doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.011.010

· 论著 ·

气相色谱-质谱同时测定复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑含量

杨柳[1],周雅轩[1],张囡[1],王雪[2](1.天津市儿童医院,天津　300134;2.天津医科大学,天津　300070)

[摘要]**目的**:建立院内制剂复方薄荷脑滴鼻液质量评价中含量测定的方法。**方法**:采用气相色谱-质谱(GC-MS)测定薄荷脑和樟脑含量。GC-MS 条件:色谱柱 Agilent DB-5MS(30 m×250 μm×0.25 μm),流速 1 mL/min,分流比 10∶1,进样口温度 300 ℃,程序升温(90 ℃保持 5 min,以 1 ℃/min 升至 100 ℃,保持 5 min,以 10 ℃/min 升至 220 ℃,保持 2 min);质谱离子源:电子轰击(EI)源,温度 230 ℃,四级杆温度 150 ℃,电子能量 70 eV,质荷比(m/z)30~800。**结果**:薄荷脑和樟脑分别在 50.20~803.20 μg/mL(r=0.999 6)和 50.10~801.60 μg/mL(r=0.999 4)浓度范围内与峰面积呈现良好的线性关系,平均回收率 101.5%和 101.1%,精密度、稳定性、重复性实验结果相对标准偏差(RSD)均<2%。**结论**:初步建立了复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑的含量测定方法,通过 GC-MS 建立的质量标准准确、重复性好,可用于复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑的含量测定和质量控制。

[关键词]复方薄荷脑滴鼻液;薄荷脑;樟脑;气相色谱-质谱
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)11-0032-04

Simultaneous Content Determination of Menthol and Camphor in Compound Menthol Nasal Drops by Gas Chromatography-Mass Spectrometry

Yang Liu[1], Zhou Yaxuan[1], Zhang Nan[1], Wang Xue[2](1. *Tianjin Children's Hospital*, *Tianjin*　300134, *China*; 2. *Tianjin Medical University*, *Tianjin*　300070, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To establish the method for content determination in quality evaluation of compound menthol nasal drops. **Methods**: Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) was adopted to determine levels of menthol and camphor. GC-MS conditions included Agilent DB-5MS column (30 m×250 μm×0.25 μm), flow rate of 1 mL/min, split ratio of 10∶1, injector temperature of 300 ℃, and temperature program (initial temperature of 90 ℃ for 5 min, followed by increase of 1 ℃/min to 100 ℃ with 5-minute hold, and increase of 10 ℃/min to 220 ℃ with 2-minute hold). The mass spectrometer used an electron impact (EI) source with temperature of 230 ℃, quadrupole temperature of 150 ℃, electron energy of 70 eV, and mass-to-charge ratio (m/z) range of 30 to 800. **Results**: Menthol and camphor exhibited excellent linear relationships with peak areas within concentration ranges of 50.20 to 803.20 μg/mL (r=0.999,6) and 50.10 to 801.60 μg/mL (r=0.999,4), respectively. The average recovery rates were 101.5% and 101.1% for menthol and camphor, respectively. The precision, stability and repeatability experiments yielded relative standard deviations (RSD) of less than 2%. **Conclusion**: A preliminary quantitative analysis method for menthol and camphor in compound menthol nasal drops has been established. The quality standards developed by using GC-MS are accurate and exhibit good reproducibility, which can be applied for the content determination and quality control of menthol and camphor in compound menthol nasal drops.

[**Keywords**] compound menthol nasal drops; menthol; camphor; gas chromatography-mass spectrometry

院内制剂又称医院制剂或医疗机构制剂,是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配置、自用的固定处方制剂[1]。院内制剂对药品市场起到至关重要的填补作用,是突出医院特色、反映医院亮点的重要方面[2]。一套高水平的院内制剂质量控制标准,应该从多方面进行把控,除性状、鉴别、微生物检查等之外,含量检测也是必查项目。院内制剂的质量安全评价由于检验技术薄弱,相较于 2020 版《中国药典》过于简单[3]。以天津市儿童医院复方薄荷脑滴鼻液为例,该制剂多用于儿童干燥性和萎缩性鼻炎的治疗。复方薄荷脑滴鼻液在生产过程中按照《天津市医疗机构制剂规范》(2016 年版)对薄荷脑和樟脑进行了鉴别、微生物检查等分析,并未对其含量进行检测。但是随着临床安全用药需求的增加,目前的质量控制体系无法满足用药安全的需要,同时,薄荷脑和樟脑均是具有挥发性的药品,其含量极容易受到温度、包装材料密封性、储存时间等因素的影响[4-12],因此,测定复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑的含量对于评价该制剂的质量至关重要。本研究应用气相色谱-质谱(GC-MS)同时测定复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑含量,建立了一套完整的含量测定方法,全面提升了复方薄荷脑滴鼻液的质量标准,确保临床用药安全,促进产学研融合。

1　仪器与试剂

分析天平(赛多利斯,十万分之一);气质联用仪(Agilent 7890A-5975C);复方薄荷脑滴鼻液(天津市儿童医院制剂室,批号 20220603、20220901、20220902);薄荷脑对照品(黄山天目薄荷药业有限公司,X220403),樟脑对照品(梧州黄埔化工药业有限公司,Yz2207006);石蜡(吉林市吉化江城油脂化工有限责任公司,220701),无水乙醇(天津市科密欧化学试剂有限公司,色谱纯)。

基金项目:天津市教委科研计划项目,编号 2020KJ203。
作者简介:杨柳(1986.05-),女,硕士,主管药师,主要从事药物分析工作,E-mail:yangliu06@tj.gov.cn。
通信作者:王雪(1986.02-),女,博士,高级实验师,主要从事中药药物分析、药物化学研究,E-mail:wangxue@tmu.edu.cn。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

空白溶液：精密称定石蜡 50.8 mg 至 50 mL 容量瓶，加无水乙醇溶解后稀释至刻度，摇匀，即得 1.016 mg/mL 空白对照溶液。对照品溶液：分别精密称定薄荷脑和樟脑对照品 50.2 mg 和 50.1 mg 至 50 mL 容量瓶，加无水乙醇溶解后稀释至刻度，摇匀，即得薄荷脑和樟脑对照品溶液，浓度分别为 1.004 mg/mL 和 1.002 mg/mL。供试品溶液：精密量取复方薄荷脑滴鼻液 2.5 mL 至 50 mL 容量瓶，加无水乙醇溶解后稀释至刻度，摇匀。

2.2 检测条件

色谱条件：色谱柱 Agilent DB-5MS（30 m×250 μm×0.25 μm），流速 1 mL/min，分流比 10∶1，进样口温度 300 ℃。程序升温：90 ℃保持 5 min，以 1 ℃/min 升至 100 ℃，保持 5 min，以 10 ℃/min 升温至 220 ℃，保持 2 min。质谱条件：电子轰击（EI）离子源（230 ℃），四级杆温度 150 ℃，溶剂延迟 3 min，电子能量 70 eV，质荷比（m/z）30～800。数据库：NIST08。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性实验 分别取空白溶液、对照品溶液和供试品溶液进行检测，结果表明薄荷脑和樟脑峰形良好，且空白溶液无干扰，见图 1。NIST08 数据库检索薄荷脑和樟脑的质谱图，见图 2。

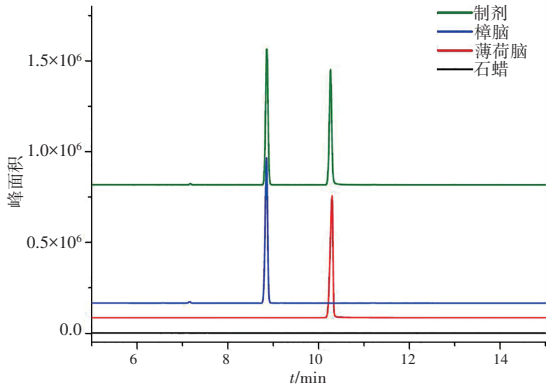


图 1 总离子流（TIC）

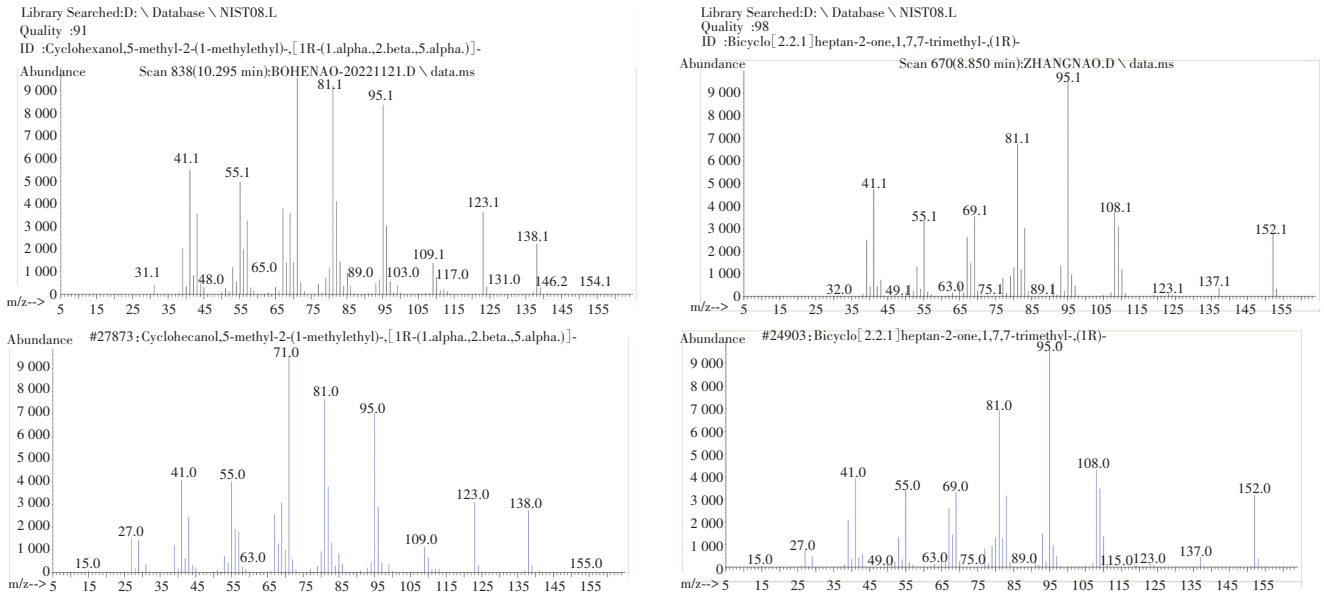


图 2 薄荷脑（左）和樟脑（右）的质谱

2.3.2 线性关系考察 分别精密量取薄荷脑和樟脑对照品溶液 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 mL 置于 10 mL 容量瓶中，加无水乙醇定容，摇匀，即得对照品系列工作溶液。依次进样检测，以对照品浓度（X）和峰面积（Y）进行线性回归，得薄荷脑和樟脑的线性回归方程分别为 $Y=333\,459\,522X+2\,064\,418$（$r=0.999\,6$）和 $Y=159\,579\,302X+291\,564$（$r=0.999\,4$）。结果表明，薄荷脑和樟脑分别在 50.20～803.20 μg/mL 和 50.10～801.60 μg/mL 浓度范围内与峰面积呈现良好的线性关系。见图 3。

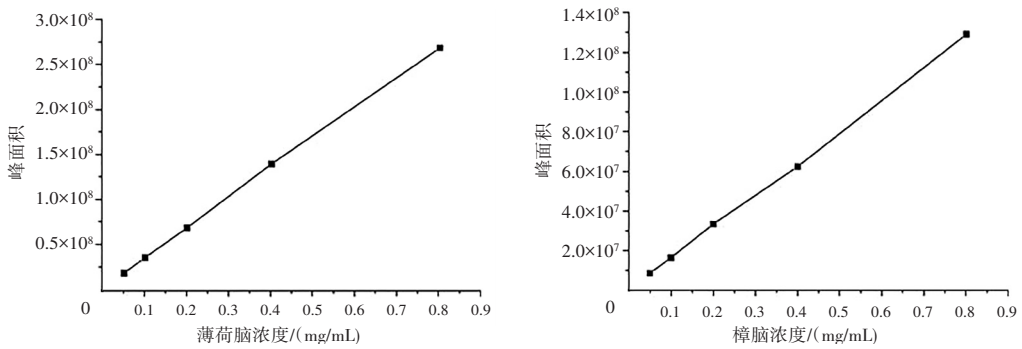


图 3 线性关系考察

2.3.3　精密度实验　取供试品溶液连续进样测定 6 次，结果显示薄荷脑和樟脑峰面积相对标准偏差（RSD）分别为 0.71% 和 1.59%，表明仪器精密性能良好，见表 1。

表 1　精密度实验

编号	薄荷脑峰面积	樟脑峰面积
1	175 732 905	80 026 595
2	174 720 318	81 359 765
3	174 571 731	83 659 847
4	176 241 966	82 265 873
5	175 747 901	82 148 692
6	172 824 656	83 221 498
RSD	0.71%	1.59%

2.3.4　稳定性实验　取供试品溶液分别在实验室内（温度 22 ℃，湿度 45%）放置 0、2、4、6、8、12 h 后进行检测，结果显示薄荷脑和樟脑峰面积 RSD 分别为 0.69% 和 1.61%，表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好，见表 2。

表 2　稳定性实验

放置时间	薄荷脑峰面积	樟脑峰面积
0 h	176 197 933	83 336 984
2 h	174 954 071	83 245 871
4 h	175 666 115	83 145 974
6 h	176 032 434	83 384 678
8 h	173 373 045	83 145 874
12 h	173 698 304	80 000 567
RSD	0.69%	1.61%

2.3.5　重复性实验　取同一批复方薄荷脑滴鼻液样品 6 份，制备供试品溶液进行测定，结果显示复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑的平均含量分别为 10.34 mg/mL（RSD = 0.89%）和 10.19 mg/mL（RSD = 1.80%），表明该检测方法重复性良好，见表 3。

表 3　重复性实验　mg/mL

编号	薄荷脑	樟脑
1	10.35	9.93
2	10.38	9.98
3	10.47	10.27
4	10.20	10.29
5	10.28	10.39
6	10.35	10.27
平均含量	10.34	10.19
RSD	0.89%	1.80%

2.3.6　加样回收率实验　精密量取复方薄荷脑滴鼻液 1.25 mL 至 50 mL 容量瓶，精密量取加入薄荷脑和樟脑各 12.50 mg，取样测定，平行实验 6 次，计算加样回收率。结果显示薄荷脑和樟脑的平均加样回收率分别为 101.5%（RSD = 1.90%）和 101.1%（RSD = 1.65%），见表 4。

2.3.7　样品测定　分别取 3 批次复方薄荷脑滴鼻液，制备供试品溶液（n = 2）进行分析，计算各批次复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑的含量，结果见表 5。

表 4　加样回收率实验

取样量/mg	加入量/mg	薄荷脑测得量/mg	薄荷脑回收率/%	樟脑测得量/mg	樟脑回收率/%
12.50	12.50	25.12	101.0	25.16	101.3
12.50	12.50	25.33	102.6	25.45	103.6
12.50	12.50	24.99	99.9	24.87	99.0
12.50	12.50	24.84	98.7	24.95	99.6
12.50	12.50	25.39	103.1	25.19	101.5
12.50	12.50	25.44	103.5	25.24	101.9

表 5　复方薄荷脑滴鼻液样品含量测定结果　mg/mL

批号	薄荷脑	樟脑
20220603	10.69	10.72
20220901	11.03	9.98
20220902	10.08	10.05

3　讨论

医院制剂在保障临床用药，提高医疗水平及药学科研水平和经济效益等方面都发挥了重要作用。医院制剂有其特殊性，而其质量标准又必须按照规定进行质量检验。加强检验是保障制剂质量的有效手段之一[10]。复方薄荷脑滴鼻液的主要成分为薄荷脑、樟脑、石蜡，发挥作用的成分为薄荷脑和樟脑。既往鉴于我院制剂室药检设备的局限性，该制剂的质量控制中没有进行这两种成分的含量测定。药物含量是评价药品和药效的重要指标，因此本研究主要对薄荷脑和樟脑进行了含量测定。

在设计测定方法时，因为制剂中的薄荷脑结构中没有共轭结构，在 200～800 nm 波长范围内无紫外吸收，所以首选 GC-MS，能够同时测定薄荷脑和樟脑[11]。本实验采用乙醇为溶剂，未使用文献中常规使用的石蜡[12-13]、乙酸乙酯[14-16]，旨在尽可能便捷地对制剂进行处理，同时减少背景干扰。原因是石蜡为非极性物质，在乙醇中的溶解性极低，测定时能最大程度地排除石蜡的干扰。本研究考察了程序升温、进样口温度、分流比等对测定结果的影响，结果显示这些因素均为非关键因素，最终建立并选用 GC-MS 法。本研究所使用的标准品为我院制剂室提供的复方薄荷脑滴鼻液的原料，实验前对选用批次的薄荷脑和樟脑进行了含量测定，结果分别为 99.5% 和 99.6%。本实验采用外标法制作标准曲线，结果薄荷脑、樟脑的线性关系均良好，比内标法[9,13-14,16]操作更简便，适用于医院制剂的定量分析。

本研究在现有文献[12-13]的基础上，对实验溶剂进行了改良，减少了背景对测定结果的干扰；采用外标法，操作更简便，稳定可行，适用于医疗机构的快速检验。本研究建立了院内制剂复方薄荷脑滴鼻液质量评价中含量测定的方法，对制定该药品新的质量标准具有重要意义。

参考文献：

[1] 张恩，杨昌贵，江维克，等. 参术康胃胶囊质量标准研究[J]. 中华中医药学刊，2017，35(2)：448-450.

[2] 陈艳，刘慧，张哲，等. 院内中药制剂对综合性医院临床和科研工作的促进作用[J]. 医学信息，2020，33(19)：44-47.

[3] 葛少波, 张杰, 施务务, 等. 医疗机构制剂的现状和发展问题的探讨[J]. 海峡药学, 2022, 34(7): 139-143.
[4] 张建珍, 林佩斌. 复方薄荷脑滴鼻液的稳定性测定[J]. 中国现代医药, 2007, 9(3): 106-107.
[5] 张黎明, 李玲, 廖赟. 聚乙烯塑料瓶对薄荷脑樟脑滴鼻液检测波长的影响[J]. 中国药师, 2007, 10(12): 1251-1252.
[6] 庄志铨, 周从鹰. 复方薄荷脑滴鼻液对不同药包材的选择[J]. 今日药学, 2008, 18(6): 63-64.
[7] 奚之骏, 杨铭, 余敏英, 等. 薄荷脑樟脑滴鼻液稳定性研究[J]. 中国药房, 2010, 21(15): 1408-1410.
[8] 高婷, 赵玉娜, 何艳萍. 复方薄荷脑滴鼻剂的稳定性研究[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(5): 642-645.
[9] 杨雪, 马虹英. 不同包材对复方薄荷脑滴鼻液稳定性的影响[J]. 医药导报, 2018, 37(7): 873-875.
[10] 李惠英, 秦利芬, 李聃, 等. 医院制剂紫黄软膏微生物限度检查法的建立[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(9): 53-55.
[11] 刘泽干, 雷攀, 王莉博, 等. 基于 GC-MS 的小儿柴胡退热栓主要药效成分质量控制方法研究[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(12): 17-21.
[12] 肖宏华, 胡妍文, 张淑君, 等. 贮存温度对复方薄荷脑滴鼻液中樟脑和薄荷脑含量的影响[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 582-585.
[13] 邱财荣, 殷萌, 孔爱英, 等. 气相色谱法测定复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑含量[J]. 西北国防医学, 2015, 36(9): 582-585.
[14] 余继英, 何林, 孙世明, 等. 气相色谱-质谱法测定复方薄荷脑滴鼻液中 2 组分含量[J]. 中国药房, 2005, 16(1): 60-62.
[15] 马海平, 王曼, 朱军, 等. 气相色谱法检测复方薄荷脑滴鼻剂薄荷脑和樟脑的含量[J]. 湖北医药学院学报, 2019, 38(6): 561-563.
[16] 姚鑫, 程宗琦, 姜玮, 等. 气相色谱法测定复方薄荷脑滴鼻液中樟脑与薄荷脑的含量[J]. 西北药学, 2019, 32(5): 594-596.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-12-06 修回日期:2023-01-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.011.011

· 论著 ·

糖皮质激素雾化吸入混悬液应用于儿童哮喘急性期综合评价

尉耘翠[1],王舒[2],何晓静[2],向莉[1],董名扬[2],曹旺[1],崔伊婷[2],胡利华[1],刘小会[1],菅凌燕[2],王晓玲[1](1.国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045;2.中国医科大学附属盛京医院,沈阳 110801)

[摘要]**目的**:以丙酸氟替卡松(FP)雾化吸入用混悬液为核心开展吸入性糖皮质激素(ICS)类药物应用于儿童哮喘急性期治疗的临床综合评价。**方法**:系统梳理国内外相关指南、文献等资料并开展经济学分析,从有效性、安全性、经济性、适宜性、可及性、创新性多维度开展综合评价。**结果**:(1)有效性,FP 与双倍剂量布地奈德(BUD)混悬液相比,可明显改善晨间最大呼气峰流量(PEF),而双倍剂量吸入用 BUD 混悬液则在夜间无哮喘发作率方面更优。(2)安全性,儿童哮喘急性期应用 FP 与 BUD 混悬液在晨间血清皮质醇水平、夜间尿皮质醇水平、不良事件发生率、促肾上腺素激素、血清糖化血红蛋白、身高及体质量增长等方面比较差异均无统计学意义。(3)经济性,成本效果分析和最小成本分析显示,以晨间/夜间 PEF、第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、日间无哮喘发作率、日间/夜间应急缓解药使用率作为效果指标,FP 比 BUD 混悬液具有更优的经济性;以夜间无哮喘发作率作为效果指标,BUD 经济性优于 FP,但当意愿支付值(WTP)<160.00 元时,FP 则具有更优经济性。(4)适宜性,相比于丙酸倍氯米松(BDP),FP 与 BUD 具有较好药理学优势。FP 雾化吸入用混悬液是儿童专用药品,适用于>4 岁儿童,有效期最长,可降低基层医疗机构的药品管理成本,适宜慢性疾病长期治疗管理。吸入用 BUD 混悬液有多种仿制药,可用于>6 个月儿童。吸入用 BDP 混悬液适用于>2 岁儿童。(5)可及性,医疗机构覆盖率 BUD>BDP>FP(原研),部分 BUD 仿制药因进入集采目录机构覆盖率较高。可负担性,疗程费用 FP<BDP/BUD(原研),且均已纳入医保目录,而 BUD 仿制药进入集采目录后成本更低。三类 ICS 急性期应用的年人均治疗费用占城乡居民家庭年人均可支配收入比重较低,具有可负担性。(6)创新性,FP 是新一代 ICS 分子,相比于吸入用 BUD 混悬液,剂量减半可达到相同抗炎效果。三种 ICS 均未检索到国内专利或已过保护期。**结论**:基于现有证据,FP 雾化吸入用混悬液与双倍剂量吸入用 BUD 混悬液原研药相比有效性、安全性相当,经济性较好,而 BUD 仿制药则具有更好的成本优势。FP 雾化吸入用混悬液为儿童专用药品,抗炎程度强,起效迅速,适宜哮喘急性期应用,但其适用于>4 岁儿童,且可及性(医疗机构覆盖率)低于 BUD 和 BDP。鉴于 FP 雾化吸入用混悬液为新上市药品,现有文献证据有限,研究结果需定期更新和长期论证。

[关键词]吸入性糖皮质激素;急性发作;儿童;哮喘;综合评价
[中图分类号]R725.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)11-0035-09

基金项目:国家呼吸系统疾病临床医学研究中心呼吸专项,编号 HXZX-202107;北京医药卫生经济研究会委托项目“儿童药品临床综合评价指南开发及哮喘用药临床综合评价试点研究”。

作者简介:尉耘翠(1990.05-),女,硕士,助理研究员,主要从事药物流行病学研究,E-mail:yuyuncui7@126.com;
王舒(1988.07-),女(满族),博士,讲师,主要从事临床药学、药理学工作,E-mail:wangshu521@163.com。
尉耘翠和王舒为共同第一作者。
通信作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事儿科药学工作,E-mail:wangxiaoling@bch.com.cn;
菅凌燕(1966.08-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药学、临床药理学工作,E-mail:jianly@sj-hospital.org。
王晓玲和菅凌燕为共同通信作者。