记录响应值并按内标校正的标准曲线法计算样品中5种元素的含量,每样品平行测定3次,结果见表5。

表4 Pb等5种待测元素的加样回收率试验结果(n=9)

Tab 4 Results of recovery tests of 5 elements to be determined as Pb(n=9)

待测元素	已知量,ng	加入量,ng	测得量,ng	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
Pb	145.85	120.00	246.21	83.63	89.44	5.87
	146.05	120.00	243.50	81.21		
	147.86	120.00	248.01	83.46		
	147.48	150.00	282.32	89.89		
	146.93	150.00	285.03	92.07		
	147.62	150.00	289.49	94.58		
	147.22	180.00	313.10	92.16		
	146.81	180.00	314.45	93.13		
	146.20	180.00	316.83	94.79		
	As	3.78	3.20	6.98		
3.78	3.20	6.92	98.12			
3.83	3.20	6.93	96.88			
3.82	4.00	7.60	94.50			
3.80	4.00	7.86	101.50			
3.82	4.00	7.44	90.50			
3.81	4.80	8.67	101.25			
3.80	4.80	9.02	108.75			
3.79	4.80	8.81	104.58			
Cu	36.41	32.00	68.93	101.62	96.12	4.62
36.46	32.00	69.80	104.19			
36.91	32.00	66.71	93.12			
36.81	40.00	75.23	96.05			
36.68	40.00	76.00	98.30			
36.85	40.00	74.95	95.25			
36.75	48.00	80.70	91.56			
36.65	48.00	81.29	93.00			
36.49	48.00	80.63	91.96			
Cd	0.78	0.64	1.44	103.12		
0.78	0.64	1.43	101.56			
0.79	0.64	1.49	109.38			
0.79	0.80	1.65	107.5			
0.78	0.80	1.60	102.5			
0.79	0.80	1.65	107.5			
0.78	0.96	1.82	108.33			
0.78	0.96	1.82	108.33			
0.78	0.96	1.78	104.17			
Hg	0.96	0.80	1.65	86.25	90.23	3.59
0.96	0.80	1.69	91.25			
0.97	0.80	1.72	93.75			
0.97	1.00	1.86	89.00			
0.96	1.00	1.89	93.00			
0.97	1.00	1.85	88.00			
0.97	1.20	2.04	89.17			
0.96	1.20	2.10	95.00			
0.96	1.20	2.00	86.67			

3 讨论

3.1 待测元素的选择

参考《ICH Q3D元素杂质指导原则》中的元素分类,Pb、Cd、As、Hg为1类杂质,在药品生产中禁用或限制使用^[15];2020年版《中国药典》(四部)通则“9302中药有害残留物限量制定指导原则”指出,重金属及有害元素主要为Pb、Hg、Cd、Cu、As等^[16]。小儿氨酚黄那敏颗粒生产厂家较多,其原辅料的购进渠道及生产工艺各不相

表5 小儿氨酚黄那敏颗粒中Pb等5种待测元素的测定结果(n=3,mg/kg)

Tab 5 Results of content determination of 5 elements to be determined in Pediatric paracetamol artificial cow-bezoar and chlorphenamine maleate granules(n=3,mg/kg)

厂家	Pb	As	Cu	Cd	Hg	总含量
M1	0.317 8	<	0.058 6	<	0.005 4	0.381 8
M2	0.448 2	<	0.049 8	0.078 8	0.004 6	0.581 4
M3	0.306 1	0.003 8	0.067 6	<	0.003 6	0.381 1
M4	0.290 8	N/A	0.046 6	<	0.003 2	0.340 6
M5	0.584 5	N/A	0.074 6	<	0.003 7	0.662 8
M6	0.291 1	0.007 5	0.072 7	0.001 6	0.001 9	0.374 8
M7	0.311 4	N/A	0.034 7	<	0.002 9	0.349 0
M8	0.300 0	0.007 7	0.034 1	<	0.002 7	0.344 5
M9	0.774 3	0.002 5	0.049 1	<	0.004 4	0.830 3
M10	0.316 3	<	0.046 3	<	0.003 0	0.365 6
M11	0.608 2	N/A	0.054 0	<	0.003 1	0.665 3
M12	0.471 2	N/A	0.046 2	0.001 5	0.003 0	0.521 9
M13	0.296 1	<	0.212 6	<	0.002 8	0.511 5
M14	0.628 6	N/A	0.044 2	<	0.002 4	0.675 2
M15	0.362 4	0.002 5	0.034 2	<	0.003 2	0.402 3
M16	0.820 9	<	0.051 4	<	0.002 7	0.875 0
M17	0.389 2	0.047 4	0.086 3	0.001 5	0.003 4	0.527 8
M18	0.458 3	N/A	0.043 7	<	0.003 5	0.505 5
M19	0.385 6	N/A	0.053 5	<	0.003 6	0.442 7
M20	0.345 4	0.005 9	1.549 0	0.003 1	0.002 9	1.906 3
M21	1.527 6	0.009 5	0.066 8	0.002 2	0.003 3	1.609 4
M22	0.687 2	<	0.054 4	<	0.003 7	0.745 3
M23	0.345 5	0.009 2	0.061 6	0.002 0	0.003 0	0.421 3
M24	0.316 9	0.006 6	0.091 7	0.001 9	0.002 4	0.419 5
M25	0.338 6	0.005 2	0.093 0	0.001 6	0.002 8	0.441 2
M26	0.328 9	0.009 0	0.047 2	<	0.002 6	0.387 7
M27	0.348 2	0.005 8	0.052 1	<	0.002 6	0.408 7
M28	0.384 6	0.012 7	0.077 6	0.002 5	0.002 7	0.480 1
M29	0.325 0	0.008 7	0.061 7	0.001 5	0.002 9	0.399 8
M30	0.410 4	0.011 4	0.296 1	0.002 0	0.002 8	0.722 7
M31	1.336 4	0.002 7	0.053 2	<	0.003 8	1.396 1
M32	0.475 9	0.005 4	0.046 6	<	0.004 1	0.532 0
M33	0.312 4	0.006 5	0.127 3	0.001 6	0.002 7	0.450 5
M34	0.390 9	0.002 9	0.047 1	0.001 9	0.002 4	0.445 2
M35	0.346 4	0.006 6	0.056 9	0.002 6	0.002 9	0.415 4
M36	0.350 0	0.005 4	0.052 9	<	0.005 4	0.413 7
M37	0.336 3	N/A	0.064 3	<	0.003 6	0.404 2
M38	0.327 8	0.005 8	0.061 9	<	0.003 4	0.398 9
M39	0.416 6	0.009 5	0.102 2	0.001 8	0.003 7	0.533 8
M40	0.191 0	0.003 7	0.105 5	0.001 6	0.002 8	0.304 6
M41	0.295 8	0.006 9	0.068 0	0.001 6	0.003 0	0.375 3
M42	0.288 5	0.006 7	0.145 6	0.001 8	0.003 5	0.446 1
M43	0.274 8	0.010 1	0.088 0	<	0.002 8	0.375 7
M44	0.280 3	0.012 1	0.091 6	<	0.002 5	0.386 5
M45	0.281 8	0.010 2	0.136 9	<	0.002 5	0.431 4
M46	0.802 9	0.022 6	0.094 2	0.002 1	0.002 2	0.924 0
M47	0.299 7	0.015 5	0.175 5	<	0.002 3	0.493 0
M48	0.275 5	0.006 3	0.072 4	<	0.002 5	0.356 7
M49	0.287 1	0.011 5	0.062 9	<	0.002 4	0.363 9

注:N/A表示低于检测限;<表示低于定量限

Note: N/A means lower than the detection limit; < means lower than the limit of quantitation

续表5

Continued tab 5

厂家	Pb	As	Cu	Cd	Hg	总含量
M50	0.287 1	0.006 6	0.083 0	0.002 0	0.002 4	0.381 1
M51	0.288 4	0.011 4	0.181 3	<	0.002 6	0.483 7
M52	0.280 1	0.009 7	0.107 5	<	0.002 7	0.400 0
M53	0.281 0	0.010 2	0.058 3	<	0.002 3	0.351 8
M54	0.285 2	0.008 5	0.076 1	<	0.002 8	0.372 6
M55	0.283 3	0.012 9	0.056 6	<	0.002 3	0.355 1
M56	0.294 4	0.010 2	0.061 6	<	0.002 4	0.368 6
M57	0.282 3	0.013 9	0.073 8	0.001 6	0.002 4	0.374 0
M58	0.272 5	0.010 4	0.090 3	0.001 5	0.002 3	0.377 0
M59	0.285 5	0.009 7	0.147 5	<	0.002 0	0.444 7
M60	0.283 8	0.006 4	0.058 0	0.001 5	0.002 6	0.352 3
M61	0.318 0	0.004 3	0.067 1	0.001 7	0.002 4	0.393 5
M62	0.281 8	0.009 9	0.052 4	<	0.002 9	0.347 0
M63	0.295 1	0.007 8	0.104 9	0.001 7	0.002 3	0.411 8

同,在生产过程中使用的金属仪器设备和直接接触的药品包装、容器等均有可能引入重金属及有害元素。因此,本研究选择Pb、As、Cu、Cd、Hg为检测元素。

3.2 样品处理方法的选择

小儿氨酚黄那敏颗粒为固体制剂,其中的元素不能直接稀释测定,故供试品溶液需先在室温下进行预消解,然后再进行微波消解,此举可有效防止“爆罐”,并可避免损坏样品和仪器设备,既保证了实验人员的安全,也有效提高了大批量待测样品的消解效率^[17]。

3.3 含量结果分析

63批样品中,Pb、As、Cu、Cd、Hg的含量分别为0.191 0~1.527 6、0.002 5~0.047 4、0.034 1~1.549 0、0.001 5~0.078 8、0.001 9~0.005 4 mg/kg,总含量为0.304 6~1.906 3 mg/kg,其中不同企业间As、Cd的差异较大,说明不同企业生产的小儿氨酚黄那敏颗粒因原辅料、工艺等的不同,导致重金属和有害元素的含量存在较大差异。《药用植物及制剂外经贸绿色行业标准(WM/T2-2004)》对制剂重金属的限量要求为Pb≤5.0 mg/kg、As≤2.0 mg/kg、Cu≤20.0 mg/kg、Cd≤0.3 mg/kg、Hg≤0.2 mg/kg,总含量≤20.0 mg/kg^[18]。参照上述标准,本次检测的63批样品中,Pb、As、Cd、Cu、Hg含量及总含量均低于此限度要求,提示其残留量是安全的。

本研究采用微波消解仪进行样品前处理,采用ICP-MS法同时测定小儿氨酚黄那敏颗粒中重金属Pb、Cd、Cu、Hg及有害元素As等5种元素的含量,有助于综合评价该药的安全性、评估用药风险,同时为儿童复方制剂的质量控制、重金属及有害元素测定方法的建立提供参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.国家药品标准:化学药品地方标准上升国家标准:第3册[S].北京:化学工业出版社,2002:53.
- [2] 新领先.儿童药物市场发展空间巨大[N].中国医药报,2021-03-22(004).
- [3] 井潇,高杰,吴纯启,等.儿童药物安全性评价研究进展[J].国际药学研究杂志,2016,43(04):608-614.
- [4] 刘颖玲.直接接触药品包装材料和容器中的重金属检测方法概述[J].化学分析计量,2013,22(4):103-105.
- [5] 张玉伟,田方园,姚元成,等.ICP-MS法测定前列欣胶囊中铅、镉、铜、汞、砷的残留量[J].中国药物评价,2019,36(6):430-434.
- [6] 周彤,周志俊.铅及与其他重金属联合暴露对儿童神经发育的影响[J].环境与职业医学,2018,35(1):73-77.
- [7] 牛健林,徐洪兰,高增林.砷对人体健康的影响及其致癌机制的探讨[J].山西医药杂志,2000,29(6):478-480.
- [8] 李争显,李伟,LEI J J,等.常见金属元素对人体的作用及危害[J].中国材料进展,2020,39(12):931-944.
- [9] 张娟萍,张喜凤.镉污染对人体危害的初探[J].价值工程,2013,25(42):282-283.
- [10] 万双秀,王俊东.汞对人体神经的毒性及其危害[J].微量元素与健康研究,2005,22(2):67-69.
- [11] 许韞,李积胜.汞对人体健康的影响及其防治[J].国外医学:卫生学分册,2005,32(5):278-281.
- [12] 严倩茹,邬伟魁,刘志辉,等.ICP-MS法测定儿童用药中4种重金属元素[J].中国药物评价,2018,35(04):271-273.
- [13] 黄建权,胡欣,张君仁,等.ICP-MS技术在药物分析中的应用[J].中国药房,2006,17(8):624-626.
- [14] 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.
- [15] ICH. Guideline for elemental impurities Q3D[EB/OL]. (2014-12-16) [2021-06-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf.
- [16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:520-522.
- [17] 冯克然,张玉婷,董喆,等.微波消解法处理明胶空心胶囊类样品的方法研究[J].中国药学杂志,2012,47(11):919-922.
- [18] 商务部.药用植物及制剂外经贸绿色行业标准:WM/T2-2004[S].北京:中国标准出版社,2005:1-3.

(收稿日期:2021-04-22 修回日期:2021-06-28)

(编辑:陈宏)