

止痒搽剂质量控制标准的方法研究

叶吉明¹, 杨景然², 刘宇¹, 陈米林¹, 冉忠梅^{1*}, 周培德³, 柏永强³

(1. 云南省第一人民医院 药学部, 云南 昆明 650032;

2. 宁波工程学院 理学院, 浙江 宁波 315211; 3. 昆明赛诺制药股份有限公司 质量部, 云南 昆明 650051)

摘要: 为制定止痒搽剂的质量控制标准, 参照 2015 年版《中国药典: 四部》中的原料药与制剂稳定性实验指导原则, 采用气相色谱法对止痒搽剂中麝香草酚、薄荷脑、甘油和乙醇的含量进行测定, 并对其系统稳定性进行考察。结果表明, 薄荷脑和麝香草酚的质量浓度在 0.016 ~ 0.161 mg/mL 内与峰面积呈良好线性关系, 平均加样回收率分别为 100.19% 和 102.89%, *RSD* 分别为 0.60% 和 1.10%。说明测定结果特异性强, 重现性良好, 能够满足 2015 年版《中国药典: 四部》中的相关要求。

关键词: 气相色谱法; 麝香草酚; 薄荷脑; 乙醇; 质量标准

中图分类号: R284.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 5639 (2021) 03 - 0114 - 05

DOI: 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2021.03.023

Method Analysis on Quality Control Standard of Anti-itch Liniment

YE Jiming¹, YANG Jingran², LIU Yu¹, CHEN Milin¹, RAN Zhongmei^{1*}, ZHOU Peide³, BAI Yongqiang³

(1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, China 650032;

2. School of Science, Ningbo University of Technology, Ningbo, Zhejiang, China 315211;

3. Department of Quality, Kunming Sainuo Pharmacy Co., Ltd., Kunming, Yunnan, China 650051)

Abstract: To establish the quality control standard of anti-itch liniment, referring to the guiding principles of stability test on APIs and preparations in *Chinese Pharmacopoeia Part Four* 2015 edition, Gas Chromatography is used to determine the content of thymol, menthol, ethanol and glycerin in anti-itch liniment and observe the system stability. The results show that the mass concentration of menthol and thymol is in the range of 0.016—0.161 mg/mL respectively and has a good linear relationship with the peak area. The average sample recovery rate is 100.19% and 102.89% respectively; *RSD* is 0.60%, 1.10% respectively. So this method has strong specificity and good reproducibility, fully meets the relevant demands in *Chinese Pharmacopoeia Part Four* 2015 edition.

Key words: GC; thymol; menthol; ethanol; quality standard

止痒搽剂是某医院皮肤科的外用经验方, 临床上已使用多年。其主要由薄荷脑、麝香草酚、甘油, 溶于 75% 乙醇制成。该搽剂具有清凉止痒作用, 主要用于治疗蚊虫叮咬及瘙痒性皮肤病患者。作为医院的传统制剂, 其具有疗效确切、价廉物美的优势。但对其质量标准的鉴定仍停留在对薄荷脑、麝香草酚等使用化学显色法所做的定性鉴别上, 导致质量控制环节相对单一, 不能对制剂质量进行全面有效管理和控制。目前, 对薄荷脑、麝香草酚和乙醇等的相关测定报道^[1-6]很多, 但作为复

方制剂协同处方, 应该从止痒搽剂制剂自身入手, 对制剂中的关键药物成分进行分析和评价, 而非仅对单一成分进行监测。为此, 采用毛细管气相色谱法对止痒搽剂进行系统稳定性考察, 以期为止痒搽剂的质量控制、安全性和有效性提供科学依据。

1 仪器与方法

1.1 仪器与试剂

GC-2010 气相色谱仪、FID 检测器、氢气发生器、AO-20i 自动进样器 (均为日本岛津有限公司);

收稿日期: 2020 - 05 - 14

作者简介: 叶吉明 (1974—), 女, 云南临沧人, 主管药师, 主要从事医院药学研究。

* 通讯作者: 冉忠梅 (1972—), 女, 云南文山人, 主管药师, 主要从事药学研究, E-mail: 1870156279@qq.com.

CA-2 空气发生器 (武汉科林普丰仪器有限公司); CPA225D 型电子天平 (赛多利斯); 高纯氮气 (昆明广瑞达特种气体有限责任公司, 9.999%)。

薄荷脑对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100508-201603); 麝香草酚对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 110728-201707); 止痒搽剂 (云南省第一人民医院制剂, 批号: 20181217; 20181218; 20181219。规格: 100 mL/瓶, 含麝香草酚、薄荷脑各 1 g)。

萘、乙醇、无水乙醇 (均为分析纯, 天津市风船化学试剂有限公司); 正丙醇 (分析纯, 汕头市西陇化工厂有限公司, 批号: 0805312); 甘油 (药用辅料, 江西益普生药业有限公司, 批号: 20181201); 其他试剂为分析纯; 水为纯化水。

1.2 方法

1.2.1 制剂样品的色谱条件

色谱柱: 6% 氰丙基苯基 - 94% 二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱, 以聚乙二醇 2000 (或极性相近) 为固定液。起始温度为 130 °C, 维持 8 min, 再以 50 °C/min 的速率升温至 200 °C, 维持 6 min。进样口温度 250 °C, 检测器温度 250 °C, 不分流进样, 载气为氮气, 流速 3.0 mL/min, 进样体积 1 μ L, 按内标法以峰面积计算。

1.2.2 溶液的制备

1) 内标溶液制备: 取萘适量, 精密称定, 加无水乙醇溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含 0.4 mg 的溶液, 作为内标溶液。

2) 对照品溶液制备: 精密称定薄荷脑对照品 20 mg, 置于 50 mL 容量瓶中, 然后加无水乙醇稀释至刻度, 制成每 1 mL 含 0.4 mg 的溶液; 精密称定麝香草酚对照品 20 mg, 置于 50 mL 容量瓶中, 加无水乙醇稀释至刻度, 制成每 1 mL 含 0.4 mg 的溶液; 取甘油 25 mg, 精密量取, 置 50 mL 量瓶中, 然后用无水乙醇稀释至刻度, 制成每 1 mL 中含甘油 0.5 mg 的溶液; 精密吸取薄荷脑对照品溶液、麝香草酚对照品溶液、甘油溶液和内标溶液各 5 mL, 置于 25 mL 容量瓶中, 加无水乙醇稀释至刻度, 作为混合对照品溶液。

3) 供试品溶液制备: 精密吸取止痒搽剂 (规格: 100 mL/瓶, 批号: 20181217; 20181218; 20181219) 2 mL, 置于 50 mL 容量瓶中, 再用无水乙醇稀释至刻度, 摇匀。精密量取上述溶液 5 mL,

置于 25 mL 容量瓶中, 再加入内标溶液 5 mL 后, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀作为供试品溶液。

4) 阴性样品溶液制备: 麝香草酚阴性样品溶液制备。取薄荷脑 1 g、甘油 6 g, 加 75% 乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成 100 mL 溶液。精密吸取上述溶液 2 mL 置 50 mL 容量瓶中, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 制成麝香草酚阴性样品溶液。

薄荷脑阴性样品溶液制备: 取麝香草酚 1 g、甘油 6 g, 加 75% 乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成 100 mL 溶液。精密吸取上述溶液 2 mL 置 50 mL 容量瓶中, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 制成薄荷脑阴性样品溶液。

甘油样品溶液制备: 取甘油 6 g, 加 75% 乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成 100 mL 甘油样品溶液。

1.2.3 测定乙醇的色谱条件

6% 氰丙基苯基 - 94% 二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱。起始温度为 40 °C, 维持 2 min, 以 3 °C/min 的速率升至 65 °C, 再以 25 °C/min 的速率升温至 200 °C, 维持 10 min; 进样口温度 200 °C, 分流比为 1:1; 检测器 (FID) 温度 220 °C; 载气为氮气, 流速 3.0 mL/min; 顶空进样, 进样体积 1 μ L, 平衡温度 85 °C, 平衡时间 20 min。

2 试验结果

2.1 系统适用性试验

按 1.2.2 项下方法配制各溶液, 按 1.2.1 项下色谱条件进样分析, 记录色谱图, 见图 1 ~ 图 9。结果表明, 麝香草酚对照品溶液、薄荷脑对照品溶液、甘油样品溶液、内标溶液、供试品溶液 (无内标)、供试品溶液 (有内标)、麝香草酚阴性样品溶液和薄荷脑阴性样品溶液各峰形良好, 分离度大于 1.5, 理论塔板数按薄荷脑、麝香草酚峰计算不低于 1 500。

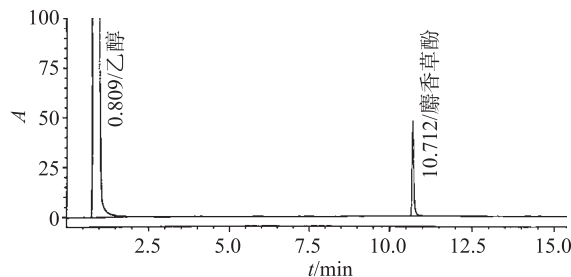


图1 麝香草酚对照品溶液色谱图

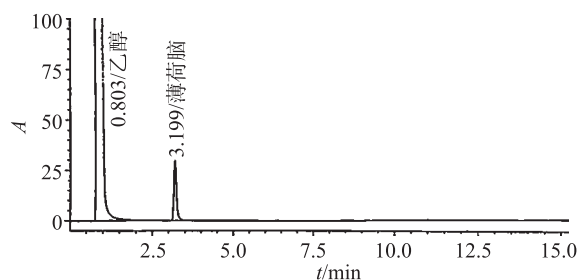


图2 薄荷脑对照品溶液色谱图

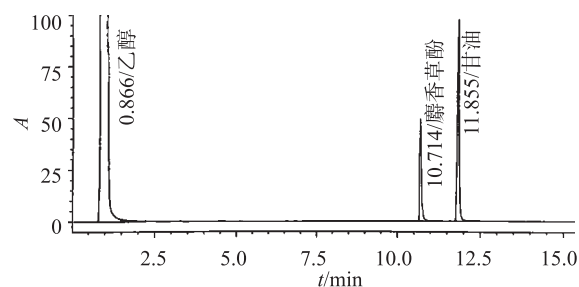


图7 麝香草酚阴性样品溶液色谱图

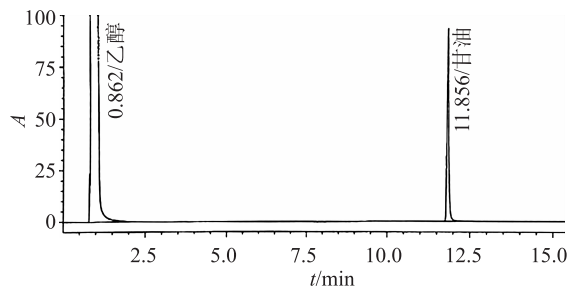


图3 甘油样品溶液色谱图

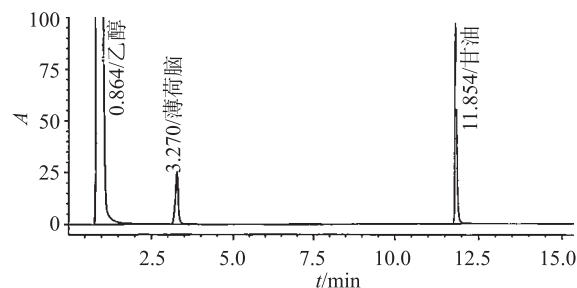


图8 薄荷脑阴性样品溶液色谱图

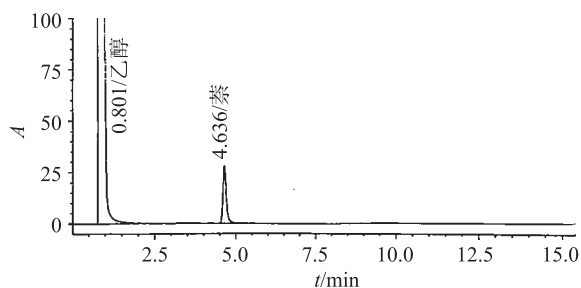


图4 内标溶液色谱图

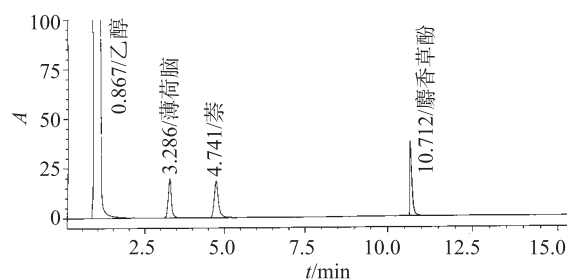


图9 混合对照品溶液色谱图

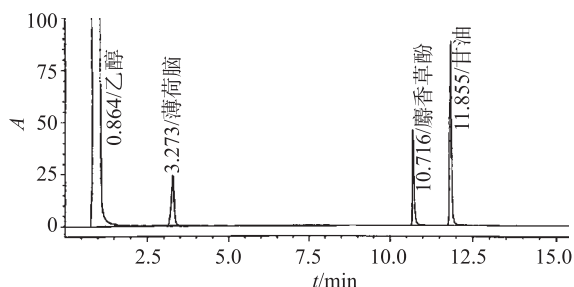


图5 供试品溶液(无内标)色谱图

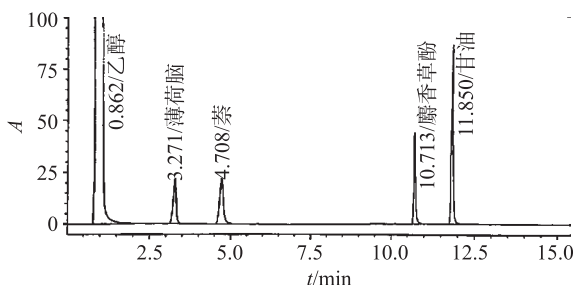


图6 供试品溶液(有内标)色谱图

2.2 标准曲线的绘制

分别精密吸取薄荷脑、麝香草酚对照品溶液

(0.4 mg/mL) 1, 2, 5, 8, 10 mL 置 25 mL 量瓶中, 加内标溶液 5 mL, 加无水乙醇定容至每 1 mL 含薄荷脑、麝香草酚 0.016, 0.032, 0.080, 0.129, 0.162 mg 的溶液. 精密吸取上述溶液各 1 μ L, 按 1.2.1 项下色谱条件进样分析, 以峰面积 (Y) 为纵坐标, 质量浓度 (X) 为横坐标, 进行线性回归计算, 得到薄荷脑和麝香草酚回归方程分别为: $Y = 10.855X - 0.0214$, $R^2 = 0.9995$; $Y = 12.304X - 0.0324$, $R^2 = 0.9994$.

结果表明, 薄荷脑、麝香草酚质量浓度在 0.016 ~ 0.161 mg/mL 内与峰面积呈良好线性关系.

2.3 精密度试验

取对照品溶液 1 μ L, 在上述色谱条件下, 重复进样 5 次, 记录峰面积, 计算得到麝香草酚、薄荷脑峰面积的 RSD 分别为 0.33% 和 0.16%.

2.4 重复性考察

取批号为 20181217 制剂样品, 重复进样 6 次, 记录峰面积, 计算得到麝香草酚、薄荷脑峰面积的 RSD 分别为 0.80% 和 0.21%.

2.5 稳定性考察

取供试品溶液（批号：20181217）于室温下存放，分别于0，2，4，6，24 h 进行测定，得到麝香草酚、薄荷脑峰面积的 *RSD* 分别 1.14% 和 0.40%。

2.6 加样回收试验

2.6.1 麝香草酚加样回收试验

精密吸取按 1.2.2 项下方法制备的麝香草酚阴性样品溶液 5 mL，置 25 mL 量瓶中，共 6 份，分别精密加入 4，5，6 mL 麝香草酚对照品溶液和

5 mL 内标溶液，用无水乙醇稀释至刻度，摇匀。精密吸取上述溶液各 1 μL，按 1.2.1 项下色谱条件进样分析，结果见表 1。

2.6.2 薄荷脑加样回收试验

精密吸取按 1.2.2 项下方法制备的薄荷脑阴性样品溶液 5 mL，置 25 mL 量瓶中，共 6 份，分别精密加入 4，5，6 mL 薄荷脑对照品溶液和 5 mL 内标溶液，用无水乙醇稀释至刻度。精密吸取上述溶液各 1 μL，按 1.2.1 项下色谱条件进样分析，结果见表 2。

表 1 麝香草酚加样回收试验结果

序号	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	<i>RSD</i> /%
1	1.625 2	1.646 7	101.32	102.89	1.10
2		1.678 5	103.28		
3		2.095 3	103.14		
4	2.031 5	2.094 4	103.09		
5		2.485 5	101.96		
6	2.437 8	2.549 0	104.57		

表 2 薄荷脑加样回收试验结果

序号	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	<i>RSD</i> /%
1	1.605 2	1.594 5	99.33	100.19	0.60
2		1.609 2	100.25		
3		2.003 5	99.85		
4	2.006 5	2.008 6	101.09		
5		2.420 2	100.52		
6	2.407 8	2.433 9	101.09		

2.7 样品质量分数测定及限度确定

取止痒搽剂（规格：100 mL/瓶，批号：20181217；20181218；20181219），按 1.2.2 项下方法配制溶液，按 1.2.1 项下色谱条件进样分析，其质量分数测定结果见表 3、表 4。

表 3 3 批止痒搽剂中薄荷脑的质量分数测定

样品批号	编号	质量分数/%	平均质量分数/%
20181217	1#	96.58	96.91
	2#	97.24	
20181218	1#	95.54	96.55
	2#	97.55	
20181219	1#	97.44	97.44
	2#	97.44	

表 4 3 批止痒搽剂中麝香草酚的质量分数测定

样品批号	编号	质量分数/%	平均质量分数/%
20181217	1#	97.61	97.68
	2#	97.74	
20181218	1#	97.66	97.19
	2#	96.71	
20181219	1#	95.30	95.20
	2#	95.10	

2.8 校正因子测定

准确量取恒温至 20 ℃ 的无水乙醇 5 mL，2 份平行。置于 100 mL 量瓶中，准确加入恒温至 20 ℃ 的正丙醇（内标物质）5 mL，加水稀释至刻度，摇匀，精密吸取该溶液 1 mL，并置于 100 mL 量瓶

中,用水稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液.准确吸取上述溶液 3 mL,置于 10 mL 顶空进样瓶中,密封,按 1.2.3 项下测定乙醇的色谱条件,进样分析,每份对照品溶液各进样 3 次,测定其峰面积,并计算平均校正因子.由计算结果可知,校正因子相对标准偏差为 1.3%.

2.9 乙醇体积分数测定

精密吸取恒温至 20 ℃ 的供试品适量(相当于乙醇 5 mL),置于 100 mL 量瓶中,准确加入恒温至 20 ℃ 的正丙醇 5 mL,加水稀释至刻度,摇匀,准确吸取该溶液 1 mL,置于 100 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液.精密吸取上述溶液 3 mL,置 10 mL 顶空进样瓶中,密封,按 1.2.3 项下测定乙醇的色谱条件,进样分析,测定峰面积,按内标法以峰面积计算,结果见表 5.

表 5 3 批止痒搽剂中乙醇体积分数测定

样品批号	乙醇体积分数/%	平均体积分数/%
20181217	73.25	73.20
	73.10	
20181218	71.12	71.10
	71.08	
20181219	70.90	70.90
	70.89	

3 小结

研究表明,采用毛细管气相色谱法能够同时测定薄荷脑、麝香草酚、甘油和乙醇的含量,且方法简便、准确,精密度好、准确度高,具有专属性和耐用性.此外,无论是理论塔板数还是分离度对薄荷脑、麝香草酚的分离能力都较为适合,且分析时间短,能够快速准确地进行定性和定量分析,有利于制剂质量的控制.

医院制剂有着强烈的“地方特色”,其作为医

院使用多年的协定处方,具有临床疗效确定、价格便宜等优势.目前,由于医院制剂大多为品种多、数量少、周期短,为避免在制剂制备过程中出现“短板”,应该对制剂质量标准、工艺、生产和使用等过程进行严格管控,以保证其临床疗效和安全^[7].而在现行制剂质量标准中,对质量的控制方法简单、粗糙,长久以往,将大大影响临床疗效和制剂的发展.因此,对制剂质量标准进行提升,进一步保障患者安全用药^[8]是当务之急和必然趋势.

[参考文献]

- [1] 张任男,李振兴,刘福胜,等. GC 法同时测定复方氨搽剂中樟脑、薄荷脑、苯酚的含量[J]. 海峡药学, 2019, 31 (1): 67-69.
- [2] 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.
- [3] 王发,李继,刘芳. 复方枸橼酸喷托维林颗粒中薄荷脑和麝香草酚的定性鉴别和含量测定[J]. 中国医药导报, 2017, 14 (12): 134-137.
- [4] 冯广卫,付思红,孙绪,等. 气相色谱法测定参芎葡萄糖注射液中甘油含量[J]. 贵州医科大学学报, 2016, 41 (6): 664-667.
- [5] 王璐,李金慈,乔立业,等. 顶空进样-气相色谱法测定双乌止痛酊中甲醇和乙醇含量[J]. 海峡药学, 2019, 31 (8): 106-108.
- [6] 韩薇,赵云丽,燕强勇,等. 顶空气相色谱法测定埃索美拉唑钠中溶剂残留量[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29 (4): 276-279.
- [7] 应晓芳,朱丽君,胡海燕. 应用“木桶理论”提高医院制剂药品的质量管理[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27 (24): 136-137.
- [8] 赵云路,石美琴,姜晓燕,等. 医院制剂在生产和质量控制中存在的问题分析[J]. 海峡药学, 2019, 31 (6): 273-275.

