

# 宣木瓜药材-饮片-提取物-配方颗粒的质量相关性分析

吴蓓丽<sup>1</sup>, 谢晓梅<sup>1\*</sup>, 况作品<sup>1</sup>, 韩煜<sup>1</sup>, 陈培胜<sup>2</sup>, 廖彩震<sup>2</sup>, 成守玲<sup>2</sup>

(1. 安徽中医药大学药学院, 现代中药安徽省重点实验室, 合肥 230012;

2. 安徽济人药业有限公司, 安徽 亳州 236800)

**[摘要]** 目的:建立宣木瓜配方颗粒“原料-中间产品-成品”的质量相关性评价方法,为中药配方颗粒生产全过程的质量控制提供参考。方法:采用 RP-HPLC 测定药材、饮片、提取物和配方颗粒中齐墩果酸和熊果酸含量,流动相甲醇-水-冰乙酸-三乙胺(265:35:0.1:0.05),检测波长 210 nm,流速 0.6 mL·min<sup>-1</sup>,柱温 25 ℃,分析其色谱图特征。结果:5 批宣木瓜药材中齐墩果酸和熊果酸含量符合 2015 年版《中国药典》的要求,由其炮制的饮片、加工的提取物和配方颗粒制成品中齐墩果酸和熊果酸含量相对稳定;药材、饮片、提取物和配方颗粒的特征图谱均有 6 个共有峰,呈现良好的相关性。结论:建立的方法能表征宣木瓜药材-饮片-提取物-配方颗粒在活性成分群组成上的一致性,可用于宣木瓜配方颗粒生产全过程的质量控制。

**[关键词]** 宣木瓜; 配方颗粒; 齐墩果酸; 熊果酸; 特征图谱; 质量相关性

**[中图分类号]** R283.1;R284.1;R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)05-0009-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050009

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160120.1453.014.html>

**[网络出版时间]** 2016-01-20 14:53

## Quality Correlation Analysis Among Raw Herbs, Decoction Pieces, Extract and Dispensing Granules of Chaenomelis Fructus from Xuancheng City

WU Bei-li<sup>1</sup>, XIE Xiao-mei<sup>1\*</sup>, KUANG Zuo-pin<sup>1</sup>, HAN Yu<sup>1</sup>,  
CHEN Pei-sheng<sup>2</sup>, LIAO Cai-zhen<sup>2</sup>, CHENG Shou-ling<sup>2</sup>

(1. Anhui Key Laboratory of Modern Chinese Materia Medica, School of Pharmacy,

Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Anhui Jiren Pharmaceutical Co. Ltd., Bozhou 236800, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a method for evaluating quality correlation of raw herbs-decoction pieces-extract-dispensing granules of Chaenomelis Fructus from Xuancheng city, and to provide a basis for quality control of dispensing granules in whole process of production. **Method:** RP-HPLC was employed to determine contents of oleanolic acid and ursolic acid in samples with mobile phase of methanol-water-acetic acid-triethylamine (265:35:0.1:0.05), detection wavelength at 210 nm and flow rate of 0.6 mL·min<sup>-1</sup>, their characteristic spectrum were analyzed. **Result:** Contents of oleanolic acid and ursolic acid in five batches of raw herbs of Chaenomelis Fructus met standard of the 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, which in its decoction pieces, extract and dispensing granules were relatively stable. There was a good correlation among characteristic spectrum of raw herbs, decoction pieces, extract and dispensing granules, there were six common peaks in all characteristic spectrum of them. **Conclusion:** This method can be used to characterize consistency of active ingredients in raw

**[收稿日期]** 20150619(018)

**[基金项目]** 国家“十二五”科技支撑计划项目(2011BAI04B06);安徽高校省级自然科学基金项目(KJ2012A188)

**[第一作者]** 吴蓓丽,在读硕士,从事中药质量控制与评价研究,Tel:0551-68129153,E-mail:302901880@qq.com

**[通讯作者]** \* 谢晓梅,教授,硕士生导师,从事中药质量控制与评价研究,Tel:0551-68129153,E-mail:xiexiaomei9401@sina.com

herbs, decoction pieces, extract and dispensing granules, and to control quality of Xuanmugua dispensing granules in whole process of production.

**[Key words]** Chaenomelis Fructus from Xuancheng city; dispensing granules; oleanolic acid; ursolic acid; characteristic spectrum; quality correlation

木瓜为蔷薇科植物贴梗海棠的干燥近成熟果实<sup>[1]</sup>,以宣城所产的品质优良,是安徽省著名道地药材,特称宣木瓜<sup>[2]</sup>;已被列为国家地理标志保护产品<sup>[3]</sup>。宣木瓜配方颗粒是以宣木瓜药材为原料,经规范炮制、现代科学提取、浓缩、干燥、制粒而成,具有无需煎煮,易于调剂,携带、运输、储存、服用方便等优点<sup>[4-5]</sup>。影响中药配方颗粒质量的因素较多,如原药材质量、投料饮片质量、提取制备工艺等<sup>[6]</sup>,但目前有关质量控制的文献报道多集中在成品的质量标准研究上<sup>[7-8]</sup>,有关中药配方颗粒质量全程控制的文献报道较少,仅见虎杖、广金钱草、川芎等从饮片或药材制备水煎剂到配方颗粒的 HPLC 特征图谱相关性研究<sup>[9-11]</sup>。鲜见药材-饮片-提取物-配方颗粒的质量相关性研究。本实验采用反相高效液相色谱法(RP-HPLC),将指标成分定量分析和特征图谱表征相结合,考察宣木瓜配方颗粒生产过程重要环节中的样品(药材、饮片、提取物和配方颗粒)主要指标成分齐墩果酸、熊果酸的含量变化;确定色谱图中共有峰,建立样品的特征对照图谱并进行相关性分析,为宣木瓜配方颗粒生产全过程的质量控制提供实验依据,同时也为其他品种配方颗粒生产的质量控制模式提供参考。

## 1 材料

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),XP-205 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司),FD-240 型电热干燥箱(德国 Binder 公司)。齐墩果酸、熊果酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 0709-9803,110742-200517),甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。药材分别收集于安徽宣城区新田镇华佗岭、溪口镇双塘村和黄渡乡峰山镇,经安徽中医药大学药学院周建理教授鉴定为蔷薇科植物贴梗海棠 *Chaenomeles speciosa* 的果实;宣木瓜配方颗粒(每袋装 1.7 g,相当于宣木瓜饮片 9 g)由同批药材经 2015 年版《中国药典》相关项下方法炮制成饮片,再经提取、浓缩、干燥制粒而成,制备过程均在安徽济人药业有限公司完成。5 批宣木瓜药材编号为 A1-A5,饮片编号为 B1-B5,提取物膏粉编号为 C1-C5,配方颗粒编号为 D1-D5。

## 2 方法与结果

**2.1 色谱条件与系统适用性试验**<sup>[12]</sup> Shim-pack CLC-ODS(M) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-水-冰乙酸-三乙胺(265:35:0.1:0.05),检测波长 210 nm,流速 0.6 mL·min<sup>-1</sup>,柱温 25 ℃,进样量 20 μL。理论塔板数按齐墩果酸峰计不低于 5 000,齐墩果酸和熊果酸色谱峰分离度均 > 1.56。

**2.2 对照品溶液的制备** 精密称取齐墩果酸、熊果酸对照品适量,加甲醇溶解并稀释至刻度,混匀,得每 1 mL 含齐墩果酸 0.105 mg 和熊果酸 0.100 mg 的混合对照品溶液。

**2.3 供试品溶液的制备** 精密称取宣木瓜药材、饮片、提取物及配方颗粒粉末适量(药材和饮片各 0.5 g,提取物膏粉和配方颗粒各 2.0 g),分别置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,密塞,称定质量,超声处理(250 W, 40 kHz) 20 min,放冷,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

**2.4 样品测定** 分别取对照品溶液和供试品溶液 20 μL,按 2.1 项下色谱条件测定,见表 1。结果显示 5 批药材中齐墩果酸和熊果酸总质量分数 0.501% ~ 0.596%,均 ≥ 0.50%,符合 2015 年版《中国药典》的要求;5 批饮片中齐墩果酸和熊果酸总质量分数 0.415% ~ 0.518%,表明由药材加工成饮片,会有少量三萜酸丢失;饮片经溶剂提取、浓缩干燥,得提取物膏粉,5 批提取物中齐墩果酸和熊果酸总质量分数平均值 0.529%,5 根配方颗粒中这 2 种成分总质量分数平均值 0.526%,表明在现代制粒工艺下,提取物到配方颗粒的制备过程对齐墩果酸和熊果酸总量无明显影响;但从饮片加工成提取物时,存在齐墩果酸、熊果酸转移率不高的现象,原因有待进一步研究。

**2.5 配方颗粒特征图谱的建立** 按 2.3 项下方法制备 5 批配方颗粒的供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件测定,记录 60 min 色谱图,见图 1。

## 2.6 方法学考察

**2.6.1 精密度试验** 取 2.3 项下同一配方颗粒供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件连续进样 6 次,以齐墩果酸色谱峰为参照峰,计算共有峰的相对保留时

间和相对峰面积, RSD 均 < 3.0%, 表明仪器精密度良好。

表 1 宣木瓜药材、饮片、提取物和配方颗粒中齐墩果酸和熊果酸的质量分数 (n=2)

Table 1 Contents of oleanolic acid and ursolic acid in raw herbs, decoction pieces, extract and dispensing granules of Chaenomelis Fructus from Xuancheng city (n=2) %

样品	编号	齐墩果酸	熊果酸	总质量分数	平均值
药材	A1	0.267	0.329	0.596	0.539
	A2	0.218	0.283	0.501	
	A3	0.223	0.290	0.514	
	A4	0.112	0.419	0.531	
	A5	0.152	0.403	0.555	
饮片	B1	0.182	0.296	0.477	0.479
	B2	0.149	0.266	0.415	
	B3	0.201	0.317	0.518	
	B4	0.155	0.320	0.475	
	B5	0.166	0.342	0.509	
提取物	C1	0.271	0.238	0.509	0.529
	C2	0.297	0.262	0.560	
	C3	0.284	0.242	0.526	
	C4	0.257	0.258	0.515	
	C5	0.253	0.279	0.533	
配方颗粒	D1	0.269	0.235	0.504	0.526
	D2	0.293	0.260	0.553	
	D3	0.285	0.246	0.531	
	D4	0.264	0.247	0.512	
	D5	0.252	0.276	0.528	

2.6.3 稳定性试验 取 2.3 项下同一配方颗粒供试品溶液, 分别于制备后 0, 4, 8, 36, 48 h 进样, 按 2.1 项下色谱条件测定, 以齐墩果酸色谱峰为参照峰, 计算共有峰的相对保留时间和相对峰面积, RSD 均 < 3.0%, 表明供试品溶液在 48 h 内相对稳定。

2.7 共有特征峰的标定 将各批配方颗粒的 HPLC 特征图谱数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件”(2004 A 版), 选择时间窗 0.10, 平均数法生成对照图谱, 对保留时间 7 min 后的色谱峰进行多点校正后, 自动匹配。经比较分析后确定有 7 个共有峰。同法采集宣木瓜药材、饮片和提取物的特征图谱, 发现提取物有 7 个共有峰, 药材、饮片有 6 个共有峰。与齐墩果酸、熊果酸对照品色谱图比对, 确认各样品图谱中 5 号峰为齐墩果酸, 6 号峰为熊果酸。对照品色谱图见图 2, 宣木瓜药材、饮片、提取物和配方颗粒对照特征图谱见图 3。由图 3 可见, 1~6 号峰是药材、饮片、提取物和配方颗粒的共有峰, 反映出宣木瓜药材与指标成分相关的主要色谱峰在饮片、提取物及配方颗粒的色谱图中都能得到体现; 反之, 配方颗粒中主要色谱峰也能在提取物、饮片及药材的图谱中得到追溯。

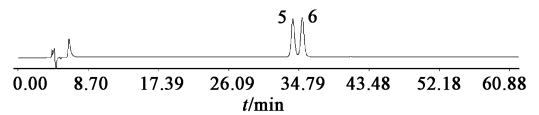


图 2 齐墩果酸(5)和熊果酸(6)对照品 HPLC

Fig. 2 HPLC chromatogram of oleanolic acid (5) and ursolic acid (6)

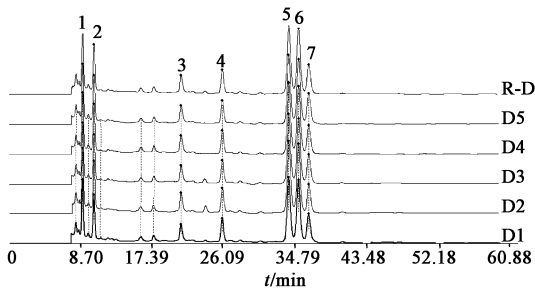
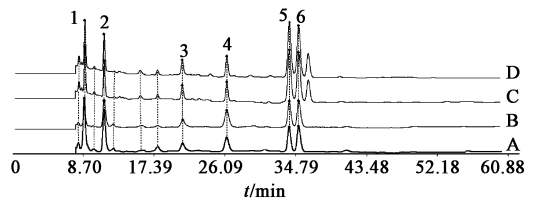


图 1 5 批宣木瓜配方颗粒 HPLC 特征谱及其对照特征谱 (R-D)  
Fig. 1 HPLC characteristic spectrum of 5 batches of Xuanmugua dispensing granules and its control characteristic spectrum (R-D)



A. 药材; B. 饮片; C. 提取物; D. 配方颗粒; 5. 齐墩果酸; 6. 熊果酸  
图 3 宣木瓜药材、饮片、提取物和配方颗粒 HPLC 对照特征谱的比较

Fig. 3 Comparison of control characteristic spectrum of raw herbs, decoction pieces, extract with control characteristic spectrum of Xuanmugua dispensing granules

2.6.2 重复性试验 精密称取同一批号配方颗粒 (编号 D1) 6 份, 按 2.3 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1 项下色谱条件测定, 以齐墩果酸色谱峰为参照峰, 计算共有峰的相对保留时间和相对峰面积, RSD 均 < 3.0%, 表明该方法重复性良好。

### 3 讨论

齐墩果酸、熊果酸是木瓜药材中已知的主要有效成分, 也是评价该药材质量的主要指标成分<sup>[1]</sup>, 但这 2 种三萜酸在水中溶解度小, 用水难以提取出来。鉴于木瓜在中医临床常用酒制品入药, 本配方颗粒采用了醇提加水提工艺, 按 A1-B1-C1-D1 制得

配方颗粒,较单一用水提取能较大限度地提高齐墩果酸和熊果酸的提取率<sup>[13]</sup>,使宣木瓜配方颗粒保留了原料中的主要活性成分群。

在相同色谱条件下,本文采用 HPLC 对宣木瓜配方颗粒及其原药材、饮片、提取物均进行了共同指标成分含量测定和特征图谱研究。结果发现利用满足 2015 年版《中国药典》质量要求的原料制备配方颗粒,各环节样品在含量上稳定可控;在特征图谱上,药材、饮片、提取物和配方颗粒共有成分(包括齐墩果酸和熊果酸的 6 个色谱峰)高度相关,提示该配方颗粒主要药效物质基础与药材、饮片保持一致。由于部分宣木瓜药材含量未达 2015 年版《中国药典》要求,故本文仅列出含量合格批次的样品测量数据。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:61.  
[2] 彭华胜,王德群. 安徽地道药材宣木瓜生产现状与保护对策[J]. 现代中药研究与实践,2003,17(2):17-18.  
[3] 中华人民共和国农业部. 公告第 1509 号[EB/OL]. [http://www.moa.gov.cn/govpublic/ncpzlaq/201012/t20101227\\_1798056.htm](http://www.moa.gov.cn/govpublic/ncpzlaq/201012/t20101227_1798056.htm),2010-12-27.  
[4] 陈培胜,朱月信. 中药配方颗粒行业标准研究思路[J]. 中医杂志,2012,53(6):469-472.  
[5] 孙源源,施萍. 借助中药配方颗粒推进中药国际化的

对策研究[J]. 中草药,2013,44(8):929-934.  
[6] 张铁军,高文远. 中药配方颗粒的研究与应用[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:13-14.  
[7] 赵敏,吴浪,安全双,等. 鹿衔草配方颗粒质量标准的研究[J]. 中成药,2013,35(1):148-150.  
[8] 唐维宏,韦建华,马云婷. HPLC 测定密蒙花配方颗粒中蒙花苷含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(20):50-51.  
[9] 韦红言,温庆伟,陆东,等. 虎杖饮片、水煎剂、配方颗粒高效液相色谱特征图谱相关性研究[J]. 中国药业,2014,23(18):37-40.  
[10] 伍小燕,杨梅,梁冰丽,等. 基于相关性的广金钱草配方颗粒特征图谱研究[J]. 药物分析杂志,2014,34(6):1057-1061.  
[11] Zhang X L, Liu L F, Zhu L Y, et al. A high performance liquid chromatography fingerprinting and ultrahigh performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry chemical profiling approach to rapidly find characteristic chemical markers for quality evaluation of dispensing granules, a case study on Chuanxiong Rhizoma [J]. J Pharm Biomed,2014,doi:10.1016/j.jpba.2013.09.023.  
[12] 查孝柱,谢晓梅,吕美红,等. 含齐墩果酸和熊果酸的 10 种果实类中药 HPLC 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):59-62.  
[13] 查日维,谢晓梅,杨沫,等. 基于 AHP 的多指标综合评价优选宣木瓜提取方法[J]. 中成药,2014,36(3):643-646.

[责任编辑 刘德文]