

一测多评法在六味地黄软胶囊质量评价中的应用

石伟^{1,3}, 王振中^{1,2,3}, 倪付勇^{2,3}, 李家春^{2,3}, 孙仙铃^{1,3}, 李云^{1,3}, 萧伟^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 建立六味地黄软胶囊中7种化合物一测多评方法学考察模式, 检验该方法是否适用于六味地黄软胶囊的质量控制。 **方法** 以六味地黄软胶囊为研究对象, 选择马钱苷作为内参物, 采用2种校正方法(多点校正、斜率校正), 建立马钱苷与没食子酸、5-羟甲基糠醛、莫诺苷、芍药苷、丹皮酚及熊果酸之间的相对校正因子(f); 同时进行定量计算, 实现一测多评。采用外标法测定22批六味地黄软胶囊样品7种成分的量, 并将外标法测定值与2种校正因子计算所测值进行对比, 检验所建立方法的准确性。 **结果** 在一定的线性范围内, 以2种校正方式所得 f 计算值与实测值间无显著差异。 **结论** 一测多评的质量评价模式简单、精确且可行, 适用于六味地黄软胶囊的质量评价和控制。

关键词: 一测多评法; 六味地黄软胶囊; 质量评价; 马钱苷; 相对校正因子

中图分类号: R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)19-2880-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.19.011

Application of QAMS method in quantitative evaluation of Liuwei Dihuang Soft Capsule

SHI Wei^{1,3}, WANG Zhen-zhong^{1,2,3}, NI Fu-yong^{2,3}, LI Jia-chun^{2,3}, SUN Xian-ling^{1,3}, LI Yun^{1,3}, XIAO Wei^{1,2,3}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: **Objective** To establish a quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS) method for the determination of seven components in Liuwei Dihuang Soft Capsule (LDSC), and to examine the feasibilities of the method for quality control of LDSC. **Methods** Using LDSC as the research object, loganin was chosen as the internal reference substance by two correction methods (multipoint correction and slope correction). The relative correlation factors (f) of 5-HMF, gallic acid, morroniside, paeoniflorin, paeonol, and ursolic acid to loganin were established. The contents of seven components in 22 batches of samples were determined by the external standard method and QAMS, so as to test the accuracy. The results were compared with these two methods finally. **Results** The three methods did not show significant difference in assay results according to the data. **Conclusion** The QAMS method is feasible and credible, and could be used to determine and control the multiple components in LDSC.

Key words: quantitative analysis of multi-components by single marker; Liuwei Dihuang Soft Capsule; quality evaluation; loganin; relative correction factor

六味地黄软胶囊系由熟地黄、牡丹皮、山茱萸、泽泻、茯苓、山药6味中药组成, 是在传统复方制剂六味地黄丸的基础上, 采用现代工艺精制所得的新型制剂^[1], 相比其他六味地黄制剂(大、小蜜丸, 浓缩丸等), 其具备吸收迅速、生物利用度高、服用

量少、外观美观等优点^[2]。实验研究证实, 六味地黄软胶囊具有良好的药理活性, 临床上主要用于肾阴亏虚、头晕耳鸣等症的治疗^[3-5]。

针对中药复杂的化学成分, 单一指标难以控制其质量, 多指标质量评价应用于质量控制可以解决

收稿日期: 2015-04-13

基金项目: 国家科技部重大新药创制项目(2013ZX090402203); 现代中药创新集群与数字制药技术平台(负责人: 王振中)

作者简介: 石伟, 男, 硕士研究生。Tel: 18888130365 E-mail: swv2012@163.com

*通信作者 萧伟, 男, 博士生导师, 研究员, 研究方向为中药新剂型的研究与开发。Tel: (0518)81152337 E-mail: kanionlunwen@163.com

这一难题^[6],然而多指标测定对照品需求量大、且部分对照品价格昂贵。王智民等^[7-8]提出了一测多评的多指标质控模式,即在多指标质量控制时,以样品中某一廉价易得的对照品作内参物,建立此成分与其他成分间的相对校正因子(f),再根据 f 同步计算得到其他成分的量。目前该方法在中成药及药材测定中应用广泛,其中《中国药典》2010年版对黄连药材的一测多评进行了收载^[9]。

本课题在前期研究的基础上^[10],参考相关文献方法^[11-13],以马钱苷为内参物计算,建立其与没食子酸、5-羟甲基糠醛(5-HMF)、莫诺苷、芍药苷、丹皮酚及熊果酸之间的 f ,并计算出检测成分的量,再将校正因子计算所测值与外标法测定值进行对比,研究一测多评技术在六味地黄软胶囊质量评价中的可行性及准确性,为六味地黄软胶囊的质量控制与评价提供科学依据。

1 仪器与材料

岛津 LC-20AT 高效液相色谱仪,日本岛津公司; Agilent 1200 高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司; U3000 型高效液相色谱仪,美国 Cohesive Technologies 公司。色谱柱为 Agilent TC-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), Kromasil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), Phenomenex Luna C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), Dikma Diamonsil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); BP211D 型电子分析天平、XP6 电子天平,瑞士 Mettler Toledo 公司; Millipore Milli-Q 纯水机,美国 Millipore 公司。

乙腈为色谱纯;水为超纯水;其他试剂均为分析纯。对照品没食子酸(批号 110831-200803,质量分数为 90.1%)、5-HMF(批号 110626-201308,质量分数>98%)、马钱苷(批号 110640-201005,质量分数为 99.2%)、芍药苷(批号 110736-201136,质量分数为 94.9%)、丹皮酚(批号 110708-200506,质量分数>98%)、熊果酸(批号 110742-201220,质量分数为 99.3%),均由中国食品药品检定研究院提供。对照品莫诺苷,由军事医学科学院从山茱萸药材中分离所得,经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 结构鉴定,经面积归一化法测定,质量分数为 95.7%。

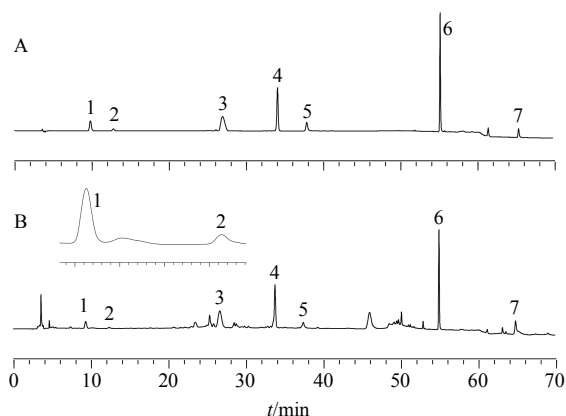
22 批六味地黄软胶囊,批号分别为 111221、111224、120205、120206、120207、120906、120907、121004、121005、121006、121007、121008、121009、121010、121012、121209、121210、130101、130102、130103、130104、130624,由江苏康缘药业股份有

限公司提供。

2 方法与结果

2.1 一测多评法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent TC-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);以乙腈-0.02%三氟乙酸水溶液为流动相,梯度洗脱:0~5 min, 4%乙腈;5~30 min, 4%~16%乙腈;30~40 min, 16%乙腈;40~55 min, 16%~92%乙腈;55~70 min, 92%~95%乙腈;进样量为 10 μL;体积流量为 1.0 mL/min;柱温为 30 ℃;检测波长:0~60 min, 238 nm;60~70 min, 210 nm;此条件下检测成分分离较好,色谱图见图 1。



1-没食子酸 2-5-HMF 3-莫诺苷 4-马钱苷 5-芍药苷 6-丹皮酚
7-熊果酸

1-gallic acid 2-5-hydroxymethyl furfural 3-morroniside 4-loganin
5-paeoniflorin 6-paeonol 7-ursolic acid

图1 混合对照品溶液(A)和供试品溶液(B)的色谱图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and sample (B) solution

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取没食子酸、5-HMF、莫诺苷、马钱苷、芍药苷、丹皮酚、熊果酸对照品适量,置 25 mL 棕色量瓶中,以甲醇溶解并定容,配制成质量浓度分别为没食子酸 24.0 μg/mL、5-HMF 4.2 μg/mL、莫诺苷 37.1 μg/mL、马钱苷 39.0 μg/mL、芍药苷 13.3 μg/mL、丹皮酚 46.8 μg/mL 及熊果酸 25.0 μg/mL 的混合对照品溶液,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取软胶囊样品内容物 10 粒混匀,取约 0.4 g,精密称定,置 50 mL 具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,密塞,称定质量,回流(70 ℃)处理 30 min,放冷,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,过 0.22 μm 微孔滤膜,即得供试品溶液。

2.1.4 线性关系考察 分别取没食子酸、5-HMF、莫诺昔、马钱苷、芍药苷、丹皮酚及熊果酸对照品适量,精密称定,置25 mL量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制得对照品贮备溶液。再分别精密吸取不同体积各对照品贮备溶液适量,置10 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,得系列对照品溶液。吸取系列对照品溶液10 μ L,注入液相色谱仪,以对照品溶液质量浓度为横坐标(X),以峰面积积分值为纵坐标(Y)绘制标准曲线,各成分回归方程、线性范围分别为没食子酸: $Y=1.321 \times 10^4 X-1.429 \times 10^3$, $r=0.999\ 7$,线性范围0.240~3.846 μ g; 5-HMF: $Y=1.645 \times 10^4 X-0.291 \times 10^3$, $r=0.999\ 7$,线性范围0.042~0.669 μ g; 莫诺昔: $Y=2.562 \times 10^4 X-4.036 \times 10^3$, $r=0.999\ 7$,线性范围0.370~5.931 μ g; 马钱苷: $Y=2.480 \times 10^4 X-4.021 \times 10^3$, $r=0.999\ 7$,线性范围0.390~6.243 μ g; 芍药苷: $Y=2.224 \times 10^4 X-1.646 \times 10^3$, $r=0.999\ 6$,线性范围0.133~2.125 μ g; 丹皮酚: $Y=3.275 \times 10^4 X-5.090 \times 10^3$, $r=0.999\ 6$,线性范围0.469~7.530 μ g; 熊果酸: $Y=0.715 \times 10^4 X-0.628 \times 10^3$, $r=0.999\ 5$,线性范围0.251~4.017 μ g;结果表明,各对照品在以上范围内呈良好的线性关系。

2.1.5 精密度试验 精密吸取对照品溶液10 μ L,按“2.1.1”项色谱条件,进样,测定,连续6次。以没食子酸、5-HMF、莫诺昔、马钱苷、芍药苷、丹皮酚、熊果酸的峰面积计算,RSD分别为0.57%、0.52%、0.54%、0.61%、1.09%、0.50%、0.51%,结果表明,仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验 取同一供试品(批号130624)约0.4 g,精密称定,按“2.1.3”项下的方法,制备供试品溶液。分别于制备后0、2、6、8、10、12、24 h进样,按“2.1.1”项色谱条件测定,以没食子酸、5-HMF、莫诺昔、马钱苷、芍药苷、丹皮酚、熊果酸峰面积计算,结果RSD值分别为1.06%、1.27%、1.12%、1.14%、1.92%、1.04%、1.01%,结果表明供试品溶液放置24 h稳定。

2.1.7 重复性试验 取同一供试品(批号130624)约0.4 g,精密称定,按“2.1.3”项下的方法,制备6份供试品溶液,按“2.1.1”项色谱条件测定,没食子酸、5-HMF、莫诺昔、马钱苷、芍药苷、丹皮酚、熊果酸的平均质量分数分别为1.40、0.40、2.2、2.5、0.90、3.1和1.3 mg/g,以平均质量分数计算,

结果RSD值分别为1.73%、1.74%、1.27%、1.93%、1.00%、1.84%、1.42%,RSD值均小于2%,表明该方法重复性良好。

2.1.8 回收率试验 取同一供试品(批号130624)约0.2 g,精密称定,共6份。根据样品中各成分的量(没食子酸、5-HMF、莫诺昔、马钱苷、芍药苷、丹皮酚、熊果酸质量分数分别为1.38、0.41、2.07、2.41、0.87、2.84、1.51 mg/g)的50%,分别精密加入没食子酸、5-HMF、莫诺昔、马钱苷、芍药苷、丹皮酚、熊果酸对照品溶液,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件测定,结果没食子酸、5-HMF、莫诺昔、马钱苷、芍药苷、丹皮酚及熊果酸平均回收率分别为102.1%(RSD为1.7%)、97.52%(RSD为0.44%)、104.0%(RSD为1.0%)、101.9%(RSD为0.96%)、99.06%(RSD为1.4%)、98.36%(RSD为1.0%)、97.38%(RSD为0.92%)。结果显示方法准确性较好。

2.1.9 相对校正因子的计算

(1) 多点校正法(MPC):参照文献方法^[7],以多个质量浓度点计算所得 $f_{k/s}$,取平均值作定量用 $f_{k/s}$ 。计算公式如下: $f_{k/s}=f_k/f_s=W_k A_s/(W_s A_k)$ (公式中 W_k 为内参物浓度, A_k 为内参物峰面积, A_s 为其他组分s峰面积, W_s 为其他组分s的浓度),以马钱苷为内参物,分别计算其与没食子酸、5-HMF、莫诺昔、丹皮酚、芍药苷及熊果酸的 $f_{k/s}$ 。结果见表1。

(2) 斜率校正法(SC):参照文献方法^[14], f 的计算公式如下: $f_{k/s}=a_k/a_s$;待测化学成分计算公式: $C_k'=A_k'/(f_{k/s} a_s)$ 公式中 a_s 为内参物斜率, a_k 为其他对照组分斜率, A_s 为其他组分峰面积, C_k' 为待测组分浓度, A_k' 为待测组分数谱峰峰面积。结果没食子酸、5-HMF、莫诺昔、丹皮酚、芍药苷及熊果酸相对于马钱苷的 $f_{k/s}$ 分别为0.533、0.665、1.050、0.830、1.320、0.288。

2.2 一测多评法的耐用性

2.2.1 相对校正因子的耐用性

(1) 不同仪器对相对校正因子的影响:本研究选用2套岛津LC-20AT高效液相色谱仪系统、Agilent 1200高效液相色谱仪系统和U3000型高效液相色谱仪系统,用Agilent TC-C₁₈色谱柱考察系统对 $f_{k/s}$ 的影响。结果显示,不同色谱系统对 $f_{k/s}$ 的影响不大,RSD值在0.72%~3.9%,重现性良好。

(2) 不同色谱柱对相对校正因子的影响:本研究选用岛津LC-20AT高效液相色谱仪系统,分别考

表1 以马钱苷为参照的 $f_{k/s}$ (多点校正法)Table 1 $f_{k/s}$ with loganin as reference (multi-point correction method)

进样体积/ μL	其他成分相对于马钱苷的 $f_{k/s}$					
	没食子酸	5-HMF	莫诺苷	芍药苷	丹皮酚	熊果酸
0.5	0.517	0.669	1.043	0.834	1.367	0.293
1.0	0.522	0.667	1.043	0.820	1.363	0.289
2.0	0.526	0.669	1.045	0.819	1.371	0.294
3.0	0.534	0.670	1.049	0.830	1.354	0.291
4.0	0.532	0.667	1.047	0.824	1.347	0.294
5.0	0.532	0.671	1.046	0.822	1.323	0.288
平均值	0.527	0.669	1.046	0.825	1.354	0.292
RSD/%	1.3	0.25	0.22	0.71	1.5	0.84

察 Agilent TC-C₁₈、Kromasil C₁₈、Phenomenex Luna C₁₈、Dikma Diamonsil C₁₈ 4 种色谱柱对 $f_{k/s}$ 的影响。结果显示,不同色谱柱对 $f_{k/s}$ 的影响不大,RSD 值在 0.30%~2.7%,重现性良好。

(3) 不同体积流量对相对校正因子的影响:本研究考察了不同体积流量(0.9、1.0、1.1 mL/min)对 $f_{k/s}$ 的影响,结果显示,不同体积流量对 $f_{k/s}$ 的影响不大,RSD 值在 0.16%~1.6%,重现性良好。

(4) 不同实验人员对相对校正因子的影响:本研究考察了 2 名实验人员对 $f_{k/s}$ 的影响,结果显示,不同实验人员操作对 $f_{k/s}$ 影响不大,RSD 值在 0.95%~2.5%,重现性良好。

(5) 不同柱温对相对校正因子的影响:本研究考察了(25、30、35 °C) 3 种不同的柱温对 $f_{k/s}$ 的影响,结果显示,不同柱温对 $f_{k/s}$ 影响不大,RSD 值在 0.44%~1.2%,重现性良好。

(6) $f_{k/s}$ 耐用性影响因素综合分析:综合上述各种影响因素,5-HMF、莫诺苷、芍药苷、丹皮酚与熊果酸相对马钱苷的 $f_{k/s}$ 的 RSD 值依次为 1.5%、1.3%、0.77%、1.2%、1.6%、2.5%。结果见表 2。

2.2.2 待测组分色谱峰的定位 本课题采用相对保留值法^[8]进行待测成分色谱峰的定位,以马钱苷作为内参物,考察其在(不同仪器、不同色谱柱、体积流量等)不同条件下与没食子酸、5-HMF、莫诺苷、芍药苷、丹皮酚和熊果酸的相对保留值(待测成分与内参调整保留时间之比)。结果显示,不同条件下,各成分间的相对保留值变化较小,RSD 值在 1.6%~4.5%,见表 3。

2.3 一测多评法与外标法(ES)测定结果的比较

采用外标法,对 22 批六味地黄软胶囊中 7 种检测成分进行多成分同步定量测定,再用建立的一测

多评法(MPC 和 SC)进行定量计算,结果见表 4。实验结果表明 2 种测定方法无显著差异,RSD 值<5%,表明所建立的相对校正因子可信度较好,一测多评法计算结果可靠,本方法可行。

3 讨论

3.1 内参物的选择

本实验选择马钱苷这种化学性质稳定、价格便宜、来源有保证的成分作为内参物,符合一测多评法易得、廉价、有效的特点^[8]。同时,马钱苷作为《中国药典》2010 年版六味地黄制剂中的必测指标,在六味地黄软胶囊中的量较高,药理活性明确,符合内参物选择的要求^[9]。

3.2 耐用性考察

本实验考察了 4 种不同的高效液相色谱仪、4 种色谱柱、不同实验人员、不同体积流量和不同柱温对待测成分相对校正因子的影响。结果表明,体积流量和柱温对相对校正因子影响相对较小,其他因素影响相对较大,不同条件下,检测成分相对校正因子重现性良好(RSD 值<5%)。

3.3 检测波长选择

本研究对各单一对照品进行了全波长扫描,再通过比对样品紫外吸收光谱图及出峰顺序、峰形、分离度及峰面积百分比,结合前期对指纹图谱的实验研究,选择本实验所确定的波长切换(0~60 min, 238 nm; 60~70 min, 210 nm)可以满足定量测定的灵敏度要求和指纹图谱的丰度和峰数,采用波长切换法可以同时进行多指标定量测定及指纹图谱检测。

3.4 质量评价

本实验对 22 批六味地黄软胶囊中 7 种成分进行 ES 及 2 种一测多评法定量测定,结果表明,3 种方

表2 各种因素对 $f_{k/s}$ 的影响 ($n=6$)Table 2 Effects of various factors on $f_{k/s}$ values ($n=6$)

影响因素		$f_{\text{马钱苷/没食子酸}}$	$f_{\text{马钱苷/5-HMF}}$	$f_{\text{马钱苷/莫诺苷}}$	$f_{\text{马钱苷/芍药苷}}$	$f_{\text{马钱苷/丹皮酚}}$	$f_{\text{马钱苷/熊果酸}}$
仪器	LC-20AT01	0.535	0.668	1.045	0.824	1.343	0.286
	LC-20AT02	0.543	0.673	1.036	0.815	1.331	0.292
	Agilent1200	0.528	0.681	1.053	0.795	1.389	0.274
	U3000	0.525	0.663	1.039	0.843	1.31	0.301
色谱柱	Agilent	0.535	0.668	1.045	0.824	1.343	0.286
	Kromasil	0.523	0.671	1.029	0.827	1.325	0.295
	Luna	0.538	0.653	1.041	0.821	1.337	0.281
	Diamonsil	0.541	0.661	1.034	0.825	1.388	0.277
体积流量	0.9 mL·min ⁻¹	0.528	0.649	1.041	0.821	1.344	0.292
	1.0 mL·min ⁻¹	0.535	0.668	1.045	0.824	1.343	0.286
	1.1 mL·min ⁻¹	0.538	0.656	1.046	0.823	1.34	0.283
柱温	25 °C	0.527	0.675	1.042	0.82	1.354	0.288
	30 °C	0.535	0.668	1.045	0.824	1.343	0.286
	35 °C	0.524	0.662	1.036	0.831	1.363	0.293
实验人员	A	0.535	0.668	1.045	0.824	1.343	0.286
	B	0.553	0.656	1.019	0.813	1.317	0.276
平均值		0.534	0.665	1.040	0.822	1.345	0.286
RSD/%		1.5	1.3	0.77	1.2	1.6	2.5

表3 不同条件下目标成分的相对保留值

Table 3 Effects of various factors on relative retention value of target composition

影响因素		$t_{\text{马钱苷/没食子酸}}$	$t_{\text{马钱苷/5-HMF}}$	$t_{\text{马钱苷/莫诺苷}}$	$t_{\text{马钱苷/芍药苷}}$	$t_{\text{马钱苷/丹皮酚}}$	$t_{\text{马钱苷/熊果酸}}$
仪器	LC-20AT01	0.279	0.368	0.790	1.11	1.63	1.89
	LC-20AT02	0.282	0.371	0.789	1.10	1.62	1.88
	Agilent1200	0.255	0.373	0.779	1.05	1.56	1.95
	U3000	0.298	0.382	0.774	1.14	1.66	1.73
色谱柱	Agilent	0.279	0.368	0.790	1.11	1.63	1.89
	Kromasil	0.288	0.379	0.791	1.06	1.62	1.82
	Luna	0.282	0.373	0.810	1.11	1.64	2.01
	Diamonsil	0.251	0.356	0.783	1.10	1.66	1.83
体积流量	0.9 mL·min ⁻¹	0.296	0.374	0.790	1.11	1.61	1.87
	1.0 mL·min ⁻¹	0.279	0.368	0.790	1.11	1.63	1.89
	1.1 mL·min ⁻¹	0.268	0.346	0.782	1.08	1.67	1.85
柱温	25 °C	0.273	0.355	0.746	1.12	1.64	1.94
	30 °C	0.279	0.368	0.790	1.11	1.63	1.89
	35 °C	0.284	0.372	0.792	1.13	1.66	1.9
实验人员	A	0.279	0.368	0.790	1.11	1.63	1.89
	B	0.286	0.376	0.792	1.08	1.63	1.82
平均值		0.279	0.369	0.786	1.10	1.63	1.88
RSD/%		4.5	2.5	1.7	2.2	1.6	3.4

表4 一测多评法与外标法测定样品中目标成分的质量分数

Table 4 Contents of target components in test samples by external stand method and QAMS method

批号	没食子酸			5-HMF			莫诺苷			马钱苷	芍药苷			丹皮酚			熊果酸		
	ES	MPC	SC	ES	MPC	SC	ES	MPC	SC		ES	MPC	SC	ES	MPC	SC	ES	MPC	SC
111221	0.98	0.98	0.95	0.18	0.18	0.18	1.88	1.84	1.83	2.10	0.59	0.57	0.55	2.45	2.45	2.42	2.22	2.19	2.19
111224	0.95	0.92	0.96	0.18	0.18	0.17	1.92	1.94	1.92	2.08	0.56	0.59	0.58	2.50	2.53	2.51	2.07	2.06	2.02
120205	0.99	0.99	0.96	0.17	0.17	0.16	2.16	2.23	2.18	2.20	0.56	0.54	0.53	2.43	2.45	2.44	2.13	2.10	2.09
120206	0.99	0.96	0.93	0.19	0.19	0.19	2.26	2.21	2.19	2.18	0.59	0.61	0.59	2.42	2.47	2.38	2.05	2.00	1.99
120207	1.02	1.04	1.02	0.17	0.18	0.17	2.25	2.23	2.14	2.24	0.60	0.61	0.57	2.45	2.49	2.42	2.16	2.16	2.13
120906	0.98	1.03	0.99	0.20	0.21	0.20	1.89	1.93	1.87	2.05	0.59	0.60	0.58	2.42	2.45	2.36	2.15	2.12	2.09
120907	0.99	0.96	0.93	0.21	0.21	0.20	1.81	1.87	1.84	2.06	0.58	0.57	0.53	2.50	2.55	2.43	2.12	2.10	2.05
121004	0.95	0.97	0.93	0.18	0.19	0.19	2.03	2.06	2.07	2.01	0.59	0.60	0.59	2.45	2.50	2.46	2.02	2.01	1.96
121005	0.95	0.93	0.90	0.19	0.21	0.20	2.10	2.14	2.11	2.17	0.62	0.62	0.61	2.52	2.56	2.48	1.91	1.89	1.88
121006	0.97	0.96	0.96	0.22	0.23	0.22	2.03	2.03	2.02	2.10	0.59	0.63	0.63	2.56	2.58	2.58	1.89	1.88	1.88
121007	0.95	0.96	0.95	0.18	0.20	0.20	2.19	2.20	2.08	2.16	0.66	0.67	0.65	2.59	2.61	2.54	1.84	1.82	1.82
121008	0.96	0.95	0.95	0.21	0.22	0.20	2.02	2.07	2.03	2.11	0.54	0.56	0.54	2.56	2.60	2.57	2.14	2.12	2.11
121009	1.01	1.04	1.02	0.20	0.20	0.18	1.96	2.01	1.93	2.03	0.64	0.65	0.61	2.66	2.69	2.64	1.98	2.00	1.98
121010	0.97	0.98	0.98	0.18	0.19	0.17	1.98	2.03	2.03	2.05	0.55	0.57	0.56	2.69	2.65	2.65	1.87	1.85	1.84
121012	1.02	1.05	1.03	0.17	0.18	0.18	2.22	2.21	2.14	2.18	0.71	0.70	0.70	2.43	2.47	2.39	1.97	1.97	1.92
121209	0.98	0.96	0.95	0.19	0.21	0.20	1.86	1.90	1.85	1.99	0.60	0.61	0.58	2.34	2.37	2.33	1.88	1.94	1.86
121210	0.98	0.98	0.97	0.21	0.21	0.19	1.85	1.81	1.77	2.24	0.68	0.66	0.62	2.41	2.45	2.37	1.97	1.95	1.88
130101	1.01	1.01	1.00	0.20	0.21	0.20	1.92	1.90	1.90	2.14	0.65	0.62	0.59	2.59	2.63	2.57	2.11	2.15	2.04
130102	0.98	0.96	0.95	0.18	0.19	0.17	1.95	1.92	1.83	2.16	0.70	0.70	0.68	2.44	2.49	2.40	1.92	1.91	1.90
130103	0.97	0.96	0.94	0.19	0.19	0.18	1.83	1.88	1.87	2.21	0.65	0.65	0.62	2.55	2.51	2.49	1.85	1.88	1.83
130104	0.99	0.99	0.98	0.18	0.19	0.18	1.96	1.89	1.88	2.11	0.62	0.63	0.58	2.51	2.56	2.52	1.96	2.02	1.99
130624	1.00	0.97	0.96	0.21	0.21	0.19	1.89	1.85	1.80	2.04	0.72	0.70	0.68	2.62	2.66	2.66	2.05	2.07	2.04

法测定结果差异不显著。各批样品中马钱苷和芍药苷的量测得值符合《中国药典》2010年版限度要求,且其量较为稳定。鉴于六味地黄软胶囊原料来源广泛、工艺过程较复杂,建议对此类产品进行多指标质量控制,且应不仅仅局限于对终产品的质量控制,对原料药材、生产工艺过程也应该实时取样监测,但是这对对照品需求亦会增加,检测成本相应提升,一测多评法的应用可以弥补这一缺陷。

本研究首次将一测多评法应用于六味地黄软胶囊多指标质量控制与评价研究中,以价廉易得、化学性质稳定的马钱苷作为内参物计算其他6个成分的相对校正因子,并采用相对保留值法对待测成分的色谱峰进行定位。通过测定22批样品,对比外标法及一测多评法测定结果无显著差异,各成分相对校正因子在不同实验条件下重现性较好(RSD值<5%),说明在缺乏相应对照品的情况下,可以将方

便、准确、快捷的一测多评法应用于六味地黄软胶囊的质量控制与评价。

参考文献

- [1] 赵汉臣, 闫 荟, 杨 锋, 等. 对六味地黄类制剂工艺创新的思考 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(12): 977-979.
- [2] 李亚冰, 周本杰. 中药软胶囊制剂处方筛选与稳定性研究进展 [J]. 中国药师, 2010, 13(5): 731-733.
- [3] 周晓棉, 曹春阳, 曹颖林. 六味地黄软胶囊对成年及幼年免疫低功小鼠特异性免疫功能的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(3): 213-216.
- [4] 杜彦萍, 景 娇, 汪朝晖, 等. 六味地黄软胶囊治疗糖尿病(肾阴虚证)的多中心临床研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 255-259.
- [5] 李朝敏, 王 仲, 阎博华, 等. 六味地黄软胶囊治疗消渴病(2型糖尿病)肾阴虚证的临床研究 [J]. 四川中医, 2012, 30(11): 63-65.

- [6] 秦建平, 吴建雄, 李家春, 等. 散结镇痛胶囊中酚酸类成分的指纹图谱研究和多指标成分定量测定 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 59-63.
- [7] 王智民, 高慧敏, 付雪涛, 等. “一测多评”法中药质量评价模式方法学研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, (23): 1925-1928.
- [8] 王智民, 钱忠直, 张启伟, 等. 一测多评法建立的技术指南 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 657-658.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [10] 石伟, 李家春, 刘汉清, 等. 基于多成分定量测定的六味地黄浓缩丸质量分析 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1002-1006.
- [11] 朱晶晶, 王智民, 匡艳辉, 等. 一测多评法同步测定人参和三七药材中多种人参皂苷的含量 [J]. 药学学报, 2008, 43(12): 1211-1216.
- [12] 何兵, 刘艳, 李春红, 等. 一测多评法同时测定鱼腥草不同部位中6种活性成分的量 [J]. 中草药, 2013, 43(15): 2160-2164.
- [13] 张亚非, 王雪, 毕宇安, 等. 一测多评法测定热毒宁注射液中9种成分 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3162-3169.
- [14] 何兵, 杨世艳, 张燕. 一测多评中待测成分校正和定位的新方法研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(12): 1653-1659.