

# 气滞胃痛颗粒的质量分析

董媛 李忠琼 张赞华 刘莹莹 张雯洁\* 向东 李玉凤 程宾 来国防

(云南省食品药品检验所,昆明 650011)

**摘要** 目的:评价气滞胃痛颗粒的产品质量和现行质量标准的可行性。方法:通过对气滞胃痛颗粒的现行法定标准检验和探索性研究检验综合评价其质量状况。结果:按现行法定标准检验气滞胃痛颗粒 31 批次,合格率 100%;通过探索性研究检验,气滞胃痛颗粒合格率也较高。结论:气滞胃痛颗粒的质量状况较好,现行标准基本可行,有的项目可进一步修订提高。

**关键词:** 气滞胃痛颗粒,评价抽验,质量分析

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254 - 1793(2011) 10 - 2340 - 03

## Quality analysis for the Qizhiweitong Keli

DONG Yuan, LI Zhong - qiong, ZHANG Yuan - hua, LIU Ying - ying, ZHANG Wen - jie\* , XIANG Dong, LI Yu - feng, CHENG Bin, LAI Guo - fang

(Yunnan institute for food and drug control, Kunming 650011, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the quality of Qizhiweitong Keli and feasibility of current standards. **Methods:** Through the test with current standards and the exploratory research to evaluate its quality. **Results:** 31 batches of Qizhiweitong Keli were tested. the qualified rate of current standards test were 100%; and its passing rate of exploratory research inspection were also very high. **Conclusion:** The current standards of Qizhiweitong Keli is feasible and the quality is good.

**Key words:** Qizhiweitong Keli; evaluate test; quality analysis

气滞胃痛颗粒分为有糖型和无糖型 2 个规格,由柴胡、延胡索(炙)、枳壳、香附(炙)、白芍、炙甘草 6 味药制成,具有舒肝理气,和胃止痛的作用,用于肝郁气滞,胸胁胀满,胃脘疼痛。本品组方是以东汉末年中医经典临床著作《伤寒论》中四逆散为主方,添加理气止痛的香附和延胡索,结合现代研究成果和 30 多位中医专家多年的临床经验协定而成,1983 年 8 月确定了处方,同年 10 月开始研究,1984 年 11 月通过国家级鉴定,获得批文。该品种先后获得国家级新药、全国中医院急诊室必备中成药等荣誉称号,并获得辽宁省科技进步奖多项,已列入 2009 年国家基本药物目录。

### 1 药品生产及抽样基本信息

气滞胃痛颗粒由辽宁本溪三药有限公司生产,有 1 个批准文号。在此次抽样中,全国 29 个省、市共抽到样品 31 批次,其中有糖型 23 批次,无糖型 8 批次。检验前已经全部确认,未发现非标示生产企业的批次。

### 2 现行法定检验标准及依据现行标准检验结果

气滞胃痛颗粒现行法定标准有糖型为中国药典 2005 年版一部,无糖型为国家食品药品监督管理局标准 YBZ01602004,2 个标准的相同检验项目为【性状】、【鉴别】白芍、延胡索 TLC,【含量测定】HPLC 测定芍药苷含量和颗粒剂通则检查,不同之处为无糖型多 1 项化学反应鉴别。所抽样品按现行法定标准检验全部合格,全国各大区及其不同抽样点(省级、县级、生产企业)抽取样品的含量未见明显差异。

### 3 开展的探索性研究

#### 3.1 安全性研究

3.1.1 功能性化学药品的非法添加 针对本品舒肝和胃、理气止痛的功效结合临床常用化学药品,再根据这类中药中曾经出现的非法添加报道,选择具解痉作用的硫酸阿托品、具止痛作用的布洛芬和双氯芬酸钠,胃药中常加入通过保护胃粘膜而止痛的

氢氧化铝和三硅酸镁,以及报道中有可能加入的抗生素诺氟沙星作为研究目标,经过充分研究与验证,建立了 HPLC 检测硫酸阿托品, HPLC、LC-MS 检测布洛芬和双氯芬酸钠, ICP-AES 检测氢氧化铝和三硅酸镁中铝离子与镁离子,并对所有样品进行检测,结果均未检出硫酸阿托品、布洛芬、双氯芬酸钠和诺氟沙星。样品中每袋含铝离子 0.1~0.2 mg、镁离子 4.0~5.1 mg,均未达到抗溃疡药的有效剂量,经分析,处方中 6 味药材都含有镁离子,延胡索、香附和枳壳中含有铝离子,因此制剂中检出的此两离子系原料药材中带入。研究结果提示:企业在生产时并未加入上述 6 种功能性化学药品。

**3.1.2 工业染料残留** 处方中延胡索药材可能存在用工业色素金胺 O 染色情况,而金胺 O 是对人体有害的物质,制剂中不应存在,因此研究中建立了 TLC、HPLC、LC-MS 的逐级检测方法以考察样品中是否存在工业染色剂残留情况。经检测,所抽样品均未检出,提示生产企业对原料的质量控制较好。

**3.1.3 重金属及有害元素** 重金属及有害元素是中药走向国际化的瓶颈之一,本品为常用胃药,患者可能长期服用,对其控制显得尤为重要。研究中运用高灵敏度和高准确性的原子荧光法(AFS)测定样品中砷和汞的含量, ICP-AES 测定样品中铅、镉和铜的含量。经对所抽样品进行检测,结果均未超标。

## 3.2 有效性研究

**3.2.1 HPLC-一测多评技术高效而全面评价药品质量** 经查阅有关文献<sup>[1,2]</sup>,运用 HPLC-DAD 手段对样品进行 200~400 nm 波长范围的全方位测定,建立了枳壳、白芍和甘草指纹图谱测定方法(210nm),对 5 个共有色谱峰全部进行了指认与归属,所有样品的指纹图谱相似度大于 0.9;同时通过调取不同波长色谱图分别计算枳壳中柚皮苷与新橙皮苷(283nm)、白芍中芍药苷与白芍药苷(230 nm)和甘草中甘草苷(237 nm)的含量,以各组分测定平均值的 70% 为限度,5 个组分的合格率分别为 97%、97%、100%、100%、87%,其中芍药苷为法定标准控制指标,其色谱条件虽不相同但测定结果一致,同时进行了方法学验证,符合中国药典的相关规定。

**3.2.2 GC 法重点对辅料和工艺进行考察** 本制剂中枳壳和香附含有挥发性成分,制法规定需单独提取挥发性成分以保证药效,因此研究中运用 GC 技术建立了枳壳和香附的特征图谱,分别对其特征峰群进行了指认。针对两个剂型辅料和工艺的差异,模拟工艺制备枳壳与香附的挥发性成分,分别与相

应辅料混匀,采用石油醚直接提取(未包埋挥发性成分)和水蒸气蒸馏提取(所有挥发性成分)制备各相关供试品溶液,用 GC 法进行特征图谱研究,结果  $\beta$ -环糊精为辅料的样品组分较多且含量较高,证明  $\beta$ -环糊精对挥发性成分有包埋和固定的作用,就此而言无糖型颗粒对保证疗效更显优势。

**3.2.3 HPLC 法测定主药延胡索的含量** 建立 HPLC 法测定主药延胡索中有效成分延胡索乙素的含量<sup>[3,4]</sup>,测定 31 批次样品,含量范围为每袋 0.12~0.26 mg,以平均值的 70% 为限度,则通过率为 77%,最低的 5 批次含量仅为平均含量的 57%,差异较大,无糖型与有糖的含量没有明显差异。分析原因,处方中延胡索为醋炙,其炮制目的就是增加延胡索乙素的转化从而提高疗效,因此该原料的质量及其炮制的质量直接影响该指标,生产企业应强化对此原料及其炮制质量的控制。

**3.2.4 TLC 法对各药味全面鉴别** 经研究分别建立了以柴胡对照药材鉴别柴胡,以甘草对照药材鉴别甘草,以枳壳对照药材、新橙皮苷和柚皮苷对照品鉴别枳壳,以香附对照药材、 $\alpha$ -香附酮对照品鉴别香附的薄层色谱方法,对法定标准的鉴别进行了全面补充,所抽样品检测结果全部合格。

**3.3 稳定性研究** 采用恒温恒湿仪对样品进行加速稳定性试验,实验条件为温度  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,湿度  $70\% \pm 5\%$ ,采用 HPLC-DAD 方法测定 5 个指标(柚皮苷、新橙皮苷、芍药苷、白芍药苷、甘草苷)含量并进行结果比较,显示 0、1、2、3 月的结果没有显著性差异。

## 4 质量风险分析

根据按现行法定标准的检验结果及探索性研究检验的结果,以水分、粒度、装量差异、柚皮苷、新橙皮苷、芍药苷、白芍药苷、甘草苷和延胡索乙素含量、铅、镉、砷、汞、铜、镁、铝含量,化学反应鉴别(无糖型)、10 项 TLC 鉴别、非法添加 7 项等 34 个指标对气滞胃痛颗粒进行质量风险评估。气滞胃痛颗粒质量风险指数为 91,风险较低。

## 5 总体评价

气滞胃痛颗粒质量状况良好,且有糖型与无糖型样品没有明显差异,现行标准基本可行。

## 6 建议

现行标准含量测定项下可适当提高芍药苷含量测定限度(31 批次样品含量平均为  $19.4\text{ mg} \cdot \text{袋}^{-1}$ ,最低 1 个批次的含量也为  $15.5\text{ mg} \cdot \text{袋}^{-1}$ ,而现行标准限度为每袋不少于 7.5 mg);另建议增加枳壳、香

附、甘草的薄层色谱鉴别,增加延胡索、枳壳的含量测定。

因延胡索可能存在用工业色素金胺 O 染色的现象<sup>[5]</sup>,建议生产企业对此原料质量严格把关,使用前注意清洗,醋炙时严格按规范要求,以保证产品的质量。

参考文献

1 HUANG Ai-hua(黄爱华),CAO Chen(曹骋),ZENG Yuan-er(曾元儿) *et al.* HPLC determination of neohesperidin and naringin in *Fructus Aurantii Immaturus* of different specifications (HPLC 法测定不同规格酸橙枳实中新橙皮苷和柚皮苷的含量). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志) 2009 29(9): 1448

2 YAO Ling-wen(姚令文),CHEN Jia(陈佳),WANG Gang-li(王钢力) *et al.* UPLC determination of paeoniflorin in Tongren Wuji

Baifeng pills (UPLC 法测定同仁乌鸡白凤丸中芍药苷的含量). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志) 2009 29(9): 1522

3 LI Qing - cui(李青翠),LI Yong - jun(李勇军). HPLC determination of tetrahydropalmatine in compound Weining tablets(高效液相色谱法测定复方胃宁片中延胡索乙素的含量). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志) 2002 22(4): 288

4 ZHAN Han - ying(詹汉英),XIE Cai - juan(谢彩娟),YANG Long - mei(杨龙梅) *et al.* Study on HPLC - fingerprint and quality assessment of Rhizoma Corydalis(不同产地延胡索药材 RP—HPLC 指纹图谱及质量研究). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2008 28(6): 884

5 RAO Wei - wen(饶伟文),JIANG Ling(蒋玲),ZHAO Chun - yu(赵纯玉) *et al.* Identification of chemical industry dyes in adulteration of Chinese medicinal materials(几种染色掺假中药的化工染料鉴定). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志) 2007 27(11): 1742

(本文于 2011 年 3 月 2 日收到)

### 2012 年紫禁城国际药师论坛征文通知

“2012 紫禁城国际药师论坛”即将于 2012 年 5 月 11 日 - 14 日在北京国际会议中心召开,本届论坛由中日医学科技交流协会、日本病院药剂师协会、美国卫生系统药师协会及《药品评价》杂志社共同发起,坚持以“携手实践”为核心主题,围绕“安全用药风险、管理与实践”展开研讨。大会组委会诚挚的邀请您前来参加此次会议,并且欢迎与会代表提交论文。

#### 一、征文主题

- 1. 安全用药风险、管理与实践; 2. 抗感染药物的风险与管理; 3. 信息化与用药风险管理; 4. TDM、基因组学与个体化用药; 5. 合理用药科普教育; 6. 注射剂安全用药与风险管理; 7. 药学院教育、继续教育及评估工具; 8. 人文话题: 沟通 & 伦理; 9. 慢性病用药安全与管理; 10. 药物安全性评价与风险管理。

#### 二、征文要求

- 1. 提交的论文应包含 500 - 800 字的中、英文摘要;
- 2. 每位参会代表限交 3 篇以内科研论文、专题报告或综述,每篇字数控制在 3000 - 5000 字以内,统一采用 Word 文档编辑,文责自负;
- 3. 提交论文同时需提交中文和英文版个人简历;
- 4. 经专家评选出的论文将推荐用于大会报告和壁报交流,其他论文将作为会议光盘资料;
- 5. 为便于及时联络,提交论文时请务必填写通信作者邮箱、办公室电话和手机号码;
- 6. 征稿邮箱: fcpf2012@163.com
- 7. 截止日期: 2012 年 03 月 02 日

#### 三、联系方式

联系人: 杜兆华  
 电话: 010 - 5710 8106  
 网址: www.cjpif.org