

· 中药工业 ·

复方斯亚旦生发油质量标准提升<sup>△</sup>马建文<sup>1</sup>, 贾春燕<sup>1</sup>, 夏米西奴尔·艾买提江<sup>2</sup>, 马娟<sup>2</sup>, 孟玲<sup>2</sup>, 王萍<sup>1\*</sup>

1. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学 中学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

**[摘要]** **目的:** 提升复方斯亚旦生发油的质量标准。**方法:** 采用薄层色谱法对复方斯亚旦生发油中的桃仁进行定性鉴别; 按照《中华人民共和国药典》2015年版四部通则0713项下脂肪与脂肪油测定法有关的各项规定, 测定10批复方斯亚旦生发油样品的酸值、皂化值、羟值、碘值、过氧化值, 并制订各自的限度值; 采用高效液相色谱法测定复方斯亚旦生发油中苦杏仁苷的含量。**结果:** 制剂中桃仁的薄层斑点清晰, 分离度好, 专属性强, 阴性对照无干扰。苦杏仁苷含量在 $0.009\ 8\sim 0.058\ 8\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $r=0.999\ 9$ ), 峰面积与进样浓度具有良好的线性关系。平均加样回收率为98.68%, RSD为1.6%。**结论:** 所建立的方法可靠、准确、专属性强, 可以用于该制剂的质量控制。

**[关键词]** 复方斯亚旦生发油; 质量标准; 高效液相色谱; 薄层色谱; 苦杏仁苷

**[中图分类号]** R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2019)04-0512-05

**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20180730004

## Improvement of Quality Standard of Fu-fang Si-ya-dan Oil

MA Jian-wen<sup>1</sup>, JIA Chun-yan<sup>1</sup>, AIMAITIJIANG Xia-mi-xi-nu-er, MA Juan<sup>2</sup>, MENG Ling<sup>2</sup>, WANG Ping<sup>1\*</sup>

1. Traditional Medical Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830000, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830011, China

**[Abstract]** **Objective:** To improve the quality standard of Fu-fang Si-ya-dan Oil. **Methods:** The TLC method was used to identify the Persicae Semen in Fu-fang Si-ya-dan Oil. The content of acid value, saponification value, hydroxyl value, iodine value and peroxide value of the 10 batches of Fu-fang Si-ya-dan Oil were determined based on the methods of Pharmacopoeia of the People's Republic of China, and then their limits were determined. The content of amygdalin was determined by HPLC. **Results:** The developed TLC spots were clear, separation was good and specific, and the blank test showed no interference. Determination of amygdalin in Fu-fang Si-ya-dan Oil showed a good linear relationship in the range of  $0.009\ 8\sim 0.058\ 8\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $r=0.999\ 9$ ), its average recovery rate was 98.68%, and RSD was 1.6%. **Conclusion:** The method is reliable, accurate and specific. It can be used for quality control of Fu-fang Si-ya-dan Oil.

**[Keywords]** Fufang Siyadan Oil; quality standards; HPLC; TLC; amygdalin

由《中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册》(1998年)收录的复方斯亚旦生发油是由黑种草子、桃仁、石榴子等常用维吾尔药材组成的纯天然制剂, 具有温肤生发、止痒祛屑之功<sup>[1]</sup>, 广泛用于养发、生发、斑秃等, 且获得良好的治疗效果。但复方斯亚旦生发油的现行质量标准中仅仅只有性状、鉴别、检查三项, 且鉴别项仅为化学显色反应, 检查项下仅仅只有相对密度和折光率两项, 难以全面评价和控制其质量, 因此有必要对其质量标准进

行研究, 为更深入开发利用祖国民族医药提供依据, 从而保证广大人民群众用药的安全性、有效性和稳定性。

## 1 材料

## 1.1 仪器

Waters 2695 高效液相色谱仪(Waters 2996 二极管阵列检测器); AL204 电子天平、AG135 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; Direct-Q<sup>TM</sup>

<sup>△</sup> [基金项目] 《中华人民共和国药典》药品标准提高项目(No. 6)

\* [通信作者] 王萍, 主任药师, 研究方向: 中药新药及医院制剂的研究开发, Tel: (0991)5587891, E-mail: 1436799756@qq.com

超纯水仪(Millipore)。

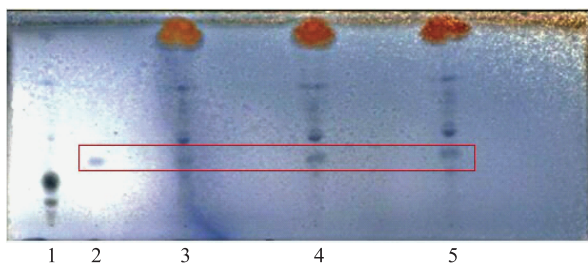
## 1.2 试药

复方斯亚旦生发油(新疆维吾尔药业有限责任公司,批号分别为:0150910、0151020、0160320、0160405、0160411、0160520、0160521、0160740、0160741、0160927);苦杏仁苷对照品、常春藤皂苷元对照品、没食子酸对照品、桃仁对照药材、黑种草子对照药材、石榴子对照药材(中国食品药品检定研究院,批号分别为110820-201506、111733-201205、110831-200302、120953-201407、121428-200502、121431-201002);水为超纯水;乙腈、甲醇为色谱纯(美国Fisher Scientific公司);薄层层析用硅胶G(青岛海洋化工有限公司);其他试剂均为分析纯(新疆乌鲁木齐市汇福源医疗器械有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 桃仁的薄层色谱鉴别

取复方斯亚旦生发油5 mL,加甲醇20 mL,超声30 min,滤过,滤液蒸干,加甲醇1 mL使溶解,作为供试品溶液。另精密称取苦杏仁苷对照品,加甲醇制成质量浓度为 $2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,得到对照品溶液。另按处方称取缺桃仁的其他药材,按制备工艺制备阴性样品,照供试品溶液制备方法得到缺桃仁的阴性对照溶液。照《中华人民共和国药典》2015年版四部0502薄层色谱法项下试验,吸取供试品溶液15  $\mu\text{L}$ ,对照品溶液4  $\mu\text{L}$ ,阴性对照溶液各2  $\mu\text{L}$ ,分别点于同一硅胶G薄层板上,以三氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-水(15:40:22:10)5~10  $^{\circ}\text{C}$ 放置12 h的下层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,喷以磷钼酸硫酸溶液为显色剂,在105  $^{\circ}\text{C}$ 加热至斑点清晰<sup>[2-7]</sup>。结果在与对照品色谱相应的位置上,供试品色谱显相同颜色的斑点,而阴性对照溶液没有出现相应颜色的斑点。见图1。



注:1. 阴性对照;2. 苦杏仁苷对照品;3~5. 供试品。

图1 桃仁薄层色谱图

### 2.2 检查

取10批复方斯亚旦生发油样品,根据《中华人民共和国药典》2015年版四部通则0713项下脂肪与脂肪油测定法有关的各项规定检查<sup>[8]</sup>,见表1。

表1 复方斯亚旦生发油检查项下测定结果

批号	酸值	皂化值	羟值	碘值	过氧化值
0160411	14.88	252.81	29.61	90.43	9.05
0160405	15.36	258.23	31.80	90.13	9.38
0160927	14.56	251.96	30.11	89.60	8.85
0160320	14.78	253.86	29.53	90.13	9.39
0160521	15.27	246.47	28.93	90.49	8.78
0160520	14.32	251.90	30.91	90.34	8.98
0160741	14.50	255.60	29.29	90.86	8.91
0160740	14.45	262.96	31.07	90.32	9.25
0151020	14.68	244.55	30.46	90.42	8.65
0150910	14.60	241.06	29.28	89.94	9.25
平均值	14.74	251.94	30.10	90.27	9.05
RSD/%	2.33	2.56	3.11	0.38	2.85

从上表可以看出,复方斯亚旦生发油的酸值平均值为14.74,其最大值为15.36,最小值为14.32,根据10批样品酸值测定结果,结合药材性质、制剂生产及储藏等条件,暂定本品酸值应不大于16。

复方斯亚旦生发油的皂化值平均值为251.94,其最大值为262.96,最小值为241.06,根据10批样品皂化值测定结果,结合药材性质、制剂生产及储藏等条件,暂定本品皂化值应为226.7~277.1。

复方斯亚旦生发油的羟值平均值为30.10,其最大值为31.80,最小值为28.93,根据10批样品羟值测定结果,结合药材性质、制剂生产及储藏等条件,暂定本品羟值应为27.1~33.1。

复方斯亚旦生发油的碘值平均值为90.27,其最大值为90.86,最小值为89.60,根据10批样品碘值测定结果,结合药材性质、制剂生产及储藏等条件,暂定本品碘值应为81.2~99.3。

复方斯亚旦生发油的过氧化值平均值为9.05,其最大值为9.39,最小值为8.65,根据10批样品过氧化值测定结果,结合药材性质、制剂生产及储藏等条件,暂定本品过氧化值为8.14~9.96。

### 2.3 苦杏仁苷的HPLC含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱:SYMMETRY C<sub>18</sub>(150 mm ×

4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 流动相为甲醇-水(18:82), 检测波长为 210 nm, 柱温为 30  $^{\circ}\text{C}$ , 流速为 1.0  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 进样量为 10  $\mu\text{L}$ <sup>[7-8]</sup>。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密吸取苦杏仁苷对照品 2.45 mg, 置 25 mL 容量瓶中, 加甲醇使溶解后, 稀释至刻度, 摇匀, 作为储备液(苦杏仁苷质量浓度为 0.098  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密称取本品适量, 置于锥形瓶中, 加入 20 mL 甲醇溶液, 称质量, 超声处理 1 h, 冷却后称质量并补足减失的质量, 过滤, 滤液蒸干, 再精密加甲醇 5 mL 使溶解, 过滤, 滤液再用 0.45  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过, 取续滤液, 照 2.3.1 项下测定, 峰面积积分值经 2.3.6 项下线性回归方程计算。

2.3.4 阴性样品溶液的制备 精密称取缺苦杏仁的其余两味药材(按处方比例), 按其制备工艺制备得到阴性样品, 按 2.3.3 项下方法制备得到阴性对照样品溶液。

2.3.5 专属性试验 精密吸取 2.3.2、2.3.3、2.3.4 项下溶液各 10  $\mu\text{L}$ , 照 2.3.1 项下测定, 结果见图 2。

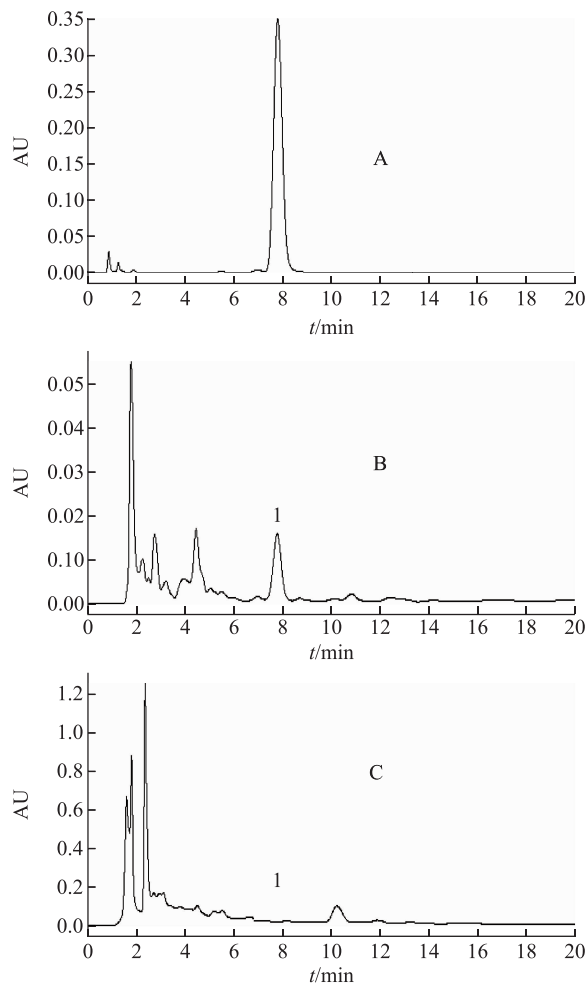
结果与对照品色谱相比较, 供试品色谱出现保留时间一致的色谱峰, 而阴性对照没有。表明本方法有良好的专属性。

2.3.6 线性关系考察 分别精密吸取 2.3.2 项下苦杏仁苷对照品储备液各 0.5、1、1.5、2、2.5、3 mL, 置于 5 mL 的量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀后, 滤过, 分别制成质量浓度为 0.009 8、0.019 6、0.029 4、0.039 2、0.049 0、0.058 8  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的系列对照溶液, 按上述色谱条件分别进样分析, 进样量为 10  $\mu\text{L}$ 。以对照品的质量浓度为横坐标, 峰面积积分为纵坐标, 得到回归方程:  $Y = 10\,434\,985.43X - 43\,589.33$ ,  $r = 0.999\,9$ 。结果表明: 在 0.009 8 ~ 0.058 8  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  峰面积值与浓度有良好的线性关系。

2.3.7 精密度试验 精密吸取对照品溶液 10  $\mu\text{L}$ , 重复进样 6 次, 结果其 RSD 为 0.85% ( $n = 6$ )。

取同一对照品溶液, 连续测定 6 d, 记录峰面积值, 结果其 RSD 值为 0.56% ( $n = 6$ )。

2.3.8 重复性试验 精密称取同一批样品, 照供试品溶液制备方法平行制得 6 份供试品溶液, 分别测定苦杏仁苷的峰面积, 结果其 RSD 为 1.51% ( $n = 6$ ), 表明本试验方法重复性良。



注: A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照; 1. 为苦杏仁苷。

图 2 苦杏仁苷高效液相色谱图

2.3.9 稳定性试验 取同一供试品溶液, 分别于第 0、2、4、8、12、24 h 进样, 结果其 RSD 为 2.01% ( $n = 6$ )。

2.3.10 加样回收率试验 精密称取已经测定过含量的同一批样品 6 份, 然后分别精密加入 2.3.2 项下对照品储备液 1 mL, 按 2.3.3 项下方法制备, 照 2.3.1 项下色谱条件测定, 结果见表 2。

表 2 加样回收率试验结果( $n = 6$ )

编号	原有量/ mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均回收 率/%	RSD/ %
1	0.076	0.098	0.174	99.64	98.68	1.60
2	0.081	0.098	0.177	97.57		
3	0.082	0.098	0.177	96.70		
4	0.077	0.098	0.176	100.95		
5	0.079	0.098	0.177	99.50		
6	0.081	0.098	0.177	97.73		

2.3.11 10批样品含量测定 对采购得到的10批复方斯亚旦生发油采用上述方法进行检验,结果批号分别为0160411、0160405、0160927、0160320、0160521、0160520、0160741、0160740、0151020、0150910,其平均质量分数分别为0.04、0.03、0.03、0.04、0.05、0.04、0.03、0.03、0.03、0.04  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。结果10批样品平均质量分数为0.036  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ,根据10批样品含量测定结果、药材性质、制剂生产及储藏等条件,暂定本品每1g含桃仁以苦杏仁苷( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}$ )计,应不得少于0.03 mg。

### 3 讨论

在参考2015年版《中华人民共和国药典》一部及大量文献<sup>[2-8,9-12,15-16]</sup>的基础上,本实验对全方药味分别进行了TLC定性鉴别,分别采用多种不同的供试品处理方法及展开剂进行实验,结果复方斯亚旦生发油中主要成分—桃仁的薄层色谱斑点清晰,分离效果较好,具有重复性好、专属性强、简便、快速等特点,可作为该制剂的定性鉴别依据。

在黑种草子的薄层色谱鉴别研究中,曾采用《中华人民共和国药典》含量测定项下的供试品溶液,以环己烷-乙酸乙酯-冰醋酸(6:4:0.25)为展开剂,结果色谱位置上并无明显的斑点,故考虑更换处理方法,参考其他文献<sup>[12-15]</sup>,以正丁醇-水-乙酸(4:1:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,在105℃加热至斑点显色清晰,分别置日光和紫外光灯(365 nm)下检视,以苯-甲醇-甲酸(17:6:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,在105℃加热至斑点显色清晰,结果经过多次实验,色谱位置上均无明显的斑点,故未将其列入质量标准。

在参考2015版《中华人民共和国药典》和相关文献<sup>[13-14]</sup>的基础上,采用了多种供试品溶液的处理方法,并对多种色谱条件进行研究,均未能得到黑种草子中的主要有效成分—常春藤皂苷元的HPLC测定方法,因此笔者认为在复方斯亚旦生发油中存在大量的油脂类成分,而常春藤皂苷元等成分含量极低,因此未能检测到。

在石榴子的薄层鉴别中,曾按《中华人民共和国药典》方法石榴皮项下采用甲醇超声提取制备样

品处理,以乙酸乙酯-丁酮-甲酸-水(10:1:1:1)展开剂,以1%三氯化铁乙醇溶液为显色剂,结果色谱位置上并无明显的斑点,参考其他文献<sup>[15-16]</sup>,以环己烷-乙酸乙酯-甲酸(12:12:3)为展开剂,展开,取出晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,在105℃加热至斑点显色清晰,置紫外光灯(365 nm)下检视,以环己烷-二氯甲烷-乙酸乙酯(14:6:0.5)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以5%香草醛硫酸溶液,在105℃加热至斑点显色清晰,立即检视,结果色谱图均无明显的斑点。虽然采用了多种不同的处理方法对供试品溶液进行处理,并采用了多种不同的展开系统进行实验,结果供试品色谱或不能很好的分离或者未见到相应斑点出现,故未将其列入质量标准。

复方斯亚旦生发油的制备方法是黑种草子、桃仁清炒后,立即与石榴子混合,用榨压法取油,滤过,静置,取上清液1000 mL,加防腐剂适量,分装,即得<sup>[1]</sup>。根据其制备工艺,要求本品检查项下应符合《中华人民共和国药典》2015版(四部)搽剂项下的有关规定;另外本研究按《中华人民共和国药典》2015版(四部)0713脂肪与脂肪油测定法项下对本品的酸值、皂化值、羟值、碘值、过氧化值进行了检验,并根据10批样品测定结果,结合药材性质、制剂生产及储藏等条件,暂定了本品上述检验项目的限度。结果10批样品的酸值、皂化值、羟值、碘值、过氧化值均在制订的限度值范围内。

苦杏仁苷含量测定项下,在供试品溶液的制备过程中,为了保证样品中苦杏仁苷充分提取,分别对不同提取方法(超声30、45、60、75、90 min,加热回流30、60、90 min)、不同种类的提取溶剂(乙醇、甲醇、水)、不同浓度的提取溶剂(20%、40%、60%、80%、100%甲醇)、溶剂加入倍数(2、4、6、8、10倍)进行考察。结果本品用4倍量100%甲醇溶液作提取溶剂,超声提取60 min,提取效果较好。

目前我国只有新疆维吾尔药业有限责任公司生产复方斯亚旦生发油,由于其治疗效果得到了广大患者的认可,生产量比较大,是该厂家的主要产品之一。本研究结果表明,该厂家不同批次产品质量的整体一致性还是比较好的,但还存在一定差异。

采用高效液相色谱法测定了10批复方斯亚旦生发油中的苦杏仁苷的含量,并制订了其限度值。因为复方斯亚旦生发油的制备工艺相对简单,10批复方斯亚旦生发油质量的差异,分析原因可能是产地不同、批次不同的中药材原料的质量不同而产生的影响,另外生产工艺的稳定性可能也与之相关。因此在保证产品工艺一致性的情况下,一定要控制原药材质量的均一与稳定。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准—维吾尔药分册[M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社, 1998:172.
- [2] 赵慧,周素琴,杨飞,等. 赤芍桃仁颗粒质量标准研究[J]. 中国药房,2007,18(24):1882-1885.
- [3] 张璐,翁立冬. 金嗓散结丸质量标准的研究[J]. 山西医科大学学报,2011,42(8):641-644.
- [4] 次旦扎西,刘松青,林彩. 脑伤泰颗粒剂中红花和桃仁的薄层色谱鉴别[J]. 中国药业,2003,12(9):57.
- [5] 鹿会明,李爽,范玲,等. 清肺消痰颗粒的薄层鉴别研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):123-125.
- [6] 翟艳丽,万丹. 伤痛舒胶囊的质量标准研究[J]. 湖南中医杂志,2012,28(3):142-143.
- [7] 谭洪泉,马玉梅,李岩. 安肾丸质量标准研究[J]. 中国现代中药,2013,15(6):510-513.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:93,277,345.
- [9] 李正洪,彭霞,姜明辉,等. 傣药黑种草籽质量标准研究[J]. 中国民族民间医药,2009,37(4):166-167.
- [11] 彭霞,陈才义,林艳芳. 傣药七味木盍藤子丸质量标准研究[J]. 中成药,2005,27(7):780-783.
- [11] 刘晓芳,党向红,任永凤. 黑种草子质量标准的研究[J]. 中国民族医药杂志,2007,35(3):47-49.
- [12] 王国姬,陈文,骆从艳,等. 维药瘤果黑种草子质量标准研究[J]. 中成药,2010,32(7):1268-1270.
- [13] 史荣梅,耿东升,李新霞. HPLC法测定瘤果黑种草子中常春藤皂苷元及齐墩果酸含量[J]. 解放军药学学报,2012,28(3):245-247.
- [14] 海热尼沙·黑提甫,凯赛尔·阿不拉,苏来曼·哈力克. RP-HPLC法测定维吾尔药材黑种草子中常春藤皂苷元的含量[J]. 中国民族医药杂志,2011,40(8):40-42.
- [15] 蔡霞,李聪颖,张雨欣,等. 石榴皮、石榴子质量标准提高研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(5):1007-1011.
- [16] 刘晓芳,马新玉,刘晓方. 石榴籽质量标准的研究[J]. 新疆中医药,2007,25(4):14-16.

(收稿日期:2018-07-30 编辑:王笑辉)