

**В. М. Брицун, О. М. Кузнецова, Н. М. Очеретяна,
І. М. Суворова, Н. В. Останіна**

Визначення вмісту металів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) у траві чебрецю методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою

*Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва
Національної академії медичних наук України», м. Київ*

Ключові слова: атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою, кількісний вміст металів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn), лікарська рослинна сировина, трава чебрецю

Державна науково-дослідна лабораторія контролю якості лікарських засобів Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва Національної академії медичних наук України» здійснює контроль якості лікарських засобів, субстанцій, фармацевтичної сировини, дієтичних добавок і дитячих іграшок на відповідність вимогам нормативних документів і провідних фармакопей світу.

Одними з найнебезпечніших домішок є сполуки металів, які можуть міститися в перерахованих об'єктах і проявляти значну токсичність навіть у разі невеликих концентрацій. Сучасним фармакопейним методом виявлення та кількісної оцінки вмісту металів є атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою (ІЗП-АЕС) [1–3]. Метод ІЗП-АЕС є високочутливим, має концентраційну лінійність до 100 000 і в умовах рутинних серійних експериментів дозволяє ідентифікувати та визначати вміст

домішок металів у межах концентрацій від 0,1 мкг/л до 50 мг/л [3].

Одним з напрямів роботи лабораторії є визначення вмісту металів у лікарських засобах, фармацевтичній сировині, дієтичних добавках і упаковці фармацевтичної продукції, а саме: миш'яку, кадмію, ртуті, свинцю [4, 5], міді, заліза [6], цинку [6, 7].

Актуальною є перевірка лікарської рослинної сировини на вміст металів. Рослини за своє життя активно споживають з ґрунту сполуки металів внаслідок дії капілярних сил і легкості утворення комплексів хелатного типу з органічними субстратами. Крім того, метали та їхні сполуки можуть потрапляти в лікарську рослинну сировину при збиранні, сушінні, транспортуванні, пакування й т. д. З джерел літератури слідує, що вміст металів у лікарських травах досить часто перевищує норму [8–10]. У 541 зразку (30,5 % усіх обстежених) було виявлено принаймні один понаднормовий метал (миш'як, кадмій, ртуть, мідь) [8]. Мідь, нікель, цинк, калій і натрій були виявлені в слідових кількостях, тоді як залізо, хром і ванадій були виявлені в граничних концентраціях [9].

Мета дослідження – кількісне визначення вмісту 23 металів (срібла (Ag), алюмінію (Al), миш'яку (As),

барію (Ba), кальцію (Ca), кадмію (Cd), хрому (Cr), кобальту (Co), міді (Cu), заліза (Fe), ртуті (Hg), калію (K), магнію (Mg), мангану (Mn), молібдену (Mo), натрію (Na), нікелю (Ni), свинцю (Pb), сурми (Sb), селену (Se), олова (Sn), ванадія (V), цинку (Zn) у лікарській рослинній сировині «трава чебрецю» для оцінки безпеки споживачів і відповідності вимогам сучасної нормативної документації.

Матеріали та методи. У дослідженні використовували лікарську рослинну сировину «Трава чебрецю» вітчизняного виробництва. Пробопідготовку (гомогенізацію) здійснювали в мікрохвильовій печі «Multiwave Go Plus». Наважку (0,5 г) випробовуваного зразка з 10 мл 70 % азотної кислоти в тефлоновій віалці витримували 1,5 год за температури 170 °C, охолоджували. Уміст 2 тефлонових віалок розводили водою деіонізованою до об'єму 25 мл у скляному посуді (Hg) або до об'єму 50 мл у полімерному посуді (Ag, As, Cd, Cr, Co, Fe, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn). З останнього розчину для приготування випробовуваних розчинів металів з яскравою емісією та високою концентрацією відбирали аліквоту 10 мл і розводили 0,5–1,0 % HNO_3 до об'єму 50 мл (розведення 1 : 5, для Al, Ba, Cu, K, Mn) або до об'єму 100 мл (розведення 1 : 10, для Mg, Na). З останнього розчину відбирали аліквоту 10 мл і розводили до об'єму 100 мл (сумарне розведення з первинного розчину 1 : 100, для Ca). Подібним чином робили холості розчини.

Дослідження концентрацій металів здійснювали на оптико-емісійному спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Agilent 5800 ICP-OES (потужність генератора плазми – 1200 Вт, потік небулайзера – 0,65 л/хв, час стабілізації – 20 с, час зчитування – 30 с, аксіальний (Ag, Al, As, Ba, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn,

Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) і радіальний (Ca) огляд плазми, моніторингова лінія – Ar 420,067 нм.

Вимірювання вмісту металів проводили шляхом порівняння емісії досліджуваних і холостих розчинів з емісією стандартних розчинів на довжинах хвиль: Ag 328,068 нм, Al 396,152 нм, As 188,980 нм, Ba 455,403 нм, Ca 396,847 нм, Cd 226,502 нм, Co 238,892 нм, Cr 267,716 нм, Cu 327,395 нм, Fe 238 204 нм, Hg 184,887 нм, K 766,491 нм, Mg 279,553 нм, Mo 203,032 нм, Mn 257,610 нм, Na 589,592 нм, Ni 231,604 нм, Pb 220,353 нм, Sb 206,834 нм, Se 196,026 нм, Sn 189,295 нм, V 292,401 нм, Zn 213,857 нм.

Встановлене інтегрування: 3 повтори для кожного розчину. Достовірність апроксимації для калібровочних графіків стандартних розчинів – $r^2 = 0,996\text{--}0,999$.

Були використані стандартні розчини таких концентрацій: Ag 15, 150, 1500 мкг/л; Al, Ba, Cu, Mn 10, 100, 1000, 5000 мкг/л; As, Cd, Cr, Co, Mo, Ni, Pb, Se, Zn 2,5, 10, 100 мкг/л; Ca 100, 1000, 5000 мкг/л; Fe 500, 2500, 25000 мкг/л; Hg 2,5, 10,0, 50,0 мкг/л; K 100, 1000, 10 000, 50 000 мкг/л; Mg, Na 100, 1000, 10 000 мкг/л; Sb 12, 120, 1200 мкг/л; Sn 60, 600, 6000 мкг/л; V 10, 100, 1000 мкг/л.

Для приготування стандартних розчинів використовували азотну кислоту $\geq 69,0$ % (Honeywell TraceSelect for trace analysis). Вода деіонізована була отримана з системи Millipore Direct-Q 3 UV. Стандартні розчини хімічних елементів Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn були приготовлені зі стандартів ICP-OES Wavelength Calibration Solution, ICH/USP Oral Target Element Standart A, D фірми «Agilent Technologies», Mercury Plasma Emission Standart (ICP) фірми «AccuStandart» і

хімічних реактивів ч. д. а. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, MgO , NaCl , KCl , CaCO_3 виробництва Merck, Fluka і Sigma-Aldrich розчиненням і/або розведенням 0,5–1,0 % розчинами азотної кислоти до потрібних концентрацій у полімерному посуді.

Межі виявлення оптико-емісійного спектрометра були визначені за методикою [11]: множенням на 3 стандартного відхилення результатів вимірювання розчину бланку (10 повторів) на довжині хвилі вибраного хімічного елемента.

Концентрацію металів у зразку обчислювали за формулою:

$$C_{\text{М}} = ((C_{\text{випроб}} - C_{\text{холост}}) \cdot V_{\text{розчину}}) / (m_{\text{наважка}} \cdot k),$$

де $C_{\text{М}}$ – концентрація металу в зразку, мкг/кг; $C_{\text{випроб}}$ – концентрація металу у випробовуваному розчині, мкг/л; $C_{\text{холост}}$ – концентрація металу в холостому розчині, мкг/л; $V_{\text{розчину}}$ – об'єм випробовуваного розчину; $m_{\text{наважка}}$ – маса наважки, г, для спалювання з HNO_3 у мікрохвильовій печі; k – коефіцієнт вологості (≤ 1).

На рисунку представлені спектральні лінії Fe (238,204 нм) і Ba (455,403 нм) випробовуваного розчину та їхні калібрувальні графіки.

Результати та їх обговорення. Кількісний уміст металів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) у траві чебрецю, який визначений методом ІЗП-АЕС, наведений у таблиці 1.

З таблиці 1 слідує, що концентрації менше ніж межа виявлення спостерігались для Ag і Hg. Невелике перевищення межі виявлення мало місце для As, Sb, Se, Sn, Pb – від 1,4 до 6,75 крат. Для Cd, Co, Cr, Cu, Mo, Ni, V знайдені концентрації були більше межі виявлення від 24,7 до 139,3; для Al, Ba, Ca,

Mn, Na, Zn – від 1758 до 8268; для Fe, K, Mg – відповідно 12422, 15594, 1178183 крат. Верхня межа концентрацій металів у випробовуваних розчинах менша ніж 50–100 мг/л, що рекомендовані для точного визначення [11].

У траві чебрецю спостерігались мізерні концентрації Sn та Sb – відповідно 0,18 і 0,23 мг/кг. Важких токсичних металів Cd, As, Pb знайдено у випробовуваному зразку 0,13; 0,48; 0,76 мг/кг відповідно. Є невеликий вміст Co (0,35 мг/кг), Se (0,544 мг/кг), Cr (2,19 мг/кг), Mo (0,68 мг/кг), Ni (2,12 мг/кг), V (2,28 мг/кг) і помітні кількості Cu (5,83 мг/кг), Ba (47,6 мг/кг), Mn (83,2 мг/кг), Zn (16,8 мг/кг). Було визначено великі кількості Al (813,1 мг/кг), Na (781,7 мг/кг). Найбільші концентрації були ідентифіковані для Ca (11 062 мг/кг), Fe (1184 мг/кг), K (17 753 мг/кг), Mg (3741 мг/кг).

Щоб порівняти вміст металів у траві чебрецю з їхнім розповсюдженням у природі [12], нами була складена таблиця № 2. Видно, що в цілому трава чебрецю містить значну кількість сполук металів, а саме: 1,78 % K, 1,1 % Ca, 0,37 % Mg, 0,12 % Fe, 10–2 % Na, 10–3 % Ba, Mn, Zn, 10–4 % Cr, Cu, Ni, V, 10–5 % As, Cd, Co, Mo, Pb, Se, Sn. Сумарний уміст металів складає 35 498 мг/кг (3,55 % маси сухої трави чебрецю).

З таблиці 2 слідує, що концентрації хімічних елементів As, Ba, Cu, Fe, Mg, Mo, Mn, Ni, Sn у випробовуваному зразку приблизно в 10 разів (на порядок) менші за їхнє розповсюдження в природі. Кількість хімічних елементів Al, Co, Cr, Na, Pb, V у випробовуваному зразку приблизно в 100 разів (два порядки) є меншою за вміст у земній корі. Приблизно одного порядку є вміст біогенних хімічних елементів Ca, K, Zn (потрібні для нормального функціонування рослин), Se (корисний мікроелемент) і розсіяних

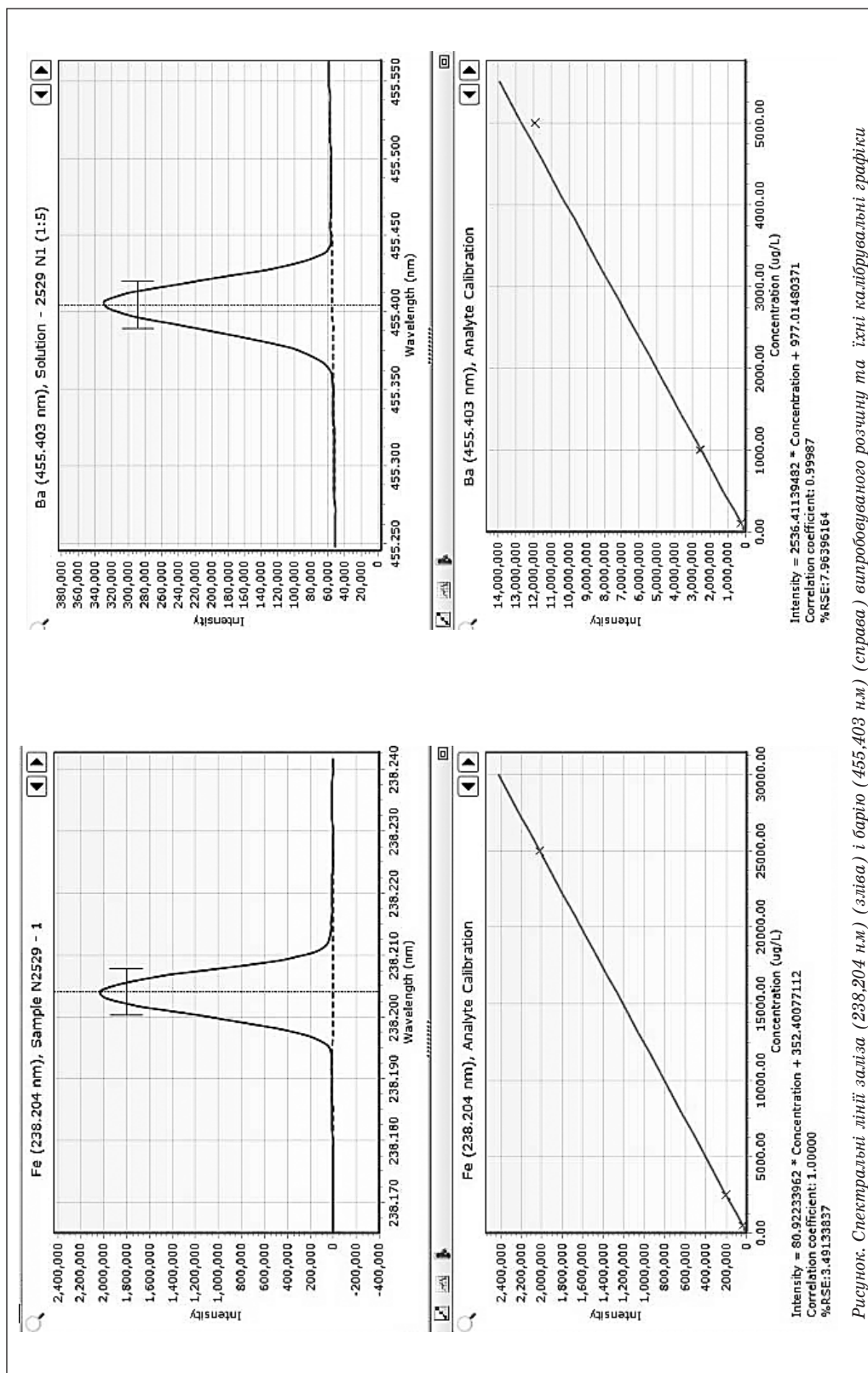


Рисунок. Спектральні лінії заліза (238,204 нм) (зліва) і барію (455,403 нм) (справа) впробовуваного розчину та їхні калібрувальні графіки

елементів Cd і Sb. Отримані результати можна пояснити тим, що не всі хімічні елементи в значних кількостях потрібні для росту та функціонування рослин. Крім того, більшість металів (за винятком лужних і лужноземельних) у ґрунті знаходиться у вигляді оксидів, сульфідів чи солей, які є погано розчинними у воді, і, відповідно, слабо засвоюються рослинами.

У таблиці 3 наведено концентрації хімічних елементів у випробовуваному зразку трави чебрецю та вимоги сучасної нормативної документації стосовно їхнього вмісту в фармацевтичній сировині, у продуктах і обмеження в разі орального прийому. Найважливішим сучасним нормативним документом, в якому хімічні елементи класифіковані за рівнем токсичності, способом, дозою та терміном прийому, є ICH Q3D(R1) Guideline [1]. Його розробка та впровадження стало важливим здобутком в оцінці ризиків потрапляння в організм хімічних елементів [13]. В ICH Q3D(R1) хімічні елементи за токсичністю розділені на 3 групи, а саме: 1 (As, Cd, Hg, Pb), 2A (Co, Ni, V), 2B (Ag, Se), 3 (Ba, Cu, Cr, Mo, Sb, Sn). Решта хімічних елементів вважаються нетоксичними (Al, Ca, Fe, K, Mg, Na, Zn) і їхній вміст не нормується.

Нормування вмісту хімічних елементів, зокрема важких токсичних металів, у ліках і лікарській рослинній сировині також міститься в державних фармакопеях США, Великої Британії, Японії, Бразилії. Ці вимоги узагальнені в оглядовій статті [14].

У роботі [15] хімічні елементи, які можуть бути домішками в фармацевтичній продукції та продуктах, класифіковано на високо-токсичні (As, Cd, Hg, Pb), середньої

(Cr³⁺, Mo, Ni, V) і низької токсичності (Cu, Mn). Визначено вимоги стосовно дозволеного верхнього рівня споживання.

У Державній фармакопеї України прописані вимоги до вмісту залишкових металів (Cu, Fe) в аскорбіновій кислоті [16] і Zn в активованому вугіллі [17].

Значну увагу приділено визначенню та нормуванню свинцю в лікарських засобах і дієтичних добавках [18].

У продуктах харчування обмежено концентрацію наступних металів: Al [19], Ba [20, 21], Cd [22, 23], K [24], Ca [25], Mg [26], мікроелементів (As, V, Fe, Cu, Mn, Mo, Ni, Cr, Zn) [27, 28], Na [29], Hg [23, 30], Pb [31, 32], Se [33].

З таблиці 3 слідує, що високі концентрації (на 1 кг сухої трави) у траві чебрецю спостерігаються для Al, Ba, Ca, K, Mg, Mn, Cu, Ni, Fe. Особливо великою є кількість Fe: уміст 1180 мг/кг Fe більше ніж 2 мг/кг (вимоги ДФУ [16] для такого вітаміну, як аскорбінова кислота). У даному випадку фармакопейна концентрація Cu і Fe в аскорбіновій кислоті обмежується з тієї причини, що сполуки Cu, Fe є каталізаторами її швидкого окиснення, і вміст катіонів металів у субстанції повинен бути мінімальним.

При перерахунку кількості хімічних елементів на 10 г трави чебрецю (наважка, яка необхідна для приготування настою препарату для добового прийому) [33], уміст усіх металів відповідає вимогам нормативної документації. Слід також пам'ятати, що при екстракції трави чебрецю гарячою питною водою в розчин повністю перейдуть лише солі лужних металів (Na, K) і, частково, лужноземельних (Mg, Ca, Ba). Сполуки інших металів – малорозчинні чи нерозчинні в воді, і, в основному, залишаться в рослинній сировині.

Таблиця 1

Результати визначення вмісту металів (срібла, алюмінію, миш'яку, барію, кальцію, кадмію, хрому, кобальту, міді, заліза, ртуті, калію, магнію, мanganу, молібдену, натрію, свинцю, сурми, селену, олова, ванадію, цинку) у траві чебрецю (лікарській рослинній сировині) методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою

Хімічний елемент	Довжина хвилі, нм	Інтенсивність емісії у випробовуваному розчині	Межа виявлення, мкг/л	Концентрація у випробовуваному розчині, мкг/л	Концентрація в холостому розчині, мкг/л	Концентрація в зразку ± невизначеність вимірювання, мкг/кг
1. Срібло	328,068	48,1	0,27	0,110	0,03	$\leq 14 \pm 5$
2. Алюміній	396,152	64 183,8	0,19	1571,20	0,25	$813\,098 \pm 51\,700$
3. Миш'як	188,980	40,6	1,41	9,530	0,35	478 ± 37
4. Барій	455,403	230 085,8	0,03	91,930	0,03	$47\,576 \pm 311$
5. Кальцій	396,847	1 110 028,7	0,12	2109,90	20,70	$11\,061\,900 \pm 137\,700$
6. Кадмій	226,502	421,5	0,06	2,395	0,07	127 ± 27
7. Кобальт	238,892	349,3	0,27	6,680	0	354 ± 43
8. Хром	267,716	2676,8	0,30	41,80	0,41	2191 ± 529
9. Мідь	327,395	537,8	0,39	11,260	0,02	5827 ± 316

Хімічний елемент	Довжина хвилі, нм	Інтенсивність емісії у випробовуваному розчині	Межа виявлення, мкг/л	Концентрація у випробовуваному розчині, мкг/л	Концентрація в холостому розчині, мкг/л	Концентрація в зразку ± невизначеність вимірювання, мкг/кг
10. Залізо	238,204	1 798 467,8	0,18	22 380,0	0,05	1 184 630 ± 170 000
11. Ртуть	184,887	30,03	0,99	0,450	0,60	< 26 ± 9
12. Калій	766,491	1 590 411,8	2,20	34 306,70	3,40	17 753 399 ± 158 000
13. Магній	279,553	7 936 447,8	0,06	7069,0	0,25	3 741 850 ± 342 500
14. Молібден	203,032	260,5	0,39	13,250	0,35	683 ± 74
15. Манган	257,610	56 221,3	0,09	160,80	0,23	83 197 ± 5 744
16. Натрій	589,592	318 411,9	0,24	1476,70	0,08	781 653 ± 967
17. Нікель	231,604	1350,8	0,36	40,80	0,60	2127 ± 381
18. Свинець	220,353	132,3	1,02	15,290	0,88	762 ± 20
19. Сурма	206,834	23,3	3,12	4,480	0,15	229 ± 16
20. Селен	196,026	27,6	3,75	10,30	2,54	544 ± 47
21. Олово	189,925	21,5	1,05	3,910	0,46	183 ± 35
22. Ванадій	292,401	2115,2	0,24	43,10	0,06	2276 ± 42
23. Цинк	213,857	28 502,0	0,18	319,60	1,25	16 844 ± 283

Таблиця 2

Концентрації металів (срібла, алюмінію, миш'яку, барію, кальцію, кадмію, хрому, кобальту, міді, заліза, ртуті, калію, магнію, мангану, молібдену, натрію, нікелю, свинцю, сурми, селену, олова, ванадію, цинку) у зразку трави чебрецю та в земній корі

Хімічний елемент	Концентрація в зразку, мкг/кг	Концентрація в зразку, %	Уміст у земній корі, % [12]
1. Срібло	$\leq 14,3$	$\leq 1,4 \cdot 10^{-6}$	$7,5 \cdot 10^{-6}$
2. Алюміній	813 098,0	0,081	8,23
3. Миш'як	477,6	$4,8 \cdot 10^{-5}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$
4. Барій	47 576,0	$4,8 \cdot 10^{-3}$	$4,25 \cdot 10^{-2}$
5. Кальцій	11 061 900,0	1,10	4,15
6. Кадмій	126,70	$1,3 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$
7. Кобальт	353,50	$3,5 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-3}$
8. Хром	2190,80	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$1,02 \cdot 10^{-2}$
9. Мідь	5826,90	$5,8 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-3}$
10. Залізо	1 184 630,0	0,12	5,63
11. Ртуть	$\leq 26,0$	$\leq 2,6 \cdot 10^{-6}$	$8,5 \cdot 10^{-6}$
12. Калій	17 753 399,0	1,78	2,09
13. Магній	3 741 850,0	0,37	2,33
14. Молібден	682,6	$6,8 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
15. Манган	83 197,0	$8,3 \cdot 10^{-3}$	$9,5 \cdot 10^{-2}$
16. Натрій	781 653,0	0,078	2,36
17. Нікель	2126,7	$2,1 \cdot 10^{-4}$	$8,4 \cdot 10^{-3}$
18. Свинець	762,0	$7,6 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-3}$
19. Сурма	229,2	$2,3 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-5}$
20. Селен	10,28	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$
21. Олово	182,6	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$9,8 \cdot 10^{-4}$
22. Ванадій	2276,0	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-2}$
23. Цинк	16 843,6	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$7,0 \cdot 10^{-3}$

Концентрації металів (срібла, алюмінію, миш'яку, барію, кальцію, кадмію, хрому, кобальту, міді, заліза, ртуті, калію, магнію, мангану, молібдену, натрію, нікелю, свинцю, сурми, селену, олова, ванадію, цинку) у зразку трави чебрецю, у земній корі та вимоги нормативних документів

Хімічний елемент	Концентрація в зразку, мкг/кг	Кількість, мкг/ 10 г зразка	Вимоги нормативних документів	
			Кількість для лікарських засобів і фармацевтичної сировини, мкг/кг [першоджерело]	Експозиція (орально), мкг/доба [першоджерело]
1. Срібло	≤ 14,3	≤ 0,14	–	Дозволена до 150 [1]
2. Алюміній	813 098,0	8131,0	-	Рекомендована 6000–14 000 [19]
3. Миш'як	477,6	4,80	до 1500–5000 [14]; до 1500 [15]	Дозволена до 15 [1]
4. Барій	47 576,0	475,80	–	Дозволена до 1400 [1]; до 200 мкг/кг/доба [20, 21]
5. Кальцій	11 061 900,0	11 061,90	–	Рекомендована 700 000–1 300 000 [25]
6. Кадмій	126,7	1,30	до 500–2000 [14]; до 2500 [15]	Дозволена до 5 [1]; до 3 [22]; до 1 мкг/кг тіла [23]
7. Кобальт	353,5	3,50	–	Дозволена до 50 [1]; рекомендована 5–45 [27]
8. Хром	2190,8	21,90	до 25 000 [15]	Дозволена до 11 000 [1]; рекомендована до 25–35 [28]
9. Мідь	5826,9	58,30	до 5000 [16]; до 25 000 [15], [17]	Дозволена до 3000 [1]; рекомендована до 1100–2000 [27]; рекомендована до 900; дозволена до 10 000 [28]
10. Залізо	1 184 630,0	11 846,30	до 2000 [16]	Рекомендована 18 000 [27, 28]; дозволена до 45 000 [28]

Хімічний елемент	Концентрація в зразку, мкг/кг	Кількість, мкг/ 10 г зразка	Вимоги нормативних документів	
			Кількість для лікарських засобів і фармацевтичної сировини, мкг/кг [першоджерело]	Експозиція (орально), мкг/доба [першоджерело]
11. Ртуть	≤ 26,0	≤ 0,26	до 100–200 [14]; до 1500 [15]	До 30 [1]; до 0,7 мкг/кг тіла [23]; для метилртуті до 0,3 мкг/кг тіла [30]
12. Калій	17 753 399,0	17,0 753,40	–	Рекомендована до 3 510 000 [24]
13. Магній	3 741 850,0	37 418,50	–	Рекомендована до 420 000 [26]
14. Молібден	682,6	6,80	25 000 [15]	До 3000 [1]; рекомендована до 45 [28]; рекомендована до 22–34; дозволена до 45 [27]
15. Манган	83 197,0	832,0	25 000 [15]	Рекомендована до 1800–2300, дозволена до 11 000 [28]
16. Натрій	781 653,0	7816,50	–	Рекомендована ≤ 2 000 000 [29]
17. Нікель	2126,7	21,30	25 000 [15]	До 200 [1]; дозволена до 1000 [28];
18. Свинець	762,0	7,62	1000–10 000 [14]; до 1000 [15], [32]; 3000–10 000 [18]	Дозволена до 5 [1]; дозволена до 114 [31]
19. Сурма	229,2	2,30	–	Дозволена до 1200 [1]
20. Селен	543,7	5,43	–	До 150 [1]; рекомендована до 20–90 [27]; дозволена до 200 [33]
21. Олово	182,6	1,80	–	Дозволена 6000 [1]
22. Ванадій	2276,0	22,80	25 000 [15]	Дозволена до 100 [1]; рекомендована до 1800 [28]
23. Цинк	16843,6	168,40	25 000 [17]	Рекомендована 3000–14 000 [27]; рекомендована до 8000–11 000, дозволена до 40 000 [28]

Висновки

1. Проведено визначення вмісту 23 металів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) методом ІЗП-АЕС у траві чебрецю (лікарській рослинній сировині).
2. У траві чебрецю спостерігали мізерні концентрації Sn (0,18 мг/кг) і Sb (0,23 мг/кг). У випробовуваному зразку знайдені важкі токсичні метали, а саме Cd (0,13 мг/кг), As (0,48 мг/кг), Pb (0,76 мг/кг). Є невеликий вміст Co (0,35 мг/кг), Se (0,544 мг/кг), Cr (2,19 мг/кг), Mo (0,68 мг/кг), Ni (2,12 мг/кг), V (2,27 мг/кг) і помітні кількості Cu (5,83 мг/кг), Ba (47,6 мг/кг), Mn (83,2 мг/кг), Zn (16,8 мг/кг). Визначено значні кількості Al (813,1 мг/кг) та Na (781,7 мг/кг). Найбільші концентрації були ідентифіковані для Ca (11062 мг/кг), Fe (1184 мг/кг), K (17753 мг/кг), Mg (3741 мг/кг).

3. Зібрано дані літератури стосовно рекомендованого фармакопейного вмісту хімічних елементів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) у лікарських засобах, фармацевтичній сировині та лікарській рослинній сировині. Наведено добові експозиції вказаних хімічних елементів при оральному прийомі. Ці дані можуть бути використані, зокрема, при нормуванні виробниками верхніх меж кількості сполук металів у дієтичних добавках.
4. При перерахунку кількості визначених хімічних елементів на 10 г траву чебрецю (наважка, яка необхідна для приготування настою препарату на 1 добу згідно з рекомендаціями МОЗ України) уміст усіх металів у лікарській сировині «Трава чебрецю» відповідає вимогам сучасної нормативної документації.

1. ICH Guideline Q3D (R1) on elemental impurities, 2019. 82 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf.
2. Державна Фармакопея України: у 3 т., 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1126 с.
3. Державна Фармакопея України: у 3 т., 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. Доп. 1. 359 с.
4. Визначення вмісту важких металів (As, Cd, Hg, Pb) у дієтичних добавках, фармацевтичній і лікарській рослинній сировині методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою. В. М. Брицун, О. М. Кузнецова, Н. М. Очеретяна, М. Г. Левін, Н. В. Останіна. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. № 17 (1). С. 59–65.
5. Визначення вмісту важких металів (As, Cd, Hg, Pb) у присутності Al, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Na, Zn методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою. В. М. Брицун, С. Е. Межов, М. Г. Левін, І. М. Суворова, Останіна Н. В. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. № 17 (6). С. 420–430.
6. Визначення вмісту металів (Cu, Fe, Zn) у фармацевтичній сировині, лікарських засобах і в дієтичній добавці методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою. В. М. Брицун, І. В. Немчинова, Н. Л. Тарасенко, Н. О. Савіна, Н. В. Останіна. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. № 17 (4). С. 278–287.
7. Брицун В. М., Останіна Н. В. Корекція фармакопейної підготовки визначення вмісту цинку в активованому вугіллі методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. № 17 (5). С. 348–355.
8. Heavy metal contaminations in herbal medicines: determination, comprehensive risk assessments, and solutions. L. Luo, B. Wang, J. Jiang et al. *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 595335. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595335>.
9. Narendhirakannan R. T., Subramanian S., Kandaswa M. Mineral content of some medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2005. V. 103. P. 109–115. <https://doi.org/10.1385/BTER:103:2:109>.

10. Street R. A. Heavy metals in medicinal plant products – an African perspective. *South Afr. J. Bot.* 2012. V. 82. P. 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2012.07.013>.
11. Inductively coupled plasma atomic emission spectrometers for the measurement of metal pollutants in water. OIML R 116. 2006 (E). URL: https://www.oiml.org/en/files/pdf_r/r116-e06.pdf.
12. Abundance of elements in the earth's crust and in the sea. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 97th edition. 2016. ed. W. M. Haynes, 2670 p. <https://doi.org/10.1201/9781315380476>.
13. Kushwaha P. Metallic impurities in pharmaceuticals: an overview. *Current Pharmaceutical Analysis.* 2020. V. 16. 000-000. <https://doi.org/10.2174/1573412916999200711151147>.
14. Inada I., Kiuchi F., Urushihara H. Comparison of regulations for arsenic and heavy metals in herbal medicines using pharmacopoeias of nine countries. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 2023. V. 57. P. 963–974. <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00532-2>.
15. Metal impurities in food and drugs. D. R. Abernethy, A. J. DeStefano, T. L. Cecil et al. *Pharm. Res.* 2010. V. 27 (5). P.750–755. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0080-3>.
16. Державна Фармакопея України: в 3 т., 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. С. 62.
17. Державна Фармакопея України: в 3 т., 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. С. 134.
18. Lead in pharmaceutical products and dietary supplements. J. F. Kauffman, B. J. Westenberger, J. D. Robertson et al. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2007. V. 48. P. 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.03.001>.
19. Greger J. L. Dietary and other sources of aluminium intake. *Ciba Found Symp.* 1992. V. 169. P. 26–35, discussion 35–49. <https://doi.org/10.1002/9780470514306.ch3>.
20. Toxicological profile for barium and barium compounds. Atlanta (GA) : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), 2007. 184 p. URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp24.pdf>.
21. Assessment of the tolerable daily intake of barium. The SCHER adopted this opinion at its 16th plenary on 22 March 2012. <https://doi.org/10.2772/49651>.
22. Dietary cadmium intake and sources in the US. K. Kim, M. M. Melough, T. M. Vance et al. *Nutrients.* 2019. V. 11 (1). P. 2. <https://doi.org/10.3390/nu11010002>.
23. Daily intake of arsenic, cadmium, mercury, and lead by consumption of edible marine species. G. Falco, J. M. Llobet, A. Bocio, J. L. Domingo. *J. Agric. Food Chem.* 2006. V. 54 (16). P. 6106–6112. <https://doi.org/10.1021/jf0610110>.
24. WHO, 2012a. Guideline: potassium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization, 2014. 52 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77986/9789241504829_eng.pdf?sequence=1.
25. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. C. Ross, J. E. Manson, S. A. Abrams et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 96 (1). 0000–0000. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>.
26. Magnesium fact sheet for health professionals. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>.
27. ESPEN micronutrient guideline. M. M. Berger, A. Shenkin, A. Schweinlin et al. *Clinical Nutrition.* 2022. V. 41 (6). P. 1357–1424. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015>.
28. Institute of Medicine. Food and nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the panel on micronutrients. Washington, DC : National Academy Press, 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>.
29. WHO, 2012b. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva. World Health Organization (WHO), 2014. 56 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf.
30. Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. J. M. Sanzo, M. Dorronsoro, P. Amiano, A. Amurrio. *Public Health Nutrition.* 2001. V. 4 (5). P. 981–988. <https://doi.org/10.1079/PHN2001170>.
31. Sharma M., Maheshwari M., Morisawa S. Dietary and inhalation intake of lead and estimation of blood lead levels. *Risk Analysis.* 2006. V. 25 (6). P. 1573–1588. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00683.x>.
32. Wani A. L., Ara A., Usmani J. A. Lead toxicity: a review. *Interdiscip. Toxicol.* 2015. V. 8 (2). P. 55–64. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009>.
33. Schrauzer G. N. Nutritional selenium supplements: product types, quality and safety. *J. Am. Coll. Nut.* 2001. V. 20 (1). P. 1–4. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719007>.
34. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=626>.

В. М. Брицун, О. М. Кузнецова, Н. М. Очеретяна, І. М. Суворова, Н. В. Останіна

Визначення вмісту металів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) у траві чебрецю методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою

Мета дослідження – кількісне визначення вмісту 23 металів (срібла (Ag), алюмінію (Al), миш'яку (As), барію (Ba), кальцію (Ca), кадмію (Cd), хрому (Cr), кобальту (Co), міді (Cu), заліза (Fe), ртуті (Hg), калію (K), магнію (Mg), мангану (Mn), молібдену (Mo), натрію (Na), нікелю (Ni), свинцю (Pb), сурми (Sb), селену (Se), олова (Sn), ванадію (V), цинку (Zn)) у лікарській рослинній сировині «Трава чебрецю» для оцінки безпеки споживачів і відповідності вимогам сучасної нормативної документації.

Пробопідготовку (гомогенізацію) випробовуваних зразків і холостих розчинів здійснено в мікрохвильовій печі «Multiwave Go Plus» спалюванням з 70 % HNO₃. Уміст кількісно перенесено у мірний посуд і розведено до потрібної концентрації. Вимірювання концентрацій металів у випробовуваних і холостих розчинах проведено на оптико-емісійному спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Agilent 5800 ICP-OES шляхом порівняння емісії досліджуваних і холостих розчинів з емісією стандартних розчинів.

У траві чебрецю спостерігали мізерні концентрації Sn (0,18 мг/кг) і Sb (0,23 мг/кг). У випробовуваному зразку знайдено важкі токсичні метали, а саме: Cd (0,13 мг/кг), As (0,48 мг/кг), Pb (0,76 мг/кг). Є невеликий вміст Co (0,35 мг/кг), Se (0,544 мг/кг), Cr (2,19 мг/кг), Mo (0,68 мг/кг), Ni (2,12 мг/кг), V (2,27 мг/кг) і помітні кількості Cu (5,83 мг/кг), Ba (47,6 мг/кг), Mn (83,2 мг/кг) і Zn (16,8 мг/кг). Було визначено великі кількості Al (813,1 мг/кг) та Na (781,7 мг/кг). Найбільші концентрації були ідентифіковані для Ca (11062 мг/кг), Fe (1184 мг/кг), K (17753 мг/кг) та Mg (3741 мг/кг). Сумарний вміст металів у траві чебрецю складає 35 498 мг/кг, тобто 3,55 % ваги сухої трави.

Концентрації хімічних елементів As, Ba, Cu, Fe, Mg, Mo, Mn, Ni, Sn у випробовуваному зразку приблизно в 10 разів (на порядок) менші за їхнє розповсюдження в земній корі. Кількість хімічних елементів Al, Co, Cr, Na, Pb, V у випробовуваному зразку приблизно в 100 разів (два порядки) менша за вміст у земній корі. Приблизно одного порядку вміст біогенних хімічних елементів Ca, K, Zn (потрібні для нормального функціонування рослин), Se (корисний мікроелемент) і розсіяних елементів-домішок Cd і Sb.

Зібрано дані літератури стосовно рекомендованого вмісту хімічних елементів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) у лікарських засобах, фармацевтичній сировині, лікарській рослинній сировині. Наведено добові експозиції вказаних хімічних елементів у разі орального прийому. Ці дані можуть бути використані, зокрема, при нормуванні виробниками верхніх меж кількості сполук металів у дієтичних добавках.

При перерахунку кількості визначених хімічних елементів на 10 г трави чебрецю (наважка, яка необхідна для приготування настою препарату на 1 добу згідно з рекомендаціями МОЗ України) уміст металів у лікарській рослинній сировині відповідає вимогам сучасної нормативної документації.

Ключові слова: атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою, кількісний вміст металів (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn), лікарська рослинна сировина, трава чебрецю

V. M. Britsun, O. M. Kuznetsova, N. M. Ocheretyanaya, I. M. Suvorova, N. V. Ostanina

Determination of metals content (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) in thyme herb by method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma

The aim of the study is to quantitatively determine the content of 23 metals (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) in medicinal plant raw materials «thyme herb» to assess consumer safety and compliance with the requirements of modern regulatory documentation.

Sample preparation (homogenization) was carried out in a «Multiwave Go Plus» microwave by combustion with 70% HNO₃. The contents were quantitatively transferred into a measuring cup and diluted to the desired concentration. Measurements of metal concentrations in test and blank solutions were carried out using an Agilent 5800 ICP-OES inductively coupled plasma optical emission spectrometer. The metal content was measured by comparing the emission of the test and blank solutions with the emission of standard solutions.

Low concentrations of tin and antimony were observed in thyme herb: Sn – 0,18, Sb – 0,23 mg/kg. Heavy toxic metals – cadmium, arsenic, lead – were found in the test sample: Cd – 0,13, As – 0,48, Pb – 0,76 mg/kg. There were a small contents of cobalt, selenium, chromium, molybdenum, nickel, vanadium (Co – 0,35, Se – 0,544, Cr – 2,19, Mo – 0,68, Ni – 2,12, V – 2,27 mg/kg) and noticeable amounts of copper, barium, manganese and zinc (Cu – 5,83, Ba – 47,6, Mn – 83,2 and Zn – 16,8 mg/kg). Large amounts of aluminum and sodium were determined (Al 813,1, Na 781,7 mg/kg). The highest concentrations were identified for calcium, iron, potassium and magnesium (Ca – 11062, Fe – 1184, K – 17753, Mg – 3741 mg/kg). The total metal content was 35498 mg/kg (3,55% of the mass of dry thyme herb).

The concentrations of the chemical elements As, Ba, Cu, Fe, Mg, Mo, Mn, Ni, Sn in the tested sample are approximately 10 times (by an order of magnitude) lower than their distribution in the earth's crust. The amount of chemical elements Al, Co, Cr, Na, Pb, V in the tested sample is approximately 100 times (two orders of magnitude) less than the content in the earth's crust. The content of the biogenic chemical elements Ca, K, Zn (necessary for the normal functioning of plants), Se (a useful trace element) and scattered impurity elements Cd and Sb are approximately of the same order.

Literature data on the recommended content of chemical elements (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn) in medicines, pharmaceutical raw materials, medicinal plant raw materials were collected. Daily exposures of these chemical elements during oral administration are presented. These data can be used by manufacturers, in particular, when regulating the upper limit of the amount of metal compounds in dietary supplements.

When recalculating the amount of these chemical elements per 10 g of thyme herb (the sample required to prepare an infusion for 1 day according to the recommendations of the Ministry of Health of Ukraine), the content of metals meets the requirements of modern regulatory documentation.

Key words: thyme herb, pharmaceutical raw materials, inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, metal content (Ag, Al, As, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, V, Zn)

Надійшла: 16 вересня 2024 р.

Прийнята до друку: 19 лютого 2025 р.

Контактна особа: Брицун Василь Миколайович, доктор хімічних наук, головний науковий співробітник, ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», буд. 50, вул. Гетьмана Павла Полуботка м. Київ, 02094. Тел.: + 38 0 44 292 14 17.
Електронна пошта: druglab@ukr.net.