

中图分类号: R932; R284.1; R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0063-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.014



# 橘红颗粒中吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱筛查方法的建立\*

易徐航, 张钰祺, 李霞, 李佳婧

(江西省萍乡市食品药品检验所, 江西 萍乡 337000)

**摘要:**目的 建立筛查橘红颗粒中吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱的液相色谱串联质谱法。方法 色谱柱为 Agilent Poroshell 120 EC - C<sub>18</sub> 柱(100 mm × 2.1 mm, 2.7 μm), 流动相为 0.1% 甲酸 - 乙腈(梯度洗脱), 流速为 0.2 mL/min, 柱温为 30 °C, 进样量为 1 μL; 采用电喷雾电离(ESI)离子源正离子检测, 采用多反应监测(MRM)模式扫描, 分别选择质荷比(*m/z*)286.0 → 165.1 / 153.2, *m/z* 300.0 → 165.1 / 181.0, *m/z* 340.0 → 323.9 / 202.0 / 170.8 作为检查离子对。结果 吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱的质量浓度分别在 16.801 ~ 336.024 ng/mL, 15.000 ~ 300.002 ng/mL, 40.560 ~ 811.200 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好(*r* = 0.997 1, 0.996 6, 0.998 2, *n* = 6); 检测限分别为 7.13, 4.39, 1.16 ng/g, 定量限分别为 23.80, 15.18, 3.88 ng/g; 精密度、稳定性、重复性试验结果的 *RSD* 均小于 3.0%; 平均回收率分别为 101.60%, 102.07%, 100.13%, *RSD* 分别为 1.68%, 1.67%, 0.92% (*n* = 6)。1 批橘红颗粒中检出吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱成分, 含量分别为 0.48, 0.19, 0.52 μg/g (*n* = 3)。结论 该方法重复性好、结果准确, 可用于橘红颗粒中吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱的筛查。

**关键词:** 橘红颗粒; 液相色谱串联质谱法; 吗啡; 磷酸可待因; 盐酸罂粟碱

## Establishment of Screening Method for Morphine, Codeine Phosphate, and Papaverine Hydrochloride in Juhong Granules

Yi Xuhang, ZHANG Yuqi, Li Xia, Li Jiajing

(Pingxiang Institute for Food and Drug Control, Pingxiang, Jiangxi, China 337000)

**Abstract: Objective** To establish a liquid - chromatography tandem mass spectrometry (LC - MS / MS) method for screening morphine, codeine phosphate, and papaverine hydrochloride in Juhong Granules. **Methods** The chromatographic column was Agilent Poroshell 120 EC - C<sub>18</sub> column (100 mm × 2.1 mm, 2.7 μm), the mobile phase was 0.1% formic acid - acetonitrile (gradient elution), the flow rate was 0.2 mL / min, the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 1 μL. The electrospray ionization (ESI) ion source was adopted with positive ion detection, and the multi - reaction monitoring (MRM) mode was used for scanning. The mass charge ratio (*m/z*) of 286.0 → 165.1 / 153.2, *m/z* of 300.0 → 165.1 / 181.0, *m/z* of 340.0 → 323.9 / 202.0 / 170.8 were selected as the monitoring ion pairs. **Results** The linear ranges of morphine, codeine phosphate, and papaverine hydrochloride were 16.801 - 336.024 ng / mL, 15.000 - 300.002 ng / mL, and 40.560 - 811.200 ng / mL (*r* = 0.997 1, 0.996 6, 0.998 2, *n* = 6) respectively. The limits of detection were 7.13, 4.39, and 1.16 ng / g, respectively. The limits of quantification were 23.80, 15.18, and 3.88 ng / g, respectively. The *RSDs* of precision, stability, and repeatability test results were all lower than 3.0%. The average recoveries of morphine, codeine phosphate, and papaverine hydrochloride were 101.60%, 102.07%, and 100.13%, with *RSDs* of 1.68%, 1.67%, and 0.92% (*n* = 6), respectively. Morphine, codeine phosphate, and papaverine hydrochloride were detected in one batch of Juhong Granules, with contents of 0.48, 0.19, and 0.52 μg / g (*n* = 3), respectively. **Conclusion** The method has good repeatability and accurate results, which can be used for screening morphine, codeine phosphate, and papaverine hydrochloride in Juhong Granules.

**Key words:** Juhong Granules; LC - MS / MS; morphine; codeine phosphate; papaverine hydrochloride

橘红颗粒由化橘红、陈皮、法半夏、茯苓、甘草等15味中药材组方, 处方源于宋代《太平惠民和剂局方》中二陈汤的加减方, 具有清肺、化痰、止咳等功效, 临床用于治疗痰热咳嗽、痰多、色黄黏稠、胸闷、口干等症<sup>[1]1864-1865</sup>。罂粟壳为罂粟科植物罂粟 *Papaver somniferum* L. 的干燥成熟果壳, 化学成分主要为吗啡、可待因、罂粟碱等生物碱<sup>[2-4]</sup>, 因其有成瘾性和毒性而被我国列为特殊管制药品<sup>[5]</sup>。罂粟壳为传统收涩类中药饮片, 具

有敛肺、止痛功效, 常用于治疗久咳、脘腹疼痛等症<sup>[1]386</sup>。根据橘红颗粒的功效与用途, 为排除生产者以非法添加罂粟壳类成分增加产品功效的可能性, 本研究中建立了测定橘红颗粒中吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱的液相色谱串联质谱(LC - MS / MS)法。现报道如下。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

6460型超高效液相色谱 - 三重四极杆质谱联用仪

\* 基金项目: 江西省药品监督管理局科研项目[2023JS18]。

第一作者: 易徐航, 男, 硕士, 主管中药师, 研究方向为药品检验与质量标准, (电子信箱)yixuhang@163.com。

(美国 Aglient 公司); ESR105 型电子天平(精度为十万分之一), ME-204 型电子天平(精度为万分之一), 均购自瑞士 Mettler Toledo 公司; KQ-500DB 型超声仪(江苏省昆山市舒美超声仪器有限公司, 功率为 500 W, 频率为 40 kHz)。

## 1.2 试药

吗啡对照品(批号为 171201-201825, 含量为 93.6%), 磷酸可待因对照品(批号为 171203-201808, 含量为 96.9%), 盐酸罂粟碱对照品(批号为 171214-201906, 含量为 100%), 均购自中国食品药品检定研究院; 乙腈(色谱纯, 赛默飞世尔科技 < 中国 > 有限公司); 甲酸(色谱纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司); 其他试剂均为分析纯; 水为屈臣氏蒸馏水; 橘红颗粒(江西省药品监督管理局评价性抽检样品, 共 11 批, 涉及 11 家生产企业, 规格为每袋 11 g, 样品信息见表 1)。

表 1 橘红颗粒样品信息

Tab. 1 Information of Juhong Granules samples

生产企业	批号	生产企业	批号	生产企业	批号
A	210305	E	04220103	I	20191108
B	220212	F	20220102	J	21080603
C	22020102	G	210507	K	200713-1
D	2202011	H	211182		

## 2 方法与结果

### 2.1 试验条件与系统适用性试验

#### 2.1.1 色谱条件

色谱柱: Agilent Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub> 柱(100 mm × 2.1 mm, 2.7 μm); 流动相: 0.1% 甲酸(A) - 乙腈(B), 梯度洗脱(0~5 min 时 95%A → 70%A, 5~9 min 时 70%A → 50%A, 9~12 min 时 50%A); 流速: 0.2 mL/min; 柱温: 30 °C; 进样量: 1 μL。吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱混合对照品溶液、阳性供试品溶液、阴性供试品溶液的总离子流图见图 1。

#### 2.1.2 质谱条件

监测模式: 电喷雾电离(ESI)离子源正离子检测,

多反应监测(MRM)模式进行扫描; 干燥气和雾化气: 高纯度氮气; 干燥气温度: 300 °C; 干燥气流量: 11 L/min; 毛细管电压: 4 000 V; 雾化气压力: 15 psi。质谱条件参数见表 2。混合对照品和阳性供试品的 MRM 模式质谱图见图 2。

表 2 质谱条件参数

Tab. 2 Mass spectrometry parameters

对照品	MS1	MS2	碰撞电压(V)	碰撞能量(eV)
吗啡	286.0	165.1 <sup>*</sup> /153.2	135	38/40
磷酸可待因	300.0	165.1 <sup>*</sup> /181.0	135	36/40
盐酸罂粟碱	340.0	323.9 <sup>*</sup> /202.0/170.8	135	32/35/36

注: \* 为定量离子对。

Note: \* refers to quantitative ion pairs.

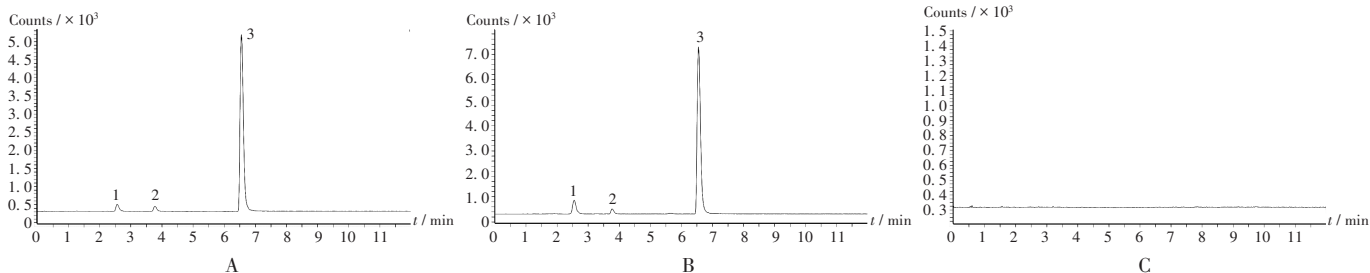
### 2.2 溶液制备

取吗啡对照品 17.95 mg, 磷酸可待因对照品 15.48 mg, 盐酸罂粟碱对照品 10.14 mg, 精密称定, 分别置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 精密吸取上述对照品溶液各 1 mL, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 制成质量浓度分别为吗啡 1 680.120 ng/mL、磷酸可待因 1 500.012 ng/mL、盐酸罂粟碱 1 014.000 ng/mL 的混合对照品溶液。

取 10 袋样品内容物, 研细, 取 11 g(相当于 1 袋), 精密称定, 加甲醇 25 mL 使溶解, 称定质量, 超声处理(功率为 500 W, 频率为 40 kHz) 30 min, 冷却至室温, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

### 2.3 方法学考察

基质效应考察: 取橘红颗粒阴性样品(批号为 22020102) 11 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 2.2 项下混合对照品溶液 2 mL, 按 2.2 项下方法制备质量浓度分别为吗啡 134.401 ng/mL、磷酸可待因 120.001 ng/mL、盐酸罂粟碱 81.200 ng/mL 的供试品基质溶液。再取 2.2 项下混合对照品溶液适量, 加甲醇稀释, 得质量浓度分别为吗啡 134.401 ng/mL、磷酸可



1. 吗啡 2. 磷酸可待因 3. 盐酸罂粟碱

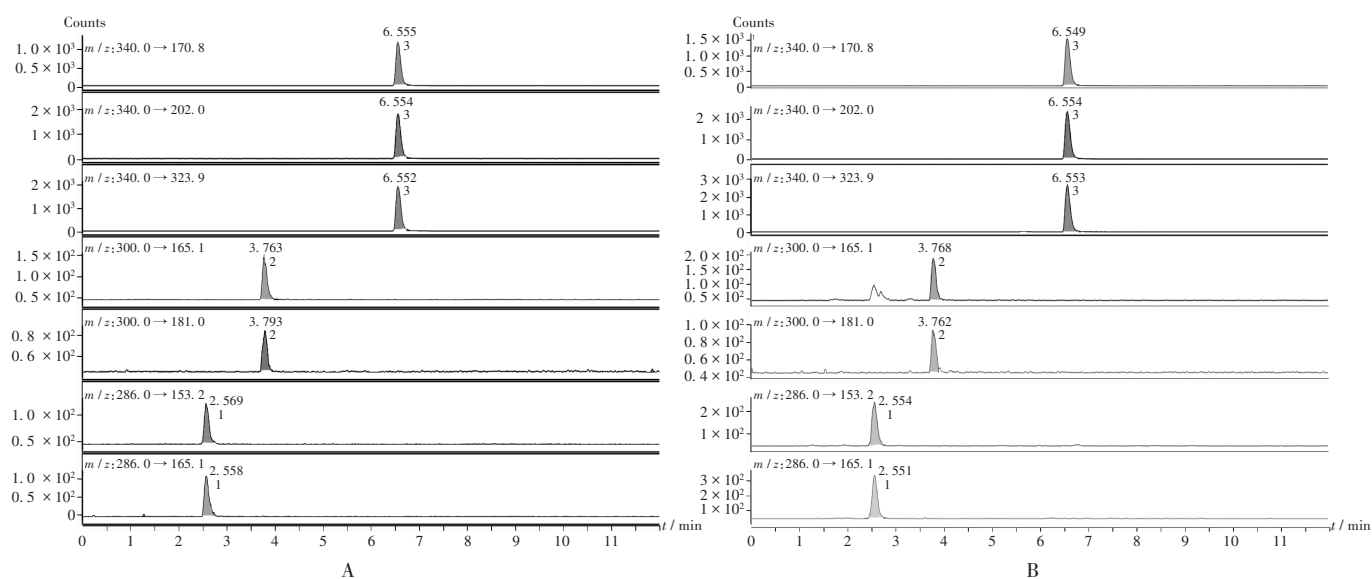
A. 混合对照品溶液 B. 阳性供试品溶液(批号为 21080603) C. 阴性供试品溶液(批号为 22020102)

图 1 总离子流图

1. Morphine 2. Codeine phosphate 3. Papaverine hydrochloride

A. Mixed reference solution B. Positive test solution (batch number: 21080603) C. Negative test solution (batch number: 22020102)

Fig. 1 TIC chromatograms



1. 吗啡 2. 磷酸可待因 3. 盐酸罂粟碱  
A. 混合对照品溶液 B. 阳性供试品溶液

图2 多反应监测模式质谱图

1. Morphine 2. Codeine phosphate 3. Papaverine hydrochloride  
A. Mixed reference solution B. Positive test solution

Fig. 2 MRM mass spectrograms

待因 120.001 ng/mL、盐酸罂粟碱 81.200 ng/mL 的混合对照品基质溶液。取上述 2 种溶液各适量，按 2.1 项下试验条件进样测定，计算供试品基质溶液和混合对照品溶液中吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱定量离子对峰面积的比值。结果分别为 100.21%，99.78%，101.18%，表明样品基质效应不明显。

线性关系考察：精密量取 2.2 项下混合对照品溶液适量，加甲醇依次稀释成系列质量浓度的线性标准溶液，吗啡的质量浓度分别为 16.801, 33.602, 84.006, 168.012, 252.018, 336.024 ng/mL，磷酸可待因的质量浓度分别为 15.000, 30.000, 75.001, 150.001, 225.002, 300.002 ng/mL，盐酸罂粟碱的质量浓度分别为 40.560, 81.120, 202.800, 405.600, 608.400, 811.200 ng/mL，按 2.1 项下试验条件进样测定，以进样质量浓度 ( $X$ , ng/mL) 为横坐标、目标峰面积 ( $Y$ ) 为纵坐标进行线性回归，得回归方程  $Y_{\text{吗}} = 1249.5 X_{\text{吗}} + 249.37 (r = 0.9971, n = 6)$ ； $Y_{\text{磷}} = 1742.8 X_{\text{磷}} - 3.9268 (r = 0.9966, n = 6)$ ， $Y_{\text{罂}} = 62778 X_{\text{罂}} + 3680.5 (r = 0.9982, n = 6)$ 。结果表明，吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱的质量浓度分别在 16.801 ~ 336.024 ng/mL、15.000 ~ 300.002 ng/mL、40.560 ~ 811.200 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限确定：取 2.2 项下混合对照品溶液适量，加甲醇逐级稀释，按 2.1 项下试验条件进样测定，分别以信噪比 ( $S/N$ ) 为 3:1 时的响应值为检测限，以  $S/N$  为 10:1 时的响应值为定量限。结果橘红颗粒中吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱的检测限分别为 7.13, 4.39,

1.16 ng/g，定量限分别为 23.80, 15.18, 3.88 ng/g。

精密密度试验：精密吸取线性关系考察项下混合对照品溶液（吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱的质量浓度分别为 168.012, 150.001, 405.600 ng/mL）1  $\mu$ L，按 2.1 项下试验条件连续进样测定 6 次，记录峰面积。结果的  $RSD$  分别为 1.21%，1.95%，1.12% ( $n = 6$ )，表明仪器精密密度良好。

重复性试验：取同一批（批号为 21080603）阳性样品 6 份，精密称定，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，按 2.1 项下试验条件进样测定，记录峰面积，并计算含量。结果的  $RSD$  分别为 2.49%，1.05%，1.26% ( $n = 6$ )，表明方法重复性良好。

稳定性试验<sup>[6]</sup>：取同一批（批号为 21080603）阳性样品，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，室温下分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 h 时按 2.1 项下试验条件进样测定，记录峰面积。结果的  $RSD$  分别为 1.28%，1.56%，1.01% ( $n = 9$ )，表明阳性供试品溶液在室温下放置 24 h 内稳定性良好。

加样回收试验：取已知含量（分别含吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱 0.48, 0.19, 0.52  $\mu$ g/g）的样品 6 份，分别置研钵中研细，取 5.5 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，分别加入 2.2 项下混合对照品溶液适量，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，按 2.1 项下试验条件进样测定，记录峰面积，并计算加样回收率。结果见表 3，表明方法准确度良好。

耐用性试验：取同一批（批号为 21080603）阳性样品，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，分别采用 3 种型

表3 加样回收试验结果(n=6)  
Tab. 3 Results of the recovery test (n=6)

化合物	取样量(g)	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
吗啡	5.5256	2.6523	2.5202	5.2164	101.74	101.60	1.68
	5.5462	2.6622	2.5202	5.1856	100.13		
	5.4925	2.6364	2.5202	5.1896	101.31		
	5.5246	2.6518	2.5202	5.2925	104.78		
	5.5031	2.6415	2.5202	5.1642	100.10		
	5.5155	2.6474	2.5202	5.2071	101.57		
磷酸可待因	5.5256	1.0499	1.0500	2.1126	101.21	102.07	1.67
	5.5462	1.0538	1.0500	2.1023	99.86		
	5.4925	1.0436	1.0500	2.1265	103.13		
	5.5246	1.0497	1.0500	2.1467	104.48		
	5.5031	1.0456	1.0500	2.1252	102.82		
	5.5155	1.0479	1.0500	2.1074	100.90		
盐酸罂粟碱	5.5256	2.8733	2.5350	5.4354	101.07	100.13	0.92
	5.5462	2.8840	2.5350	5.3862	98.71		
	5.4925	2.8561	2.5350	5.3941	100.12		
	5.5246	2.8728	2.5350	5.3923	99.39		
	5.5031	2.8616	2.5350	5.4147	100.71		
	5.5155	2.8681	2.5350	5.4236	100.81		

号和规格的色谱柱[Agilent Poroshell 120 EC - C<sub>18</sub> 柱(100 mm × 2.1 mm, 2.7 μm), Zorbax Eclipse Plus - C<sub>18</sub> 柱(50 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 柱(100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)],按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果的RSD分别为1.17%, 1.41%, 1.01%,表明色谱柱对供试品中吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱的含量测定无影响。

#### 2.4 样品含量测定

取11批样品各适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下试验条件进样测定3次,记录峰面积,并计算含量。结果仅1批(生产企业J,批号为21080603)样品中检出吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱,含量分别为0.48, 0.19, 0.52 μg/g(n=3),其余批次样品中上述3种化合物的含量均低于检测限。

#### 3 讨论

LC-MS/MS法具有灵敏度高、专属性强等特点,近年来被广泛运用于中药制剂等基质复杂的化学成分分析<sup>[7-8]</sup>。橘红颗粒的主要功效为止咳,添加罂粟壳可能增加其药效,故不排除企业主动添加的可能性。橘红颗粒方中含15味中药,基质复杂,为排除其他成分的干扰,本研究中建立了筛查橘红颗粒中吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱的LC-MS/MS法。结果11批橘红颗粒中,仅1批样品中检出吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱成分,含量分别为0.48, 0.19, 0.52 μg/g。查阅文献可知,吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱的单次口服常用剂量分别为5~15 mg<sup>[9]133</sup>、15~30 mg<sup>[9]68</sup>和30~60 mg<sup>[9]285</sup>。

此次J企业生产的橘红颗粒按单次口服剂量(规格为每袋11 g, 1次1袋)折算,吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱的含量约为5.28, 2.09, 5.72 μg。因未达到有效剂量,可初步排除企业主动添加的行为。通过国家药品监督管理局(NMPA)网站查询J企业的产品时发现,该企业还生产了强力枇杷露,而强力枇杷露处方中含罂粟壳成分<sup>[10]</sup>。因此,推测可能是由共线生产,更换产品生产时清场不够到位,带入吗啡、磷酸可待因和盐酸罂粟碱成分。多品种共线生产可降低生产成本,是目前生产企业普遍存在的现象<sup>[11]</sup>,但常见共线生产设备清洗不彻底导致残留成分引起交叉污染的报道<sup>[12-13]</sup>。提示生产企业应加强共线生产的风险评估和清洁验证,避免残留成分向制剂中转移,增加患者的用药风险。

本研究中建立的方法重复性好、结果准确,可用于橘红颗粒中吗啡、磷酸可待因、盐酸罂粟碱的筛查,为药品日常监管提供了技术支撑和科学依据。

#### 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, 2020.
- [2] 陈岩, 唐莹莹, 杨莉, 等. “有毒”中药生物碱类成分的毒性及代谢研究进展[J]. 药学学报, 2023, 58(11): 3285-3295.
- [3] 谭为, 杨秀颖, 张莉, 等. 中药罂粟壳毒的历史认识与现代研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 159-162.
- [4] 张晓萍, 石晓峰, 张虹艳, 等. 罂粟壳的HPLC指纹图谱建立及其5个成分的含量测定[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2755-2760.
- [5] 严倩茹, 郭伟魁, 宋伟. 含成瘾物质中药的检测方法及科学监管对策[J]. 中国药事, 2023, 37(3): 264-275.
- [6] 易徐航, 张钰祺, 杨恢检, 等. HPLC法测定如康乐颗粒中延胡索乙素的含量[J]. 药品评价, 2022, 19(11): 644-647.
- [7] 周云峰, 邓杰华, 黄招光, 等. 超高效液相色谱串联质谱法测定龙胆泻肝丸中木通苯乙醇苷B含量[J]. 中国药业, 2022, 31(22): 67-71.
- [8] 易徐航, 张钰祺, 杨恢检. LC-MS/MS法测定大活络丸中血竭素的含量[J]. 药品评价, 2021, 18(23): 1435-1440.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 2015年版. 化学药和生物制品卷[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [10] 宋光胜, 宋文骞, 李宏秋. 《中国药典》2020年版(一部)中收载含罂粟壳成方制剂的汇总与分析[J]. 药学研究, 2023, 42(6): 428-432.
- [11] 楼双凤, 曹辉, 张闯. 药品共线生产问题分析及建议[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1062-1065.
- [12] 陈航, 姚炜凯, 吴声杨, 等. 福建省药品上市许可持有人委托生产中共线生产的存在问题分析[J]. 中国药事, 2023, 37(10): 1115-1119.
- [13] 吴斌, 相婷, 牟娜. 中药共线生产的风险评估和清洁验证[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 464-466.

(收稿日期: 2024-02-06; 修回日期: 2024-08-13)