

清开灵注射液中重金属及有害元素的质量控制

施晓光¹, 陆敏仪¹, 赵庄¹, 刘华钢², 甘盛^{1*}, 戴向东¹, 许杨彪¹

(1. 广西壮族自治区食品药品检验所, 南宁 530021;

2. 广西壮族自治区食品药品监督管理局, 南宁 530021)

[摘要] **目的:**探索用电感耦合等离子体质谱法测定清开灵注射液的铅、砷、铜、镉、汞, 探讨其中重金属及有害元素的质量控制。**方法:**清开灵注射液经微波消解后, 加入 Sc, In, Ge, Bi 等内标元素, 以茶叶作为质控标准物质, 注入电感耦合等离子体质谱仪测定样品中铅、砷、铜、镉、汞的含量。**结果:**标准曲线相关系数 $r > 0.997$, 回收率为 93.2% ~ 100.3%, RSD < 2.7%。**结论:**方法准确迅速, 操作性强, 干扰少, 可以用于清开灵注射液中重金属及有害元素的质量控制。

[关键词] 清开灵注射液; 重金属及有害元素; 质量控制

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0075-03

Quality Control of Heavy Metal and Hazard Elements in Efficacious on Heat Expelling and Enlightening Injection

SHI Xiao-guang¹, LU Min-yi¹, ZHAO Zhuang¹, LIU Hua-gang²,

GAN Sheng^{1*}, DAI Xiang-dong¹, XU Yang-biao¹

(1. Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China;

2. Guangxi Food and Drug Administration, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective:** To approach the quantitative determination of Pb, As, Cu, Cd and Hg in efficacious on Heat Expelling and Enlightening Injection by inductively coupled plasma mass spectrometry. To probe into the quality control of heavy metal and hazard elements in Efficacious on Heat Expelling and Enlightening Injection. **Method:** The samples, digested via microwave, calibrated by internal standard elements such as Sc, In, Ge and Bi, with tea leaves as the controlled reference standard, were inlet into ICP-MS to analyze the quantity of Pb, As, Cu, Cd and Hg. **Result:** The correlative coefficients of the standard curves surpasses 0.997, with the recovery at 93.2%-100.3%, while their RSD was below 2.7%. **Conclusion:** The method is proved to be accurate and fast, seldom interfered, consultable for quality control of heavy metal and hazard elements in Efficacious on Heat Expelling and Enlightening Injection.

[Key words] Efficacious on Heat Expelling and Enlightening Injection; heavy metal and hazard elements; quality control

清开灵注射液是全国中医医院急诊科(室)临

床必备中药注射剂之一,其组方源自安官牛黄丸。该品种由胆酸、猪去氧胆酸、水牛角粉、珍珠母粉、黄芩苷、金银花、栀子及板蓝根组成,被 2010 年版《中国药典(一部)》收载,具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍的功效,用于治疗热病神昏、中风偏瘫、神志不清,急性肝炎、上呼吸道感染、肺炎、脑血栓形成、脑出血等^[1-3]。药理研究证明,清开灵注射液具有退热保肝、调节免疫、促进颅内血肿液化吸收、减轻脑水肿、中枢神经系统抑制等作用^[4-10]。随着该注

[收稿日期] 20120610(001)

[基金项目] 国家科技重大专项(2009ZX09308-006);科技部十一五支撑项目(2008BAI55B02)

[第一作者] 施晓光, 硕士, 主管药师, 从事药物分析及药物质量控制研究, Tel: 13517681047, E-mail: shixiaoguang2007@126.com

[通讯作者] * 甘盛, 博士, 主管药师, Tel: 15994436944, E-mail: 1410552990@qq.com

射剂的广泛使用,其用药安全与否也越显重要,而重金属及有害元素成为中药制剂毒副作用的一大来源。为了考察其重金属^[11-12]及有害元素情况,本研究尝试建立清开灵注射液中的铅、砷、铜、镉、汞 5 种元素的测定方法,用于清开灵注射液中重金属及有害元素的质量控制。

1 材料与方 法

1.1 仪器和工作条件 X-Series 2 型电感耦合等离子体质谱(美国 Thermo Fisher 公司), MARS XPRESS 型微波消解仪(美国 CEM 公司), Mili-Q 型超纯水处理系统(美国密理博公司)。

1.2 试剂及标准溶液 硝酸(ACS 级,美国 Merk 公司),单元素标准溶液(1 000 mg·L⁻¹) As, Pb, Cu, Cd 和 Hg, 内标元素(1 000 mg·L⁻¹) Ge, Sc; (100 mg·L⁻¹) In 和 Bi, 购于中国计量科学研究院,标准物质茶叶(GBW10016),地球物理地球化学勘察研究所。

2 方法与结果

2.1 ICP-MS 仪器工作条件 RF 功率 1 385 W, 萃取电压 -142 V, 离子透镜 1, 2, 3 分别为 2. 2, -24, -175. 7 V, 采样深度 63 mm, 冷却气、辅助气流速分别为 12. 8, 0. 81 L·min⁻¹。

2.2 微波消解条件 控制温度 120 ℃ 消解 5 min, 控制温度 150 ℃ 消解 5 min, 控制温度 180 ℃ 消解 20 min。

2.3 溶液配制 标准溶液:取单元素标准溶液(1 000 mg·L⁻¹) As、Pb 和 Cd 和 Cu, 用 1% 硝酸配制成含 As, Pb, Cu, Cd 为 0. 5, 5, 50 μg·L⁻¹ 的混合标准溶液;取单元素标准溶(1 000 mg·L⁻¹) Hg, 用 1% 硝酸配制成含 Hg 为 0. 5, 1, 2 μg·L⁻¹ 的 Hg 标准溶液。

内标溶液:取内标元素(1 000 mg·L⁻¹) Ge, Sc, (100 mg·L⁻¹) In, Bi, 1% 硝酸配制成含 Ge, Sc, In, Bi 为 10 μg·L⁻¹ 的混合内标溶液。(In 作为 Cd 的内标, Ge 作为 As 的内标, Bi 作为 Pb 和 Hg 的内标, Sc 作为 Cu 的内标)

2.4 供试品溶液的制备 取清开灵注射液 1 mL, 加入硝酸 8 mL, 拧紧罐盖, 并将消解罐放入消解仪的转盘上, 连接好压力-温度传感器, 按设定的微波消解条件进行消解反应, 待消解完成后, 将消解后的溶液定量转移至 50 mL 聚四氟乙烯材料的量瓶中, 少量水洗涤消解罐 5 次, 合并至量瓶中, 用水稀释至刻度, 混匀, 即为待测样溶液。同时作试剂空白和标准参考物质溶液(标准物质茶叶:取样 0. 5 g, 同法消

解, 转移至 50 mL 量瓶中, 加水至刻度, 摇匀)。采用双蠕动泵管进样系统分别引入空白、标准、待测样液与内标溶液, 然后按 ICP-MS 测定工作条件进行测定。**2.5 线性关系** 5 种元素测定后绘制的标准曲线, 线性关系良好, 见表 1。

表 1 5 种元素线性关系

元素	回归方程	r	线性范围 /μg·L ⁻¹
Pb	²⁰⁸ Pb = 3 043. 57X + 582. 53	0. 999 8	0. 5 ~ 50
As	⁷⁵ As = 974. 17X + 17. 27	0. 999 9	0. 5 ~ 50
Cd	¹¹¹ Cd = 1 028. 37X - 94. 16	0. 999 8	0. 5 ~ 50
Cu	⁶⁵ Cu = 1 686. 2X + 202. 32	0. 999 7	0. 5 ~ 50
Hg	²⁰² Hg = 916. 42X + 108. 95	0. 997 9	0. 5 ~ 2

2.6 重复性试验 取供试品 1 mL, 按 2. 4 项方法操作, 平行试验 9 份, 计算 RSD 1. 3% ~ 2. 6%。

2.7 检测限、准确性试验及精密度 为了考察所建立的微波消解方法及 ICP-MS 测定方法的可靠性与准确性, 对标准物质茶叶(GBW10016)进行了测定, 结果测定值与标示值基本吻合, 分析结果见表 2。

表 2 标准参考物质测定(n=3)

元素	检测限 /ng·g ⁻¹	标准参考值 /μg·g ⁻¹	测定值 /μg·g ⁻¹	RSD /%
Pb	3. 5	1. 5 ± 0. 2	1. 43	1. 5
Cd	0. 31	0. 062 ± 0. 004	0. 061	2. 7
As	4. 8	0. 09 ± 0. 01	0. 085	2. 3
Cu	0. 4	18. 6 ± 0. 7	18. 0	1. 7
Hg	2. 2	0. 003 8 ± 0. 8	0. 003 0	2. 1

2.8 回收率的测定 精密称取标准物质茶叶(GBW10016) 0. 5 g, 加入 Pb, As, Cd, Cu 元素各 200, Hg 50 ng, 按照 2. 4 项方法微波消解, 定容至 50 mL 供测定。回收率在 93. 2% ~ 100. 3%, RSD < 2. 7%。

精密量取批号为 100105 的样品 1 mL, 加入 Pb, As, Cd 和 Cu 元素各 200 ng, Hg 50 ng, 按照 2. 4 项方法微波消解, 定容至 50 mL 供测定。回收率在 94. 2% ~ 100. 5%, RSD 均 < 3. 0%。

2.9 样品测定 取 10 批清开灵注射液, 按 2. 4 样品处理项下操作, 样品溶液注入 ICP-MS, 测定各批样品中 Pb, As, Cd, Cu, Hg 的含量, 结果见表 3。

3 讨论

由于《中国药典》2010 年版一部还未对中成药

表3 样品分析结果

元素 /mg·L ⁻¹		μg·g ⁻¹				
		Pb	As	Cd	Cu	Hg
批号	110105	0.138	0.003	0.023	0.225	0.003
/μg·g ⁻¹	111112	0.145	0.005	0.015	0.248	0.001
	111213	0.162	0.009	0.028	0.273	0.0000
	111017	0.237	0.237	0.013	0.426	0.010
	110315	0.147	0.017	0.022	0.326	0.000
	110602	0.179	0.003	0.016	0.223	0.006
	110516	0.176	0.018	0.017	0.268	0.000
	110812	0.192	0.028	0.022	0.226	0.000
	110602	0.226	0.026	0.018	0.319	0.006
	110926	0.212	0.242	0.013	0.420	0.003

表4 世界主要国家和组织对中药材及中成药中重金属残留限量的规定

标准类型	铅(Pb)	砷(As)	镉(Cd)	铜(Cu)	汞(Hg)
WHO 植物药安全性指导原则	10 μg·g ⁻¹	/	0.3 μg·g ⁻¹	/	/
中国药典 2010 年版(中药材)	5 μg·g ⁻¹	2 μg·g ⁻¹	0.3 μg·g ⁻¹	20 μg·g ⁻¹	0.2 μg·g ⁻¹
欧洲药典(植物药)	10 μg·g ⁻¹	1 μg·g ⁻¹	1 μg·g ⁻¹	40 μg·g ⁻¹	0.1 μg·g ⁻¹
日本(中药材)	5 μg·g ⁻¹	3 μg·g ⁻¹	0.3 μg·g ⁻¹	0.2 μg·g ⁻¹	/
香港中成药注册安全性要求	179 μg/day	1 500 μg/day	3 500 μg/dose	/	36 μg/day

从上述样品分析结果看,10批清开灵注射液中5种有害重金属元素的含量均较低,均能满足世界主要国家和组织对进口药材中铅、镉、砷、汞、铜残留限量的规定。

本研究探索了电感耦合等离子体质谱法同时测定清开灵注射液中铅、砷、镉、铜和汞的含量,并使用质控标准物质和加标回收对方法进行验证,该方法简便迅速,结果准确,可以用于清开灵注射液中重金属及有害元素的质量控制。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:化学工业出版社,2005:610.
- [2] 周海燕,李丹. 高效液相色谱法测定清开灵注射液中绿原酸含量[J]. 中国药业,2011,20(1):36.
- [3] 杨慧峰. 清开灵注射液临床应用进展[J]. 中国现代药物应用,2009,3(2):191.
- [4] 范建华. 清开灵注射液临床和药理研究进展[J]. 中医药导报,2011,17(2):96.

中有害重金属元素作出具体的限量规定,现列出世界主要国家和组织对进口药材中重金属残留限量的规定(表4),目前世界主要国家和组织对药材中有害重金属元素残留控制的重点是铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)、铜(Cu)等5种重金属元素,WHO,《中国药典》2010年版,欧洲药典、日本均是对中药材或植物药中重金属元素做出限量规定,香港则是针对中成药注册提出安全性要求,规定了重金属元素的残留限量。我国目前药典中并未对中成药中重金属残留限量做出规定,我国中成药使用量很大,很有必要制定出重金属的残留限量,提高药物安全性。

- [5] 王发宝. 清开灵注射液临床应用及不良反应研究进展[J]. 海峡药学,2008,20(1):90.
- [6] 田洪敏,王忠鹏. 清开灵注射液的临床应用新进展[J]. 中国保健,2007,15(21):56.
- [7] 常艳杰,张竞之,陈弼沧. 清开灵注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观[J]. 中国中医急症,2000,15(5):490.
- [8] 苏灏. 注射用清开灵(冻干)治疗高敏体质支气管哮喘36例[J]. 实用中医内科杂志,2007,21(7):99.
- [9] 程一升. 清开灵治疗急性脑出血疗效观察[J]. 中西医结合杂志,2006,16(8):486.
- [10] 苏德模. 清开灵注射液治疗肺性脑病临床观察[J]. 中国中医急症,2007,16(3):346.
- [11] 李曼玲,冯伟红,刘君英,等. 含重金属中药制剂的临床药理及毒性综述[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,14(6):49.
- [12] 饶毅,崔金国,魏惠珍,等. 天麻药材中铜和镉的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(6):22.

[责任编辑 顾雪竹]