

麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的含量测定及质量评价[△]

杨媛媛^{1*}, 张楠¹, 谢志民¹, 胡静², 曲彤², 陶宏迅³, 陈志永^{2#}(1. 西安市食品药品检验所, 西安 710054; 2. 陕西省中医药研究院中药研究所, 西安 710061; 3. 江苏大学食品与生物工程学院, 江苏镇江 210031)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)13-1600-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.13.11



摘要 目的 建立麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的含量测定方法,并对41家企业生产的222批次麝香壮骨膏的质量进行评价。方法 采用高效液相色谱(HPLC)法进行测定:使用Shimadzu Shim-pack GIS-C₁₈色谱柱进行分离,以乙腈-0.1%磷酸溶液(3:97, V/V)为流动相,流速为0.9 mL/min,柱温为30 ℃,检测波长为210 nm,进样量为10 μL。以222批次样品的含量数据为指标,采用Hiplot生物医学数据可视化和分析平台绘制聚类热图。结果 方法学考察结果均符合2020年版《中国药典》(四部)通则要求。41家企业生产的222批次样品中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总含量在0.646~6.325 μg/cm²之间。聚类热图分析结果显示,41家企业生产的样品可被聚为3类。不同企业生产的样品中成分含量差异较大,且部分企业生产的不同批次样品也存在含量差异较大的现象。若拟定本品限度为每1 cm²含盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总量不得低于1.00 μg,则222批次样品中有23批次不合格。结论 本研究建立麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱含量测定的方法准确、精密,可用于其质量控制。部分企业应优化生产工艺,加强质量控制。

关键词 麝香壮骨膏;盐酸麻黄碱;盐酸伪麻黄碱;含量测定;质量评价

Content determination of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride in Shexiang zhuanggu plaster and its quality evaluation

YANG Yuanyuan¹, ZHANG Nan¹, XIE Zhimin¹, HU Jing², QU Tong², TAO Hongxun³, CHEN Zhiyong²(1. Xi'an Institute for Food and Drug Control, Xi'an 710054, China; 2. Institute of Chinese Medicine, Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710061, China; 3. School of Food and Biological Engineering, Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 210031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish the method for the content determination of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride in Shexiang zhuanggu plaster, and to evaluate the quality of 222 batches of Shexiang zhuanggu plaster from 41 manufacturers. **METHODS** HPLC method was established. The determination was performed on Shimadzu Shim-pack GIS-C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.1% phosphoric acid (3:97, V/V) at the flow rate of 0.9 mL/min. The column temperature was set at 30 ℃, the detection wavelength was 210 nm, the sample size was 10 μL. Taking the content data of 222 batches of samples as index, the cluster heatmap was drawn by Hiplot biomedical data visualization and analysis platform. **RESULTS** The results of the methodological investigation were in line with the requirements of the general principles stated in 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part IV). The total contents of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride in 222 batches of samples from 41 manufacturers were 0.646-6.325 μg/cm². Results of cluster heatmap analysis showed that these samples of 41 manufacturers could be divided into 3 categories. The contents of components in samples from different manufacturers varied greatly, and the contents of components in different batches of samples from the same manufacturers also varied greatly. If the proposed limit of this product was that the total amount of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride per 1 cm² would not be less than 1.00 μg, 23 of the 222 batches of samples were unqualified. **CONCLUSIONS** The established method for the content determination of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride in Shexiang zhuanggu plaster is accurate and precise, and can be used for the quality control. Some manufacturers should pay attention to

[△] 基金项目 2021年国家药品抽检中央补助地方经费项目(No.111)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 中药质量控制。E-mail: yuan_0116@126.com

通信作者 副研究员, 博士。研究方向: 中药质量控制与活性成分。E-mail: chen zhiyong0612@sina.com

optimizing production process and strengthening quality control.

KEYWORDS Shexiang zhuanggu plaster; ephedrine hydrochloride; pseudoephedrine hydrochloride; content determination; quality evaluation

麝香壮骨膏收载于《卫生部药品标准》和《国家食品药品监督管理局国家药品标准》中,是由八角茴香、山柰、生川乌、生草乌、麻黄、白芷、苍术、当归、干姜9味药材按比例制成相对密度约为1.3的浸膏,再加入麝香、薄荷脑、水杨酸甲酯、虎骨、硫酸软骨素、冰片、盐酸苯海拉明与樟脑组成的一种外用橡胶膏剂,具有镇痛、消炎的功效,主要用于风湿痛、腰痛、关节痛等疾病的治疗^[1-2]。《卫生部药品标准》中麝香壮骨膏的检验项目包括性状、含膏量、耐热性和微生物限度,《国家食品药品监督管理局国家药品标准》中增加了气相色谱测定法来测定樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯的含量^[3]。在目前文献报道的麝香壮骨膏的质量控制方法中,均以挥发油类成分为指标性成分,忽略了与药效明显相关的麻黄等药材的质量控制^[3-4]。

麻黄系麻黄科 *Ephedracea* 植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf、中麻黄 *Ephedra intermedia* Schrenk et C.A.Mey. 和木贼麻黄 *Ephedra equisetina* Bge. 的干燥草质茎^[5]。麻黄辛温走散,风湿痹病出现疼痛者皆宜用之,如由麻黄组成的麻黄加术汤、麻杏苡甘汤等为治疗风湿所致周身疼痛的有效方剂^[6-7]。同时,麻黄也是冯了性风湿跌打药酒、风湿骨痛丸等治疗风湿性关节炎、跌打损伤等中成药的重要组成药物^[8-10]。现代研究表明,盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱具有镇咳平喘、发汗^[11]、松弛气管^[12]、兴奋中枢、降血压^[13]、降血糖^[14]等药理作用,是麻黄发挥药效的主要成分^[15]。基于麻黄在麝香壮骨膏治疗风湿痛、腰痛、关节痛等疾病中的重要作用,以及麝香壮骨膏现有质量控制方法中对麻黄质量控制的缺失,本研究拟建立麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱的高效液相色谱(HPLC)含量测定方法,并以这2个成分含量为指标,对41家企业生产的222批次产品进行质量评价,为提升麝香壮骨膏质量控制及其临床应用水平提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有:LC-2030型HPLC仪(日本Shimadzu公司),BS210S型电子分析天平(北京赛多利斯天平有限公司),KQ-100型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

222批次麝香壮骨膏为全国31个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团的省级食品药品监督管理局、食品药品检验所根据2021年国家评价性抽验要求进行抽验的样品,涉及安徽、重庆、广东、广西、河北、河南、黑龙江、湖北、湖南、吉林、江苏、江西、辽宁、内蒙古、山东、四川、天津、浙江18个省份的41家生产企业(企业编号为S1~S41)。所有企业中抽检样品最多的有23批次,最少的有1批次。样品共有5 cm×6 cm、5 cm×7 cm、5 cm×10 cm、6 cm×8 cm、6.5 cm×10.0 cm、7 cm×10 cm、9 cm×12 cm等16种规格,均为橡胶膏剂。

盐酸麻黄碱对照品(批号171241-201809,纯度100%)、盐酸伪麻黄碱对照品(批号171237-201510,纯度99.8%)均购自中国食品药品检定研究院;盐酸、磷酸、甲醇均为分析纯,乙腈为色谱纯,水为超纯水。

2 方法和结果

2.1 色谱条件

色谱柱为Shimadzu Shim-pack GIS-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液(3:97, V/V),流速为0.9 mL/min;柱温为30℃;检测波长为210 nm;进样量为10 μL。

2.2 供试品溶液的制备

取本品精密剪成大小相等的条状,取210 cm²,除去盖衬后,置于100 mL具塞三角瓶中。精密加入溶剂(20%盐酸溶液)50 mL,精密称定质量后,加热回流2 h,放冷,再次精密称定质量,并用溶剂补足减失的质量,摇匀,滤过。弃去初滤液,精密量取续滤液25 mL,置于分液漏斗中,加浓氨试液调节溶液pH至9~10,分别加乙醚萃取5次(体积分别为20、20、15、15、15 mL),所得提取液依次通过铺有无水硫酸钠2 g的干燥滤纸,滤液挥干。残渣加0.01%盐酸-甲醇溶液使其溶解,然后转移至5 mL量瓶中,并加0.01%盐酸-甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

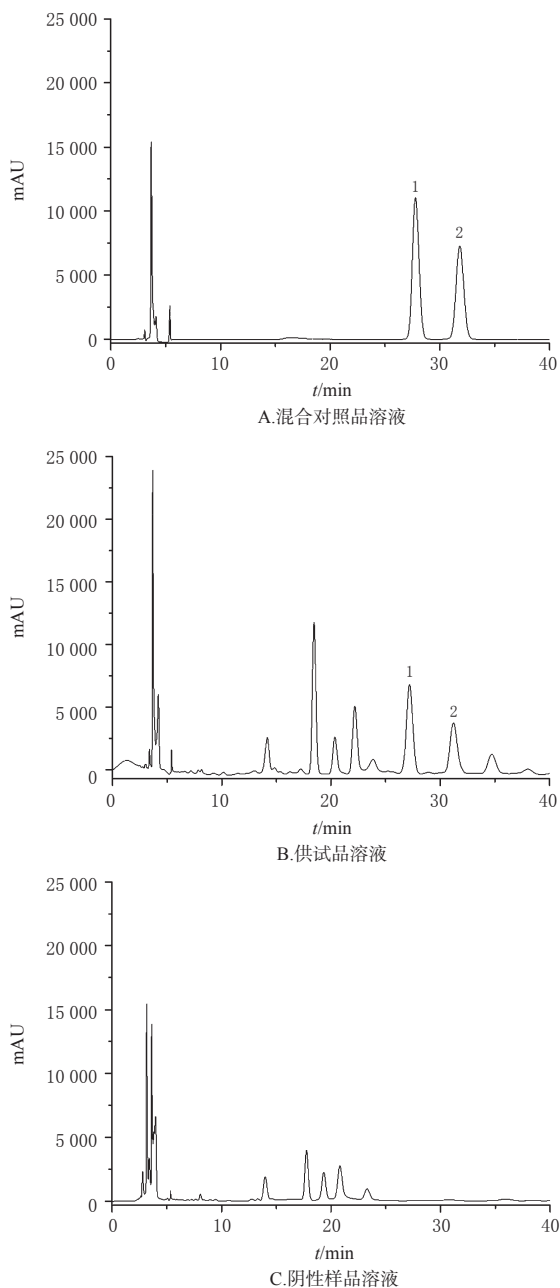
2.3 混合对照品溶液和阴性样品溶液的制备

取盐酸麻黄碱对照品、盐酸伪麻黄碱对照品适量,精密称定,置于同一量瓶中,加0.01%盐酸-甲醇溶液制成每1 mL含盐酸麻黄碱1.615 0 mg、盐酸伪麻黄碱1.215 0 mg的溶液,即得混合对照品溶液。按麝香壮骨膏制剂工艺制备不加麻黄的阴性样品,再按“2.2”项下方法制备阴性样品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 系统适用性试验 取“2.2”项下供试品溶液(企业编号S24,批号201015)和“2.3”项下混合对照品溶液、阴性样品溶液,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图(图1)。结果,理论板数按盐酸麻黄碱峰计不低于10 000,各待测成分的色谱峰与相邻色谱峰的分离度均大于1.5,且阴性样品溶液对测定无干扰,表明本方法的适用性较好。

2.4.2 线性关系及检测限、定量限考察 取混合对照品溶液,用0.01%盐酸-甲醇溶液逐级稀释成每1 mL含盐酸麻黄碱0.930 3、2.325 6、5.814 1、19.380 2、64.600 0、129.200 0、323.000 0、1 615.000 0 μg及含盐酸伪麻黄碱0.700 0、1.749 9、4.374 9、14.581 5、48.600 0、97.200 0、243.000 0、1 215.000 0 μg的系列线性工作液。取上述系列线性工作液,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以峰面积为纵坐标(Y)、对照品进样量为横坐标(X)进行线性回归,并计算回归方程。结果,盐酸麻黄碱的回归方程为 $Y=2 452X-3 644$ ($r=0.999 9$),盐酸伪麻黄碱的回归方程为 $Y=2 497X-3 967$ ($r=0.999 9$),



1: 盐酸麻黄碱; 2: 盐酸伪麻黄碱

图1 系统适用性考察的HPLC图

其线性范围分别为9.303 0~16 150.000 0 ng、7.000 0~12 150.000 0 ng。按“2.3”项下方法配制混合对照品溶液并逐级稀释,按照“2.1”项下色谱条件进样测定,分别将照信噪比为3:1、10:1的对照品溶液的质量浓度作为检测限和定量限。结果,盐酸麻黄碱的检测限为0.481 1 μg/mL,定量限为1.603 8 μg/mL;盐酸伪麻黄碱的检测限为0.106 8 μg/mL,定量限为0.356 0 μg/mL。

2.4.3 精密度试验 取“2.4.2”项下含盐酸麻黄碱19.380 2 ng/mL、盐酸伪麻黄碱14.581 5 ng/mL的混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱峰面积的RSD分别为0.55%、0.26% (n=6),表明该仪器的精密度良好。

2.4.4 稳定性试验 取同一供试品溶液(企业编号S24,批号201015),分别在室温下放置0、1、2、4、8、12、16、20、24 h时,按“2.1”项下色谱条件进行测定,记录峰面积。结果,盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱峰面积的RSD分别为0.54%、1.03% (n=9),表明所制供试品溶液在室温24 h内稳定。

2.4.5 重复性试验 取同一供试样品(企业编号S24,批号201015)6份,每份取210 cm²,除去盖衬后,置于100 mL具塞三角瓶中,按“2.2”项下方法平行制备6份供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进行测定,记录峰面积,并采用外标法计算样品中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱含量。结果,盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱含量的RSD分别为1.28%、0.92% (n=6),说明方法的重复性良好。

2.4.6 加样回收率试验 精密称取盐酸麻黄碱对照品14.18 mg、盐酸伪麻黄碱对照品9.53 mg,置于同一25 mL量瓶中,加20%盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,作为混合对照品贮备液。精密量取混合对照品贮备液2 mL,置于100 mL量瓶中,加0.01%盐酸-甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,作为加样对照品溶液。取供试样品(企业编号S24,批号201015)适量,剪成相等的条状,混合均匀,分别取105 cm²的样品9份,除去盖衬后,置于100 mL具塞三角瓶中,分别精密加入加样对照品溶液3、10、20 mL,作为高、中、低浓度样品溶液,每个浓度3份。按照“2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算加样回收率。结果,低、中、高浓度样品溶液中盐酸麻黄碱的平均加样回收率分别为102.12%、96.54%、96.94% (RSD分别为0.55%、0.28%、1.77%, n=3),盐酸伪麻黄碱的平均加样回收率分别为102.46%、98.62%、99.09% (RSD分别为1.16%、1.71%、1.94%, n=3),表明方法的准确度较好。结果见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=9)

化合物	样品含量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	加样回收 率/%	平均加样回 收率/%	RSD/ %
盐酸麻黄碱	67.284 0	34.032 0	102.178 2	102.53	102.12	0.55
	67.284 0	34.032 0	102.110 2	102.33		
	67.284 0	34.032 0	101.819 9	101.48		
	67.284 0	113.440 0	176.929 8	96.66	96.54	
	67.284 0	113.440 0	177.027 5	96.74		
	67.284 0	113.440 0	176.454 3	96.24		
	67.284 0	226.880 0	285.242 7	96.07	96.94	
	67.284 0	226.880 0	284.709 4	95.83		
	67.284 0	226.880 0	291.714 9	98.92		
	盐酸伪麻黄碱	44.751 0	22.872 0	67.873 6	101.10	
44.751 0		22.872 0	68.369 8	103.27		
44.751 0		22.872 0	68.316 9	103.03		
44.751 0		76.240 0	118.947 7	97.32	98.62	
44.751 0		76.240 0	121.397 7	100.53		
44.751 0		76.240 0	119.476 2	98.01		
44.751 0		152.480 0	192.943 9	97.19	99.09	
44.751 0		152.480 0	195.771 2	99.04		
44.751 0		152.480 0	198.792 5	101.02		

2.4.7 耐用性试验 精密取同一供试样品(企业编号S24,批号201015)适量,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,分别在不同品牌C₁₈柱(AgilentSTC-C₁₈、月旭XB-C₁₈、岛津Shim-pack GIST C₁₈、岛津Shim-pack GIS C₁₈、谱宁RSZG C₁₈,规格均为250 mm×4.6 mm×5 μm)、不同流速(0.7、0.8、0.9、1.0、1.1 mL/min)、不同柱温(20、25、30、35、40 ℃)下进样测定(仅改变单一条件,其余条件同“2.1”项下),记录色谱图。结果,改变上述色谱条件后,盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱均分离良好(分离度分别为2.07~9.02、1.55~3.80)、呈峰形对称(对称因子分别为0.71~0.98、0.76~0.96),表明方法的耐用性较好。

2.5 含量限度确定

2020年版《中国药典》(一部)收载的麻黄项下盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱HPLC含量测定项目规定:本品按干燥品计算含盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总量不得低于0.80%。本研究按照处方量及在该样品制备工艺下目标成分的转移率约为40%计算,得出本品每1 cm²含盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总量不得低于1.00 μg。

2.6 样品含量测定

取41家企业生产的222批次样品,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并以外标法计算样品中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱含量。结果,41家企业生产的样品中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总含量在0.646~6.325 μg/cm²之间,可见不同企业生产的麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总含量差异较大。222批次样品中低于拟定限度(1.00 μg/cm²)的有23批次(其中1批次未检出2种成分),合格率为89.6%^[5]。大部分企业生产的不同批次麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱含量差异不大,但也有少部分企业生产的产品差异较大,如编号为S7的企业生产的不同批次产品中盐酸麻黄碱(0.269~1.723 μg/cm²)、盐酸伪麻黄碱(0.324~0.966 μg/cm²)的含量波动范围较大。含量测定结果见表2。

2.7 聚类热图分析

聚类热图可对实验数据分布情况进行直观可视化分析。将222批次麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱及两者含量之和的均值导入Hiplot生物医学数据可视化和分析平台(<https://hiplot.com.cn/>),聚类方法选择“ward”法,设置距离度量为“euclidean”,得到聚类热图(图2),图中从蓝到红代表含量由低到高。由图2可见,41家企业生产的222批次样品可聚为3类:S6、S7、S9、S11、S14、S16、S18~S22、S24、S27、S28、S32、S36、S38这17家企业生产的样品被聚为第1类,此类样品中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的含量均较低;S1、S3~S5、S12、

表2 麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱含量的测定结果

企业编号	省份	批次数	盐酸麻黄碱/ (μg/cm ²)	盐酸伪麻黄碱/ (μg/cm ²)	盐酸麻黄碱+盐酸伪麻黄碱/ (μg/cm ²)
S1	安徽	5	2.826±0.262	2.160±0.336	4.986±0.590
S2	安徽	6	2.040±0.743	1.305±0.905	3.344±1.453
S3	广东	4	2.848±0.697	1.838±0.249	4.686±0.776
S4	广西	5	4.052±0.419	2.273±0.457	6.325±0.622
S5	河北	1	3.170	1.212	4.382
S6	河北	2	0.218±0.214	0.429±0.227	0.646±0.441
S7	河南	6	0.878±0.607	0.731±0.300	1.610±0.831
S8	河南	8	1.715±0.476	1.621±0.575	3.336±0.979
S9	黑龙江	4	0.563±0.089	0.239±0.029	0.802±0.117
S10	黑龙江	1	2.144	0.914	3.058
S11	黑龙江	1	0.459	0.278	0.737
S12	湖北	7	2.906±0.678	1.174±0.442	4.080±1.097
S13	湖北	6	2.905±1.348	1.623±0.641	4.528±1.607
S14	湖北	12	1.135±0.442	0.725±0.574	1.861±0.747
S15	湖北	8	3.091±0.546	1.760±1.078	4.852±1.341
S16	湖北	3	0.648±0.419	0.505±0.329	1.152±0.740
S17	湖北	6	1.172±0.354	1.510±0.587	2.682±0.890
S18	湖北	7	1.286±0.210	0.793±0.195	2.079±0.388
S19	湖南	6	1.448±0.640	0.638±0.259	2.086±0.842
S20	湖南	6	0.654±0.383	0.563±0.367	1.216±0.746
S21	吉林	17	0.551±0.312	1.225±0.452	1.776±0.690
S22	吉林	4	0.723±0.368	1.269±0.573	1.992±0.921
S23	吉林	4	2.985±1.138	2.342±1.586	5.327±1.585
S24	吉林	23	1.029±0.423	0.559±0.215	1.588±0.573
S25	江苏	5	2.402±0.354	1.012±0.311	3.413±0.658
S26	江苏	5	3.154±0.823	2.088±0.540	5.242±1.264
S27	江西	12	0.564±0.444	0.951±0.400	1.515±0.666
S28	辽宁	1	1.511	0.693	2.204
S29	辽宁	1	2.020	1.180	3.200
S30	辽宁	5	1.786±0.210	1.218±0.360	3.004±0.561
S31	辽宁	5	2.428±0.493	1.817±0.770	4.246±1.241
S32	内蒙古	4	1.272±0.447	0.504±0.134	1.776±0.553
S33	山东	5	3.233±0.330	1.898±0.085	5.132±0.324
S34	山东	5	1.954±0.431	1.048±0.223	3.003±0.515
S35	四川	6	1.977±0.396	2.097±0.915	4.074±1.287
S36	四川	3	1.246±0.429	0.720±0.143	1.966±0.533
S37	天津	4	3.304±0.664	2.649±0.885	5.952±1.195
S38	浙江	1	0.670	0.700	1.370
S39	浙江	5	3.343±0.577	1.417±0.240	4.760±0.768
S40	重庆	2	2.624±0.023	1.106±0.359	3.730±0.383
S41	重庆	1	3.591	1.140	4.731

S13、S15、S23、S26、S31、S33、S35、S37、S39、S41这15家企业生产的样品被聚为第2类,此类样品中盐酸麻黄碱的含量较高;其他企业生产的样品被聚为第3类,此类样品中盐酸伪麻黄碱的含量较高。盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱含量之和较高的样品生产企业主要分布在湖北(S12、S13、S15)、江苏(S26)、山东(S33)、安徽(S1)、吉林(S23)、广西(S4)、天津(S37)、辽宁(S31)、四川(S35)、广东(S3)、浙江(S39)、重庆(S41)、河北(S5)。由上述结果可见,41家企业生产的麝香壮骨膏质量基本稳定,并无明显的地域差异。

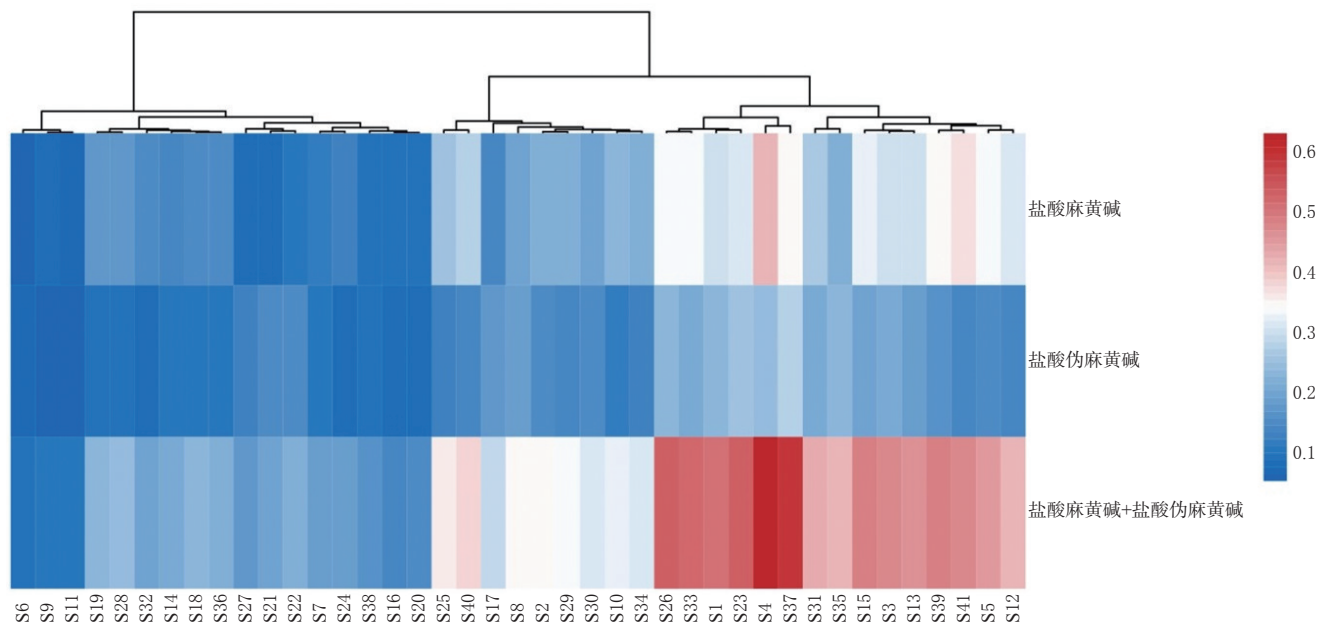


图2 41家企业生产的222批次麝香壮骨膏的聚类热图

3 讨论

3.1 提取方法的选择

由于麝香壮骨膏为贴膏剂,研究初期笔者考察了不同的提取溶剂(乙醚、甲醇、乙腈、盐酸溶液)对实验的影响。结果显示,直接用有机溶剂提取会将橡胶基质一并溶解,很难通过离心、萃取、过膜等方法将有效成分洗脱出来。后改为采用一定体积分数的盐酸溶液提取,所得提取液澄清,无基质干扰。由于贴膏剂载药量有限,为了较大幅度地提取出待测成分,笔者比较了不同提取方式(超声、回流)的提取效果。结果表明,回流提取的效果优于超声提取,故笔者最终采用回流提取法进行样品提取。在确定了提取方式后,笔者又分别对盐酸的体积分数(20%、25%、30%)、回流提取时间(1、2、3 h)、乙醚萃取次数(3、4、5次)进行了正交实验筛选,最终根据优选出的最佳条件确定了本研究的提取方法。

3.2 色谱条件的选择

2020年版《中国药典》(一部)麻黄项下含量测定的HPLC方法中,是以极性溶剂乙醚连接苯基键合硅胶为填充剂,以甲醇-0.092%磷酸溶液(含0.04%三乙胺和0.02%二正丁胺)(1.5:98.5, V/V)为流动相,检测波长为210 nm^[5]。为了提高检测方法的普适性,并减少检测成本,本研究经过反复的预实验,确定使用C₁₈常规色谱柱,以0.1%磷酸溶液作为流动相水相。本研究所用方法降低了药典中分析方法的复杂性,同时避免了三乙胺对色谱柱造成的不可逆损害。系统适用性试验结果显示,本研究所建含量测定方法在不同品牌C₁₈柱(规格均为250 mm×4.6 mm×5 μm)、不同流速(0.7~1.1 mL/min)、不同柱温(20~40 ℃)下,盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱均可得到较好分离,峰形对称,提示本方法可用于麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的含量测定。

3.3 制备工艺分析

由于麝香壮骨膏法定标准对中药浸膏的制备工艺描述过于简单,导致各生产企业的制备工艺差异较大,如本研究涉及的41家企业中采用浸渍法提取的有2家,采用渗漉法提取的有6家,采用回流法提取的有33家。因浸渍法和渗漉法的提取方式较接近,且采用的企业较少,故本研究将这2种方法合并讨论。研究结果显示,采用回流方法制备的麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的平均含量(3.030 μg/cm²)均明显高于浸渍法+渗漉法(2.623 μg/cm²),且含量的RSD(55.37%)明显小于浸渍法+渗漉法(66.63%),这表明浸膏的制备工艺对产品中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的含量影响较大。

综上所述,本研究建立了麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的含量测定方法,该方法准确、精密,对原有质控方法进行了补充。本研究通过对41家企业生产的222批次样品进行含量测定,并引入聚类热图分析后发现,不同企业生产的麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总量差异较大,这可能是由于企业间生产设备的差异及生产工艺控制不够等问题导致的。部分企业生产的不同批次麝香壮骨膏中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱含量差异较大,这提示相关企业应优化生产工艺,加强药材质量控制与生产过程质量控制。

参考文献

- [1] 许艳茹,石菊,展月,等.麝香壮骨膏局部皮肤刺激性及过敏性实验研究[J].亚太传统医药,2019,15(3):18-20.
- [2] 王春,吴世德,郑贻霞,等. RP-HPLC法测定麝香壮骨膏中盐酸苯海拉明的含量[J].药学研究,2013,32(10):586-587,592.
- [3] 王发英,吴查青,陈张金,等.市售麝香壮骨膏的质量评价[J].现代中医药,2021,41(5):41-47.

(下转第1611页)