

5 种假药片的鉴定及有关药品质量标准的修订建议

饶伟文 钟雪芳 冀赣菁 吕志清(梧州 543002 广西梧州市药品检验所)

摘要 目的:对盐酸小檗碱片、安乃近片、醋酸地塞米松片、醋酸泼尼松片和肌苷片的 5 种假药进行鉴定,并对有关质量标准提出修订建议。方法:采用 HPLC 法并与中国药典收载的有关方法比较。结果:用 HPLC 法检出 60 余批造假产品。结论:HPLC 法专属性更强,结果更可靠。现行有关药品标准应予修订。

关键词 盐酸小檗碱片;安乃近片;醋酸地塞米松片;醋酸泼尼松片;肌苷片;假药鉴定;质量标准

Identification of five false drugs and the suggestion for the revision of their quality standards

Rao Weiw en(Rao W W), Zhong Xuefang(Zhong XF), Ji Ganjing(Ji G J), Lu Zhiqing(Wuzhou Institute of the Control of Drug, Guangxi 543002)

ABSTRACT OBJECTIVE: To identify five forged products of Berberine Hydrochloride Tablets, Metam izole Sodium Tablets, Dexamethasone Acetate Tablets, Prednison Acetate Tablets and Inosin Tablets and suggest revising their quality standards.

METHOD: The identifications were carried out by HPLC methods and the results were compared with those by Chinese Pharmacopoeia's methods. **RESULTS:** 60 batches of forged products had been checked. **CONCLUSION:** The specificity of the HPLC methods are better and more reliable. Current quality standards of related drugs should be revised.

KEY WORDS berberine hydrochloride tablets, metam izole sodium tablets, dexamethasone acetate tablets, prednison tablets, inosin tablets, false drugs, identification quality standards.

近年来,由于药品市场较混乱,不法分子利用某些药品标准检验方法专属性差的缺陷,通过技术造假的现象时有发生。1999年度,我们在药品监督检验中,透过各种蛛丝马迹,深入分析,先后检出了盐酸小檗碱片、安乃近片、醋酸地塞米松片、醋酸泼尼松片和肌苷片5种故意造假产品,涉及20多个厂家60多批次。现通过对5种假药的分析鉴定过程,探讨《中国药典》1995年版(并对照2000年版的内容)及部颁《药品标准》的不足,并提出修订建议。

1 假盐酸小檗碱片(盐酸黄连素片)的分析鉴定^[1]

我们先后按《中国药典》1995年版检验了标示广东省某药厂生产的6批盐酸小檗碱片,结果:鉴别均符合规定,含量达标示量的103-110%。在做溶出度测定时,发现所测样品均在规定时间内溶解通过转篮,从其崩解→溶散→溶解的过程看,样品的崩解、溶出是较完全的,但计算溶出度结果只有40%左右。进一步分析得知,本品含量测定是采用间接碘量法,专属性不强,容易给造假者有可乘之机。而溶出度测定系采用分光光度法,其测定结果可能更接近真实含量。因此,我们采用UV法和HPLC法复核含量,结果表明:6批样品的含量仅占标示量的35~39%,TLC试验发现明显的非生物碱类的还原性物质斑点。实践证明,碘量法专属性不强,无法表1 安乃近片不同方法测定结果对比(标示量%)

| 编号 | 标示厂家 | 批号 | 药典法 | HPLC法 | 备注 |
|----|------------|----------|-------|-------|---------|
| 0 | 湖北某药厂 | 980803 | 97.2 | 98.6 | 合格品 |
| 1 | 标示解放军某药厂 | 9805704 | 98.7 | 55.6 | 检出硫代硫酸钠 |
| 2 | 标示解放军某药厂 | 98043004 | 104.5 | 54.6 | 检出硫代硫酸钠 |
| 3 | 标示解放军某药厂 | 9805304 | 103.8 | 46.1 | 检出硫代硫酸钠 |
| 4 | 标示解放军某药厂 | 98041404 | 101.4 | 50.0 | 检出硫代硫酸钠 |
| 5 | 标示解放军某药厂 | 9804050 | 96.4 | 48.6 | 检出硫代硫酸钠 |
| 6 | 标示内蒙古某药厂 | 990508 | 101.5 | 35.7 | 检出硫化物 |
| 7 | 标示内蒙古某药业公司 | 991113 | 96.3 | 32.5 | 检出硫化物 |

1~7号样品经进一步化学分析鉴定,其中含有硫代硫酸钠或其他硫化物,证实系有意造假产品。

可见《中国药典》1995年版收载安乃近片的含量测定方法有修订的必要。但由于安乃近片在水溶液或稀乙醇溶液中均不稳定,用HPLC法测定时,结果精密度差,如何进一步完善还有待探讨。

3 假醋酸地塞米松片的分析鉴定

按《中国药典》1995年版检验47批醋酸地塞米松片,结果20批鉴别,含量均符合规定,25批鉴别呈负反应,但含量测定(UV法)结果仍符合规定。经参照醋酸地塞米松原料药含量测定的HPLC法条件^[2],以对照品的色谱峰保留时间作鉴别指标,峰面积外标法计算含量,结果证明上述产品系用醋酸泼尼松加入其他化合物或单纯用醋酸泼尼松冒充造假,部分样品的检验结果见表2。

从表2可见,0号样品按药典法与HPLC法作鉴别,含量测定结果均一致,是合格品。1~3,12,13号样品用HPLC测定含量仅占标示量的14~48%,同时检出其他色谱峰,系掺假品;4~6号样品按药典法鉴别,氟化物呈正反应,但

检出有意造假产品。分光光度法专属性稍强,但对掺有巴马汀、药根碱等同类生物碱时,此法亦不易区分,建议采用HPLC法^[1]。

2 假安乃近片的分析鉴定

按《中国药典》1995年版检验7批安乃近片,鉴别(1)有异常现象:显色反应速度慢,颜色淡,需加大取样量及试剂用量才呈正反应,而含量测定结果符合规定。本品口尝有明显的咸、凉感(正品味微苦),置空气中放过夜,易吸潮,质量可疑。由于本品的含量测定方法采用碘量法,测定结果不一定可靠。因此,我们采用HPLC复核含量。

供试液制备:取样品研细,精密称取适量(约相当于安乃近片25mg),置50ml量瓶中,加60%乙醇约35ml,振荡使溶解,加乙醇稀至刻度,摇匀,用干燥滤纸滤过,精密量取续滤液1ml,置50ml量瓶中,用60%乙醇稀释至刻度得供试液。

对照品溶液制备:精密称取安乃近对照品适量,加60%乙醇溶解,配成浓度为10μg/ml的溶液。

分别取对照品溶液、供试品溶液10μl,进样作HPLC分析(ODS柱,流动相:60%乙醇,流速1ml/min,检测波长:254nm),记录色谱图,以峰面积外标法计算含量,结果见表1。

HPLC图中并无醋酸地塞米松的色谱峰,而有醋酸泼尼松的色谱峰(6号样除外)及其他未知物色谱峰;7~11号样品,按药典法鉴别氟化物呈负反应,HPLC法仅检出醋酸泼尼松的色谱峰。

可见,《中国药典》1995年版收载有机氟化物的显色反应作为醋酸地塞米松的鉴别方法,分光光度法作为含量测定方法,专属性差,应尽快修订。建议采用醋酸地塞米松原料药含量测定项下HPLC法作鉴别及定量方法。此外,我们试验发现,用硫酸显色法^[4]区别醋酸地塞米松和醋酸泼尼松,重现性较好。

4 假醋酸泼尼松片的分析鉴定

《中国药典》1995年版收载醋酸泼尼松片的鉴别方法为试管反应和TLC法,含量测定为UV法。我们按此检验了11批样品,其中有9批符合规定,经参照本品原料药含量测定项下的HPLC,以对照品的色谱峰保留时间作鉴别指标,峰面积外标法计算含量,结果发现仅有3批是合格产品,其余8批系通过掺入其他有类似紫外吸收化学成分制成的造假品。见表3。

从表 3 可见, 1~ 3 号样品用药典法与 HPLC 法测得的含量相近, 均在合格范围, 且 HPLC 图未见有明显杂质峰, 为正品。

4~ 9 号样品虽然按药典法鉴别、含测均符合规定, 但见表 2 部分醋酸地塞米松片的鉴别与含量测定结果对比

HPLC 法测得含量仅为标示量的 27~ 55%, 且大部分样品可检出明显的未知物色谱峰。8 号样品用化学鉴别法可检出 VitB₁ 成分。10, 11 号样品则按上述两种方法检验均不符合规定。

| 编号 | 标示厂家 | 批号 | 鉴 别 | | 含量(标量%) | | 备 注 |
|----|----------|---------|-----|--------|---------|--------|-----|
| | | | 药典法 | HPLC 法 | 药典法 | HPLC 法 | |
| 0 | 天津某药业公司 | 981106 | + | D | 104.8 | 104.8 | 合格品 |
| 1 | 郑州某制药公司 | 971001 | + | D, * | 96.2 | 27.9 | 掺假品 |
| 2 | 郑州某制药公司 | 980901 | + | D, * | 94.3 | 48.3 | 掺假品 |
| 3 | 河南新乡市某药厂 | 990306 | + | D, * | 96.7 | 14.2 | 掺假品 |
| 4 | 广东省某药厂 | 940821 | + | P, * | 99.1 | 0 | 假药 |
| 5 | 广东省某药厂 | 980822 | + | P, * | 98.9 | 0 | 假药 |
| 6 | 广东省某药厂 | 981013 | + | * | 98.6 | 0 | 假药 |
| 7 | 重庆市某药厂 | 980910 | - | P | 96.4 | 0 | 假药 |
| 8 | 重庆市某药厂 | 990112 | - | P | 97.8 | 0 | 假药 |
| 9 | 四川省某药厂 | 980120 | - | P | 92.5 | 0 | 假药 |
| 10 | 河南省新乡某药厂 | 990608 | - | P | 95.4 | 0 | 假药 |
| 11 | 陕西汉中某药厂 | 980106 | - | P | 98.0 | 0 | 假药 |
| 12 | 河南省某药厂 | 9908242 | + | D, * | 95.2 | 45.3 | 掺假品 |
| 13 | 河南省某药厂 | 9909102 | + | D, * | 91.5 | 44.7 | 掺假品 |

注: D、P 和* 分别表示检出醋酸地塞米松、醋酸泼尼松和未知物的色谱峰

表 3 醋酸泼尼松片检验结果

| 编号 | 标示厂家 | 批号 | 鉴别(药典法) | | | 含量/% | | 备 注 |
|----|--------------|----------|---------|---|---|---------------|-------|------------------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | UV 法 (药典法) | HPLC | |
| 1 | 佛山市××药厂 | 99063030 | + | + | + | 99.4 | 102.2 | 为合格品, 呈单一色谱峰 |
| 2 | 佛山市××药厂 | 99112316 | + | + | + | 97.2 | 96.1 | 为合格品, 呈单一色谱峰 |
| 3 | 成都××制药公司 | 981108 | + | + | + | 96.2 | 96.6 | 为合格品, 呈单一色谱峰 |
| 4 | 河南××药厂 | 9905112 | + | + | + | 93.1 | 54.0 | 为造假品, 有明显杂质色谱峰 |
| 5 | 河南××药厂 | 9909073 | + | + | + | 92.2 | 54.2 | 为造假品, 有明显杂质色谱峰 |
| 6 | 河南××药厂 | 0001022 | + | + | + | 94.8 | 55.8 | 为造假品, 有明显杂质色谱峰 |
| 7 | 河南××药厂 | 9908152 | + | + | + | 90.5 | 55.1 | 为造假品, 有明显杂质色谱峰 |
| 8 | 河南新乡××药业有限公司 | 990622 | + | + | + | 106.0 | 33.0 | 为造假品, 另检出含 VitB ₁ |
| 9 | 河南省新乡××药厂 | 9910224 | + | + | + | 92.7 | 27.1 | 为造假品, 有明显杂质色谱峰 |
| 10 | 河南省××药厂 | 990318 | - | - | - | 87.6 | 0 | 无醋酸泼尼松色谱峰 |
| 11 | 河南省××药厂 | 990508 | + | + | + | 15.6 | 9.7 | 为造假品 |

5 假肌苷片的鉴定

按部颁标准^[5] 检 5 批肌苷片(广东某药厂) 鉴别(1)、(2) 显色反应呈正反应; 鉴别(3): 最大吸收波长应为 248± 1nm, 符合规定; 最小吸收波长应为 222± 1nm。测定结果为 219~ 220nm, 相差 1~ 2nm, 含量测定(分光光度法) 及其他项目均符合规定。由于 UV 光谱仅相差 1~ 2nm, 有时认为是仪器误差, 有时认为是溶剂误差, 也有时认为是片剂辅料的影响^[6], 通常不予注意。我们用 PC 分析发现, 本检品有明显的杂质斑点; 用 HPLC 法测含量, 结果仅为标示量的 50%。同时发现有未知物色谱峰, 证实为掺假品。

建议对部颁标准进行修订, 用 HPLC 法测定含量。

6 讨 论

近年来, 制售假劣药品的违法行为仍相当猖獗, 造假手段日益狡猾。因此, 药品标准应作相应的修订提高, 并加大查

处打击力度, 才能更好地保障人民用药安全有效。

我们建议, 鉴别和含量测定方法应尽可能选择专属性强、对于较复杂结构的有机化合物, 一般不用容量分析法; 对于有同系物者, 用紫外光谱常不易区分, 尽可能采用色谱法。

药品标准中鉴别、检查、含量测定是评价药品真伪优劣的三大内容, 三者是相辅相成的, 忽视任何一项, 都可能得出错误的结论。如我们在盐酸小檗碱片的检验中, 就是从溶出度测定的结果异常中发现问题的。在醋酸地塞米松片、醋酸泼尼松片和肌苷片的检验中, 则是由于某些批次产品的 λ_{max} 或 λ_{min} 偏差 1~ 2nm 而引起我们的怀疑, 后经 HPLC 法证实是造假产品的。因此, 在药品检验工作中, 应尽可能按标准全检后再下结论。此外, 对同品种不同产家产品进行质量考察, 并注意观察检验过程中的种种异常现象, 结合检验方法原理

进行分析探讨,技术性造假的问题就容易被发现。

参考文献

- 1 饶伟文,钟雪芳,等.盐酸小檗碱片的分光光度法与 HPLC 测定.北京中医药大学学报,1999,22(4): 27~ 28.
- 2 中国药典,1995 年版二部: 1076.

3 中国药典,1990 年版二部注释: 424.

4 中国药典,1995 年版二部: 1081.

5 卫生部药品标准,生化药品分册,1989,第一册: 8.

6 陶宙镛,等.肌苷制剂的质量.广西药事通讯,1998,(5~ 6): 78.

收稿日期: 2000- 03- 22