

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)03-0088-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.019



电感耦合等离子体-质谱法测定枸橼酸三乙酯中7种元素杂质

王彩媚, 林嗣翔, 王淼[△]

(广东省药品检验所·国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室, 广东 广州 510663)

摘要:目的 建立测定枸橼酸三乙酯中镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)7种元素杂质残留量的电感耦合等离子体-质谱法。方法 采用在线内标法,载气为氦气,等离子体模式为HMI-8,载气、雾化气、辅助气流量均为0.8 L/min,等离子体流量为15.0 L/min,蠕动泵转速为0.10 r/min,雾化室温度为2℃。结果 V, Co, Ni, As, Cd, Pb元素的质量浓度在0~20.0 ng/mL范围内, Hg元素的质量浓度在0~5.0 ng/mL范围内,与仪器响应值线性关系良好($r \geq 0.9995, n=7$);精密密度试验结果的RSD均小于3%($n=6$);加样回收率分别为97.58%, 96.12%, 96.56%, 100.25%, 96.63%, 99.80%, 106.73%, RSD分别为1.11%, 1.29%, 2.43%, 1.09%, 0.89%, 1.26%, 4.48%($n=9$)。23批样品中7种元素杂质含量均低于控制阈值。结论 该方法操作简便、精密密度好、结果准确,可用于枸橼酸三乙酯中痕量元素杂质的含量测定。

关键词: 枸橼酸三乙酯; 电感耦合等离子体-质谱法; 元素杂质

Determination of Seven Elemental Impurities in Triethyl Citrate by ICP-MS

WANG Caimei, LIN Sixiang, WANG Miao

(Guangdong Institute for Drug Control · NMPA Key Laboratory of Quality Control and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Guangzhou, Guangdong, China 510663)

Abstract: Objective To establish an inductively-coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) method for the determination of residual quantity of seven elemental impurities [cadmium (Cd), lead (Pb), arsenic (As), mercury (Hg), cobalt (Co), vanadium (V), and nickel (Ni)] in triethyl citrate. **Methods** The online internal standard method was used, with helium as the carrier gas and HMI-8 plasma mode. The flow rates of the carrier gas, atomization gas, and auxiliary gas were all 0.8 L/min, the flow rate of

第一作者: 王彩媚, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品、药用辅料的检验检测, (电子信箱)691262952@qq.com。

[△]通信作者: 王淼, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药品、药用辅料的检验检测, (电子信箱)wangmiao@gdidc.org.cn。

表6 相对标准不确定度评定结果

Tab. 6 Evaluation results of relative standard uncertainty

来源	相对标准不确定度	排序	来源	相对标准不确定度	排序
$u_{rel}(B)$	1.83×10^{-2}	1	$u_{rel}(V_S)$	3.21×10^{-3}	6
$u_{rel}(M_R)$	8.99×10^{-3}	2	$u_{rel}(I)$	5.77×10^{-4}	7
$u_{rel}(V_R)$	7.27×10^{-3}	3	$u_{rel}(P_R)$	2.89×10^{-4}	8
$u_{rel}(A_R)$	4.67×10^{-3}	4	$u_{rel}(M_S)$	4.55×10^{-5}	9
$u_{rel}(A_S)$	4.35×10^{-3}	5	$u_{rel}(W)$	1.14×10^{-5}	10

验方法, 提高平均回收率至98.0%~102.0%, RSD ≤ 1.5%($n=9$), 以保证该方法检测结果的准确性。

参考文献

- [1] 张珍华, 陈智瑾. 复方碳酸钙颗粒与碳酸钙D₃颗粒治疗小儿佝偻病的Meta分析及循证药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(9): 94-101.
- [2] 邵会会, 雷康璠, 琴通, 等. 抗脂肪肝新药IMH的差示扫描量热法纯度定值研究及不确定度评估[J]. 药学学报, 2023, 58(3): 767-772.
- [3] 杨焯, 张孜, 肖桃, 等. HPLC-MS/MS法测定人血浆中舒巴坦和氨苄西林浓度的不确定度评价[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(2): 150-154.
- [4] 刘文杰, 井良义, 郝运伟, 等. 板蓝根颗粒需氧菌总数测定

不确定度分析[J]. 中国药业, 2022, 31(20): 69-72.

- [5] 张莉敏, 李默耕, 王晓梅. 肾宝片需氧菌总数测定不确定度评定[J]. 中国药业, 2022, 31(5): 93-95.
- [6] 李潇, 周长明, 丁锐, 等. 复方营养混悬剂中铁元素的测定及其不确定度评定[J]. 中国药业, 2022, 31(4): 75-79.
- [7] 杨柳, 武静文, 王道权, 等. 原子吸收分光光度法测定考核盲样中铅含量的测定不确定度评定[J]. 中国药业, 2021, 30(21): 66-69.
- [8] 朱清丽, 李鹏, 郭梦倩, 等. 高效液相色谱法测定盐酸吗啡片含量及其不确定度评定[J]. 中国药业, 2021, 30(18): 60-64.
- [9] JJF1059.1-2012, 测量不确定度评定与表示[S].
- [10] 孙婷, 姜建国, 张菁, 等. HPLC法测定比沙可啶肠溶片含量的测量不确定度评定[J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3428-3430.
- [11] JJF1135-2005, 化学分离测量不确定度评定[S].
- [12] 曾永明, 黄小芮, 梁洁, 等. 固相萃取-气相色谱法测定茶叶中甲氧萜烯含量的不确定度评定[J]. 热带农业科学, 2023, 43(1): 20-40.
- [13] GB/T 12808-2015, 实验室玻璃仪器单标线吸量管[S].
- [14] GB/T 12806-2011, 实验室玻璃仪器单标线容量瓶[S].
- [15] 孙婷, 韩学净, 姜建国, 等. HPLC测定注射用长春西汀含量的不确定度评定[J]. 华西药学杂志, 2013, 28(4): 401-403.

(收稿日期: 2023-07-02; 修回日期: 2023-11-01)

plasma gas was 15.0 L / min, the speed of nebulizer pump was 0.10 r / min, and the temperature of atomizer chamber was 2 °C.

Results The linear ranges of V, Co, Ni, As, Cd, and Pb elements were 0 - 20.0 ng / mL, and the linear range of Hg element was 0 - 5.0 ng / mL ($r \geq 0.9995$, $n = 7$). The RSD of precision test result was lower than 3% ($n = 6$). The recovery rates of V, Co, Ni, As, Cd, Pb and Hg were 97.58%, 96.12%, 96.56%, 100.25%, 96.63%, 99.80%, and 106.73%, with RSDs of 1.11%, 1.29%, 2.43%, 1.09%, 0.89%, 1.26%, and 4.48% ($n = 9$), respectively. The content of seven elemental impurities in 23 batches of samples was lower than the control threshold. **Conclusion** This method is simple, has good precision, and accurate results, which can be used for the determination of trace elemental impurities in triethyl citrate.

Key words: triethyl citrate; ICP - MS; elemental impurities

枸橼酸三乙酯又称柠檬酸三乙酯, 化学名为2, 2'-羟基-1, 2, 3-丙烷三羧酸三乙酯^[1], 常用于胶囊剂、片剂、微丸、颗粒剂、膜剂、涂膜剂、透皮治疗系统等的制备。枸橼酸三乙酯由枸橼酸和乙醇在催化剂条件下高温反应制得^[2-4], 反应物和反应系统均可能带来潜在的重金属元素杂质。重金属元素对人体的心、脑、肺、肾、肝、胃肠道、神经系统、免疫系统、生殖器官等均可能造成损伤^[5], 各国药品监管机构越来越重视元素杂质的控制。2017年2月, 人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)颁布了原料药、制剂元素杂质研究指导原则(ICH Q3D)^[6], 列出了各元素杂质在不同给药途径下的允许浓度值。2020年版《中国药典(四部)》^[1]在质量标准中利用重金属比色法控制重金属元素杂质, 但目前已无法满足元素杂质的精准控制需要。《美国药典》于2018年更新了通则方法<232>和<233>^[7], 以替换通则方法<231>(比色法)^[8]。我国于2017年加入ICH, 国家药典委员会已在积极推进ICH各个杂质指导原则在我国的实施, 其中包括ICH Q3D^[9]。电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)法测定痕量元素杂质的专属性和灵敏度高, 且可同时快速测定多种元素杂质^[10-14]。本研究中建立了测定枸橼酸三乙酯中镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni) 7种元素杂质残留量的ICP-MS法, 初步考察和评估我国枸橼酸三乙酯中各元素杂质的风险, 为ICH Q3D在我国的逐步实施提供参考数据。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 7900型电感耦合等离子体质谱仪(美国Agilent公司); ETHOS One型微波消解仪(美国Milestone公司); ED16型电热赶酸器(北京莱伯泰科仪器公司); CP225D型电子天平(德国Satorius公司, 精度为十万分之一)。

1.2 试药

枸橼酸三乙酯(编号为1-23; 涉及10家生产企业, 编号为A-J); V, Co, Ni, As, Cd, Pb元素混合标准溶液(批号为51-042CRY2, 质量浓度均为10 μg / mL), Hg单元素标准溶液(批号为12-20HGY2, 质量浓度为10 μg / mL), 钪(Sc)、铟(In)、锆(Ge)、铋(Bi)元素混合标准溶液(批号为5190-9770, 质量浓度分别为10, 5,

5, 5 μg / mL), 均购自美国Agilent Technologies公司; 金(Au)单元素标准溶液(国家钢铁材料测试中心钢铁研究总院, 批号为170523631, 质量浓度为1 000 μg / mL); 65%硝酸(德国Merck公司); 30%过氧化氢溶液(广东光华科技股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 质谱条件

载气: 氦气; 等离子体模式: HMI-8; 采样深度: 10.0 mm; 射频功率: 1 600 W; 载气流量: 0.8 L / min; 雾化气流量: 0.8 L / min; 辅助气流量: 0.8 L / min; 等离子气流量: 15.0 L / min; 蠕动泵转速: 0.10 r / min; 雾化室温度: 2 °C。

2.2 溶液制备

Au保护溶液: 精密量取Au单元素标准溶液(质量浓度为1 000 μg / mL) 100 μL, 置100 mL容量瓶中, 加2%硝酸溶液稀释并定容, 制成质量浓度为1.0 μg / mL的Au保护溶液。

供试品溶液: 取样品0.5 g, 精密称定, 置消解罐中, 精密加入Au保护溶液0.2 mL, 加入硝酸5 mL及30%过氧化氢溶液2 mL, 盖上内盖, 旋紧外盖, 按仪器操作说明书缓慢升至180 °C消解1 h, 放冷, 旋开外盖, 取下内盖, 将消解罐置赶酸器上于100 °C加热赶酸, 至溶液剩余约3 mL, 用2%硝酸溶液定量转移至50 mL容量瓶中, 加2%硝酸溶液稀释并定容, 摇匀, 作为供试品溶液。

空白溶液: 按供试品溶液制备方法制备不含样品的空白溶液。

标准贮备液: 精密量取V, Co, Ni, As, Cd, Pb元素混合标准溶液适量, 用2%硝酸溶液稀释为每1 mL含各元素500 ng的混合溶液, 即得标准贮备液I; 精密量取Hg单元素标准液适量, 用2%硝酸溶液稀释为每1 mL含Hg元素100 ng的溶液, 即得标准贮备液II。

标准曲线混合线性溶液: 精密量取标准贮备液I和II各适量, 用3%硝酸溶液分别稀释为每1 mL含Cd, Pb, As, Co, V, Ni元素0, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0 ng及含Hg元素0, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 ng的系列溶液。

内标溶液: 精密量取Sc, Ge, In, Bi元素混合标准溶液5 mL, 置50 mL容量瓶中, 用2%硝酸溶液定容, 制成含Sc, Ge, In, Bi质量浓度分别为1.0, 0.5, 0.5, 0.5 μg / mL

的内标溶液。空白溶液、标准溶液和供试品溶液都通过仪器在线加入内标溶液。

2.3 方法学考察

线性关系考察:取2.2项下系列标准曲线混合线性溶液适量,按2.1项下质谱条件进样测定,以各元素质量浓度(X , ng/mL)为横坐标、仪器响应值(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表1,表明Cd, Pb, As, Co, V, Ni元素的质量浓度在0~20 ng/mL范围内, Hg元素的质量浓度在0~5.0 ng/mL范围内,与仪器响应值线性关系良好($r \geq 0.9995, n = 7$)。

检测限和定量限确定:取2.2项下空白溶液适量,按2.1项下质谱条件连续进样测定15次,以响应值的3倍标准偏差(3SD)所对应的质量浓度作为检测限,以响应值的10倍标准偏差(10SD)所对应的质量浓度作为定量限。结果见表1。

精密度试验:取2.2项下标准曲线混合线性溶液的中间质量浓度(Cd, Pb, As, Co, V, Ni元素的质量浓度为2.0 ng/mL, Hg元素的质量浓度为0.5 ng/mL),按2.1项下质谱条件重复进样测定6次。结果见表1,表明仪器精密度良好。

加样回收试验:取样品(编号为1)0.5 g,精密称定,共9份,分别加入标准贮备液 I 0.8, 1.0, 1.2 mL及标准贮备液 II 0.4, 0.5, 0.6 mL,各3份,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下质谱条件进样测定。结果见表2。

2.4 样品中元素杂质残留量测定

取23批(编号为1-23)样品,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下质谱条件分别进样测定。参考ICH Q3D(R2)^[6], As, Cd, Hg, Pb, V, Co, Ni的允许浓度分别为1.5, 0.5, 3, 0.5, 10, 5, 20 $\mu\text{g/g}$,以允许浓度的30%设定控制阈值,分别为0.45, 0.15, 0.9, 0.5, 10, 5, 20 $\mu\text{g/g}$ 。结果样品中元素杂质As, Cd, Hg, Pb, V, Co, Ni的检测限分别为0.0007, 0.0008, 0.0015, 0.0017, 0.000002, 0.01, 0.005 $\mu\text{g/g}$,含量远低于控制阈值,表明枸橼酸乙酯中元素杂质残留量均处于较低水平。详见表3。

3 讨论

3.1 样品前处理

枸橼酸三乙酯属小分子有机化合物,湿法消解时无须浸泡过夜即可消解完全;测定Hg元素时,消解后的赶酸温度不宜过高,应不超过100 $^{\circ}\text{C}$ 。

3.2 元素杂质选择

ICH Q3D将元素杂质分为3类。第一类元素为As, Hg, Pb, Cd,该类元素为人体毒素,在药品生产中应限制使用或禁用,在所有给药途径的药物中均需考察。第二类元素杂质的毒性与给药途径有关,分为2个亚类。其中,2A类V, Co, Ni,由于这些元素具有较高的自然丰度,所有给药途径的药物均需对其潜在来源进行评估;2B类Ag, Au, Pb及铱(Ir)、锇(Os)、铂(Pt)、铑(Rh)、钌(Ru)、硒(Se)、铊(Tl),这些元素的丰度较低,出现在药

表1 线性关系考察、检测限和定量限确定、精密度试验结果

Tab.1 Results of the linear relation test, LOD, LOQ, and the precision test

元素	内标元素	回归方程	r	线性范围(ng/mL)	检测限(ng/mL)	定量限(ng/mL)	精密度试验的RSD(% $, n = 6$)
钒(⁵¹ V)	⁴⁵ Sc	$Y = 0.0818X + 0.00098$	1.0000	0~20.0	0.00698	0.023	1.62
钴(⁵⁹ Co)	⁷² Ge	$Y = 0.1751X + 0.0026$	0.9999	0~20.0	0.00816	0.027	1.34
镍(⁶⁰ Ni)	⁷² Ge	$Y = 0.0477X + 0.0142$	0.9999	0~20.0	0.01533	0.051	2.24
砷(⁷⁵ As)	⁷² Ge	$Y = 0.0232X + 0.0003$	0.9999	0~20.0	0.01734	0.057	2.72
镉(¹¹¹ Cd)	¹¹⁵ In	$Y = 0.0045X + 0.00001$	1.0000	0~20.0	0.00002	0.00007	2.41
汞(²⁰¹ Hg)	²⁰⁹ Bi	$Y = 0.0017X + 0.0002$	0.9995	0~5.0	0.11060	0.37	2.28
铅(²⁰⁸ Pb)	²⁰⁹ Bi	$Y = 0.0186X + 0.0129$	0.9996	0~20.0	0.04959	0.16	1.39

表2 7种元素杂质加样回收试验结果(% $, n = 9$)

Tab.2 Results of the recovery test of seven elemental impurities (% $, n = 9$)

元素	1	2	3	4	5	6	7	8	9	\bar{X}	RSD
V	96.19	97.31	97.42	96.73	98.54	97.71	96.78	97.79	99.82	97.58	1.11
Co	94.70	95.94	96.55	96.56	97.11	94.84	94.35	97.05	97.95	96.12	1.29
Ni	94.39	93.70	95.54	99.89	99.53	94.16	95.94	98.05	97.86	96.56	2.43
As	100.01	99.55	100.97	98.77	100.72	101.27	98.97	99.94	102.06	100.25	1.09
Cd	95.70	96.94	97.18	97.24	95.81	97.63	95.61	95.89	97.66	96.63	0.89
Hg	100.60	107.23	109.35	103.08	109.78	109.68	100.74	114.99	105.15	106.73	4.48
Pb	97.69	98.59	98.99	99.46	101.19	100.70	99.56	100.71	101.35	99.80	1.26

表3 样品中7种元素杂质残留量测定结果(μg/g)

Tab. 3 Determination results of residual quantity of seven elemental impurities in samples (μg/g)

生产企业	编号	As	Cd	Hg	Pb	V	Co	Ni
A	1	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0005	<LOD	<LOD
	2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0004	<LOD	<LOD
	3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
B	4	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
C	5	0.003	<LOD	<LOD	<LOD	0.0002	<LOD	0.7
D	6	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
E	7	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
F	8	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	9	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	10	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	11	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.009
	12	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	13	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0001	<LOD	<LOD
	14	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
G	15	<LOD	0.0011	<LOD	<LOD	0.0003	<LOD	<LOD
H	16	0.0022	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
I	17	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	18	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0134	<LOD	<LOD
	19	0.001	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
J	20	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	21	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	22	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0001	<LOD	<LOD
	23	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0001	<LOD	<LOD

注:LOD为检测限。

Note:LOD refers to the limit of detection.

品中的概率较低,除非有意添加,否则无需进行风险评估^[2]。因此,本研究中选择第一类、第2A类元素作为考察和评估对象。

3.3 风险评估

目前,药品风险评估的重点是结合ICH Q3D中的每日允许暴露量(PDE)评估药品中元素杂质的水平。PDE值代表每日最大给药剂量的药品中每个元素的最大日允许摄入量(μg/d)。不同给药途径的元素杂质的PDE值不同,枸橼酸三乙酯属口服制剂用药用辅料,其元素杂质PDE值按口服给药途径进行风险评估。但PDE值仅反映来自药品的总暴露量,需将PDE值转换为浓度,作为一种评估药品或其组分中元素杂质含量的工具。按公式计算允许浓度,允许浓度(μg/g) = PDE / 药品日剂量。

ICH Q3D将药品既定PDE值的30%定义为控制阈值,作为实测元素杂质水平显著性的衡量指标,控制阈值可用于判断是否需要额外控制。若药品中所有来源

的总元素杂质水平始终低于PDE的30%,则不再需要额外控制;若风险评估无法证明某个元素杂质水平始终低于控制阈值,则需建立控制方法以保证药品中元素杂质水平不超过PDE。由表3可知,本研究中的23批样品中Cd,As,Hg,Co,V,Ni,Pb 7种元素杂质的含量均低于控制阈值,表明安全风险较低。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2020:703.
- [2] 汪多仁. 枸橼酸三乙酯的开发与应用进展[J]. 精细化工原料及中间体,2012(12):25-30.
- [3] 黄飞,金治,汪靖,等. 微波辐射催化合成柠檬酸三乙酯的条件研究[J]. 齐齐哈尔大学学报(自然科学版), 2019,35(6):69-72.
- [4] 相里粉娟,余从立,杨龙,等. 酯化-蒸汽渗透耦合法制备高纯柠檬酸三乙酯[J]. 现代化工,2016,36(9):157-160.
- [5] 刘静,李树先,朱江,等. 浅谈几种重金属元素对人体的危害及其预防措施[J]. 中国资源综合利用,2018,36(3): 182-184.
- [6] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Elemental Impurities Q3D (R2) [EB/OL]. (2022-04-26) [2023-02-15]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf.
- [7] The United States Pharmacopeial Convention. USP42-NF37[M]. Rockville:The United States Pharmacopeial Convention,2020: 6568-6575.
- [8] The United States Pharmacopeial Convention. USP40-NF35[M]. Rockville:The United States Pharmacopeial Convention,2016: 293-295.
- [9] 徐昕怡,洪小翔. 从ICH Q3D元素杂质指导原则欧美药典实施历程探索《中国药典》转化路径[J]. 中国食品药品监管, 2020(10):22-31.
- [10] 姜鑫,陈权,姜雯,等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法同时测定西丰鹿鞭中7种元素[J]. 品牌与标准化, 2022(3):56-59.
- [11] 余师师,王鹏,钟振华,等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定注射用盐酸吉西他滨中6种重金属元素[J]. 药品评价,2021,18(12):725-727.
- [12] 马涛,宗鹏. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定灵芝中7种金属元素含量[J]. 中国当代医药,2023, 30(3):57-60.
- [13] 曹玉,史达,陈洁,等. 微波消解ICP-MS法对活血止痛软胶囊、片、胶囊中30种重金属及无机元素分析[J]. 中国民族民间医药,2023,32(4):27-34.
- [14] 裴海燕,高慧珠,孙密朴,等. 仿生提取电感耦合等离子体-质谱法同时测定小儿牛黄清心散中可溶性汞和砷含量[J]. 中国药业,2020,29(1):59-62.

(收稿日期:2023-03-03;修回日期:2023-12-29)