

养阴清肺丸质量分析

戚宝婵, 曹悦, 王维宁, 李虹, 康强, 张满来, 侯峰

辽宁省食品药品检验所, 辽宁 沈阳 110023

摘要:目的 通过对养阴清肺丸 114 批样品进行标准检验及 7 项探索性研究检验, 对该品种的质量及标准状况作出总体分析及评价。方法 标准检验依据《中国药典》2005 年版增补本, 其中包括显微鉴别、TLC 及 HPLC 检验。探索性研究检验采用灰分测定法测定成方制剂中总灰分; 建立白芍的显微鉴别方法以监测白芍药材未经去皮、炮制不规范等质量问题; 增加了玄参的 TLC 鉴别; 运用 GC-MS、GC 法进行薄荷等挥发性药材的特征图谱测定; 建立 HPLC 法测定制剂中的芍药苷以研究不同企业所用白芍原料的差异; 采用 HPLC 法测定辅料蜂蜜中的有害成分 5-羟甲基糠醛 (5-HMF); 运用加速试验考察药包材的密闭性。结果 26.5% 的样品总灰分严重超标; 白芍的显微鉴别结果表明 20% 的生产企业使用炮制不规范的白芍饮片; 玄参的 TLC 都可以检出, 但斑点颜色深浅差别较大; 近 50% 的样品缺失薄荷药材的特征峰; 芍药苷质量分数最高值约为最低值的 4 倍, 说明不同企业所用药材原料差异较大; 由于没有炼蜜的法定限量标准, 导致各生产企业使用炼蜜的质量差别极大, 5-HMF 严重超标, 最高达到 6 mg/g, 是未加工蜂蜜国家限量标准 (0.04 mg/g) 的 150 倍; 加速试验结果表明“塑料球壳”与“铝塑板”这两种包装材料的密封性较好。结论 各生产企业养阴清肺丸的质量参差不齐, 一些企业在原料、辅料、生产工艺及包装材料方面存在着不同程度的问题。按现行质量标准检验合格率 97.4%, 依据探索性研究方法检验合格率为 45.6%, 结果表明探索性研究增加了标准的专属性、可控性及安全性, 为进一步修订药品标准、控制药品质量提供参考。

关键词: 养阴清肺丸; 质量分析; 5-羟甲基糠醛

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2012)03-0174-04

Quality analysis on Yangyin Qingfei Pills

QI Bao-chan, CAO Yue, WANG Wei-ning, LI Hong, KANG Qiang, ZHANG Man-lai, HOU Feng

Liaoning Provincial Institute for Food and Drug Control, Shenyang 110023, China

Abstract: Objective There were 114 samples of Yangyin Qingfei Pills analyzed according to the quality standard, seven additional researches on the sample were carried out, and the global quality control and standard condition of this variety were analyzed and evaluated. **Methods** The standard inspection was based on *Chinese Pharmacopoeia* (2005), supplement edition, including microscopic identification, TLC, and HPLC methods. The exploratory research inspection was carried out by using the method of ash determination for analyzing the total ash of preparations. The microscopic identification on *Paeoniae Radix Alba* was developed for monitoring its quality problems with no-peeled or processed in a non-standard way. TLC identification with *Scrophulariae Radix* was carried out. The characteristic chromatograms of volatile herbs, such as *Menthae Herba*, were determined using GC-MS and GC methods. An HPLC method was established for the quantitative determination of *Paeonone Radix Alba* in preparations to study the differences of raw materials used by different enterprises. The excessive content of a harmful composition in excipients honey, 5-hydroxyl methyl furfural (5-HMF), was determined by HPLC. Accelerated testing was applied for the impermeability examination of medicine packaging. **Results** The total ash of 26.5% in the samples exceeded the limited standard badly. Microscopic results of *Paeoniae Radix Alba* showed that 20% of the enterprises prepared the decoction pieces of *Paeoniae Radix Alba* by the non-standard processing. All the TLC of *Scrophulariae Radix* could be detected, while there were great differences in spot colourity among different samples. The samples in nearly 50% did not have the characteristic peak like *Menthae Herba*. The highest content of paeoniflorin was about four times as much as the lowest one, which suggested enterprises used materials in different qualities. Without statutory limit for refined honey, the enterprises used refined honey in various qualities. 5-HMF content exceeded seriously the limited standard up to a maximum of 6 mg/g, which was 150 times the amount of national limits (0.04 mg/g) for unrefined honey. Accelerated testing results showed that the packaging material “plastic spherical shell” and “aluminum-plastic plate” were good at sealing. **Conclusion** Experimental

收稿日期: 2012-02-21

作者简介: 戚宝婵 (1963—), 女, 山东济宁人, 现任辽宁省食品药品检验所主任药师, 学士学位, 主要从事中药检验及质量标准研究。

results show that the quality of this drug in each enterprise is uneven. For some enterprises, there have been different problems in raw materials, auxiliary materials, production process, and packing materials. Qualified sample rate is 97.4% according to the current standard of quality inspection. Qualified sample rate is 45.6% based on exploratory research testing method. The results of the test indicate that exploratory research could increase the specificity, controllability, and safety of the standard. It would provide the reference for further revising the drug standard and monitoring the drug quality.

Key words: Yangyin Qingfei Pills; quality analysis; 5-hydroxyl methyl furfural (5-HMF)

养阴清肺丸是滋阴润燥的良方，源于养阴清肺汤，是后人在不改变药味组成的基础上，经过增减处方中各个药味的比例而成。养阴清肺丸的质量标准曾经收载于《卫生部药品标准》中药成方制剂标准 1994 年版 (WS3-B-1800-94)，现行的检验标准为《中国药典》2005 年版增补本，为国家医保目录 (甲类) 及《国家基本药物目录》品种。其功能为“养阴清肺，清热利咽”。用于咽喉干燥疼痛，干咳少痰，痰中带血的治疗。

1 药品处方、生产工艺及现行质量标准

养阴清肺丸由地黄、麦冬、玄参、川贝母、白芍、牡丹皮、薄荷、甘草 8 味药材组成。将以上 8 味药材粉碎成细粉，过筛，混匀。每 100 g 粉末加炼蜜 70~90 g 制成大蜜丸，即得。现行质量控制项目见表 1。

表 1 现行质量标准与药材的控制指标

Table 1 Current standard of quality and control target of crude drugs

检验项目	标准规定	控制指标
性状	本品为黑色大蜜丸，味甜、微苦	
鉴别 (1)	显微鉴别	甘草、地黄、玄参、麦冬、薄荷
鉴别 (2)	应检出丹皮酚 (TLC)	牡丹皮
鉴别 (3)	应检出芍药苷 (TLC)	白芍
含量测定	本品每丸含牡丹皮以丹皮酚 (C ₉ H ₁₀ O ₃) 计，不得少于 5.8 mg	牡丹皮

2 标准检验结果及分析

依据现行的质量标准检验，114 批养阴清肺丸常规检验结果 111 批符合规定，合格率为 97.4%，3 批检品不符合规定，不合格率为 2.6%。其中一批检品为牡丹皮的含量测定不符合规定，两批检品微生物检验不符合规定。说明国内生产企业的原料、设备及工艺完全可以达到这个限定指标的要求，不符合规定样品的出现属于个别生产企业小概率事件。

3 探索性研究检验结果及分析

为全面评价产品质量，有效控制风险，针对养

阴清肺丸容易出现的问题，本课题组从以下 7 个方面开展了探索性研究工作：新增了成方制剂中总灰分的测定方法；建立了白芍的显微鉴别方法；增加了玄参的 TLC 鉴别；运用 GC-MS、GC 进行薄荷等挥发性药材的特征图谱测定；采用 HPLC 法测定制剂中的芍药苷；新增了辅料蜂蜜中有害成分 5-羟甲基糠醛 (5-HMF) 的 HPLC 测定；运用加速试验考察了药包材的密闭性。

3.1 制剂中总灰分的测定

养阴清肺丸由 8 种原药材加蜂蜜制成，由于药材均为原粉入药，易将泥沙等硅酸盐、碳酸盐类成分带到制剂中。所以此项检验可考察生产工艺中原料的清洗、净选工序是否严格控制。参照《中国药典》2010 年版一部附录灰分测定的方法^[1]试验，总灰分限度不得超过 4.0%。随机抽取 83 批养阴清肺丸样品，依据标准进行总灰分检验，其中 22 批不符合规定，占 26.5%，说明目前养阴清肺丸中泥沙等杂质的掺入量较大。

3.2 白芍的显微鉴别

根据文献报道^[2]，白芍经去皮、水煮加工后，苷类成分降低，而其中的有害成分苯甲酸则明显降低，从而说明了其传统加工炮制程序的合理性。炮制后的白芍在显微特征中具有糊化的淀粉粒，未炮制的赤芍则没有，这一特点可以用于白芍加工方法的鉴定。114 批样品中含有未糊化淀粉粒的批次为 23 批，占 20%。这些生产企业没有遵循 GMP 的要求，使用了未炮制或炮制不完全的芍药投料，使生产出的产品存在质量风险。

3.3 玄参的 TLC 鉴别

114 批样品玄参药材的合格率为 100%，但不同生产企业玄参的斑点颜色深浅差别较大。

3.4 薄荷等挥发性药材的特征图谱测定

挥发性成分的全谱分析可以同时控制处方中薄荷、牡丹皮、麦冬与地黄的质量，达到“一测多评”的目的。

3.4.1 检验方法 采用 GC、GC-MS 方法得到养阴清肺丸挥发性成分的特征图谱 (图 1)。经确认薄荷

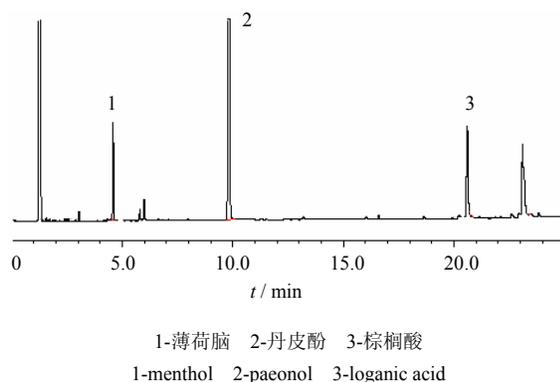


图1 挥发性成分特征图谱

Fig. 1 Characteristic chromatogram of volatile compounds

脑、丹皮酚和棕榈酸的归属分别为薄荷、牡丹皮、麦冬与地黄。

使用 5%二苯基-95%二甲基聚硅氧烷为固定相的毛细管柱 (30 m×0.32 mm, 0.25 μm), 柱温为程序升温, 初始温度 80 °C, 以 10 °C/min 升温至 110 °C, 保持 1 min; 再以 5 °C/min 升温至 190 °C; 最后以 10 °C/min 升温至 270 °C, 20:1 分流进样, 载气为氮气, 体积流量为 1.0 mL/min。理论板数按丹皮酚峰计应不低于 100 000。

取薄荷脑、丹皮酚、棕榈酸对照品适量, 精密称定, 分别加正己烷制成 1 mg/mL 的参照物溶液。取养阴清肺丸 2 丸, 精密称定、剪碎, 加水 200 mL, 加正己烷 2 mL, 缓缓加热至沸, 并保持微沸 2 h, 放冷, 将正己烷液转移至 2 mL 量瓶中, 加正己烷稀释至刻度, 摇匀, 加入适量的无水硫酸钠脱水, 滤过, 即得供试品溶液。

分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 1 μL, 注入气相色谱仪测定, 记录色谱图。供试品特征图谱中应呈现 4 个特征峰, 其中 3 个峰应分别与相应的参照物峰保留时间相同。

3.4.2 检验结果 完成了 112 批养阴清肺丸的特征图谱检验工作, 其中 55 批不符合规定, 占 49.1%, 说明目前养阴清肺丸中挥发性成分缺失的现象相当严重。

3.4.3 原因分析 通过实验发现特征图谱中 4 个挥发性成分缺失最多的是薄荷药材中的薄荷脑, 其他成分基本没有缺失。薄荷中的挥发性成分主要集中于叶, 因此叶的多少将直接影响挥发油的量。对薄荷药材含叶量的多少, 《中国药典》2010 年版一部中有明确的规定: “叶, 不得少于 30%”。如果药材中茎或其他部位过多, 就极有可能影响薄荷挥发油

的量, 从而造成成品中薄荷脑色谱峰的缺失。薄荷药材的新鲜程度也同样会影响薄荷药材中挥发性成分的量。因此即使选择叶含量符合规定的药材, 如果薄荷药材陈旧, 同样会缺少薄荷脑成分。此外炼蜜的温度和灭菌过程也会对挥发性成分产生不同程度的影响。

3.5 芍药苷的 HPLC 测定

3.5.1 检验结果 从 78 批不同企业制剂中芍药苷测定结果分析, 同一企业不同批次芍药苷的量呈总体一致的趋势, 差异较小; 不同企业最高量约为最低量的 4 倍, 差异较大。说明不同企业所用白芍药材原料差异较大。

3.5.2 原因分析 根据文献报道^[2], 白芍经去皮、水煮加工后, 苷类成分降低, 而其中的有害成分苯甲酸则明显降低。所以白芍中芍药苷的量较高可能有两方面原因: 一方面药材本身含量高 (由不同品种、不同产地及不同采收期引起); 另一方面, 如果药材未按规定进行去皮、水煮加工炮制, 也会使芍药苷偏高。而在显微鉴别中已得到验证, 用炮制不规范的芍药投料, 制剂中芍药苷偏高。

3.6 5-HMF 含量测定

养阴清肺丸为口服大蜜丸, 合坨时使用的赋形剂 (辅料) 蜂蜜总量达到处方量的 41%~47%。蜂蜜在炼制的过程中容易产生副产物 5-HMF, 文献曾报道 5-HMF 对人体横纹肌及内脏有损害, 具有神经毒性, 能与蛋白质结合产生积蓄中毒^[3]。因此有必要对其在制剂中的含量进行测定。

本实验采用 HPLC 法对 78 批养阴清肺丸中的 5-HMF 进行了测定, 并对数据进行归类分析, 不同生产企业采用的炼蜜的质量存在很大差别。按照生蜜限量标准符合规定的为 6 批, 占 7.7%; 5-HMF 小于 1.0 mg/g 的为 49 批, 占 62.8%; 1.0~2.0 mg/g 的有 7 批, 占 9.0%; 2.0 mg/g 以上的有 21 批, 约占 37.2%。最低为 0.02 mg/g, 最高为 6.3 mg/g。

3.7 包装材料考察

所抽取样品中共有 3 种包装材料: 塑料球壳、铝塑板及塑料热合板。选择存储、运输过程中可能出现的温度 20、40 °C 和加速试验温度 60 °C 的条件进行试验, 实验时间分别为 1、2、3 d。测定指标为牡丹皮中的挥发性成分丹皮酚。20、40 °C 时, 3 种包装材料的密闭性都很好; 60 °C 时, “塑料球壳”与“铝塑板”的密封性仍然很好, 但“塑料热合板”包装的样品中丹皮酚的量明显减少, 减少约 14%, 说明

“塑料热合板”的包装密封性没有另外两种材料好。

4 总体评价

4.1 对该品种现行检验标准的评价

现行检验标准对方剂中的个别药味没有鉴别控制,有些药味即使有鉴别,也不能有效地控制药材质量。如薄荷只有显微特征鉴别而无挥发性成分的测定,白芍炮制不规范或生白芍薄层色谱鉴别也能检出芍药苷。

含量测定指标不专属。含量测定指标为丹皮酚,而处方中牡丹皮与白芍均含有丹皮酚。另外测定操作方法易产生误差。有些样品回流提取1 h后仍然不能完全分散,影响测定结果。所以,定量测定中样品前处理方法有待进一步完善。

没有对辅料蜂蜜进行研究和控制,尤其有害成分5-羟甲基糠醛存在安全隐患。

4.2 对该产品质量状况的评价

本次养阴清肺丸评价抽验共收到全国23个省、

直辖市药品检验所、食品药品监督管理局抽取的23家生产企业114批样品。样品在零售经营、批发经营、医院购进、生产单位抽样比例约为8:29:7:14,抽样覆盖面较广,代表性较强,样品情况基本反映了养阴清肺丸的总体水平。按现行质量标准检验合格率为97.4%,依据探索性研究试验方法检验合格率为45.6%。说明目前市场上的产品基本上能满足现行质量标准的要求,但根据探索性研究检验结果,无论在药材原料、生产工艺及辅料蜂蜜等方面都存在着不同程度的问题和风险,从而影响药品的有效性、质量可控性和安全性。

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2010.
- [2] 肖培根.新编中药志[M]第3卷.北京:化学工业出版社,2002.
- [3] 饶品昌,黄道明.薄层扫描法测定熟地黄中5-羟甲基糠醛的含量[J].中成药,1998,20(8):20-22.

版权合作声明

中国药学会于2009年与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社签订数字出版独家合作协议,在协议期间,中国药学会主办的19种科技期刊(包括天津中草药杂志社出版的3本期刊《中草药》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志)的网络版由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社(其出版和信息服务网站为“中国知网”)独家出版发行,读者可登陆“中国知网”(www.cnki.net)查阅浏览全文。

天津中草药杂志社

网址: www.中草药杂志社.com

www.tiprpress.com