

市售糖浆剂、合剂等药品中防腐剂使用情况分析

刘春梅 赵丽丽 杨程宇 刘 军

宜宾市食品药品检验检测中心 四川宜宾

【摘要】通过建立 HPLC 双波长法同时测定 6 种防腐剂的含量, 对市售糖浆剂、合剂等药品中防腐剂进行检测和数据分析, 将检测结果与《中国药典》2020 年版四部通则 0116 糖浆剂和通则 0181 合剂项下规定和药品标签标识进行比对和统计分析。检测的有效样品数为 77 批, 涉及生产企业 56 家。检出常用 6 种防腐剂: 苯甲酸、山梨酸、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯, 其中苯甲酸及钠盐使用频率最高 (占 75.3%); 防腐剂含量有 1 批次超出标准要求; 防腐剂实际检出成分与药品的标签标识不一致有 3 批, 不一致率为 3.9%。防腐剂实际检出结果与药品标签标识不一致情况为高风险点, 这种情况会误导消费行为和增加安全隐患, 应持续加强监督管理。

【关键词】糖浆剂; 合剂; 防腐剂; 情况分析; 标签标识

【中图分类号】R944.6

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753 (2023) 07-003-03

【Abstract】A dual-wavelength HPLC method was established for the simultaneous determination of six kinds of preservatives in commercial syrups and mixtures, the test results were compared with the specifications and product labels of Sibunee6 Syrup and 0181 mixture in Chinese pharmacopoeia (2020 edition). The number of valid samples was 77 batches, involving 56 manufacturers. Six commonly used preservatives were detected: benzoic acid, sorbic acid, hydroxybenzyl ester, hydroxyphenethyl ester, hydroxyphenylpropyl ester, hydroxyphenbutyl ester, among which benzoic acid and sodium salt were used most frequently (75.3%). The content of preservative exceeded the standard in 1 batch, and there were 3 batches with inconsistency rate of 3.9%. The inconsistency between the actual detection results of preservatives and product labels is a high risk point, which will mislead consumer behavior and increase safety risks.

【Key words】Syrup; Mixture; Preservative; Situation analysis; Label identification

糖浆剂、合剂是药物以一定形式分散于液体介质中所制成的供口服的液体分散体系。具有分散度大, 吸收快, 易于分剂量, 服用方便及减少某些药物的刺激性等优点。是应用广泛的制剂类型^[1]。糖浆剂、合剂可能由于含糖等营养成分易于被微生物污染而出现霉变、产气、产酸等。制剂和使用过程也可能引入污染源, 加入防腐剂是最为方便有效的措施^[2]。市售常用于糖浆剂、合剂等药品中的防腐剂有羧酸类及尼泊金类。防腐剂是一把双刃剑, 在我们使用的同时, 如果不合理使用, 也会给人们的身体健康带来一定量的影响^[3]。过量的防腐剂尤其是对于青少年、儿童来说, 危害会更大。防腐剂在绝大部分药品标准正文中并未单独规定, 仅在《中国药典》2020 年版四部通则 0116 糖浆剂和通则 0181 合剂项下有限量规定: “山梨酸和苯甲酸的用量不得过 0.3% (其钾盐、钠盐的用量分别按酸计), 羟苯酯类的用量不得过 0.05%。”^[4-5]参照“HPLC 法测定吡诺克辛钠滴眼液中羟苯甲酯、羟苯丙酯的含量^[6]”的测定方法和“液相色谱法测定中药合剂、糖浆剂中苯甲酸、山梨酸和对羟基苯甲酸酯类防腐剂^[7]”的测定方法, 建立 HPLC 双波长法同时测定 6 种防腐剂的含量, 对 77 批市售糖浆剂、合剂等药品中防腐剂进行了检测, 将测定结果与标准要求和药品包装上的成分标识进行比对, 并对防腐剂的使用种类、使用频率及使用量进行了统计分析, 为药品科学监管提供参考。

1 实验部分

1.1 研究对象

本次样品均由实验室自行购样, 在各零售及连锁药店选择糖浆剂、合剂药品批次为 77 批, 涉及生产企业 56 家。被抽样生产企业分布于 20 个省市 / 自治州, 其中江西省生产企

业被抽样批次最多, 有 17 个批次。

1.2 研究方法

高效液相色谱法双波长同时测定 6 种防腐剂: 以甲醇为流动相 A, 以 0.02mol/L 的乙酸铵为流动相 B, 按下表进行梯度洗脱, 检测波长为 254nm; 230nm (苯甲酸)。色谱柱赛默飞 Acclaim120C18 (4.6×250mm, 5 μm); 进样量 5 μl。对市售糖浆剂、合剂等 77 批药品中防腐剂苯甲酸、山梨酸、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯进行测定。用 Excel 建立数据库和资料分析。梯度洗脱方法见表 1; 6 种防腐剂色谱图见图一:

表 1: 梯度洗脱方法

时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0 ~ 20	2 → 10	98 → 90
20 ~ 35	10 → 50	90 → 50
35 ~ 45	50 → 80	50 → 20
45 ~ 59	80	20
59 ~ 70	80 → 2	20 → 98
70 ~ 70	2	98

1.3 标签标识与实际检出情况比对

依据《药品说明书和标签管理规定》(国家食品药品监督管理局令第 24 号), 对 77 批糖浆剂、合剂药品中实际检出的防腐剂与其药品包装标签标识的成分进行比对, 考察其一致性。

2 结果与讨论

2.1 防腐剂使用情况

本次研究检测的 77 批糖浆剂、合剂中, 有 3 批 (3.9%) 不含检测的 6 种防腐剂, 51 批 (79.2%) 添加 1 种防腐剂, 12

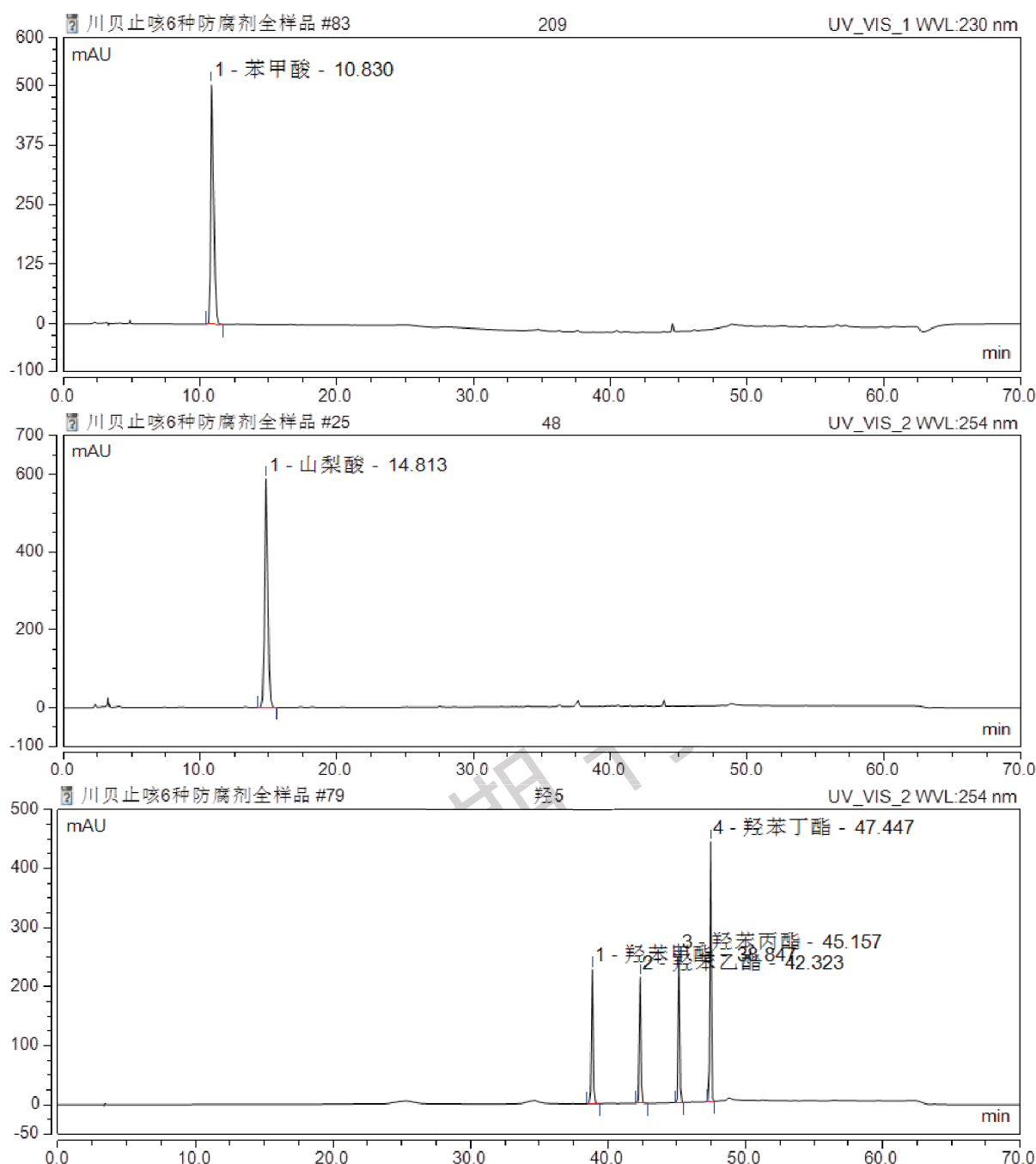


图1: 5种防腐剂色谱图(从左到右图谱依次为: 苯甲酸色谱图(波长230nm); 山梨酸色谱图波长(254nm); 羟苯甲、乙、丙、丁酯色谱图(波长254nm))

批(15.5%)添加2种防腐剂, 1批(1.3%)添加3种防腐剂。在检测的5种防腐剂中, 4种防腐剂被检出, 其中检出频次最高的是苯甲酸钠, 为58批, 检出率为75.3%, 其次是羟苯乙酯, 为15批, 检出率为19.5%, 检出的防腐剂有1批羟苯酯类总量检出为0.058%, 超出规定限值。样品中苯甲酸和山梨酸总量检出范围为0.027%~0.299%(规定限值0.3%); 羟苯酯类总量检出范围为0.010%~0.058%(规定限值0.05%)。在本次检测的5种防腐剂中, 苯甲酸、山梨酸、羟苯乙酯使用频率较高, 均大于10%, 羟苯甲酯、羟苯丁酯均未检出。

2.2 标签比对情况

将上述测定结果与药品包装成分标识进行比对和数据分, 77批样品中有3批标签标识与实际检出不一致, 不一致率为3.9%。均是未标注添加防腐剂, 实际有检出: 1批检出苯甲酸;

2批检出山梨酸。说明生产企业针对这些组分存在不按注册批件中的成分投料或擅自变更配料成分的问题, 需持续监测。

3 结论与建议

考察的生产企业在糖浆剂、合剂等药品中的防腐剂添加行为总体上较为规范。对77批样品中, 有4批次存在问题, 合格率94.8%。其中有1批检出的防腐剂超出规定限值, 有3批标签标识与实际检出不一致。经过此次检测, 发现部分企业防腐剂使用存在超标情况; 有的企业未按“药品说明书和标签管理”规定, 处方未标注添加检出的防腐剂名称。这些问题存在的原因可能是生产厂家对药品的标签标识要求不够明确, 或为了让消费者误以为该药品未添加防腐剂或少量添加防腐剂, 少写漏写某些成分。建议: 一是在今后工作中,

(下转第6页)

组产妇麻醉效果相比状况通过率%表示及 χ^2 检验;计量资料两组产妇麻醉情况相关指标相比状况选用均数差 $\bar{x} \pm s$ 描述和t检验。若组间处理比较的结果呈现: $P < 0.05$ 可判定存在明显的差异。

2 结果

2.1 试验组对照组麻醉效果比较状况研究

试验组与对照组麻醉优良率情况相比存在明显的差异, $P < 0.05$,见表1。

表1: 试验组对照组麻醉效果比较状况研究 [$n=52$ (%)]

组别	优	良	中	差	总优良率
试验组	33	17	2	0	50 (96.15)
对照组	28	13	9	2	41 (78.85)
χ^2	--	--	--	--	7.1209
P 值	--	--	--	--	0.0075

2.2 试验组对照组麻醉情况相关指标比较状况研究

试验组与对照组在麻醉药物起效时间、镇痛持续时间,以及感觉阻滞达到高平面时间和无痛平面时间方面相比均存在明显的差异, $P < 0.05$,见表2。

表2: 试验组对照组麻醉情况相关指标比较状况研究

[$n=52$ ($\bar{x} \pm s$), min]

组别	麻醉药物 起效时间	镇痛持 续时间	感觉阻滞达到 高平面时间	无痛 平面时间
试验组	8.19 $\pm$ 1.38	5.11 $\pm$ 17.19	12.58 $\pm$ 2.91	9.72 $\pm$ 1.83
对照组	10.41 $\pm$ 1.84	41.51 $\pm$ 18.92	17.81 $\pm$ 3.11	13.42 $\pm$ 1.95
t	5.9602	4.1185	8.8548	9.9771
P 值	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000

3 讨论

剖宫产手术中比较常用硬膜外麻醉方法,和其他麻醉方法比较这种麻醉方法镇痛效果更加理想,故此更加容易被产妇和其家属接受,主要经硬膜外腔注射局麻药物对脊神经根

构成阻滞,作用区域会达到暂时性麻醉的效果,有效减轻产妇疼痛症状^[4]。在分娩的过程产妇为意识清楚的状态,实行硬膜外麻醉镇痛效果存在一定个体差异,所以需要选择适合的麻醉药物保证产妇手术效果及安全问题。右美托咪定作为新型选择性 α_2 -肾上腺素受体激动液体药物,可确保产妇血流动力学的稳定性,而且不易于对产妇的呼吸构成抑制、易于唤醒。配合使用罗哌卡因属于左旋体长效酰胺类麻醉药物,药物镇痛作用较长能减轻产妇的疼痛症状^[5]。和传统局部麻醉药物比较罗哌卡因的应用有助于促使产妇尽快康复,联合右美托咪定能够作用在人体大脑最丰富区域青斑核,其 α 受体后镇痛及镇静的同时还能对抗交感活性加以抑制,而两者联合有效控制麻醉药物使用剂量并可以获得最好的麻醉效果。

综上,剖宫产产妇硬膜外麻醉中采用右美托咪定+罗哌卡因方案的麻醉效果较佳,可以缩短麻醉药物起效时间、感觉阻滞达到高平面和无痛平面的时间,同时镇痛持续的时间较长,值得临床方面应用及推广。

参考文献:

- [1] 袁超, 张懿兰. 探究右美托咪定复合罗哌卡因腰麻-硬膜外麻醉用于剖宫产术的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(79):32, 36.
- [2] 李世才, 钱伟, 李婉嘉. 右美托咪定复合罗哌卡因腰麻-硬膜外麻醉用于剖宫产术的疗效观察[J]. 当代医学, 2019, 25(3):156-157.
- [3] 曾英, 高涛, 刘淑平, 等. 右美托咪定复合罗哌卡因硬膜外麻醉在妊娠期糖尿病剖宫产术中的应用[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(5):510-514.
- [4] 隗洁琼, 王庆涛, 祝巧阳. 不同注射右美托咪定用于剖宫产麻醉的临床研究[J]. 浙江创伤外科, 2019, 24(4):820-822.
- [5] 孙云波. 右美托咪定复合罗哌卡因腰麻-硬膜外麻醉用于剖宫产术的效果分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(8):139-140.

(上接第2页)

则予药物治疗,并定期随访复查肾上腺影像学检查。

本研究中PA患者以药物治疗为主,其次为外科手术,41例行SAAE,4例患者同时行SAAE及外科手术。目前SAAE是否为PA可行有效的治疗方式仍需进一步验证。

参考文献:

- [1] 马轩, 王红梅, 李娟, 等. 原发性醛固酮增多症患者中代谢综合征的患病情况[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(9):724-728.
- [2] 董徽, 蒋雄京, 关婷, 等. 经皮超选择性肾上腺动脉

栓塞治疗原发性醛固酮增多症[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(06):536-541.

[3] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3):188-195.

[4] 李彬, 蒋雄京. 双侧肾上腺静脉取血在原发性醛固酮增多症诊断中的作用[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(12):1150-1154.

[5] 赵家胜, 李颖, 贺铭, 等. 肾上腺静脉采血在原发性醛固酮增多症分型诊断中的价值[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(08):800.

(上接第4页)

加大对药品生产相关的法律法规的宣贯,规范企业的质量管理制度。二是加强药品质量监管,药品监管部门要强化生产全方位动态监督,在原料合规使用、按批准配方投料、标签标识规范等方面予以重点关注。三是规范药品防腐剂的检测标准,用更严格的标准,保障用药安全。本次检测,为防腐剂添加的规范化管理、促进药品质量控制提供了参考。

参考文献:

- [1] 冯海青, 邹君, 杜艳, 等. 糖浆剂和合剂中防腐剂限量检查方法的研究[J]. 医学综述, 2020, 3(5):208-209.
- [2] 沈汉镇. 浅析中药糖浆剂的质量控制[J]. 中国民康医学, 2006, 3(3):234-235.

[3] 边策. 防腐剂的的安全性及鉴别方法[J]. 价值工程, 2013, 24(32):320-321.

[4] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典2020年版四部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:19.

[5] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典2020年版四部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:26.

[6] 孙超, 何志一, 崔潇, 等. HPLC法测定吡诺克辛钠滴眼液中羟苯甲酯、羟苯丙酯的含量[J]. 黑龙江医药, 2017, 30(6):1184-1187.

[7] 刘青, 万一千, 吴宏中, 等. 液相色谱法测定中药合剂、糖浆剂中苯甲酸、山梨酸和对羟基苯甲酸酯类防腐剂[G]. 中国卫生检验杂志, 2002, 12(3):288-289.