

## · 药物分析与检验 ·

## 气相色谱法在控制中成药质量中的应用

张朝晖\* (中国药科大学, 南京 210038)

吴立云 (海军医学高等专科学校, 南京 210049)

**摘要** 气相色谱法(GC)具有快速、准确、分辨率高等特点,对含挥发性成分的中成药的质量控制有独到之处,本文概述了近十年来气相色谱法在控制中成药质量方面的应用。

## 填充柱

填充柱由担体和固定液组成。1952年 Martin 等首先使用的担体是 Celit 545, 以后有 Gas Chrom 系列、Chromosorb 系列、Analabs 系列、Anakrom 系列和 Supecon 系列等。国内上海试剂厂的白色担体和红光化工厂的 405 担体也普遍被采用。对含挥发性成分比较合适的固定相有 Apiezon 类、硅酮类、聚酯类和聚乙二醇类。聚酯类如 Hyprose sp-80、STAB、LAC-4R-886 和 Reoplex 400 的最大弱点是最高使用温度只达 200°C 左右,现多采用 FFAP 和 HI-EFF-8BP, 它们的温度可达 250°C 以上。过去用得最多的另一类固定相是聚乙二醇类(Carbowax), 这是一类分析含挥发性成分较理想的液相, 它的缺点也和上述的聚酯一样, 允许的操作温度不能太高, 尤其是聚合度小的聚乙二醇类, 但新出现的聚乙二醇高聚体(Carbowax High Polymer)的最高使用温度可达 280°C。Apiezon 类是一类非极性液相, 用的也比较多, 60 年代后期起, 硅酮相 SE 系列如 SE-30、SE-52 等; DC 系列如 DC-200、DC-550 等; XE 系列如 XE-60、XE-61 等; SP 系列如 SP-1000、SP-2250 等; OV 系列如 OV-17、OV-210、OV-275 等逐渐增加, 到 70 年代已跃居首位, 几乎占使用总数的一半以上, 这是由于这些固定相所使用的柱温有较大的提高<sup>[1]</sup>。

目前, 已有数十种中成药用填充柱色谱进行了含量测定。例如:

1 GC 分析跌打万花油中  $\alpha$ -蒎烯、薄荷醇、水杨酸甲酯、樟脑、龙脑、异龙脑等 7 种挥发性成分<sup>[2]</sup>, 采用  $\phi 3\text{ mm} \times 3\text{ m}$  不锈钢柱, 3% FFAP-Chrom(AW-DMCS), 程序升温法, 55°C(2 min) ~ 130°C(20 min), 以苯甲醇为内标, 分析了 15 个不同批号产品的 7 种挥发性成分的含量。

2 GC 分析法测定乌蛇止痒丸中的蛇床子素的含量<sup>[3]</sup>, 采用  $\phi 3\text{ mm} \times 2\text{ m}$  玻璃柱, 装填 1% OV-1, 柱温 200°C, 以 0.6% 正二十三烷氯仿溶液为内标, 测定了 5 个不同批号产品中蛇床子素的含量。

3 GC 法测定桉油中桉油精的含量<sup>[4]</sup>, 色谱柱  $\phi 3\text{ mm} \times 2\text{ m}$  玻璃柱, 25% PEG1500, Shimalite 60~80 目, 柱温 110°C, 以正十一烷为内标。

4 GC 法测定中成药中丹皮酚含量<sup>[5]</sup>, 以十八烷配制的 2 mg/ml 丙酮液为内标液,  $\phi 3\text{ mm} \times 2\text{ m}$  玻璃柱, 5% E-301/Chrom W80~100 目, 柱温 185°C, 测定了六味地黄丸、金匱肾气丸等 7 种中成药中丹皮酚的含量。

5 GC 法测定六神丸中麝香酮和冰片的含量<sup>[6]</sup>  $\phi 3\text{ mm} \times 2\text{ m}$  玻璃柱, 程序升温 100°C(5 min) ~ 135°C(20 min), 正二十烷烃为内标, 固定液为 3% Reoplex 400。

## 毛细管柱

毛细管柱有固定液直接涂渍在毛细管内壁的涂壁毛细管柱和在内壁涂上多孔性担体再涂以液相的涂层毛细管柱两种。毛细管柱的特点是柱效很

\*张朝晖, 男, 30岁. 中国药科大学药学博士研究生。

| 中 成 药 名 | 测 定 成 分                   | 色 谱 条 件                                                                                             | 文 献  |
|---------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 风 油 精   | 薄荷脑 樟脑 水杨酸<br>甲脂          | 10%PEG2000, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温110℃                                          | [17] |
| 藿香正气水   | $\beta$ -桉叶醇              | Chromsorb GAW, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 不锈钢柱, 柱温68℃                                       | [18] |
| 牛黄解毒片   | 龙脑 异龙脑                    | 1%聚乙二醇己二酸酯, $\phi\text{mm} \times 2\text{m}$ 不锈钢柱, 柱温190℃                                           | [19] |
| 十 滴 水   | 樟脑 桉油精                    | 10%SE-30 Chromsorb, $\phi 2\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温100~135℃                              | [20] |
| 万 花 油   | 薄荷脑 水杨酸                   | 5%R-400 Chromsorb, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 不锈钢柱, 柱温199℃                                  | [21] |
| 跌打万花油   | $\alpha$ -蒎烯 薄荷醇 水杨<br>酸甲 | 3%FFAP Chromsorb, $\phi 3\text{mm} \times 3\text{m}$ 不锈钢柱, 柱温55~130℃                                | [22] |
| 清 凉 油   | 桉油精 樟脑 薄荷脑                | 10%PEG 20M, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱 柱温70~140℃                                        | [22] |
| 六 应 丸   | 丁香酚                       | 3%PEG Chromosorb, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温160℃                                    | [27] |
| 保 儿 散   | 龙脑 异龙脑                    | 4%BUGS 上试101担体, $\phi 4\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温125℃                                      | [26] |
| 乌蛇止痒丸   | 蛇床子素                      | 1%OV-1 Chromosorb, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱 柱温200℃                                    | [3]  |
| 桉 油     | 桉油精                       | 25%PEG-1500 Shimalite $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温110℃                                | [4]  |
| 六味地黄丸等  | 丹皮酚                       | 5%E-301 Chromosorb $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温185℃                                   | [5]  |
| 六 神 丸   | 麝香酮 冰片                    | 3%R400, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温100℃~135℃                                         | [6]  |
| 柴胡注射液   | 戊酸等                       | 10%PEG-20M, 3%NP-GS, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温106℃                                 | [25] |
| 宽脑气雾剂   | 1.8-桉叶素                   | SE-30 Chromosorb HDMS, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 80~100℃                              | [24] |
| 戒烟灵     | 薄荷脑 龙脑 异龙脑                | 8%Carbowax 1540, $\phi 2.5\text{mm} \times 2.2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温140℃                                 | [31] |
| 复方柠檬烯   | 柠檬烯                       | 16%DC-200 Chromosorb $\phi 3\text{mm} \times 1\text{m}$ 玻璃柱, 柱温135℃                                 | [32] |
| 华陀再造丸   | 冰 片                       | 5%SE-30 Chromosorb, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 130~250℃                                | [32] |
| 橡皮膏     | 樟脑等四种成分                   | 1%PEG-20M Chromosorb $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 不锈钢柱, 90~135℃                               | [13] |
| 六味地黄丸   | 丹皮酚                       | 2%OV-17 Chromosorb, $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温170℃                                  | [16] |
| 香附制剂    | $\alpha$ -香附酮             | 2%OV-17 Chromosorb, $\phi 3.2\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温185℃                                | [30] |
| 六味地黄丸   | 丹皮酚                       | 2%OV-17 Chromosorb, $\phi 3.2\text{mm} \times 3.1\text{m}$ 玻璃柱, 柱温145℃                              | [35] |
| 风 油 精   | 桉叶素 樟脑等                   | 10%SE-30 Chromosorb, $\phi 2\text{mm} \times 3.5\text{m}$ 不锈钢柱, 116~270℃                            | [36] |
| 丁香止泻胶囊  | 丁香酚                       | 5%DEGS + 1%H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> Chromosorb $\phi 2\text{mm} \times 3\text{m}$ 玻璃柱, 柱温150℃ | [37] |
| 参芪抑癌注射液 | 斑 螫 素                     | 3.5%SE-30 Chromosorb $\phi 3.2\text{mm} \times 2.1\text{m}$ 玻璃柱, 柱温165℃                             | [38] |
| 牛 黄 丸   | 麝香 冰片                     | 5%SE-30 Chromosorb $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$ 玻璃柱, 柱温50~200℃                                | [41] |
| 救 心 油   | 樟脑 薄荷脑                    | SE-30 $\phi 0.32\text{mm} \times 50\text{m}$ 石英毛细管柱, 柱温200℃                                         | [25] |
| 冰 片     | 龙脑 异龙脑                    | SE-30 $\phi 0.25\text{mm} \times 35\text{m}$ 石英毛细管柱, 柱温146℃                                         | [9]  |
| 蜂 王 浆   | 10-羟基-反-2-癸烯酸             | SE-30 $\phi 0.25\text{mm} \times 50\text{m}$ 石英毛细管柱, 柱温122℃                                         | [12] |
| 感冒清热冲剂  | 薄荷醇 柠檬烯                   | OV-101石英毛细管柱, $\phi 0.32\text{mm} \times 50\text{m}$ , 柱温70~190℃                                    | [14] |
| 六味地黄丸   | 丹皮酚                       | SE-30 FSOT $\phi 0.28\text{mm} \times 28\text{m}$ 毛细管柱, 柱温180℃                                      | [34] |
| 复方中药制剂  | 鱼腥草素                      | SE-30 $\phi 0.32\text{mm} \times 25\text{m}$ 石英毛细管柱, 柱温150~240℃                                     | [39] |
| 苦参及其制剂  | 苦 参 碱                     | OV-101玻璃毛细管柱, $\phi 0.33\text{mm} \times 25\text{m}$ , 柱温180℃                                       | [40] |

高, 分离速度快。填充柱的总理论塔板数很难超过10,000, 但毛细管柱很容易达到50,000。随着近年来石英毛细管的问世, 其柱效将会愈加提高。毛细管气相已逐步用于中成药的质量控制。例如:

1 桉油中桉油精的含量测定<sup>[7]</sup>, 桉油精可用填充柱 GC 法<sup>[4,9]</sup>, 改用毛细管柱后, 能排除不同

杂质的干扰, 结果准确, 重现性好, 采用PEG-20M石英毛细管柱 $\phi 0.2\text{mm} \times 50\text{m}$ , 柱温130℃。

2 毛细管 GC 法测定冰片及含冰片中成药中龙脑和异龙脑<sup>[9]</sup>, 用普通填充柱灵敏度及分离效果不及毛细管柱(冰片中龙脑和异龙脑测定可用填充柱<sup>[10,11]</sup>, 用SE-30玻璃毛细管柱 $\phi 0.25\text{mm} \times$

35m, 柱温146°C, 可得比较理想的分离效果。

3 毛细管 GC 法分析蜂王浆中10-羟基-反-2-癸烯酸的含量<sup>[12]</sup>, 应用单纯型法确定了气相色谱的最佳操作参数, 检测室温度 280°C, 气化室温度 260°C, 层析室温度122°C, 分流比 1/30, 测定了蜂王浆胶囊、新鲜蜂王浆、双宝素、蜂王浆冻干粉、蜂乳 5 个品种中10-羟基-反-2-癸烯酸的含量。

近年来, 有报道将闪蒸-GC 法用于中成药质量控制, 该法操作简便, 样品用量少(十几毫克), 重现性好, 不需任何化学试剂和化学处理, 从而对色谱柱无污染, 也减少了溶剂对原有成分的干扰。该方法是将样品中易挥发的组分在短时间内蒸发出来, 通过载气将其带入气相色谱仪中进行分离鉴定。例如: 闪蒸-GC 法分析中药橡皮膏中樟脑等 4 种挥发性成分<sup>[13]</sup>, 可不经任何处理直接将膏片(0.5~1.0 mg)置于低温炉(250°C以下)停留很短时间(约 1 min), 样品中的挥发性成分受热瞬间气化, 由载气带入色谱柱进行分离检测, 该法简便、快速、样品用量少, 与药典分析方法结果基本一致, 色谱柱采用 1% PEG-20M, W(60~80目),  $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$  不锈钢柱, 柱温 90°C 保持 1 min, 以 2°C/min 速度升至 135°C, 保持 2 min。用闪蒸-GC 法已有效地测定了感冒清热冲剂<sup>[14]</sup>、牛黄解毒片<sup>[15]</sup>、六神丸、六味地黄丸<sup>[16]</sup>等数种中成药。

由于 GC 法灵敏度高, 故可有效地控制一些有害杂质, 保证药品安全有效。例如: GC 法测定脉络宁注射液中乙酸乙酯、乙醇的残留量<sup>[28]</sup>, 脉络宁注射液是由玄参、牛膝等药物组成, 经化学提取后的一种复方中药制剂, 临床上用于治疗周围血管、脑血管闭塞等疾病有较好的疗效, 在其精制中使用了乙酸乙酯及乙醇, 两者均有刺激作用并能抑制中枢神经系统, 故应严格控制残留量, 使用  $\phi 3\text{mm} \times 2\text{m}$  不锈钢柱, 10% PEG-20M 的 Chromosorb (60~80目), 柱温 80°C, 可有效地测定乙酸乙酯和乙醇的残留量。

另外, 有人用静态顶空进样技术对双虎肿痛宁中的乙醇含量进行了分析<sup>[29]</sup>, 以正丁醇为内标,  $\phi 3.5\text{mm} \times 2.0\text{m}$  玻璃柱, 10% PEG-20M/Chromosorb W, 柱温 63°C, FID 检测, 也可有效地测定出乙醇的含量。

总之, 中成药成分复杂, GC 法可作为较理想的测定其挥发性成分的方法, 为中成药提供一定的

质量标准, 现以表格的形式将近十年 GC 法在控制中成药方面的应用作一归纳。

## 参 考 文 献

- 1 方洪矩, 等. 挥发油的气相色谱分析. 中草药, 1982, 13(10):45
- 2 梁本恒. 气相色谱法分析跌打万花油中  $\alpha$ -蒎烯、薄荷醇等挥发性成分. 中成药, 1991, 13(11):34
- 3 岑路, 等. GC 法测定乌蛇止痒丸中蛇床子素的含量. 药物分析杂志, 1991, 11(6):359
- 4 蔡照南, 等. 气相色谱法测定桉油中桉油精的含量. 中国中药杂志, 1990, 15(5):42
- 5 杨昌金, 等. 气相色谱法测定中成药中丹皮酚的含量. 中成药, 1990, 12(10):16
- 6 余品华, 等. 程序升温气相色谱法测定六神丸中麝香酮和冰片的含量. 中成药, 1990, 12(9):18
- 7 张阳, 等. 毛细管气相色谱法测定桉油中桉油精的含量. 西北药学杂志, 1990, 5(3):7
- 8 高海, 等. 桉油中桉油脑的 GC 法测定. 药物分析杂志, 1987, 7(3):168
- 9 伍朝贤. 毛细管气相色谱法测定冰片及冰片中成药中龙脑和异龙脑的含量. 华西药学杂志, 1989, 4(1):9
- 10 金智株, 等. 中药速效救心丸中冰片含量的气相色谱测定. 药物分析杂志, 1984, 4(1):42
- 11 薛世昌, 等. 某些中成药挥发性组分的气相色谱分析. 药物分析杂志, 1983, 3(3):146
- 12 吉宁, 等. 毛细管气相色谱定量分析蜂王浆中10-羟基-反-2-癸酸. 中草药, 1990, 21(9):15
- 13 叶崇义, 等. 闪蒸-气相色谱法分析中药橡皮膏剂中樟脑等四种挥发性成分. 中成药, 1989, 11(9):15
- 14 成世和, 等. 闪蒸-气相色谱法分析感冒清热冲剂. 中成药, 1989, 11(8):31
- 15 李兆琳, 等. 直接蒸发-气相色谱法微量分析中成药的挥发性成分. 药物分析杂志, 1988, 8(1):6
- 16 萧红, 等. 闪蒸-气相色谱法对丹皮及六味地黄丸中丹皮酚的微量分析. 药物分析杂志, 1989, 9(4):225
- 17 陈万宁, 等. 风油精中薄荷脑、樟脑、水杨酸甲酯的含量测定. 中成药研究, 1985, 9:10
- 18 陈妙女. 气相色谱法测定藿香正气水中  $\beta$ -桉叶醇的含量. 中成药研究, 1987, 4:9
- 19 胡建国. 气相色谱法测定三种中成药中龙脑及异龙脑的含量. 药物分析杂志, 1987, 7(2):98

- 20 王宜祥. 气相色谱法测定十滴水中樟脑和桉油精含量. 中成药, 1990, 12(8):41
- 21 吉宁, 等. 气相色谱法定量分析万花油中薄荷脑和水杨酸. 中药材, 1991, 14(6):40
- 22 侯美琴, 等. 气相色谱法测定清凉油中三组分的含量. 药物分析杂志, 1990, 10(3):160
- 23 洪筱坤, 等. 柴胡注射液中有有效成分的气相色谱分析. 药物分析杂志, 1988, 8(2):95
- 24 孙恩亭, 等. 中成药宽脑气雾剂的气相色谱测定. 色谱, 1985.2(6)342
- 25 吴桥, 等. 气相色谱/富里叶变换红外联用测定救心油中樟脑和薄荷脑. 中国药科大学学报, 1989, 20(1)13
- 26 梁本恒, 等. 中成药中龙脑和异龙脑的测定. 色谱, 1986.4(5)316
- 27 刘柏年, 等. 六应丸中丁香酚的气相色谱测定. 华西药 学杂志, 1989.4(1):32
- 28 董小平, 等. 气相色谱法测定脉络宁注射液中的乙酸乙酯、乙醇的残留量. 中成药, 1990. 12(2):10
- 29 吴志凭. 顶空进样气相色谱分析双虎止痛宁中的乙醇. 中成药, 1993, 15(3):34
- 30 孙文基, 等. 香附及其制剂中 $\alpha$ -香附酮的GC法测定. 中成药, 1993. 15(2)31
- 31 罗燕燕, 等. 气相色谱法测定戒烟灵中薄荷脑、异龙脑、龙脑的含量. 药物分析杂志, 1992, 12(4):240
- 32 宋永青, 等. 复方柠檬烯胶囊中柠檬烯含量气相色谱法测定. 中成药, 1992, 14(7):36
- 33 岑路, 等. 华陀再造丸中微量冰片的GC法测定. 中国药 学杂志, 1992, 27(5):285
- 34 殷霞, 等. 高分辨气相色谱法测定六味地黄丸中丹皮酚的含量. 现代应用药 学, 1993, 10(1):24
- 35 禹凤英. 闪蒸—气相色谱法测定六味地黄丸口服液中丹皮酚的含量. 中成药, 1993, 15(9):17
- 36 刘楷, 等. 风油精的气相色谱分析. 中成药, 1993, 15(10):32
- 37 黄文凤, 等. 复方丁香止泻胶囊中有有效成分丁香酚的气相色谱法测定方法探讨. 中成药, 1993, 15(11):12
- 38 张小茜. 气相色谱法测定参芪抑癌注射液中斑蝥素的含量. 中成药, 1993, 15(12):18
- 39 殷霞, 等. 气相色谱法测定复方制剂中的鱼腥草素. 中草药, 1993, 24(2):73
- 40 刘从盛, 等. 毛细管气相色谱法测定苦参及其制剂中苦参碱的含量. 中草药, 1993, 24(8):405
- 41 陈坚, 等. 程序升温法鉴定安宫丸中麝香与冰片. 现代应用药 学, 1993, 10(4):48

收稿日期: 1994-03-15