

贴敷类医疗器械中薄荷脑等中药成分的分析及评价

沈永, 刘雪婷, 刘爱娟, 孟强, 万敏* (山东省医疗器械和药品包装检验研究院 国家药品监督管理局医用卫生材料及生物防护器械质量评价重点实验室, 济南 250101)

摘要 目的: 利用气相色谱-质谱联用法对医用退热贴、退热凝胶、冷敷贴中的薄荷脑及其他中药成分进行定性识别及含量测定。**方法:** 建立气相色谱-质谱联用的方法, 采用HP-INNOWAX (30 m×0.25 mm, 0.25 μm) 色谱柱, 柱温为程序升温 (80 °C保持2 min, 以20 °C·min⁻¹的速率升温至240 °C, 保持5 min), 进样口温度250 °C, 分流比5:1, 采集类型Scan, 扫描范围 (*m/z*) 50~500。样品浸提方式参考《中华人民共和国药典》(2020年版) 四部中的挥发油测定法甲法, 检测样品中薄荷脑、樟脑、冰片的含量。**结果:** 薄荷脑质量浓度在0.2~20 mg·L⁻¹范围内线性良好 (*r*=0.9997), 平均加标回收率 (*n*=6) 为90.6%~101.2%。利用该方法对收集到的3种共24批医用退热贴敷类产品进行检测, 9批医用退热贴中有5批检出薄荷脑, 其含量为0.14~1.07 mg·片⁻¹; 6批医用退热凝胶均检出薄荷脑, 其含量为0.05~3.80 mg·g⁻¹; 9批医用冷敷贴中有5批检出薄荷脑, 含量为0.79~78.58 mg·片⁻¹。此外, 24批医用退热贴敷类产品中9批检出含有樟脑、冰片, 樟脑的最大添加量为73.32 mg·片⁻¹, 冰片的最大添加量为123.72 mg·片⁻¹。**结论:** 市场上的医用退热贴敷类医疗器械中有一定程度的禁止添加成分如薄荷脑、樟脑及冰片的检出, 需要加强关注。

关键词: 医用退热贴; 薄荷脑; 挥发油测定法; 气相色谱-质谱联用法; 中药成分

中图分类号: R917 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2023)12-1445-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.12.015

Analysis and Evaluation of Menthol and other Traditional Chinese Medicine Ingredients in Applied Medical Devices

Shen Yong, Liu Xueting, Liu Aijuan, Meng Qiang, Wan Min* (Shandong Institute of Medical Device and Pharmaceutical Packaging Inspection, NMPA Key Laboratory for Quality Evaluation of Medical Materials and Biological Protective Devices, Jinan 250101, China)

Abstract Objective: To identify and determine the content of menthol and other traditional Chinese medicine ingredients in medical antipyretic patches, antipyretic gel and medical cold compress patches by GC-MS. **Methods:** The method of gas chromatography-mass spectrometry was established, using HP-INNOWAX (30 m×0.25 mm, 0.25 μm) as chromatographic column, column temperature was programmed temperature rise (80 °C for 2 min, 20 °C·min⁻¹ temperature rise rate to 240 °C for 5 min), the inlet temperature was 200 °C with the split ratio was 5:1, the scan range was 50-500 (*m/z*) in scan mode. Sample extraction method referred to

基金项目: 医疗器械中非法添加药物的识别及含量测定方法研究 (编号 SDNMPAFZLX202203)

作者简介: 沈永 Tel: (0531) 82682912; E-mail: shen1208@126.com

通信作者: 万敏 E-mail: annvickey@126.com

the determination of volatile oil in the *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (Part IV, 2020 edition) to detect the content of menthol, camphor and borneol in the sample. **Results:** Menthol showed good linear relationship within $0.2\text{--}20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($r=0.9997$), the average recoveries ($n=6$) were 90.6%-101.2%. The method was used to detect 24 batches of 3 kinds of medical antipyretic paste products collected. Among them, Menthol was detected in 5 batches out of 9 batches of medical antipyretic patches, with a content of $0.14\text{--}1.07\text{ mg}\cdot\text{piece}^{-1}$. Menthol was detected in all of 6 batches of medical antipyretic gels, with a content of $0.05\text{--}3.80\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$. Menthol was detected in 5 batches out of 9 batches of medical cold compress patches, with a content of $0.79\text{--}78.58\text{ mg}\cdot\text{piece}^{-1}$. In addition, 9 batches out of 24 batches of medical antipyretic paste products were found to contain camphor and borneol, the maximum dosage of camphor and borneol was $73.32\text{ mg}\cdot\text{piece}^{-1}$ and $123.72\text{ mg}\cdot\text{piece}^{-1}$ respectively. **Conclusion:** Some prohibited ingredients such as menthol, camphor and borneol were detected in medical antipyretic paste medical devices on the market, which should be paid more attention to.

Keywords: medical antipyretic patch; menthol; determination of volatile oil; GC-MS; traditional Chinese medicine ingredients

医用退热贴、退热凝胶、医用冷敷贴等产品均为通过物理降温起作用的贴敷类医疗器械^[1-2]。根据2022年1月1日修订实施的《第一类医疗器械产品目录》^[3], 医用退热贴、医用退热凝胶均属于第一类医疗器械, 分类编码为“09-02-03物理降温设备”。该《目录》规定: 该类产品降温物质不应含有发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分, 不应包含附录《部分第一类医疗器械产品禁止添加成分名录》所列成分, 包括薄荷、冰片等中药, 也包括薄荷油、薄荷脑、薄荷醇等天然植物提取物。但是, 部分企业可能会在这类医疗器械中添加该类物质或相关成分, 以凸显其清凉降温疗效^[4-12]。若患者在不知情的情况下使用含有此类成分的退热类产品, 可能会产生不良反应, 或与患者使用的其他药物发生相互作用, 对身体健康造成严重威胁^[13-14]。本研究以上述代表性化合物薄荷脑为目标化合物, 建立了专属性强、灵敏度高的气相色谱-质谱联用(GC-MS)的方法, 对收集到的9批医用退热贴、6批医用退热凝胶及9批医用冷敷贴产品中的薄荷脑进行识别及定量测定。同时, 还识别到部分产品中存在添加樟脑及冰片的情况, 并对其进行定量分析。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

7890A-5977B气相色谱-质谱联用仪(Agilent科技有限公司); XP205型电子天平(感量十万分之一, Mettler-Toledo科技有限公司)。

1.2 试剂

薄荷脑(批号110728-201707, 纯度99.8%)、樟脑(批号110747-202011, 纯度99.0%)、冰片(批号110743-201706, 纯度97.6%)的对照品均购自中国食品药品检定研究院; 乙酸乙酯[色谱纯, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司]。

1.3 样品信息

24批医用退热贴敷类产品均为自采, 其中包括来自9个生产厂家的9批医用退热贴、来自6个生产厂家的6批医用退热凝胶、来自9个生产厂家的9批医用冷敷贴。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用HP-INNOWAX(30 m×0.25 mm, 0.25 μm)色谱柱; 柱温 80 ℃保持2 min, 以20 ℃·min⁻¹的速率升温至240 ℃, 保持5 min; 进样口温度 250 ℃; 进样量1 μL; 柱流速1 mL·min⁻¹; 分流比 5:1; 传输线温度 250 ℃; 采集类型 scan; 扫描范围 m/z 50~500; 溶剂延迟时间 3.5 min。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品储备液

取薄荷脑对照品约10 mg, 精密称定, 置10 mL量瓶中, 加入乙酸乙酯溶解后稀释至刻度, 摇匀, 配制成质量浓度为1 g·L⁻¹的溶液, 即得。

2.2.2 供试品溶液

参考《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版通则2204挥发油测定法中的甲法^[15],对样品中的薄荷脑进行极限浸提的验证。确定供试品溶液制备方法如下:取样品,去除保护层,称取约2 g,剪成宽0.5 cm的窄条,置于250 mL烧瓶中,加水100 mL,按照挥发油测定法甲法,自测定器上端加水使充满刻度部分并溢流入烧瓶为止;加乙酸乙酯5 mL,加热回流提取3 h,冷却至室温;将乙酸乙酯层补足至5 mL后取乙酸乙酯层,即得供试品溶液。若供试品溶液中薄荷脑浓度超出线性范围,则需将供试品溶液稀释至线性范围

内进行测定。

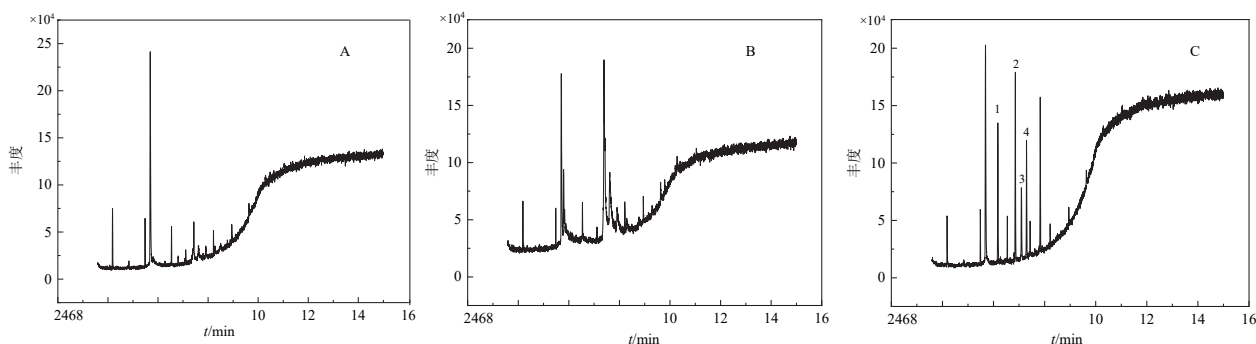
2.2.3 空白基质溶液

取无薄荷脑检出的同基质样品,按“2.2.2”项下同法制备空白基质溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性试验

取空白溶剂(乙酸乙酯)、空白基质溶液及对照品溶液分别进样分析,得到典型色谱图(见图1)。由图1可知,目标化合物薄荷脑的保留时间为6.854 min,表明样品中其他成分对薄荷脑的测定无干扰。



A. 空白溶剂; B. 空白基质溶液; C. 对照品溶液; 1. 樟脑; 2. 薄荷脑; 3、4. 冰片。

图1 目标化合物典型总离子流图

2.3.2 检测限与定量限

取“2.2.1”项对照品储备液,以乙酸乙酯为溶剂逐级稀释,配制不同质量浓度的对照品溶液,进样测定。以信噪比 ≈ 3 时的浓度作为检测限,即 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;以信噪比 ≥ 10 ,且回收率能满足要求的最低浓度值,作为定量限,即 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3.3 线性关系考察

取“2.2.1”项对照品储备液适量,以乙酸乙酯为溶剂稀释成质量浓度为0.2、1、2、4、10、14、20 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液,按“2.1”项下条件进样分析。以薄荷脑的峰面积(Y)为纵坐标,薄荷脑的质量浓度(X , $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)为横坐标进行线性回归,绘制标准曲线,得回归方程: $Y=48271X+1938.4$ ($r=0.9997$)。结果表明,薄荷脑质量浓度在检测范围0.2~20 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 呈良好线性。

2.3.4 精密度试验

选取质量浓度分别为0.2、1、20 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液,连续进样6次,记录峰面积,进行精

密度考察。薄荷脑峰面积的RSD ($n=6$) 分别为2.96%、1.31%、1.27%。

2.3.5 回收率试验

以经检测不含有薄荷脑的退热贴为空白基质样品,照“2.2.2”项下供试品溶液制备方法,以水为溶剂分别配制质量浓度为0.2、2、20 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的薄荷脑供试溶液,进行加标回收试验,每个加标水平平行测定6次,进行准确度的考察。平均回收率($n=6$) 分别为101.2%、90.6%、97.5%, RSD分别为10.81%、5.64%、1.31%。

2.4 样品检测

2.4.1 样品中薄荷脑含量的检测

按照“2.1”及“2.2.2”项中确定的供试品溶液制备方法及色谱条件,对收集到的24批样品中的薄荷脑含量进行检测,退热贴($\text{mg} \cdot \text{片}^{-1}$)、退热凝胶($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)及冷敷贴($\text{mg} \cdot \text{片}^{-1}$)中薄荷脑、樟脑及冰片的含量测定结果见表1。

表 1 样品中薄荷脑、樟脑及冰片含量分析结果

样品名称及编号	含量 / $\text{mg} \cdot \text{片}^{-1}$ 或 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$		
	樟脑	薄荷脑	冰片
退热贴 1	—	0.14	—
退热贴 2	—	0.36	—
退热贴 3	—	0.78	—
退热贴 4	—	0.29	—
退热贴 5	—	1.07	—
退热贴 6	—	—	—
退热贴 7	—	—	—
退热贴 8	—	—	—
退热贴 9	—	—	—
退热凝胶 1	—	0.26	—
退热凝胶 2	—	0.05	0.79
退热凝胶 3	—	2.12	0.48
退热凝胶 4	—	3.15	—
退热凝胶 5	—	1.19	—
退热凝胶 6	2.87	3.80	—
冷敷贴 1	1.68	—	—
冷敷贴 2	—	3.47	—
冷敷贴 3	—	0.80	—
冷敷贴 4	5.34	—	—
冷敷贴 5	2.11	—	—
冷敷贴 6	5.11	—	—
冷敷贴 7	17.61	6.39	—
冷敷贴 8	—	0.79	—
冷敷贴 9	73.32	78.58	123.73

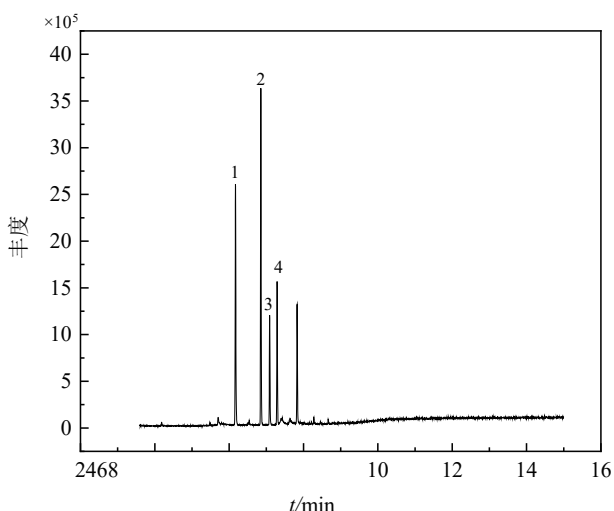
注：“—”表示未检出。

根据表1中的样品检测结果,薄荷脑在退热贴、退热凝胶及冷敷贴中均有不同程度的添加。其中,9批退热贴中有5批检出薄荷脑,占比56%,其含量为 $0.14\sim 1.07\text{ mg}\cdot\text{片}^{-1}$;6批退热凝胶中均检出薄荷脑,占比100%,其含量为 $0.05\sim 3.80\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$;9批冷敷贴中有5批检出薄荷脑,占比56%,含量为 $0.79\sim 78.58\text{ mg}\cdot\text{片}^{-1}$ 。

2.4.2 样品中樟脑及冰片含量的检测

在对供试品溶液按“2.1”项下条件进行薄荷

脑分析检测的同时,发现部分样品中有其他中药成分的非法添加,样品浸提液的典型色谱图见图2。经NIST谱库查找匹配及与对照品对比分析后,确定为樟脑、冰片,随即对其进行定量测定,结果见表1。由表1可以看出,在6批医用退热凝胶中有1批次检出樟脑,2批次检出冰片;在9批次医用冷敷贴中有6批次检出樟脑,1批次检出冰片,樟脑和冰片的最大添加量分别为 $73.32、123.72\text{ mg}\cdot\text{片}^{-1}$ 。



1. 樟脑; 2. 薄荷脑; 3、4. 冰片。

图2 样品典型色谱图

3 讨论

3.1 样品浸提方式的考察

分别考察了超声处理和挥发油测定法对样品中薄荷脑的提取效果。结果表明,由于样品的产品形式不同,超声处理会引入样品中的其他杂质成分,对目标化合物的保留时间和峰形存在干扰且存在损伤色谱柱的风险;而采用挥发油测定法获得的色谱峰形和分离度更佳,因此选择采用《中国药典》2020年版通则2204挥发油测定法甲法作为样品浸提方式。

另外,分别考察了甲醇、无水乙醇、乙酸乙酯等溶剂对样品的浸提效果,结果表明几种溶剂的浸提效果接近,但是由于浸提方法采用挥发油测定法,要求浸提溶剂不能与水互溶,故采用乙酸乙酯作为提取溶剂。

3.2 样品中薄荷脑等禁止添加成分的分析与讨论

本研究通过建立气相色谱-质谱通用分析方法,对市场购买的9批医用退热贴、6批医用退热凝胶以及9批医用冷敷贴进行浸提后测定,发现在以上24批医用退热贴敷类医疗器械中有不同程度禁止添加成分的检出,如薄荷脑、樟脑及冰片。

根据新发布的《第一类医疗器械产品目录》,医用退热贴、医用退热凝胶均属于第一类医疗器械,其中规定了产品不能含有中药、化学药物、生物制品、消毒和抗菌成分、天然植物及其提取物等发挥药理学、免疫学、代谢作用的成分或者可被人体吸收的成分。本研究发现的薄荷脑、樟脑及冰片均属于不得添加的化学成分。而对于医用冷敷贴,目前购买的产品包装上均未标明含有上述成分,且标注未添加发挥药理学、免疫学、代谢作用

的成分。

由本研究的测试结果可知,目前市场上的退热贴敷类医疗器械仍存在一定程度的薄荷脑等中药成分的添加,不符合法规的要求,应引起监管部门的关注。此外,相关生产企业应加强生产质量管理体系,禁止出现非法添加的情况,保证产品质量,规范此类产品市场。

参考文献:

- [1] 黄玮,刘新星,童真,等.聚丙烯酸钠水凝胶基材退热贴的制备及其性能[J].功能高分子学报,2007,19-20(2):216-219.
- [2] 刘展晴.聚丙烯酸系列水凝胶的应用[J].合成材料老化与应用,2015,44(1):105-108.
- [3] 国家药品监督管理局.第一类医疗器械产品目录[Z].2022.
- [4] 刘园园,黄海萍,邓振进,等.贴敷类医疗器械产品中非法添加樟脑、薄荷脑、冰片的情况分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(11):1214-1217.
- [5] 吴水金,谢诗晨,陈鑫.浅谈医用冷敷贴备案中存在的问题及对策[J].中国食品药品监管,2021(3):76-79.
- [6] 颜敏,刘园园,黄海萍.GC-MS法定性定量分析贴敷类医疗器械中樟脑、薄荷脑、冰片[J].中国药师,2012,15(2):167-169.
- [7] 颜敏,刘圆圆,易必新.贴敷类医疗器械中樟脑薄荷脑与冰片的含量测定[J].医药导报,2012,31(5):637-639.
- [8] 李海燕,康健,李彦超,等.GC-MS法同时测定伤湿止痛膏中樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯的含量[J].解放军药学学报,2018,34(6):510-513.
- [9] 程雅婷,王晓云,王学涛,等.GC测定香砂养胃丸中乙酸龙脑酯、龙脑及樟脑的含量[J].中国现代中药,2019,21(8):1114-1117.
- [10] 胡丹,王静,曹红,等.GC法测定新型狗皮膏中樟脑的含量[J].解放军药学学报,2013,29(6):536-537.
- [11] 沈小钟,崔穗旭,邱蔚芬,等.GC法同时测定跌打镇痛膏中樟脑、薄荷脑和水杨酸甲酯含量[J].中国药师,2020,23(4):772-774.
- [12] 张申平,周静,徐红斌,等.溶剂萃取-气相色谱法测定凝胶镇痛贴中薄荷脑的含量[J].理化检验:化学分册,2022,58(8):953-956.
- [13] 吴梦琪,徐焕华,胡鹏翼,等.中药挥发油安全性研究进展[J].中草药,2022,53(20):6626-6635.
- [14] 程阔菊,王晖,陈垦.薄荷醇的安全性研究进展[J].辽宁中医杂志,2010,37(2):377-380.
- [15] 中华人民共和国药典:四部[S].2020:233.

(收稿日期 2023年1月16日 编辑 郑丽娥)