

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.12.017

不同生产企业元胡止痛片质量评价与探索性研究

高宇明,肖开春,刘 森,李华仙,李 丹,吴秀清[△]

(四川省资阳市食品药品检验检测中心,四川 资阳 641399)

摘要:目的 评价并比较不同生产企业的元胡止痛片质量。方法 收集四川省内流通的元胡止痛片(含糖衣片和薄膜衣片),依据法定标准进行检验,及对染色剂金胺 O 进行检测,并进行标准外研究。结果 21 家生产企业的 197 批次(去除重复后共 100 批)产品合格率为 97.46%;5 批次(3 个批号)产品检出金胺 O,均为同一企业生产;其他问题包括,标准延胡索薄层色谱鉴别展开系统分离度较差,且部分企业产品未检出全部主斑点,不同批样品指标成分延胡索乙素、欧前胡素含量差异大;标准外研究中,197 批次样品重金属及有害元素检测合格率为 100.0%,二氧化硫残留量限度合格率为 84.0%,且未检出对乙酰氨基酚、阿司匹林、萘普生、双氯芬酸钠、吲哚美辛等止痛成分。结论 元胡止痛片总体质量良好,但不同企业产品之间的质量参差不齐,部分企业产品仍存在质量风险,应进一步加强监管。

关键词:元胡止痛片;质量评价;金胺 O;标准外研究;重金属;药品监管

中图分类号:R932;R284.1;R286.0

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)12-0063-05

Quality Evaluation and Exploratory Research of Yuanhu Zhitong Tablets from Different Manufacturers

GAO Yuming, XIAO Kaichun, LIU Sen, LI Huaxian, LI Dan, WU Xiuqing

(Sichuan Ziyang Inspection and Testing Center for Food and Drug Control, Ziyang, Sichuan, China 641399)

Abstract: Objective To evaluate and compare the quality of Yuanhu Zhitong Tablets from different manufacturers. **Methods** Yuanhu Zhitong Tablets (including sugar-coated tablets and film-coated tablets) circulated in Sichuan Province were collected and tested according to the legal standards. The auramine O was detected and the off standard research was carried out. **Results** The qualified rate of 197 batches (100 batches after removing duplication) of Yuanhu Zhitong Tablets from 21 manufacturers was 97.46%. Auramine O was detected in five batches (three lot numbers) of Yuanhu Zhitong Tablets, which were all produced by the same manufacturers. Other problems included the poor resolution of the standard thin-layer chromatography (TLC) identification system of *Corydalis yanhusuo*, and not all the main spots were detected in products of some manufacturers, and the content of tetrahydropalmatine and imperatorin in different batches of samples varied greatly. The results of off standard research showed that the qualified rate of heavy metal and harmful elements in 197 batches of samples was 100.00%, the qualified rate of sulfur dioxide residue limit was 84.0%, and no analgesic components such as paracetamol, aspirin, naproxen, diclofenac sodium and indomethacin were detected. **Conclusion** The overall quality of Yuanhu Zhitong Tablets is good, but the quality of products from different manufacturers is uneven. Some manufacturers still have quality risks. Therefore, supervision should be further strengthened.

Key words: Yuanhu Zhitong Tablets; quality evaluation; auramine O; off standard research; heavy metals; drug administration

元胡止痛片由醋延胡索、白芷组方,有理气、活血、止痛功效,临床主要用于气滞血瘀的胃痛、胁痛、头痛及痛经,为常用非处方药。目前其被收载于 2015 年版《中国药典(一部)》(2020 年版无修订,简称《药典》)及《国家食品药品监督管理局药品补充检验方法和检验项目批准件 2014004》(简称《局颁标准》),有糖衣片和薄膜衣片 2 种剂型。为了客观评价其质量,本试验中从四川省内流通、使用单位中抽取样本,按法定标准对延胡索及白芷进行薄层鉴别,并测定延胡索乙素及欧前胡素的含量,以及进行染色剂金胺 O 等项目检测,并围绕药品的安全性和有效性开展了标准外研究和评价,旨在查找潜在的药品质量安全隐患。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

1260 型高效液相色谱仪(配 DAD 检测器),1200 型高效液相色谱仪(配 UV 检测器),均购自美国 Agilent 公司;UltiMate 3000 型高效液相色谱仪,配 WVD 检测器(美国 Thermo Fisher 公司);ICP-mass Spectrometer NexIon 2000 型电子耦合等离子体质谱仪(美国 PerkinElmer 公司);XSE205DU 型电子分析天平(十万分之一,瑞士 Mettler Toledo 公司);SB25-12D 型超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司);DZKW-4 型水浴锅(北京中兴伟业世纪仪器有限公司);DHG 型烘箱(上海精宏实验设备有限公司);WARS-XPRESS 型微波消解仪

第一作者:高宇明,女,硕士,主管中药师,研究方向为中药质量与安全标准,(电子信箱)174479333@qq.com。

[△]通信作者:吴秀清,女,大学本科,主任中药师,研究方向为中药质量与安全标准,(电子信箱)3763878@qq.com。

(美国 CEM 公司); STEHDB-107-1 型二氧化硫残留量测定仪(济南盛泰电子科技有限公司); Camag Linomat 5 型薄层展开系统(瑞士 Camag 公司)。

1.2 试药

延胡索对照药材(批号为 120928-201609), 白芷对照药材(批号为 120945-201510), 延胡索乙素对照品(批号为 110726-201819, 含量为 99.8%), 异欧前胡素对照品(批号为 110827-201812, 含量为 99.6%), 盐酸巴马汀对照品(批号为 110732-201611, 含量为 86.8%), 欧前胡素对照品(批号为 110826-201818, 含量为 99.6%), 盐酸小檗碱对照品(批号为 110713-201212, 含量为 86.7%), 金胺 O 对照品(批号为 111770-201603, 含量为 100.0%), 对乙酰氨基酚对照品(批号为 10008-201610, 含量为 99.9%), 阿司匹林对照品(批号为 100173-201706, 含量为 99.8%), 萘普生对照品(批号为 100198-201706, 含量为 99.9%), 双氯芬酸钠对照品(批号为 100334-201803, 含量为 99.9%), 吡哌美辛对照品(批号为 100258-200904, 含量为 99.9%), 均购自中国食品药品检定研究院; 延胡索甲素对照品(批号为 ST05600120MG, 含量 $\geq$ 98.0%), 去氢紫堇碱对照品(批号为 ST07380120MG, 含量 $\geq$ 97.0%), 均购自上海诗丹德生物技术有限公司; 镉对照品(批号为 GSB04-1721-2004), 铅对照品(批号为 GSB04-1742-2004), 砷对照品(批号为 GSB04-1714-2004), 铜对照品(批号为 GSB04-1725-2004), 汞对照品(批号为 GSB04-1729-2004), 均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心; 内标溶液(美国 PerkinElmer 公司, 含铋、锗、铟、锂、钪、钽, 批号为 N9303832, 规格均为 10 $\mu\text{g/mL}$); 硅胶 G 薄层板(青岛海博生物技术有限公司); 甲醇和乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为纯化水。

国家药品监督管理局数据库中元胡止痛片批号最多的省份为四川(25 个), 故本研究选取在四川省内流通的元胡止痛片 197 批次, 覆盖全国 7 个省、自治区、直辖市的共 21 家生产企业(主要集中在四川、广西和河南), 排除同厂家同批号样品后共得样品 100 批, 详见表 1。

表 1 各元胡止痛片抽样批次信息

Tab. 1 Information of sampling batches of Yuanhu Zhitong Tablets from different manufacturers

生产企业	批次数	批号数	生产企业	批次数	批号数	生产企业	批次数	批号数
A/E	3	3	H	5	2	M	6	3
B	37	13	I	23	11	N	27	11
C	4	3	J/O/Q/T/U	1	1	P	2	2
D	34	17	K	8	6	R	9	6
F/G	2	1	L	22	10	S	5	3

剂型包括糖衣片 180 批次(规格为片芯质量 0.25 g)、薄膜衣片 17 批次(规格为每片质量 0.26 g), 分别占总批次的 91.37% 和 8.63%。

对上述 21 家生产企业均发函调研, 收回 14 家生产企业的资料, 调研结果显示, 各企业所使用的原辅料不完全相同, 部分工艺参数有差异。如处方中醋制延胡索, 来源分为外购和自行炮制, 且各生产企业执行炮制规范不一致, 炮制方法及辅料用量均存在差异。压片时各企业加入的辅料种类不同, 包括硬脂酸镁和氢氧化铝, 滑石粉或硬脂酸镁, 硬脂酸镁和羧甲基淀粉钠等。元胡止痛片为常用止痛类中成药, 存在非法添加化学药物风险。

2 方法与结果

2.1 延胡索、白芷薄层鉴别

薄层色谱条件及溶液制备参照 2015 年版《中国药典(一部)》^[1]。16 家生产企业的 81 批次样品, 需加大取样量和点样量才能全部检出与延胡索对照药材及白芷对照药材相应的主斑点, 且不同生产企业样品斑点大小及颜色深浅有一定差异。

2.2 延胡索乙素和欧前胡素含量测定

采用高效液相色谱法测定, 色谱条件及溶液制备参照 2015 年版《中国药典(一部)》^[1]规定: “本品每片含醋制延胡索以延胡索乙素($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$)计, 不得少于 75 μg ; 含白芷以欧前胡素($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$)计, 不得少于 50 μg ”。方法学考察结果中, 精密度、稳定性、重复性试验的 RSD 均小于 2.0%, 延胡索乙素、欧前胡素平均加样回收率分别为 98.90% 和 99.60%, RSD 分别为 0.88% 和 1.44%。197 批次样品均符合规定, 结果见表 2。不同生产企业的样品间含量差异较大, A, R 生产企业的样品中延胡索乙素含量批间差异大, C, D, K, R 生产企业的样品中欧前胡素含量批间差异大(见图 1), 可能是醋制延胡索和白芷药材质量差异大、醋制延胡索炮制工艺不一致等原因所致。

2.3 染色剂金胺 O 检测

采用高效液相色谱法检测, 色谱条件及溶液制备参

表 2 样品含量测定结果($\mu\text{g}/\text{片}$, $n=2$)

Tab. 2 Content determination of tetrahydropalmatine and imperatorin in the samples($\mu\text{g}/\text{table}$, $n=2$)

生产企业	延胡索乙素	欧前胡素	生产企业	延胡索乙素	欧前胡素	生产企业	延胡索乙素	欧前胡素
A	199~312	412~436	H	98~151	91~104	O	200	428
B	116~260	59~158	I	98~186	94~160	P	93~150	196~222
C	92~131	112~255	J	92	252	Q	116	431
D	76~150	311~553	K	97~110	157~245	R	99~323	87~215
E	93~127	303~325	L	84~168	91~112	S	105~128	69~92
F	142~153	110~118	M	80~104	89~114	T	88	116
G	77~96	62~64	N	77~136	67~279	U	126	173

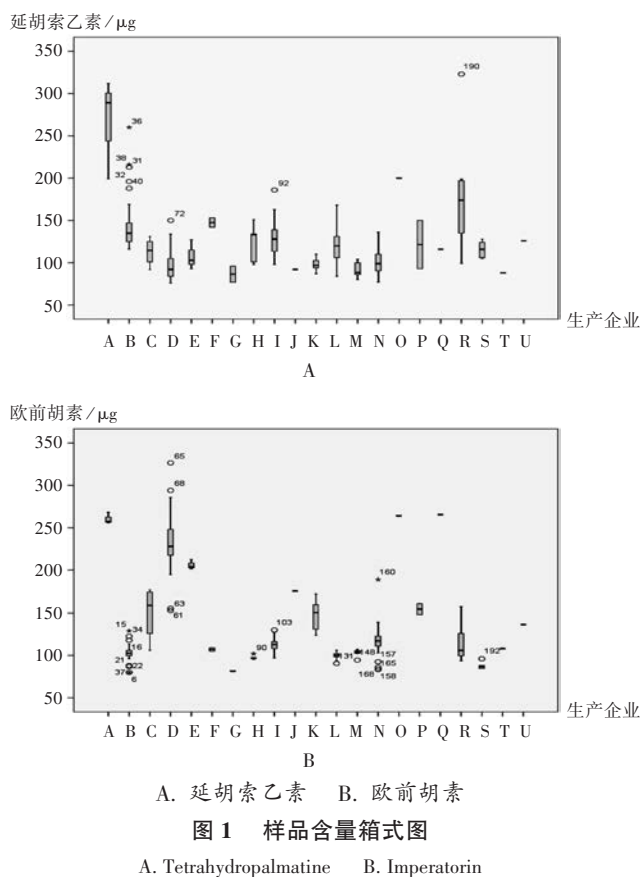


Fig. 1 Box diagram of tetrahydropalmatine and imperatorin content in the samples

照《局颁布标准》。系统适用性试验结果表明,供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应处有吸收峰,阴性对照无干扰,色谱图见图2。方法学考察结果中,精密度、稳定性、重复性试验的 RSD 均小于 2.1%,平均加样回收率为 100.10%, RSD 为 1.25%。有 5 批次(3 个批号)元胡止痛片检出金胺 O,均源于 R 生产企业。

2.4 标准外研究

2.4.1 重金属及有害元素检测

按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 2321“铅、镉、砷、汞、铜测定法第二法——电感耦合等离子体质谱法”检验;供试品溶液用微波消解制备。参照 2015 年版《中国药

典(一部)》中药材的限量,197 批次样品合格率为 100.00%。

2.4.2 二氧化硫残留量检测

经查阅文献,延胡索与白芷在加工过程中均存在硫熏现象^[2-3],在产地调研中发现,上述 2 种药材(尤其是白芷)在产地加工时,加工户均有使用硫磺熏蒸晒干习惯。硫磺熏蒸会破坏中药材有效成分,降低疗效,在 2015 年版《中国药典(一部)》中也对白芷的二氧化硫残留量进行了限制。元胡止痛片处方中,30% 的白芷为原粉入药,极易将药材中的毒性物质引入制剂,而在制剂中未有相关规定,存在安全风险。

本研究中取样品粉末约 5 g,精密称定,按 2015 年版《中国药典(四部)》二氧化硫残留量测定法(通则 2331)第一法——酸碱滴定法检测^[4],197 批样品中二氧化硫含量介于 0~88 mg/kg,其中 85 批检出二氧化硫。参照 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0212 中“药材及饮片(矿物类除外)的二氧化硫残留量不得超过 150 mg/kg”的规定,按原药材到制剂中 80% 转移率计算,拟订二氧化硫残留量限度为不得超过 40 mg/kg,100 批样品中有 16 批(16%)不合格。

2.4.3 止痛成分^[5]检测

色谱条件:色谱柱为 Waters XSelect HSS T₃ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为 0.05 mol/L 乙酸铵-乙腈,梯度洗脱(0~25 min 时 10% → 35% 乙腈,25~45 min 时 35% → 65% 乙腈,45~55 min 时 65% → 90% 乙腈);流速为 1.0 mL/min;检测波长为 280 nm;柱温为 30 °C;进样量为 10 μL。色谱图见图 3。

溶液制备:称取对乙酰氨基酚对照品 10.11 mg、阿司匹林对照品 9.67 mg、萘普生对照品 9.77 mg、双氯芬酸钠对照品 9.82 mg、吲哚美辛对照品 9.53 mg,精密称定,置同一 100 mL 棕色容量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,即得贮备溶液;精密量取 10 mL,置 100 mL 棕色容量瓶中,加甲醇定容,即得混合对照品溶液。取样品 6 片,除去包衣,研细,取约 1.0 g,精密称定,置 50 mL 容量瓶中,加甲醇 40 mL,超声(功率 250 W,频率 45 kHz)处理

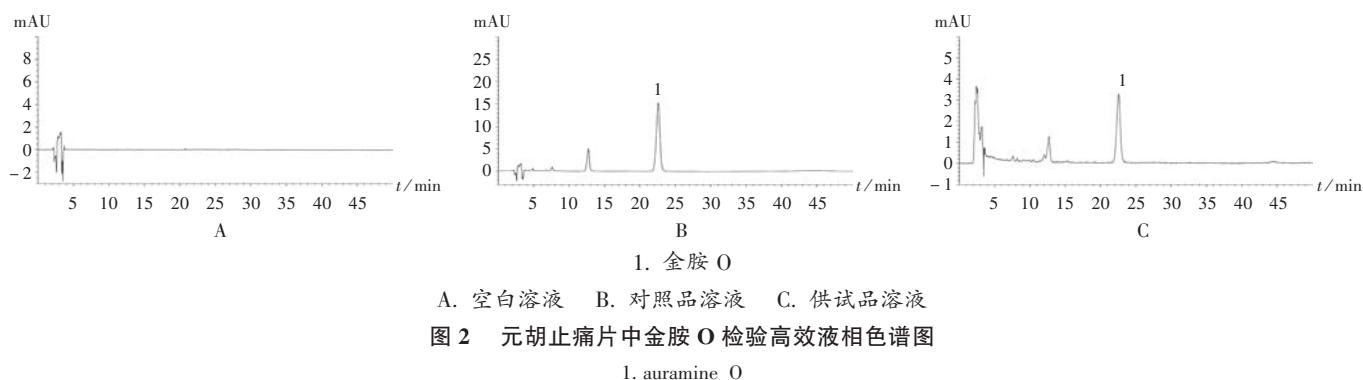


Fig. 2 HPLC chromatograms for determination auramine O in Yuanhu Zhitong Tablets

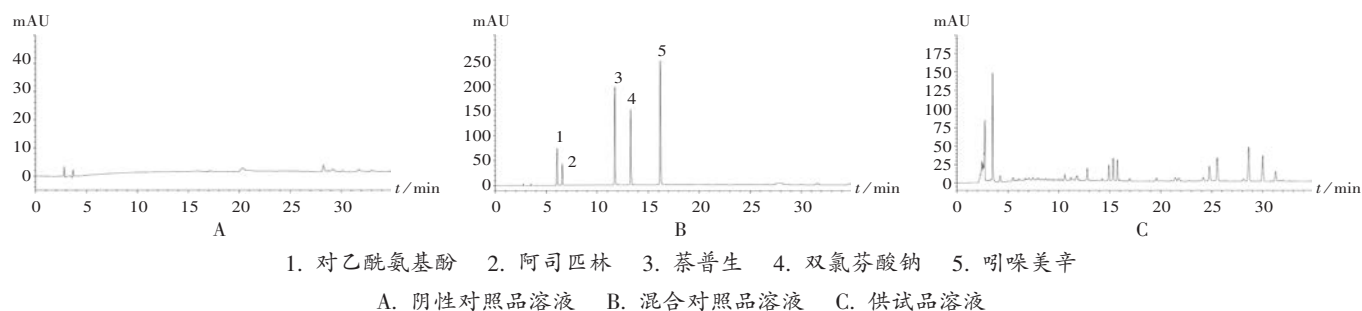


图3 止痛成分含量测定高效液相色谱图

1. paracetamol 2. aspirin 3. naproxen 4. diclofenac sodium 5. indomethacin
A. Negative reference solution B. Mixed reference solution C. Test solution

Fig. 3 HPLC chromatograms for content determination of analgesic components

1 h, 冷却至室温, 用甲醇定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。按元胡止痛片处方及工艺制备阴性样品, 按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

方法学考察: 制备系列质量浓度混合对照品溶液, 按上述色谱条件测定, 记录峰面积。以对照品进样量 ($X, \mu\text{g}$) 为横坐标、峰面积积分值 (Y) 为纵坐标进行线性回归, 结果见表3。取混合对照品溶液, 依法连续进样6次, 记录峰面积, 结果对乙酰氨基酚、阿司匹林、萘普生、双氯芬酸钠、吲哚美辛的 RSD 分别为 1.25%, 1.74%, 0.74%, 0.79%, 0.72% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。取已知含量的样品6份, 精密称定, 分别置具塞锥形瓶中, 分别精密加入不同量的对照品溶液, 依法进样测定, 结果各成分的回收率和 RSD 分别为, 对乙酰氨基酚 99.00% 和 0.81%, 阿司匹林 98.01% 和 2.48%, 萘普生 98.79% 和 0.62%, 双氯芬酸钠 98.58% 和 0.77%, 吲哚美辛 98.12% 和 0.65% ($n=6$), 表明方法回收率良好。

表3 各止痛成分回归方程与线性范围

Tab 3 Regression equation and linear range of each analgesic component

成分	回归方程	r	线性范围 (μg)
对乙酰氨基酚	$Y_1 = 0.0015 X_1 - 0.0182$	0.998	0.01011 ~ 0.10110
阿司匹林	$Y_2 = 0.0018 X_2 - 0.0200$	0.997	0.00967 ~ 0.09670
萘普生	$Y_3 = 0.0012 X_3 - 0.0049$	0.999	0.00977 ~ 0.09770
双氯芬酸钠	$Y_4 = 0.0005 X_4 - 0.0046$	0.999	0.00982 ~ 0.09820
吲哚美辛	$Y_5 = 0.0005 X_5 - 0.0043$	0.999	0.00953 ~ 0.09530

样品测定: 取21家企业生产的100批元胡止痛片样品, 依法制备供试品溶液, 并进样测定, 结果均未检出对乙酰氨基酚、阿司匹林、萘普生、双氯芬酸钠、吲哚美辛。

3 讨论

本研究中, 市场流通的元胡止痛片金胺O检测合格率达97.46%, 仅5个批次(3个批号)样品检出金胺O, 说明通过药品补充检验方法的多年应用, 延胡索染色现象得到了较好控制。但通过标准外研究, 开展质量分析

和评价, 显示目前元胡止痛片质量方面仍存在一些问題, 包括标准延胡索薄层鉴别展开系统分离度较差, 需改进; 部分生产企业的样品中延胡索薄层鉴别未检出全部主斑点; 指标成分延胡索乙素、欧前胡素含量差异大。分析原因可能有以下几点: 一是原料药材质量差异。文献报道显示, 不同产地延胡索有效成分含量差异明显^[6], 炮制前后含量也会产生较大变化^[7]。各生产企业执行炮制规范不一致, 炮制方法及辅料用量也存在差异。二是部分企业可能存在少投或不投延胡索的违规生产行为。三是生产过程中原料混合不均匀, 导致同一生产企业不同批号的含量测定结果差异大。

针对发现的质量问题, 建议修订元胡止痛片中延胡索的薄层鉴别方法; 生产企业应严格控制原料药材质量, 并按处方和工艺投料生产; 中药制剂含量均匀性问题由多种原因导致^[8], 其中之一就是缺乏相关国家标准, 而目前已有成熟的中成药的含量均匀度检测方法^[9-10], 建议国家加快制订中药制剂含量均匀度标准; 各地监管部门也要加强日常监管, 尤其是生产过程的监管。此外, 建议关注中成药中二氧化硫残留问题。目前对于硫磺熏蒸中药材质量的研究报道较多^[11-12], 但对于中成药中二氧化硫残留及其危害相关的研究较少, 存在安全风险。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 602-603.
- [2] 李娟, 谭秋生, 邓才富, 等. 白芷采后加工与中药材熏硫[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(6): 1389-1391.
- [3] 孙婷婷, 张志杰, 李尧尧, 等. 探讨熏硫加工对延胡索质量的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(10): 27-30.
- [4] 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, 2015: 208-209.
- [5] 卢晓琳, 马逾英, 张福卓, 等. 不同硫磺熏蒸程度白芷二氧化硫残留量与有效成分含量的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 1(9): 139-142.
- [6] 钟明诚, 饶伟文, 刘剑云, 等. 中药染色掺假检测方法的研究