

大承气汤包装袋安全性研究

赵耀东¹, 罗素菜¹, 杜伟锋¹, 蔡宝昌^{1,2*}, 丛晓东¹

- 1. 浙江中医药大学 中药炮制技术研究中心, 浙江 杭州 310053
- 2. 南京中医药大学 江苏省中药炮制重点实验室, 江苏 南京 210049

摘要: **目的** 对大承气汤包装袋进行安全性研究。**方法** 从煎液本身性质, 如煎液的稳定性、pH 值、灰分、重金属、有效成分等方面, 对煎液予以考察, 并且对包装袋吸附煎液有效成分、吸附量及包装袋残留物予以检测, 采用高效液相色谱法、气相色谱法对中药汤剂包装袋予以分析。**结果** 大承气汤经过 10 d 低温及常温存放, 汤剂性质稳定, 产生沉淀较少, 且 pH 值、灰分、重金属、有效成分均没有很大的变化, 包装袋对煎液吸附量较少, 对煎液有效成分不会产生很大影响, 包装袋经过高温之后不会产生有害成分, 且本身性质稳定, 从不同角度予以分析, 可以用于大承气汤包装。**结论** 通过对大承气汤包装袋予以分析, 为中药煎液包装袋安全性研究提供依据。

关键词: 大承气汤; 中药液包装复合膜; 灰分; 有效成分; 气相色谱分析

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2013) 01 - 0030 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.01.008

Safety of packaging pouch of Dachengqi Decoction

ZHAO Yao-dong¹, LUO Su-cai¹, DU Wei-feng¹, CAI Bao-chang^{1,2}, CONG Xiao-dong¹

- 1. Research Center of Chinese Materia Medica Processing Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China
- 2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Chinese Materia Medica Processing, Nanjing Univeristy of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To study the safety of Dachengqi Decoction packaging pouches made by liquid medicine packaging composite membrane. **Methods** The decoction properties, such as decoction stability, pH value, ash content, heavy metal, and effective components, were investigated, and the effective components, adsorption content, and residues in the adsorption decoction in pouches were inspected using high performance liquid chromatography and gas chromatography. **Results** After 10 d stored at low and normal temperature, Dachengqi Decoction was stable in property with no significant change in pH value, ash content, heavy metal, and effective components, and produced less precipitation. With the less adsorption content of the decoction, the packaging pouches could hardly have any influence on the effective components in the decoction and they produced no harmful components after being treated with high temperature. Because of the stability of packaging pouches, they could be used for the packaging of Dachengqi Decoction. **Conclusion** The packaging pouches of Dachengqi Decoction are analysed, in the study which could provide the theoretical basis for the packaging pouches of decoction.

Key words: Dachengqi Decoction; liquid medicine packaging composite membrane; ash; effective components; gas chromatography

中药煎液包装袋主要应用于中药饮片经过机器高温煎煮之后所得中药煎液的包装, 由聚乙烯等成分组成, 该包装材料经过长时间放置是否会吸附中药煎液, 其吸附量多少及吸附汤剂有效成分含量, 是否会影响煎液本身的稳定性、有效成分、重金属残留等, 中药煎液包装袋经过高温之后是否会产生有害成分, 这些问题对于煎液包装袋研究, 指导工业生产使用包装袋具有重要意义。目前, 对于中药

煎液包装袋研究, 其安全性、稳定性及长时间放置中药煎液研究尚未有报道, 因此, 本实验主要侧重于中药煎液包装袋本身及煎液经过包装之后的自身变化予以考察, 为指导中药煎液包装提供依据, 为包装袋安全性研究提供实验数据。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

Agilent 7890 型高效气相色谱仪、Agilent 色谱

收稿日期: 2012-10-25

基金项目: 国家中管局行业专项 (201007010-05)

作者简介: 赵耀东 (1986—), 硕士研究生, 从事中药制剂研究。Tel: 15990112897 E-mail: zzzc121@163.com

*通信作者 蔡宝昌, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制与中药质量控制研究。Tel: (0571)87195915 E-mail: bccai@126.com

工作站、UV 分光光度计(美国 Agilent 公司),梅特勒 XS-105 型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),微压循环中药煎药机 YF40(北京东华原医疗设备有限责任公司),液体包装机 YBS150(200)型(北京东华原医疗设备有限责任公司),中药液包装复合膜。

1.2 试药

大黄、厚朴、枳实、芒硝由南京海源中药饮片有限公司提供,经浙江中医药大学中药饮片有限公司郑建宝主管中药师鉴定,无纺布煎药袋(北京东华原医疗设备有限责任公司),煎药布袋(海宁金丰经编有限公司),蒸馏水,甲醇为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 大承气汤的煎煮工艺^[1]

大承气汤单方为:大黄 12 g,炙厚朴 24 g,枳实 12 g,芒硝 6 g,称取大黄、厚朴、枳实、芒硝各 10 倍量,加水 7 500 mL,将厚朴、枳实浸泡 30 min,于煎药机中煎煮 30 min 后加入大黄共煎 10 min,将煎液倒出,冲入芒硝,封口、包装。得到煎液 6 000 mL,封装后得 20 袋煎液,每袋约 250 mL。

2.2 煎液残渣沉淀量检测

取大承气汤煎液 20 袋,10 袋存放于常温(25 ℃),10 袋置于冰箱(0~5 ℃)保存,隔天取样,将煎液滤过后烘干滤纸,称取滤纸上残渣的质量,计算沉淀量。

2.3 煎液 pH 值检查^[2]

分别取常温与冰箱存放 0、3、5、10 d 的大承气汤煎液,用玻璃棒蘸取少许煎液于 pH 试纸上,观察试纸的颜色变化。

2.4 煎液灰分检查^[2]

分别取冰箱存放 0、3、5、10 d 的大承气汤煎液,浓缩至干,将粉末置炽灼至质量不变的坩埚中,称定质量,约 2~3 g,缓缓炽热,注意避免燃烧,至完全炭化时,逐渐升高温度至 500~600 ℃,使完全灰化至质量不变。称定残渣的质量,计算总灰分的量。

2.5 煎液中重金属检查^[2]

分别取冰箱存放 0、3、5、10 d 的大承气汤煎液,浓缩至干,取粉末 0.5 g,精密称定,置聚四氟乙烯消除罐内,加硝酸 4 mL,混匀,浸泡过夜,盖好内盖,旋紧外套,置微波消解炉内,进行消解。消解完全后,取消解内罐置电热板上缓缓加热至红棕色蒸气挥尽,并继续缓缓浓缩至 2~3 mL,放冷,

用水转入 25 mL 量瓶中,并稀释至刻度,摇匀,即得。同法同时制备试剂空白溶液。用原子吸收分光光度法测定 Pb、Cd、Cu、As、Hg 的量。

2.6 煎液中有效成分的检测^[3]

2.6.1 HPLC 测定煎液中有效成分 供试品溶液的制备:分别取冰箱存放 0、3、5、10 d 的大承气汤煎液,浓缩至干,称取粉末约 0.02 g,置于 5 mL 量瓶中,用 75%乙醇定容至刻度,溶解后滤过,取续滤液,用 0.45 μm 的微孔滤膜滤过,进样。

色谱条件:色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-0.1%磷酸水溶液;梯度洗脱程序:0~15 min,甲醇 2%~15%;15~20 min,甲醇 15%~20%;20~40 min,甲醇 20%~30%;40~60 min,甲醇 30%~38%;60~80 min,甲醇 38%~48%;80~90 min,甲醇 48%~54%;90~130 min,甲醇 54%~90%;130~140 min,甲醇 90%~95%;体积流量 1.0 mL/min;柱温 25 ℃;检测波长 254 nm。

2.6.2 紫外分光光度法测定大黄中含有的蒽醌类成分^[4-5] 总蒽醌的提取:取各大承气汤汤剂 1 mL,加 2.5 mol/L H₂SO₄ 15 mL 加热回流 5 min,移出,静置 5 min,冷水浴冷却,取 60 mL CHCl₃ 回流提取酸液 4 次,每次 3 min,分离合并氯仿层,用混合碱液萃取至碱液层无色为止,合并碱液,定容至 100 mL,以混合碱液为空白,在 527 nm 处测定吸光度,总计 4 个样品。

游离蒽醌的提取:取大承气汤汤剂 2 mL,加蒸馏水 15 mL,以下方法同总蒽醌的提取。

空白样品:精密称取大黄素对照品,置 100 mL 量瓶中,用氯仿溶解并稀释至刻度,摇匀,得质量浓度为 0.086 mg/mL 的对照品溶液。精密吸取 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0 mL 分别置 25 mL 量瓶中,加热挥去氯仿,加混合碱液(5% NaOH-2% NH₄OH)溶解并稀释至刻度,摇匀,以混合碱液为空白,在 527 nm 处分别测定吸光度。

2.7 包装袋吸附有效成分的检查^[3]

2.7.1 HPLC 测定包装袋吸附液中有有效成分 供试品溶液的制备:分别取冰箱存放 0、3、5、10 d 的大承气汤煎液,倒出煎液,取包装袋烘干,精密称定,剪碎后置于锥形瓶中,加 50 mL 甲醇,超声提取 30 min,将提取液浓缩至干,加 1.5 mL 75%乙醇溶液溶解,0.45 μm 微孔滤膜滤过后进样。色谱条件同“2.6.1”项。

2.7.2 紫外分光光度法测定大黄中所含的蒽醌类成分^[4-5] 总蒽醌的提取:取包装袋上的残留汤剂固体用水溶解,取1 mL,加2.5 mol/L H₂SO₄ 15 mL,以下方法同“2.6.2”项。

游离蒽醌的提取:取包装袋上的残留汤剂固体用水溶解,取2 mL,加蒸馏水15 mL,以下方法同“2.6.2”项。

空白样品处理同“2.6.2”项。

2.8 包装袋吸附量检测

取大承气汤煎液20袋,10袋存放于常温下(25℃),10袋置于冰箱中保存(0~5℃),隔天取样,将煎液滤过后烘干包装袋,称取包装袋的质量,计算吸附量。

2.9 包装袋残留检测

2.9.1 实验方法 将蒸馏水煮沸后用中药包装复合膜包装,存放于室温(25℃)下,分别取存放0、5、10 d的水溶液25 mL,用石油醚(1:3)萃取,取石油醚层,用无水硫酸钠吸水,浓缩至一定体积,滤过,取续滤液,用0.45 μm微孔滤膜滤过后GC进样检查。取沸腾蒸馏水置于室温下放凉,用相同方法制备溶液作为空白组对照。

2.9.2 色谱条件^[6] 色谱柱为HP-5MS毛细管柱(30 mm×0.32 mm, 0.25 μm);色谱柱初温150℃,以15℃/min升至200℃,保留2 min,然后以15℃/min升至235℃,保留8 min,再以5℃/min升至250℃保持2 min,最后以10℃/min升至300℃,保持10 min。进样口和离子源温度均为250℃;载气H₂、N₂;体积流量1.0 mL/min;进样量1 μL;进样方式不分流进样,1.0 min后开阀。

3 结果

3.1 煎液残渣沉淀量检测

实验结果显示,煎液的残渣沉淀量与存放天数和存放条件不呈比例关系。见表1。

3.2 煎液pH值检查

实验结果显示,大承气汤煎液的pH值均为5.0~5.5,在不同存放条件下无明显差别。

3.3 煎液灰分检查

实验结果显示,不同存放天数的大承气汤煎液中的灰分量无明显变化,与存放时间无比例关系,见表2。

3.4 煎液中重金属检查

大承气汤中因为含有芒硝,所以存在有一定的重金属,结果显示,不同存放天数的大承气汤煎液

中重金属的量没有明显区别,且都符合食品检测中对重金属的含量规定。实验结果见表3。

表1 煎液10 d内的残渣沉淀量

Table 1 Residue amount in precipitation of decoction within 10 d

| 存放天数/d | 残渣沉淀质量/g | |
|--------|----------|---------|
| | 室温 | 冷藏 |
| 1 | 0.018 1 | 0.017 4 |
| 2 | 0.023 4 | 0.024 4 |
| 3 | 0.022 6 | 0.025 5 |
| 4 | 0.044 2 | 0.028 2 |
| 5 | 0.036 6 | 0.041 6 |
| 6 | 0.027 5 | 0.037 3 |
| 7 | 0.078 4 | 0.035 9 |
| 8 | 0.033 0 | 0.013 4 |
| 9 | 0.021 8 | 0.024 8 |
| 10 | 0.057 4 | 0.022 5 |

表2 不同存放天数煎液中灰分量

Table 2 Ash amount in decoction within different storage duration

| 存放天数/d | 样品质量/g | 残渣质量/g | 灰分/% |
|--------|--------|---------|------|
| 0 | 2.15 | 0.025 8 | 1.2 |
| 3 | 2.03 | 0.026 3 | 1.3 |
| 5 | 2.05 | 0.024 2 | 1.2 |
| 10 | 2.05 | 0.029 7 | 1.4 |

表3 不同存放天数煎液中重金属量

Table 3 Contents of heavy metal in decoction within different storage duration

| 存放天数 / d | 重金属质量分数 / % | | | | |
|-------------|-------------|-------|-------|-------|------|
| | Pb | Cd | Cu | As | Hg |
| 0 | 10.43 | 17.25 | 19.63 | 18.52 | 1.21 |
| 3 | 10.39 | 17.20 | 19.61 | 18.47 | 1.98 |
| 5 | 10.48 | 17.28 | 19.67 | 18.50 | 1.24 |
| 10 | 10.40 | 17.33 | 19.70 | 18.55 | 1.20 |

3.5 煎液中有效成分的检测^[3]

3.5.1 HPLC测定煎液中有效成分 实验结果显示,不同存放天数下大承气汤煎液中的有效成分含量无明显差别。见表4和图1。

3.5.2 紫外分光光度法测大黄中蒽醌类成分 实验结果显示,不同存放天数下大承气汤煎液中的有效成分含量无明显差别。见表5。

3.6 包装袋吸附有效成分的检查

3.6.1 HPLC测定包装袋吸附液中有有效成分 实验

结果显示, 包装袋所吸附的部分煎液中未检出芦荟大黄素和大黄酚, 大黄素和大黄酸的量均小于1%, 说明包装袋吸附并不会对煎液的有效成分产生大的影响, 可忽略不计。见表6和图2。

表4 不同存放天数煎液中有效成分质量分数

Table 4 Contents of effective components in decoction within different storage duration

| 存放天数 / d | 有效成分质量分数 / % | | | |
|-------------|--------------|---------|---------|---------|
| | 芦荟大黄素 | 大黄素 | 大黄酚 | 大黄酸 |
| 0 | 0.002 0 | 0.002 1 | 0.001 8 | 0.009 8 |
| 3 | 0.001 9 | 0.001 8 | 0.001 6 | 0.011 0 |
| 5 | 0.002 0 | 0.001 9 | 0.001 6 | 0.011 0 |
| 10 | 0.002 0 | 0.001 8 | 0.001 5 | 0.012 0 |

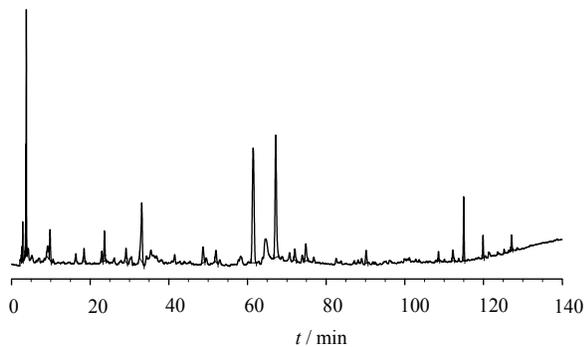


图1 大承气汤煎液的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatogram of Dachengqi Decoction

表5 UV 测定大黄蒽醌在汤剂中的量

Table 5 Determination of rhubarb anthraquinone contents in decoction by UV method

| 存放天数 / d | 有效成分质量分数 / % | | |
|-------------|--------------|---------|---------|
| | 总蒽醌 | 结合蒽醌 | 游离蒽醌 |
| 0 | 0.040 4 | 0.023 6 | 0.016 8 |
| 3 | 0.040 3 | 0.023 4 | 0.016 9 |
| 5 | 0.040 2 | 0.023 5 | 0.016 7 |
| 10 | 0.040 4 | 0.023 6 | 0.016 8 |

表6 不同存放天数包装袋吸附煎液的有效成分质量分数

Table 6 Contents of effective components in decoction absorbed by packaging pouches within different storage duration

| 存放天数/ d | 有效成分质量分数/% | | | |
|------------|------------|---------|-----|---------|
| | 芦荟大黄素 | 大黄素 | 大黄酚 | 大黄酸 |
| 0 | — | 0.000 2 | — | 0.000 6 |
| 3 | — | 0.000 2 | — | 0.000 6 |
| 5 | — | 0.000 2 | — | 0.000 5 |
| 10 | — | 0.000 2 | — | 0.000 6 |

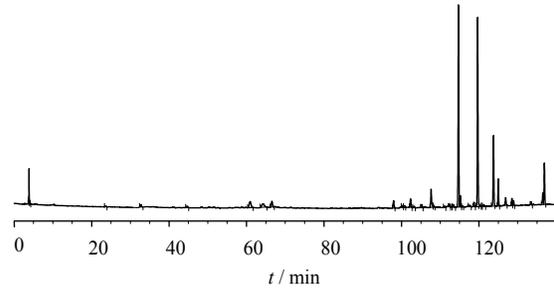


图2 包装袋所吸附成分的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC chromatogram of components absorbed by packaging pouches

3.6.2 紫外分光光度法测大黄中蒽醌类成分 实验结果显示, 大黄总蒽醌、结合蒽醌及游离蒽醌含量均较低, 说明包装袋吸附并不会对煎液的有效成分产生大的影响, 可忽略不计。见表7。

3.7 包装袋吸附量检测

实验结果显示, 包装袋吸附量与存放天数和存放条件不呈比例关系。见表8。

3.8 包装袋残留检测

实验结果显示, 用包装袋存放的水溶液与空白

表7 UV 测定大黄蒽醌在包装袋上残留量

Table 7 Determination of rhubarb anthraquinone residue contents on packaging pouches by UV method

| 存放天数 / d | 有效成分质量分数 / % | | |
|-------------|--------------|---------|---------|
| | 总蒽醌 | 结合蒽醌 | 游离蒽醌 |
| 0 | 0.001 8 | 0.000 9 | 0.000 9 |
| 3 | 0.001 9 | 0.001 0 | 0.000 9 |
| 5 | 0.001 9 | 0.001 1 | 0.000 8 |
| 10 | 0.002 0 | 0.001 1 | 0.000 9 |

表8 煎液 10 d 内的残渣沉淀量和包装袋吸附量

Table 8 Precipitation amount of residue in decoction and adsorption of packaging pouches within 10 d

| 存放天数 / d | 包装袋吸附量 / g | |
|----------|------------|---------|
| | 室温 | 冷藏 |
| 1 | 0.372 7 | 0.379 1 |
| 2 | 0.402 0 | 0.223 5 |
| 3 | 0.382 4 | 0.369 8 |
| 4 | 0.391 0 | 0.301 9 |
| 5 | 0.343 8 | 0.342 6 |
| 6 | 0.148 6 | 0.402 5 |
| 7 | 0.150 3 | 0.266 4 |
| 8 | 0.159 9 | 0.385 8 |
| 9 | 0.303 7 | 0.334 1 |
| 10 | 0.315 8 | 0.287 9 |

水溶液的 GC 图谱没有明显区别, 高温并没有使包装材料溶出, 或产生杂质残留, 说明该包装材料安全可靠。见图 3。

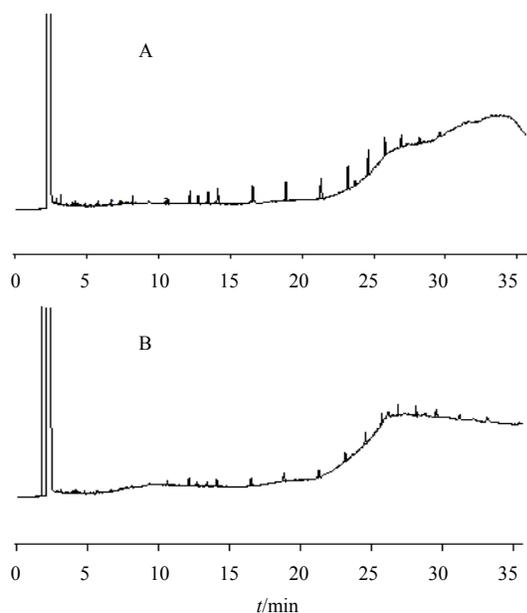


图3 空白组(A)和样品组(B)的GC图
Fig. 3 GC chromatograms of blank group (A) and sample group (B)

4 讨论

中药煎液包装袋性质稳定, 大承气汤经过长时间存放, 产生沉淀和灰分较少, 且煎液 pH 值、芒硝重金属及君药大黄有效成分变化不大, 包装袋对汤剂吸附及袋上有效成分残留均较少, 包装袋经过高温煎煮之后不会产生有害成分, 无杂质残留, 说明包装袋适合煎液的包装, 可以广泛应用于生产。

参考文献

- [1] 许风国, 刘颖, 宋瑞, 等. LC-MS/MS 法研究大承气汤与其君药大黄物质基础间的相关性 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(2): 136-141.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [3] 徐寅生, 耿耘, 涂显琴, 等. 大承气汤水煎剂 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(6): 535-538.
- [4] 张文金, 林建昌. 正交试验提取大黄蒽醌类的工艺研究 [J]. 中国社区医师, 2008, 109(10): 11.
- [5] 刘刚彦, 叶强, 余葱葱, 等. 煎煮时间对大黄蒽醌类成分的影响研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(2): 79-81.
- [6] 塑料原料及其制品中增塑剂的测定气相色谱-质谱法 [S]. 2009.