

不同厂家细辛脑注射液的质量分析

丁晓爽¹, 朱崇艳², 于小童¹, 赵昌军^{1*}

(1. 淄博市食品药品检验研究院, 淄博 255086;

2. 烟台海港医院有限公司药剂科, 烟台 264001)

摘要: **目的** 为加强对细辛脑注射液的监管, 保障人民的临床用药安全, 故对市场现行流通使用的细辛脑注射液进行抽样检测。**方法** 本文依照国家食品药品监督管理总局批准的国家药品标准, 考察了本机构抽样的26批次细辛脑注射液的质量状况, 完成了该品种性状、鉴别、pH值、颜色、有关物质、装量、可见异物及含量测定的项目评价。**结果** 抽检的26批次细辛脑注射液依标准检测, 各项目均符合规定。**结论** 评价该品种整体质量较好, 但考察到该品种有见光降解的性质, 建议进一步优化生产、使用条件, 减少曝光时长, 避免杂质生成。

关键词: 细辛脑注射液; 国家药品标准; 药品质量分析

Quality analysis of asarone injection from different manufacturers

DING Xiao-Shuang¹, ZHU Chong-Yan², YU Xiao-Tong¹, ZHAO Chang-Jun^{1*}

(1. Zibo Institute for Food and Drug Control, Zibo 255086, China;

2. Pharmacy Department of Yantai Harbour Hospital Co., Ltd., Yantai 264001, China)

ABSTRACT: Objective In order to increase the supervision of asarone injection and ensure the safety of clinical use, the samples of asarone injection in circulation in the market were tested. **Methods** In this paper, according to the national drug standards approved by the State Food and Drug Administration, the quality of 26 batches of asarone injection sampled by the institute was investigated, and the project evaluation of the variety traits, identification, pH value, color, related substances, loading, visible foreign bodies and content determination was completed. **Results** 26 batches of asarone injection were tested according to the standard, and all items were in conformity with the regulations. **Conclusion** The overall quality of this variety is good, but the properties of light degradation are observed. It is suggested to further optimize the production and use conditions, reduce the exposure time and avoid the formation of impurities.

KEY WORDS: asarone injection; the national drug standard; drug quality analysis

0 引言

细辛脑(asarone), 化学名为2,4,5-三甲氧基-1-丙烯苯, 又名 α -细辛脑、 α -细辛醚^[1-2], 是中药石菖蒲的主要有效成分之一^[3-4], 临床上主要用于止咳、祛痰、平喘、镇静、解痉、抗惊厥、降血脂和降胆固醇等^[5-6]。由于只是从中药中提取细辛脑, 难以满足临床需求, 因此, 现在临床上使用的细辛脑注射液均为全合成制品^[7-9]。近年来, 临床上常有使用细辛脑注射液引发的不良反应^[10-15], 为加强对细辛脑注射液的监管, 评估药物有效性, 保障人民的临床用药安全, 本机构对市场现行流通使用的细辛脑注射液进行了抽样, 依照制剂国家药品监督管理局标准进行检验, 评估细辛脑注射液的质量状况, 为临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

LC-20A 高效液相色谱仪(岛津企业管理(中国)有限公司)、CP225D 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)、T9S 紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)、Metrohm pH 计(瑞士万通中国有限公司)

α -细辛脑对照品(中国食品药品检定研究院, 批号100298-201203, 含量: 100.0%)、甲醇为色谱纯、乙醇为分析纯、水为超纯水。

本次抽样涉及10个地市的26批检品, 包括流通环节19批, 使用环节5批, 生产环节2批, 共涉及国内5家生

*通信作者: 赵昌军, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 药品质量分析。E-mail: 27070960@qq.com

*Corresponding author: ZHAO Chang-Jun, Master, Deputy Chief Pharmacist, Zibo Institute for Food and Drug Control, Zibo 255086, China. E-mail: 27070960@qq.com

产企业(A~E), 6个批准文号, 占总批准文号的13%。规格:
(1) 2 mL:8 mg (23批次); (2) 5 mL:16 mg (3批次)。

1.2 检验方法

细辛脑注射液现行质量标准为国家食品药品监督管理局批准的国家药品标准 WS-10001-(HD-0437)-2002-2016。

2 结果与分析

2.1 性状

2.1.1 标准规定

本品应为无色至淡黄色的澄明液体。

2.1.2 测定结果

26批次细辛脑注射液均为无色至淡黄色的澄明液体。

其中 2 mL:8 mg 规格各厂家均使用无色低硼硅玻璃安瓿瓶包装, 5 mL:16 mg 规格均使用棕色低硼硅玻璃安瓿瓶包装, 将上述两种不同颜色安瓿瓶样品去除包装贴纸, 在自然光下照射 7 天, 可以观察到无色安瓿瓶包装的样品颜色变黄明显。

2.2 鉴别

2.2.1 高效液相色谱法

(1) 标准规定

供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

(2) 测定结果

26批次细辛脑注射液制成的供试品溶液主峰的保留时间均与对照品溶液主峰的保留时间一致。图谱见图 1。

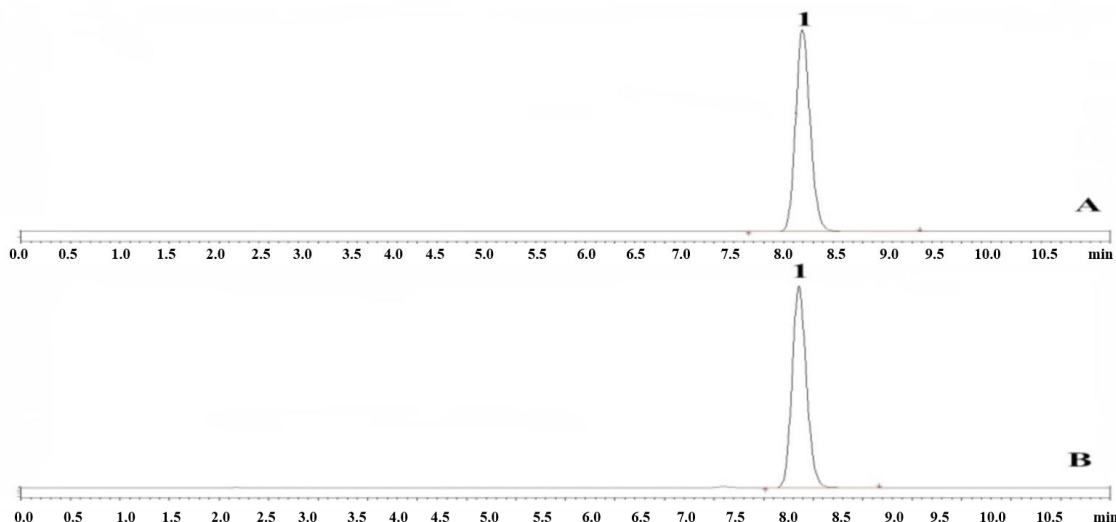


图1 A.对照品, B.样品, 1.细辛脑
Fig.1 A. Control product, B. Sample, 1. Asarone

2.2.2 照紫外-可见分光光度法

(1) 标准规定

取本品适量, 用乙醇稀释制成每 1 mL 中约含细辛脑 8 μg 的溶液, 应在 313 nm \pm 2 nm 与 258 nm \pm 2 nm 的波长处有最大吸收。

(3) 测定结果

26批次细辛脑注射液, 其中在 313 nm \pm 2 nm 的波长处吸收, 有 1 批次为 311 nm, 6 批次为 312 nm, 18 批次为 313 nm, 1 批次为 314 nm; 在 258 nm \pm 2 nm 的波长处吸收, 有 1 批次为 256 nm, 21 批次为 257 nm, 4 批次为 258 nm; 均符合规定, 批间均一性较好。

2.3 pH 值

2.3.1 标准规格

pH 值应为 5.0~6.5。

2.3.2 测定结果

26批细辛脑注射液的 pH 值均在标准规定的区间范围

内, B 企业批间差异分别为 1.0, RSD% 达到 7.3%, 差异较大, 考虑产品在生产工艺方面存在一定的问题, C 企业样品批间差异较小, 产品质量相对较好, A、D、E 企业样品数量较少, 这里不做批间比较。结果见表 1。

2.4 颜色

2.4.1 标准规定

取本品, 或取本品适量, 用水稀释制成每 1 mL 中含细辛脑 3.2 mg 的溶液, 与黄色 2 号标准比色液比较, 不得更浓。

2.4.2 测定结果

直接取 5 mL:16 mg 规格细辛脑注射液, 或 2 mL:8 mg 规格细辛脑注射液 4.0 mL 至 5.0 mL 容量瓶用水定容至刻度摇匀, 将上述溶液置《中国药典》2020 年版标准比色液中配套的空玻璃安瓿瓶中, 与标准比色液中黄色 2 号标准比色液同置白色背景前, 平视观察。26 批细辛脑注射液所显颜色均浅于黄色 2 号标准比色液颜色。

表1 pH值检验结果
Table 1 Test results of pH value

生产企业	批次数	最大值	最小值	极差	均值	RSD%
A	3	6.1	5.5	0.6	5.8	5.3%
B	5	6.4	5.4	1.0	6.0	7.3%
C	13	6.4	6.2	0.2	6.3	1.0%
D	2	5.9	5.9	0	5.9	0
E	3	5.7	5.4	0.3	5.6	2.8%
均值	-	6.1	5.7	0.5	5.8	-

2.5 有关物质

2.5.1 标准规定

供试品溶液的色谱图中,如有与杂质I保留时间一致的色谱峰,其峰面积乘以1.5后不得大于对照溶液主峰面积(1.0%),其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的0.5倍(0.5%),各杂质峰面积(杂质I峰面积乘以1.5)的和不得大于对照溶液主峰面积的1.5倍(1.5%)。

2.5.2 测定结果

26批细辛脑注射液中有13批检出杂质I,含量为0.04%~0.28%,有15批检出其他杂质,含量为0.05%~0.3%,26批细辛脑注射液根据标准要求均符合规定,合格率100%,E厂家3批次检品均未检出杂质I,该厂家包装使用棕色低硼硅玻璃安瓿瓶,提示避光包装可以减少杂质I生成。结果见表2。

表2 26批次细辛脑注射液有关物质测定结果
Table 2 Test results of related substances in 26 batches of asarone injection

生产企业	批次数	杂质I最大值/%	杂质I最小值/%	其他单杂平均/%	总杂最大值/%	总杂最小值/%	总杂RSD%
A	3	0.12	0.04	0.07	0.28	0.06	74.2
B	5	0.28	未检出	未检出	0.28	未检出	63.1
C	13	0.16	未检出	0.11	0.18	未检出	47.0
D	2	0.13	0.11	0.1	0.23	0.21	6.4
E	3	未检出	未检出	0.02	0.05	未检出	173.2
均值	-	0.14	0.03	0.06	0.2	0.05	-

根据上述实验结果进一步测试,将性状测定项下在自然光下照射7天处理的细辛脑注射液按有关物质项下供试品溶液的配制方法配制供试品溶液并进行有关物质测定,在含量测定条件下,对上述光照样品中主成分 α -细辛脑进行了标示含量测定,经计算观察到26批细辛脑注射液中总

杂质含量均明显增加,大于10%的有18批占69%,其中杂质I增加明显;标示含量测定结果中,仅有3批标示含量符合含量测定规定的93.0%~107.0%范围,占11.5%,结果见表3。

表3 在自然光下照射7天处理的样品有关物质测定结果
Table 3 Test results of related substances in samples treated under natural light for 7 days

生产企业	批次数	杂质I最大值/%	杂质I最小值/%	总杂最大值/%	总杂最小值/%	平均标示含量/%	标示含量RSD%
A	3	13.05	9.71	13.21	9.81	82.4	3.2
B	5	14.76	8.27	15.31	8.6	78.7	5.0
C	13	22.16	10.02	23.64	11.01	58.9	6.8
D	2	9.86	8.14	10.53	8.7	71.73	0.3
E	3	2.92	1.65	2.98	1.73	94.72	0.7
均值	-	12.6	7.6	13.1	8	77.3	-

2.6 装量

2.6.1 标准规定

26批次细辛脑注射液各取5支,每支的装量均不得少于其规定的标示装量。

2.6.2 测定结果

26批次细辛脑注射液测定结果均符合规定,2mL规格样

品平均装量为2.1mL,5mL规格样品平均装量为5.3mL。

2.7 可见异物

2.7.1 标准规定

26批次细辛脑注射液各取20支,供试品中均不得检出明显可见异物。

2.7.2 测定结果

取 26 批次细辛脑注射液均除去安瓿瓶标签, 保证安瓿瓶没有破损, 擦拭安瓿瓶外壁, 在暗室中, 将无色和棕色安瓿瓶包装的供试品分置光照度为 1500 lx 和 3000 lx 的光源下按照《中国药典》2020 年版中“灯检法”检定, 均未检出明显可见异物。

2.8 含量测定

2.8.1 标准规定

本品含细辛脑($C_{12}H_{16}O_3$)应为标示量的 93.0%~107.0%。

2.8.2 测定结果

26 批次细辛脑注射液含细辛脑为标示量的 94%~100.9%, 平均标示含量为 97.8%, 均符合规定, RSD 为 2.1%。其中 C 厂家极差较大, 且 RSD 也较大, 考虑产品在生产工艺中存在不稳定因素, 建议在制备工艺及储存条件上优化工艺。

表 4 26 批次样品含量测定结果
Table 4 Test results of 26 batches of samples

生产企业	批次数	含量最大值/%	含量最小值/%	均值/%	极差/%	RSD/%
A	3	99.6	95.7	97.1	3.9	2.3
B	5	99.8	96.1	97.6	3.7	1.6
C	13	100.9	94.2	97.2	6.7	2.2
D	2	100.4	99.9	100.2	0.5	0.4
E	3	99.5	94	96.9	5.5	2.9
均值	-	100.0	96.0	97.8	-	-

3 结论

经检验, 本机构抽检的 26 批细辛脑注射液, 按照规定检验标准完成检验, 所检项目均符合规定, 产品整体质量较好。但在检验过程中发现, 该品种对光照敏感, 随着放置时间延长, 细辛脑注射液中杂质含量会增加, 建议在生产、使用过程中优化生产条件, 减少曝光时长。

参考文献

- [1] 孙春艳, 赵亚萍, 郭江红. 细辛脑注射剂质量评价与标准现状分析[J]. 中国药品标准, 2012, 13(3): 181-184.
- [2] 赵李宏, 吴建梅, 武凤兰. α -细辛脑近 10 年研究概述[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(7): 562-565, 650.
- [3] 叶林虎, 王宇奇, 陶晨, 等. α -细辛脑注射剂的研究进展与临床应用[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(3): 87-92.
- [4] 高文雅, 冯敏, 高畅, 等. 石菖蒲中 α -细辛脑含量测定方法建立及其在开心散中量值传递研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 132-136.
- [5] 张梦林, 林娜, 邓强, 等. 细辛脑的临床前毒性研究进展[J]. 药理学杂志, 2019, 33(2): 161-165.
- [6] 李宜檀, 钟斯卉, 翟新卉, 等. 高效液相色谱法测定细辛脑注射液有关物质[J]. 广州化工, 2020, 48(10): 98-100.
- [7] 陈毅平. 石菖蒲有效成分 α -细辛脑的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(8): 477-480.
- [8] 张宁, 邓志坚, 柳春, 等. α -细辛脑的合成研究进展[J]. 大众科技, 2014, 16(183): 71-73.
- [9] 谢芳, 何幼鸾. 一种合成 α -细辛脑的新方法[J]. 科技创新

月刊, 2015, 18: 116-117.

- [10] 李晓辉, 陈兰兰, 薛金莲. 细辛脑注射液 46 例不良反应临床分析[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(16): 1965-1966.
- [11] 杨启英. 细辛脑注射液常见不良反应及护理干预效果观察[J]. 中国民康医学, 2013, 25(10): 81, 86.
- [12] 白忠. 细辛脑注射液静滴致过敏反应 3 例报道[J]. 中外医学研究, 2012, 10(27): 153-154.
- [13] 焦凤兰, 金宁. 细辛脑过敏反应 6 例报告[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(6): 60.
- [14] 杜红. 细辛脑注射液致幼儿过敏反应 1 例[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(1): 64-65.
- [15] 刘受先, 肖丹, 易小民. 我院 2017-2019 年 23 例细辛脑注射液药物不良反应分析[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(7): 96-97.

作者简介



丁晓爽, 主管药师, 研究方向: 药品质量分析。



赵昌军, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 药品质量分析。