

出现 519例, 严重不良反应 7例, 死亡 1例。严重不良反应中有 1例血压下降(临床检测); 1例额头大汗、面色苍白、呼吸衰竭(可能为血压急速下降所致); 1例周身皮疹, 胸闷、心悸、意识不清(可能为过敏和降压双重作用所致)。在一般不良反应中有 20例可能为降压作用所致, 其中 5例确定为血压下降(临床血压监测), 其余均为无皮肤症状而出现寒战、心慌、胸闷、呼吸困难、面色苍白、大汗淋漓、头晕、头痛等症状; 有 12例既有皮肤症状又同时出现寒战、心慌、胸闷、呼吸困难、面色苍白、大汗淋漓、头晕、头痛等症状, 可能为过敏和降压双重作用所致。

猫的血压波动与人相似, 中国药典和英国药典的现行版本中均用猫来检验药品的降压作用。一般认为^[1], 如供试品的降压作用小于对照品 $S_{0.1}$ ($0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)所致降压作用, 才可以安全地应用于临床。我们的实验结果表明双黄连注射剂均具有不同程度的降压作用: 猫给药剂量为临床人用量 ($1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 体重比)时, 9批双黄连注射液中有 4批的降压作用大于 $S_{0.1}$; 4批双黄连静脉输液中有 2批的降压作用等于 $S_{0.1}$; 猫给药剂量仅为 1/5临床人用量 ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 体重比)时, 3批注射用双黄连(含冻干)的降压作用大于 $S_{0.1}$ 。如考虑到人与人之间以及人与动物间存在的生物差异, 相同剂量时, 临床人用该剂量在少数人所表现出的血压下降程度可能要远远高于猫的血压下降程度。可见双黄连注射剂应用于临床时可能具有引起血压急速下降的风险。

3.4 试验结果表明注射速度和浓度直接影响双黄连注射剂的降压作用强度。现有的一些研究^[6,7]也表明静滴注射用双黄连时浓度不宜过大, 滴速不宜过快, 否则短时间内机体药量过大而引起不良反应。

建议在使用说明书中体现降压作用; 双黄连注射液取消静脉推注; 规定静脉滴注的最高浓度和最大速度; 临床用药时需进行血压监测等内容。从而近可能地减少临床不良反应的发生。

3.5 双黄连制剂由金银花、黄芩、连翘 3味中药精制而成,有研究资料表明黄芩醇提液可使正常麻醉犬血压下降^[8]; 黄芩浸剂能使慢性肾性高血压犬血压下降, 心率变慢^[9]。双黄连注射剂降压作用是否与黄芩提取物或其他味药中的成分和降压物质有关有待于进一步研究。考虑到双黄连注射剂的功能主治为清热解毒、疏风解表, 急性降血压作用应考虑为较严重的不良反应, 其中所含降压物质必需设立“降压物质检查项”, 限值应控制在安全范围内。本实验研究为双黄连注射剂设立降压物质检查提供了一定依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.《中国药典》.2005版.二部[S].
- [2] 方世平, 杨宝玉. 双黄连粉针剂不良反应 117例分析. 中国药房, 1998, 9(4): 176.
- [3] 杨威. 双黄连制剂的不良反应分析[J]. Herald of Medicine 2002, 21(8): 526.
- [4] 王奇, 赖世隆, 温泽淮, 等. 2002年版《国家基本药物目录》中中药注射剂类药品不良反应文献调查分析[J]. 药物警戒, 2007, 4(3): 137-141.
- [5] 赵红, 姚民秀. 双黄连注射液引起呼吸、心跳骤停 1例[J]. 现代应用药学, 1996, 13(2): 64.
- [6] 李林, 许明旺, 陈斌, 等. 静滴双黄连粉针剂所致不良反应[J]. 现代应用药学, 1997, 14(5): 56.
- [7] 陈惠红, 杨坚毅. 静滴双黄连注射剂致不良反应 10例分析[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(3): 186.
- [8] 王筠默. 上海中医药杂志, 1956, (1): 36.
- [9] 林吉强. 生理学报, 1958, 22(3): 249.

气相色谱法检测复方丹参片中樟脑残留量研究

魏晓舒, 高国英, 葛晓莹 (江苏省无锡药品检验所, 无锡 214021)

摘要 目的: 建立樟脑残留量定性定量方法, 了解目前复方丹参片中樟脑残留量情况。方法: 以气相色谱双柱法定性, 以供试品中樟脑冰片峰面积百分比定量。结果: 通过对 22批复方丹参片的定性检测: 均有樟脑残留量存在, 对 13批定量推测, 樟脑占冰片的面积百分含量为 0.19% ~ 1.15%。结论: 樟脑冰片面积百分比法能有效用于复方丹参片中樟脑残留量判断。

关键词: 复方丹参片; 樟脑残留量; 气相色谱双柱法

中图分类号: 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2010)-4-259-4

作者简介: 魏晓舒, 男, 主任药师。学科及研究方向: 药物分析。联系电话: 0510-66112735。

Study on the Determination of Camphor Residual in Compound Danshen Tablets by Gas Chromatography

Wei Xiao-shu, Gao Guo-ying, Ge Xiaoying (Wuxi Institute of Drug Control of Jiangsu Province, Wuxi 214021)

Abstract Objective To establish the method for the qualitative and quantitative analysis in order to know Camphor residual in Compound Danshen Tablets at present. **Methods** Qualitative analysis by GC method of double column and quantitative analysis by peak area percentage of camphor together with borneol. **Results** Compound Danshen tablets all have camphor residual. The residual range was 0.19% ~ 1.15% in accordance with peak area percentage. **Conclusion** The method of peak area percentage of camphor together with borneol was valuable for the analysis of camphor residual in compound Danshen tablets.

Key Word compound Danshen tablets; camphor residual; GC method of double column; peak area percentage

复方丹参片中检出樟脑时有报道^[1-2],这就提出了问题:目前市场上大多数复方丹参片中有无樟脑存在?如果有的话,量有多少?什么情况下与复方丹参片组分之一冰片质量有关,或可疑非法添加樟脑?为此我们采用气相色谱法对 22 批复方丹参片中是否有樟脑进行定性分析,并对其中 12 批进行对照品法含量分析和樟脑冰片峰面积比含量分析,数据显著性试验表明:对照品法的樟脑占冰片百分含量 0.186% ~ 1.10% 与其峰面积比的百分含量 0.194% ~ 1.15% 比较,两组数据无显著性差异。现将研究方法和结果报道如下:

1 仪器与试剂

瓦里安 CP-3800 气相色谱仪; Star 5.3 色谱工作站; HP-5890 气相色谱仪; 岛津 CR7A 数据处理机; 真空抽滤装置; R-210 旋转蒸发器。

樟脑对照品 (批号 747-9102)、冰片对照品 (批号 743-8902),均为中国药品生物制品检定所提供; 乙醚、无水乙醇均为分析纯; 复方丹参片 (来源于市场抽样的品种)。

2 色谱条件

2.1 非极性色谱柱

HP-Ultra 1 (Cross linked Methyl Silicone Gum); 石英毛细管色谱柱 (25 m × 0.32 mm × 0.52 μm); 载气: 高纯 N₂; 程序升温: 始温 110 °C (10 min), 速率: 40 °C · min⁻¹, 终温 150 °C (1 min); 汽化室温度 250 °C; 检测器温度 230 °C; 分流比为 50:1, FID 检测器; 进样量 1 μL; 樟脑峰理论板数为 61829。

2.2 极性色谱柱

HP-10% Carbowax 20M 不锈钢填充柱 (2 mm × 2 mm); 载气: 高纯 N₂; 程序升温: 始温 100 °C (10 min), 速率: 20 °C · min⁻¹, 终温 150 °C (10 min); 汽

化室温度 220 °C; 检测器温度 230 °C; FID 检测器; 进样量 1 μL。

3 方法学考察

3.1 双柱色谱法定性分析

3.1.1 樟脑对照液的制备 取樟脑对照品适量,精密称定,乙醚-无水乙醇 (1:1) 为溶剂,稀释成 0.16 mg · mL⁻¹ 的对照溶液。

3.1.2 供试品溶液的制备 取供试品 5 片,除去包衣,研细,加乙醚 20 mL,超声处理 5 min,用布氏漏斗真空抽滤,滤液抽真空浓缩至 1 mL,采用滴管移液法将浓缩液移至 2 mL 量瓶中,用无水乙醇清洗浓缩瓶,并移至同一量瓶中,定容,摇匀,即得。

3.1.3 最小检测量 色谱柱: HP-Ultra 1 石英毛细管色谱柱,在上述色谱条件下,樟脑对照品浓度 5 μg · mL⁻¹,进样 0.4 μL,当樟脑峰高于基线噪声 3 倍时,最小检出量为 2 ng。

3.1.4 极性色谱柱定性: HP-10% Carbowax 20M 不锈钢填充柱,对樟脑对照液测定,平均保留时间: 6.220 min, RSD: 0.9% (n = 3); 对 22 批复方丹参片中樟脑定性,平均保留时间: 6.222 min, RSD: 0.9% (n = 22)。

3.1.5 非极性色谱柱定性 HP-Ultra 1 石英毛细管色谱柱,对樟脑对照液测定,平均保留时间: 8.301 min, RSD: 0.3% (n = 3); 对 13 批复方丹参片中樟脑定性,平均保留时间: 8.328 min, RSD: 0.3% (n = 13)。异龙脑保留时间为 9.076 min,龙脑保留时间为 9.418 min,见图 1。

3.2 HP-Ultra 1 石英毛细管色谱柱含量测定

3.2.1 线性关系

3.2.1.1 樟脑线性关系 精密称取樟脑对照品适量,以乙醚-无水乙醇 (1:1) 为溶剂,制成对照液,进

样量分别为: 0. 016 0. 032 0. 064 0. 128 0. 256 μg 得到相应的樟脑峰面积为 3769 8112 13098 26560 47030。以进样量 (x)对樟脑峰面积 (y)进行线性回归: $y = 179\ 023x + 1\ 955$, $r = 0.998\ 0$

3. 2. 1. 2 冰片线性关系 精密称取冰片对照品适量,以乙醚-无水乙醇 (1: 1)为溶剂,制成对照液,进样量分别为: 1. 96 3. 92 7. 84 11. 76 15. 68 μg 得到相应的冰片峰面积 (异龙脑与龙脑峰面积之和)为 484770 983662 1784011, 2668 927, 3549541。以进样量 (x)对冰片峰面积 (y)进行线性回归: $y = 221\ 195x + 73\ 302$, $r = 0.999\ 8$

3. 2. 2 精密度试验

3. 2. 2. 1 樟脑色谱峰精密度试验 取同一樟脑对照液,进样 5 针,峰面积为: 20960 20497, 21517, 21052 20634 RSD 1. 9%。

3. 2. 2. 2 冰片色谱峰精密度试验 取同一冰片对照液,进样 5 针,峰面积为: 1823187, 1939915, 1838506 1910370, 1835865 RSD 2. 8%。

3. 2. 3 重复性试验 取同一样品 5 份,供试品重量 (W)分别为: 1. 342 8, 1. 347 9 1. 344 4 1. 341 8, 1. 342 5 g 分别按“供试品溶液的制备”操作,经测定,相应的樟脑峰面积 (A)为: 4 123 4 606 4 149 3 790 3 935 W/A 的 RSD 7. 0%; 相应的冰片峰面积 (A)为: 1952912 2100692 2054919 1954411, 2171042 W/A 的 RSD 4. 5%。

3. 2. 4 定量校正因子 (f)测定

3. 2. 4. 1 樟脑 f 值测定 制备的樟脑对照品溶液浓度分别为: 0. 203 6 0. 162 88 0. 130 3 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。分别进样测定 2 次,得到相应的峰面积为 30 979 31 254 25 115 25 107 18 780 19 968, f 平均值: 0. 006 587 μg RSD = 2. 7% ($n = 6$)。

3. 2. 4. 2 冰片 f 值测定 制备的冰片对照品溶液浓度分别为: 8. 48, 9. 80 12. 44 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。分别进样测定 2 次,得到相应的峰面积为 1216830, 1236264 1335547, 1464630 1880936 1838132, f 平均值: 0. 006882 μg RSD = 3. 7% ($n = 6$)。

3. 2. 5 回收率实验

3. 2. 5. 1 樟脑回收率实验 取已知含量同批样品细粉约 1 g 精密称定, 3 份, 分别加入樟脑对照品约 10 mg 精密称定, 按“供试品溶液的制备, 从加乙醚 20 mL 起, 最后移至 10 mL 量瓶中, 定容”操作, 外标法计算, 平均回收率 98. 7%, RSD 4. 7%。

3. 2. 5. 2 冰片回收率实验 取已知含量同批样品细粉约 1g 精密称定, 3 份, 分别加入冰片对照品约

10 mg 精密称定, 按“供试品溶液的制备, 从加乙醚 20 mL 起, 最后移至 2 mL 量瓶中, 定容”操作, 外标法计算, 平均回收率 92. 7%, RSD: 2. 8%。

4 样品的测定

4. 1 供试品溶液的制备见 3. 1. 2。

4. 2 按对照品外标法测定, 复方丹参片中每片含樟脑、冰片的量及樟脑占冰片的重量百分含量, 结果见表 1。

表 1 含量测定结果

生产厂	批号	樟脑含量	冰片含量	樟脑占冰片百分含量
		/mg	/mg	%
A厂	040403	0 026 6	4 831	0. 551
B厂	040601	0 080 4	8 640	0. 931
C厂	040725	0 057 8	5 515	1. 048
D厂	041104	0 021 5	3 090	0. 696
E厂	050021	0 029 9	3 025	0. 988
F厂	050101	0 012 3	3 723	0. 330
G厂	050113	0 178 4	16 208	1. 101
D厂	050203	0 013 3	2 369	0. 561
A厂	050301	0 022 0	3 190	0. 690
G厂	050328	0 030 7	3 454	0. 889
G厂	050405	0 035 5	5 560	0. 638
H厂	0504073	0 041 1	6 574	0. 625
I厂	050501	0 010 0	5 380	0. 186

4. 3 按樟脑-冰片面积百分比法计算复方丹参片中樟脑占冰片的面积百分含量, 结果见表 2。

表 2 复方丹参片中樟脑占冰片峰面积的百分比结果

生产厂	批号	樟脑峰面积	冰片峰面积	樟脑占冰片百分含量
A厂	040403	10084	1755022	0. 575
B厂	040601	30500	3138760	0. 972
C厂	040725	21920	2003356	1. 094
D厂	041104	8169	1122442	0. 728
E厂	050021	11340	1098911	1. 032
F厂	050101	4680	1352280	0. 346
G厂	050113	67707	5887672	1. 150
D厂	050203	5043	860435	0. 586
A厂	050301	8345	1158870	0. 720
G厂	050328	11656	1254727	0. 929
G厂	050405	13474	2019918	0. 677
H厂	0504073	15609	2387954	0. 654
I厂	050501	3790	1954411	0. 194

4. 4 对两种方法测定的百分含量进行统计学 F 检验: $S^2_{重量} = 0. 075\ 40$ $S^2_{面积} = 0. 082\ 03$ $F_{计} = 1. 09$ 当 $f_1 = f_2 = 12$ 95% 置信度时, $F_{表} = 2. 69$ 则 $F_{计} < F_{表}$, 无显著性差异, 可靠性达 95%。

5 讨论

5. 1 双柱法定性结果表明, 22 批复方丹参片中均

有樟脑残留量存在, 分析处方^[3]中无樟脑投料, 但有冰片, 因此, 正常情况下, 樟脑残留量的来源与冰片有关。在 GC/MS尚未遍及的情况下, GC 双柱色谱法仍不失为值得利用的定性方法。

5.2 对 13批复方丹参片中樟脑残留量测定, 一法是采用樟脑外标定量校正因子法, 按每片樟脑残留量计, 结果范围在 0.01~0.18 mg; 二法是对樟脑及冰片含量测定, 按樟脑占冰片重量百分比计, 结果范围在 0.19%~1.10%; 三法是仅对供试液色谱分析, 按樟脑色谱峰占冰片峰面积百分比计, 结果范围在 0.19%~1.15%; 统计学 F 检验表明: 二法与三法的百分比值无显著性差异。

5.3 目前应用的合成冰片, 《中国药典》称为冰片(合成龙脑), 是用樟脑、松节油等经化学方法合成的^[4]。《新编中药志》中提出合成冰片中含樟脑 2.70%~2.09%^[5]。这一理论值是实际经验的总结, 可以作为冰片中樟脑残留量的质量限度依据。樟脑“内服宜慎, 不可超量, 以防中毒”。当检测出樟脑残留量小于 2.7%时, 例如上述 13批复方丹参片中樟脑残留量, 可认为是合理存在; 当检测出樟脑残留量大于 2.7%时, 该样品中投料的冰片可能有质量问题, 应进一步调查确定; 当樟脑色谱峰面积大于冰片峰面积时, 可判误加或添加樟脑。例如, “复方丹参片中冰片掺假物——樟脑的鉴别”的报道^[1]

中, 按峰面积计: 樟脑是冰片的 7.5 倍。毫无疑问, 当中成药(处方中以冰片而无樟脑为原料)中樟脑的量大于冰片的量时, 这已不是投料冰片的质量问题, 而是误加或添加了樟脑!

5.4 复方丹参片中樟脑残留量若设定以 2.7% 为限度, 对樟脑残留量三种测定法优劣比较: 一法的缺点是测定结果(每片含量)不能直接与限度(%)比较; 二法的缺点是既要用樟脑对照品又要冰片对照品, 操作繁琐; 三法的优点是只要对供试液中樟脑及冰片色谱峰面积分析, 即能明白樟脑的残留量情况, 这一方法尤其适用于非法添加樟脑的快速检测, 更重要的是, 该法不仅适用于复方丹参片, 而且能适用于所有含有冰片投料的中成药中非法添加樟脑的快速检测。

参考文献

- [1] 平忠明, 赵宇萍. 复方丹参片中冰片掺假物——樟脑的鉴别[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(5): 339.
- [2] 韦娟, 罗检毕. 复方丹参片中冰片伪品樟脑的检出[J]. 基层中药杂志, 1999, 13(1): 6.
- [3] 国家药典委员会. 《中国药典》. 2005年版. 二部[S]. 2005 527.
- [4] 李家实. 中药鉴定学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000 568.
- [5] 肖培根. 新编中药志[M]. 第三卷. 北京: 化学工业出版社, 2002 927.

HPLC法测定阿咖酚散含量的测量不确定度评定

莫连峰, 陈莹 (广西桂林食品药品检验所, 桂林 541002)

中图分类号: 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2010)-4-262-4

Uncertainty of Measurement in Determination of Paracetamol, Caffeine and Aspirin Powder by HPLC

Mo Lian-feng, Chen Ying (Guangxi Guilin Institute for Food and Drug Control, Guilin 541002)

测量不确定度表征了可以合理地赋予被测量对象的数值的分散程度, 是与测量结果相关联的参数, 是被测量客观值在某一测量范围内的一个评定, 其大小决定测量结果的可信度。ISO/IEC 17025-2005

标准^[1]《检测和校准实验室能力的通用要求》中规定: 校准/检测实验室必须建立并实施测量不确定度的评估程序, 以评价测试结果的准确性和可靠性。当前, 在国际、国内的许多领域越来越多地采用测量

作者简介: 莫连峰, 女, 副主任药师。学科及研究方向: 药物分析。联系电话: 0773-2852843-806