



中藥中重金屬檢驗方法 建立及應注意事項

陳石松/朱正明

Tel : 02-26531273

E-mail : chensyrsong@fda.gov.tw

- 中藥濃縮製劑中重金屬之限量
- 中藥重金屬檢驗方法
 - 鉛及鎘之檢驗方法
 - 汞之檢方法
 - 砷之檢驗方法
 - 總重金屬檢驗方法
- 分析品管作業

中藥濃縮製劑含異常物質之限量

異常物質	限量	適用範圍	檢驗方法	備考
總重金屬	30以下(ppm)	複方製劑，2年內完成單味製劑	台灣傳統藥典 中華藥典 日本藥局方 歐洲藥典 美國藥典 中華人民共和國藥典 藥廠自行開發檢驗方法(需提依據)等，藥典以最新版本或前一版本為限。	一、特殊情形者，另行公告。 二、本限量將於實施六個月後檢討修正。
砷	3以下(ppm)	33方 ^(註) 製劑，3年內完成公告200基準方其餘製劑		
鎘	0.5以下(ppm)			
汞	0.5以下(ppm)			
鉛	10以下(ppm)			

註：33方中藥濃縮製劑包括：葛根湯、小青龍湯、加味逍遙散、桂枝湯、甘露飲、麻杏甘石湯、補中益氣湯、六味地黃丸、黃連解毒湯、獨活寄生湯、四逆散、血府逐瘀湯、杞菊地黃丸、辛夷清肺湯、定喘湯、知柏地黃丸、柴葛解肌湯、消風散、清心蓮子飲、龍膽瀉肝湯、炙甘草湯、八味地黃丸、川芎茶調散、逍遙散、藿香正氣散、香砂六君子湯、荊防敗毒散、疏經活血湯、止嗽散、濟生腎氣丸、防風通聖散、二陳湯、六君子湯。

中藥材中重金屬限量標準

- 總重金屬：10 ~ 20 ppm 以下
- 砷：2 ~ 10 ppm 以下
- 鉛：5 ~ 30 ppm 以下
- 鎘：0.3 ~ 2 ppm 以下
- 汞：0.2 ~ 2 ppm 以下
- 銅：20 ppm 以下

中藥材及中藥製劑重金屬檢驗方法

檢驗項目	檢驗方法
總重金屬	中華中藥典、JP及大陸藥典
砷	1. 中華中藥典 (AA及 ICP-MS)
鉛	2. 大陸藥典 (AA及 ICP-MS)
鎘	3. 參考食品中重金屬檢驗方法
汞	
銅	

檢驗過程中汙染來源

- 空氣汙染 Airborne contamination
- 試藥汙染 Contaminated acids and reagents
- 容器汙染 Contaminated glassware and plastic ware
- 個人汙染 Personal contamination

重金屬之分析

■ 前處理

- 乾式灰化法
- 濕式消化法
- 微波消化法

■ 檢測方法

- 火焰式原子吸收光譜法(FAAS)
- 石墨爐式原子吸收光譜法(GFAAS)
- 感應耦合電漿原子發射光譜法(ICP-OES)
- 感應耦合電漿質譜法(ICP-MS)

前處理方法之比較

- 乾式灰化法 (Dry ashing methods)
 - 檢體以電熱方式高溫 (450-550°C) 加熱碳化、灰化，再以酸溶液加熱溶解為檢液。
- 濕式消化法 (Wet Digestion)
 - 以硝酸、硫酸等強氧化劑將檢體以電熱加熱 (100-200°C) 分解為檢液。
- 微波消化法 (Microwave Digestion)
 - 以硝酸、硫酸等強氧化劑將檢體以微波加熱分解為檢液。

乾式消化法 (Dry ashing methods)

- **優點：**可同時處理大量有機物樣品，無樣品量大小之限制，操作簡單，不需經常監視
- **缺點：**灰化速度慢，易造成揮發性元素遺失，非密閉易造成汙染。

濕式消化法 (Wet Digestion)

■ 優點

- 可同時處理大量檢體
- 分解溫度較低，不易造成待測元素逸失，適用於低沸點元素之前處理，操作簡單。
- 配合防塵裝置可避免環境污染。

■ 缺點

- 消化速度慢。
- 受樣品量大小之限制。
- 易造成揮發性元素遺失，需經常監視。

微波消化法

優點

- 消化效果再現性高
- 消化速度快
- 消化酸液不易損失
- 受汙染機會小
- 揮發性元素不易漏失
- 節省人力
- 酸氣不易溢散
- 可觀察反應過程
- 酸量用量少
- 空白值低



缺點

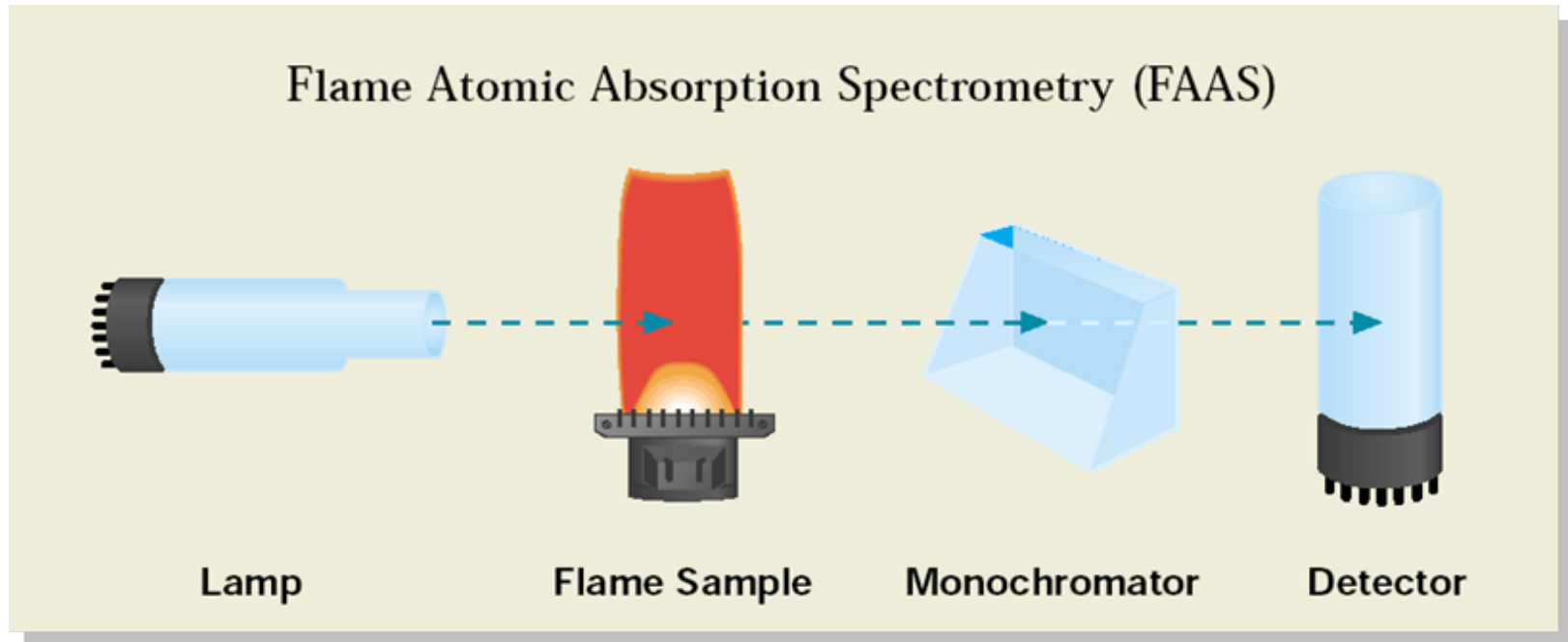
- 消化樣品數量不多
- 微波爐價格昂貴

前處理方法之比較

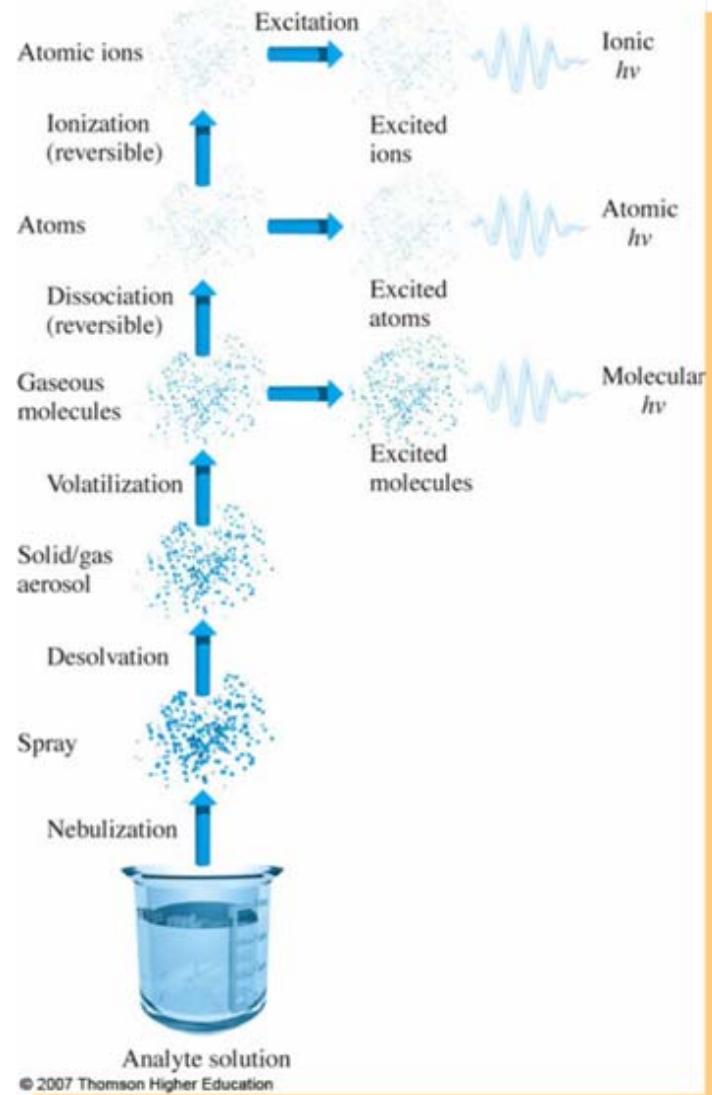
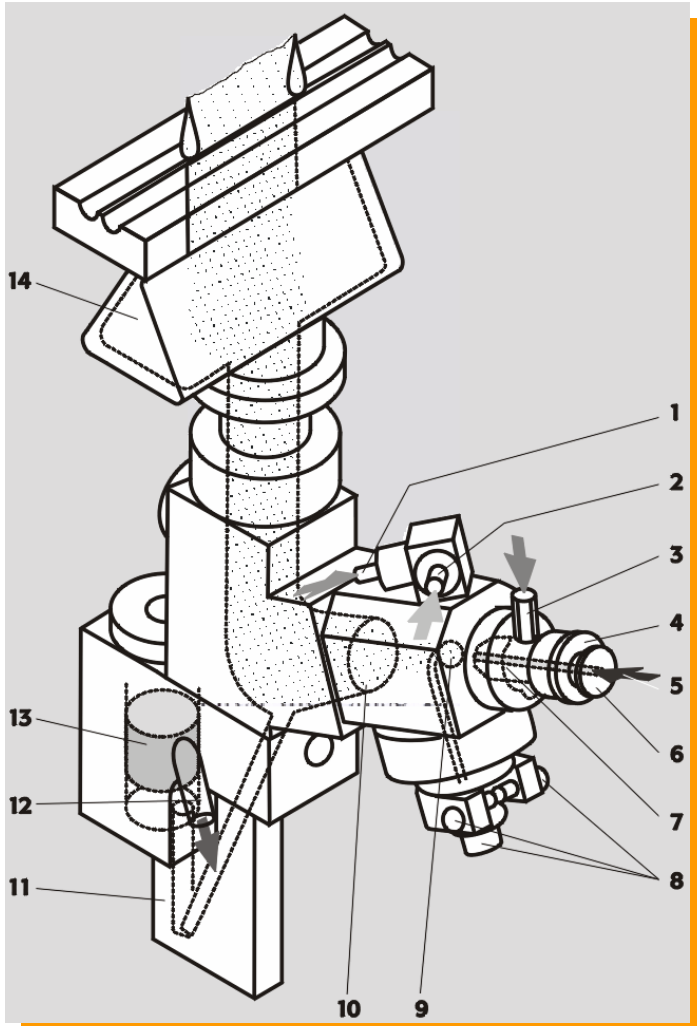
	乾式灰化法	濕式消化法	微波消化法
取樣量	5.0 g	0.5-1.0 g	0.5-1.0g
酸液用量	5 mL	10 mL	10 mL
檢液體積	25 mL	25 mL	25 mL
稀釋倍數	5	25-50	25-50
時間	8-12 小時	2 小時	20-30 分鐘

火焰式原子吸收光譜法

Flame atomic absorption spectrometry (FLAA)



Flame Atomizer



- 優點：直接將樣品導入儀器進行偵測，操作簡便、快速，較不會受到元素間光譜線的干擾，分析成本較低廉。
- 缺點：每次僅能分析一種元素，靈敏度較差，僅能分析ppm級樣品溶液。

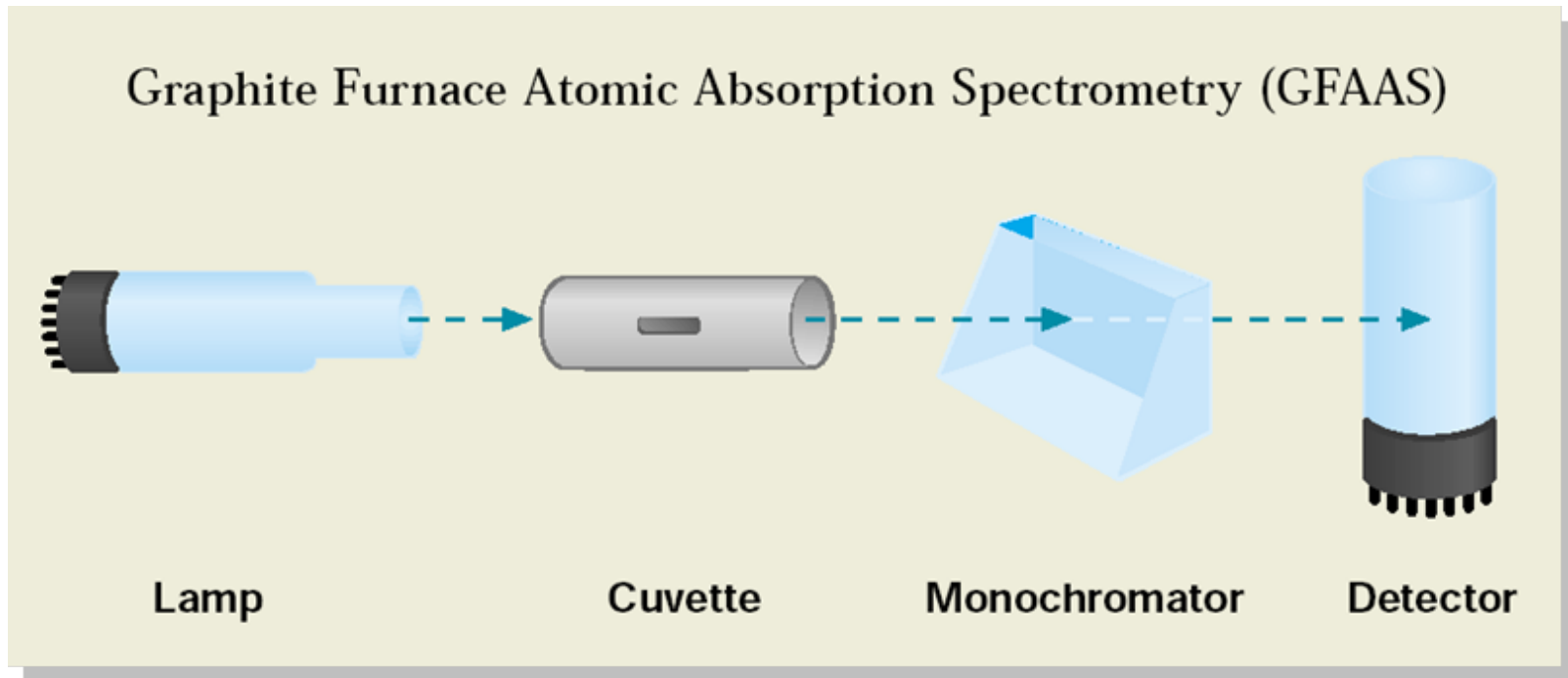
- 原子吸收分析法中的干擾可分為
 - 物理干擾
 - 化學干擾
 - 電離干擾
 - 光譜干擾

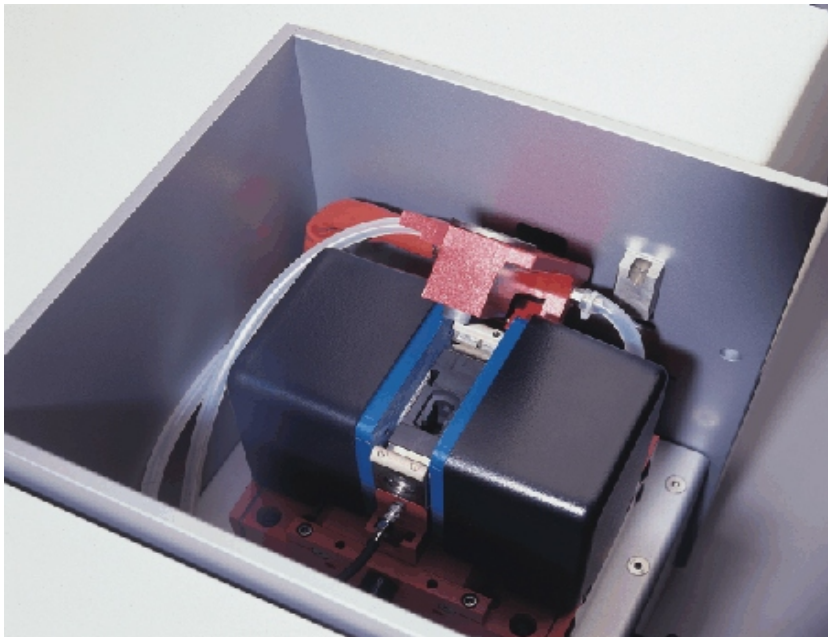
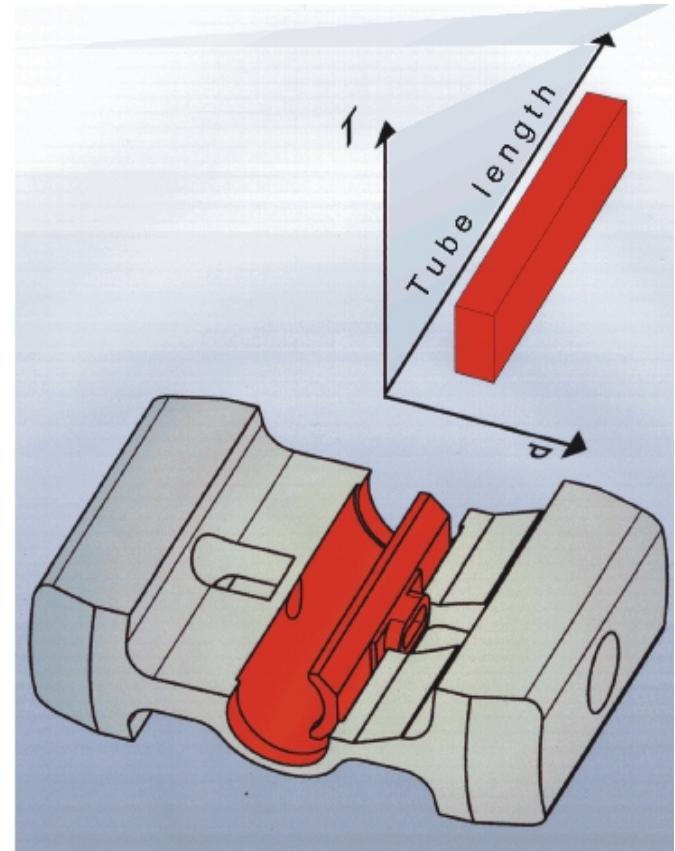
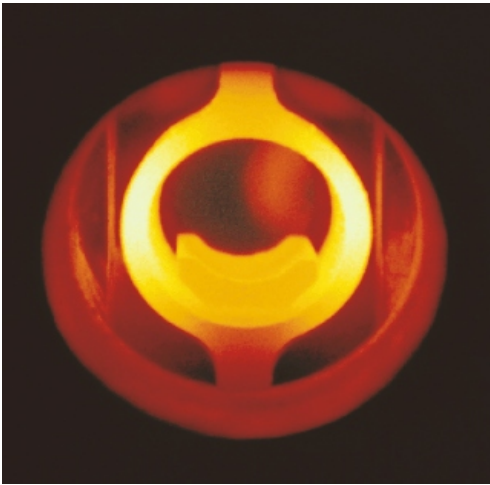
注意事項

- 由於各種元素之原子化所需之溫度不同，選擇適當之燃燒氣體是必要的，若未使用適當的火焰及分析條件，則化學和離子化的干擾就會產生。
- 空氣/乙炔火焰約為 2300°C ，適用於一般元素之分析，笑氣/乙炔火焰約為 3000°C ，適用於難原子化、難解離，易生成氧化物之元素（鋁、鈹、矽、鎢、鈦及釩等）。

石墨爐式原子吸收光譜法

Graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS)

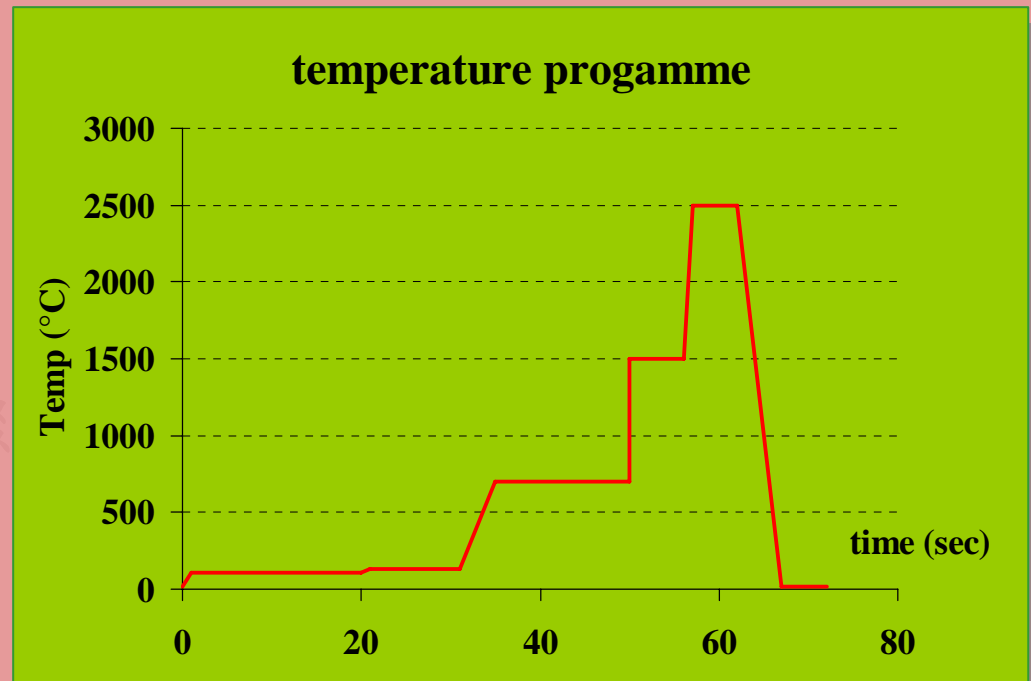




石墨爐中的原子化過程

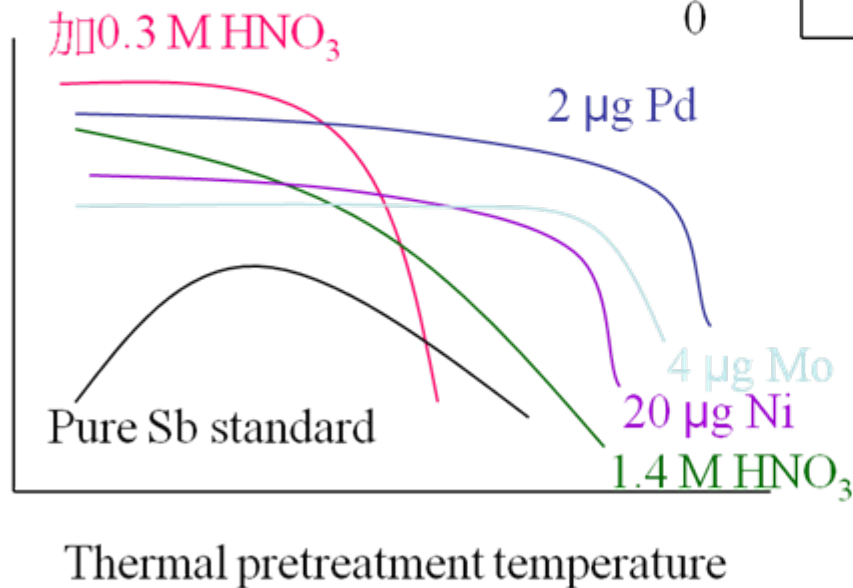
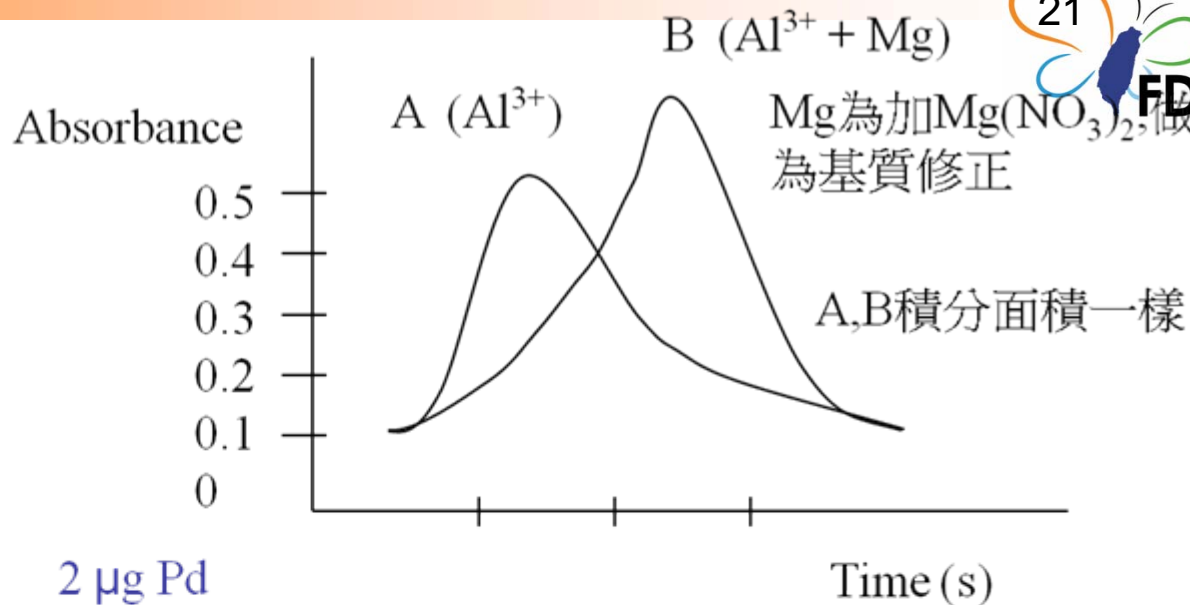
液體試樣在石墨爐中原子化過程可分為：

- 乾燥
- 灰化
- 原子化
- 淨化四個步驟



Matrix modifier 之作用

1. 讓干擾物揮發快一點
2. 讓分析物耐高溫一點



Matrix modifier (NH₄)NO₃

Ni(NO₃)₂

Mg(NO₃)₂

Mo(NO₃)₂

Pd(NO₃)₂

(耐高溫) 例如 Pb, Cd 加 Pd²⁺ 成合金, 可使揮發性好一點

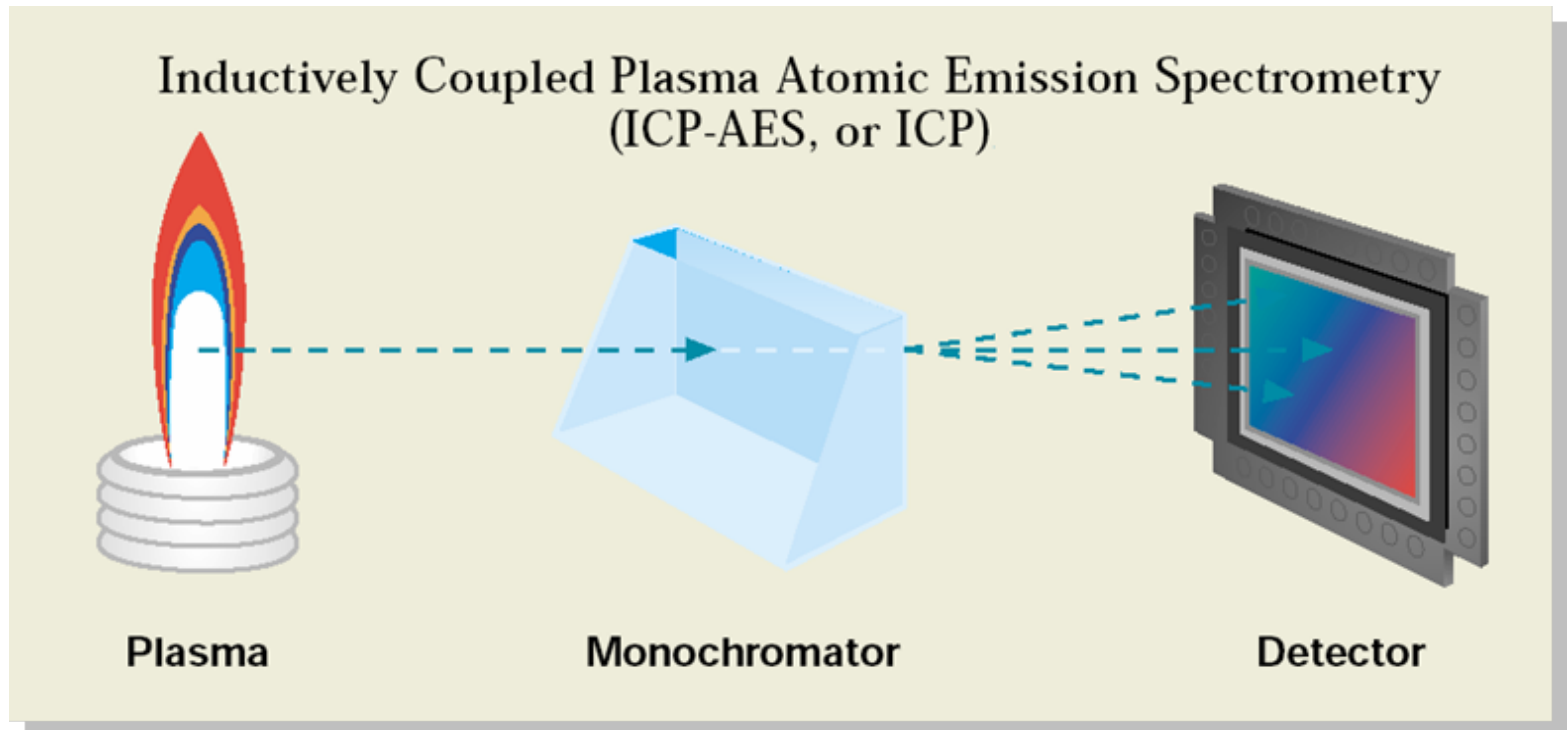
- **優點：**可利用昇溫程式或基質修飾劑，去除待測物樣品中不需要的基質成份，以減少干擾。所使用的樣品體積較火焰式原子吸收光譜法少，靈敏度較佳，可分析ppb級樣品溶液，液態樣品可直接分析。
- **缺點：**每次僅能分析一種元素，分析之時間較長，耗材（石墨管）昂貴，分析成本較高。

注意事項

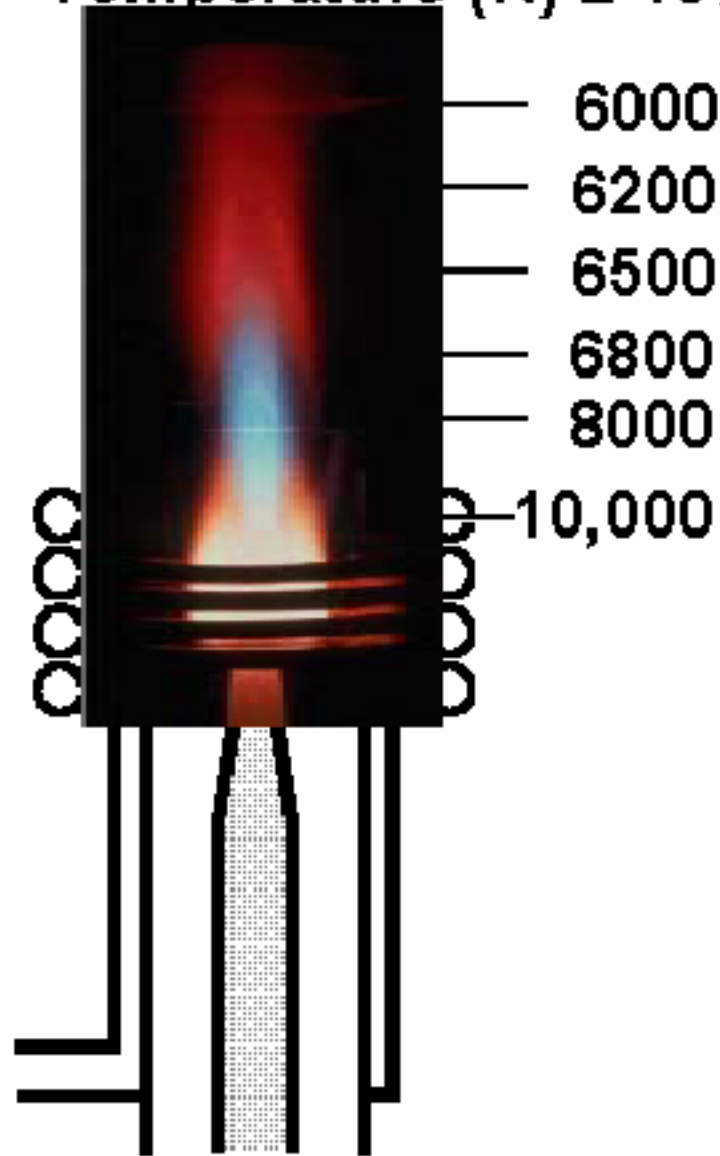
- 由於本方法極靈敏，因此干擾問題較嚴重，針對基質複雜的樣品，如何找到最佳的消化方法，加熱溫度和加熱時間及基質修飾劑是一大挑戰。
- 由於各種元素之原子化所需之溫度不同，選擇適當之升溫程式是必要的，若未使用適當的升溫程式，則化學和離子化的干擾就會產生。

感應耦合電漿原子發射光譜法

Inductively coupled plasma- optical emission spectrometry (ICP-OES)



Temperature (K) $\pm 10\%$



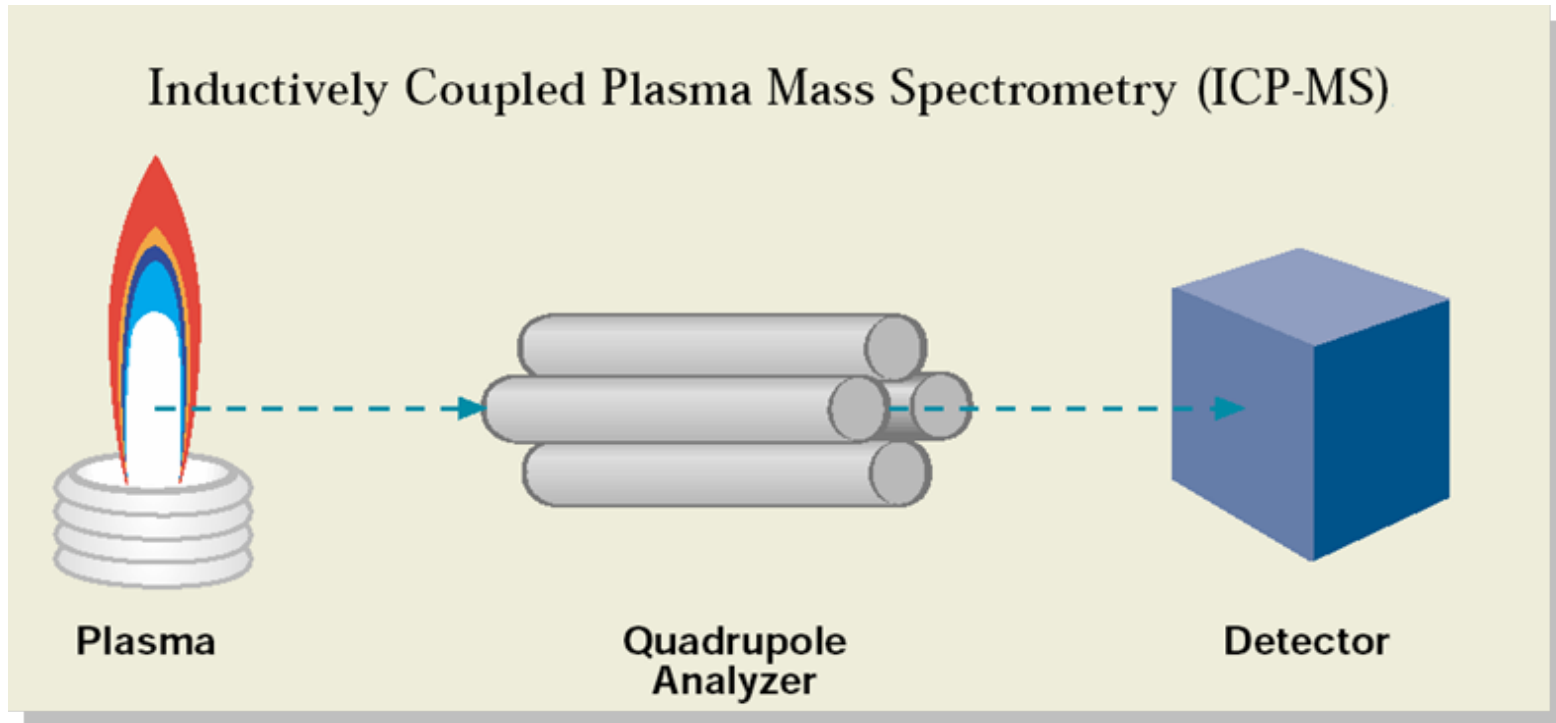
- 優點：本方法具有快速、靈敏及精密的分析特性，可同時或快速逐一偵測多種元素。
- 缺點：易受其他元素及電漿氣體造成之背景輻射的影響，雖然ICP儀器皆使用高解析度的光學系統及背景校正設計以減少此種干擾，但在分析微量元素時還是難以避免大量基質成份造成的干擾，典型的例子如分析合金中的無機待測物或分析廢石灰(高鈣含量)中的金屬。

注意事項

- 利用本方法進行複雜樣品基質的檢測時，應特別注意檢測過程中是否發生**加成性干擾** (Additive interferences) 及 **相乘性干擾** (Multiplicative interference)。
- 分析人員應於分析樣品前，利用各項干擾確認方法，事先確認是否有發生干擾效應，並針對所遭遇的干擾問題，研擬一適當的修正對策，以求得正確的檢測結果。

感應耦合電漿質譜儀

Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS)





- 優點：本方法具有快速、靈敏及精密的分析特性，可同時偵測多種元素。感應耦合電漿質譜法的靈敏度對大部分的元素都比石墨爐式原子吸收光譜法或火焰式原子吸收光譜法為佳。
- 缺點：有同質量元素（isobaric element）及複合離子（complex ion）的干擾問題。此干擾原因主要來自不同的元素在電漿激發源中離子化時，形成具有相同的質量/電荷比的離子所致。此種干擾一般可使用數學校正或DRC其他方法予以消除或克服。

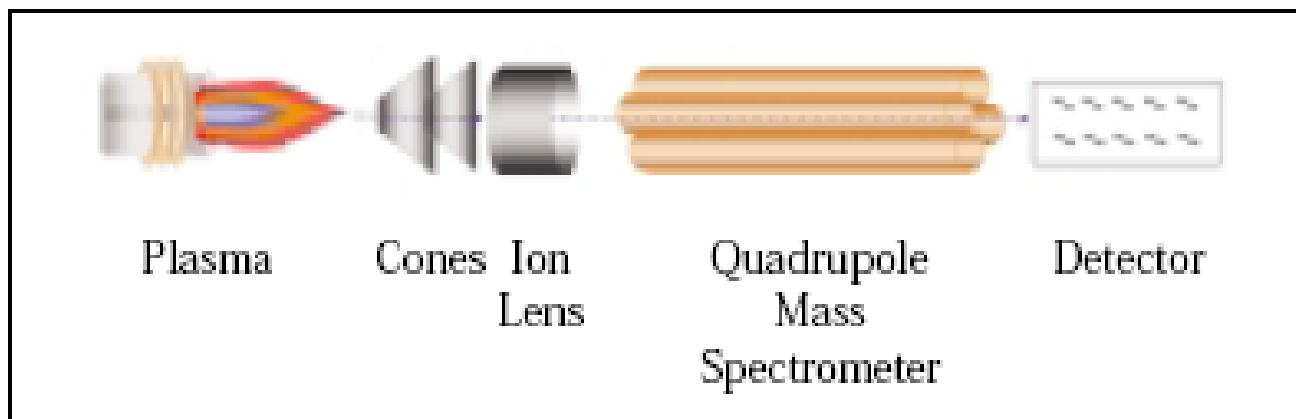


Figure 10. Simplified drawing of a basic ICP-MS system.

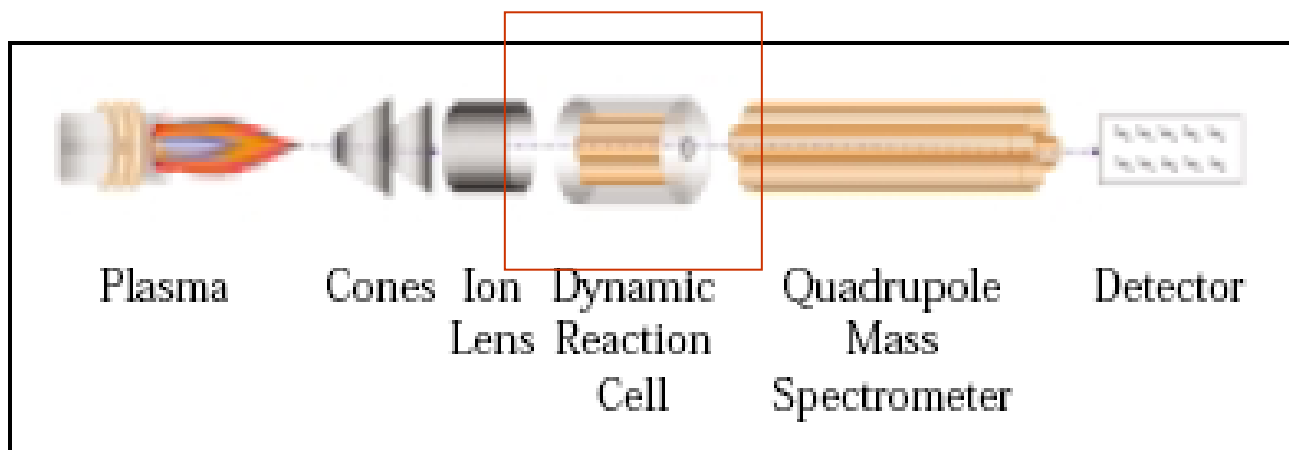
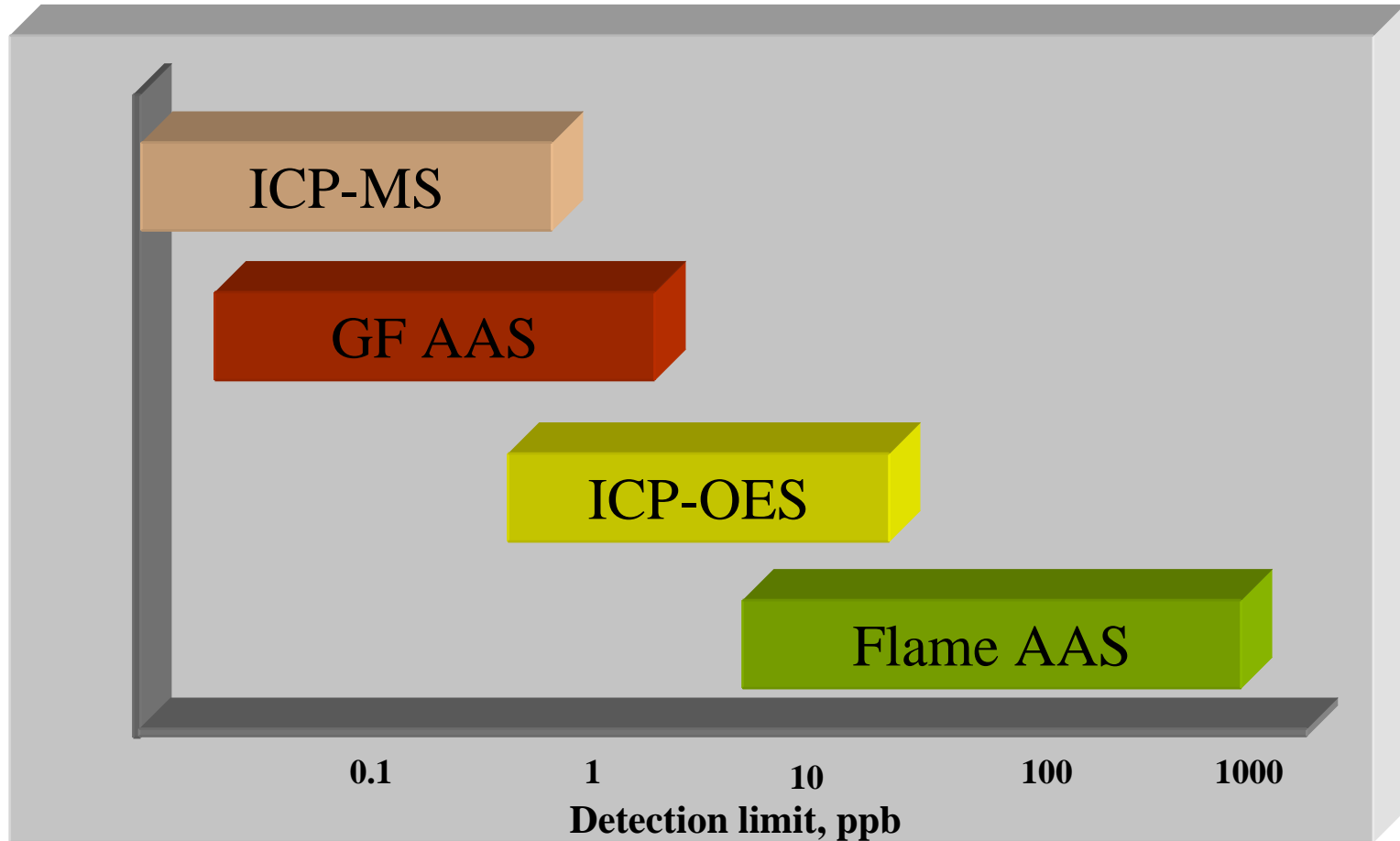


Figure 11. Simplified drawing of a Dynamic Reaction Cell (DRC) ICP-MS system.



檢測儀器之比較

	分析速度	分析感度	干擾問題	成本
FAAS	快速(單元素)	ppm	物理干擾 化學干擾 光譜干擾	低
GFAAS	慢速(單元素)	ppb	物理干擾 化學干擾 光譜干擾	中
ICP-OES	快速(多元素)	sub-ppm	物理干擾 光譜干擾	中
ICP-MS	快速(多元素)	Sub-ppb	物理干擾 質譜干擾	高

汞之檢驗

■ 前處理

- 硫酸-硝酸還流法
- 微波消化法

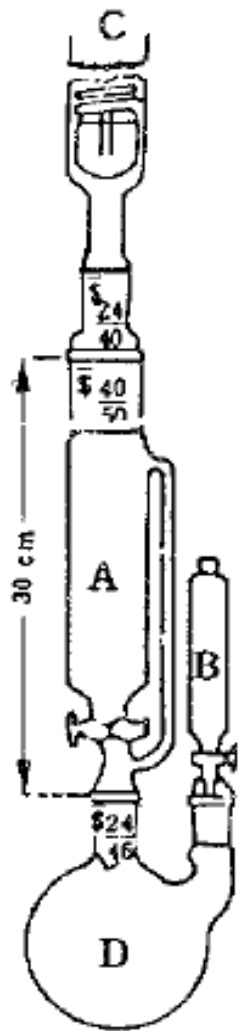
■ 檢測方法

- 冷蒸氣-原子吸收光譜法
- 冷蒸氣-原子螢光光譜法

硫酸—硝酸還流法

- 本方法係以硝酸、硫酸等強氧化劑將檢體以電熱加熱配合還流冷卻器將分解蒸發之氣體還流回收分解為檢液。
- 本方法適用於分析食品中汞含量。
- 優點為分解溫度較低，配合還流冷卻器可將揮發之待測元素回收，適用於揮發性元素之前處理；
- 缺點為消化速度慢，受樣品量大小之限制，需經常監視，非密閉易造成汙染。

分解裝置：（改良式粟氏脂肪抽出器 Modified Soxhlet Extractor）



A：改良式粟氏脂肪抽出器

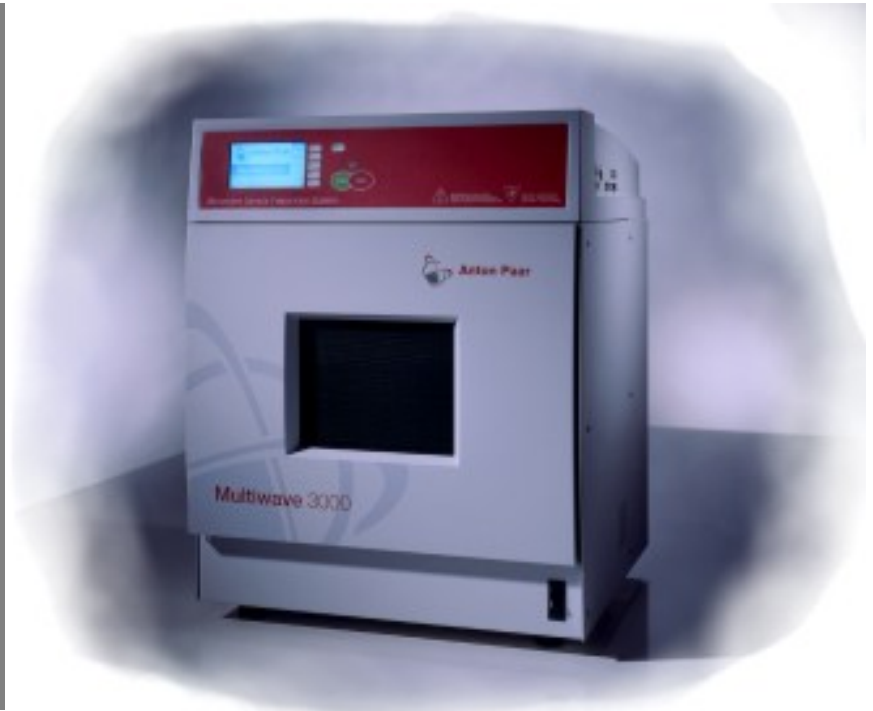
（ Modified Soxhlet Extractor ）

B：進料漏斗（ dropping funnel ）

C：冷凝管

D：分解燒瓶

微波消化法

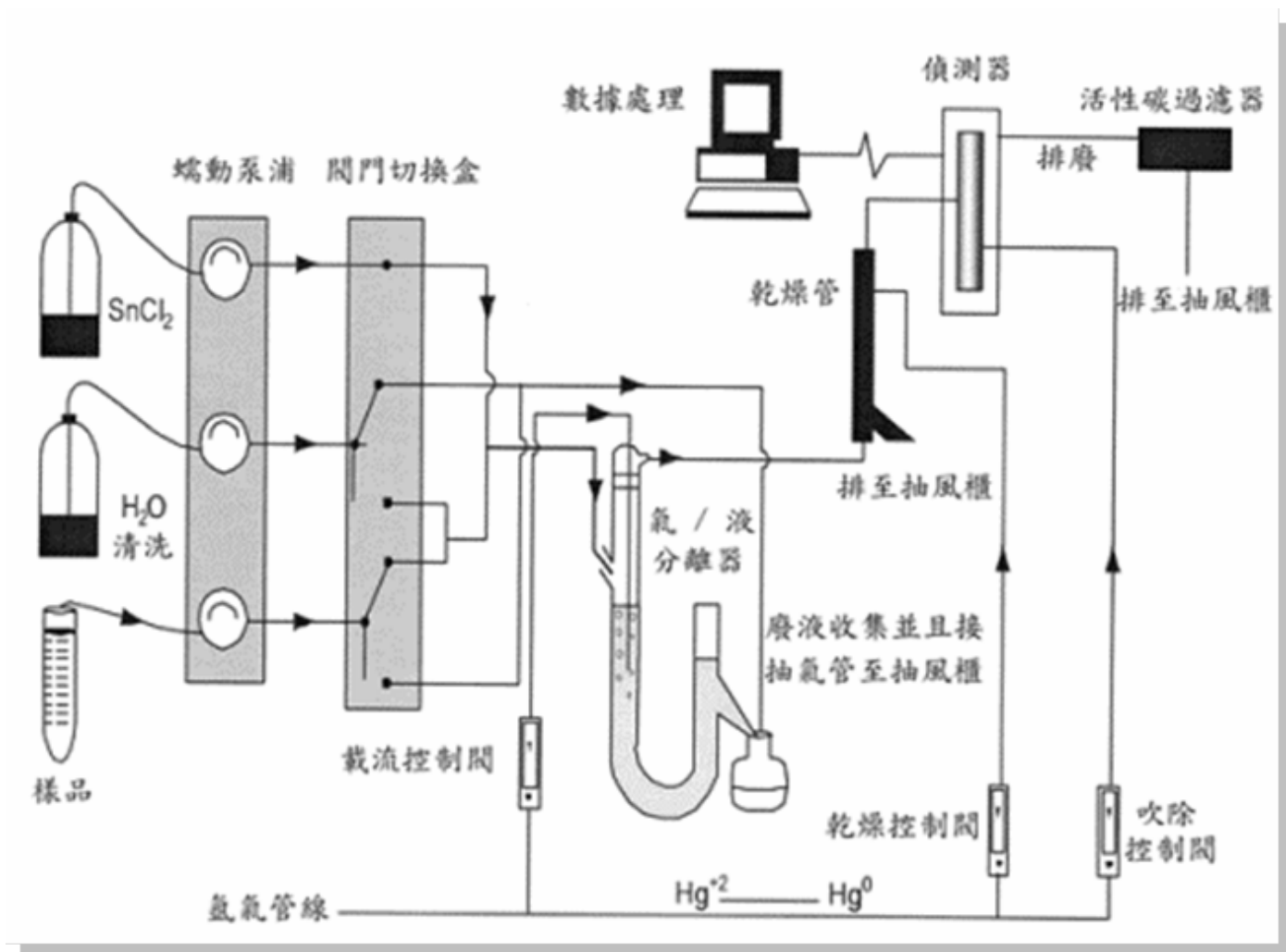


密閉式微波消化器

冷蒸氣原子吸收光譜法

- 冷蒸氣原子吸收光譜法是一種非火焰原子化分析法，主要用於汞含量的分析。
- 由於汞在常溫下有較高的蒸氣壓，所以只要將含Hg的樣品用 SnCl_2 還原成金屬汞，再用適當的氣體將其引入吸收管中即可測量汞蒸氣對吸收線253.7 nm的吸收。

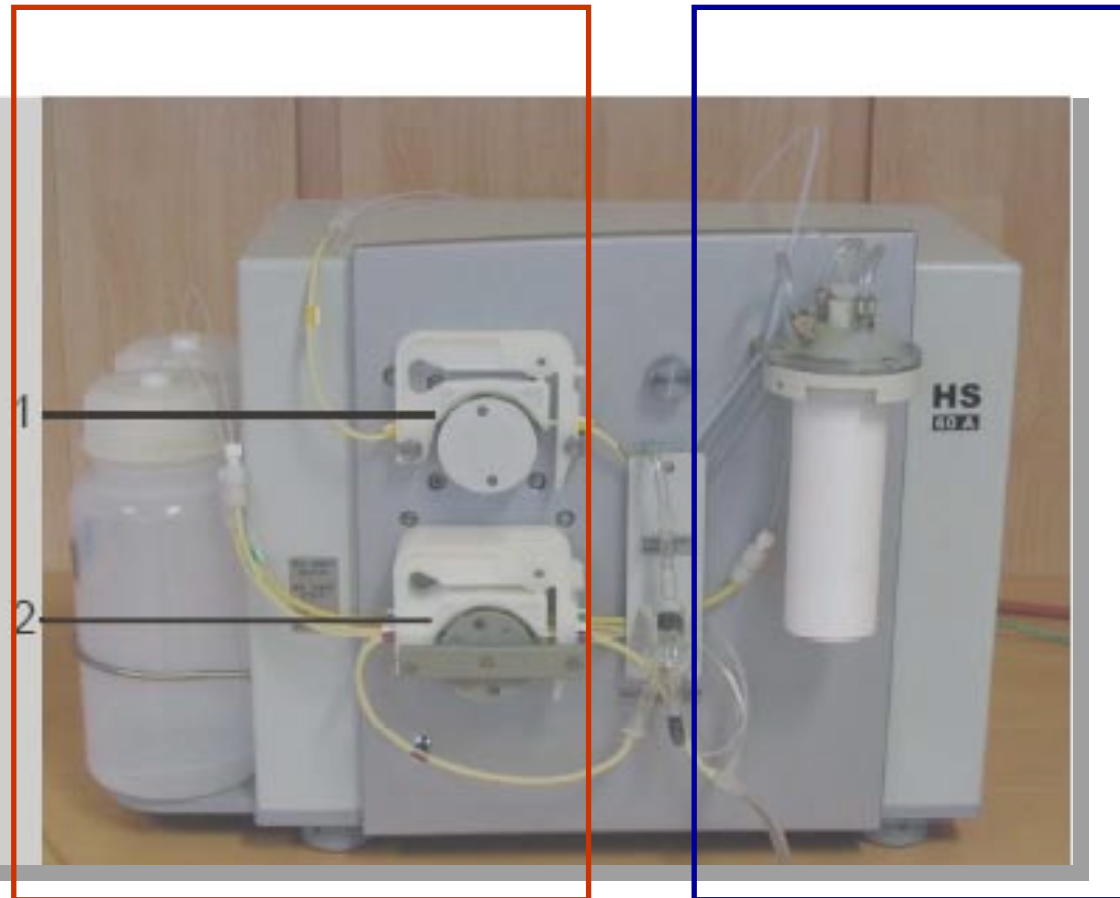
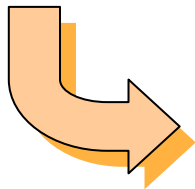
冷蒸氣原子吸收光譜法裝置



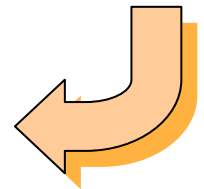


Peristaltic pumps

連續式

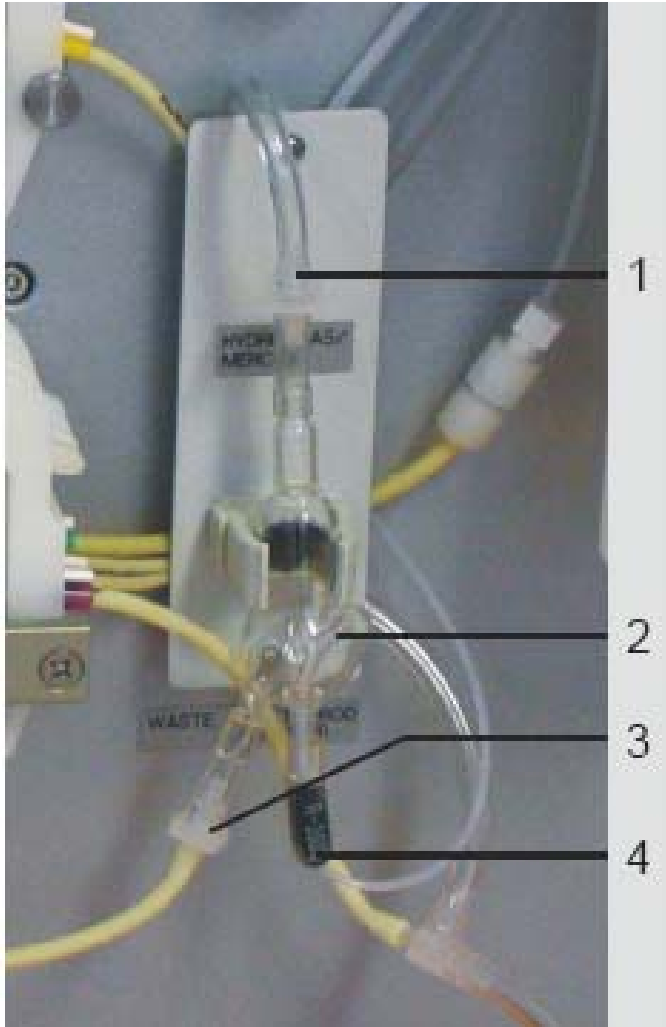


批次式



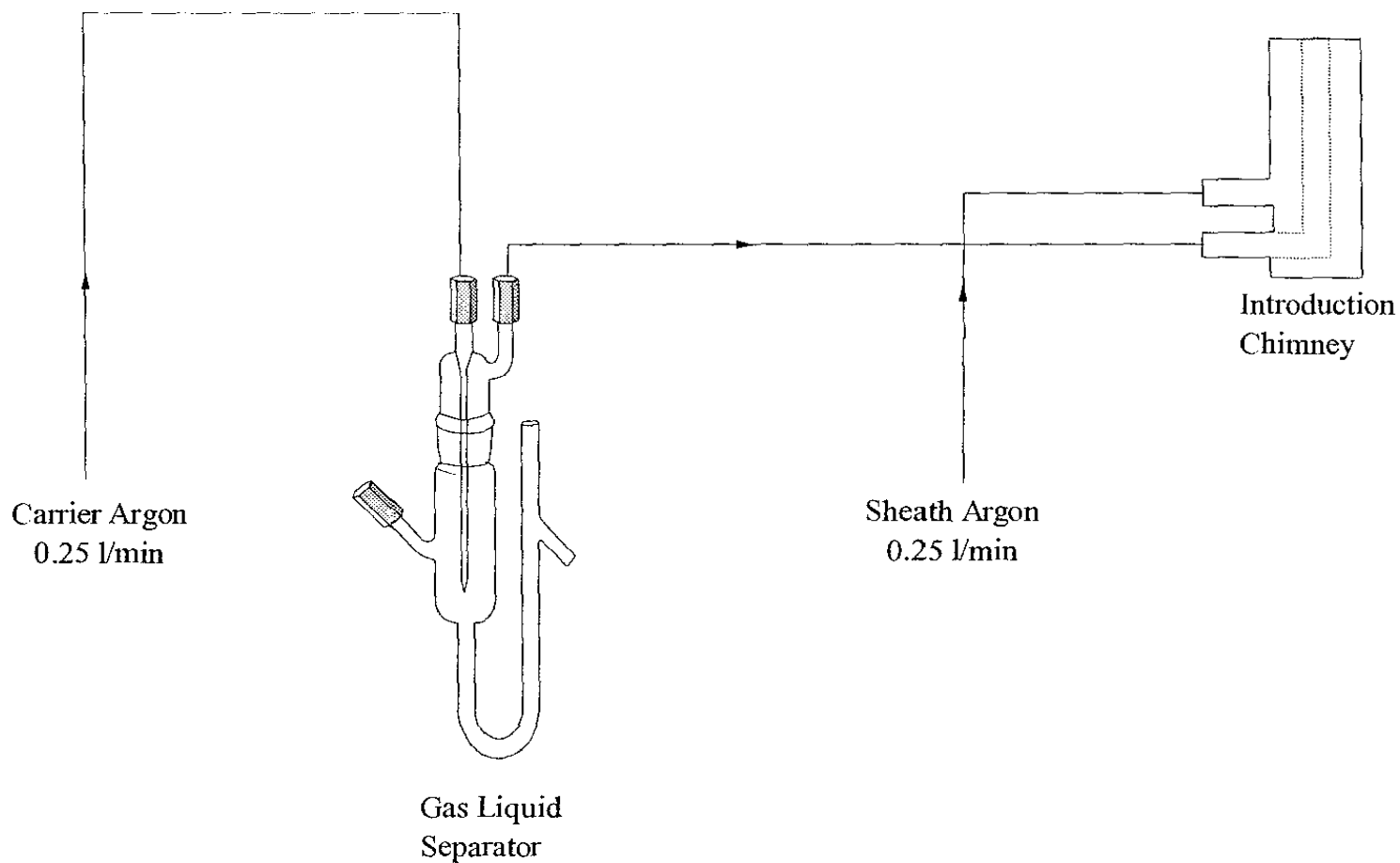
- 1 Sample pump (single-channel peristaltic pump)
- 2 Reagent and waste pump (four-channel peristaltic pump)

氣-液分離器 (Gas-liquid separator)



- 1 Reaction gas outlet
- 2 Bulb
- 3 Liquid waste outlet
- 4 Reaction product inlet

測定汞之冷蒸氣原子螢光光譜法裝置



	連續式	批次式
檢液量(mL)	3	10-100
標準曲線(ppb)	1-10	0.1-10
檢測時間(min.)	2	10
優點	分析速度快 同一檢液可多次分析	檢測極限較低
缺點	檢測極限較高	分析速度慢 同一檢液僅可分析一次

- 檢液之調製：取檢體約0.2~0.5 g，精確稱定，置於高壓微波消化瓶中，加入硝酸 6 mL及過氧化氫 1.5 mL，置於微波消化裝置內消化，消化完成後，以去離子水定容至 50 mL，供作檢液。
- 檢量線製作：取一系列濃度的標準溶液，分別注入汞蒸氣發生裝置中，與氯化亞錫溶液反應產生汞蒸氣導入原子吸收光譜儀中測定，並製作檢量線。

檢品溶液的定量：

- 取檢液分別注入汞蒸氣發生裝置中，與氯化亞錫溶液反應產生汞蒸氣導入原子吸收光譜儀中測定，代入檢量線中，並依下列計算式求出檢體中汞含量(ppm)。

$$\text{檢體中汞含量(ppm)} = \frac{C \times V}{M \times 1000}$$

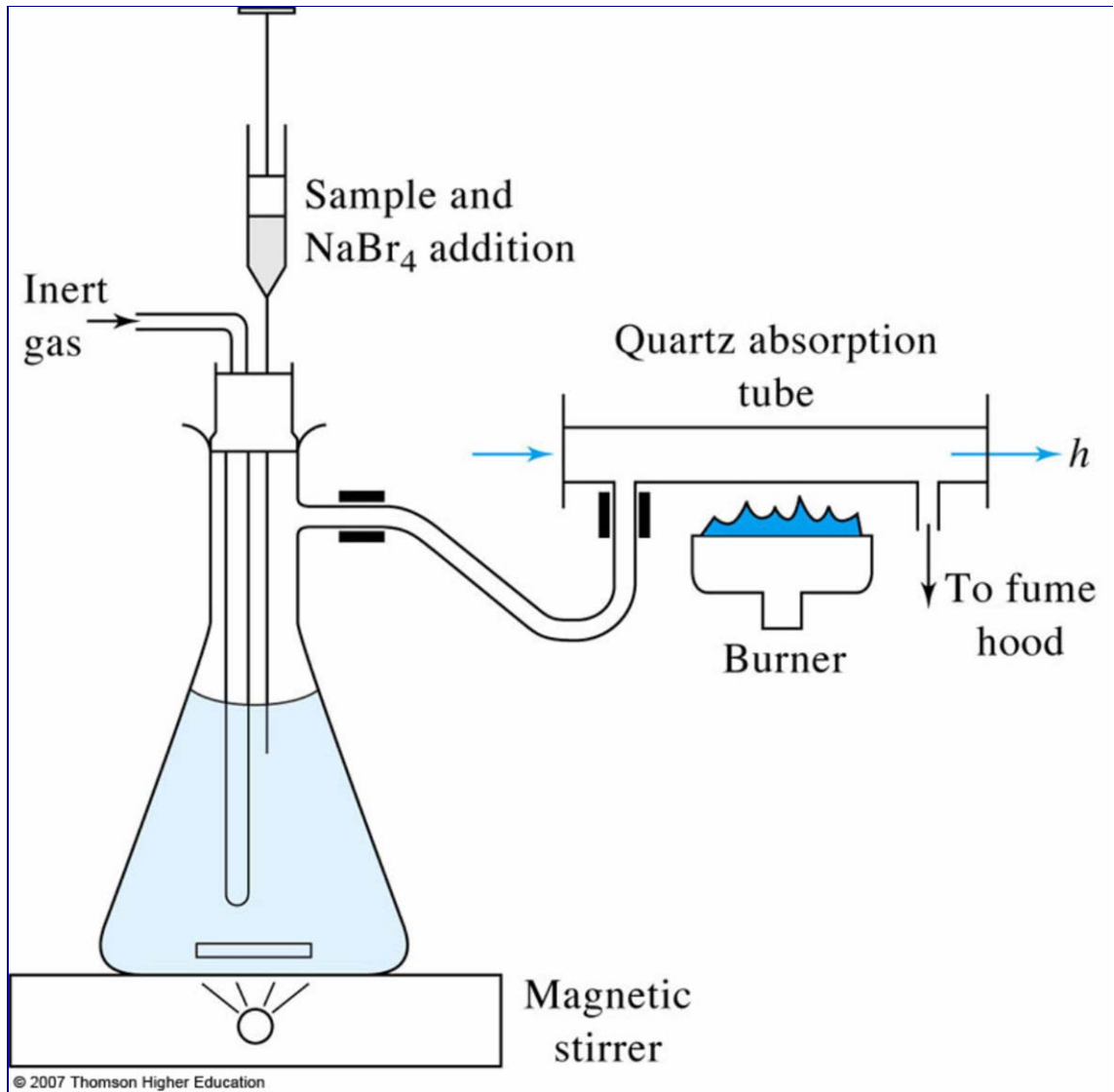
C：由檢量線求得檢液中汞之濃度(ng/mL)

V：檢體最後定容之體積(mL)

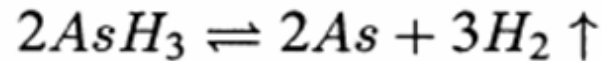
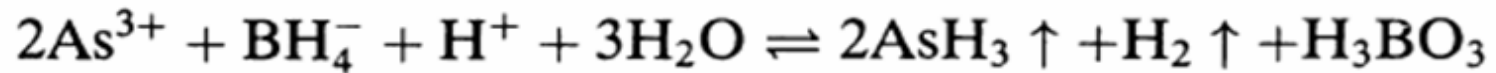
M：檢體之重量(g)

砷之檢驗-氫化物發生法

- 氫化物發生法原子吸收分析是利用某些元素在強還原劑作用下生成不穩定的共價氫化物，然後將其引入加熱的吸收管中進行原子化，進行原子吸收測定。
- 現有As、Sn、Bi、Ge、Sn、Pb、Se、Te八種元素在強還原劑 NaBH_4 的作用下，可生成易揮發的共價氫化物，這些氫化物在低溫下(約 800°C)，即可解離成基態原子。



- 以As 為例，其反應過程如下：



- 只要在惰性氣體保護下，使氫化物生成並穩定地進入原子化吸收管，在低溫火焰溫度下解離，即可進行原子吸收測定。

氫化物發生法具有以下特點：

- 由於還原效率高，而且原子蒸氣全部通入吸收管，因此分析靈敏度可提高三個數量級以上。可測至sub-ppb級。
- 由於還原時，試樣中的基質並不被還原生成氣體，因而消除了基質的影響。
- 由於光源輻射的特徵光不經過火焰，因而不存在火焰的吸收，所以特別適宜於共振線位於遠紫外區As的測定。
- 氫化物不穩定，在較低溫度下，即可進行原子化。
- 裝置簡單，操作方便。

檢液之調製：

■ 酸消化法：

取檢體0.5~1 g，精確稱定，置於消化瓶中，加入硝酸10 mL，於電熱板中以60°C加熱消化30分鐘後，再升溫至95°C，加熱消化至澄清，放冷後以去離子水定容至20 mL，供作檢液。

■ 微波輔助酸消化法：

取檢體約0.2~0.5 g，精確稱定，置於高壓微波消化瓶中，加入硝酸6 mL及過氧化氫1.5 mL，置於微波消化裝置內消化，消化完成後，以去離子水定容至20 mL，供作檢液。

檢量線製作：

- 取一系列濃度的標準溶液10 mL
- 分別加入30%(v/v)鹽酸溶液10 mL及40%碘化鉀溶液 1 mL
- 於暗處反應1小時
- 分別注入氫化裝置中，與硼氫化鈉溶液反應產生氫化物導入原子吸收光譜儀中測定，並製作檢量線。

檢品溶液的定量：

- 取檢液10 mL
- 加入30%(v/v)鹽酸溶液10 mL及40%碘化鉀溶液 1 mL
- 於暗處反應1小時
- 注入氫化裝置中，與硼氫化鈉溶液反應產生氫化物導入原子吸收光譜儀中測定，代入檢量線中，並依下列計算式求出檢體中砷含量(ppm)。

$$\text{檢體中砷含量(ppm)} = \frac{C \times V}{M \times 1000}$$

C：由檢量線求得檢液中砷之濃度(ng/mL)

V：檢體最後定容之體積(mL)

M：檢體之重量(g)

總重金屬檢查法（比色法）：

- 本法係檢查藥品中含有遇硫離子即可顯色之重金屬限量之用，以百萬分中含鉛之量表示之。
- 其限量可由檢品溶液與標準鉛溶液作對照試驗以測得之。

一、試劑：

1. 稀醋酸：取冰醋酸60 mL，加水稀釋至100 mL。
2. 鹽酸：本法所用各種濃度之鹽酸，應以試藥鹽酸與水配製之。
3. 氨試液：本法所用之氨試液，其所含重金屬之限量按照正文稀氨溶液篇重金屬檢查法檢查之，不得超過2 ppm。
4. 硫化氫試液：於臨用時製備之。

5. 硝酸鉛溶液：取硝酸鉛159.8 mg溶於稀硝酸(1→100) 100 mL中，加水稀釋至1,000 mL。本溶液配製及貯藏所用之玻璃容器，不得含有可溶性鉛鹽。
6. 標準鉛溶液：
精確量取硝酸鉛溶液10 mL，加水稀釋至100 mL，即得。本溶液每mL含鉛0.01 mg，必須於臨用時配製之。若取本溶液0.1 mL製成對照溶液，然後與檢品1 g所製備成之檢液作對照試驗。如二者所現之顏色深淺相同，則檢品所含重金屬之量相當於檢品每百萬分中含鉛一分，即為1 ppm。

二、對照溶液：

- 精確量取一定量之對照溶液，（其所含鉛量，應與檢品規定之重金屬限量相當。）置50 mL納氏管中，加水稀釋至25mL，加氨試液調整其pH值3.0～4.0之間，加水稀釋至40 mL，混合均勻。

檢品溶液之製備：

- 取檢品1.0 g（如檢品所含重金屬之限量超過30 ppm時，則取500 mg）置坩堝中，加適量硫酸使檢品潤濕，用小火熾灼至充分碳化。加硝酸2 mL及硫酸5滴，小心加熱至不再生白煙，然後於500～600 °C熾灼至碳分完全消失。
- 放冷，加稀鹽酸(1→2) 4 mL，蓋妥，置沸水鍋上溫漬十五分鐘，除蓋，蒸乾，殘渣中加鹽酸1滴使其潤濕，再加熱水10 mL，浸漬二分鐘。滴加氨試液使對石蕊試紙適呈鹼性反應，加水稀釋成25 mL，再滴加稀醋酸以調整其pH值3.0～4.0之間，必要時過濾之。坩堝及濾器用水10 mL洗淨，洗液與濾液合併，加適量之水使成40 mL，混合均勻。

四、檢查法：

- 將對照溶液及鹼品溶液分置納氏管中，各加以硫化氫試液10 mL混勻，放置五分鐘。然後將二管並立白紙上，由管口向下檢視比較之
- 檢品溶液之色不得較對照溶液之色為深。

分析品管作業

- 執行檢體檢驗時，應依據規定，配合執行品管檢體之分析，並依要求填寫管制圖。
- 包括
 - 空白分析
 - 重複分析
 - 添加分析
 - 品管查核物質分析

空白分析

- 為確認樣品在檢驗室檢驗過程中未受污染，應執行試劑空白分析。
- 空白分析係用以瞭解實驗室操作過程是否受到污染或檢測背景值之高低。
- 空白分析值不得超過方法最低檢出限量之二倍或檢驗方法規定值。

重複分析

- 檢體必須重複分析，或經確認分析。
- 重複分析的結果，應計算相對差異百分比，其值須符合品管要求規定。
- 本作業為瞭解再現性，即檢驗**精密度**指標之測定。
- 重複分析之檢體必須為可定量的檢體。
- 若為不可定量者，則應執行添加分析或品管查核檢體分析。

品管查核物質分析

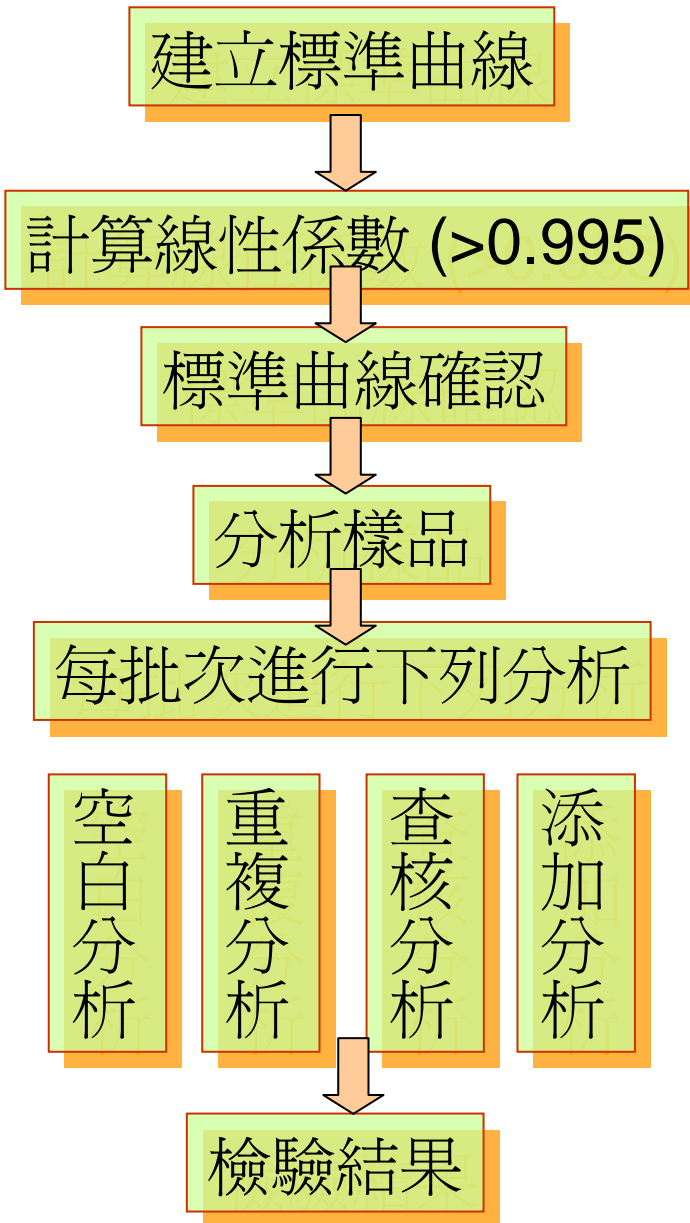
- 檢驗室應購買或自行配製適當濃度之(方法)品管查核物質，進行品管查核物質分析。
- 本作業之分析結果可做為分析準確度之指標，用於瞭解系統誤差之大小。
- 其分析結果應計算添加之回收率，其值須符合品管要求規定。

添加分析

- 應進行添加分析，以驗證基質之干擾是否在可接受之範圍。
- 進行添加分析，於審核回收率時，應考慮是否因添加量不適當而影響回收率。
- 本作業為瞭解基質干擾情形，以決定檢驗方法是否適用，同時亦為檢驗準確度之指標。
- 添加分析之結果，應計算添加之回收率，其值須符合品管要求規定。

管制圖之研判

- 利用建立完成之管制圖，將分析數據填入圖中，觀察是否有下述情形，並做適當之處置：
 - (1) 分析值超過管制上下限時，應立即停止檢測，檢討原因，並執行矯正措施，同時應將矯正措施報告表之編號附註於管制圖上，以利追溯。
 - (2) 連續三次分析超出警告上下限時，即停止檢測，並解決問題。



結語：

- 重金屬分析之首要工作為污染控制。
- 針對不同重金屬檢驗，選擇適當之前處理方法，配合靈敏檢測儀器，可符合中藥材及中藥製劑重金屬限量標準檢測之要求。
- 嚴謹之分析品管作業可確保分析結果之準確性。



感謝聆聽