

醒脑静注射液质量分析

赵希贤¹, 方颖², 赵鸣舒¹, 王庆纲¹, 孟大钧¹

(1. 北京市东城区药品检验所, 北京 100027; 2. 北京市药品检验所, 北京 100036)

[摘要] 目的: 分析醒脑静注射液检验结果, 比较各厂产品质量。方法: 根据检验数据, 进行相关分析、工艺试验, 分析不合格原因; 计算均值及 RSD, 进行聚类分析, 比较各厂产品生产质量的稳定性及差异。结果: 相关分析表明樟脑含量与异龙脑含量 ($P < 0.01$)、渗透压值 ($P < 0.05$) 成正相关, 与龙脑含量 ($P < 0.01$) 成负相关, pH 与异龙脑含量 ($P < 0.05$) 成负相关; pH 不合格与工艺控制有关; 均值、RSD 表明 W 厂产品质量控制稳定; 各厂产品可通过聚类分析进行区分。结论: 3 家醒脑静注射液的物料、工艺控制各有特点, 可根据需要选用。

[关键词] 醒脑静注射液; 质量分析; 气相色谱

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)22-0075-05

Quality Analysis of Xinaojing Injection

ZHAO Xi-xian^{1*}, FANG Ying², ZHAO Ming-shu¹, WANG Qing-gang¹, MENG Da-jun¹

(1. Dongcheng District Institute of Drug Control, Beijing 100027, China;

2. Beijing District Institute of Drug Control, Beijing 100036, China)

[Abstract] **Objective:** Analyzing the testing result of Xingnaojing injection and comparing and appraising the quality of different products. **Method:** Technical test and correlation analysis were used to analyze the unqualified cause and calculating mean and relative standard deviation with testing data. Cluster analysis was applied to compare the stability of different products quality and differences. **Result:** Correlation analysis indicated that camphor was closely positive correlated to isoborneol ($P < 0.01$) and osmotic pressure ($P < 0.05$), and negative correlated to borneol ($P < 0.01$). pH was negative correlated to isoborneol ($P < 0.05$). The cause of pH unqualified is related to technical control. Mean and relative standard deviation indicated that the product of W enterprise is better than the others. Cluster analysis indicated the products can be identified. **Conclusion:** Each of

[收稿日期] 20110424(001)

[通讯作者] * 赵希贤, 副主任药师, 从事药品检验及其质量分析研究, Tel: 010-64618709, E-mail: zxx68@126.com

芪在配伍后有效成分的溶出发生了变化, 这为更深入的研究药理配伍机制提供数据。

[参考文献]

- [1] 张锡纯. 医学衷中参西录: 第 1 册. [M]. 石家庄: 河北人民出版社, 1957.
- [2] 刘晓汉, 张韬玉. 速降糖煎剂治疗糖尿病 30 例临床观察[J]. 吉林中医药, 1980, 1(5): 9.
- [3] 胡宇驰, 侯家玉. 知母合黄芪改善肾高血压大鼠心功能的研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(11): 858.
- [4] 石子仪, 鲍忠, 姜勇, 等. 不同来源黄芪药材中毛蕊异黄

酮葡萄糖苷和芒柄花素的定量分析[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(9): 779.

- [5] 王晓辉, 刘涛, 李清, 等. 高效液相色谱法同时测定黄芪中的五种异黄酮类成分[J]. 色谱, 2006, 24(5): 486.
- [6] 梁雷, 边宝林, 王宏洁. 不同产地知母药材中芒果苷和知母皂苷 B II 的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 49.
- [7] 中国药典. 一部[S]. 2010: 283, 197.

[责任编辑 蔡仲德]

three enterprises has its individual characteristics in materials and technical control. May choose according to needs.

[Key words] Xingnaojing injection; quality analysis; GC

醒脑静注射液是凉开方剂的代表方“安宫牛黄丸”减味而成,具有清热解毒,凉血活血,开窍醒脑的功效。临床用于气血逆乱,脑脉瘀阻所致中风昏迷,偏瘫口喎,外伤头痛,神志昏迷,酒毒攻心,头痛呕恶,昏迷抽搐及脑栓塞、脑出血急性期,颅脑外伤、急性酒精中毒见上述症候者^[1]。处方由麝香、郁金、栀子、冰片组成。方中麝香开窍醒神,为君药;臣药栀子清热泻火解毒,以清心包之火;冰片、郁金芳香辟秽,通窍开闭,以加强麝香开窍醒神之效^[2]。

麝香主要药效成分为麝香酮,麝香酮对 SH-SY5Y 神经细胞缺氧、缺糖和再给氧损伤具有显著的保护作用^[3],对 PC12 细胞缺氧损伤具有保护作用^[4-5]。郁金、冰片主要药效成分为樟脑、龙脑、异龙脑,冰片对中枢神经兴奋性有较强的双向调节作用^[6],冰片可以通过改善缺血脑组织的血氧供应,进而改善该区域的能量代谢,起到对脑缺血的保护作用^[7-8];樟脑对抑制状态的呼吸中枢、血管运动中枢及心肌有兴奋作用,当中枢被抑制时,注射樟脑,可使呼吸增强,血压回升^[9]。建立气相色谱法同时测定麝香酮、龙脑、樟脑、异龙脑等成分,可控制麝香、冰片、郁金 3 种原料的质量,全面反映药品质量,保证药效。

麝香酮、龙脑、樟脑、异龙脑含量的高低反映各家的生产工艺。生产工艺不同原料中有效成分提出多少也不同。对 21 批次醒脑静注射液的樟脑、异龙脑、龙脑、麝香酮、渗透压、pH 进行相关分析,对提取时物料含量的变化进行试验,从数据的相互关系中分析不合格的原因。

为了比较不同厂家醒脑静注射液的差异,选取樟脑、异龙脑、龙脑、麝香酮的含量值,pH,渗透压值等进行均值、RSD 比较、聚类分析等,较全面地反映 3 家企业醒脑静注射液的质量特点。

1 仪器与试剂

Agilent 7690 气相色谱仪。麝香酮(批号 110719-200613),右旋龙脑(批号 111688-200501),樟脑(批号 110747-200507),异龙脑对照品(批号 111512-200201)购自中国药品生物制品检定所,试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 检验方法与结果

2.1.1 色谱条件与系统适用性试验性 DB-FFAP 气相色谱柱(0.1 μm × 0.53 mm × 30 m),氢火焰离子化检测器,氮气流量 2.5 mL·min⁻¹,氢气流量 30 mL·min⁻¹,空气流量 300 mL·min⁻¹。分流比 15:1,升温程序见表 1,进样口温度 230 °C,检测器温度 240 °C。进样量 1 μL,外标法定量。

表 1 检测器升温程序($\bar{x} \pm s, n = 12$)

升温速率 /°C·min ⁻¹	温度/°C	保持时间 /min	运行时间 /min
-	85	0	-
5	185	0	20
20	215	0	21.5
1	230	5	41.5

2.1.2 对照品溶液的制备 取麝香酮、右旋龙脑、樟脑、异龙脑对照品适量,精密称定,加乙醇使溶解,制成每 1 mL 含麝香酮 50.16 μg、右旋龙脑 512 μg、樟脑 50.00 μg、异龙脑 5.08 μg 的溶液,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密量取样品溶液 5 mL 置 10 mL 量瓶中,加入乙醇至刻度,即得。

2.1.4 测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 1 μL,注入气相色谱仪,测定,即得。

2.1.5 检验结果 有 1 批 pH 不符合规定。樟脑、异龙脑、龙脑、麝香酮的含量值,pH,渗透压值检验结果见表 2。

2.2 pH 影响因素

2.2.1 加热对各成分及 pH 的影响 取同一批号醒脑静注射液,置于 100 °C 烘箱,分别加热 0,3,7,12,20 h,测定樟脑、异龙脑、龙脑、麝香酮含量,测定 pH,结果见表 3。

结果表明随加热时间延长,pH 呈下降趋势,异龙脑总体呈下降趋势,樟脑呈升高趋势,龙脑及麝香酮较稳定,加热时间对二者没有影响。

2.2.2 提取时间对 pH 的影响 按照标准采用 3,6 h 的水蒸气蒸馏提取时间,分别进行郁金、栀子和人工麝香、郁金、栀子的水蒸气蒸馏提取。测定郁金提取液中樟脑、异龙脑、龙脑的含量及 pH,结果表明在提取 3 h 时,郁金没有成分提出;当提取 6 h 时,郁金

表 2 醒脑静注射液中各成分及参数测定

No.	樟脑/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	异龙脑/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	龙脑/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	麝香酮/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	pH	渗透压/ $\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$	厂家
1	33	3.23	0.967	114	4.9	276	D
2	4.3	0	0.847	105	6.8	250	D
3	9.3	0	0.877	74	6.7	258	D
4	10.2	0	0.890	68	6.6	258	D
5	12.6	0	0.909	75	6.2	261	D
6	13.2	0	0.901	120	6.8	257	D
7	8.5	0	0.928	73	6.6	285	T
8	10.1	0	0.966	102	6.6	273	T
9	8.2	0	0.995	98	6.5	289	T
10	11.1	0	0.942	67	6.6	272	T
11	35	0	0.995	46	6.8	281	T
12	79.3	3.72	0.855	91	6.2	283	W
13	76.3	5.99	0.862	76	6.6	271	W
14	69.5	3.25	0.884	121	5.7	283	W
15	59.2	3.38	0.892	100	6.2	280	W
16	77.9	1.55	0.842	95	6.3	278	W
17	73.4	3.46	0.873	89	6.4	278	W
18	88.1	3.41	0.849	125	6.0	284	W
19	76.6	3.07	0.840	106	6.6	278	W
20	80.5	0	0.841	73	6.5	285	W
21	95.7	3.58	0.822	78	5.8	270	W
均值	44	1.65	0.890	90	6.4	274	

表 3 不同加热时间对醒脑静中成分的影响

加热时间 /h	樟脑 / $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	异龙脑 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	龙脑 / $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	麝香酮 / $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	pH
0	0.089	5.28	0.883	1.91	5.31
3	0.095	5.21	0.885	1.92	5.05
7	0.094	5.07	0.892	1.92	4.99
12	0.095	4.92	0.897	1.95	4.85
20	0.097	4.64	0.885	1.92	4.51

中樟脑、异龙脑、龙脑均有提出。郁金、栀子和人工麝香、郁金、栀子提取液 pH 测定结果见表 4。

表 4 水蒸气蒸馏提取液 pH

水蒸气 蒸馏时间/h	郁金提取液	栀子提取液	人工麝香、郁金、 栀子提取液
3 h	6.35	5.36	6.65
6 h	8.76	4.41	6.23

2.2.3 pH 不合格原因分析 质量标准规定醒脑静注射液 pH 应为 5.0 ~ 7.0。D 厂 08 年 12 月生产的一批醒脑静注射液 pH 经检查为 4.86。统计分析 D

厂 6 批检验数据,不合格批次的樟脑、异龙脑、龙脑含量值及渗透压值均为异常值。结合热稳定试验及各成分的水蒸气蒸馏提取试验,可知当 pH 降低,但龙脑值升高时,主要与郁金提取时间增加有关,本批的樟脑、异龙脑的异常升高也表明 pH 降低应与郁金提取时间长有关。

在实际生产中,提取时间长只是提取程度高的一方面,温度、蒸汽压力不同及原料、辅料甚至环境温度均可导致提取程度的不同,本文仅从提取时间方面分析并推测 pH 不符合规定的原因。

此外,对各厂 pH 随生产日期的变化进行比较,结果表明 pH 未现随时间增加呈明显下降的趋势,即贮存时间长 pH 未明显下降。

2.3 相关分析 研究樟脑、异龙脑、龙脑、麝香酮、渗透压、pH 是否相关,采用 SPSS 统计软件,对 21 批醒脑静注射液测定结果中主要数据进行相关分析,分析结果见表 5。

表 5 醒脑静注射液中主要相关分析

	樟脑	异龙脑	龙脑	麝香酮	pH	渗透压
樟脑	1	0.770 6 ²⁾	-0.644 0 ²⁾	0.176 1	-0.367 2	0.484 4 ¹⁾
异龙脑	0.770 6 ²⁾	1	-0.432 7	0.312 3	-0.500 1 ¹⁾	0.307 8
龙脑	-0.644 0 ²⁾	-0.432 7	1	-0.173 9	0.012 7	0.181 0
麝香酮	0.176 1	0.312 3	-0.173 9	1	-0.410 8	0.068 5
pH 值	-0.367 2	-0.500 1 [*]	0.012 7	-0.410 8	1	-0.288 2
渗透压	0.484 4 [*]	0.307 8	0.181 0	0.068 5	-0.288 2	1

注: ¹⁾ $P < 0.05$, 相关具有显著性; ²⁾ $P < 0.01$, 相关具有显著性。

樟脑、异龙脑、龙脑、麝香酮、渗透压 5 个数值反映产品所含成分的多少, 相关分析表明樟脑与异龙脑成正相关, 由于郁金中含有此两种物质, 所以二者成正相关可证实二者的多少与郁金的质量及提取工艺有关; 龙脑与樟脑成负相关, 文献报道龙脑可转化为樟脑^[10]; 渗透压摩尔浓度与樟脑成正相关, 渗透压值高表明在稀溶液中含有的溶质分子、离子较多, 即樟脑值高, 产品中物质粒子也相应较多, 因樟脑有部分其他成分转化的产物, 所以它的多少可在一

定程度上代表醒脑静注射液中粒子的多少, 因此与渗透压摩尔浓度成正相关; pH 与异龙脑成负相关, 与各成分提取试验结论一致, 即提取程度高, 异龙脑提取值高, 整体 pH 会降低。

2.4 产品质量比较及聚类分析

2.4.1 检验数据均值及其 RSD 比较 3 家产品龙脑、麝香酮、樟脑、异龙脑的含量值、渗透压值的均值及 RSD, 均值 RSD 见表 6。

表 6 3 家产品不同成分均值及 RSD

各厂均值及 RSD	D 厂		T 厂		W 厂	
	均值	RSD/%	均值	RSD/%	均值	RSD/%
龙脑	0.898 5	1.817	0.965 2	1.419	0.856 0	0.806
麝香酮	0.092 7	10.69	0.077 2	13.41	0.095 3	5.971
樟脑	0.013 8	29.79	0.014 6	35.24	0.077 6	4.017
异龙脑	0.538 0	100	0	-	3.140	15.49
渗透压	260.0	1.358	280.0	1.185	279.0	0.588

均值比较表明, T 厂产品的龙脑含量较高, W 厂产品的麝香酮、樟脑、异龙脑值较高, W 厂和 T 厂产品的渗透压较高, 龙脑、麝香酮、樟脑、异龙脑、渗透压较高, 表明物料质量好, 制备过程中提得率高, 总体上看 W 厂成分较高, 即所用物料质量优, 制备工艺有保证。RSD 比较表明, W 厂产品各项数据的 RSD 均为最小, 反映产品质量的重现性好, 表明产品质量稳定, W 厂产品龙脑、麝香酮、樟脑、异龙脑、渗透压等数据稳定, 说明 W 厂原料、工艺方面控制较好, 产品质量稳定。

2.4.2 聚类分析

以冰片、异龙脑、龙脑、樟脑、麝香酮、pH、渗透压为变量, 采用 SPSS 统计软件, 进行聚类分析, 分析结果见表 7。

聚类分析分为 5 类时, W 产品自聚为一类, D 产品(1 号为 pH 不符合规定批)聚为一类, T 产品聚为

一类, 结果表明各厂在物料及工艺控制方面各具特色, 通过聚类分析可以很好地进行区分。

3 讨论

采取多批次检验结果对不同厂家的产品进行质量分析, 需要找出检验结果与原料、制造过程间的关系, 得出不同厂家在原料、制造过程及质量控制方面的特点。药品检验不再仅仅是最终成品的局部检验, 药品检验成为药品质量分析的重要手段, 本研究对药品检验在质量分析中的应用进行了有益的探索。

在醒脑静注射液的质量分析中, 建立了多成分的含量测定方法进行较全面的成分分析; 采取工艺过程分析的方法探求 pH 不合格的原因; 对各厂家产品的测定结果进行均值及 RSD 的分析, 可看出工艺控制得是否稳定; 采用相关分析可与工艺试验结

表7 聚类分析

Case	5 Clusters	4 Clusters
1: D	1	1
2: D	2	2
3: D	2	2
4: D	2	2
5: D	2	2
6: D	2	2
7: T	3	2
8: T	3	2
9: T	3	2
10: T	3	2
11: T	4	3
12: W	5	4
13: W	5	4
14: W	5	4
15: W	5	4
16: W	5	4
17: W	5	4
18: W	5	4
19: W	5	4
20: W	5	4
21: W	5	4

果结合,进一步得出各控制量之间的关系,推断产品的生产控制过程;采用聚类分析可对产品进行分类,分类结果表明各厂家产品各具各自的特点,可根据需要选用。

[参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局标准[S]. WS₃-B-3235-98-2003.
- [2] 张恩勤,郑贵力. 中国传统医学丛书——方剂学[M]. 北京:科学出版社,1992;250.
- [3] 张壮,闻彦芳,赵可星,等. 麝香酮对 SH-SY5Y 神经细胞缺氧/缺糖和再给氧损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2007,14(6):340.
- [4] 孙蓉,张作平,任海勇,等. 麝香酮对氰化钠加缺糖致 PC12 细胞缺血损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2007,23(6):8.
- [5] 孙蓉,衣银萍,吕丽莉,等. 麝香酮对连二亚硫酸钠造成 PC12 细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2008,24(1):15.
- [6] 方永奇,邹衍衍,李羚,等. 芳香开窍药和祛痰药对中枢神经兴奋性的影响[J]. 中医药研究,2002,18(3):40.
- [7] 赵保胜,宓惠卿. 冰片对大鼠脑微这内皮细胞 ICAM-1 表达量的影响[J]. 中药新药与临床药理,2001,18(4):332.
- [8] 何晓静,肇丽梅,刘玉兰,等. 冰片注射液对小鼠实验性脑缺血的保护作用[J]. 广东药学院学报,2006,22(2):171.
- [9] 熊颖,吴雪茹,涂兴明,等. 樟脑的药学研究进展[J]. 检验医学与临床,2009,6(12):999.
- [10] 吴畏,郭俊华,马红梅,等. 中药冰片储存时转化为樟脑的实验观察[J]. 现代中药研究与实践,2010,24(5):81.

[责任编辑 蔡仲德]