

UPLC 法同时测定六味能消不同剂型中 10 种结合和游离蒽醌含量

武嘉庚¹ 杨凤梅² 范莹莹³ [青海省药品检验检测院/国家药品监督管理局中药(藏药)质量控制重点实验室/青海省中藏药现代化研究重点实验室 西宁 810016]

摘要 目的: 建立同时测定六味能消丸(胶囊、片)中 5 种结合蒽醌和 5 种游离蒽醌的方法。**方法:** 色谱柱:Agilent ZORBAX RRHD Eclipse Plus C₁₈(3.0 mm×100 mm,1.8 μm);流动相:甲醇(A)-0.1%磷酸水溶液(B),梯度洗脱;流速:0.3 ml·min⁻¹;柱温:25℃;检测波长:254 nm。**结果:** 大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酸-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄酚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷分别在 0.60~100.60 μg·ml⁻¹、0.56~162.40 μg·ml⁻¹、0.25~80.01 μg·ml⁻¹、0.19~148.80 μg·ml⁻¹、0.23~92.77 μg·ml⁻¹、0.50~90.96 μg·ml⁻¹、0.28~150.67 μg·ml⁻¹、0.32~101.93 μg·ml⁻¹、0.55~64.49 μg·ml⁻¹、0.34~134.22 μg·ml⁻¹ 内线性关系良好;各成分回收率在 88.5%~108.66%之间,RSD 均小于 3%(*n*=6)。**结论:** 所建方法准确可靠,可以为考察六味能消丸(胶囊、片)质量和工艺参数提供依据。

关键词 六味能消丸(胶囊、片);结合和游离蒽醌;超高效液相色谱法
中图分类号:R927.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-049X(2021)11-2123-06
DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.035

Simultaneous Determination of Combined Anthraquinones and Free Anthraquinones in Liuwei Nengxiao Different Preparations by UPLC

Wu Jiageng¹, Yang Fengmei², Fan Yingying³ [Qinghai Key Laboratory of Modernization of Traditional Chinese and Tibetan Medicine, NMPA Key Laboratory for Quality Control of TCM(Tibetan Medicine), Qinghai Provincial Drug Inspection and Testing Institute, Xining 810016, China]

ABSTRACT Objective: To establish a method for the simultaneous determination of five combined anthraquinones and five free anthraquinones in Liuwei Nengxiao pills, capsules and tablets. **Methods:** The determination was performed on an Agilent ZORBAX RRHD Eclipse Plus C₁₈(3.0 mm×100 mm,1.8 μm) column with mobile phase consisting of methanol(A)-0.1% phosphoric in water (B) with gradient elution at the flow rate of 0.3 ml·min⁻¹, the column temperature was at 25℃ and the detection wavelength was at 254 nm. **Results:** Emodin, chrysophanol, rheochrysidin, aloemodin, rhein, aloemodin-8-*O*-glucopyranoside, rhein-8-*O*-glucopyranoside, emodin-8-*O*-glucoside, physcion-8-*O*-β-*D*-monoglucoside and chryohol-8-*O*-β-*D*-glucocyroide had good linear relationship within 0.60-100.60 μg·ml⁻¹, 0.56-162.40 μg·ml⁻¹, 0.25-80.01 μg·ml⁻¹, 0.19-148.80 μg·ml⁻¹, 0.23-92.77 μg·ml⁻¹, 50-90.96 μg·ml⁻¹, 0.28-150.67 μg·ml⁻¹, 0.32-101.93 μg·ml⁻¹, 0.55-64.49 μg·ml⁻¹ and 0.34-134.22 μg·ml⁻¹, respectively. The recoveries were 88.5%-108.66%, and the RSDs were less than 3%(*n*=6). **Conclusion:** The established method is accurate and reliable, and can be used for the determination of quality and technological parameters of Liuwei Nengxiao pills, capsules and tablets.

KEY WORDS Liuwei Nengxiao pills(capsules, tablets);Combined anthraquinones and free anthraquinones;UPLC

六味能消制剂(六味能消丸、六味能消胶囊和六味能消片,以下同)由大黄、藏木香、诃子、干姜、寒水石、碱花等药味组成^[1],组方源于藏医典籍《精选利乐精》,由名藏医次旺巴、直贡发明,适用于胃脘胀痛、厌食、纳差及大便秘结,是多以高脂肪、高蛋白、高油腻饮食为主的青海地区人民治疗胃肠病的经典用药,具有天然、纯正、显效快、配方独特、疗效明显、不良反应少、安全可靠等特点。六味能消胶囊中大黄、藏木香、诃子、干姜为提取浸膏后入药,其他剂型为原粉入药。方中重用泻下攻积、清热泻火的

大黄,辅以健脾和胃、温中散寒的寒水石,温中和胃、健胃消食、调理气血的藏木香、干姜、碱花,再以诃子调和诸药,共奏健胃、消食之效,是藏医治疗消化疾病的常用方剂之一。^[2~5]
六味能消丸、六味能消片、六味能消胶囊的现行标准分别收载于原国家卫生部药品标准藏药第 1 册(WS₃-BC-0289-95)、国家药品标准(YBZ01142010)、国家食品药品监督管理局国家药品标准(新药转正标准)第 29 册[WS₃-241(Z-049)-2001(Z)]。现行标准缺乏对大黄有效、全面的质量

控制手段。目前已查阅到六味能消胶囊中总蒽醌类成分测定、六味能消丸中 8 种成分测定等文献,未见对结合和游离蒽醌同时进行测定的研究,本研究采用 UPLC 法,同时测定六味能消制剂中五种结合和五种游离蒽醌含量,考察各企业六味能消制剂质量,为完善六味能消制剂标准和设置工艺参数提供依据^[6~7]。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent-1290 Infinity II 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司,DAD 检测器),色谱柱:Agilent ZORB-AX RRHD Eclipse Plus C₁₈(美国 Agilent 公司,3.0 mm×100 mm),SECURA324-1CN 型万分之一电子天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司),SECURA 2102-1CN 百分之一电子天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司),AUW220D 十万分之一电子天平(日本岛津公司);DT1028CH 型超声波提取器(德国 BANDELIN 公司,300 kHz,300 W),PWUV 超纯水系统(香港力康发展有限公司)。

1.2 试药

对照品:大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸(批号分别为 110756-201913、110796-201922、110758-201817、110795-201710、110757-201607)由中国食品药品检定研究院提供;芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酸-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷(批号分别为 AF20042706、AF20030303、AF20042708、AF20042709)由成都埃法生物科技有限公司提供;大黄酚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷(批号:PS010702)由成都普斯生物科技有限公司提供。六味能消制剂中大黄、藏木香、碱花、寒水石、诃子、干姜等药材饮片均购自四川荷花池中药有限公司,经青海省药品检验检测院藏药室杨凤梅主任药师鉴定,符合中国药典 2020 年版一部、卫生部药品标准藏药第 1 册等各级标准的要求。40 批六味能消制剂来自青海省、甘肃省、西藏西藏自治区的共 4 家生产企业,购自药店,批号及规格见表 1,甲醇为色谱纯(购自美国默克两合股份公司),其他试剂为分析纯(购自西陇化工);水为超纯水(PWUV 超纯水系统制备)。

2 方法与结果

2.1 游离和结合蒽醌含量测定

2.1.1 溶液的制备

2.1.1.1 对照品储备液 精密称取大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、

表 1 样品信息表

序号	样品	批号	生产企业	规格
1	六味能消胶囊	181201	企业 A	每粒装 0.45g
2	六味能消胶囊	190302	企业 A	每粒装 0.45g
3	六味能消胶囊	190402	企业 A	每粒装 0.45g
4	六味能消胶囊	190503	企业 A	每粒装 0.45g
5	六味能消胶囊	190601	企业 A	每粒装 0.45g
6	六味能消胶囊	190604	企业 A	每粒装 0.45g
7	六味能消胶囊	190701	企业 A	每粒装 0.45g
8	六味能消胶囊	191001	企业 A	每粒装 0.45g
9	六味能消胶囊	191002	企业 A	每粒装 0.45g
10	六味能消胶囊	191003	企业 A	每粒装 0.45g
11	六味能消胶囊	191101	企业 A	每粒装 0.45g
12	六味能消胶囊	191102	企业 A	每粒装 0.45g
13	六味能消胶囊	191201	企业 A	每粒装 0.45g
14	六味能消胶囊	200101	企业 A	每粒装 0.45g
15	六味能消片	1909003	企业 B	0.5g/片
16	六味能消片	1909005	企业 B	0.5g/片
17	六味能消片	1910006	企业 B	0.5g/片
18	六味能消片	1912009	企业 B	0.5g/片
19	六味能消丸	1808101	企业 C	每丸重 0.3g
20	六味能消丸	1810103	企业 C	每丸重 0.6g
21	六味能消丸	1812101	企业 C	每丸重 0.6g
22	六味能消丸	1812102	企业 C	每丸重 0.3g
23	六味能消丸	1905108	企业 C	每丸重 0.6g
24	六味能消丸	1907101	企业 C	每丸重 0.6g
25	六味能消丸	1908101	企业 C	每丸重 0.3g
26	六味能消丸	1908105	企业 C	每丸重 0.3g
27	六味能消丸	1909113	企业 C	每丸重 0.3g
28	六味能消丸	1909114	企业 C	每丸重 0.3g
29	六味能消丸	1910104	企业 C	每丸重 0.6g
30	六味能消丸	1911101	企业 C	每丸重 0.3g
31	六味能消丸	1911102	企业 C	每丸重 0.6g
32	六味能消丸	1911103	企业 C	每丸重 0.3g
33	六味能消丸	1912103	企业 C	每丸重 0.6g
34	六味能消丸	1912104	企业 C	每丸重 0.3g
35	六味能消丸	2019100202	企业 D	每丸重 0.6g
36	六味能消丸	2019120101	企业 D	每丸重 0.6g
37	六味能消丸	2020030101	企业 D	每丸重 0.6g
38	六味能消丸	2019030102	企业 D	每丸重 0.6g
39	六味能消丸	2020050201	企业 D	每丸重 0.6g
40	六味能消丸	2020060102	企业 D	每丸重 0.6g

大黄酸-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄酚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷对照品 0.020 0,0.015 4,0.016 0,0.015 0,0.012 5,0.011 4,0.020 2,0.005 1,0.011 7 g,分别置于 50 ml 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,精密称取大黄酸对照品 0.019 01 g,置于 100 ml 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,作为对照品储备液。

2.1.1.2 混合对照品溶液 精密量取“2.1.1.1”项下各对照品储备液 2 ml,置于同一 20 ml 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,作为混合对照品溶液。

2.1.1.3 供试品溶液 按照大黄在各剂型处方中所占的比例确定取样量:取六味能消丸(片)样品约 2 g;六味能消胶囊样品约 1 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入 0.1% NaHCO₃-甲醇混合溶液(体积比为 40 : 60) 50 ml,称定重量,超声处理 50 min 后称定重量,用甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.1.4 缺大黄阴性溶液 按六味能消制剂处方,按比例称取除大黄外其余各药材,制成缺大黄阴性样品,依照“2.1.1.3”供试品溶液的制备方法,模拟制成缺大黄阴性对照溶液。

2.1.2 色谱条件 色谱柱:Agilent ZORBAX RRHD Eclipse Plus C₁₈(美国 Agilent 公司, 3.0 mm × 100 mm, 1.8 μm),检测器:DAD 检测器;检测波长:275 nm;进样量:2 μl;流动相:甲醇(A)-0.1%磷酸水溶液(B),梯度洗脱,洗脱程序见表 2;流速:0.3 ml · min⁻¹;柱温:25℃。在此条件下,供试品检出与各成分对照品保留时间一致的色谱峰,缺大黄阴性样品在此位置无干扰,各成分色谱图见图 1。

表 2 梯度洗脱程序		
时间(min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0~9	33→50	67→50
9~10	50→60	50→40
10~15	60→75	40→25
15~21	75→95	25→5
21~23	95→33	5→67

2.2 UPLC 定量分析方法学考察

2.2.1 线性关系考察 将大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酸-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄酚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄酸用甲醇稀释制成不同浓度的对照品溶液,照“2.1.4”项色谱方法进样测定,记录峰面积。以各对照品质量浓度($X, \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,各对照品回归方程、相关系数、范围见表 3。结果表明,大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酸-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄酚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄酸在各自范围内有良好的线性关系。

2.2.2 精密度试验 取大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖

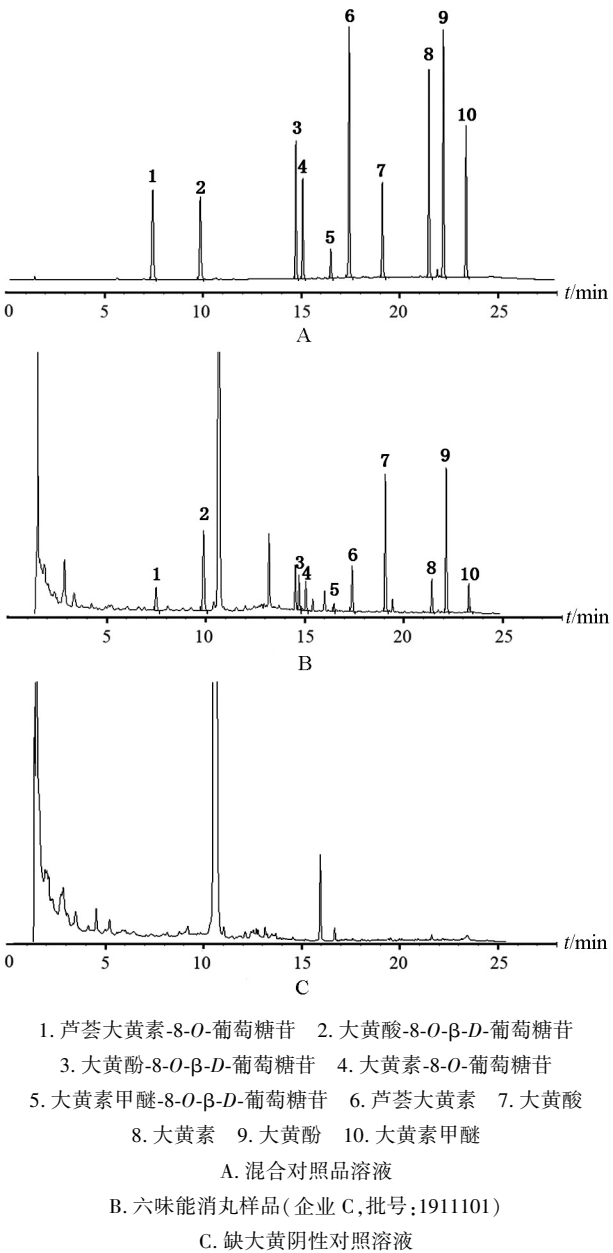


图 1 游离蒽醌和结合蒽醌 HPLC 色谱图

苷、大黄酸-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄酚-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、混合对照品溶液(质量浓度分别为 15.383, 12.254, 12.713, 11.764, 15.094, 9.822, 8.938, 15.829, 4.014, 9.181 μg · ml⁻¹),按“2.1.2”项色谱方法,进样 2 μl,测定 6 次,并记录峰面积,各对照品峰面积 RSD 均小于 3%($n=6$),结果表明,仪器具有良好的精密度。

2.2.3 重复性试验 按“2.1.1.3”项供试品下方法平行制备 6 份六味能消丸供试品溶液(企业 C, 批号:1808101),进样 2 μl,分别进样并计算各成分含量,6 份供试品中大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酸-8-*O*-β-*D*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲

表 3 五种结合蒽醌和五种游离蒽醌线性方程、
相关系数和线性范围

成分名称	线性方程	<i>r</i>	范围 ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)
芦荟大黄素-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	$Y=13.518X+16.852$	0.9985	0.4980~90.9625
大黄酸-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$Y=6.2525X+2.7946$	0.9993	0.2825~150.6673
大黄酚-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$Y=16.531X-2.3195$	0.9978	0.3420~134.2249
大黄素-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	$Y=4.9564X-0.1409$	0.9999	0.3190~101.9255
大黄素甲醚-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$Y=1.0626X+2.7381$	0.9964	0.5480~64.4878
芦荟大黄素	$Y=16.1125X-0.2320$	0.9987	0.1945~148.8252
大黄酸	$Y=25.7125X+5.3358$	0.9999	0.2252~92.7718
大黄素	$Y=16.1125X-0.2325$	0.9987	0.6030~100.6025
大黄酚	$Y=20.6582X+68.9142$	0.9995	0.5574~162.3758
大黄素甲醚	$Y=15.2484X+37.0801$	0.9998	0.2482~80.0602

醚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、大黄酚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷平均含量依次为 0.072 7, 0.145 3, 0.040 1, 0.165 1, 0.035 1, 0.072 6, 0.365 1, 0.100 8, 0.245 5, 0.083 5 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 各成分含量 *RSD* 均小于 3% ($n=6$)。结果表明,此方法具有良好的重复性。

2.2.4 稳定性试验 按“2.1.1.3”项下方法制备供试品溶液(企业 C, 批号:1808101), 于 0, 2, 4, 8, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 h 进样 2 μl 并记录峰面积, 各成分的峰面积 *RSD* 均小于 3% ($n=11$)。结果表明,样品在室温 24 h 内具有良好的稳定性。

2.2.5 加样回收率试验 取已测定含量的六味能消丸供试品溶液(企业 C, 批号:1808101), 称取 6 份, 研细, 精密称定 2 g, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入质量浓度约为样品含量 100% 的各成分对照品溶液适量, 混匀, 按“2.1.1.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1.2”项色谱方法进样 2 μl 测定峰面积, 计算回收率。各成分回收率在 88.5%~108.66% 之间, *RSD* 均小于 3% ($n=6$), 结果表明, 本方法具有良好的准确性。

2.3 样品含量测定

取表 1 各企业六味能消制剂, 按各处方中大黄占比确定取样量, 六味能消片(丸)取约 2 g, 六味能消胶囊取约 1 g, 精密称定, 按“2.1.1.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1.2”项下色谱方法分别进样 2 μl 测定, 记录峰面积, 计算样品含量。六味能消制剂中五种游离蒽醌、五种结合蒽醌及总含量范

围见表 4, 样品测定结果见表 5。

表 4 五种游离蒽醌、五种结合蒽醌及总含量范围
($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}, n=2$)

组分名称	五种游离、五种结合蒽醌及总含量范围		
	六味能消胶囊	六味能消片	六味能消丸
芦荟大黄素-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	0.2777~0.6830	0.4174~0.4871	0.0115~0.1064
大黄酸-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	0.6424~2.4035	2.0961~2.3153	0.0133~0.1972
大黄酚-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	0.1347~0.4911	0.3119~0.4675	0.0079~0.5174
大黄素-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	0.3495~0.6076	0.4029~0.4763	0.0166~0.4430
大黄素甲醚-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	0.1110~0.2767	0.1712~0.2078	0.0195~0.1147
芦荟大黄素	0.0353~0.2018	0.0421~0.0911	0.0044~0.1241
大黄酸	0.2098~0.8789	0.2568~0.5548	0.0028~0.3684
大黄素	0.0416~0.2393	0.0499~0.0974	0.0112~0.3263
大黄酚	0.0989~0.2731	0.1153~0.2348	0.0167~0.9916
大黄素甲醚	0.0268~0.1031	0.0280~0.0528	0.0204~0.2625
十种蒽醌总含量	2.6343~4.6301	4.3250~4.8437	0.2374~2.8178

3 讨论

3.1 色谱条件的考察

经过查阅文献, 参考中国药典 2020 年版大黄项下含量测定方法, 笔者考察了乙腈-水、甲醇-水等系统, 结果乙腈-水系统存在与 3, 4 号峰分离度小于 1.5 的溶剂峰, 故采用甲醇-水系统作为流动相, 为了减少色谱峰拖尾, 改善各成分峰形和分离度, 采用甲醇-0.1% 磷酸水溶液系统作为流动相, 梯度洗脱。在此条件下各成分色谱峰拖尾因子、分离度、峰型均符合要求。比较了不同浓度弱碱对样品中蒽醌类成分提取效果, 最终选择 0.1% NaHCO_3 -甲醇混合溶液(体积比为 40:60)为提取溶剂^[8~13]。

3.2 测定结果分析

对比六味能消制剂各生产企业样品中游离和结合蒽醌含量以及占比, 不同企业间、相同企业不同批次间测定结果均存在一定差异, 分析造成差异的原因, 可能为执行标准、原材料质量控制手段、生产工艺参数的不同。研究表明, 大黄中结合蒽醌是大黄的主要致泻成分, 结合蒽醌因糖的保护, 不易被上消化道吸收, 进入大肠后, 水解释放出游离蒽醌刺激肠壁, 从而产生泄下作用, 而游离蒽醌大多在上消化道被吸收和破坏, 这与中药中“生品大黄后下”的传统方法相吻合, 另有研究表明, 温度和加热时间与大黄中结合型蒽醌水解呈正相关, 加热温度越高, 时间越长, 结合型蒽醌越易水解成游离型蒽醌, 游离型蒽醌含量越高, 说明结合型蒽醌成分破坏多, 大黄的泄下作用就越弱^[13~15]。

根据前期对企业问卷调查和实地调研, 对比各

表 5 不同企业六味能消制剂中五种游离蒽醌和五种结合蒽醌含量测定结果 (mg · g⁻¹, n=2)

序号	芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷	大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷	大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷	大黄素-8-O-葡萄糖苷	大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷	芦荟大黄素	大黄酸	大黄素	大黄酚	大黄素甲醚
1	0.3491	0.7842	0.1419	0.4344	0.1439	0.1661	0.6218	0.1827	0.1700	0.0733
2	0.3448	0.7344	0.1884	0.4089	0.1398	0.1576	0.6026	0.1722	0.1725	0.0736
3	0.3388	0.6907	0.1773	0.4007	0.1328	0.1665	0.6428	0.1879	0.1766	0.0749
4	0.3560	0.8128	0.1347	0.4200	0.1420	0.1639	0.6455	0.1990	0.1814	0.0819
5	0.3016	0.8207	0.1501	0.3495	0.1143	0.1178	0.4983	0.1402	0.1294	0.0559
6	0.2777	0.6424	0.1402	0.3596	0.1111	0.1422	0.5997	0.1494	0.1516	0.0604
7	0.4631	0.8005	0.1813	0.5579	0.1818	0.2018	0.8789	0.2393	0.2287	0.1021
8	0.4481	0.9561	0.3306	0.3990	0.1971	0.1035	0.5715	0.1347	0.1780	0.0728
9	0.5715	1.0718	0.3122	0.4993	0.2266	0.1171	0.6662	0.1416	0.1935	0.0748
10	0.5201	1.0230	0.3751	0.4521	0.2047	0.1242	0.6415	0.1348	0.1665	0.0714
11	0.6611	1.1643	0.4911	0.5924	0.2067	0.1511	0.7454	0.1846	0.2535	0.0968
12	0.6830	1.1852	0.3759	0.6076	0.2767	0.1591	0.7659	0.2005	0.2731	0.1031
13	0.6029	1.1667	0.4526	0.5465	0.2472	0.1376	0.6817	0.1661	0.2480	0.0930
14	0.4718	2.3252	0.4799	0.4089	0.1910	0.0353	0.2098	0.0416	0.0989	0.0268
15	0.4685	2.4035	0.3545	0.4483	0.1831	0.0522	0.3262	0.0585	0.1284	0.0448
16	0.4628	2.3153	0.4675	0.4029	0.1844	0.0421	0.2568	0.0499	0.1153	0.0280
17	0.4174	2.3103	0.4376	0.4763	0.1712	0.0911	0.5548	0.0974	0.2348	0.0528
18	0.4871	2.0961	0.3119	0.4710	0.2078	0.0644	0.4506	0.0916	0.1608	0.0459
19	0.0718	0.1418	0.0384	0.1665	0.0345	0.0739	0.3598	0.0994	0.2409	0.0824
20	0.0793	0.1471	0.1412	0.2125	0.0670	0.1008	0.0234	0.2633	0.6912	0.1902
21	0.1064	0.1901	0.1784	0.2416	0.0655	0.0841	0.3684	0.1270	0.3334	0.0986
22	0.0519	0.1972	0.1091	0.2807	0.0455	0.0839	0.2748	0.2295	0.5886	0.1717
23	0.0482	0.1753	0.1503	0.3040	0.0365	0.0885	0.3083	0.2203	0.5509	0.1531
24	0.0453	0.1361	0.2021	0.3376	0.0451	0.0941	0.2859	0.2464	0.6587	0.1917
25	0.0716	0.0645	0.3859	0.3307	0.1147	0.0510	0.0740	0.1059	0.6194	0.2134
26	0.0598	0.0949	0.3353	0.3339	0.0773	0.0821	0.1928	0.1980	0.6683	0.1960
27	0.0830	0.1307	0.5174	0.4430	0.1083	0.0879	0.1618	0.1819	0.8372	0.2581
28	0.0465	0.0418	0.2953	0.3083	0.0913	0.0500	0.0659	0.1024	0.6559	0.2126
29	0.0413	0.1542	0.2019	0.3893	0.0491	0.1241	0.2775	0.3263	0.9916	0.2625
30	0.0380	0.1245	0.1338	0.3527	0.0433	0.1193	0.2791	0.3079	0.9628	0.2586
31	0.0230	0.0883	0.0764	0.2846	0.0195	0.1212	0.3086	0.3088	0.9232	0.2379
32	0.0342	0.1171	0.1431	0.3270	0.0298	0.1157	0.2867	0.3055	0.9234	0.2446
33	0.0278	0.0823	0.1033	0.2845	0.0233	0.1094	0.2640	0.2743	0.8396	0.2362
34	0.0285	0.1440	0.1393	0.0186	0.0409	0.1172	0.2545	0.2898	0.9184	0.2322
35	0.0918	0.0283	0.0079	0.0166	0.0431	0.0044	0.0134	0.0588	0.2879	0.1137
36	0.0115	0.0261	0.0555	0.0199	0.0289	0.0213	0.0034	0.0239	0.1348	0.0622
37	0.0387	0.0173	0.0453	0.0247	0.0335	0.0175	0.0121	0.0112	0.0167	0.0204
38	0.0122	0.0177	0.0252	0.0365	0.0226	0.0162	0.0139	0.0223	0.0996	0.0258
39	0.0428	0.0152	0.0335	0.0628	0.0316	0.0225	0.0127	0.0126	0.0175	0.0635
40	0.0165	0.0133	0.0368	0.0775	0.0362	0.0336	0.0028	0.0329	0.0885	0.0391

企业生产工艺参数:企业 A、B 生产工艺各流程温度均控制在较低水平,加热时间短,因此结合型蒽醌含量占比较高,分别为 65.8%、83.8%;企业 C、D 生产工艺中投料药材灭菌环节温度高,加热时间长,结合型蒽醌含量占比较低,分别为 33.8%、46.3%,提示企业大黄投料药材质量较差或工艺参数设置不当,

导致大黄中结合蒽醌转化为游离蒽醌,造成产品有效性降低,根据这一结果开展后续研究;企业 D 六味能消丸样品中检出土大黄苷,疑似采用非药典大黄投料,表明该方法操作简单,结果准确,可以用以考察六味能消制剂质量,为完善六味能消制剂标准和设置工艺参数提供依据。

参 考 文 献

1 原国家卫生部药品标准[S]. 藏药. 第1册. 1995. 151

2 桑文涛,余芙蓉,曾南,等. 六味能消胶囊药理作用与临床应用的研究进展[J]. 中成药,2019,41(9):2173-2177

3 蒋莉,吴长亮,蒙华莹. 六味能消丸治疗功能性消化不良效果及其对患者血清 NPSR1、CGRP、SP 水平的影响[J]. 山东医药,2018,58(2):54-56

4 陈卡红,王燕红,蔡壮丽. 六味能消胶囊和中药敷脐单独应用和联合应用治疗功能性便秘的效果对比[J]. 中国现代药物应用,2019,13(7):155-157

5 师帅,褚瑜光,宋庆桥,等. 六味能消胶囊治疗高脂血症系统评价[J]. 北京中医药,2018,37(2):169-173

6 康慧,刘亚蓉. HPLC 法同时测定六味能消丸中 8 种成分的含量[J]. 中国药房,2017,28(24):3433-3436

7 曾锐. 高效液相色谱法测定六味能消胶囊中蒽醌类成分的含量[J]. 时珍国医国药,2009,20(8):1888-1889

8 中国药典[S]. 2020 年版. 一部. 23

9 赵迪,王哲,冯素香,等. HPLC 法同时测定清肺抑火片中 5 种游离蒽醌类和 5 种结合蒽醌类成分含量[J]. 沈阳药科大学学报,2019,36(1):33-38

10 孔祥鹏,武丽,董婷霞,等. 不同浓度弱碱对大黄中蒽醌类成分提取条件优化[J]. 广东化工,2020,47(19):8-9,5

11 李景,刘喜纲,刘翠哲. 大黄结合蒽醌提取条件的优化[J]. 天津药学,2018,30(3):1-4

12 曹泽颀,肖凤霞,许晓峰,等. 两种方法测定制何首乌游离蒽醌含量的比较及工艺研究[J]. 中药材,2020,43(9):2228-2231

13 侯文文,石燕红,宋熾,等. 一测多评法同步测定何首乌中 4 种蒽醌类成分的含量[J]. 中国中药杂志,2020,45(1):133-141

14 周珊珊,李伟男,王林群,等. 大黄不同炮制品煎煮时间对 5 种蒽醌类化合物含量影响[J]. 时珍国医国药,2020,31(4):867-870

15 谢瑞芳,石志娜,李毅民,等. 大承气汤传统煎煮工艺的优化[J]. 中成药,2014,36(7):1407-1412

(2021-02-23 收稿 2021-06-17 修回)

黄凡士林中邻苯二甲酸酯类塑化剂的迁移情况分析

赵勇^{1,2} 张悦^{1,2} 刘雁鸣^{1,2} 龙海燕^{1,2} [1. 湖南省药品检验研究院(湖南药用辅料检验检测中心) 长沙 410000;2. 湖南省药品质量评价工程技术研究中心]

摘要 **目的:**了解黄凡士林塑料类包装材料中邻苯二甲酸酯类塑化剂的迁移情况。**方法:**依据国家标准 GB31604. 30-2016,采用 GC-MS 法,以外标法测定 50 批黄凡士林样品中 17 种邻苯二甲酸酯类成分的含量。并参照国家标准 GB9685-2008 中的限度规定对结果进行讨论。**结果:**50 批黄凡士林中有 19 批检出邻苯二甲酸酯类塑化剂成分,检出的邻苯二甲酸酯类塑化剂成分主要为 DEP、DIBP、DBP、DEHP;其中 2 批黄凡士林 DBP、DEHP 均超出规定限值($DBP \leq 0.3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $DEHP \leq 1.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),1 批黄凡士林 DBP 超出规定限值。**结论:**黄凡士林采用塑料类或橡胶类作为内包装材料,会导致邻苯二甲酸酯类塑化剂迁移,从而可能引起药品制剂的安全风险。

关键词 黄凡士林;塑化剂;邻苯二甲酸酯;气相色谱-质谱联用

中图分类号:TQ460. 7⁺2 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2021)11-2128-05

DOI:10. 19962/j. cnki. issn1008-049X. 2021. 11. 036

Analysis of Migration of Phthalate Plasticizers in Yellow Vaseline

Zhao Yong^{1,2}, Zhang Yue^{1,2}, Liu Yanming^{1,2}, Long Haiyan^{1,2}[1. Hunan Institute for Drug Control(Hunan Pharmaceutical Excipients Testing and Inspection Center), Changsha 410001, China; 2. Hunan Engineering & Technology Research Center for Pharmaceutical Quality Evaluation]

ABSTRACT **Objective:** To understand the migration of phthalate plasticizers in plastics packaging materials. **Methods:** According to the National Standard GB31604. 30-2016 of People’s Republic of China, the contents of 17 phthalate esters in 50 batches of yellow vaseline samples were determined by a GC-MS method with an external standard. The results were discussed with reference to the limits in the National Standard GB9685-2008 of People’s Republic of China. **Results:** In the 50 batches of yellow vaseline, phthalate plasticizer components were detected out in 19 batches, and the detected phthalate plasticizer components were mainly DEP, DIBP, DBP and DEHP. DBP and DEHP in two batches of yellow vaseline exceeded the prescribed limits($DBP \leq 0.3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $DEHP \leq 1.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and DBP in one batch of yellow vaseline exceeded the prescribed limit. **Conclusion:** The use of plastic or rubber as inner packaging material for yellow vaseline may cause the migration of phthalate plasticizer, which may induce safety risks of pharmaceutical preparation.

KEY WORDS Yellow vaseline; Plasticizer; Phthalate; GC-MS

邻苯二甲酸酯类物质是塑料制品和橡胶制品生产过程中的重要塑化剂,可有效增加产品可塑性、柔

通信作者:张悦 Tel:(0731)82275835 E-mail:873813723@qq. com