

况良好。故选用 238 nm 作为检测波长,可以较完全表达注射液中各类成分的出峰情况。

研究结果表明:此茵栀黄注射液 HPLC 指纹图谱系统具有较好的适用性,综合考察指纹图谱的相对保留时间、相对峰面积和相似度等指标能够显著区分不同来源(不同厂家、同一厂家不同批次)的注射液样品,同时结合对同一批次不同加速条件的茵栀黄注射液变质样品和复方茵陈注射液样品的考察,验证了该色谱系统在检验产品质量一致性和稳定性的灵敏度。

从产品质量一致性和稳定性的角度控制中药注射剂质量,是保障用药安全、减少其不良反应的有效手段。通过对指纹图谱各色谱峰峰形、峰面积、保留时间及相似度的描述,化学指纹图谱能够较全面的控制产品质量的一致性和稳定性,灵敏的检测出产品的化学成分的变化,结合中药注射剂制剂通则检查,从而能够早期的提示产品质量问题,为安全用药提供预警。

中药注射剂的质量控制应该从中药材(原料药)到中间品、成品的过程控制,建立其全程控制的指纹图谱体系,从每个生产环节保证产品质量的一致性和稳定性,是保证中药注射剂安全、有效、质量可控的必要条件。但是,化学指纹图谱也有自身的局限性,化学成分的差异并不一定代表产品安全性、有效性的差异;同时化学指纹图谱只能检测一类或几类化学成分,对自身成分复杂的中药注射剂也只能以管窥豹,难以全面反映产品质量信息;更重要的是化学指纹图谱对攸关注射剂安全的微生物物质(如热原、细菌、内毒素、异源蛋白等)检测几乎无能为力。由此,中药注射剂的质量控制需要借助生物效应检测的双重把关,以期全面控制其质量一致性和稳定性,保障其使用安全,相关研究内容将在此后陆续报道。

参考文献:

- [1] 马红飞,刘斌,周君挺. 蒲黄的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中草药, 2006, 37(3): 433-435.
- [2] 王跃飞,文红梅,郭立玮,等. 不同产地甘草的聚类分析[J]. 中草药, 2006, 37(3): 435-439.

神昌注射液中 β -细辛醚、冰片的氧化及异构体转换分析

魏刚,何建雄

(广州中医药大学第一附属医院 实验中心,广东 广州 510405)

摘要:目的 探讨神昌注射液氧化变色后有何产物生成和 β -细辛醚、冰片在其中的氧化机制及异构体的转换情况。方法 采用 GC-MS 对神昌注射液氧化变色前后的样品进行分析,及对 β -细辛醚、冰片灭菌前后的成分进行比较。结果 3 批次神昌注射液氧化变色后,其中 β -细辛醚部分氧化生成了 0.88%~2.82% 的细辛醛、0.24%~0.46% 的细辛酮,冰片中的龙脑与异龙脑部分氧化生成了樟脑;经 100 °C 灭菌 30 min 后, β -细辛醚(顺式)异构体转换生成约 1%~2% 的 α -细辛醚(反式),冰片中(7.85±7.27)% 的异龙脑(顺式)异构化为龙脑(反式)。结论 神昌注射液中的 β -细辛醚、冰片均参与了氧化反应,高温灭菌后也发生了异构体的转换。

关键词:神昌注射液; β -细辛醚;冰片;异构体转换;GC-MS

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)06-0841-03

Oxidation and isomeric conversion of β -asarone and borneol in Shenchang Injection

WEI Gang, HE Jian-xiong

(The Experiment Centre of the First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: **Objective** To analyze what will create after oxidation in Shenchang Injection, the oxidated mechanism, and isomeric conversion of β -asarone and borneol in it. **Methods** To analyze the sample of Shenchang Injection before and after oxidation by GC-MS and to compare the composition of β -asarone and borneol before and after sterilization. **Results** Some of β -asarone was oxidized and changed to asarylaldehyde (about 0.88%—2.82% of total composition) and saishinone (about 0.24%—0.46% of total composition), some of the borneol and isoborneol was oxidized and changed to camphor when three sam-

收稿日期:2007-08-03

基金项目:广东省科技厅资助项目(2003C34403);广东省科技厅产业技术研究与开发资金计划资助项目(2007B060401011)

作者简介:魏刚(1969—),男,四川省内江市人,研究员,研究生导师,主要从事中药新药开发和中药 GC-MS 分析。

Tel: (020)36591343 E-mail: weigang021@163.com

ples of Shenchang Injection are oxidized; some of β -asarone (*cis*-) change to α -asarone (*trans*-, about 1%—2%), (7.85±7.27)% of the isoborneol (*cis*-) changed to borneol (*trans*-) when sterilized at 100 °C for 30 min. **Conclusion** β -Asarone and borneol in Shenchang Injection are involved in the oxidated reaction and have isomeric conversion after high pressure sterilization.

Key words: Shenchang Injection; β -asarone; borneol; isomeric conversion; GC-MS

神昌注射液由石菖蒲、冰片等多味中药组成,具有开窍醒脑、宁神益智之功效。方中药物加适量增溶剂经乳化、滤过再热压灭菌后制得澄清水溶液注射剂。样品室温放置约 9 个月后,颜色由无色变为浅黄色,提示样品可能发生了氧化反应。为此,本实验采用 GC-MS 法对变色前后的样品进行了分析,以及对 β -细辛醚、冰片灭菌前后的成分进行比较,结果表明神昌注射液中的 β -细辛醚、冰片均参与了氧化反应,在灭菌后也发生了异构体的转换。

1 仪器与样品

岛津 GC/MS—QP5000 型气相色谱质谱联用仪,针筒式微孔滤膜过滤器由天津市腾达过滤器厂生产。神昌注射液由本实验中心制备,乙醚为分析纯。

2 方法与结果

2.1 供试品溶液的制备:取神昌注射液 5 mL,置 10 mL 具塞试管中,加乙醚约 3 mL 萃取,室温静置,取上层液滤过,1 mL 浓缩至约 0.4 mL,即得。

2.2 色谱条件:GC 为 DB-1 石英毛细管色谱柱 (30 m×0.25 mm),进样口温度 250 °C,接口温度 230 °C;载气为高纯度氮气,体积流量为 1.3 mL/min;柱前压为 80 kPa,分流比 6:1,进样量为 1.0 μ L;升温程序为柱温 60 °C,平衡 1 min,以 3 °C/min 升到 200 °C,再以 10 °C/min 升到 280 °C;MS 为 EI 源 (70 eV),双灯丝; m/z 40~350 全程扫描,扫描间歇 1.0 s。

2.3 样品检测:取各样品 1.0 μ L 进样分析,氧化后总离子流图见图 1。通过计算机自动检索与标准图谱对照,鉴定了其中主要的 9 个化合物,按出峰先后顺序依次是樟脑、异龙脑、龙脑、甲基丁香酚、顺式甲基异丁香酚、 β -细辛醚、 α -细辛醚、细辛醛、细辛酮。因为冰片与石菖蒲挥发油所含成分的峰互不干扰,20 min 以前为冰片成分的峰,其后为石菖蒲挥发油成分的峰。为了方便计算分析,现以 20 min 处为界,以峰面积归一法分别计算冰片、石菖蒲挥发油中各化合物的质量分数。

2.4 β -细辛醚的氧化:石菖蒲有关成分检测结果见表 1,显示氧化产物有细辛醛、细辛酮, α -细辛醚质量分数似有增多的趋势。

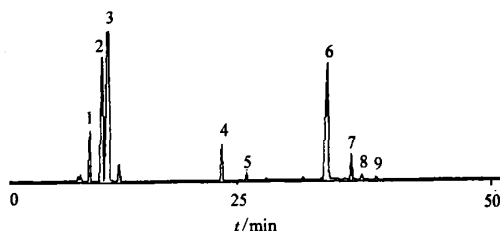


图 1 神昌注射液氧化后 GC-MS 总离子流图

Fig. 1 GC-MS Total ions chromatogram of Shenchang Injection after oxidation

表 1 β -细辛醚氧化产物的质量分数

Table 1 Contents of β -asarone oxidated products

成 分	20050413		20050512		20050629	
	原配液/%	氧化后/%	原配液/%	氧化后/%	原配液/%	氧化后/%
β -细辛醚	56.49	54.04	67.31	64.75	86.42	84.78
α -细辛醚	1.75	6.15	0.34	0.82	1.02	2.13
细辛醛	—	0.88	—	2.82	—	2.52
细辛酮	—	0.24	—	0.46	—	0.28

2.5 β -细辛醚的异构体转换:在顺、反异构体中,通常是反式比较稳定,而顺式较不稳定。如把顺式异构体加热或受日光的作用,就容易转变为较稳定的反式异构体^[1]。 β -细辛醚为顺式结构, α -细辛醚为反式结构。为深入探讨 β -细辛醚异构体转换情况,实验中取其单体按注射剂的工艺同法制备,灭菌前后检测,见表 2。结果表明 β -细辛醚经 100 °C 灭菌 30 min 后,异构转换生成 1%~2% 的 α -细辛醚,可以部分阐明神昌注射液中 α -细辛醚增多的原因。 β -细辛醚氧化、异构体转换示意图见图 2。

表 2 β -细辛醚灭菌前后 α 、 β -细辛醚的质量分数变化

Table 2 Change of α 、 β -asarone contents before and after sterilization of β -asarone

成分	灭菌前/%	第 1 次灭菌后/%	第 2 次灭菌后/%
β -细辛醚	99.27	97.01	96.07
α -细辛醚	0.73	2.99	3.93

2.6 冰片的氧化:冰片有关成分检测结果见表 3,显示 2 批样品的氧化产物中产生了大量的樟脑,1 批未见明显变化。由于 3 批样品均采用同一批次的冰片制成,不同的氧化程度提示,随着储存时间的延长,异龙脑似首先逐渐氧化为樟脑,随后龙脑也展开了氧化过程。此前,还曾检测出室温放置的冰片几乎完全转化成樟脑的情况^[2]。

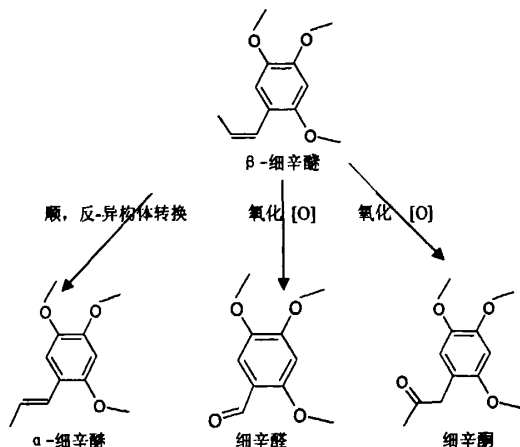


图 2 β -细辛醚氧化、异构体转换示意图

Fig. 2 Oxidation and isomeric conversion of β -asarone

表 3 神昌注射液氧化前后冰片主要成分比较

Table 3 Comparison of borneol in Shenchang Injection before and after oxidation

成分	氧化前/%	氧化后/%		
		20050413	20050512	20050629
樟脑	1.54	28.61	19.67	0.78
异龙脑	38.08	24.70	21.04	37.02
龙脑	55.88	44.75	57.73	57.41

2.7 冰片的异构体转换:冰片中的龙脑与异龙脑互为异构体,其中异龙脑为顺式、龙脑为反式。灭菌前后样品检测结果见表 4。表明灭菌后,龙脑的质量分数明显增加。3 批中平均有 $(7.85 \pm 7.27)\%$ 的异龙脑异构化为龙脑。冰片氧化转换示意图见图 3。

表 4 神昌注射液灭菌前后冰片主要成分比较

Table 4 Comparison of borneol in Shenchang Injection before and after high pressure sterilization

成分	20060327		20060329		20060330	
	灭菌前/%	灭菌后/%	灭菌前/%	灭菌后/%	灭菌前/%	灭菌后/%
樟脑	5.63	4.74	3.80	2.68	3.72	2.77
异龙脑	33.70	31.68	34.67	29.83	36.34	34.89
龙脑	56.85	60.60	55.41	63.49	55.63	58.22

3 讨论

β -细辛醚、冰片均参与了神昌注射的氧化过程, β -细辛醚主要产生了细辛醛、细辛酮,其中细辛醛的产量较细辛酮为多;冰片中的异龙脑与龙脑先后氧化生成了樟脑。从 β -细辛醚、冰片两者比,某些批次

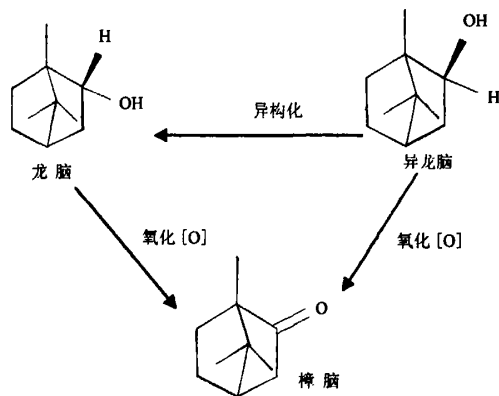


图 3 冰片氧化、异构体转换示意图

Fig. 3 Oxidation and isomeric conversion of borneol

样品中产生细辛醛、细辛酮后,樟脑似未增加,提示 β -细辛醚似先于冰片发生氧化反应。

经高温灭菌后, β -细辛醚、冰片均发生了异构体的转换,从转换的量分析, β -细辛醚异构体转换生成约 $1\% \sim 2\%$ 的 α -细辛醚,冰片中 $(7.85 \pm 7.27)\%$ 的异龙脑异构化为龙脑,以上转换对神昌注射液的品质有何影响有待进一步观察。

中药注射液的质量控制是一个难点,加之中药有效组分往往以同系物的方式同时存在,如本品中的 β -细辛醚与 α -细辛醚、龙脑与异龙脑。这些同系物受光、热、水等环境的影响,可能发生变化进而影响药物的品质。本研究显示神昌注射液中主要成分 β -细辛醚、冰片均参与了氧化反应与异构体的转换,提示复杂多组分的中药注射液的研究,应尽可能搞清其中具体组分的变化机制,GC-MS 不失为一种有力手段。在此基础上,实验采用 GC-MS 建立了神昌注射液的指纹图谱,以使其质量稳定可控。

目前只是用 GC-MS 鉴定神昌注射液中的各成分,并测定其质量分数。在此基础上,拟采用气相色谱法进一步测定其中龙脑、 β -细辛醚等有效成分的量。在定量明确的基础上,进行药物成分的转化及量效关系的研究。

参考文献:

- [1] 张执候. 有机化学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1986.
- [2] 魏刚 林双峰 方永奇,等. GC-MS 法检测冰片的质量[J]. 中成药, 2005, 27(3):353-354.

神昌注射液中β-细辛醚、冰片的氧化及异构体转换分析

作者: [魏刚](#), [何建雄](#), [WEI Gang](#), [HE Jian-xiong](#)
作者单位: [广州中医药大学第一附属医院, 实验中心, 广东, 广州, 510405](#)
刊名: [中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39 (6)
被引用次数: 1次

参考文献(2条)

1. [张执候](#) [有机化学](#) 1986
2. [魏刚](#); [林双峰](#); [方永奇](#) [GC-MS法检测冰片的质量](#) [期刊论文] - [中成药](#) 2005 (03)

引证文献(1条)

1. [吴潇](#), [饶伟文](#), [欧燕](#), [曾立威](#) [细辛脑注射液质量控制探讨](#) [期刊论文] - [航空航天医药](#) 2010 (8)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806014.aspx