

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0066-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.014



蒙药制剂斯日登冲-27丸质量标准研究*

郭司群¹, 迟晓雪^{2△}

(1. 内蒙古自治区呼伦贝尔市食品药品检验所, 内蒙古 呼伦贝尔 021000; 2. 内蒙古自治区呼伦贝尔市林业和草原科学研究所, 内蒙古 呼伦贝尔 021000)

摘要:目的 建立斯日登冲-27丸质量标准。方法 采用薄层色谱(TLC)法对制剂中的栀子和人工牛黄药材进行定性鉴别,并对制剂中乌头碱进行限量;按2020年版《中国药典(四部)》通则测定制剂水分和溶散时限;采用高效液相色谱法测定制剂中木香炔内酯的含量。结果 栀子和人工牛黄的TLC图斑点清晰,分离度好,阴性对照无干扰。乌头碱的TLC图斑点小于对照品斑点或无斑点。水分和溶散时限均符合规定(<9.0%,60 min内全部溶散)。木香炔内酯质量浓度在9.91~99.10 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好($r=0.9999, n=5$);精密度、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于2.0%;平均加样回收率为95.83%,RSD为1.00%($n=9$)。结论 所建立的鉴别、检查和含量测定方法科学准确,可用于斯日登冲-27丸的质量评价和控制。

关键词:质量标准;斯日登冲-27丸;薄层色谱法;高效液相色谱法;限量

Study on the Quality Standard of Mongolian Medicine Preparation Siridengchong - 27 Pills

GUO Siquan¹, CHI Xiaoxue²

(1. Hulunbeier Institute for Food and Drug Control, Hulunbeier, Inner Mongolia, China 021000; 2. Hulunbeier Institute of Forestry and Grassland Science, Hulunbeier, Inner Mongolia, China 021000)

Abstract: Objective To establish the quality standard of Siridengchong - 27 Pills. **Methods** Gardeniae Fructus and Bovis Calculus Artificatus in the preparation were qualitatively identified, and the limit test for aconitine was performed by the thin-layer chromatography (TLC) method. The moisture content and dissolution time of the preparation were determined based on the general rules of the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV). The costunolide content in the preparation was determined by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. **Results** The TLC chromatograms of Gardeniae Fructus and Bovis Calculus Artificatus showed clear spots, good separation, and there was no interference from the negative reference. The TLC spots of aconitine were smaller than those of the reference, or there was no spot for aconitine. The moisture content and dissolution time both met the regulations (< 9.0%, completely dissolved within 60 min). The linear range of costunolide was in the range of 9.91 - 99.10 μg / mL ($r = 0.9999, n = 5$); the RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 2.0%; the average recovery rate was 95.83% with an RSD of 1.00% ($n = 9$). **Conclusion** The newly-established identification, test and content determination methods is scientific and accurate, which can be used for the quality evaluation and control of Siridengchong - 27 Pills.

Key words: quality standard; Siridengchong - 27 Pills; TLC; HPLC; limit test

蒙医药学具有鲜明的民族特点,有独特的理论体系,临床经验丰富^[1-2]。蒙药制剂斯日登冲-27丸由诃子、红花、豆蔻、五灵脂、苦地丁、刀豆、枇杷叶、红茜草、紫草茸、刺柏叶、草乌(制)等27味药材组方,具有清热、解毒、杀“粘”、镇痛、利尿、燥“协日乌素”、平衡“三根”的功效,用于治疗肾热、黑白“胡美”病、巴木病周身皮肤溃烂、“协日乌素”病、黑亚玛病和脑瘤等^[3-4]。该制剂是蒙医临床常用制剂,但目前尚无相应质量标准^[5]。为此,本研究中根据制剂功效,建立质量标准,为斯日登冲-27丸的质量评价和控制提供技术支撑。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);TLCX-600型超声波样品处理机(济宁天之蓝生物科技有限公司);BP211D型电子天平(精度为0.01 mg)、BSA224S型电子天平(精度为0.1 mg),均购于德国Sartorius公司。

1.2 试药

斯日登冲-27丸(内蒙古国际蒙医医院,批号分别为20200911,20200325,20201111);栀子苷对照品(批号为110749-201919,含量97.1%),胆酸对照品(批号

*基金项目:内蒙古蒙中药标准建设项目[JYCZ18-027-8]。

第一作者:郭司群,男,硕士研究生,副主任中药师,研究方向为药物分析、中蒙药标准及质量,(电子信箱)guosiqun33@163.com。

△通信作者:迟晓雪,女,硕士研究生,副研究员,研究方向为草原生态保护与建设,(电子信箱)chixiaoxue.333@163.com。

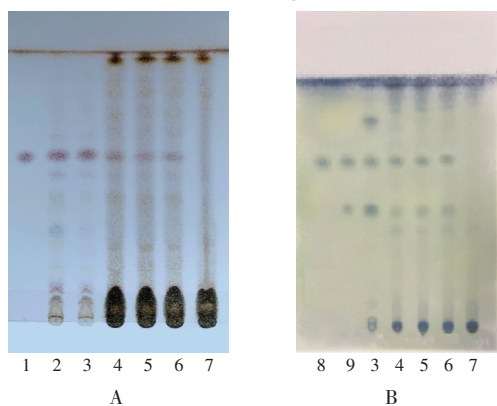
为100078-201415,含量98.9%),猪去氧胆酸对照品(批号为100087-201411,含量99.0%),木香烃内酯对照品(批号为111524-201911,含量99.9%),栀子对照药材(批号为120986-201610),人工牛黄对照药材(批号为121197-201905),均购于中国食品药品检定研究院;乌头碱对照品(成都德思特生物技术有限公司,批号为DST200729-006,含量99.7%);硅胶G薄层板(烟台江友硅胶开发有限公司);甲醇、乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 薄层色谱(TLC)鉴别

栀子:取样品粉末3g,加50%甲醇30mL,超声(功率500W、频率40kHz,2.1项同)处理40min,滤纸滤过,滤液蒸干,残渣加1mL甲醇溶解,作为供试品溶液。取栀子苷对照品适量,加乙醇制成1mL中含4mg的对照品溶液^{[6]259-260,[7]59-60}。取栀子对照药材及药材样品各0.5g,同法制成对照药材溶液及单味药材溶液。按斯日登冲-27丸的处方比例和工艺制成缺栀子的阴性样品,同法制成阴性对照品溶液。吸取上述溶液各10 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板,以乙酸乙酯-丙酮-甲酸-水(5:5:1:1,V/V/V/V)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,105 $^{\circ}$ C加热至斑点显色清晰。结果供试品溶液色谱图中,在与对照品和对照药材溶液色谱相应位置上显相同颜色斑点,阴性对照无干扰。详见图1A。

人工牛黄:取样品粉末3g,加甲醇20mL,超声处



1. 栀子苷对照品溶液 2. 对照药材溶液 3. 单味药材溶液
4 - 6. 供试品溶液 7. 阴性对照品溶液 8. 猪去氧胆酸
对照品溶液 9. 混合对照品溶液

A. 栀子 B. 人工牛黄

图1 薄层色谱图

1. Geniposide reference solution 2. Reference medicinal herb solution
3. Single medicinal herb solution 4 - 6. Test solution 7. Negative
reference solution 8. Hyodeoxycholic acid reference solution
9. Mixed reference solution

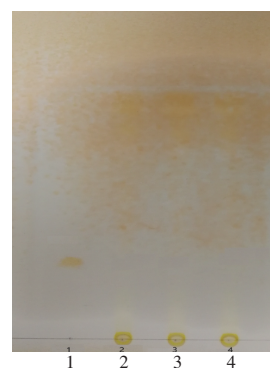
A. Gardeniae Fructus B. Bovis Calculus Artificius

Fig.1 TLC chromatograms

理20min,滤纸滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇1mL溶解,作为供试品溶液。取胆酸、猪去氧胆酸对照品适量,加甲醇分别制成每1mL含1mg的猪去氧胆酸对照品和混合对照品溶液^{[6]5-8,[7]59-60}。取人工牛黄对照药材5mg,加甲醇10mL,同法制成对照药材溶液。再按斯日登冲-27丸的处方比例和工艺制成缺人工牛黄阴性样品,同法制成阴性对照品溶液。吸取上述溶液各10 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以正己烷-乙酸乙酯-醋酸-甲醇(20:25:2:3,V/V/V/V)的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%磷钼酸乙醇溶液,在105 $^{\circ}$ C加热至斑点显色清晰。结果供试品溶液色谱图中,在与对照品溶液和对照药材相应位置上显相同颜色斑点,阴性对照无干扰。详见图1B。

2.2 乌头碱限量检查^{[6]247-248,[7]59-60}

取样品粉末21g,置锥形瓶中,加氨试液15mL,静置2h,加乙醚120mL,振摇1h,静置24h,滤纸滤过,滤液加盐酸溶液(4 \rightarrow 100)振摇提取3次(20mL,15mL,15mL),合并盐酸溶液,用浓氨试液调pH为9~10;用乙醚提取3次,每次20mL,合并乙醚液,蒸干,残渣用无水乙醇1mL溶解,作为供试品溶液。取乌头碱对照品适量,加无水乙醇制成每1mL含1mg的溶液,作为对照品溶液。吸取供试品溶液20 μ L,对照品溶液4 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以正己烷-乙酸乙酯-二乙胺(5:2:1,V/V/V)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以稀碘化铋钾试液。结果供试品溶液色谱图中,在与对照品溶液相应位置上显现较小斑点或无斑点。详见图2。



1. 对照品溶液 2 - 4. 供试品溶液(批号分别为20200911, 20200325, 20201111)

图2 乌头碱限量薄层色谱图

1. Reference solution 2 - 4. Test solution (batch numbers: 20200911, 20200325, 20201111)

Fig.2 TLC chromatograms of aconitine limit test

2.3 水分检查

取各批次样品适量,精密称定,按2020年版《中国药典(四部)》通则0832水分测定法项下第四法(甲苯法)^{[7]114-115}测定水分。结果3批样品含水量分别为6.03%,5.15%和5.27%,均符合水丸水分含量要求(不

得大于9.0%)。

2.4 溶散时限检查

取各批次样品适量,按2020年版(《中国药典(四部)》)通则0921^[7]¹²⁹⁻¹³⁰加挡板检查崩解时限。结果3批样品分别在38 min、45 min、36 min全部溶散,均符合水丸溶散时限要求(应在60 min内)。

2.5 含量测定

2.5.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水(50:50, V/V);流速:0.8 mL/min;检测波长:225 nm;柱温:35℃;进样量:10 μL。

2.5.2 溶液制备

称取木香炔内酯对照品4.96 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,制成每1 mL含木香炔内酯99.10 μg的对照品溶液。取样品约2.0 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇50 mL,密塞,称定质量,超声(功率350 W、频率40 kHz)处理30 min,放冷,再次称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。按斯日登冲-27丸处方及工艺制备缺木香的阴性样品,并按供试品溶液制备方法制得阴性对照品溶液。

2.5.3 方法学考察

专属性试验:取上述对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量,按2.5.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果阴性对照在与木香炔内酯对照品保留时间相同处无干扰,表明专属性良好。详见图3。

线性关系考察:分别精密量取对照品溶液1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10 mL,各置于10 mL容量瓶中,加甲醇定容,摇匀,即得木香炔内酯质量浓度分别为9.91, 24.78, 49.55, 74.32, 99.10 μg/mL的系列对照品溶液。各取10 μL,按2.5.1项下色谱条件进样测定,以待测成分质量浓度(X, μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $Y = 29\,032.707\,82X + 162.300\,779\,3$ ($r = 0.999\,9$)。结果表明,木香炔内酯质量浓度在9.91~99.10 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取对照品溶液适量,按2.5.1项下色谱

条件连续进样测定5次,记录峰面积。结果木香炔内酯峰面积的RSD为0.12% ($n = 5$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取供试品(批号为20200911)溶液适量,分别于室温放置0, 2, 4, 8, 12, 24 h时按2.5.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果木香炔内酯峰面积的RSD为0.40% ($n = 6$),表明供试品溶液室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验:取样品(批号为20200911)6份,各约2.0 g,精密称定,按2.5.2项下方法制备供试品溶液,按2.5.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算样品含量。结果含量平均值为0.45 mg/g, RSD为0.71% ($n = 6$)。表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量样品(批号为20200911)9份,各约1.0 g,精密称定,置9个具塞锥形瓶中,精密加入质量浓度为0.275 mg/mL的木香炔内酯对照品溶液1.2 mL、1.5 mL、1.8 mL,按2.5.2项下方法制备供试品溶液,按2.5.1项下色谱条件进样测定,计算加样回收率。结果见表1。

表1 加样回收试验结果($n = 9$)

Tab. 1 Results of the recovery test ($n = 9$)

取样量	样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
0.9945	0.4475	0.3300	0.7628	95.55	95.83	1.00
0.9912	0.4460	0.3300	0.7565	94.09		
0.9935	0.4471	0.3300	0.7612	95.18		
0.9956	0.4480	0.4125	0.8503	97.53		
0.9904	0.4457	0.4125	0.8390	95.35		
0.9923	0.4465	0.4125	0.8428	96.07		
0.9912	0.4460	0.4950	0.9238	96.53		
0.9923	0.4465	0.4950	0.9225	96.16		
0.9921	0.4464	0.4950	0.9218	96.04		

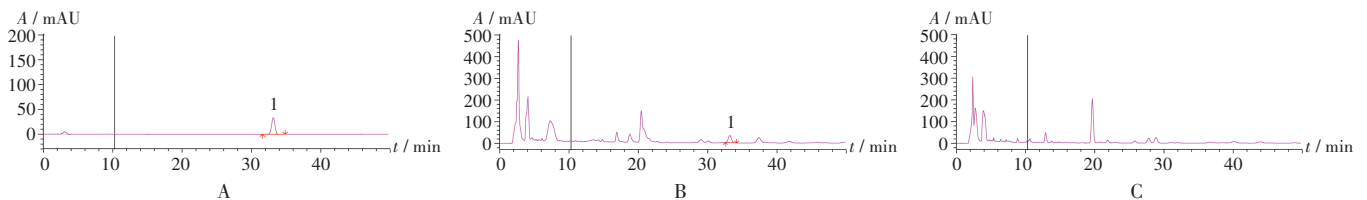
2.5.4 含量测定

取各批次样品适量,按2.5.2项下方法制备供试品溶液,按2.5.1项下色谱条件进样测定,并计算样品含量。结果见表2。

3 讨论

3.1 TLC 鉴别考察

参照2020年版《中国药典》,本研究中对栀子和人



1. 木香炔内酯

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图3 高效液相色谱图

1. Costunolide

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 3 HPLC chromatograms

表2 样品中木香炔内酯含量测定结果(mg/g, n=3)

Tab. 2 Results of content determination of costunolide in samples
(mg/g, n=3)

批号	木香炔内酯含量			各批平均含量	\bar{x}
	1	2	3		
20200911	0.451	0.450	0.453	0.451	
20200325	0.457	0.451	0.451	0.453	0.452
20201111	0.454	0.451	0.451	0.452	

工牛黄TLC鉴别法均进行了温度、湿度、薄层板耐用性以及点样量的考察,结果显示在点样量为10 μL时,不同条件下均能达到较好分离效果。

3.2 乌头碱限量考察

参照2020年版《中国药典(一部)》,制订乌头碱限量检查方法,在预试验中将展开剂中毒性较大的苯替换为正己烷,同时调整展开剂比例,改进后分离效果好,斑点清晰。乌头碱的限度为 $\frac{2 \text{ mg/mL} \times 5 \mu\text{L}}{20 \text{ g/2 mL} \times 6 \mu\text{L}} = 0.167 \text{ mg/g}$ (其中,2 mg/mL × 5 μL为对照品溶液的点样量,20 g/2 mL × 6 μL为供试品溶液的点样量),故斯日登冲-27丸中乌头碱的理论限度应为25 g/435 g × 0.167 mg/g × 1000 = 9.60 μg/g。

3.3 含量测定色谱条件及供试品制备的选择

木香,性温,味辛、苦,有行气止痛,调中导滞功效^[8-9],木香炔内酯作为木香主要化学成分,具有抗炎镇痛、抑制微生物生长繁殖、抑制多巴胺所致的神经细胞毒性,抗肿瘤^[10-11]和保护神经元等作用^[12-13],这些药理作用均与斯日登冲-27丸治疗“协日乌素”病、黑亚玛病和脑瘤等相关,参考《内蒙古蒙药制剂规范注释》(2021年版第三册)^[5]制剂标准起草指导意见,建议选取1~2个有效成分进行含量测定,同时该制剂医院需求量较大,考虑执行常规制剂检验的适用性,初步选取木香炔内酯作为质量控制成分,通过建立HPLC法,对方中木香炔内酯的含量进行测定,最终确定其中木香炔内酯的含量限度。

参考文献[14-20],预试验中分别考察甲醇-水、乙腈-水以及不同流动相的比例,当乙腈-水为50:50(V/V)时,效果最佳。选取超声提取、加热回流和浸泡过夜超声3种提取方法进行考察,含量差异不明显,故选择操作简便的超声提取。

3.4 含量测定结果分析

通过对3批样品中木香炔内酯含量结果分析,平均含量为0.452 mg/g,预试验中对生产所用木香药材中木香炔内酯含量进行测定,结果为9.874 mg/g,按理论值折算,成品应含木香炔内酯为9.874 mg/g × 25/435 = 0.567 mg/g,转移率 = 0.452 / 0.567 × 100% = 90.3%。考虑到药材质量差异,因此选择样品的实测值下浮20%确定限度,初步确定本品每1 g含木香以木香炔内酯(C₁₅H₂₀O₂)计,不得少于0.36 mg。

3.5 方法评价

本研究中所建立的鉴别、检查和含量测定方法科学准确,可用于斯日登冲-27丸的质量评价和控制。该研究填补了蒙药制剂斯日登冲-27丸质量控制的空白。

参考文献

- [1] 彭华胜,查良平,桂双英,等. 蒙药基础研究及学科建设现状与思考[J]. 中国科学基金,2021,35(1):153-160.
- [2] 杨立国,萨其拉吐,吴凤娇,等. 具有抗病毒作用的蒙药研究概况[J]. 中国民族医药杂志,2023,29(1):53-55.
- [3] 何心愉,周红海,陆延,等. 浅析蒙医药治疗类风湿关节炎临床方药特点[J]. 中药药理与临床,2021,37(6):185-190.
- [4] 关代兄,乌兰,娜仁高娃. 蒙医辩证治疗亚玛病学术思想的归纳[J]. 世界最新医学信息文摘,2018(18):221.
- [5] 内蒙古自治区药品监督管理局. 内蒙古蒙药制剂规范注释(2021年版第三册)[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社,2021:44-46.
- [6] 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,2020.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [8] 李林玉,刘大会,杨斌,等. 木香的本草考证[J]. 中药材,2020,43(2):492-495.
- [9] 毛婷,毛乐,张屏,等. 蒙药土木香的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2023,35(6):973-980.
- [10] 刘丹,刘明,金良友,等. 木香炔内酯抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2023,28(10):1168-1176.
- [11] 罗娇,熊书,马强,等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪甲苷、木香炔内酯的抗乳腺癌机制[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(35):1-4.
- [12] 朱芹,赵娟,谢宏赞,等. 黄栀祛伤水质量标准研究[J]. 中国药业,2022,31(7):74-78.
- [13] 魏朋. 木香炔内酯抗骨质疏松动物实验研究[D]. 兰州:兰州理工大学,2022.
- [14] 苏章轩,刘潇潇,张恺东,等. 龙泽熊胆胶囊质量标准提升研究[J]. 中国药业,2024,33(6):77-81.
- [15] 吴珊珊,李妍. HPLC测定蒙成药清咽六味散中木香炔内酯和去氢木香内酯含量[J]. 中国民族医药杂志,2022,28(9):38-40.
- [16] 董臣林,姜迪,李拓新,等. 清热止痛合剂质量标准提升研究[J]. 中国药业,2021,30(5):72-75.
- [17] 郭司群,迟晓雪,白雅静. 蒙药制剂亚玛熏药散中木香炔内酯的含量测定方法研究[J]. 中国民族民间医药,2023,33(3):33-36.
- [18] 祁瑞端,翟秉涛,田欢,等. 宣肺达郁颗粒质量标准研究[J]. 中国药业,2023,32(24):109-113.
- [19] 安劫,牛辰瑾,曲佳,等. HPLC法测定越鞠保和丸中苍术素、木香炔内酯和去氢木香内酯的含量[J]. 天津药学,2023,35(1):17-21.
- [20] 吴博,杨桂娥,成志平,等. 高效液相色谱法测定蒙药阿嘎如-19丸中木香炔内酯的含量[J]. 中国民族医药杂志,2021,27(6):39-41.

(收稿日期:2024-01-08;修回日期:2024-09-07)