

本文引用:刘园园,黄海萍,邓振进,周宇.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.

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

刘园园,黄海萍,邓振进,周宇
(湖南省医疗器械检验检测所,湖南长沙410014)

[摘要] **目的** 检测26家企业34批次的贴敷类医疗器械产品中的樟脑、薄荷脑、冰片,为制订产品标准或补充检验方法提供参考。**方法** 采用气相色谱法对贴敷类医疗器械产品中的樟脑、薄荷脑、冰片进行初筛,再采用气-质联用法(GC-MS)对结果进行确证。**结果** 34批样品中樟脑、薄荷脑、冰片,10批次全部检出,3批次全部未检出,21批次部分检出。34批样品中樟脑共26批次检出;薄荷脑共22批次检出;冰片共18批次检出。结果未表明明显地域差异。**结论** 贴敷类医疗器械产品中樟脑、薄荷脑、冰片的添加情况非常普遍,形势较为严峻,建议补充该类非法添加樟脑、薄荷脑、冰片的法定检验方法,为产品质量控制、分类界定和行政执法提供技术支持。

[关键词] 贴敷类医疗器械;非法添加;樟脑;薄荷脑;冰片;气相色谱法;气质联用法

[中图分类号]R917 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.11.011

Situation Analysis of Camphor, Menthol and Synthetic Borneol Added Illegally in Drug-free Cataplat of Medical Devices

LIU Yuanyuan, HUANG Haiping, DENG Zhenjin, ZHOU Yu
(Hunan Testing Institute for Medical Devices, Changsha, Hunan 410014, China)

[Abstract] **Objective** To provide reference for standard and supplementary testing methods through analysis of camphor, menthol and synthetic borneol illegally added in 34 batches of drug-free cataplat of medical devices from 26 enterprises. **Methods** Camphor, menthol and synthetic borneol in cataplat of medical devices were confirmed by gas chromatograph (GC-MS). **Results** Camphor, menthol and synthetic borneol were all detected in 10 batches of samples. None of the 3 compounds were detected in 3 samples. One or two compounds were detected in 21 samples. In all 34 samples, camphor were detected in 26 samples, menthol were detected in 22 samples, synthetic borneol were detected in 22 samples. The result showed no regional differences. **Conclusion** Camphor, menthol and synthetic borneol illegally added in drug-free cataplat of medical devices were common. The inspection method should be established to provide technical support for quality control, classification and administrative law enforcement.

[Keywords] cataplat of medical devices; illegal addition; camphor; menthol; borneol; gas chromatography; GC-MS

作为医疗器械管理的贴敷类产品,管理类别大部分为一类和二类。主要作用是止痛,缓解痉挛,消炎消肿,主要机制为静电、远红外等光学、热学物理

原理。目前,不少贴敷类医疗器械产品都添加了化学成分和中药提取成分,根据功效不同添加成分各有不同,如轻松贴中常用樟脑、薄荷脑、冰片、辣椒、桂

[收稿日期]2017-02-07

[基金项目]湖南省食品药品监督管理局2015年度食品药品安全科技项目(湘食药科R201509)。

[作者简介]刘园园,女,硕士,主管药师,研究方向:药包材与医疗器械检验和标准研究,E-mail:184375537@qq.com。

枝、白芷、川芎、益母草等。万通筋骨贴的药物成分为川芎、川牛膝、白芷、延胡索、红花、肉桂、丁香、薄荷脑、冰片等。添加的成分中樟脑、薄荷脑、冰片最为普及。

2006年9月,《关于药械结合类产品管理有关问题的通知》[国食药监械(2006)519号]指出,根据部分省市局反映,目前仍存在中药贴敷类产品持有医疗器械注册证书在市场流通的情况。其中,有些产品完全以中药起治疗作用,属于中药外用贴敷类产品;还有些产品既含有中药成分,也有物理发热成分。但不论何种情况,各省局应督促相关企业按照有关规定,根据产品实际情况选择申请途径,及时办理药械结合产品的医疗器械重新注册或者药品注册。2007年5月14日,原国家食药监局复安徽省食药监局《关于远红外贴膏类产品注册问题的意见》[国食药监械(2007)282号]:远红外贴膏类产品用于颈、肩、腰、腿和关节疼痛的治疗,如其组成成分没有药物成分,该产品按Ⅱ类医疗器械管理;如其组成成分有药物成分,该产品按药品注册管理。2009年11月12日,原国家食药监局在《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》(2009年第16号)中重申:“含抗菌、消炎药品的创口贴、中药外用贴敷类产品等按药品进行注册管理。”为了切实解决贴敷类产品非医疗器械按照医疗器械审批及高类低批等问题,2013年3月,原国家食药监局组织贴敷类医疗器械注册专项检查,明确要求:对仅含有化学成分、中药材(或天然植物)及其提取物等的贴敷类产品,所含成分无论《中华人民共和国药典》是否收载,都必须说明并验证添加此类成分的预期目的和作用机制。如所含成分发挥药理学、免疫学或者代谢作用的,或者不能证明不发挥药理学、免疫学或者代谢作用的,则不应按医疗器械进行注册管理。对含有药物成分并含有磁性或发热材料等物质的贴敷类产品,不能证明以物理作用为主的,不按医疗器械进行注册管理^[1-3]。

邢俊波等^[4]建立了毛细管气相色谱法测定伤湿祛痛膏中樟脑和薄荷脑的含量,浦益琼等^[5]建立了毛细管气相色谱法测定伤湿止痛膏中樟脑、薄荷脑、冰片和水杨酸甲酯含量,蔡铝铝等^[6]建立了气相色谱法测定镇江巴布膏中冰片、薄荷脑、樟脑和水杨酸甲酯的含量。通过多种方法参考^[7-9]和研究,我们建立了气相色谱法^[10]检测贴敷类产品中樟脑、薄荷脑、冰片,可以对贴敷类产品进行初筛。为了对初筛结果进行确认,我们又建立了气相色谱-质谱联用法^[11]

对贴敷类产品中樟脑、薄荷脑、冰片进行定性和定量分析。为了对市场上以医疗器械申报注册的贴敷类产品添加樟脑、薄荷脑、冰片的情况进行分析,本文收集了34批次样品,用前述方法进行分析和讨论,考证方法的可行性,拟申报贴敷类产品中非法添加樟脑、薄荷脑、冰片的补充检验方法,为监管工作提供对策和参考。

1 样品基本信息

研究共收集到34批次样品(序号为1~34),包含了最常见的贴敷类医疗器械“远红外贴”“理疗贴”“磁疗贴”“骨痛贴”“消痛贴”“退热贴”等,涉及的生产单位有26家,分布在河南(13家)、山东(4家)、广东(2家)、湖北(2家)、辽宁(1家)、安徽(1家)、吉林(1家)、江苏(1家)、黑龙江(1家)。样品都来自于我省医药公司和连锁药房等经营环节。其中河南和山东各1家企业均收集到3批次样品,河南另外2家、广州1家、湖北两家企业各收集到2批次样品,其余企业各收集到1批次样品。

2 方法

2.1 样品处理方法

取样品100 cm²,剪成长5 cm、宽1 cm的细条,除去盖衬,置100 mL具塞锥形瓶,精密加入无水乙醇30 mL,密塞,称定质量,超声处理30 min,取出,放至室温,再称定质量,加无水乙醇补足减失质量,摇匀,用孔径0.45 μm滤膜过滤,取续滤液即得。

2.2 气相色谱法^[11]

仪器:GC-2010气相色谱仪(日本岛津,含AOC-20i自动进样器,氢火焰离子化检测器,GC solution色谱工作站);色谱柱:Alltech EC-WAX(30 m×0.53 mm,1.2 μm);流速:3.5 mL/min;载气:氮气;程序升温:初始柱温85℃,保持1 min,以10℃/min速率升至140℃,保持13 min,再以50℃/min速率升至210℃,保持3 min;进样量1 μL;分流比10:1;进样口温度250℃;FID检测器温度280℃。

2.3 气相色谱-质谱联用法^[11]

仪器:Agilent7890A-5975C气质联用仪(美国安捷伦,含7693自动进样器;电子轰击电离源,单四级杆质谱检测器;GC-MSD工作站);色谱条件 色谱柱:Agilent HP-INNOWax(30 m×0.25 mm, 0.25 μm);载气:高纯氦气(99.999%);流量:1.0 mL/min;程序升温:柱温80℃维持2 min,以10℃/min的升温速率

升至 120 ℃,维持 12 min,再以 30 ℃/min 的升温速率升至 200 ℃,维持 3 min;进样量为 1 μL,分流比为 10:1;进样口温度为 200 ℃。

质谱条件:离子源为 EI 源,电子轰击能量为 70eV;质量分析器为四极杆;扫描模式为全扫描/选择离子检测。全扫描模式用于定性分析,质量扫描范围为 50~550 amu;选择离子扫描(SIM)模式用于定量分析,樟脑的选择离子为 m/z 95.00,薄荷脑的选择离子为 m/z 71.00,冰片的选择离子为 m/z 95.00,环己酮的选择离子为 m/z 98.00。

3 结果

3.1 气相色谱法

气相色谱方法通过判断样品色谱图与对照品的色谱图保留时间是否一致进行定性分析;通过采集峰面积,用标准曲线法定量。对 11 批次样品(序号为 24~34)进行分析,结果(2 份平行样结果的均值)见表 1。

表 1 气相色谱法定量结果 (mg/cm²)

样品序号	樟脑	薄荷脑	冰片
24	0.008	0.055	-
25	0.726	0.161	0.293
26	1.237	0.112	0.033
27	0.201	-	4.71
28	0.060	0.032	-
29	0.156	-	0.094
30	0.040	0.037	-
31	0.172	0.573	0.098
32	0.010	-	2.586
33	0.224	0.312	0.132
34	0.197	0.247	0.109

注:结果为数字表示检出,定性结果为阳性。“-”表示未检出,定性结果为阴性。

3.2 气相色谱—质谱联用法

气相色谱—质谱联用法采用全扫描模式用于定性分析,全扫描色谱(TIC)图和质谱图作为定性依据,若样品 TIC 图与对照品的 TIC 图保留时间一致,且其质谱图特征一致,则判定为检出该成分。选择离子扫描(SIM)模式用于定量分析,以环己酮为内标,樟脑的选择离子为 m/z 95.00,薄荷脑的选择离子为 m/z 71.00,冰片的选择离子为 m/z 95.00,环己酮的选择离子为 m/z 98.00,提取选择离子色谱图,积分计算峰面积,以待测物的峰面积与内标的峰面积的比值,采用标准曲线法定量。对 34 批次样品进行检测,分析全扫描色谱 TIC 图得定性结果见表 2、

根据 SIM 图记录峰面积计算定量结果(2 份平行样结果的均值)见表 3。

表 2 GC-MS 法定性结果

样品序号	樟脑	薄荷脑	冰片	样品序号	樟脑	薄荷脑	冰片
1	+	+	+	18	+	+	+
2	+	+	-	19	+	-	+
3	-	-	-	20	-	-	-
4	+	+	-	21	+	-	+
5	-	+	-	22	+	+	-
6	+	+	-	23	+	+	-
7	+	+	+	24	-	-	-
8	+	+	-	25	+	+	+
9	+	-	+	26	+	+	+
10	+	+	+	27	-	+	+
11	+	+	+	28	+	+	-
12	+	-	-	29	-	-	+
13	+	+	+	30	+	+	-
14	+	-	+	31	+	+	-
15	+	-	-	32	-	-	+
16	+	-	+	33	+	+	+
17	-	+	-	34	+	+	+

注:“+”表示检出,“-”表示未检出。

表 3 GC-MS 法定量结果 (mg/cm²)

样品序号	检出成分及含量			样品序号	检出成分及含量		
	樟脑	薄荷	冰片		樟脑	薄荷	冰片
1	0.590 6	0.813 9	0.659 2	18	0.320 6	0.021 9	0.024 3
2	0.039 9	0.104 1	-	19	0.919 1	-	0.386 9
3	-	-	-	20	-	-	-
4	0.100 8	0.273 6	-	21	0.534 5	-	0.163 9
5	-	-	-	22	0.050 3	0.066 9	-
6	0.083 2	0.183 5	-	23	0.102 3	0.043 2	-
7	0.147 7	0.225 2	0.095 0	24	-	-	-
8	0.082 9	0.225 0	-	25	0.612 6	0.200 5	0.296 8
9	0.316 3	-	0.001 2	26	0.161 8	0.229 9	0.093 7
10	0.049 5	0.035 5	0.082 9	27	-	0.347 6	0.320 6
11	0.063 4	0.154 4	0.147 2	28	0.166 1	0.058 5	-
12	0.158 0	-	-	29	-	-	0.041 3
13	0.150 0	0.224 8	0.111 3	30	0.049 2	0.038 4	-
14	0.501 0	-	0.131 9	31	0.038 9	0.066 7	-
15	0.016 0	-	-	32	-	-	0.626 7
16	0.146 9	-	0.001 5	33	0.265 0	0.355 2	0.156 1
17	-	0.008 9	-	34	0.230 5	0.300 4	0.123 5

注:“-”表示未检出。

3.3 定性结果比较

表 2 表明 34 批样品中,樟脑、薄荷脑、冰片全部未检出的有 3 批,全部检出的有 10 批;21 批部分检出。34 批样品中樟脑共 26 批检出;薄荷脑共 22 批检出;冰片共 18 批检出。未表现明显地域差异。

表 2 中序号 24~34 的样品(11 批次)与表 1 气相色谱法的初筛结果比较,除序号 24、27、29、31、32 共 5 批样品检出结果有差异外,其他结果均一致。气相色谱法分析 24、27、29、32 号样品有与樟脑保留时间一致的色谱峰,24 号样品有与薄荷脑保留时间一致的色谱峰,31 号样品有与冰片保留时间一致的色谱峰,GC-MS 法采用全扫描方式分析以上样品,与樟脑、薄荷脑、冰片保留时间相近的位置的全扫描质谱图与对照品质谱图特征不一致,碎片离子峰质荷比不符合樟脑、薄荷脑、冰片的解离规律。按樟脑、薄荷脑、冰片的碎片离子峰提取的选择离子扫描质谱图在樟脑、薄荷脑、冰片保留时间相近的位置未出现色谱峰。由此,可以排除气相色谱的初筛结果中的上述阳性结果。

3.4 定量结果比较

序号 24~34 的样品(11 批次)中,气相色谱法 24 号样品疑似检出樟脑、薄荷脑;27、29、32 号样品疑似检出樟脑;31 号样品疑似检出的樟脑、冰片。GC-MS 法对上述样品进行确认,结果则为未检出,所以上述检出现象可能为假阳性结果。其余检出结果基本一致,但气相色谱法的定量结果普遍稍高于 GC-MS 法定量结果。

4 讨论

研究采用的气相色谱法^[10]和气相色谱—质谱联用法^[11]均通过方法学验证,两种方法的验证结果表明方法回收率,重复性、精密度均良好,气相色谱法适用于对贴敷类产品中樟脑、薄荷脑、冰片 3 种化合物进行初筛,气相色谱—质谱联用法适用于对贴敷类产品中樟脑、薄荷脑、冰片 3 种化合物进行确证。从两种方法结果比较来看,除了序号为 24、27、29、31、32 存在差异,其他结果基本一致。差异可能由气相色谱法专属性相对较差,对化合物无法准确解析导致的假阳性结果。

此次研究抽取的样品来自 9 个不同省份的 26 家不同企业,具有一定的代表性。34 批样品中,樟脑、薄荷脑、冰片 3 种成分全部检出的占比 29%,部分检出的占比 62%,全部未检出的只有 3 批,占比 8%。涉及的 26 家企业,只有 3 家企业生产的产品无樟脑、薄荷脑、冰片。数据表明,医疗器械产品添加中药或者中药提取成分的现象严重,结果堪忧。究其原因:一方面,贴敷类产品日益庞大的市场需求以

及可观的利润,使得越来越多的企业投入。有些企业为了使产品快速达到标识用途,在产品中添加药物,为了逃避审批和监管,在产品包装却不标注,注册资料中不说明,甚至伪造批文。另一方面,监管方面,除了审查严格与否,审批是否随意等主观因素,主要还有法律法规滞后,监管无据无方等客观原因。我国没有统一的贴敷类产品检验标准,针对非法添加无有效补充检验方法,在注册审批环节,无法对产品管理类别进行准确地判断和验证,同一类产品,有的按一类批,有的按二类批,有的本应按药品批的却按医疗器械批。在监督抽验环节,也无法对添加成分进行检验,无从确定产品是否合格或者符合分类规定。因此,及时采取对策对违规审批的贴敷类医疗器械产品进行清理,制定贴敷类产品中非法添加樟脑、薄荷脑、冰片等药物或药物提取成分等补充检验方法或规范产品标准,从法规层面进行完善,助力相关产品的注册审批,使产品分类界定、生产、经营行为、审评审批等都有明确具体的规定和方法,有据可依,有方可循,从而使各个环节得到逐步规范和统一,才能切实解决非医疗器械按照医疗器械审批及高类低批等问题。

参考文献:

- [1] 缪宝迎.贴敷类产品乱局再析[N].医药经济报,2016-12-12(A02).
- [2] 蔡霞,雷毅.我国膏贴类医疗器械产品监管工作存在的问题及对策[J].中国药房,2013,24(44):4222-4223.
- [3] 贴敷类器械整治在即 [N/OL]. 医药资讯网.http://www.chemdrug.com/news/232/7/32645.html
- [4] 邢俊波,曹红,刘成红,等.毛细管气相色谱法测定伤湿祛痛膏中樟脑和薄荷脑的含量[J].药物分析杂志,2009,29(1):107-109.
- [5] 浦益琼,张彤,项乐,等.毛细管气相色谱法测定伤湿止痛膏中樟脑、薄荷脑、冰片和水杨酸甲酯含量[J].中成药,2009,31(8):1224-1226.
- [6] 蔡铝铝,潘金火,金芝兰.GC 测定镇江巴布膏中冰片薄荷脑樟脑和水杨酸甲酯的含量[J].现代中药研究与实践,2011,25(1):54-57.
- [7] 李显峰,张旭晶,毕雪艳,等.气相色谱法测定金瓶洁龈含漱液中薄荷脑的含量[J].中中药学,2010,8(7):491-493.
- [8] 肖利辉,周志刚.气相色谱法测定胆舒片中薄荷脑的含量[J].中中药学,2010,8(3):193-195.
- [9] 徐雷,张蕾,贺平,等.毛细管柱气相色谱法测定薄荷脑樟脑和水杨酸甲酯含量方法[J].安徽预防医学杂志,2009,115(4):305-306.
- [10] 颜敏,刘园园,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.
- [11] 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.

(本文编辑 杨 瑛)