

4个厂家83批复方桔梗麻黄碱糖浆(Ⅱ)的质量分析

谭菊英*,朱荣,孙煜,曾庆花,黄慧,杨娜,甘永琦,朱建萍#,卢日刚(广西壮族自治区食品药品检验所, 南宁 530021)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0944-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.20

摘要 目的:通过对4个厂家83批复方桔梗麻黄碱糖浆(Ⅱ)的国家评价性抽验结果进行分析,评价其质量。方法:采用法定检验方法和探索性研究进行样品检测,统计分析并评价。探索性研究内容包括采用高效液相色谱法测定防腐剂苯甲酸等的含量和盐酸麻黄碱的含量,处方抑菌效力检查研究,溶液pH值测定;采用旋光光度法测定蔗糖的含量,氯化铵含量与微生物污染之间联系的研究,采用顶空气相色谱法同时测定薄荷脑和乙醇的含量,采用薄层色谱法对桔梗流浸膏进行鉴别研究。结果:法定检验结果显示,在83批样品中,80批合格,3批不合格,合格率为96.4%。不合格项目分别为装量、微生物限度及氯化铵含量、氯化铵含量。法定检验联合探索性研究结果表明,本品存在处方抑菌效力不符合规定、部分原辅料未按处方量投料、产品质量不均等情况。建议修订本品质量标准:增加桔梗薄层色谱鉴别、pH值测定、防腐剂含量测定、薄荷脑含量测定;将盐酸麻黄碱含量测定方法修订为高效液相色谱法等。结论:复方桔梗麻黄碱糖浆(Ⅱ)样品总体质量较差,部分厂家的生产工艺及质量控制存在较大缺陷,质量标准有待提高。

关键词 复方桔梗麻黄碱糖浆(Ⅱ);质量分析;评价性抽验;探索性研究

Quality Analysis of 83 Batches of Compound Jiegeng Mahuangjian Syrup (Ⅱ) from 4 Manufacturers

TAN Juying, ZHU Rong, SUN Yu, ZENG Qinghua, HUANG Hui, YANG Na, GAN Yongqi, ZHU Jianping, LU Rigang(Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the results of national evaluation inspection for 83 batches of Compound jiegeng mahuangjian syrup (Ⅱ) from 4 manufacturers, and to evaluate their quality. METHODS: Legal inspection method and exploratory research were adopted to test, analyze and evaluate sample statistically. The contents of exploratory research included HPLC method was used to determine the contents of preservative benzoic acid and ephedrine hydrochloride; antibacterial efficacy examination of formulation was studied; pH value of solution was determined; the content of sucrose was determined by polarimetry photometry; the relationship of the content of ammonium chloride with microbial contamination was studied; headspace GC method was used to determine the contents of menthol and ethanol; *Platycodon grandiflorum* extractum was identified and studied by TLC. RESULTS: Results of legal inspection showed that among 83 batches of sample, 80 batches were qualified and 3

- 学杂志,2011,27(5):394.
- [3] 方俊杰,秦明,韩志杰,等.氯化琥珀胆碱弩箭杀人的法医学鉴定3例[J].刑事技术,2013(3):64-65.
- [4] 张云峰,赵森,王炯,等.超高效液相色谱-质谱法分析人全血中的氯化琥珀胆碱[J].中国法医学杂志,2013,28(6):475-477.
- [5] 马克兢,陈方园,张杰,等.氯化琥珀胆碱飞镖致死1例[J].法医学杂志,2016,32(1):77.
- [6] 张延波,郑伟明,罗郁风,等.注射氯化琥珀胆碱杀人后自杀1例[J].法医学杂志,2016,32(1):75-76.
- [7] 邱波,胡振旭,董娟,等.氯化琥珀胆碱中毒损伤程度鉴定1例[J].中国法医学杂志,2014,29(6):600-601.
- [8] 贾英萍.罗库溴铵与氯化琥珀胆碱在支气管异物取出术中应用效果的比较[J].实用儿科临床杂志,2010,25(10):769-770.
- [9] 冒理雄,叶光华,范琰琰,等.注射氯化琥珀胆碱致人死亡1例[J].中国法医学杂志,2014,29(3):272-273.
- [10] 胡浩浪,裴茂清,施文兵.氯化琥珀胆碱致人死亡1例[J].广东公安科技,2014(1):75-76.
- [11] 蒋明哲,程向伟,褚建新.氯化琥珀胆碱分析测定的研究进展[J].法医学杂志,2013,29(6):451-453.
- [12] 武向锋,靳守东,沈娟,等.氯化琥珀胆碱注射液中有关注物质的检查[J].解放军药学报,2009,25(4):355-357.
- [13] 李卫东,马新莲,何俊华,等.利多卡因对丙泊酚与琥珀胆碱麻醉时电休克脑电的影响[J].中国医学创新,2016,13(10):50-53.
- [14] 黄权才,游学兴.依托咪酯脂肪乳复合氯化琥珀胆碱诱导用于无抽搐电休克治疗的评价[J].中国处方药,2015,13(4):85-86.
- [15] 杨希亭,陈汉春.尼古丁及氯化琥珀胆碱对皮肤细胞增殖的影响[J].实验室研究与探索,2014,33(2):54-56.

* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析、药品质量控制及评价。电话:0771-5828448。E-mail:tjy800224@sina.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药物分析、药品质量控制及评价。电话:0771-5828428。E-mail:22701650@qq.com

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-02-12)
(编辑:余庆华)

batches were unqualified, with qualified rate of 96.4%. Unqualified items were loading capacity, microbial limit and content of ammonium chloride, content of ammonium chloride. The results of legal test combined with exploratory research showed that antibacterial efficacy of formulation of one manufacturer was not in accordance with the regulations; Some raw materials were not fed according to formulation, and the quality of products was not even. It is recommended to revise the quality standard: identified the Campanulaceae by TLC; determination the pH, preservative content, menthol content; revision ephedrine hydrochloride assay method to HPLC. CONCLUSIONS: The overall quality of Compound jiepeng mahuangjian syrup (II) is not satisfactory; there is a big flaw in the production process and quality control of some manufacturers; quality standards needed to be improved.

KEYWORDS Compound jiepeng mahuangjian syrup (II); Quality analysis; Evaluation test; Exploratory research

复方桔梗麻黄碱糖浆(II)曾用名小儿止咳糖浆、儿咳停等,适用于支气管炎引起的感冒咳嗽。现行标准为《国家药品标准》化学药品地方标准上升为国家标准(第十四册)^[1],其组成为1 000 mL中含盐酸麻黄碱0.8 g、桔梗流浸膏30 mL、氯化铵15 g、枸橼酸钠15 g、枸橼酸2 g、薄荷脑0.15 g、苯甲酸1.5 g、茴香水4 mL、乙醇15 mL、蔗糖400 g和水适量。现行标准使用化学反应鉴别氯离子、铵盐,薄层色谱法鉴别盐酸麻黄碱,比重瓶法检查相对密度,紫外可见分光光度法测定盐酸麻黄碱含量,氮测定法测定氯化铵含量。但对主要成分桔梗流浸膏及苯甲酸、薄荷脑等其他成分未进行控制,且盐酸麻黄碱含量测定方法操作烦琐、用时较长,使测定的准确度、重现性结果较差。经查询国家食品药品监督管理局网站,目前复方桔梗麻黄碱糖浆(II)生产企业共有7家7个批准文号^[2]。按照国家药品评价性抽验计划要求,2016年广西食品药品检验所承担了复方桔梗麻黄碱糖浆(II)的国家抽验评价工作。本文将依据法定质量标准检验的结果并结合探索性研究,对市场上的复方桔梗麻黄碱糖浆(II)质量进行全面分析,并对现行质量标准进行评价,提出改进的建议。

1 材料

1.1 仪器

GC-2010Plus 气相色谱仪及其配套 DANI HSS 86.50 Plus 顶空进样器(日本 Shimadzu 公司);e2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);SG8-ELK 酸度计、XS205DU 电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);Autopol IV 自动旋光仪(德国 Rudolph 公司);K-375 全自动定氮仪(瑞士 Buchi 公司);MLR-351H 培养箱(日本 Sanyo 公司);BD400 培养箱(德国 Binder 公司);AC2-6S1 生物安全柜(新加坡 Esco 公司);GR110DR 高压灭菌锅[致微(厦门)仪器有限公司]。

1.2 对照品与试剂

薄荷脑(批号:110728-200506,纯度:100.0%)、八角茴香油(批号:111545-200001,供鉴别用)、苯甲酸(批号:100419-201302,纯度:100.0%)、山梨酸钾(批号:101075-200901,纯度:100.0%)、对羟基苯甲酸甲酯(批

号:100278-201103,纯度:99.6%)、对羟基苯甲酸乙酯(批号:00847-201102,纯度:99.9%)、对羟基苯甲酸丙酯(批号:100444-200401,纯度:100.0%)、对羟基苯甲酸丁酯(批号:110792-200503,纯度:100.0%)、盐酸麻黄碱(批号:171241-201007,纯度:99.7%)、桔梗皂苷 D(批号:111851-201406,纯度:96.2%)等对照品及桔梗对照药材(批号:121028-201411)均购自中国食品药品检定研究院;脱氢乙酸(农业部环境保护科研监测所,批号:SB05-261-2011);蔗糖(南宁糖业股份有限公司伶俐糖厂,批号:2015-1208-052,纯度:99.9%);乙醇为色谱纯,试验中使用的有机溶剂为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

1.3 样品

复方桔梗麻黄碱糖浆(II)样品为全国21个省市(江苏、四川、广东、山西、河南、海南、安徽、广西、浙江、福建、湖南、贵州、云南、西藏、甘肃、陕西、内蒙古、重庆、湖北、新疆、青海)省食品药品监督管理局或省食品药品检验所依据2016年国家评价性抽验要求进行抽样的样品,共83批,涉及4个厂家(以A、B、C、D指代),样品批数分别为12、12、51、8批,分别占抽样总数的14.5%、14.5%、61.4%、9.6%。其余厂家经电话及问卷调研答复由于市场原因,近几年未生产。

1.4 菌株

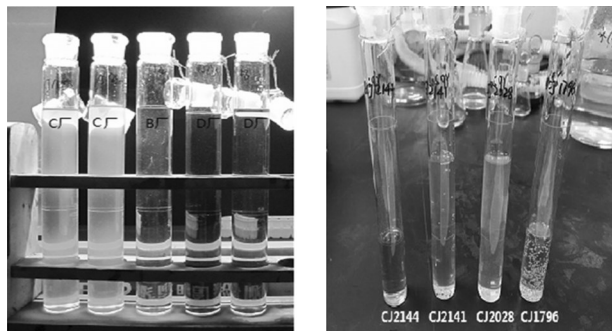
金黄色葡萄球菌 CMCC(B)26003、大肠埃希菌 CMCC(B)44102、铜绿假单胞菌 CMCC(B)10104、白色念珠菌 CMCC(F)98001、黑曲霉 CMCC(F)98003 等标准菌株均由中国医学细菌保藏管理中心提供。

2 方法与结果

2.1 法定检验

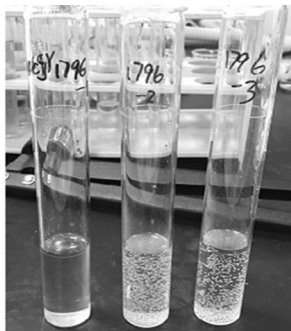
按现行标准检验。检测项目包括性状、鉴别(氯化物、铵盐的化学反应,盐酸麻黄碱薄层色谱鉴别)、检查(相对密度、装量、微生物限度)、含量测定[盐酸麻黄碱、氯化铵(限度均为标示量的90.0%~110.0%)。在83批样品中,80批合格,3批不合格,合格率为96.4%。在3批不合格样品中,1批不合格项目为装量、1批为微生物限度及氯化铵含量、1批为氯化铵含量。在检验过程中笔者发现,样品间性状颜色、澄明度差异较大(溶液颜色

为棕黄色、黄色、淡黄色,30批样品澄清,63批轻微浑浊);B厂相同批号不同地方抽样产品性状不均匀,同一批号不同支样品性状不均匀且出现气泡现象,见图1;不合格的3批样品均为同一厂家生产的样品,该厂产品在性状、氯化铵含量等项目上结果差异较大,产品质量不均匀,差异较大,见表1。



A.不同厂家样品性状比较

B.同一厂家相同批号不同抽样来源样品性状比较(CJ2144、CJ2141为同一批号,CJ2028、CJ1796为另一相同批号)



C.同一厂家同一批号同一抽样来源不同瓶样品性状比较

图1 样品性状

Fig 1 Characteristics of the samples

表1 按标准检验不合格样品及B厂相同批号不同来源样品比较

Tab 1 Comparison of unqualified samples tested by standard inspection and samples with the same batch and different sources from manufacturer B

检验编号	厂家	批号	性状	气泡	相对密度	氯化铵标示含量,%	盐酸麻黄碱标示含量,%	不合格项目	抽样地区
CJ2469	B	150901	黄色、澄清	无	1.166	104.0	95.9	装量	四川
CJ1796	B	151203	黄色、澄清	有	1.157	83.7	93.0	氯化铵含量、需氧菌总数	海南
CJ2028	B	151203	微黄色、轻微浑浊	无	1.152	99.4	92.4	无	福建
CJ2141	B	151204	黄色、澄清	有	1.144	85.2	92.9	氯化铵含量	福建
CJ2144	B	151204	黄色、澄清	无	1.153	98.0	93.5	无	广东

2.2 探索性研究

通过文献检索,围绕着药品安全性、有效性和质量标准可控性,结合法定检验中遇到的样品含量不均匀、微生物污染情况,进一步开展以下项目的探索性研究。

2.2.1 防腐剂的含量测定 本品处方中含有苯甲酸,其在糖浆中的使用量不得超过0.3%^[3],同时为了筛查样品

中可能含有的其他防腐剂,故参考文献[4-6]建立了测定防腐剂的方法。采用建立的高效液相色谱法测定了43批样品(A、B、C、D厂分别为10、12、16、5批),结果均只检出苯甲酸,含量结果见图2。

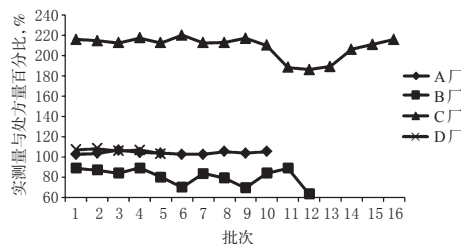


图2 不同厂家苯甲酸含量测定结果

Fig 2 Results of content determination of benzoic acid from different manufacturers

从结果可见,C厂的含量虽未超出药典规定的使用量范围(C厂的结果使用百分含量计算最高为0.3%),但其结果远远高于处方量(为处方量的186.3%~220.4%),存在过量使用防腐剂的问题;B厂的结果远低于处方量(为处方量的63.4%~89.2%),将会导致未达到防腐剂作用的浓度而带来微生物污染的风险。提示B、C厂应注意在生产过程中关注苯甲酸的投料量;A厂苯甲酸含量为处方量的102.6%~106.8%,D厂为处方量的103.3%~107.1%,故A、D厂苯甲酸含量测定结果差别不明显。

2.2.2 处方抑菌效力检查研究 根据糖浆剂通则的要求进行本品处方抑菌效力的研究。抑菌效力测定的计数方法研究依据2015年版《中国药典》(四部)1121抑菌效力检查法^[3],照2015年版《中国药典》(四部)“非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法(通则1105)”的要求进行,使试验菌的回收率不得低于70%,经适用性试验,确定本品的抑菌效力测定的计数方法为取供试品原液制成1:10的供试液进行平皿法-倾注法。

经实验,4个厂家生产的糖浆中抑菌剂对细菌的抑菌效力均能达到标准要求;对真菌的抑菌效力,B厂的样品在第14天减少的菌数lg值小于1(“减少的lg值”是指各检测时间测定的菌数lg值与初始1 mL供试品中接菌量lg值的相差值),未达到2015年版《中国药典》(四部)通则1121对口服制剂抑菌效力的要求。说明B厂生产的糖浆可能因抑菌剂浓度偏低导致抑菌效力不符合规定,见表2。

2.2.3 溶液pH值的测定 根据2015年版《中国药典》(四部)^[3]制剂通则的要求,糖浆剂一般应检查pH值,故测定了本品83批样品的pH值。结果,A厂样品的pH值在5.1~5.2之间;B厂一批样品pH值为4.6,与其相同批号不同来源的另一检验编号的样品pH值为5.2,其余样品pH值在5.0~5.5之间;C厂样品pH值在4.9~5.0之间;D厂样品pH值在5.0~5.2之间。苯甲酸作为防腐剂,其使用量及效果与pH值相关,在pH 2.5~4.5有效,

表2 抑菌效力测定结果

Tab 2 Results of antibacterial efficacy tests

项目	检测时间,d	减少的lg值			
		A厂	B厂	C厂	D厂
细菌	14	6	5	6	6
	28	NI	NI	NI	NI
真菌	14	1	0	5	1
	28	NI	NI	NI	NI
		符合规定	不符合规定	符合规定	符合规定

注:NI表示“未增加”,是指对前一个检测时间,试验菌增加的数量不超过0.5 lg

Note: NI means “no increase”, the number of test bacterial increased no more than 0.5 lg, compared to previous detection time

pH值在5以上几乎无活性^[7]。本处方中加入了枸橼酸钠及枸橼酸缓冲液调节pH,从测定结果看,未达到效果,提示本品的处方设计存在一定的缺陷。同时,在调研过程中笔者还发现,由于质量标准中未控制该项目,导致企业重视不足,建议将该项目修订入标准。

2.2.4 蔗糖的含量测定 根据本品处方,蔗糖含量为400 g/1 000 mL,根据蔗糖的旋光特性^[3],建立旋光分光光度法测定蔗糖含量。经测定83批样品的蔗糖含量的结果显示,A厂的含量为处方量的92.4%~97.1%,C厂的含量为处方量的92.0%~95.6%,D厂含量为处方量的82.9%~87.7%,分布均较均匀;B厂的结果则批间差异较大(RSD为22.3%),分布不均匀。提示B厂应注意查找原因,严格控制生产工艺及过程,见表3。

表3 B厂样品中蔗糖含量测定结果

Tab 3 Results of content determination of sucrose in samples from manufacturer B

检验编号	批号	实测量与处方量百分比,%	检验编号	批号	实测量与处方量百分比,%
CJ2469	150901	90.0	CJ2144(第二瓶)	151204	86.0
CJ1294	151201	73.4	CJ1669	160301	90.7
CJ1790	151202	73.4	CJ2016	160308	91.1
CJ1796	151203	76.6	CJ2143	160308	90.9
CJ2028	151203	84.2	CJ1664	160309	92.5
CJ2141	151204	76.3	CJ2623	160311	89.3
CJ2144(第一瓶)	151204	25.5			

2.2.5 氯化铵含量等多指标与微生物污染之间联系的研究 在按法定检验及探索性研究过程中笔者发现,B厂的不同批号不同来源的样品在多个质量指标方面(性状、氯化铵含量、微生物检查结果)存在不均匀的现象,尤以氯化铵含量、微生物检查结果明显,推测氯化铵含量的不均匀可能与微生物污染有关。为验证上述推测,取问题样品,每批次各取任意3支,分别一一对应同时进行微生物限度检查及氯化铵含量测定。同时,取B厂检验编号CJ1796样品采用硝酸银滴定法测定总氯量,结果测得的总氯量(13.3 mg/mL)明显高于盐酸麻黄碱及氯化铵中的总氯量(8.4 mg/mL)。

结合防腐剂、pH、蔗糖的测定结果,建立多指标与微生物结果的汇总表,见表4。

表4 B厂样品氯化铵含量、微生物限度等多指标检测结果

Tab 4 Results of multiple indexes test of samples from manufacturer B as ammonium chloride content and microbial limit

检验编号	批号	防腐剂实测量与处方量百分比,% ^a	pH ^a	蔗糖实测量与处方量百分比,% ^a	瓶数	气泡	氯化铵标示量含量,%	微生物测定结果,CFU/mL
CJ1796	151203	80.0	5.1	76.6	第一瓶	有	83.6	68 000
					第二瓶	有	83.6	74 000
					第三瓶	有	84.0	77 000
CJ2028	151203	83.9	5.1	84.2	第一瓶	无	98.1	<10
					第二瓶	无	100.2	<10
					第三瓶	无	99.9	<10
CJ2141	151204	79.4	4.6	76.3	第一瓶	有	83.1	19 000
					第二瓶	有	83.2	9 700
					第三瓶	无	99.2	<10
CJ2144	151204	84.1	5.3	86.0,25.5	第一瓶	无	99.6	<10
					第二瓶	无	99.2	<10
					第三瓶	无	99.8	<10

注:由于每支装量均为10 mL,氯化铵含量与微生物为取同一瓶样品测定,“a”表示该项目为取另外瓶样品测定

Note: due to the 10 mL volume of each bottle, the contents of ammonium chloride and microbes are determined in same bottle of sample; “a” means other bottle of sample for determination in this project

结果表明,由于微生物的污染,导致样品产生气泡,同时由于微生物利用了糖及氯化铵中的氮作为氮源,导致蔗糖、氯化铵含量降低且分布不均匀^[8],同一检验编号(CJ2144)的样品不同瓶的蔗糖含量不同。提示B厂的产品质量不均匀与微生物污染有一定的联系,该厂的生产工艺过程质量控制存在安全隐患。

2.2.6 顶空气相色谱法同时测定薄荷脑和乙醇的含量

本品处方中含有薄荷脑和乙醇,两者均有挥发性;结合调研过程中企业提示乙醇为溶解薄荷脑使用,溶液的澄明度也与薄荷脑的溶解情况有一定的关联,故参考文献[9-11]建立顶空气相色谱法同时测定本品中的薄荷脑和乙醇含量。用建立的方法测定43批样品(A、B、C、D厂分别为10、12、16、5批),结果见图3、图4。结合样品的性状,建立薄荷脑含量、乙醇含量、薄荷脑与乙醇含量比值与澄明度的汇总表,结果见表5。

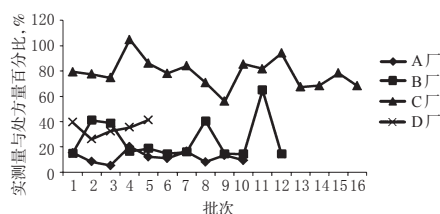


图3 不同厂家薄荷脑含量测定结果

Fig 3 Results of content determination of menthol from different manufacturers

结果表明,样品的澄明度与薄荷脑的含量、薄荷脑与乙醇含量的比值有一定的关联:薄荷脑含量高、薄荷脑与乙醇含量比值高则样品将会轻微浑浊,提示是否处

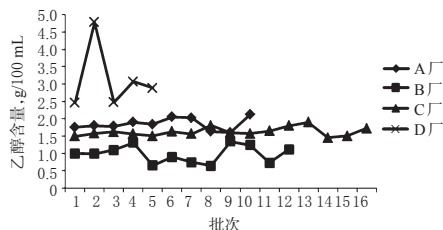


图4 不同厂家乙醇含量测定结果

Fig 4 Results of content determination of ethanol from different manufacturers

表5 薄荷脑含量、澄明度等多指标结果

Tab 5 Results of multiple indexes test as menthol content and clarity

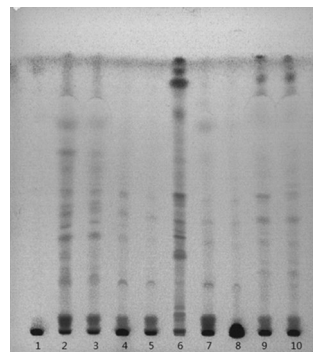
厂家	薄荷脑标示量, %	乙醇含量, g/100 mL	薄荷脑/乙醇比值	澄明度	生产工艺
A	5.4~20.3	1.61~2.12	2.1~9.0	澄清	(糖浆)煮沸→加流浸膏→加挥发性成分
B	14.5~18.9	0.89~1.34	8.7~16.3	澄清	(糖浆)煮沸→加流浸膏→加挥发性成分
C	38.8~64.9	0.64~1.31	43.0~57.5	轻微浑浊	(糖浆)煮沸→加流浸膏→加挥发性成分
D	56.0~104.9	1.45~1.80	20.3~50.4	浑浊	(糖浆+流浸膏)煮沸→加挥发性成分
D	26.1~41.4	2.47~3.07	6.6~11.3	澄清	(糖浆+流浸膏)煮沸→加挥发性成分

方中的乙醇量无法完全溶解薄荷脑,乙醇量是否合理。由于糖浆的生产工艺中涉及加热溶解原辅料,两组分均为易挥发样品,乙醇的来源除处方中的用来溶解薄荷脑的15 mL外,亦有从流浸膏中带入的,故易导致两者的含量不均匀。从结果来看,C厂的产品均匀性较好,其薄荷脑含量较高,说明其工艺控制得较好;A厂的产品均匀性尚可,但其薄荷脑含量均小于处方量的20%,提示是否存在未按规定投料的情况;除C厂外,其余3个厂家的工艺控制的重现性均有待提高,亦提示厂家应注意对不同性质的组分采取更加合理的生产工艺。

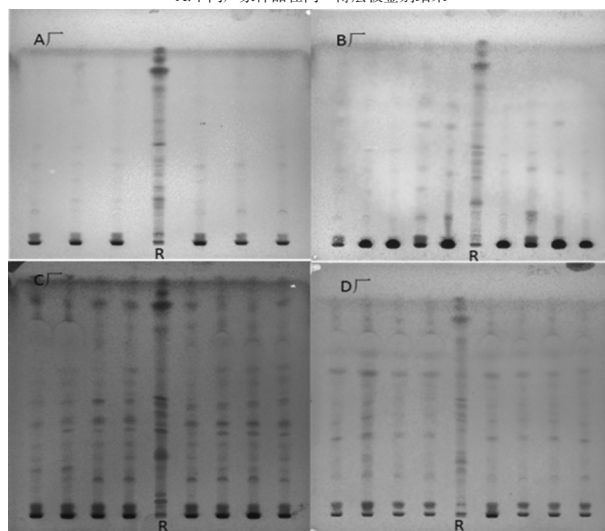
2.2.7 桔梗流浸膏薄层色谱鉴别研究 由于本品质量标准未对桔梗流浸膏进行控制,易导致产品质量不可控,故参考文献[12-14]建立桔梗流浸膏的薄层色谱鉴别方法。薄层色谱见图5。

使用建立的方法测定45批样品(A、B、C、D厂分别为12、9、16、8批),结果共16批样品未检出桔梗,A厂12批次,B厂4批次。A、B、C厂桔梗流浸膏的生产工艺为渗漉法,D厂为水提醇沉法,从结果来看,水提醇沉法提取的样品检出的斑点较多;C、D厂的样品与A、B厂的比较,检出的斑点个数较多;从调研结果得知,A厂未明确是否使用薄层色谱鉴别控制桔梗流浸膏质量,B厂明确未使用薄层色谱鉴别控制桔梗流浸膏质量,C、D厂使用薄层色谱鉴别作为内控标准,故提示A、B厂可能存在桔梗流浸膏投料不足或桔梗流浸膏中桔梗含量不足的情况,建议企业加强对原辅料的质量控制,建议现行质量标准增加对桔梗的薄层色谱鉴别。

2.2.8 高效液相色谱法测定盐酸麻黄碱含量 本品质量标准中盐酸麻黄碱的测定方法为以溴麝香草酚蓝显色后,三氯甲烷提取,紫外分光光度法测定,操作烦琐、



A.不同厂家样品在同一薄层板鉴别结果



B.各厂家样品桔梗薄层鉴别结果(R:桔梗对照药材,其余为样品)

注:1.缺桔梗流浸膏的阴性样品;2~3.供试品溶液(D厂,批号:150603、160402);4~5.供试品溶液(A厂,批号:151003、151206);6.桔梗对照药材;7~8.供试品溶液(B厂,批号:151201、160301);9~10.供试品溶液(C厂,批号:20150701、20160103)

Note: 1. Negative sample of lack of *P. grandiflorum* extractum; 2-3. test samples (manufacturer D, No. 150603, 160402); 4-5. test samples (manufacturer A, No. 151003, 151206); 6. *P. grandiflorum* reference substance; 7-8. test samples (manufacturer B, No. 151201, 160301); 9-10. test samples (manufacturer C, No. 20150701, 20160103)

图5 桔梗流浸膏薄层色谱鉴别图谱

Fig 5 TLC chromatograms of *P. grandiflorum* extractum

费时、影响因素较多、易引入较大误差,故参考文献[15-17]建立测定盐酸麻黄碱含量的方法。采用建立的高效液相色谱法测定本品83批的含量,B厂一批产品含量不合格,使样品的合格率由法定方法测定的结果93.5%下降为液相结果88.5%;比较C厂同一批号不同来源大于6批检验编号的样品的法定检验结果及液相结果,液相测定的结果重现性更好,见图6。建议将盐酸麻黄碱含量测定方法修订为高效液相色谱法。

3 讨论

3.1 样品检验情况

结合法定检验及探索性研究测定结果发现,有1个厂家样品存在微生物污染及污染不均匀的情况,导致样品产生气泡,蔗糖含量、氯化铵含量降低及不均匀;样品

的澄明度与薄荷脑和乙醇含量的比值有一定的关联。探索性研究结果解释了法定检验过程中遇到的样品质量不均匀问题。

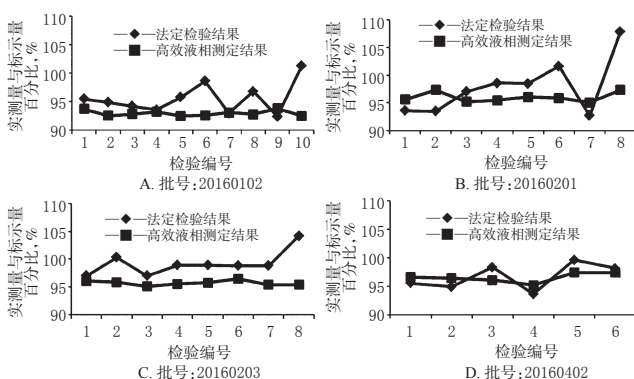


图6 盐酸麻黄碱法定方法与高效液相色谱法测定结果比较

Fig 6 Comparison between legal test and HPLC determination of ephedrine hydrochloride

3.2 质量标准评价

本品质量标准未描述制剂制法、未附桔梗流浸膏的质量要求;质量标准中茴香水的写法不规范,经查询,我国质量标准体系中使用的是八角茴香水^[18];对多个成分未进行质量控制。故现行质量标准无法有效地控制产品质量,建议将质量标准进行修订:规范用语,明确八角茴香水的制备;增加制法、桔梗流浸膏质量标准;增加桔梗薄层色谱鉴别、pH值测定、防腐剂含量测定、薄荷脑含量测定;将盐酸麻黄碱含量测定方法修订为高效液相色谱法。

3.3 生产工艺问题

经调研,桔梗流浸膏的提取工艺存在渗滤法及水提醇沉法两种。茴香水的制备工艺存在使用八角茴香油稀释^[18]及使用小茴香水蒸气回流提取两种,不同的工艺对产品质量的影响、工艺是否需要统一还有待进一步研究。本品性状的不均匀以及易挥发成分的含量较低均提示应加强工艺合理性的考察及注意生产过程的质量控制,特别是B厂的产品存在微生物污染严重的情况,更应引起重视。

3.4 违规违法生产问题

部分厂家薄荷脑含量、苯甲酸的含量与处方量相差较大,多批产品未检出桔梗斑点,除生产工艺导致的问题外,亦可能存在未按处方投料生产的情况。

综上,目前桔梗麻黄碱糖浆(II)质量较差;部分厂家的生产工艺及质量控制存在较大缺陷;质量标准有待提高。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.国家药品标准:化学药品地方标准上升国家标准:第十四册[S].2003:137-138.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.复方桔梗麻黄碱糖浆(II)[DB/OL].[2016-02-25].http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:20、151-153、631-632.
- [4] 武婷,王超,王星,等.反相高效液相色谱法测定化妆品中的24种防腐剂[J].分析化学,2007,35(10):1439-1443.
- [5] 李丽莉,黄捷.HPLC法测定蛇胆川贝液中的防腐剂[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):113-115.
- [6] 张菁,常咏,朱建平,等.HPLC法同时测定盐酸林可霉素滴眼液中有关物质和防腐剂含量[J].中国药房,2013,24(45):4298-4300.
- [7] 钱木水,叶兴法,倪赤杭.液体剂剂中防腐剂选用的体会[J].海峡药学,2009,21(3):32-34.
- [8] 屠锡德,张钧寿,朱家璧.药剂学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:351.
- [9] 王珍帅,余锦煌,张笑颜.顶空气相色谱法测定小儿复方麻黄碱桔梗糖浆中薄荷脑的含量[J].中国药师,2014,17(9):1592-1594.
- [10] 单琪媛,曹岗,丛晓东,等.气相色谱法测定不同产地薄荷传统饮片及薄荷新型饮片中薄荷脑的含量[J].中华中医药学刊,2013,31(2):348-350.
- [11] 关晓娟,吴查青.顶空气相色谱法测定强力枇杷露中薄荷脑的含量[J].中国药房,2016,27(12):1708-1710.
- [12] 许勇,毛丹,陆继伟,等.复方桔梗麻黄碱糖浆(II)的质量标准研究[J].齐鲁药事,2012,31(10):574-576.
- [13] 国家药典委员会.卫生部药品标准:中药成方制剂:第十一册[S].1996:149.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:277.
- [15] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:1076.
- [16] 张晓燕,孙雪.高效液相色谱法测定复方桔梗麻黄碱糖浆中盐酸麻黄碱的含量[J].中国药业,2014,23(18):56-57.
- [17] 杨家彬,张先平,吴世平,等.HPLC法测定罗浮山风湿膏药中盐酸麻黄碱的含量[J].中国药房,2015,26(21):2994-2996.
- [18] 国家药典委员会.卫生部药品标准:中药成方制剂:第八册[S].1993:6.

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-02-12)

(编辑:余庆华)