

采用微波消解-电感耦合等离子体质谱法对中药制剂 参鹿补片中 20 种元素的筛查及相容性研究

汪元亮¹, 肖小武¹, 朱碧君¹, 黄武军², 鄢章龙²

(1 江西省药品检验检测研究院, 国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室, 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029; 2 江西药都仁和制药有限公司, 樟树 331200)

[摘要] **目的:**通过对参鹿补片中 20 种元素的筛查测定, 考察参鹿补片与药包材之间的相容性。**方法:**样品于温度 40 ℃, 相对湿度 90% 的环境中分别放置 0, 1, 2, 3 个月进行加速实验, 对加速后的药品与药包材采用微波消解-电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定其 20 种元素的含量, 比较元素的含量变化进行相容性研究。同时对参鹿补片对应的原辅料进行元素测定, 确定元素的来源。通过 ICH Q3D 确定分级为 1, 2A, 2B 的元素(As, Cd, Pb, Hg, Co, V, Ni, Ag)作为本实验风险评估的元素, 结合《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 9302“中药有害残留物限量制定指导原则”对参鹿补片中的风险元素进行评估。**结果:**20 种元素线性关系良好, 相关系数(r)为 0.997 3 ~ 0.999 9, 药品加标回收率为 92.7% ~ 98.4%, 药包材加标回收率为 82.1% ~ 101.7%, 所有元素的检出限在 0.000 17 ~ 0.17 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 之间; 参鹿补片中检出除 Hg 元素外的 19 种元素。在补片所用包材中除 As, Ag, Sb, Hg, Bi 外, 其余 15 种均有检出。在参鹿补片对应的原辅料中, 中药材检出的元素种类基本相同, 无明显元素聚集; 相容性研究结果显示: 加速实验 3 个月与 0 个月测定结果比较, 6 批参鹿补片和对应的包材中各元素未存在明显迁移。8 种风险元素在参鹿补片中的最大理论限量与加速实验样品中的平均含量比较, 样品中的平均含量均远小于最大理论限量 L 值。**结论:**采用微波消解-ICP-MS 法测定参鹿补片中的 20 种元素, 方法精密度、重复性、稳定性高。参鹿补片对应中药材对参鹿补片中元素的贡献无明显区别, 不存在单一来源。结合相容性和风险分析结果, 药品与包材之间的相容性良好, 元素摄入风险低。该研究有助于综合评价该药的安全性、相容性, 为同类品种药品的质量控制、元素摄入风险评估建立提供参考。

[关键词] 参鹿补片; 元素; 电感耦合等离子体质谱法; 微波消解; 相容性

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-1064-09

Screening and compatibility study of 20 elements in Shenlu Tablets by microwave digestion-ICP-MS

WANG Yuan-liang¹, XIAO Xiao-wu¹, ZHU Bi-jun¹, HUANG Wu-jun², YAN Zhang-long²

(1 Jiangxi Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Patent Medicine, Jiangxi Province Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China; 2 Jiangxi Yaodu Renhe Pharmaceutical Co., Ltd., Zhangshu 331200, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the compatibility between Shenlu Tablets and drug packaging materials by screening and determination of 20 elements in Shenlu Tablets. **Methods:** For accelerated testing, the samples were stored at a temperature of 40 ℃ and a relative humidity of 90% for 0, 1, 2, and 3 months. Compatibility

[基金项目] 江西省科技厅项目(20223BBG71001); 江西省药品监督管理局科研项目(2021KY13)

[作者简介] 汪元亮, 男, 硕士, 工程师, 主要从事药包材质量分析与相容性研究。E-mail: 851891227@qq.com。

[通讯作者] 朱碧君, 女, 学士, 主任药师, 主要从事药包材质量分析与相容性研究。E-mail: 621020670@qq.com。

study was carried out by comparing the content of elements. At the same time, elemental determination was carried out on the corresponding raw and auxiliary materials of Shenlu Tablets to determine the source of the elements. Elements that were classified as 1, 2A, 2B (As, Cd, Pb, Hg, Co, V, Ni, Ag) were used as risk assessment elements using ICH Q3D. Risk elements in ginseng deer supplements were assessed according to “Chinese Pharmacopoeia” 2020 Edition Fourth General Chapter 9302 Harmful Traditional Chinese Medicine Guidelines. **Results:** The 20 elements showed a good linearity, with the correlation coefficient r of 0.997 3 ~ 0.999 9, the recovery rate of spiked sample of 92.7% ~ 98.4%, and the recovery rate of drug packaging material of 82.1% ~ 101.7%. The detection limits of all elements were within 0.000 17 ~ 0.17 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. 19 elements except Hg were detected in Shenlu Tablets. Except for As, Ag, Sb, Hg, Bi, the other 15 elements were detected in the packaging materials used for the patch. Among the raw and auxiliary materials corresponding to Shenlu Tablets, the elements detected in the traditional Chinese medicinal materials are basically the same without obvious element aggregation. The compatibility results show that, compared with the results of the accelerated test in 3 months and in 0 months, six was no obvious migration of each element in the patch and the corresponding packaging material for the three batches of Shenlu Tablets. The maximum theoretical limit of 8 risk elements in Shenlu Tablets was compared with the average content of the accelerated test samples, and the average content of the samples was far less than the maximum theoretical limit L value. **Conclusion:** The microwave digestion-ICP-MS was used to determine 20 elements in Shenlu Tablets with high precision, repeatability and stability. There is no significant difference in the contribution of different Chinese herbal medicines to the elements in Shenlu supplement, and there does not exist single source. Combining the results of compatibility and risk analysis, the compatibility between the drug and the packaging material is good, and the risk of element intake is low. This study helps comprehensively evaluate the safety and compatibility of the drug, providing a reference for the quality control of similar drugs and the establishment of element intake risk assessment.

[**Key words**] Shenlube Tablets; elements; ICP-MS; microwave digestion; compatibility

中药制剂参鹿补片是江西经典名方,由红参、鹿肉、淫羊藿等 14 味药组成,具有益气养血、补肾壮阳功效^[1]。中成药具有越来越大的市场需求,安全性越来越受到关注。金属元素残留量是中药制剂中一项重要的安全性质量控制指标,中药中铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、镉(Cd)元素对人体神经等系统有损害^[2-4]。铁(Fe)、铜(Cu)、As、银(Ag)等元素虽然为人体必不可少的微量元素,但是过量依然会对人体造成伤害^[5-7]。元素的测定主要有紫外分光光度法(UVS)^[8-9]、原子吸收分光光度法(GFAAS, FAAS, CVAAS, HGAAS)^[10-14]、原子荧光分光光度法(AFS)^[15]、电感耦合等离子体法(ICP-AES, ICP-MS)等多种分析检测方法^[16-19]。其中 ICP-MS 具有比原子吸收法更低的检出限,是元素痕量分析中最先进的方法^[20]。参鹿补片中金属元素主要由提取加工工艺以及中药饮片、薄膜包衣材料及药包材等原辅材料外源性污染引入。基于原辅料的组成,并结合《中华人民共和国药典》四部^[21]通则中 9304 “中药中铝、铬、铁、钡元素测定指导原则”、9302 “中药有害残留物限量制定指导原则”等有关指导原

则,确定了镁(Mg)、铝(Al)、钛(Ti)、钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、Fe、钴(Co)、镍(Ni)、Cu、锌(Zn)、As、Ag、Cd、锡(Sn)、铋(Sb)、钡(Ba)、Hg、Pb、铋(Bi)共计 20 种目标金属元素,采用 ICP-MS 技术进行定性、定量分析,创新性地开展了完整包装系统与参鹿补片的相容性和安全性研究,确立了相容性和安全性评测标志物和暴露水平及限度指标,筛查了完整包装系统、包衣材料及原药材对产品质量可靠、安全有效性的关键影响因素,从而实现了从药材源头延伸至药包材乃至产品全生命周期的质量把控和安全风险评估,有效地保障了对所用原辅材料的安全性、相容性、有效性的全方位掌控和追溯。

材料与方法

1 药材和试剂

药品:参鹿补片 6 批(批号:201203, 201204, 201205, 210201, 210403, 210302),规格 0.31 $\text{g}\cdot\text{片}^{-1}$ (相当于饮片 1.1 g)。药品包装:铝塑泡罩。

药包材与原辅料:PVC 硬片、墨旱莲、淫羊藿、酒女贞子、红参、续断、狗脊、玉竹、熟地黄、锁阳、鸡

血藤、鹿肉、党参、麸炒白术、仙鹤草、素片、蔗糖、淀粉、糊精、二氧化硅、巴代。

Mg(批号:19C008-1)、Al(批号:19C012-1)、Ti(批号:19B002)、V(批号:20A020-1)、Cr(批号:19A021-8)、Mn(批号:19B034-3)、Fe(批号:19C006-2)、Co(批号:19B016-2)、Ni(批号:20A025-8)、Cu(批号:19A021-8)、Zn(批号:199018-8)、Ag(批号:20A021-1)、Ba(批号:19A006-3)、Hg(批号:207031-1)、Bi(批号:208032-1)标准溶液来源于国家有色金属及电子材料分析测试中心;As(批号:N2-AS664920)、Cd(批号:M2-CD659870)、Sn(批号:M2-SN659641)、Sb(批号:P2-SB676635)、Pb(批号:P2-PB678290)来源于 INORGANIC VENTURES 公司;20种元素标准溶液浓度均为 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;60%~70%硝酸(批号:1117042)来源于 Fisher Chemical 公司;水为超纯水。

2 仪器与试剂

ICP-MS 7800 电感耦合等离子体质谱仪(美国 Agilent 公司);ETHOS UP 微波消解仪(意大利 milestones 公司);AL204-IC 型电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);CTC-256 型恒温恒湿试验箱(德国 Memmert 公司);Milli-Q 型超纯水仪器(美国 Millipore 公司)。

3 实验条件

ICP-MS 参数:功率:1 510 W;采样深度:7.6 mm;载气流速: $0.8\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$;辅助气流速: $0.35\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$;泵速: $0.10\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$;离子透镜 1: $3.5\ \text{V}$;离子透镜 2: $-99.5\ \text{V}$;反应模式:氦模式;氦气流速: $4.5\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

微波消解仪参数:升温速率: $15\ ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,升至 $200\ ^\circ\text{C}$,保持 30 min,冷却至室温。

相容性实验条件:取参鹿补片 6 批(批号:201203,201204,201205,210201,210403,210302)置于温度 $40\ ^\circ\text{C}$ 、相对湿度 90% 的恒温恒湿箱中,分别在 1,2 和 3 个月取样,作为加速实验样品。

4 对照溶液的制备

精密量取上述 20 种单元素标准溶液各 1 mL,置同一 100 mL 塑料量瓶中,加 2% 硝酸稀释至刻度,摇匀;精密吸取 0,50,100,250,500,1 000,2 000,5 000 μL ,分别置 100 mL 塑料量瓶中,加 2% 硝酸稀释至刻度,摇匀,得到浓度分别为 0,0.005,0.01,0.025,0.05,0.1,0.2,0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合元素对照溶液。

5 供试品溶液

药品与中药材:分别取参鹿补片、中药材,碾碎

成粉,取碾碎的样品,精密称定至 $0.3\ \text{g}$,置微波消解罐中,加入硝酸 10 mL,密塞,程序升温。冷却后,取出,置赶酸仪上将硝酸赶至约 1 mL,转移至 50 mL 塑料离心管中,用去离子水反复洗涤消解罐,洗液合并至塑料离心管并用去离子水定容至刻度,用微孔滤膜滤过,待测。取相应试剂同法制成空白溶液。

药包材与原辅料:取药包材,剪碎至米粒大小。取剪碎的样品,精密称定至 $0.3\ \text{g}$,后续同药品与中药材供试品溶液的制备。辅料必要时进行碾碎,后续操作同药品与中药材供试品溶液的制备。

6 方法学考察

6.1 线性关系考察 分别对上述标准溶液进样,以各待测元素质量浓度为横坐标,以各待测元素峰响应值为纵坐标进行线性回归,结果表明:上述元素在相应浓度范围内均呈良好的线性关系,同时工作站根据标准曲线斜率和截距等自动计算检出限,结果见表 1。

表 1 各元素线性关系

序号	元素	线性方程	相关系数 (<i>r</i>)值	检出限 / $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
1	Mg	$y = 122.50x + 133.34$	0.999 9	0.17
2	Al	$y = 31.63x + 143.34$	0.998 2	0.17
3	Ti	$y = 38.84x + 3.33$	0.999 5	0.067
4	V	$y = 1\ 866.18x + 0.00$	0.999 1	0.000 17
5	Cr	$y = 2\ 469.81x + 138.33$	0.999 3	0.008 3
6	Mn	$y = 982.95x + 85.56$	0.998 1	0.013
7	Fe	$y = 1\ 905.23x + 9\ 803.47$	0.999 2	0.012
8	Co	$y = 4\ 667.15x + 21.11$	0.999 5	0.000 17
9	Ni	$y = 1\ 362.07x + 130.00$	0.997 7	0.017
10	Cu	$y = 3\ 617.92x + 288.90$	0.999 6	0.006 7
11	Zn	$y = 4\ 71.92x + 1\ 511.76$	0.999 9	0.017
12	As	$y = 319.17x + 5.33$	0.999 4	0.005
13	Ag	$y = 5\ 048.18x + 76.67$	0.997 9	0.001 7
14	Cd	$y = 634.86x + 0.00$	0.999 6	0.000 17
15	Sn	$y = 1\ 254.37x + 124.45$	0.997 6	0.005
16	Sb	$y = 1\ 743.53x + 7.50$	0.997 3	0.000 17
17	Ba	$y = 430.82x + 73.33$	0.999 5	0.013
18	Hg	$y = 803.80x + 326.68$	0.999 6	0.006 7
19	Pb	$y = 5\ 630.86x + 1\ 714.58$	0.999 8	0.008 3
20	Bi	$y = 7\ 766.75x + 103.34$	0.999 7	0.005

6.2 精密度实验 取“4”项下浓度为 $0.025\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 混标溶液,按照“3”项下测试参数连续进样 6 次,结果 20 种元素的 RSD 在 1.9%~5.2% 之间,表明仪器精密度良好。

6.3 稳定性实验 精密吸取批号为 201203 样品制备的供试品,在 0,2,4,8,12,24 h 于“3”项下条件进行测定,结果检出元素的 RSD 在 3.1% ~ 4.6% 之间,表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

6.4 重复性实验 药品:精密称取批号为 201203 样品 6 份,按照“5”项下制备方式处理,按照“3”项测试参数进行测定,结果 20 种元素的 RSD 在 0.86% ~ 7.41% 之间,表明方法重复性良好。

药包材:精密称取批号为 201203 样品对应的药包材 6 份,按照“5”项下制备方式处理,按照“3”项测试参数进行测定,结果 20 种元素的 RSD 在 1.38% ~ 5.51% 之间,表明方法重复性良好。

6.5 加样回收实验 药品:精密称取药品 0.3 g,精密加入一定量的标准溶液,按“5”项下供试品的制

备方法制备样品,按照“3”项测试参数进行测定,结果药品中 20 种元素平均回收率在 92.7% ~ 98.4% 范围内,RSD 在 0.4% ~ 8.1% 之间。

药包材:精密称取 PVC 0.3 g,精密加入一定量的标准溶液,按“5”项下供试品的制备方法制备样品,按照“3”项测试参数进行测定,结果药品中 20 种元素平均回收率在 82.1% ~ 101.7% 范围内,RSD 在 2.6% ~ 9.3% 之间。

7 样品测定

药品:对 6 批参鹿补片以及分别加速 1,2 和 3 个月的样品进行测定,取出的样品和对应的内层包材(PVC)按照“5”项下供试品的制备方法制备样品,按照“3”项测试参数进行测定,根据测定结果计算样品中元素含量,结果见表 2 和表 3。

表 2 药品 0 个月及加速 1,2 和 3 个月元素测定结果

元素名称	时间/个月	批号						ug·g ⁻¹
		201203	201204	201205	210201	210403	210302	
Mg	0	3 067.37	2 718.73	3 241.15	3 049.85	2 752.55	2 688.95	
	1	3 108.43	2 805.86	2 894.67	2 934.04	2 955.42	2 709.40	
	2	2 857.58	2 849.80	2 884.16	2 793.09	2 676.23	2 603.48	
	3	2 756.82	2 669.50	3 177.98	2 683.60	3 021.22	2 897.83	
Al	0	965.91	1 151.70	1 102.81	1 084.15	1 019.10	900.61	
	1	1 088.14	814.66	1 051.83	901.29	1 058.14	839.01	
	2	1 216.77	981.21	1 104.78	1 089.43	817.11	994.63	
	3	879.28	1 074.25	1 080.86	887.24	999.56	812.58	
Ti	0	5.64	13.25	2.62	8.94	15.37	9.28	
	1	1.71	9.33	16.27	4.21	14.74	7.71	
	2	14.95	14.26	15.90	7.29	8.74	9.60	
	3	15.08	14.75	18.05	6.81	15.73	11.63	
V	0	1.74	2.02	2.08	2.20	1.18	1.20	
	1	2.01	1.47	1.86	1.12	1.14	1.14	
	2	2.21	1.87	2.05	2.12	1.16	2.11	
	3	1.64	2.00	2.01	2.11	1.16	1.17	
Cr	0	1.39	1.36	1.17	1.14	1.19	1.16	
	1	1.01	1.29	1.42	1.13	1.29	1.20	
	2	1.54	1.54	1.62	1.11	1.17	1.13	
	3	1.71	2.35	1.76	1.12	1.19	1.12	
Mn	0	116.05	98.92	116.09	91.46	95.67	84.25	
	1	115.97	103.38	98.97	91.04	82.11	85.89	
	2	101.09	99.36	95.38	93.91	96.00	99.88	
	3	98.26	92.33	104.88	87.93	94.65	96.18	
Fe	0	1 653.56	2 875.81	944.20	1 238.54	1 142.15	1 797.52	
	1	735.72	1 283.46	2 300.00	2 098.92	949.65	1 543.49	
	2	2 831.47	2 088.67	2 411.45	1 515.30	1 123.61	1 681.13	
	3	1 827.09	2 374.58	2 131.85	1 527.65	1 459.73	1 549.76	
Co	0	0.69	0.70	0.75	0.65	0.65	0.54	
	1	0.72	0.63	0.66	0.55	0.54	0.52	
	2	0.74	0.72	0.71	0.54	0.65	0.54	
	3	0.65	0.70	0.70	0.67	0.63	0.64	

元素名称	时间/个月	批号					
		201203	201204	201205	210201	210403	210302
Ni	0	2.70	2.50	2.85	2.54	2.51	2.70
	1	2.71	2.46	2.42	2.75	2.54	2.67
	2	2.97	2.88	2.72	2.72	2.58	2.72
	3	2.67	2.64	2.90	2.68	2.77	2.52
Cu	0	4.16	3.39	4.33	3.79	3.54	3.65
	1	3.44	3.39	3.63	3.24	3.12	4.00
	2	3.50	3.96	3.89	3.39	3.29	3.32
	3	3.67	3.67	4.25	3.81	3.70	3.53
Zn	0	25.44	21.03	22.21	25.61	26.86	18.69
	1	24.33	20.00	16.61	23.41	21.10	20.07
	2	21.27	17.82	17.09	20.44	25.32	18.09
	3	25.44	17.47	19.59	19.18	20.71	18.44
As	0	0.70	0.70	0.63	0.66	0.86	0.72
	1	0.55	0.77	0.67	0.87	0.61	0.71
	2	0.59	0.78	0.64	0.74	0.88	0.76
	3	0.64	0.68	0.72	0.71	0.71	0.90
Ag	0	0.04	0.12	0.05	0.04	0.05	0.06
	1	0.04	0.13	0.05	0.04	0.06	0.07
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—
Cd	0	0.18	0.16	0.17	0.18	0.15	0.16
	1	0.17	0.18	0.15	0.15	0.20	0.20
	2	0.20	0.21	0.17	0.17	0.17	0.18
	3	0.23	0.19	0.18	0.17	0.18	0.20
Sn	0	0.09	0.12	0.01	0.06	0.09	0.05
	1	0.02	0.13	0.14	0.06	0.11	0.04
	2	0.22	0.19	0.20	0.11	0.10	0.09
	3	0.22	0.17	0.18	0.09	0.12	0.08
Sb	0	0.01	0.01	0.004	0.01	0.01	0.005
	1	0.002	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	2	—	—	—	—	—	—
	3	0.01	—	—	—	—	—
Ba	0	30.95	27.67	28.17	2 753.66	2 896.80	2 674.90
	1	26.59	28.05	28.25	2 619.78	2 956.38	2 667.26
	2	30.54	32.01	30.03	3 043.01	2 983.86	2 700.94
	3	29.86	29.34	34.15	2 984.89	2 759.48	3 101.66
Hg	0	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—
Pb	0	0.41	0.35	0.47	0.39	0.43	0.39
	1	0.35	0.35	0.48	0.43	0.40	0.35
	2	0.30	0.41	0.50	0.37	0.42	0.43
	3	0.39	0.32	0.46	0.45	0.45	0.45
Bi	0	0.08	0.07	0.02	0.06	0.09	0.07
	1	0.04	0.06	0.05	0.07	0.08	0.06
	2	0.03	0.09	0.06	0.06	0.05	0.07
	3	0.07	0.09	0.01	0.05	0.07	0.03

—:未检出

表3 包材0个月及加速1,2,3个月元素测定结果

ug·g⁻¹

元素名称	时间 /个月	批号					
		201203	201204	201205	210201	210403	210302
Mg	0	7.31	2.83	3.01	7.56	3.13	6.77
	1	2.62	7.59	2.68	7.29	4.44	3.44
	2	4.66	5.79	13.26	6.93	3.07	7.68
	3	15.61	7.6	8.05	6.76	5.11	4.73
Al	0	30.8	12.39	387.06	15.78	33.46	29.72
	1	224.18	18.52	8.65	18.33	25.59	18.96
	2	10.42	13.97	15.87	78.21	17.52	13.89
	3	21.95	356.14	12.8	22.82	19.73	78.56
Ti	0	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	—	—	0.05
	2	0.13	0.05	0.32	0.16	0.22	0.15
	3	0.1	0.2	0.15	0.17	0.19	0.23
V	0	0.01	0.004	0.02	0.01	0.01	0.01
	1	0.01	0.01	0.002	0.01	0.01	0.03
	2	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
	3	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02
Cr	0	0.15	0.29	0.36	0.2	0.14	0.1
	1	0.11	0.14	0.09	0.11	0.18	0.13
	2	0.1	0.11	0.11	0.13	0.15	0.13
	3	0.19	0.15	0.1	0.16	0.12	0.1
Mn	0	0.05	0.08	0.2	0.2	0.11	0.35
	1	0.23	0.15	0.04	0.23	0.18	0.25
	2	0.25	0.23	0.45	0.4	0.23	0.4
	3	0.39	0.31	0.25	0.19	0.11	0.37
Fe	0	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	—	—	—
	2	8.5	4.22	4.16	5.52	3.87	6.12
	3	7.85	10.01	4.06	6.27	5.64	6.11
Co	0	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	0.01	0.01	—	0.01	0.01	0.03
	2	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.01
	3	0.02	0.04	0.03	0.01	0.01	0.02
Ni	0	0.02	0.07	0.14	0.1	0.26	0.17
	1	0.09	0.06	0.05	0.26	0.17	0.26
	2	0.17	0.27	0.29	0.3	0.3	0.16
	3	0.22	0.28	0.34	0.15	0.18	0.12
Cu	0	0.23	0.03	0.17	0.07	0.22	0.25
	1	0.05	0.4	—	0.27	0.24	0.12
	2	0.46	0.3	0.48	0.15	0.43	0.33
	3	0.53	0.6	0.37	0.13	0.46	0.37
Zn	0	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	—	—	—
	2	1.41	0.28	1.38	1.12	1.89	1.55
	3	2.17	0.28	1.44	1.53	1.26	1.93
Cd	0	0.005	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	0.003	0.01	—	0.01	0.04	0.02
	2	0.05	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01
	3	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

元素名称	时间 /个月	批号					
		201203	201204	201205	210201	210403	210302
Sn	0	10.96	33.5	12.98	19.13	53.88	40.82
	1	56.43	14.61	11.27	22.96	45.64	56.51
	2	47.79	50.25	141.98	25.93	10.89	56.3
	3	64.24	76.69	76.97	16.6	56.32	56.66
Ba	0	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	—	—	—
	2	0.16	0.1	0.19	0.17	0.16	0.19
	3	0.2	0.18	0.15	0.2	0.18	0.17
Pb	0	—	—	0.17	—	—	—
	1	—	0.11	0.07	0.15	0.12	0.22
	2	0.41	0.46	0.48	0.46	0.18	0.36
	3	0.68	0.42	0.57	0.55	0.39	0.21
As, Ag, Sb, Hg, Bi	0	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—

—:未检出

药包材及原辅料:对提供的原辅料及药包材,按照“5”项下对应的供试品制备方法制备样品,按照“3”项测试参数进行测定,结果见表4和表5。

表 4 14 种中药材元素测定结果

	μg·g ⁻¹													
	墨旱莲	淫羊藿	酒女贞子	红参	续断	狗脊	玉竹	熟地黄	锁阳	鸡血藤	鹿肉	党参	麸炒白术	仙鹤草
Mg	2 776.35	2 638.00	1 656.73	1 573.25	6 777.37	1 454.49	928.22	1 576.05	1 215.77	522.34	661.34	1 658.54	1 831.96	2 151.31
Al	327.73	631.09	175.30	61.40	2 338.70	577.99	213.55	1 018.79	188.00	17.75	142.81	499.38	587.75	1 530.78
Ti	10.60	16.98	5.57	2.76	33.03	2.67	8.27	20.87	8.98	0.42	7.58	10.17	9.60	23.36
V	0.63	1.03	0.29	0.09	3.15	0.33	0.45	1.87	0.56	0.03	0.20	0.85	1.36	3.49
Cr	3.92	4.55	0.58	0.19	4.57	1.04	0.71	4.91	0.86	0.16	0.73	1.84	3.94	5.54
Mn	92.54	107.51	13.06	44.24	132.30	34.63	47.43	23.21	6.08	106.55	3.54	22.56	25.63	115.52
Fe	263.20	442.64	164.27	60.07	1 491.19	115.38	217.11	957.36	191.28	15.50	363.33	396.74	534.90	1 013.95
Co	0.18	0.20	0.22	0.12	0.70	0.30	0.31	0.33	0.11	0.14	0.05	0.18	0.27	0.95
Ni	0.53	1.14	0.71	2.03	4.51	0.70	1.69	1.18	1.24	1.63	1.26	0.99	1.40	3.68
Cu	19.14	6.44	9.64	6.72	14.38	3.23	3.76	3.68	5.45	5.10	3.35	6.67	16.94	6.96
Zn	18.46	20.09	33.42	12.03	52.40	12.57	18.69	15.92	7.87	5.78	123.80	26.22	33.34	48.36
As	3.66	0.31	0.22	0.03	1.94	0.07	0.05	0.62	0.13	0.09	0.11	0.25	0.43	0.70
Ag	0.05	0.04	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.004	0.01	0.01
Cd	0.40	0.12	0.03	0.08	0.84	0.02	0.08	0.06	0.02	0.01	0.01	0.03	0.17	2.10
Sn	0.04	0.04	0.05	0.02	0.08	0.02	0.01	0.05	0.02	0.01	0.07	0.02	0.03	0.08
Sb	0.04	0.03	0.02	0.01	0.04	0.01	0.01	0.02	0.01	0.15	0.03	0.01	0.01	0.06
Ba	22.52	48.20	11.00	37.37	199.35	91.21	16.73	11.49	2.55	68.39	2.49	143.67	15.59	144.95
Hg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pb	0.41	1.02	0.53	0.12	1.64	1.03	0.14	1.30	0.11	1.13	0.25	0.81	0.43	3.27
Bi	0.03	0.02	0.04	0.01	0.03	0.01	0.01	0.03	—	—	0.01	0.01	0.01	0.03

—:未检出

表5 辅料及包材元素测定结果

	蔗糖	淀粉	糊精	二氧化硅	巴代	素片	PVC
Mg	6.52	25.91	41.84	118.42	1 421.19	2 509.02	4.25
Al	1.47	7.85	7.65	203.86	25 545.02	255.46	7.43
Ti	0.05	0.44	0.30	27.77	49.56	0.25	—
V	0.004	0.01	0.01	0.31	49.50	0.59	0.004
Cr	0.04	0.10	0.08	1.53	4.68	0.24	0.28
Mn	0.25	0.20	0.16	0.73	47.84	80.69	0.18
Fe	36.06	14.28	5.21	59.28	85 799.34	32.83	11.86
Co	0.001	0.002	0.001	0.01	8.08	0.44	0.02
Ni	0.15	0.12	0.11	0.72	13.39	2.13	0.26
Cu	0.11	0.26	0.23	0.51	5.05	3.25	0.23
Zn	0.72	1.03	1.50	4.63	5.59	15.70	1.90
As	0.01	0.01	—	0.01	0.09	0.68	0.005
Ag	0.28	0.14	0.08	0.08	0.08	0.02	0.08
Cd	—	—	—	0.002	—	0.09	0.005
Sn	0.01	0.01	0.01	0.01	0.24	—	9.65
Sb	0.01	0.01	0.01	0.04	0.004	0.01	0.002
Ba	0.09	0.10	0.18	3.30	0.85	17.73	0.23
Hg	—	—	—	—	—	—	—
Pb	0.08	0.08	0.04	0.38	0.21	0.43	0.04
Bi	—	—	0.03	0.02	—	0.01	—

—:未检出

结 果

1 相容性结果分析

加速实验样品测定结果见表2,根据结果可知:
① 6个批次的参鹿补片中,除Hg元素未检出外,其余19种元素均有检出,其中Mg,Fe,Al这3种元素检出量位列前3位,分别为3 241.2,2 875.8和1 216.8 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。② 在参鹿补片所用包材中As,Ag,Sb,Hg,Bi这5种元素均未检出,其余15种均有检出,其中检出Al,Sn,Mg这3种元素位列前3位,分别为387.1,142.0和15.6 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。③ 加速实验3个月与0个月测定结果相比较,6批参鹿补片元素含量有少量变化,可能为药品本身之间的差异,对应的包材中部分元素Al,Sn,Fe,Zn,Ba,Pb虽有微量变化,但是其整体含量均较小,说明补片和包材之间未存在明显的迁移现象。

2 原辅料结果分析

经对参鹿补片所用的14种中药材饮片、辅料及药包材等进行20种元素的筛查,结果发现:① 在参鹿补片中未检出的Hg元素,在辅料及包材中同样未检出。② 对比素片与完整的参鹿补片,完整的参鹿补片多检出了Sn元素,且其Fe,Ti元素平均含量

(1 608.6,9.2 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)均比素片(32.8,0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)高出至少1个数量级,说明上述元素可能主要来源于包衣的辅料。③ 14种中药材检出的元素种类基本相同,无明显元素含量聚集,说明不同中药材对参鹿补片中元素的贡献不存在单一来源。

3 对包装加速实验条件下的药品元素含量进行风险评估

国际人用药品注册技术协调会的元素杂质指导原则(ICH Q3D)^[22]中对药品中的元素杂质进行了分类并给出了一些元素的口服途径、注射剂、吸入制剂每日允许摄入量(PDE),虽然该指导原则不适用于草药产品,但可参考ICH Q3D对元素的分级。对ICH Q3D中分级为1,2A,2B的元素作为本实验风险评估的元素,最终确定的评估元素为As,Cd,Pb,Hg,Co,V,Ni,Ag。参考《中华人民共和国药典》2020年版^[21]9302“中药有害残留物限量制定指导原则”对参鹿补片中确定的风险评估元素进行评估。根据公式:

$$L = \frac{A \times W}{M \times 10} \times \frac{AT}{EF \times ED} \times \frac{1}{t}$$

L为最大限量理论值($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$);A为每日允许摄入量($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$);W为人体平均体重(kg),按63 kg计;M为每日人均可服用的最大剂量(kg);AT为平

均寿命天数,一般为 $365 \text{ d} \cdot \text{年}^{-1} \times 70 \text{ 年}$;EF 为中药材或饮片服用频率 ($\text{d} \cdot \text{年}^{-1}$);ED 为一生服用中药材的暴露年限; t 为中药材及饮片经煎煮或提取后,重金属元素的转移率 (%);10 为安全因子。

计算时,每日允许摄入量 A 根据美国环保署 (US EPA)^[23] 规定的长期经口暴露参考剂量 (Rfd) 确定,As,Cd,Co,V,Ni,Ag 的 Rfd 值分别为 0.000 3,0.000 1,0.000 3,0.005,0.02,0.005 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,Pb 的参考剂量在 2010 年被联合国粮农组织 (FAO)/WHO 取消并重新评估,新的评估结果暂未给出,遂参考 1999 年制定的每周可耐受摄入量 (PTWI) 值,为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[24],换算成 A 为 $0.003 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。Hg 的 PTWI 值为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[24],换算成 A 为 $0.000 57 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。 M 参照参鹿补片说明书每日最大粒数为 12 粒,每粒以 0.31 g 计。EF 按最大 $365 \text{ d} \cdot \text{年}^{-1}$ 计,ED 为 20 年,中成药 t 为 100%^[25-26]。

上述药品中的 8 种风险元素在参鹿补片中的最大理论限量与加速实验样品中的平均含量比较,样品中的平均含量均远小于 L 值 (见表 6)。通过该值计算的 L 值相对偏大,参考《中华人民共和国药典》2020 年版^[21] 9302“中药有害残留物限量制定指导原则”中药材及饮片 (植物类) Pb 的限量指导值不得超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,样品中 Pb 的含量仍远小于该指导值,说明元素摄入风险较低。

表 6 8 种风险评估元素的最大理论限量与

加速样品平均含量 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

元素	L 值	样品平均含量	元素	L 值	样品平均含量
As	1.78	0.72	Co	1.78	0.65
Cd	0.59	0.18	V	29.64	1.7
Pb	21.34	0.41	Ni	118.55	2.67
Hg	3.38	未检出	Ag	29.64	0.03

经上述实验和结果分析,本研究所建立的方法,精密度、灵敏度等都较好,可用于参鹿补片中元素的测定。同时对药品和包材的相容性和摄入风险进行了研究,结果药品与包材之间的相容性良好,元素摄入风险低。该研究有助于综合评价该药的安全性及评估用药风险,同时为同类品种药品的相容性建立提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] 周晓,袁桂平. RP-HPLC 法测定参鹿补片中淫羊藿苷的含量 [J]. 江西中医药,2008,1(9):55-56.
- [2] 何瑞,阎丽盈,周义军,等. 牙膏中铅、镉、氟口腔残留研究 [J]. 中国卫生监督杂志,2005 12(1):20-22.
- [3] 陈炳卿,孙长颢. 食品污染与健康 [M]. 北京:化学工业出版社,2002:156-158.
- [4] 胡敏,王菊芳,李志勇,等. 农产品中镉分析方法的研究进展 [J]. 食品工业科技,2007,28(3):233-236.
- [5] 付鹏钰,韩涵,叶冰,等. 微量元素铜对人体健康的影响 [J]. 河南预防医学杂志,2021,32(12):888-892.
- [6] 彭小玲. 锌与人体健康 [J]. 微量元素与健康研究,2003,20(3):60-62.
- [7] 姚蕾,王晓平. 关注铁过量与神经退行性疾病 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(5):388-390.
- [8] 赵国峰. 紫外-可见分光光度法测定南沙参中铅的含量 [J]. 海峡药学,2011,23(4):73-74.
- [9] 李可,李书静,姚新建. 高压消解-紫外分光光度法测定红花中的重金属 [J]. 光谱实验室,2012,29(2):737-740.
- [10] 冯志强,王萍,孙静,等. 黄柏、牡丹皮和白鲜皮中重金属及砷盐的形态分析 [J]. 西北药学杂志,2015,30(1):1-3.
- [11] 吴晓平,杨华剑. 原子吸收石墨炉法测定中药中镉的基体改进剂研究 [J]. 中国中医药科技,2014,21(4):400-402.
- [12] 喻菊洪,贺容容,赵健茗,等. 3 种治疗荨麻疹中药中铁铜 锰微量元素的测定 [J]. 微量元素与健康研究,2014,31(2):32-33.
- [13] 刘伟,郭兴辉,徐倩. 原子吸收光谱法测定不同产地夏枯草中重金属含量 [J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):53-55.
- [14] 孙楠,金红宇,薛健. 原子吸收法测定中药材中 6 种重金属及有害元素的残留量 [J]. 药物分析杂志,2007,27(2):256-259.
- [15] 田华,贾继民,阿布力米提·伊力,等. 红花等三种中药中砷、汞、铅含量的分析研究 [J]. 中国卫生检验杂志,2012,22(8):1746-1747.
- [16] 李秀林,田先娇,田孟华,等. 电感耦合等离子体原子发射光谱 (ICP-AES) 法测定胡蜂酒中无机元素 [J]. 中国无机分析化学,2022,12(1):155-162.
- [17] 贾玮,周媛媛,许牡丹,等. 湿法消解-电感耦合等离子体发射光谱法检测富硒豆类中硒蛋白含量 [J]. 食品安全质量检测学报,2021,12(19):7520-7526.
- [18] 陈宏降,罗益远,刘佳楠,等. ICP-MS 分析鱼腥草不同部位中无机元素差异 [J]. 中国新药杂志,2019,28(22):2769-2775.
- [19] 严赞,张赞赞. ICP-MS 测定 4 种中药注射液中 35 种微量元素 [J]. 中国新药杂志,2016,25(15):1778-1783.
- [20] 曹洪斌,申明金,陈莲惠. 中药重金属元素测定方法的研究进展 [J]. 西北药学杂志,2016,31(6):654-657,658.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2020 年版四部 [S]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [22] ICH. ICH Q3D R2 version guideline for elemental impurities [EB/OL]. (2022-04-26) [2022-06-27]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf.
- [23] US-EPA Regional Screening Levels (RSLs)-Generic Tables [DB/OL]. (2022-05) [2022-08-19]. <https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levels-rsls-generic-tables>.
- [24] Summary Report of the Seventy-Second Meeting of JECFA [EB/OL]. Rome: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2010-02-16) [2022-06-04]. <http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/summary72.pdf?ua=1>.
- [25] 薛平,李莉,黄强燕. 麻仁丸中 15 种元素的含量测定及风险评估 [J]. 药学与临床研究,2020,28(6):430-434.
- [26] 左甜甜,金红宇,屈浩然,等. 药食同源品种中重金属及有害元素的风险评估 [J]. 中国药业,2019,28(9):31-34.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-11-25