

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.016

中药白矾质量标准改进研究*

潘志文, 张艳萍, 何文斌, 郭海滨

(广东省佛山市食品药品检验检测中心, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 完善中药白矾的质量标准。方法 采用红外光谱法鉴别, 替代现行的钾盐、铝盐、硫酸盐三项理化鉴别; 采用电感耦合等离子体质谱法同时测定铁、锌、铅、镉、砷、汞、铜的含量, 替代现用于检测铁盐、铜盐和锌盐及重金属含量的比色或比浊法; 采用离子色谱法进行铵盐检查, 替代现行的比色法[2015年版《中国药典(一部)》]或氮测定法[2020年版《中国药典(一部)》]; 采用电感耦合等离子体质谱法同时测定硫、铝、钾的含量, 替代现行测定铝含量的络合滴定法。比较各替代检测方法 with 现行方法的检测效果。结果 各替代方法经验证, 均满足2020年版《中国药典》中方法学验证的要求, 且专属性、灵敏度、准确度、检验效率等均优于现行方法。结论 替代方法均为仪器分析, 弥补了现行方法的缺陷与不足, 大幅提高了质量标准的科学性和有效性, 可用于中药白矾的质量控制。

关键词: 白矾; 质量标准; 红外光谱法; 离子色谱法; 电感耦合等离子体质谱法

中图分类号: R917; R927

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)24-0068-08

Improvement of Quality Standard of Alumen

PAN Zhiwen, ZHANG Yanping, HE Wenbin, GUO Haibin

(Foshan Food and Drug Inspection and Testing Center, Foshan, Guangdong, China 528000)

Abstract: Objective To improve the quality standard of alumen. **Methods** Instead of the three current physical and chemical identification method, the infrared spectroscopy was used for the identification of potassium salt, aluminum salt and sulfate. Instead of the colorimetry or turbidimetry currently used for detecting the content of iron (Fe), copper (Cu), zinc (Zn) and heavy metals, the inductively coupled plasma mass spectrometry was used for the simultaneous determination of the content of Fe, Zn, lead (Pb), cadmium (Cd), arsenic (As), mercury (Hg) and Cu. Instead of the current colorimetric method [Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition, Volume I)] or nitrogen determination method [Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition, Volume I)], the ion chromatography was used to detect ammonium salt. Instead of the complexometric titration method currently used for determining the content of aluminum (Al), the inductively coupled plasma mass spectrometry was used for simultaneous determination of the content of sulfur (S), Al and potassium (K). The detection effect of each alternative detection method with that of the current method was compared. **Results** After verification, all the alternative methods met the requirements of methodological validation in the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition), and the specificity, sensitivity, accuracy and test efficiency of the methods were better than those of the current methods. **Conclusion** The alternative methods are all instrumental analysis methods, which make up the shortcomings of the current methods and greatly improve the scientificity and effectiveness of the quality standards, and can be used for the quality control of alumen.

Key words: alumen; quality standard; infrared spectroscopy; ion chromatography; inductively coupled plasma mass spectrometry

中药白矾为硫酸盐类矿物明矾石经加工提炼制成, 主要成分为十二水硫酸铝钾 $[KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O]$ 。《中国药典》自1963年版起开始收载白矾, 1977年版^[1]至2015年版^[2]药典中规定的检验项目均无增减, 且均采用化学反应来进行鉴别、检查和含量测定。2020年版《中国药典(一部)》^[3]仅修订了铵盐的检查方法(由比色法修订为氮测定法)。目前, 市售白矾存在较严重的铵钒(主要成分为十二水硫酸铝铵)假冒或掺伪白矾的情况^[4-5], 我单位曾在省市级抽检工作中对数十批白矾样品按标准(2015年版《中国药典(一部)》, 下同)进行检验, 发现我省市售白矾的质量问题与上述文献所述基本一致。另外还存在如白矾原质量标准鉴别项存在缺

陷, 易将铵钒误判成白矾; 铜盐和锌盐检查灵敏度低, 重金属检查重复性差, 无法发挥相应的质控作用; 铵盐检查需使用公安部门严格管控的剧毒试剂二氯化汞, 基层检验室不易获得, 且存在安全和环境污染风险; 滴定法含量测定项目专属性差; 使用试剂繁多、操作繁杂, 导致检验效率极低等问题。为提高中药白矾检验方法的专属性、灵敏度、准确度, 减少人为误差, 缩短检验时长, 现对原检验方法的替代方法进行考察并比较。现报道如下。

1 样品来源与分组

选取本单位2018年承担的广东省中药饮片专项检验(白矾部分)及同年佛山市的白矾专项抽验任务中的

*基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目[2019YDD01]; 广东省佛山市自筹经费类科技计划项目[2018AB00346]。

第一作者: 潘志文, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品质量标准, (电话)0757-82580819(电子信箱)14609333@qq.com。

25批白矾样品,被抽样单位属地均为广东省,标示生产单位为分布在全国多省的19家生产企业,按标准检验,根据合格情况分为4组:A组为全部检验项目合格,B组为个别检验项目不合格,C组为钾盐鉴别不呈正反应,D组为钾盐和铝盐鉴别均不呈正反应。详见表1。

表1 样品来源、批号与分组
Tab.1 Source, batch number and grouping of samples

样品编号	被抽样单位所在地	标示生产企业	批号
A01	佛山市三水区	佛山A中药饮片有限公司	20161101
A02	佛山市三水区	广州B中药饮片有限公司	170601
A03	佛山市顺德区	广东C制药有限公司	20180501Z
A04	阳春市	化州D中药饮片有限公司	180101
A05	湛江市	广西E药业有限公司	17101401
A06	佛山市三水区	江西F中药饮片有限公司	180402
A07	佛山市顺德区	樟树G中药饮片有限公司	201803454
A08	佛山市高明区	江西H中药饮片有限公司	201808001
A09	深圳市	亳州I饮片厂有限公司	171102
A10	佛山市南海区	亳州J药业有限公司	1805270262
B01	佛山市高明区	广东C制药有限公司	20180501Z
B02	河源市	广东K药业股份有限公司	11606001
B03	佛山市三水区	江西L中药饮片有限公司	P2018032202
B04	佛山市禅城区	樟树G中药饮片有限公司	201708450
C01	茂名市	樟树G中药饮片有限公司	1505440
C02	佛山市高明区	广东M药业有限公司中药饮片厂	160501
C03	佛山市高明区	广州N医药科技有限公司	180301
C04	广州市	广东C制药有限公司	20180201Z
C05	汕尾市	广东O中药饮片有限公司	150101
C06	江门市	茂名P中药饮片有限公司	140401
C07	佛山市禅城区	玉林Q中药饮片有限公司	13120601
C08	东莞市	樟树G中药饮片有限公司	201610038
C09	珠海市	安徽R中药饮片有限公司	20170512
C10	汕头市	湖北S中药饮片有限公司	160801
D01	佛山市高明区	佛山A中药饮片有限公司	20161101

2 替代方法及结果与对比

2.1 鉴别^[4,6-7]

2.1.1 仪器与试剂

仪器:SPECTRUM TWO型红外光谱仪(美国Perkin Elmer公司)。

试剂:十二水硫酸铝钾(白矾主成分,山东西亚化学工业有限公司,批号2019-02-18,优级纯;后续试验同);十二水硫酸铝铵(铵矾主成分,上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号J1614039,纯度99.99%);十水四硼酸钠(硼砂主成分,广东光华化学厂有限公司,批号20070210,分析纯);十水硫酸钠(芒硝主成分,上海麦克林生化科技有限公司,批号C11843035,分析纯)。

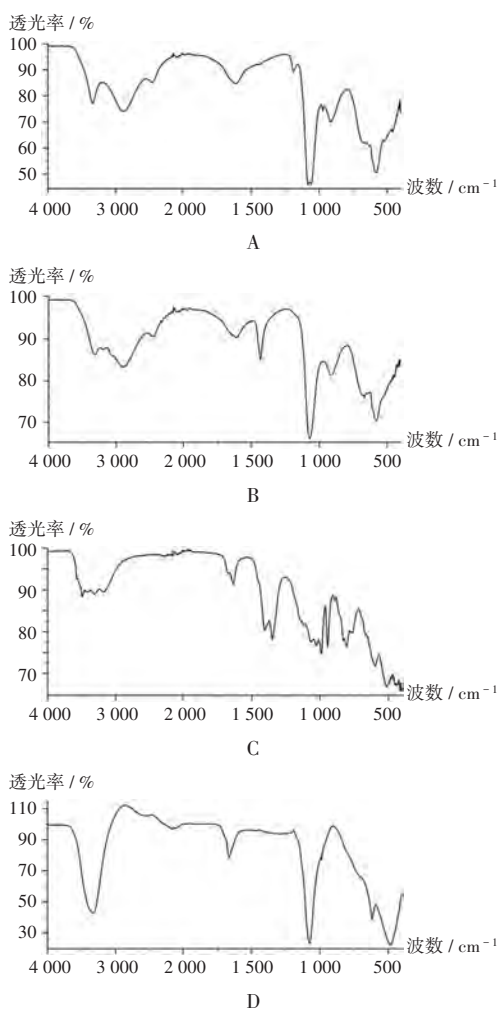
2.1.2 试验方法

仪器参数:扫描波数范围为 $4\ 000\sim 400\text{ cm}^{-1}$;分辨率为 4 cm^{-1} ;数据间隔为 1 cm^{-1} ;扫描4次;测定方式为衰减全反射(ATR)附件;ATR晶体为金刚石;压紧力度为80%。

测定方法:采集背景图谱,然后取样品粉末少量,置ATR的晶体平台,压紧,采集样品图谱。取十二水硫酸铝钾与A组、B组样品,十二水硫酸铝铵与C组样品,十水硫酸钠与D组样品,分别按上法用ATR附件测定红外光谱并进行堆叠。

2.1.3 方法学考察

专属性试验:取2.1.1项下4种试剂,按2.1.2项下测定方法测定其红外光谱,结果见图1(图中以样品名代替其主成分名,下文、下图同)。可见,白矾和铵矾红外光谱的相似度较高,但铵矾在 $1\ 435\text{ cm}^{-1}$ 处有明显的N—H键剪式振动信号峰,且两者红外光谱还存在其他细节方面的差异,表明红外光谱能准确区分两者。

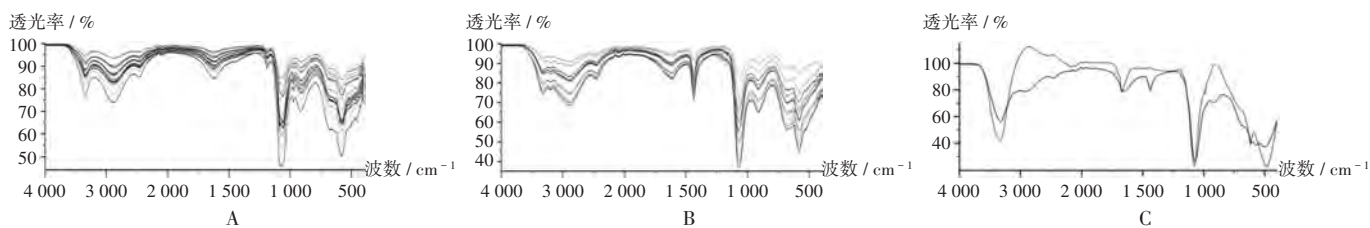


A. 白矾 B. 铵矾 C. 硼砂 D. 芒硝

图1 白矾及常见伪品红外光谱图

A. Alumen B. Ammonium alum C. Borax D. Natrii sulfas

Fig.1 Infrared spectrogram of alumen and common counterfeits



A. A01 ~ A10、B01 ~ B04 与白矾 B. C01 ~ C10 与铵矾 C. D01 与芒硝

图2 样品红外光谱图

A. A01 - A10, B01 - B04 and alumen B. C01 - C10 and ammonium alum C. D01 and natrii sulfas

Fig. 2 Infrared spectrogram of samples

耐用性试验:根据2015年版及2020年版《中国药典(一部)》白矾项下铵盐检查的规定配制白矾:铵矾(9:1, *m/m*)的混合样品,考察该法的耐用性。结果,铵矾的特征峰不明显,即在允许的铵盐范围内,图谱不受干扰,不影响鉴别结果。

2.1.4 结果与对比

结果见图2。可见,A组、B组样品与白矾的图谱,C组样品与铵矾的图谱均一致;D组样品与芒硝的图谱相似度高。现行方法(理化鉴别法)与新法(红外光谱法)的结果对比见表2。当样品的理化鉴别有一项不呈正反应时,其红外光谱亦与白矾对照图谱不一致。与现行方法相比,新法准确、环保、快速(从仪器开机到完成首个样品红外光谱的采集仅需不到5 min)。

2.2 铵盐检查^[8-9]

2.2.1 仪器与试剂

仪器:930型离子色谱仪(瑞士Metrohm公司);MSA125P-CE型电子分析天平(德国Sartorius公司);ELGA Q7型超纯水机(法国Veolia公司)。

试剂:氯化铵[国防科技工业应用化学一级计量站,编号GBW(E)060322/20190417];十二水硫酸铝钾;钠[Na,编号GBW(E)080127/19052]、镁[Mg,编号GBW(E)080126/18124]、钙[Ca,编号GBW(E)080118/18052]单元素标准溶液,均购于中国计量科学研究院,质量浓度均为1 000 μg/mL;硝酸(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,分析纯);水为超纯水。

2.2.2 试验方法

色谱条件:色谱柱为Metrosep C6-250/4.0柱(250 mm×4.0 mm,5 μm),预柱为Metrosep RP2 Guard/3.5;淋洗液为7.5 mmol/L硝酸(HNO₃);流速为0.9 mL/min;柱温为30℃;进样量为20 μL。采用电导检测器检测。

溶液制备:取氯化铵0.29654 g,精密称定,置1 000 mL容量瓶中,加水溶解并定容,摇匀,作为对照品贮备液(每1 mL相当于100 μg NH₄⁺);精密量取0.5,1.0,2.0,5.0,10.0,20.0 mL,分别置100 mL容量瓶中,加水定容,摇匀,制成系列对照品溶液。取样品细粉0.20 g,

表2 鉴别、铵盐检查、含量测定结果

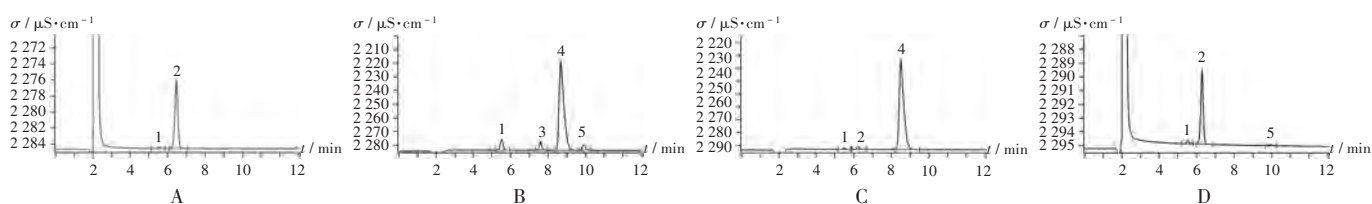
Tab. 2 Results of the identification, ammonium salt inspection and content determination

样品 编号	鉴别			铵盐检查		含量测定(%)				
	现法(K ⁺ /Al ³⁺ /SO ₄ ²⁻)	新法	新法	现法	新法(mg/kg)	现法(白矾)	新法(Al/K/S)	新法(Al/K/S)	新法(Al/K/S)	
A01	+	+	+	√	√	91.01	99.8	5.483	7.909	13.42
A02	+	+	+	√	√	52.00	99.3	5.531	7.881	13.42
A03	+	+	+	√	√	404.66	99.4	5.421	7.840	13.30
A04	+	+	+	√	√	42.47	99.5	5.537	7.903	13.41
A05	+	+	+	√	√	51.02	99.8	5.409	7.863	13.45
A06	+	+	+	√	√	73.52	100.8	5.490	7.952	13.51
A07	+	+	+	√	√	105.26	99.4	5.495	7.880	13.30
A08	+	+	+	√	√	94.64	100.0	5.483	7.893	13.33
A09	+	+	+	√	√	688.95	99.4	5.726	8.031	13.37
A10	+	+	+	√	√	56.85	100.3	5.533	7.920	13.49
B01	+	+	+	√	×	4 882.36	100.4	5.725	7.318	13.46
B02	+	+	+	√	√	188.86	99.6	5.441	7.866	13.39
B03	+	+	+	√	×	2 316.98	100.4	5.657	7.629	13.49
B04	+	+	+	√	√	171.47	99.8	5.603	7.970	13.65
C01	-	+	+	×	×	39 526.82	104.2	5.856	0.005	14.15
C02	-	+	+	×	×	39 824.55	103.4	5.873	0.001	13.95
C03	-	+	+	×	×	40 794.46	101.0	5.684	0.223	14.19
C04	-	+	+	×	×	39 890.44	102.7	5.772	0.001	14.13
C05	-	+	+	×	×	39 509.30	103.7	5.877	0.044	14.08
C06	-	+	+	×	×	40 422.08	103.7	5.971	0.000	14.12
C07	-	+	+	×	×	41 345.77	103.9	5.759	0.003	14.03
C08	-	+	+	×	×	39 507.80	102.8	5.955	0.003	14.04
C09	-	+	+	×	×	39 537.56	104.5	5.756	0.033	14.04
C10	-	+	+	×	×	38 742.29	103.3	5.860	0.183	14.01
D01	-	-	+	×	√	7.51	0.0	0.001	0.000	11.37

注: + 表示呈正反应, - 表示不呈正反应;√表示合格, × 表示不合格。

Note: + refers to positive reaction, - refers to no positive reaction;√ is qualified, × is unqualified.

精密称定,置100 mL容量瓶中,加水溶解并定容,摇匀,作为供试品溶液 I (用于测定正品白矾中铵盐的含量);精密量取供试品溶液 I 2 mL,置50 mL容量瓶中,加水



1. Na⁺ 2. NH₄⁺ 3. Mg²⁺ 4. K⁺ 5. Ca²⁺
A. 对照品溶液 B. 含干扰离子的白矾基质溶液 C. 供试品溶液 I D. 供试品溶液 II

图3 铵盐测定离子色谱图

1. Na⁺ 2. NH₄⁺ 3. Mg²⁺ 4. K⁺ 5. Ca²⁺

A. Reference solution B. Alumen matrix solution containing interfering ions C. Test solution I D. Test solution II

Fig. 3 Ion chromatogram of the determination of ammonium salt

定容,摇匀,作为供试品溶液 II (用于测定伪品铵矾中铵盐的含量)。取十二水硫酸铝钾细粉 0.20 g,精密称定,置 100 mL 容量瓶中,加水振摇使溶解,另精密加入 Na、Mg、Ca 单元素标准溶液各适量,加水定容,摇匀,配制成含干扰离子(Na, Mg, Ca 各 10 μg/mL)的白矾基质溶液。

2.2.3 方法学考察

专属性试验:精密量取对照品溶液、含干扰离子的白矾基质溶液及供试品溶液 I 和 II 各适量,按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,记录色谱图。可见,白矾主成分及其他可能存在且与 NH₄⁺ 峰邻近的阳离子对铵盐的检测无干扰。详见图 3。

线性关系考察:精密量取 2.2.2 项下系列对照品溶液适量,按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以 NH₄⁺ 的峰面积(A)为纵坐标,其质量浓度(C, μg/mL)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $A = 0.2625C + 0.003902$ ($r = 0.99999$),结果表明, NH₄⁺ 质量浓度在 0.5 ~ 20 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限考察:取对照品溶液(0.5 μg/mL)适量,稀释后按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,以信噪比(S/N)为 3 时对应的质量浓度记为检测限,结果为 0.002 μg/mL。

精密性、稳定性、重复性试验:精密量取对照品溶液(2.0 μg/mL)适量,按 2.2.2 项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录 NH₄⁺ 离子强度,结果的 RSD 为 0.40% ($n = 6$),表明仪器精密性良好;取供试品溶液(编号 A09)适量,室温下分别于 0, 6, 12, 18, 24 h 时按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,记录 NH₄⁺ 离子强度,结果的 RSD 为 1.50% ($n = 5$),表明供试品溶液室温放置 24 h 内基本稳定;取样品(编号 A09)细粉 0.20 g,各 6 份,精密称定,按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液并按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,记录 NH₄⁺ 离子强度,结果的 RSD 为 1.10% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知铵盐含量的十二水硫酸铝钾约 0.20 g,分别加入低、中、高质量浓度的对照品溶液,

按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液,再按 2.2.2 项下色谱条件进样测定,记录离子强度并计算加样回收率,结果见表 3。

表 3 加样回收试验结果 ($n = 9$)

Tab. 3 Results of the recovery test ($n = 9$)

称样量(g)	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
0.20032	48.87	50	108.60	119.46		
0.20028	48.86	50	102.90	108.08		
0.20041	48.90	50	105.90	114.00		
0.19992	48.78	600	659.40	101.77		
0.20010	48.82	600	649.30	100.08	104.72	7.12
0.20044	48.90	600	650.70	100.30		
0.20158	49.18	2000	2056.50	100.37		
0.19906	48.57	2000	2023.30	98.74		
0.20205	49.30	2000	2042.70	99.67		

2.2.4 结果与对比

铵盐检查结果见表 2。A 组和 B 组 14 批样品中有 12 批的铵盐检测项合格,其 NH₄⁺ 含量 < 100 mg/kg 7 批, 100 mg/kg < 1000 mg/kg 5 批,新旧检测法结果一致,且符合 2015 年版《中国药典(一部)》的限度要求(1000 mg/kg), 2 批铵盐检查不合格 B 组样品 NH₄⁺ 含量分别为 2316.98, 4882.36 mg/kg。若按 2020 年版《中国药典(一部)》的限度要求(4000 mg/kg),则其中 1 批可判为合格;C 组样品 NH₄⁺ 含量为 38742 ~ 41346 mg/kg,均大幅超过限度要求,且与铵矾中 NH₄⁺ 的理论含量(39706 mg/kg)极为接近。可见,离子色谱法测得的 NH₄⁺ 含量进一步确证了红外光谱法对 C 组样品的定性鉴别。

2.3 锌盐、铁盐及重金属元素检查及含量测定^[10-13]

2.3.1 仪器与试剂

仪器: Nexion 1000G 型电感耦合等离子体质谱仪(美国 Perkin Elmer 公司);MSA125P-CE 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司);ELGA Q7 型超纯水机(法国 Veolia 公司)。

试剂:铝(Al)单元素标准溶液[山东省冶金科学研

究院,编号为GBW(E)080559/200825013];硫(S)、钾(K)、锌(Zn)、铁(Fe)、铜(Cu)、钪(Sc)单元素标准溶液[中国计量科学研究院,编号分别为BW3180/1705,GBW(E)080125/19114,GBW08620/20041,GBW08616/20053,GBW08615/17062,GBW08684/1802,质量浓度均为1 000 μg/mL];铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)单元素标准溶液[中国计量科学研究院,编号分别为GBW(E)080129/18082,GBW(E)080119/17101,GBW(E)080117/19021,GBW(E)080124/17062,质量浓度为100 μg/mL];金(Au)单元素标准溶液(中国计量科学研究院,编号为GBW08650/18091,含量为100 μg/g);锗(Ge)、铟(In)、铋(Bi)单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,编号分别为GSB 04-1728-2004/196038,GSB 04-1731-2004/196036-1,GSB 04-1719-2004/195040-2,质量浓度为1 000 μg/mL);十二水硫酸铝钾;硝酸(赛默飞世尔科技有限公司,痕量金属级);水为超纯水。

2.3.2 试验方法

试验条件:射频功率为1 600 W;等离子体气流量为15 L/min;蠕动泵转速为-35.0 r/min;雾化室温度为室温;雾化气流量为1.0 L/min;检测模式为氧气DRC(S元素)、氦气KED(其他元素);反应气/碰撞气流速为0.5 mL/min(氧气DRC模式)、5 mL/min(氦气KED模式);数据采集模式为Dual;扫描模式为Peak Hopping;扫描次数为20次;驻留时间为50 ms;重复3次。待测元素相关信息见表4。

表4 待测元素同位素质量、检测模式与内标元素

Tab.4 Isotopic mass of elements to be tested, detection mode and internal standard elements

待测元素	同位素质量	检测模式	内标元素
S(SO)	32.06(47.97)	氧气DRC	Sc ⁴⁵
Al	26.98	氦气KED	Sc ⁴⁵
K	38.96	氦气KED	Sc ⁴⁵
Fe	55.93	氦气KED	Sc ⁴⁵
Zn	63.93	氦气KED	Sc ⁴⁵
Cu	62.93	氦气KED	Ge ⁷²
As	74.92	氦气KED	Ge ⁷²
Cd	113.90	氦气KED	In ¹¹⁵
Hg	201.97	氦气KED	Bi ²⁰⁹
Pb	207.98	氦气KED	Bi ²⁰⁹

溶液制备:精密量取上述S, Al, K, Fe, Zn, Cu, As, Cd, Hg, Pb单元素标准溶液各适量,用2%HNO₃溶液稀释制成每1 mL含S 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 μg, 含Al 0.2, 0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 μg, 含K 0.3, 0.6, 1.2,

1.8, 2.4, 3.0 μg, 含Fe和Zn均为0.02, 0.04, 0.10, 0.20, 0.40, 1.00 μg, 含Cu 4, 8, 20, 40, 80, 200 ng, 含As 0.4, 0.8, 2.0, 4.0, 8.0, 20.0 ng, 含Cd 0.2, 0.4, 1.0, 2.0, 4.0, 10.0 ng, 含Hg 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 ng, 含Pb 1, 2, 5, 10, 20, 50 ng的系列混合对照品溶液。精密量取上述Sc, Ge, In, Bi单元素标准溶液各适量,用2%HNO₃溶液稀释制成每1 mL含各元素1 μg的混合内标溶液。取样品细粉0.20 g,精密称定,置100 mL容量瓶中,加2%HNO₃溶液振摇使溶解,加入Au单元素标准溶液(1 μg/mL)0.8 mL,用2%HNO₃溶液定容,摇匀,作为供试品溶液Ⅲ(用于测定微量元素Fe, Zn, Pb, Cd, As, Hg, Cu的含量);精密量取供试品溶液Ⅲ 0.5 mL,置50 mL容量瓶中,用2%HNO₃溶液定容,摇匀,作为供试品溶液Ⅳ(用于测定常量元素S, Al, K的含量)。以2%HNO₃溶液作为空白试剂溶液。

2.3.3 方法学考察

线性关系考察:取2.3.2项下系列混合对照品溶液适量,依次进样测定,以各待测元素的质量浓度(X, μg/mL或ng/mL)为横坐标,待测元素仪器响应值与内标元素仪器响应值的比值(Y)为纵坐标进行线性回归,结果见表5。

表5 各待测元素线性关系和检测限考察结果

Tab.5 Investigation results of linear relationship and limit of detection of elements to be tested

待测元素	回归方程	r	线性范围	检测限 (ng/mL)
S	$Y_1 = 9.541 \times 10^{-8} X_1 + 2.895 \times 10^{-4}$	0.99995	0.5~5.0 μg/mL	0.442
Al	$Y_2 = 5.044 \times 10^{-7} X_2 + 6.123 \times 10^{-4}$	0.99994	0.2~2.0 μg/mL	0.256
K	$Y_3 = 1.352 \times 10^{-6} X_3 + 2.461 \times 10^{-3}$	0.99994	0.3~3.0 μg/mL	0.399
Fe	$Y_4 = 1.176 \times 10^{-7} X_4 + 5.284 \times 10^{-5}$	0.99999	0.02~1.00 μg/mL	0.137
Zn	$Y_5 = 1.414 \times 10^{-6} X_5 + 6.355 \times 10^{-4}$	0.99999	0.02~1.00 μg/mL	0.032
Cu	$Y_6 = 5.153 \times 10^{-6} X_6 + 4.632 \times 10^{-4}$	0.99999	4~200 ng/mL	0.008
As	$Y_7 = 2.490 \times 10^{-6} X_7 + 2.238 \times 10^{-5}$	0.99995	0.4~20.0 ng/mL	0.025
Cd	$Y_8 = 5.834 \times 10^{-7} X_8 + 2.622 \times 10^{-6}$	0.99998	0.2~10.0 ng/mL	0.004
Hg	$Y_9 = 2.802 \times 10^{-7} X_9 + 6.298 \times 10^{-7}$	0.99998	0.1~5.0 ng/mL	0.008
Pb	$Y_{10} = 8.361 \times 10^{-7} X_{10} + 1.879 \times 10^{-5}$	0.99999	1~50 ng/mL	0.003

检测限考察:取空白试剂溶液适量,按拟订条件及方法连续测定11次,以11次仪器响应值3.3倍标准偏差所对应的待测元素质量浓度作为检测限,结果各待测元素的检测限均能满足检测项目的需求,见表5。

精密性、稳定性、重复性试验:取2.3.2项下供试品溶液适量,按2.3.2项下试验条件连续进样测定6次,计算各待测元素仪器响应值,结果常量元素(S, Al, K;下同)、微量元素(Fe, Zn, Cu, As, Cd, Hg, Pb;下同)的

RSD分别小于1.5%,3.0%($n=6$),表明方法精密度良好;取2.3.2项下供试品溶液适量,室温下分别于0,1,2,3,5 h按2.3.2项下试验条件进样测定,计算各待测元素的质量浓度,结果常量、微量元素的RSD分别小于2%,5%($n=5$),表明供试品溶液室温放置5 h内基本稳定;取样品细粉0.20 g,各6份,精密称定,精密等量加入中质量浓度微量元素混合对照品溶液,按2.3.2项下方法制备供试品溶液,按拟订试验条件进样测定,计算各待测元素质量浓度,结果常量、微量元素结果的RSD分别小于1.50%,5.00%($n=6$)。详见表6。

表6 各待测元素精密度、稳定性、重复性及加样回收试验结果(%)

Tab. 6 Results of precision, stability, repeatability and recovery tests of each element to be tested (%)

待测元素	精密度RSD	稳定性RSD	重复性RSD	加标回收率
S	0.99	0.92	0.62	101.20
Al	1.33	1.59	1.25	101.21
K	1.48	0.50	1.31	98.51
Fe	1.39	1.85	0.54	99.34
Zn	1.55	1.32	1.61	99.07
Cu	0.75	2.46	1.91	99.29
As	2.04	4.05	1.92	104.94
Cd	1.66	3.17	3.86	105.68
Hg	2.94	3.05	4.05	113.44
Pb	1.33	2.86	3.70	107.00

加样回收试验:1)常量元素。取已准确测定各元素含量的样品细粉0.10 g,各9份,精密称定,按80%、100%、120% 3个加标水平加标,每个水平3份,按2.3.2项下方法制备供试品溶液,按拟订试验条件进样测定,计算各待测常量元素的加标回收率,结果均在97%~102%范围内,较理想。2)微量元素。同法取样品(每份约0.20 g),精密称定,按标准曲线最低点、第4个浓度点(限值附近)、标准曲线最高点3个加标水平加标,每个水平3份,按2.3.2项下方法制备供试品溶液并进样测定,计算各待测微量元素的加标回收率,结果除Hg稍高外,其余均在96%~109%的范围内,较理想。详见表6。

2.3.4 结果与对比

1) Al, K, S含量测定

样品Al, K, S含量测定结果见表2(因C组、D组样品非正品白矾, C组、D组样品用供试品溶液Ⅲ分别测得钾及铝、钾的质量浓度,计算相应元素含量)。铵盐检查合格的12批样品(A组、B组), Al, K, S元素的含量分别为5.409%~5.726%, 7.840%~8.031%, 13.30%~13.65%,白矾含量以三者计算分别为95.11%~100.68%、95.12%~97.44%、98.38%~100.97%,如按

2015年版《中国药典(一部)》检测则为99.3%~100.8%(均小于101.0%)。C组样品中除编号C03外的9批样品, Al, K, S元素含量为5.756%~5.971%, 0~0.183%, 13.95%~14.15%,同法推算白矾含量为101.21%~104.99%、0~2.71%、103.19%~104.97%,如按2015年版《中国药典(一部)》检测则为102.7%~104.5%。可见,两种方法测得的白矾含量最小值均超过101.0%(不计以K含量计算的白矾含量),最大值趋近105.0%。白矾与铵矾分子量的比值为1.046,此即C组样品按白矾计含量偏高的原因。

铵盐检查不合格的B组样品(B01和B03),其以Al, K含量计算的白矾含量分别为100.66%、99.47%和88.79%、92.56%,根据其 NH_4^+ 含量计算出铵矾的含量分别为12.30%和5.84%,据此可初步认定这两批样品为掺有铵矾的白矾样品。C03样品的 NH_4^+ 含量高,几乎不含K,但其Al含量偏低,而S含量正常,推测其为掺有少量硫酸铵的铵矾。D01几乎不含K和Al,从其S含量及结合红外光谱推断,其可能是七水硫酸钠(因未找到相应试剂,暂未能得到确证)。

可见,采用电感耦合等离子体质谱法直接测定白矾中3个常量元素含量,方法专属性强、结果准确、重复性好,还可从元素的含量测定结果进一步确证样品的真伪,以及推算样品的掺伪比例。

2)其他元素含量测定

取各批次样品,按2.3.2项下方法测定其Zn、Fe及5个重金属及有害元素(Cu, Pb, Cd, As, Hg)的含量,结果见表7。A组样品中,待测元素的含量均极低或未检出,新法(电感耦合等离子体质谱法)与现行方法结果基本一致。仅A07样品的Fe含量为104.50 mg/kg,若限度定为100 mg/kg(经试验获得的药典方法铁盐限度),则该批样品的铁盐含量可判为不符合规定。因Fe的含量在限度附近,现行方法受灵敏度和分辨率所限,无法准确判别其是否超标。仪器定量分析方法在准确性方面更具优势。按2015年版《中国药典(一部)》标准检验,共12批样品铁盐检查不合格,新法测得其Fe的含量范围为186~4042 mg/kg,与现行方法结果一致。

C03样品Cu含量为37.28 mg/kg,大于中药材及中药饮片的一般规定值(20 mg/kg),按2015年版《中国药典(一部)》检验铜盐检查合格。经试验,药典方法铜盐限度约为200 mg/kg,锌盐约为10000 mg/kg(1%),因方法灵敏度的限制,现行方法并不能有效控制白矾质量。新法能准确测定各元素含量,且灵敏度极高,用于质量控制优势明显。

表7 Zn、Fe、重金属及有害元素测定结果(mg/kg)

Tab.7 Results of determination of Zn, Fe, heavy metals and harmful elements (mg/kg)

样品 编号	Zn		Fe		Cu		Pb		Cd	As	Hg
	现法	新法	现法	新法	现法	新法	现法	新法			
A01	√	0.88	√	50.04	√	0.10	√	0.20	-	0.09	0.02
A02	√	-	√	7.78	√	0.11	√	0.04	-	-	-
A03	√	1.58	√	21.39	√	0.12	√	0.07	-	0.04	-
A04	√	0.89	√	23.60	√	0.08	√	0.06	-	0.02	-
A05	√	-	√	19.95	√	0.03	√	0.02	-	0.05	-
A06	√	-	√	34.28	√	0.06	√	0.06	-	0.02	-
A07	√	-	√	104.50	√	0.12	√	0.05	-	0.06	-
A08	√	0.82	√	89.70	√	0.12	√	0.14	-	0.12	-
A09	√	2.34	√	81.99	√	0.10	√	0.28	-	0.09	-
A10	√	-	√	34.88	√	0.06	√	0.08	-	0.09	-
B01	√	2.05	√	53.56	√	0.12	√	0.13	-	0.07	-
B02	√	-	×	397.11	√	0.23	√	0.73	-	0.27	-
B03	√	-	×	988.56	√	0.16	√	0.29	-	0.09	-
B04	√	0.74	×	4 042.27	√	1.02	√	0.10	-	0.44	-
C01	√	6.59	×	1 166.24	√	12.79	√	0.43	0.06	0.32	-
C02	√	0.99	×	185.66	√	5.00	√	0.34	0.06	0.42	-
C03	√	18.77	×	1 750.94	√	37.28	√	0.90	0.28	0.75	-
C04	√	17.89	×	1 495.09	√	16.54	√	0.57	0.17	0.51	-
C05	√	-	×	1 199.36	√	0.22	√	0.06	-	1.07	-
C06	√	7.95	×	435.12	√	17.00	√	1.71	0.20	0.62	-
C07	√	6.92	×	428.78	√	17.04	√	0.39	0.13	0.32	-
C08	√	-	√	54.92	√	0.45	√	0.09	-	0.05	0.03
C09	√	-	×	718.97	√	0.22	√	0.45	-	0.12	-
C10	√	-	×	1 111.84	√	0.43	√	0.06	-	0.10	-
D01	√	-	√	1.76	√	0.06	√	0.01	-	0.27	-

注: - 为未检出;√为合格, × 为不合格。

Note: - refers to no detection;√ is qualified; × is unqualified.

3 讨论

本单位执行的白矾专项检验及其他单位白矾评价检验结果显示,中药白矾的质量问题相当严重,铵矾假冒白矾的情况非常普遍,而这与现行质量标准存在的缺陷有关。个别厂家的白矾产品中既有合格的正品,也有不合格的伪品,有的厂家除了这两种情况外还有不合格的正品。表明这些企业均未能正确掌握和使用产品标准对白矾质量进行有效控制。对于铵矾假冒白矾的情况,个别研究单位未能在鉴别项给予准确的结果判定;还有的研究单位将特征明显的铵矾红外光谱(有N—H键剪式振动峰)与白矾红外光谱混淆。因此,完善白矾标准十分必要。

白矾和铵矾鉴别的区别点在钾盐,其鉴别方法包括焰色反应及化学反应。焰色反应易受样品中存在的其他元素、火焰底色、环境光照条件等因素影响,化学

反应则易受铵盐干扰,当样品为铵矾时,因 NH_4^+ 的含量极高,若炽灼不完全导致铵盐未除尽,试验结果将呈假阳性。红外光谱法鉴别则无上述各种影响因素,且能同时反映各基团及结晶水的信息,专属性、耐用性、检验效率等方面均优于现行方法。本试验室中采用ATR法来测定红外光谱,效率高。采用普通的粉末制片法同样可得到较好的红外光谱图,但试验时间稍长。

白矾现行标准锌盐和铜盐检测限高,起不到质量控制作用,且锌盐检查所用的硫化氢试液不易制得,增加了检验难度。白矾重金属检查的方法亦存在问题,标准规定“取本品1g,加稀醋酸2mL与水适量使溶解并定容至25mL,依法[2015年版《中国药典(四部)》通则0821第一法]检查。制得供试品溶液的pH为2.8~2.9,而重金属硫化物生成的最佳pH为3.0~3.5^[14],重金属超标的样品常因pH不能正常显色,导致标准起不到有效的质控作用。替代方法电感耦合等离子体质谱法,干扰因素少,各方面均明显优于现行方法,且可同时测定其他重金属及有害元素含量,以及构成白矾的3个主要元素(S、Al、K)含量,检验效率大幅提高。

白矾的铵盐检查项,2020年版《中国药典》采用氮测定法替代前一版药典的碱性碘化汞钾显色法,虽然解决了使用剧毒试剂带来的一系列问题,但方法的灵敏度及对铵盐的限度要求下降。本研究中提出的离子色谱法,在专属性、灵敏度、准确度和安全、环保方面均优于前两种方法。

现行质量标准含量测定未规定上限,给铵矾假冒白矾留下了空间。本研究结果显示,无论采用现行方法还是替代方法,均建议设定含量测定限度的上下限,上限可定为101.0%,下限则根据实际采用的方法而定。以体现标准的科学和严谨,增强标准对药品质量的控制作用。

中药白矾药典标准的检验方法(除铵盐检查外)形成年代久远,所用技术已显落后,且方法存在缺陷,给该药品的质量控制带来较大风险。本研究中对白矾质量标准进行了全面和全新的研究,新建的红外光谱法、离子色谱法、电感耦合等离子体质谱法,本质上均为仪器分析方法,各替代方法经验证,均满足《中国药典》方法学验证的要求,方法的专属性、灵敏度、准确度、检验效率等均优于现行方法,弥补了现行方法的缺陷与不足,大幅提高了质量标准的科学性和有效性,可用于中药白矾的质量控制。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,1977:174-175.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: