

国家中药饮片抽验品种冰片质量情况分析与研究

徐鸿¹, 邓继华², 于睿¹, 周洋¹, 于新兰¹, 孙磊³ (1. 新疆维吾尔自治区药品检验研究院, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆维吾尔自治区药品不良反应(医疗器械不良事件)监测中心, 乌鲁木齐 830054; 3. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 通过国家中药饮片抽验专项工作, 了解冰片在饮片市场整体质量现状及存在的问题, 进一步完善冰片的质量标准, 为冰片饮片的质量控制和市场监管提出可行性建议。方法: 对42个厂家生产的116批冰片按法定标准检验, 通过关键项目检验和不合格项质量问题的发现, 建立解决问题的技术方案。结果: 在116批冰片样品中, 有30批次不合格, 不合格率高达25.9%; 其中, 性状不合格率为12.9%, 熔点、不挥发物不合格率均为10.3%, 樟脑限量检测不合格率为24.1%, 龙脑含量测定不合格率为11.2%。结论: 抽验冰片样品的不合格率较高反映出未严格按照工艺生产合成冰片, 严重损害了用药群众的切身利益, 需要加强对使用单位及生产单位的监管。

关键词: 国家中药饮片抽验; 冰片; 质量情况; 分析与研究

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)09-1026-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.09.008

On the Quality of Borneolum Syntheticum of National Chinese Herbal Pieces

Xu Hong¹, Deng Jihua², Yu Rui¹, Zhou Yang¹, Yu Xinlan¹, Sun Lei³ (1. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Drug Control, Urumqi 830054, China; 2. Xinjiang Adverse Drug Reactions (Medical Device Adverse Events) Surveillance Centre, Urumqi 830054, China; 3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To understand the present situation and existing problems of the overall quality of borneol in the Chinese herbal pieces market, further improve the quality standard of borneol, and put forward feasible suggestions for the quality control and market supervision of the borneol pieces, through the special work of sampling and testing of Chinese herbal pieces. **Method:** A total of 116 batches of borneol produced by 42 factories were inspected according to the legal standards, and the technical solutions were established through the inspection of key items and the discovery of the quality problems of unqualified items. **Result:** Among the 116 batches of borneol, 30 batches were unqualified, so the unqualified rate was as high as 25.9%, and the unqualified rate of properties was 12.9%, so the unqualified rate of melting point and non-volatile was 10.3%, and the unqualified rate of camphor limit was 24.1%, the unqualified rate of borneol content was 11.2%. **Conclusion:** The high unqualified rate of sampling for Borneolum Syntheticum reflects that the synthetic Borneolum Syntheticum is not produced in strict accordance with the process, which seriously damages the vital interests of the people who use the medicine. It is necessary to strengthen the supervision of the users and the production units.

Keywords: sampling test of Chinese herbal pieces; borneol; quality situation; analysis and research

冰片始载于《名医别录》，为龙脑香科植物龙脑香树脂的加工品，习称“龙脑片”“梅片”，或菊科植物大风艾叶的加工品，习称“艾片”。现代多是樟脑或松节油等为原料经过化学反应合成制得的加工品，称为合成冰片。根据《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）^[1-2]规定，冰片有3种来源，包括天然冰片、冰片和艾片。由于天然冰片的药用资源少，且依赖进口，所以除了某些急症用药外，大多数中成药均采用合成冰片作为原料。冰片为临床常用中药，其味辛、苦，性微寒，归心、脾、肺经，有开窍醒神、清热止痛、明目去翳等功效，临床常用治闭证神昏、胸痹心痛、目赤肿痛、咽痛口疮及疮痍等证^[3-4]。

目前较普遍使用的是合成冰片，为消旋龙脑^[5]，与樟脑的功效有所不同，前者具有开窍醒神、清热止痛的功效，后者侧重于通窍、除湿、利气、杀虫、防腐。若冰片中掺有樟脑或白矾，内服刺激性大，可引起喉头烧、呕吐、腹泻、虚

脱，甚至死亡，具有一定的危害性，严重影响药物的正常治疗作用^[6-10]。

为全面了解冰片的整体质量状况，保障人民用药安全有效，按《中国药典》2020年版一部冰片（合成龙脑）项下规定，在全国范围内抽取116批冰片样品开展检验工作，并前往河北省、安徽省冰片生产企业及药材市场进行调研并开展拓展性研究。通过分析标准检验和探索性研究结果，对该品种的整体质量进行分析，为加强该品种的监管、提高其质量标准提供参考依据。

1 抽检概况

在此次冰片专项抽检中，共抽取冰片样品116批次，全部为合成冰片。抽样地域覆盖全国23个省、自治区、直辖市，涉及42家生产企业。抽检样品主要有5种来源，包括饮片生产单位、零售单位、批发单位、医疗机构及其他制药企业。抽样具体情况见图1。

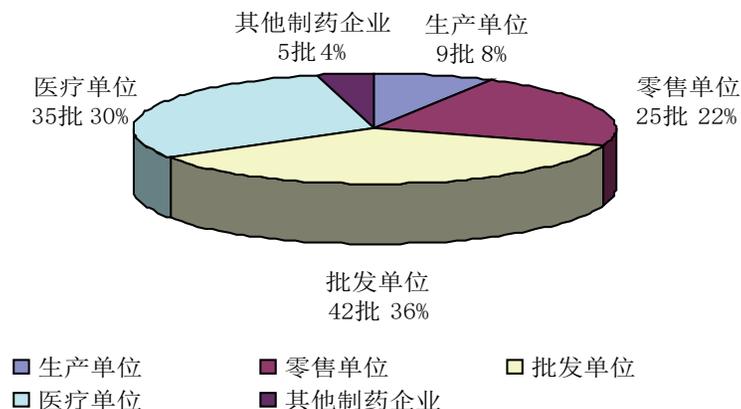


图1 样品抽样来源

2 存在的质量问题

本次抽检不合格项目主要为性状、樟脑限量检测与龙脑含量测定，部分批次存在掺伪及产品质量差，以及冰片的质量标准不够完善等问题。116批冰片样品按标准检验性状、熔点、不挥发物、樟脑、龙脑含量测定等项目。结果显示，合格样品86批次；不合格样品30批次，不合格率为25.9%。在不合格样品中，性状不合格15批，不合格率为

12.9%；熔点、不挥发物不合格均为12批，不合格率均为10.3%；樟脑限量检测不合格28批次，不合格率为24.1%；龙脑含量测定不合格13批，不合格率为11.2%。样品来源为饮片生产单位的合格率较高，全部合格；批发单位不合格率为4.3%；零售单位不合格率为6.9%；医疗机构不合格率为13.8%；其他制药企业不合格率为0.9%。具体检验项目标准规定见表1。

表1 冰片质量标准具体检验项目标准规定

| 项目 | 标准规定 |
|------|---|
| 性状 | 本品为无色透明或白色半透明的片状松脆结晶；气清香，味辛、凉；具挥发性，点燃发生浓烟，并有带光的火焰。本品在乙醇、三氯甲烷或乙醚中易溶，在水中几乎不溶。 |
| 熔点 | 应在205~210℃。 |
| 不挥发物 | 取本品10g，置称定重量的蒸发皿中，置水浴上加热挥发后，在105℃干燥至恒重，遗留残渣不得过3.5mg（0.035%）。 |
| 樟脑 | 本品含樟脑（C ₁₀ H ₁₆ O）不得过0.50%。 |
| 含量测定 | 本品含龙脑（C ₁₀ H ₁₈ O）不得少于55.0%。 |

2.1 性状

在此次专项抽检中发现，大部分冰片样品均为无色透明或白色半透明的片状结晶，有些样品集结成块。性状合格的冰片气味并不清香，具有冰片特有的气味，且每个生产厂家的冰片都有其不同的特殊气味。在116批样品中只有1批无法点燃，且在乙醇、三氯甲烷或乙醚中不溶。

为了探究冰片性状中存在的问题，本课题组对冰片的生产企业进行调研，发现冰片性状中的颜色、气味及结晶的松脆程度均与冰片的生产工艺有关，而这几个性状特征也成为鉴别冰片性状真伪及优劣的关键点。通过调研发现，正品或是质量较好的冰片样品用手捻后成白色粉末，而伪品或是质量较差的冰片样品，手捻后则成结晶性颗粒。此特征通过其他检验项目的检验结果也得到佐证，认为通过该方法能快速有效地判断冰片的真伪，而冰片标准性状项下描述可点燃，在乙醇、三氯甲烷或乙醚中不溶，这2个性状特征不具有专属性，建议对冰片标准的性状特征描述进一步完善。

2.2 熔点

依法测定熔点可以鉴别或检查药品的纯杂程度，因此冰片熔点的数值也反映着冰片的组成和含量。熔点系指一种物质按照规定的方法测定由固相熔化成液相时的温度，是物质一项物理常数。在试验过程中，供试品在毛细管内开始局部液化并出现明显液滴时的温度作为初熔温度，全部液化时的温度作为全熔温度。按照《中国药品检验标准操作规范》^[1]规定，应记录冰片的初熔温度及终熔温度。但是在检验过程中发现，虽然冰片的标准规定项下

并未标注“熔融时同时分解”，在实际检验过程中，冰片样品在熔融时固相消失不明显，且全部气化，无法清楚地分辨初熔和终熔。

《中国药品检验标准操作规范》^[1]规定，当遇到“熔融时同时分解”的品种，无法分辨初熔和全熔时，可记录其产生突变（如颜色突然变深、供试品突然迅速膨胀上升）时的温度作为熔点，此时可只有1个温度数据。因此，此次专项抽检的冰片熔点只记录了1个温度。116批样品中有12批不合格，不合格率为10%，多数熔点不合格的样品，其不挥发物、樟脑限量及龙脑含量均不合格，而龙脑含量不合格的样品多数熔点测定也不合格。此外，有1批可见初熔时明显液滴，但此样品不到100℃均全部熔化，结合其他项数据怀疑此样品为冰片伪品。建议在冰片标准熔点项下标注“熔融时同时分解”更为合适。

2.3 不挥发物

冰片中掺明矾，肉眼难辨真伪，因冰片具有挥发性，故对其进行不挥发物的测定尤为重要。通过对116批样品的测定，发现有个别批次的冰片不挥发物量很高，有的达到58.53%，超过限度1672倍，且该样品的熔点和龙脑含量也均不合格。116批样品中，有12批不合格，不合格率为10%，结果表明，冰片不挥发物的检查结果与冰片样品的质量有着明显的关联。

2.4 樟脑

在116批样品中，有28批不合格，不合格率为24.1%，樟脑限量不合格率较高。分析其不合格的原因：①有人为掺入樟脑的可能；②可能由于合成

冰片的质量不稳定,主要成分可随贮藏时间的延长而发生变化。不合格样品中结果最高为81.38%,高于11.0%的有8批,且这8批样品的性状、熔点、

不挥发物、龙脑含量均不符合规定,樟脑含量高的样品,其龙脑含量均不合格。具体分布见表2。

表2 冰片样品中樟脑限量结果分布

| 序号 | 樟脑限量测定结果 | 批次 |
|----|--------------|---------|
| 1 | 小于 0.50% | 88 (合格) |
| 2 | 0.50%~1.05% | 12 |
| 3 | 1.05%~5.00% | 7 |
| 4 | 5.00%~11.00% | 1 |
| 5 | 11.00%~82.0% | 8 |

2.5 含量测定

在116批样品中,有13批不合格,不合格率为11.2%。不同冰片样品的龙脑含量差异较大,龙脑含量大于55.0%的有103批(合格);含量在30%~54%的有8批(不合格);含量低于2%的有5批(不合格),最低者为0.02%。分析其不合格的原因:①样品是伪品;②由于龙脑和樟脑之间的相

互转化,造成二者含量之间相互影响。

3 针对质量问题的解决方案

针对在检验过程中发现的冰片质量标准不完善、冰片样品不稳定易转化为樟脑的质量问题,以及在调研过程中发现的在冰片生产、储存、运输过程中的问题,开展冰片的探索性研究工作,并针对问题提出解决方案。具体质量问题及解决方案见表3。

表3 冰片具体质量问题及解决方案

| 研究目的 | 研究项目 | 研究方法 | 结论 |
|-------------------|----------------------|-------------------------------------|---|
| 冰片中掺有白矾的可能 | 建立冰片中白矾掺伪鉴别方法 | 【铝盐】【硫酸根】【钾盐】的化学鉴别 | 40批样品中有7批呈阳性反应,且阳性反应的样品均为常规检验不合格样品。 |
| 冰片中有掺入樟脑的可能 | 建立快速鉴别的方法 | 近红外分光光度法、紫外分光光度法 | 筛查15批样品,发现用近红外能快速区分冰片中樟脑的掺伪;筛查24批样品,发现通过控制冰片在280~290 nm处的吸光度值,可以控制冰片中樟脑的含量。 |
| 冰片中异龙脑对人体有危害性 | 测定冰片中异龙脑的限量 | 气相色谱法 | 116批样品有38批不合格,不合格率为32.8%。拟定质量标准限度为40.0%。 |
| 冰片不稳定,有转化为樟脑的可能 | 进行冰片成分稳定性试验 | 在温度40℃±2℃、相对湿度75%±5%条件贮存60天,气相色谱法测定 | 16批样品无论是在密闭储存还是暴露于空气中的冰片,都呈现不稳定的转化为樟脑的趋势。 |
| 合成冰片、天然冰片及樟脑均有旋光性 | 为快速筛查出合成冰片优劣,测定其旋光度。 | 旋光度测定法 | 筛查23批常检不合格样品、天然冰片、冰片对照品、樟脑对照品,发现测定冰片的旋光度可快速筛查出冰片的优劣。 |

3.1 建立白矾掺伪的化学鉴别方法

白矾为矿物明矾石经加工提炼而成的结晶，主要化学成分为十二水合硫酸铝钾，分子式为 $KAL(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ 。白矾性味酸涩、寒，有微毒，具有收敛作用，内服刺激性大，可引起口腔、喉头烧，呕吐、腹泻、虚脱，甚至死亡。冰片中掺有白矾，具有一定的危害性，严重影响药物的正常治疗作用，拟建立冰片中白矾掺伪的化学鉴别方法。

3.1.1 铝盐

取冰片样品的水溶液按照《中国药典》2020年版四部^[12] 0301一般鉴别实验 铝盐项下操作，2个反应若为阳性反应，则表明含有铝离子。

3.1.2 硫酸根

取冰片样品的水溶液按照《中国药典》2020年版四部^[12] 0301一般鉴别实验 硫酸盐项下操作，3个反应若均为阳性反应，则表明含有硫酸根。

3.1.3 钾盐

取本品加热炽灼除去可能杂有的铵盐，放冷后，加水溶解，再加0.1%四苯硼钠溶液与醋酸，即生成白色沉淀。该反应若为阳性反应，则表明含有钾盐。

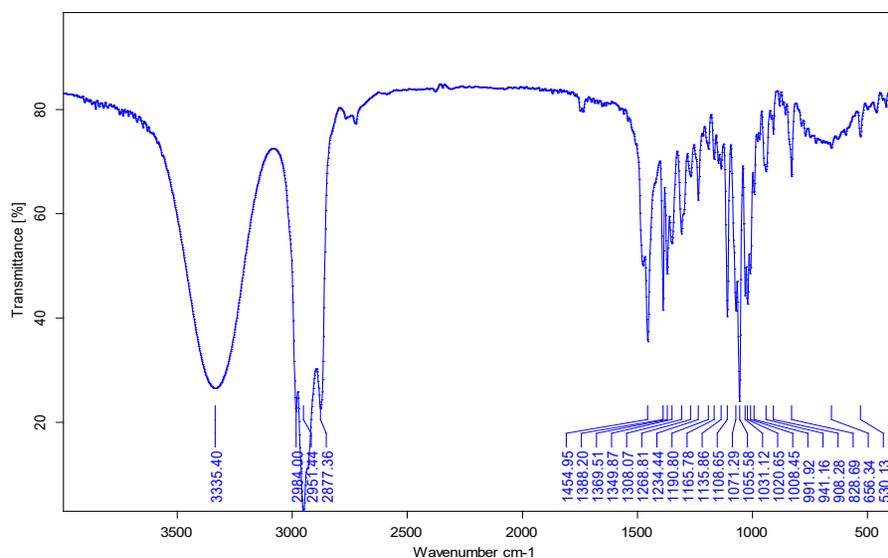
结合116批冰片样品的常规检验结果，筛查了40批30家生产单位的冰片样品，其中5批为初筛合格且抽验样品较多的5家生产单位的冰片样品，30

批为初筛不合格的样品以及由江西林科龙脑有限公司提供的4批天然冰片，江西雪松天然药用有限公司提供的1批香料级冰片。结果显示，在筛查的40批冰片样品中，有7批呈阳性反应，天然冰片和香料级冰片均为阴性，结果显示目前市场上在冰片中掺入白矾的现象较少。

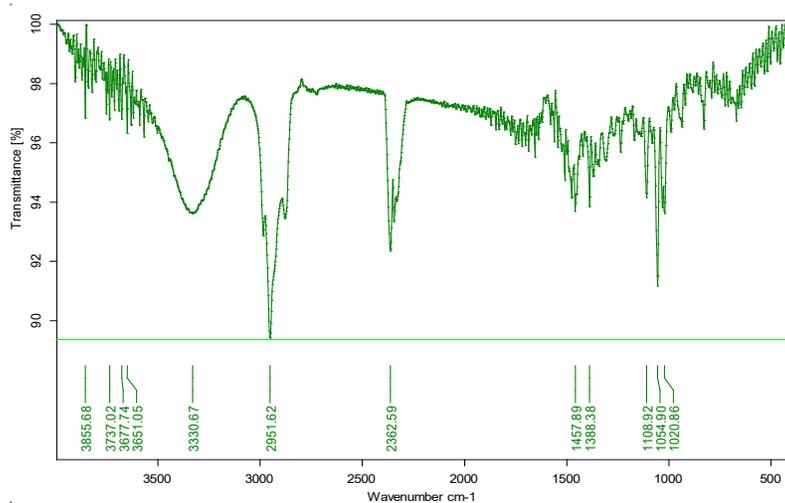
3.2 建立快速鉴别方法

3.2.1 近红外分光光度法

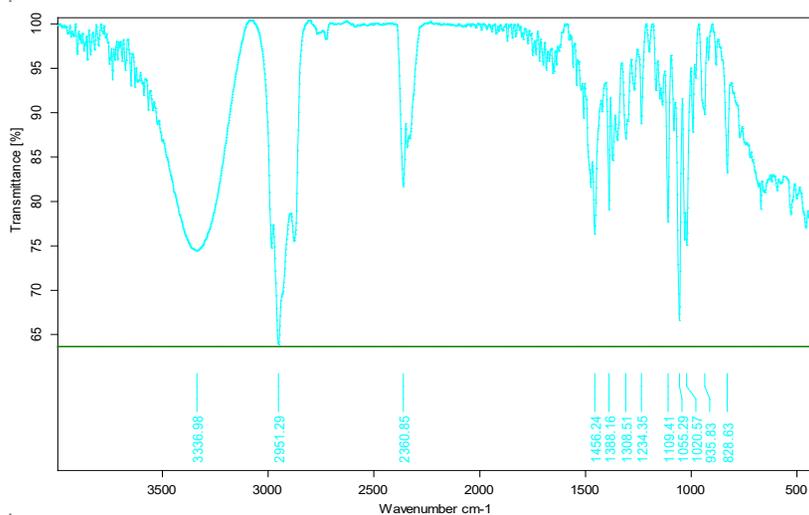
采用近红外光谱分析冰片中掺有的樟脑，通过分析冰片和樟脑的红外图谱达到快速鉴别的目的^[13]。通过试验发现，冰片对照品在 $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$ 波长范围内的红外图谱中，在3335、2951、1456、1055 cm^{-1} 处有特征吸收峰；而樟脑对照品在2951、2360和1744 cm^{-1} 处有特征吸收峰，在3335、1456、1055 cm^{-1} 处无特征吸收峰。龙脑对照品和天然冰片对照品红外图谱较一致，既具有冰片的特征吸收，同时具有樟脑的特征吸收峰，可见天然冰片中龙脑含量较高，同时相对合成冰片，也具有较高的樟脑含量。结果表明，红外图谱结果与含量测定结果一致，说明红外图谱和含量相关性较好。红外光谱法具有测定前处理简便、对供试品破坏程度较低的优点，可作为快速检测的有效手段。红外图谱见图2。



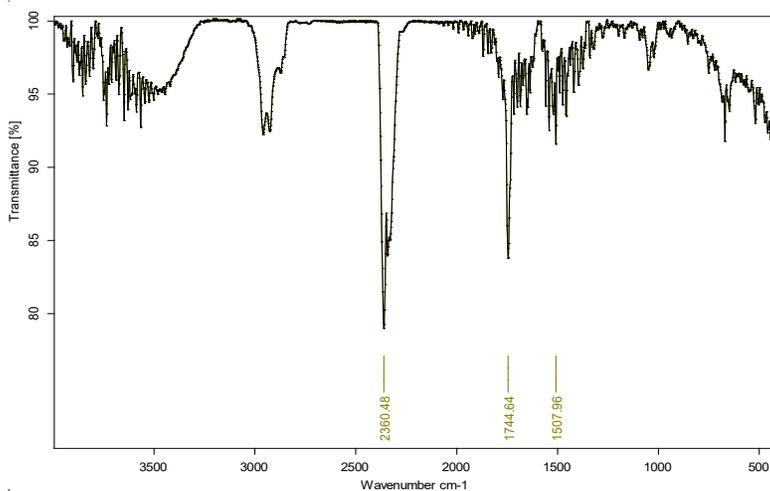
A. 冰片对照品标准图谱



B. 天然冰片对照品标准图谱



C. 龙脑对照品标准图谱



D. 樟脑对照品标准图谱

图2 冰片、天然冰片、龙脑、樟脑红外图谱

3.2.2 紫外分光光度法

在220~500 nm波长范围内扫描光谱图,发现合成冰片无紫外吸收,而樟脑在289 nm处有最大吸收。樟脑含量较低的冰片样品,在280~290 nm范围内的最大吸收,吸收值均未超过0.5,而樟脑含量较高的样品,吸收值则超过0.5,说明通过控制冰片的无水乙醇溶液在280~290 nm处的吸光度值,可以控制冰片中樟脑的含量。

3.3 建立异龙脑限量检测方法

《中国药典》2020年版一部采用气相色谱法对冰片中龙脑的含量测定进行控制,但未控制异龙脑的含量。因异龙脑对人体的危害性,故采用气相色谱法测定冰片中异龙脑^[14-16],并对其进行限量测定。通过筛选116批冰片样品,异龙脑平均含量为34.2%,按其平均含量的 $\pm 20\%$,暂拟定其限度为不得过40.0%。结果有38批不合格,不合格率为32.8%,比常规检验中龙脑含量测定的不合格率11.2%高出许多,可见仅控制龙脑含量而忽视异龙脑的含量也是现行标准的一个缺陷,值得关注。

3.4 进行冰片成分稳定性试验

《中国药典》2020年版一部标准项下规定了樟脑杂质限量的检查,含樟脑($C_{10}H_{16}O$)不得过0.50%,而在实际检测过程中发现其在制备过程及贮存期内较不稳定,故对樟脑的稳定性进行考察^[17-18]。考察了16批冰片在密闭条件下贮存60天、温度 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 条件下其稳定性及樟脑转化的趋势,结果表明,无论是在密闭储存还是暴露于空气中的冰片,都呈现不稳定的转化为樟脑的趋势。

3.5 进行旋光测定

由于龙脑是含有3个手性碳原子的双环结构分子,具有多个光学异构体,异龙脑、左旋龙脑和右旋龙脑均为其异构体,而不同的异构体在毒性反应上可能有所不同,因此,不同种类冰片由于化学构象的差异也可能存在毒性差异。因合成冰片、天然冰片及樟脑均有旋光性,故针对冰片中的掺伪情况,拟开展用测定旋光度达到区分的目的。冰片对照品基本可视为消旋,而樟脑对照品则带有右旋。本次试验筛选了经常规检验不合格的样品测定其旋光度,由于不合格冰片中所含杂质较多,这些样品的旋光带有左旋或右旋,其结果在某种程度上也反

映了冰片的纯度。用旋光法测定冰片样品,方法简便,能快速鉴别冰片的优劣程度。

4 总结与建议

4.1 药材饮片抽验中发现问题

在此次冰片的专项抽验中,发现我国市场上所售冰片的质量问题较为严重。冰片虽为化学合成,但生产厂家较多,产品质量参差不齐,一些来自不正规厂家生产的不合格冰片流入了医疗机构及零售单位。因此,对冰片生产厂家的监管是一个重点,其储存、运输以及销售等环节也应重视。

4.2 其他问题

(1) 现行标准:标准中性状及熔点描述不够完善;重金属的检测方法为比色法,无法准确测定其含量;含量测定只检测龙脑含量,未检测异龙脑含量。

(2) 生产工艺:冰片在生产工艺上存在生产安全隐患,提取溶剂存在高污染性、高危险性;冰片在储存、运输过程中未采用冷链保存。

(3) 标准检验:熔点测定的结果反映着冰片样品的纯度,在常规检验中值得关注;樟脑限量超限现象严重;个别批次的冰片不挥发物量很高,有的达到58.5%,超过限度(0.035%)1672倍。

(4) 探索性研究:冰片不稳定,有转化为樟脑的趋势;基于异龙脑的危害性及高不合格率,不应忽视异龙脑含量限值的控制。

4.3 建议

4.3.1 完善质量标准

建议在冰片标准性状项下增加“正品冰片用手捻后成白色粉末”,且在【性状】熔点项中增加“在熔融时同时分解”的描述,并记录一个全熔值。此外,建议增加用气相色谱法测定冰片中异龙脑的含量;将重金属的比色法改为原子吸收法;增加用红外、紫外分光光度法快速筛查冰片中樟脑的掺伪。

4.3.2 加强生产监管

建议生产企业加强产品出厂前的自检能力;在冰片检验中重点关注熔点、樟脑限量及不挥发物的检测;在不影响产品质量的前提下改进生产工艺,降低生产安全隐患。此外,生产经营单位在贮存、运输冰片时应低温、避光保存。建议加大对零售药店、医院等单位的冰片抽检力度。

参考文献：

- [1] 中华人民共和国药典：一部[S]. 2015：146.
- [2] 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020：152.
- [3] 潘丽，卫若楠，于同月，等. 冰片的临床应用及其用量探究[J]. 长春中医药大学学报，2021，37（5）：42-44.
- [4] 马青，马蕊，靳保龙，等. 天然冰片资源研究进展[J]. 中国中药杂志，2021，46（1）：63-67.
- [5] 肖培根. 新编中药志（第三卷）[M]. 北京：化学工业出版社，2002：927-929.
- [6] 王琼辉. 冰片药材掺伪品的鉴别[J]. 基层中药杂志，1996，10（4）：15-16.
- [7] 郭冬，刘珍，杨瑞瑞. 伪品冰片的鉴别[J]. 陕西中医，1999，2（2）：90.
- [8] 郝晋琪，宋改英. 药材冰片的掺伪及其鉴别[J]. 山西农业大学学报，2001，2（29）：194-195.
- [9] 吴畏，马红梅，张伯礼. 中药冰片鉴定、鉴别方法的研究进展[J]. 华西药学杂志，2010，25（1）：116-117.
- [10] 赵树鹏. 注意冰片掺伪[J]. 中国药师，2001，4（1）：75.
- [11] 中国食品药品检定研究院组织编写. 《中国药品检验标准操作规范》2019年版[M]. 北京：中国医药科技出版社，2019：244-248.
- [12] 中华人民共和国药典：四部[S]. 2020：35.
- [13] 张治军，饶伟文，钟建理. 冰片近红外光谱鉴别模型探讨[J]. 中药材，2008，31（11）：1647-1648.
- [14] 查祎凡，聂黎行，于健东，等. 基于对照制剂的牛黄清胃丸中冰片的质量评价[J]. 中成药，2019，41（11）：2753-2756.
- [15] 袁林，冉丽娟. 毛细管气相色谱法测定痰咳净片中冰片的含量[J]. 检验检疫学刊，2019，29（5）：53-55.
- [16] 刘旭，甘为，崔晓博. GC法测定冰片中龙脑的含量[J]. 中医药学报，2014，42（5）：61-63.
- [17] 何庆，夏忠玉. 冰片口服制剂安全性的实验研究[J]. 中国药师，2006，9（5）：419-421.
- [18] 丁元刚，马红梅，张伯礼. 樟脑药理毒理研究回顾及安全性研究展望[J]. 中国药物警戒，2012，9（1）：38-42.

（收稿日期 2022年2月25日 编辑 郑丽娥）