



(21) 申请号 202110551497.6

(22) 申请日 2021.05.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113484428 A

(43) 申请公布日 2021.10.08

(73) 专利权人 广东一方制药有限公司
地址 528244 广东省佛山市南海区里水镇
旗峰工业开发区

(72) 发明人 魏梅 孙冬梅 程学仁 陈向东
朱德全 蔡盛康 李素梅 毕晓黎
张紫菱

(74) 专利代理机构 广州三环专利商标代理有限
公司 44202
专利代理师 胡枫 李素兰

(51) Int.Cl.

G01N 30/02 (2006.01)

G01N 30/06 (2006.01)

G01N 30/86 (2006.01)

审查员 陈群霞

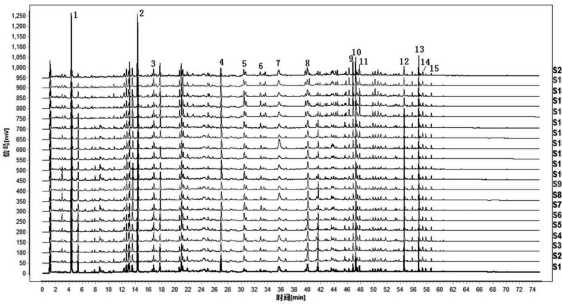
权利要求书2页 说明书23页 附图11页

(54) 发明名称

桃核承气汤特征图谱的构建方法

(57) 摘要

本发明公开了一种桃核承气汤特征图谱的构建方法,其包括:制备没食子酸对照品、儿茶素对照品、苦杏仁苷对照品、表儿茶素没食子酸酯对照品、甘草苷对照品、芹糖甘草苷对照品、桂皮醛对照品、肉桂酸对照品、大黄酚-1-0-葡萄糖苷对照品、大黄酚-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄素-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄酸对照品、甘草酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品混合对照品溶液;制备供试品溶液;然后注入液相色谱仪测试,建立桃核承气汤的特征图谱。本发明中的方法重现性良好,准确可靠,可为桃核承气汤质量控制提供数据基础,有效保证桃核承气汤产品质量的稳定性和可控性。



1. 一种桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,包括:

(1) 分别取没食子酸对照品、儿茶素对照品、苦杏仁苷对照品、表儿茶素没食子酸酯对照品、甘草苷对照品、芹糖甘草苷对照品、桂皮醛对照品、肉桂酸对照品、大黄酚-1-0-葡萄糖苷对照品、大黄酚-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄素-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄酸对照品、甘草酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品适量,加入溶剂溶解或提取,制得对照品溶液;

(2) 取桃核承气汤,加提取溶剂提取,制得供试品溶液;所述提取溶剂为20~70%甲醇;

(3) 取预设量的对照品溶液和供试品溶液,注入液相色谱仪,所述液相色谱仪的色谱柱为Waters CORTECS T3柱,其柱长为150mm,内径为2.1mm,粒径为1.6 μ m;所述液相色谱仪以甲醇为流动相A,0.15%~0.25%磷酸水溶液为流动相B进行梯度洗脱,建立桃核承气汤的特征图谱;

其中,所述梯度洗脱按下述程序进行:

0~5min,流动相A从1%→8%,流动相B从99%→92%;

5~21min,流动相A从8%→23%,流动相B从92%→77%;

21~35min,流动相A从23%→31%,流动相B从77%→69%;

35~45min,流动相A从31%→55%,流动相B从69%→45%;

45~51min,流动相A从55%→65%,流动相B从45%→35%;

51~56min,流动相A从65%→83%,流动相B从35%→17%;

56~65min,流动相A从83%→100%,流动相B从17%→0%;

其中,检测时间为0~30分钟时,检测波长为220nm;检测时间为30~45分钟时,检测波长为290nm,检测时间为45~65分钟时,检测波长为260nm。

2. 如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,步骤(3)中,分别吸取对照品溶液和供试品溶液各1~3 μ L,注入液相色谱仪进行检测;其中,所述色谱柱的柱温为30~38 $^{\circ}$ C;所述液相色谱仪以甲醇为流动相A,以0.15%~0.25%的磷酸水溶液为流动相B,流速为0.25~0.36mL/min。

3. 如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,步骤(3)中,分别吸取对照品溶液和供试品溶液各1 μ L,注入液相色谱仪进行检测,其中,所述液相色谱仪的色谱柱的柱温为38 $^{\circ}$ C;所述液相色谱仪以甲醇为流动相A,以0.2%的磷酸水溶液为流动相B,流速为0.3mL/min。

4. 如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,步骤(1)中,分别取没食子酸对照品、儿茶素对照品、苦杏仁苷对照品、表儿茶素没食子酸酯对照品、甘草苷对照品、芹糖甘草苷对照品、桂皮醛对照品、肉桂酸对照品、大黄酚-1-0-葡萄糖苷对照品、大黄酚-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄素-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄酸对照品、甘草酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品适量,分别加甲醇制成每1mL含没食子酸15 μ g、儿茶素100 μ g、苦杏仁苷30 μ g、表儿茶素没食子酸酯50 μ g、甘草苷30 μ g、芹糖甘草苷70 μ g、桂皮醛10 μ g、肉桂酸10 μ g、大黄酚-1-0-葡萄糖苷30 μ g、大黄酚-8-0-葡萄糖苷40 μ g、大黄素-8-0-葡萄糖苷50 μ g、大黄酸20 μ g、甘草酸100 μ g、大黄素10 μ g、大黄酚10 μ g的溶液,即得对照品溶液。

5. 如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,步骤(2)中,提取时间为10~30min,提取方式为超声提取。

6. 如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,步骤(2)包括:

取桃核承气汤冻干粉0.15~0.25g,精密称定,置具塞锥形瓶中,加入70%甲醇10mL,称定重量,分别取出,采用功率为200~300W,频率为40~50kHz的超声波处理20min,取出,放冷,再称定重量,用70%甲醇补足减失的重量,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

7.如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,所述桃核承气汤的特征图谱包括15个特征峰;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰。

8.如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,所述桃核承气汤由以下重量份的组分组成:桃仁15份、大黄55.2份、肉桂27.6份、甘草27.6份、芒硝27.6份。

9.如权利要求1所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,所述桃核承气汤的制备方法为:取桃仁、大黄、肉桂和甘草加水1200~1500mL浸泡,武火煮沸,文火沸腾至药液为400~600mL,滤过后加入芒硝,加热煮沸即得。

10.如权利要求9所述的桃核承气汤特征图谱的构建方法,其特征在于,所述桃核承气汤的制备方法为:取桃仁、大黄、肉桂和甘草加水1400mL浸泡,武火煮沸,文火沸腾至药液为500mL,滤过后加入芒硝,加热煮沸即得。

桃核承气汤特征图谱的构建方法

技术领域

[0001] 本发明涉及中药质量分析检测技术领域,尤其涉及一种桃核承气汤特征图谱的构建方法。

背景技术

[0002] 桃核承气汤出自汉代张仲景的《伤寒论》:“太阳病不解,热结膀胱,其人如狂,血自下,下者愈。其外不解者,尚未可攻,当先解其外;外解已,但少腹急结者,乃可攻之,宜桃核承气汤。桃仁五十个(去皮尖),大黄四两,桂枝二两(去皮),甘草二两(炙),芒硝二两。上五味,以水七升,煮取二升半,去滓,内芒硝,更上火,微沸下火,先食温服五合,日三服。”桃核承气汤在临床上的应用十分广泛,不仅局限于太阳蓄血证的少腹胀满疼痛,大便色黑,小便自利,谵语发狂等症状,也广泛运用于脑外伤后遗症,妇科的痛经、闭经,以及肾系病证的癃闭,前列腺炎或者前列腺增生导致的癃闭等。桃核承气汤目前国内尚未开发成为中成药,但在日本已被开发为汉方制剂供临床广泛使用,作为汉方药在药店销售排名前列,该方在我国具有很强的开发价值。

[0003] 目前,对桃核承气汤的研究主要集中在药理学的研究方面,对其汤剂的物质基础、提取工艺、多指标成分含量测定及特征图谱研究较少,缺少系统性。且对于如何衡量大生产制剂与传统汤剂质量的一致性也研究较少。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题在于,提供一种桃核承气汤特征图谱的构建方法,该方法重现性良好,准确可靠,可为桃核承气汤大生产质量控制提供数据基础,保证桃核承气汤产品质量的稳定性和可控性。

[0005] 为了解决上述技术问题,本发明提供了一种桃核承气汤特征图谱的构建方法,其包括:

[0006] (1) 分别取没食子酸对照品、儿茶素对照品、苦杏仁苷对照品、表儿茶素没食子酸酯对照品、甘草苷对照品、芹糖甘草苷对照品、桂皮醛对照品、肉桂酸对照品、大黄酚-1-0-葡萄糖苷对照品、大黄酚-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄素-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄酸对照品、甘草酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品适量,加入溶剂溶解或提取,制得对照品溶液;

[0007] (2) 取桃核承气汤,加提取溶剂提取,制得供试品溶液;

[0008] (3) 取预设量的对照品溶液和供试品溶液,注入液相色谱仪,所述液相色谱仪以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以甲醇为流动相A,磷酸水溶液为流动相B进行梯度洗脱,建立桃核承气汤的特征图谱。

[0009] 作为上述技术方案的改进,所述梯度洗脱按下述程序进行:

[0010] 0~5min,流动相A从1%→8%,流动相B从99%→92%;

[0011] 5~21min,流动相A从8%→23%,流动相B从92%→77%;

[0012] 21~35min,流动相A从23%→31%,流动相B从77%→69%;

[0013] 35~45min,流动相A从31%→55%,流动相B从69%→45%;

[0014] 45~51min,流动相A从55%→65%,流动相B从45%→35%;

[0015] 51~56min,流动相A从65%→83%,流动相B从35%→17%;

[0016] 56~65min,流动相A从83%→100%,流动相B从17%→0%。

[0017] 作为上述技术方案的改进,步骤(3)中,分别吸取对照品溶液和供试品溶液各1~3 μL ,注入液相色谱仪进行检测,其中,所述液相色谱仪以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,其柱长为150mm,内径为2.1mm,粒径为1.6 μm ,柱温为30~38 $^{\circ}\text{C}$;所述液相色谱仪以甲醇为流动相A,以0.15%~0.25%的磷酸水溶液为流动相B,流速为0.25~0.36mL/min,检测波长为220~290nm。

[0018] 作为上述技术方案的改进,步骤(3)中,分别吸取对照品溶液和供试品溶液各1 μL ,注入液相色谱仪进行检测,其中,所述液相色谱仪以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,其柱长为150mm,内径为2.1mm,粒径为1.6 μm ,柱温为38 $^{\circ}\text{C}$;所述液相色谱仪以甲醇为流动相A,以0.2%的磷酸水溶液为流动相B,流速为0.3mL/min。

[0019] 作为上述技术方案的改进,步骤(3)中,检测时间为0~30分钟时,检测波长为220nm;检测时间为30~45分钟时,检测波长为290nm,检测时间为45~65分钟时,检测波长为260nm。

[0020] 作为上述技术方案的改进,步骤(1)中,分别取没食子酸对照品、儿茶素对照品、苦杏仁苷对照品、表儿茶素没食子酸酯对照品、甘草苷对照品、芹糖甘草苷对照品、桂皮醛对照品、肉桂酸对照品、大黄酚-1-0-葡萄糖苷对照品、大黄酚-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄素-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄酸对照品、甘草酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品适量,分别加甲醇制成每1mL含没食子酸15 μg 、儿茶素100 μg 、苦杏仁苷30 μg 、表儿茶素没食子酸酯50 μg 、甘草苷30 μg 、芹糖甘草苷70 μg 、桂皮醛10 μg 、肉桂酸10 μg 、大黄酚-1-0-葡萄糖苷30 μg 、大黄酚-8-0-葡萄糖苷40 μg 、大黄素-8-0-葡萄糖苷50 μg 、大黄酸20 μg 、甘草酸100 μg 、大黄素10 μg 、大黄酚10 μg 的溶液,即得对照品溶液。

[0021] 作为上述技术方案的改进,步骤(2)中,所述提取溶剂为20~100%甲醇,提取时间为10~30min,提取方式为超声提取。

[0022] 作为上述技术方案的改进,步骤(2)包括:

[0023] 取桃核承气汤冻干粉0.15~0.25g,精密称定,置具塞锥形瓶中,加入70%甲醇10mL,称定重量,分别取出,采用功率为200~300W,频率为40~50kHz的超声波处理20min,取出,放冷,再称定重量,用70%甲醇补足减失的重量,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

[0024] 作为上述技术方案的改进,所述桃核承气汤的特征图谱包括15个特征峰;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰。

[0025] 作为上述技术方案的改进,所述桃核承气汤由以下重量份的组分组成:桃仁15份、大黄55.2份、肉桂27.6份、甘草27.6g、芒硝27.6g。

[0026] 作为上述技术方案的改进,所述桃核承气汤的制备方法为:取桃仁、大黄、肉桂和

甘草加水1200~1500mL浸泡,武火煮沸,文火沸腾至药液为400~600mL,滤过后加入芒硝,加热煮沸即得。

[0027] 作为上述技术方案的改进,所述桃核承气汤的制备方法为:取桃仁、大黄、肉桂和甘草加水1400mL浸泡,武火煮沸,文火沸腾至药液为500mL,滤过后加入芒硝,加热煮沸即得。

[0028] 实施本发明,具有如下有益效果:

[0029] 本发明建立了桃核承气汤的特征图谱,共标定了22个特征峰,可充分展示桃核承气汤的化学成分的特征,特征峰信息量丰富,可全面地反映桃核承气汤的质量信息,从而能够达到全面、有效地控制桃核承气汤产品质量的目的。同时,本发明的方法稳定,准确可靠,实现对多个药味的特征成分的质量监控。

附图说明

[0030] 图1是本发明中桃核承气汤采用220nm波长测定时的特征图谱;

[0031] 图2是本发明中桃核承气汤采用260nm波长测定时的特征图谱;

[0032] 图3是本发明中桃核承气汤采用290nm波长测定时的特征图谱;

[0033] 图4是本发明桃核承气汤采用乙腈-磷酸作为流动相测定时的特征图谱;

[0034] 图5是本发明桃核承气汤采用甲醇-水作为流动相测定时的特征图谱;

[0035] 图6是本发明桃核承气汤采用甲醇-磷酸作为流动相测定时的特征图谱;

[0036] 图7是本发明桃核承气汤采用不同色谱柱测定时的特征图谱;

[0037] 图8是本发明桃核承气汤采用不同柱温测定时的特征图谱;

[0038] 图9是本发明桃核承气汤采用不同流速测定时的特征图谱;

[0039] 图10是本发明桃核承气汤特征图谱专属性考察中桃核承气汤、桃仁对照药材、缺桃仁阴性样品的特征图谱;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰;

[0040] 图11是本发明桃核承气汤特征图谱专属性考察中桃核承气汤、大黄对照药材、缺大黄阴性样品的特征图谱;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰。

[0041] 图12是本发明桃核承气汤特征图谱专属性考察中桃核承气汤、肉桂对照药材、缺肉桂阴性样品的特征图谱;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰;

[0042] 图13是本发明桃核承气汤特征图谱专属性考察中桃核承气汤、甘草对照药材、缺甘草阴性样品的特征图谱;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉

桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰;

[0043] 图14是20批次桃核承气汤样品的特征图谱叠加图;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰;

[0044] 图15是桃核承气汤特征图谱对照品指认色谱峰叠加图,其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰;

[0045] 图16是桃核承气汤供试品溶液总离子流质谱与紫外液相色谱图。

具体实施方式

[0046] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合附图及具体实施方式对本发明作进一步地详细描述。

[0047] 本发明的桃核承气汤出自伤寒论,现有记载中一般认为其由桃仁、大黄、桂枝、炙甘草、芒硝组成。基于古籍文献进行多方面循古考证,所确定的桃核承气汤方剂如下:燀桃仁(山桃)15.0g、大黄(掌叶大黄)55.2g、肉桂27.6g、炒甘草27.6g、芒硝27.6g。其中,各药材经鉴定符合2020年版《中国药典》一部相关项下规定。需要说明的是,张仲景对《伤寒论》中药物下方标注的炙,与现代药典中的清炒法最为接近,古代不加辅料炒制分为炒黄和炒炭两种方法,结合2020年版《中国药典》并参照了其他地方的炮制规范,确定了桃仁为燀桃仁或山桃仁,大黄为掌叶大黄,桂枝为肉桂,炙甘草为炒甘草。

[0048] 进一步的,基于古籍文献考证确定桃核承气汤传统汤剂的制法为:取除芒硝外的上述四味,加水1400mL,浸泡,武火煮沸,文火保持沸腾至药液约500mL,筛网滤过,滤液加入芒硝,加热至微沸,得桃核承气汤汤剂。

[0049] 本发明中所采用的桃核承气汤样品均为桃核承气汤冻干粉,具体的,将桃核承气汤汤剂搅匀分装棕色西林瓶中,转移至真空循环泵真空冷冻干燥机中冷冻干燥,取出,得冻干粉,即得桃核承气汤冻干粉。此外,为了全面地反映桃核承气汤的质量信息,发明人针对各药材收集了不少于3产地15个批次,并制备样品进行研究。

[0050] 为了全面地反映桃核承气汤的质量信息,实现全面、有效地控制桃核承气汤产品质量,本发明提供了一种桃核承气汤特征图谱的建立方法,以下对其进行详细说明:

[0051] 1仪器与试药

[0052] 本发明所用到的仪器、试剂与试药信息如表1~表3所示:

[0053] 表1仪器信息汇总表

	型号	供应厂家
[0054]	Waters H-Class高效液相色谱仪	Waters H-Class 沃特世公司
	Agilent 1290高效液相色谱仪	Agilent 1290 安捷伦公司
	Thermo 超高效液相色谱仪	Vanquish 赛默飞世尔科技(中国)有限公司
	百万分之一电子天平	XP26 梅特勒-托利多公司
	万分之一电子天平	ME 204E 梅特勒-托利多公司
	数控超声波清洗器	KQ-500DE 昆山超声仪器有限公司
	超纯水机	Milli-Q Direct 默克股份有限公司

[0055] 表2试剂信息汇总表

	试剂信息	供应厂家
[0056]	色谱纯磷酸	天津市科密欧化学试剂有限公司
	色谱纯甲酸	天津市科密欧化学试剂有限公司
	色谱纯乙腈	默克股份有限公司
	分析纯甲醇	西陇科学股份有限公司
	分析纯乙醇	西陇科学股份有限公司
[0057]	分析纯三氯甲烷	广州化学试剂厂
	分析纯乙醚	西陇科学股份有限公司
	分析纯盐酸	西陇科学股份有限公司
	超纯水	Milli-Q Direct

[0058] 表3对照品信息

[0059]

对照品名称	来源	批号	含量
没食子酸对照品	中国食品药品检定研究院	110831-201906	90.8%
大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷对照品	成都普菲德生物技术有限公司	150719	$\geq 98.0\%$
芦荟大黄素对照品	中国食品药品检定研究院	110795-201710	98.3%
大黄酸对照品	中国食品药品检定研究院	110757-201607	99.3%
大黄素对照品	中国食品药品检定研究院	110756-201913	96.0%
大黄酚对照品	中国食品药品检定研究院	110796-201922	99.4%
大黄素甲醚对照品	中国食品药品检定研究院	110758-201817	99.2
大黄酚-8-O-葡萄糖苷对照品	ChemFaces	CFS201801	98.0%
大黄酸-8-O- β -D-葡萄糖苷对照品	成都普菲德生物技术有限公司	17101705	98.0%
大黄素甲醚-1-O- β -D-葡萄糖苷对照品	上海诗丹德标准技术服务有限公司	6887	98.0%
大黄酚-1-O- β -D-葡萄糖苷对照品	武汉天植生物技术有限公司	ST83090105	98.0%
番泻苷 A 对照品	中国食品药品检定研究院	110824-201702	95.2%
儿茶素对照品	中国食品药品检定研究院	110877-201604	99.2%
表儿茶素对照品	中国食品药品检定研究院	110878-200102	99.2%
肉桂酸对照品	中国食品药品检定研究院	110786-201604	98.8%
桂皮醛对照品	中国食品药品检定研究院	110710-201821	99.6%
甘草酸铵对照品	中国食品药品检定研究院	110731-201720	97.7%
甘草苷对照品	中国食品药品检定研究院	111610-201607	93.1%
甘草素对照品	四川省维克奇生物科技有限公司	wkq18030505	98.0%

	对照品名称	来源	批号	含量
	芹糖甘草苷对照品	四川省维克奇生物科技有限公司	wkq19021306	96.0%
	异甘草苷对照品	四川省维克奇生物科技有限公司	wkq18042008	98.0%
	苦杏仁苷对照品	中国食品药品检定研究院	110820-201808	88.2%
	表儿茶素没食子酸酯对照品	中国食品药品检定研究院	111987-201501	98.1%
	桃仁（山桃）对照药材	中国食品药品检定研究院	121560-201302	
[0060]	桃仁对照药材	中国食品药品检定研究院	120953-201407	
	大黄（掌叶）对照药材	中国食品药品检定研究院	121249-201003	
	大黄（药用）对照药材	中国食品药品检定研究院	120984-201202	
	大黄（唐古特）对照药材	中国食品药品检定研究院	120902-201912	
	肉桂对照药材	中国食品药品检定研究院	121363-201703	
	甘草对照药材	中国食品药品检定研究院	120904-201620	
	甘草（胀果）对照药材	中国食品药品检定研究院	121303-201704	
	甘草（光果）对照药材	中国食品药品检定研究院		

[0061] 表4 20批对应实物饮片组方信息表

	序号	实物批号	饮片	产地	批号
			燂桃仁	陕西省宝鸡市千阳县文坡乡	GP11810067
	1	S1	大黄	甘肃省陇南市礼县草坪乡	GP1811085
			肉桂	广西省玉林市容县大坡镇	GP1904075
			炒甘草	甘肃省定西市陇西县菜子镇	GP11810025
			芒硝	安徽省亳州市谯城区徐屯	GP1810054
[0062]			燂桃仁	甘肃省定西市陇西县文峰镇	GP11810026
	2	S2	大黄	甘肃省陇南市礼县桥头乡	GP1907068
			肉桂	广西省玉林市容县松山镇	GP1902006
			炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗牛家营子镇	GP11904070
			芒硝	山东菏泽鄄城郑营镇	GP1811126
	3	S3	燂桃仁	陕西省宝鸡市千阳县城关镇	GP11810068
			大黄	甘肃省陇南市宕昌县阿坞乡	GP1907073
			肉桂	广东省云浮市郁南县大方镇	JGP1612248

[0063]

序号	实物批号	饮片	产地	批号
4	S4	炒甘草	甘肃省武威市民勤县苏武镇苏山村	GP11811076
		芒硝	河北保定市安国市石佛镇	GP1809228
		燂桃仁	辽宁省阜新市务欢池镇	GP11810088
		大黄	甘肃省陇南市礼县龙林乡	GP1811086
		肉桂	广西省玉林市容县石头镇	GP1904077
		炒甘草	甘肃省定西市陇西县巩昌镇	GP11811089
5	S5	芒硝	安徽省亳州市谯城区王大庄	GP1810053
		燂桃仁	辽宁省阜新市建设镇	GP11810090
		大黄	甘肃省陇南市礼县龙林乡	GP1907072
		肉桂	广西省玉林市容县沙田镇	GP1902005
		炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗四家子镇	GP11904071
		芒硝	河北保定市安国市伍仁桥镇	GP1809227
6	S6	燂桃仁	辽宁省阜新市泡子镇	GP11810091
		大黄	甘肃省陇南市礼县石桥镇	GP1907069
		肉桂	广西省玉林市容县县底镇	GP1902004
		炒甘草	甘肃省定西市陇西县文峰镇东铺村	GP11903013
		芒硝	山东菏泽鄆城彭楼镇	GP1811124
		燂桃仁	辽宁省阜新市平安地镇	GP11810089
7	S7	大黄	甘肃省陇南市礼县城关镇	GP1811083
		肉桂	广西省玉林市容县大坡镇	GP1902007
		炒甘草	甘肃省定西市安定区永定路街道河坪上村	GP11809169
		芒硝	北保定市安国市郑章镇	GP1809225
		燂桃仁	甘肃省平凉市崆峒区崆峒镇	GP11903200
		大黄	甘肃省陇南市宕昌县哈达铺镇	GP1907074
8	S8	肉桂	广西省玉林市容县石头镇	GP1902009
		炒甘草	甘肃省定西市陇西县文峰镇	GP11809050
		芒硝	山东菏泽鄆城旧城镇	GP1811125
		燂桃仁	甘肃省平凉市崆峒区崆峒镇上颀河村	GP11811134
		大黄	甘肃省陇南市礼县洮坪乡	GP1907071
		肉桂	广西省贵港市桂平市罗秀镇	GP1902010

[0064]

序号	实物批号	饮片	产地	批号
10	S10	炒甘草	甘肃省武威市民勤县苏武镇泉水村	GP11811077
		芒硝	安徽省亳州市谯城区岳桥	GP1810051
		燂桃仁	陕西省宝鸡市陇县固关镇	GP11810065
		大黄	甘肃省陇南市礼县龙林乡铨水乡	GP1811087
		肉桂	广西省贵港市桂平市罗秀镇	GP1904080
		炒甘草	甘肃省定西市陇西县巩昌镇	GP11903014
11	S11	芒硝	山东菏泽鄄城闫什镇	GP1811122
		燂桃仁	甘肃省平凉市崆峒区崆峒镇甘沟村	GP11811133
		大黄	甘肃省陇南市礼县石桥镇	GP1811084
		肉桂	广东省云浮市郁南县平安镇镇	JGP1612250
		炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗烧锅营子镇	GP11904072
		芒硝	山东菏泽鄄城董口镇	GP1811123
12	S12	燂桃仁	甘肃省平凉市崆峒区安国镇	GP11903199
		大黄	甘肃省陇南市礼县城关镇	GP1907070
		肉桂	广西省玉林市容县罗江镇	GP1902003
		炒甘草	内蒙古自治区鄂尔多斯市杭锦旗锡民镇	GP11812001
		芒硝	安徽省亳州市谯城区李楼	GP1810052
		燂桃仁	辽宁省阜新市大固本镇	GP11810092
13	S13	大黄	甘肃省陇南市武都区马营乡	GP1907077
		肉桂	广东省肇庆高要小湘镇稔田村	JGP1611092
		炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗西山镇	GP11904074
		芒硝	河北保定市安国市大五女镇	GP1809226
		燂桃仁	陕西省宝鸡市陇县城关镇	GP11810066
		大黄	甘肃省陇南市武都区城关镇	GP1907076
14	S14	肉桂	广西省贵港市平南县大鹏镇	GP1904083
		炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗王家营子镇	GP11904073
		芒硝	河北保定市安国市西仇落镇	GP1809229
		燂桃仁	陕西省宝鸡市陈仓区县功镇	GP11810069
		大黄	甘肃省陇南市宕昌县理川镇	GP1907075
		肉桂	广西省贵港市平南县六陈镇	GP1904082

[0065]

序号	实物批号	饮片	产地	批号
16	S16	炒甘草	甘肃省定西市陇西县文峰镇康美药材城	GP11811090
		芒硝	安徽省亳州市谯城区魏园	GP1810055
		燂桃仁	辽宁省阜新市建设镇	GP11810090
		大黄	四川省绵阳市北川县永安镇平桥村	GP1911164
		肉桂	广西省贵港市平南县大鹏镇	GP1904083
		炒甘草	甘肃省武威市民勤县苏武镇苏山村	GP11811076
17	S17	芒硝	山东菏泽鄄城郑营镇	GP1811126
		燂桃仁	甘肃省平凉市崆峒区崆峒镇甘沟村	GP11811133
		大黄	四川省绵阳市北川县永安镇向阳村	GP1911165
		肉桂	广东省云浮市郁南县平安镇镇	JGP1612250
		炒甘草	甘肃省定西市安定区永定路街道河坪上村	GP11809169
		芒硝	安徽省亳州市谯城区魏园	GP1810055
18	S18	燂桃仁	甘肃省定西市陇西县文峰镇	GP11810026
		大黄	四川省绵阳市北川县小坝乡沙坪村	GP1911166
		肉桂	广西省玉林市容县县底镇	GP1902004
		炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗四家子镇	GP11904071
		芒硝	河北保定市安国市西优落镇	GP1809229
		燂桃仁	陕西省宝鸡市千阳县文坡乡	GP11810067
19	S19	大黄	四川省绵阳市北川县擂鼓镇田坪村	GP1911167
		肉桂	广西省玉林市容县县底镇	GP1902005
		炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗西山镇	GP11904074
		芒硝	河北保定市安国市郑章镇	GP1809225
		燂桃仁	陕西省宝鸡市陇县城关镇	GP11810066
		大黄	四川省绵阳市北川县擂鼓镇胜利村	GP1911168
20	S20	肉桂	广西省贵港市桂平市罗秀镇	GP1902010
		炒甘草	内蒙古自治区赤峰市喀喇沁旗王家营子镇	GP11904073
		芒硝	安徽省亳州市谯城区李楼	GP1810052

[0066] 2色谱条件与参照物溶液、供试品溶液的制备

[0067] 2.1色谱条件

[0068] 色谱条件:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(柱长150mm,内径为2.1mm,粒径为1.6 μ m,色谱柱:Waters CORTECS T3柱);以甲醇为流动相A,以0.2%磷酸水溶液为流动相B,按表中的规定进行梯度洗脱;柱温为38℃;流速为每分钟0.3ml;进样量1 μ l,检测波长0-30分钟为220nm,30-45分钟为290nm,45-65分钟为260nm。理论板数按儿茶素峰计算应不低于10000。

[0069] 表5梯度洗脱表

	时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0~5	1→8	99→92
	5~21	8→23	92→77
	21~35	23→31	77→69
[0070]	35~45	31→55	69→45
	45~51	55→65	45→35
	51~56	65→83	35→17
	56~65	83→100	17→0

[0071] 2.2对照品溶液的制备

[0072] 分别精密称取没食子酸对照品、儿茶素对照品、苦杏仁苷对照品、表儿茶素没食子酸酯对照品、甘草苷对照品、芹糖甘草苷对照品、桂皮醛对照品、肉桂酸对照品、大黄酚-1-0-葡萄糖苷对照品、大黄酚-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄素-8-0-葡萄糖苷对照品、大黄酸对照品、甘草酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品适量,精密称定,分别加甲醇制成每1ml含没食子酸15 μ g、儿茶素100 μ g、苦杏仁苷30 μ g、表儿茶素没食子酸酯50 μ g、甘草苷30 μ g、芹糖甘草苷70 μ g、桂皮醛10 μ g、肉桂酸10 μ g、大黄酚-1-0-葡萄糖苷30 μ g、大黄酚-8-0-葡萄糖苷40 μ g、大黄素-8-0-葡萄糖苷50 μ g、大黄酸20 μ g、甘草酸100 μ g、大黄素10 μ g、大黄酚10 μ g的溶液,即得。

[0073] 2.3供试品溶液的制备

[0074] 取桃核承气汤冻干粉约0.25g,研细,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇10mL,超声处理(功率250W,频率45kHz)20分钟,取出,放冷,再称定重量,用70%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0075] 2.4测定法

[0076] 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各1 μ l,注入液相色谱仪,测定,即得。供试品特征图谱中应分别呈现与对照品色谱峰保留时间相对应的色谱峰。按中药色谱特征图谱相似度评价系统计算,供试品特征图谱与对照特征图谱的相似度不得低于0.90。供试品特征图谱中应呈现15个特征峰;其中,峰1为没食子酸峰,峰2为儿茶素峰,峰3为苦杏仁苷峰,峰4为表儿茶素没食子酸酯峰,峰5为甘草苷峰,峰6为芹糖甘草苷峰,峰7为桂皮醛峰,峰8为肉桂酸峰,峰9为大黄酚-1-0-葡萄糖苷峰,峰10为大黄酚-8-0-葡萄糖苷峰,峰11为大黄素-8-0-葡萄糖苷峰,峰12为大黄酸峰,峰13为甘草酸峰,峰14为大黄素峰,峰15为大黄酚峰。

[0077] 3 色谱条件的确定

[0078] 3.1 最佳吸收波长的确定

[0079] 对不同吸收波长进行考察;吸收波长分别为220nm、260nm、290nm。采用Waters CORTECS T3(2.1×150mm,1.6μm)色谱柱;以甲醇为流动相A,以0.2%磷酸为流动相B,按表5中的规定进行梯度洗脱;流速为每分钟0.3ml;进样量为1μl;结果见图1~图3。

[0080] 实验结果表明,通过全波长扫描,发现在220~290nm之间,供试品色谱中较多色谱峰响应值较高,但桂皮醛、肉桂酸色谱峰在290nm有最大吸收,综合考虑所得色谱图在不同波长下各色谱峰的数目、丰度、分离程度,以及基线的漂移情况等因素,最终选择测试时间为0~30分钟时检测波长为220nm;测试时间为30~45分钟时,检测波长为290nm;测试时间为45~65分钟时,检测波长为260nm。

[0081] 3.2不同流动相的考察

[0082] 对流动相类型进行考察,分别选用乙腈-磷酸、甲醇-水、甲醇-0.1vol%磷酸水溶液、甲醇-0.2vol%磷酸水溶液作为流动相,并采用如表5的梯度洗脱程序进行考察。采用Waters CORTECS T3(2.1×150mm,1.6μm)色谱柱;流速为每分钟0.3ml;进样量为1μl;测试时间为0~30分钟时检测波长为220nm;测试时间为30~45分钟时,检测波长为290nm;测试时间为45~65分钟时,检测波长为260nm。结果见图4~图6。

[0083] 由图可知,采用乙腈-磷酸为流动相,供试品色谱较多成分出峰较早,色谱峰分离差;以甲醇-水为流动相,色谱峰较少,且分离度较差;以甲醇-磷酸作为流动相,色谱图信息较为丰富,色谱峰分离度较好,基线较平稳,出峰时间适宜。最终确定以甲醇为流动相A,以0.2%磷酸水溶液为流动相B,按表5程序进行梯度洗脱。

[0084] 3.3不同色谱柱的考察

[0085] 分别比较了Waters CORTECS T3柱(1.6μm,150mm×2.1mm)、Phenomenex Omega 1.6μm PS C18 100A柱(1.6μm,150mm×2.1mm)、Waters ACQUITY UPLC HSS T3柱(1.8μm,150mm×2.1mm)三根色谱柱对桃核承气汤特征图谱色谱行为的影响。除色谱柱外,其他测试条件如2.1节。结果见图7。

[0086] 实验结果表明,不同色谱柱对桃核承气汤特征图谱色谱峰峰数、峰形、峰分离度存在较大影响,以Waters CORTECS T3柱(1.6μm,150mm×2.1mm)为色谱柱,色谱峰峰数稍多,且峰形较好,基线较平稳,故选择Waters CORTECS T3柱(1.6μm,150mm×2.1mm)为桃核承气汤特征图谱研究色谱柱。

[0087] 3.4不同柱温的考察

[0088] 分别考察了柱温为30℃、35℃、38℃、40℃对桃核承气汤特征图谱的影响。除柱温外,其他测试条件如2.1节。结果如图8所示。

[0089] 实验结果表明,不同色谱柱温度对桃核承气汤特征图谱的色谱行为存在一定影响,综合考虑色谱峰峰形、峰分离度、基线等情况,本实验确定桃核承气汤特征图谱研究的色谱柱温为38℃。

[0090] 3.5流速的考察

[0091] 分别考察了流速为每分钟0.25ml、每分钟0.3ml、每分钟0.35ml对桃核承气汤特征图谱色谱行为的影响。除流速外,其他测试条件如2.1节。结果如图9所示。

[0092] 结果显示,不同流速对桃核承气汤特征图谱色谱行为存在一定的影响,综合考虑色谱峰分离度、柱压等情况,研究确定桃核承气汤特征图谱流动相流速为每分钟0.3ml。

[0093] 3.6色谱条件的确定

[0094] 根据以上实验,确定色谱条件如下:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Waters CORTECS T3柱,柱长150mm,内径为2.1mm,粒径为1.6 μ m);以甲醇为流动相A,以0.2%磷酸水溶液为流动相B,按上述表5的规定进行梯度洗脱;检测波长0-30分钟为220nm,30-45分钟为290nm,45-65分钟为260nm,柱温为38℃;流速为每分钟0.3ml。

[0095] 4供试品溶液制备方法考察

[0096] 4.1提取溶剂考察

[0097] 分别考察了不同提取溶剂对桃核承气汤特征图谱的影响,选取20%甲醇、50%甲醇、70%甲醇、100%甲醇作为提取溶剂,并比较不同提取溶剂特征图谱结果。

[0098] 其中,供试品溶液制备方法为:取桃核承气汤冻干粉制剂(批号:S9)约0.25g,精密称定,置具塞锥形瓶中,分别精密加入20%甲醇、50%甲醇、70%甲醇、100%甲醇10ml,称定重量,超声处理(功率250W,频率45kHz)20分钟,取出,放冷,再称定重量,用相应的提取溶剂补足减失的重量,滤过,取续滤液,即得。

[0099] 色谱条件为:以Waters CORTECS T3柱(1.6 μ m,150mm $\times$ 2.1mm)为色谱柱,以甲醇为流动相A,0.2%磷酸为流动相B,按表5的规定进行梯度洗脱;柱温为38℃;流速为每分钟0.3ml;测试时间为0~30分钟时检测波长为220nm;测试时间为30~45分钟时,检测波长为290nm;测试时间为45~65分钟时,检测波长为260nm。

[0100] 桃核承气汤特征图谱不同提取溶剂考察结果见表6。

[0101] 表6桃核承气汤特征图谱提取溶剂考察结果表

	提取溶剂	称样量/g	总峰面积	总峰面积/称样量
	20%甲醇	0.2501	9541.7	38151.5
[0102]	50%甲醇	0.2507	10428.3	41596.7
	70%甲醇	0.2504	10897.1	43518.8
	100%甲醇	0.2507	9894.4	39467.1

[0103] 实验结果:通过对比4种提取溶剂的特征图谱可发现,当提取溶剂为甲醇时,桂皮醛色谱不明显,当20%甲醇、50%甲醇、70%甲醇为提取溶剂时,桃核承气汤的特征图谱峰数一样,其中以70%甲醇为提取溶剂时,总峰面积/称样量较大,可充分表现桃核承气汤特征图谱,因此采用70%甲醇作为桃核承气汤特征图谱的提取溶剂。

[0104] 4.2提取时间考察

[0105] 考察不同提取时间对桃核承气汤特征图谱的影响,选取考察10分钟、20分钟、30分钟三个不同提取时间。

[0106] 取桃核承气汤冻干粉制剂(批号:S9)约0.25g,精密称定,置具塞锥形瓶中,分别精密加入70%甲醇10ml,称定重量,分别取出,超声处理(功率250W,频率45kHz)10分钟、20分钟、30分钟,取出,放冷,再称定重量,用70%甲醇补足减失的重量,滤过,取续滤液,即得。

[0107] 色谱条件:以Waters CORTECS T3柱(1.6 μ m,150mm $\times$ 2.1mm)为色谱柱,以甲醇为流动相A,0.2%磷酸为流动相B,按表5的规定进行梯度洗脱;柱温为38℃;流速为每分钟0.3ml;测试时间为0~30分钟时检测波长为220nm;测试时间为30~45分钟时,检测波长为290nm;测试时间为45~65分钟时,检测波长为260nm。

[0108] 桃核承气汤特征图谱不同提取溶剂考察结果见表7。

[0109] 表7桃核承气汤特征图谱提取时间考察结果表

	提取时间/min	称样量/g	总峰面积	总峰面积/称样量
[0110]	10	0.2504	10685.3	42672.9
	20	0.2504	10897.1	43518.8
	30	0.2506	10870.0	43375.9

[0111] 结果显示:通过对比不同提取时间对桃核承气汤特征图谱影响发现,超声提取10分钟、30分钟总峰面积/称样量比超声提取20分钟小,为保证桃核承气汤提取完全且成分不损失,选择超声提取20分钟。

[0112] 4.3供试品溶液制备方法的确定

[0113] 根据上述实验结果,桃核承气汤特征图谱样品前处理方法确定为:

[0114] 取桃核承气汤冻干粉约0.25g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇10ml,超声处理(功率250W,频率45kHz)20分钟,取出,放冷,再称定重量,用70%甲醇补足损失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0115] 5 方法学验证

[0116] 5.1 专属性考察

[0117] 分别取缺每味药物的桃核承气汤,按照供试品溶液的制备方法制备,得到缺每味药材的阴性样品溶液。

[0118] 分别取桃仁、大黄、肉桂、甘草对照药材,按照对照药材参照物溶液的制备方法制备每味药材的对照药材参照物溶液。

[0119] 取没食子酸对照品、儿茶素对照品、苦杏仁苷对照品、表儿茶素没食子酸酯对照品、甘草苷对照品、蔗糖甘草苷对照品、甘草酸对照品、桂皮醛对照品、肉桂酸对照品、大黄酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品适量,精密称定,分别加甲醇制成每1ml含没食子酸15μg、儿茶素100μg、苦杏仁苷30μg、表儿茶素没食子酸酯50μg、甘草苷30μg、蔗糖甘草苷70μg、甘草酸100μg、桂皮醛10μg、肉桂酸10μg、大黄酸20μg、大黄素10μg、大黄酚10μg的溶液,即得到每种对照品的对照品溶液。

[0120] 将供试品溶液、缺每味药材的阴性样品溶液、每味药材的对照药材参照物溶液、每种对照品的对照品溶液各1μl注入液相色谱仪,按2.1节的色谱条件进样分析,结果如图10~图13所示。

[0121] 由图10~图13可知:检测出桃核承气汤制剂特征图谱15个共有色谱峰,其中1个峰(3号峰)来源于桃仁;10个峰(1、2、4、8、9、10、11、12、14和15号峰)来源于大黄,3个峰(2、7、8号峰)来源于肉桂,3个峰(5、6、13号峰)来源于甘草,0个峰来源于芒硝;1个峰(2号峰,儿茶素)为大黄和肉桂所共有,1个峰(8号峰,肉桂酸)为大黄、肉桂所共有;建立的特征图谱能反应来源于处方中除矿物药芒硝外的所有药味成分。

[0122] 此外,由图10~图13可以看出,供试品色谱在与对照品色谱相应保留时间处有相同的色谱峰,阴性无干扰,综上所述,说明该方法专属性良好。

[0123] 5.2整体性考察

[0124] 精密吸取桃核承气汤冻干粉制剂(批号:S9)供试品溶液1μl,注入超高压液相色谱仪,按确定的色谱条件(2.1节)测定,保持同一梯度,在梯度终点的流动相比比例下延长洗脱

一倍时间,分析特征图谱,未见滞后峰的出现,表明本发明方法整体性良好。

[0125] 5.3精密度考察

[0126] 取桃核承气汤冻干粉制剂(批号:S9)供试品溶液,按确定的色谱条件(2.1节)重复进样6次,进样体积1 μ l,以表儿茶素没食子酸酯峰为参照峰,计算各共有特征峰的相对保留时间及相对峰面积,并计算RSD值,同时采用中药色谱特征图谱相似度(2012年版)评价软件计算各个特征图谱的相似度,结果各共有特征峰相对保留时间的RSD为0.04%~0.39%,相对峰面积的RSD为0.12%~1.36%,相似度均为1.000,表明仪器精密度良好,实验结果见表8~表10。

[0127] 表8桃核承气汤特征图谱精密度考察结果表(相对保留时间)

峰数	1	2	3	4	5	6	RSD/%
1	0.164	0.163	0.163	0.163	0.162	0.163	0.39
2	0.535	0.535	0.535	0.534	0.534	0.535	0.10
3	0.617	0.617	0.618	0.617	0.616	0.617	0.10
4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
5	1.120	1.121	1.121	1.121	1.121	1.121	0.04
6	1.211	1.212	1.213	1.213	1.212	1.212	0.06
7	1.308	1.309	1.310	1.310	1.308	1.308	0.08
8	1.470	1.471	1.472	1.472	1.470	1.470	0.10
9	1.716	1.717	1.720	1.720	1.717	1.715	0.12
10	1.730	1.732	1.735	1.735	1.730	1.730	0.14
11	1.752	1.754	1.756	1.757	1.752	1.752	0.13
12	2.000	2.000	2.002	2.003	1.997	1.997	0.12
13	2.078	2.079	2.083	2.085	2.078	2.078	0.15
14	2.117	2.117	2.121	2.123	2.116	2.115	0.15
15	2.146	2.147	2.151	2.152	2.145	2.145	0.14

[0129] 表9桃核承气汤特征图谱精密度考察结果表(相对峰面积)

	峰数	1	2	3	4	5	6	RSD/%
[0130]	1	7.053	7.048	7.043	7.036	7.033	7.054	0.12
	2	3.099	3.117	3.114	3.107	3.107	3.098	0.25
	3	0.642	0.645	0.643	0.642	0.644	0.643	0.18
	4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
	5	0.558	0.561	0.561	0.562	0.559	0.560	0.26
	6	0.370	0.372	0.372	0.373	0.372	0.372	0.26
	7	0.978	0.978	0.991	0.992	0.965	0.959	1.36
	8	1.132	1.131	1.132	1.130	1.134	1.136	0.19
	9	0.329	0.330	0.331	0.331	0.328	0.329	0.37
	10	0.510	0.511	0.515	0.516	0.513	0.514	0.45
	11	0.202	0.203	0.206	0.207	0.202	0.203	1.05
[0131]	12	1.005	1.000	1.005	1.005	1.000	1.002	0.25
	13	1.110	1.111	1.110	1.110	1.111	1.114	0.14
	14	0.121	0.120	0.121	0.121	0.119	0.120	0.68
	15	0.188	0.187	0.187	0.187	0.188	0.188	0.29

[0132] 表10桃核承气汤特征图谱精密度试验相似度分析结果

	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
[0133] 相似度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

[0134] 5.4稳定性考察

[0135] 取桃核承气汤冻干粉制剂(批号:S9)供试品溶液,按确定的色谱条件(2.1节)分别在0、3、6、9、12、15、18、21、24小时进样,进样体积1μl,以表儿茶素没食子酸酯峰为参照峰,计算各共有特征峰的相对保留时间及相对峰面积,并计算RSD值,同时采用中药色谱特征图谱相似度(2012年版)评价软件计算各个特征图谱的相似度,结果各共有特征峰相对保留时间的RSD为0.05%~0.43%,相对峰面积的RSD为0.80%~2.96%,相似度均为1.000,表明供试品溶液在24小时内稳定性良好,实验结果见表11~表13。

[0136] 表11桃核承气汤特征图谱稳定性考察结果表(相对保留时间)

	峰数	0h	3h	6h	9h	12h	15h	18h	21h	24h	RSD/%
[0137]	1	7.035	0.163	0.162	0.163	0.163	0.163	0.164	0.164	0.164	0.43
	2	0.535	0.535	0.534	0.535	0.535	0.534	0.535	0.536	0.536	0.13
	3	0.617	0.618	0.616	0.616	0.615	0.615	0.615	0.616	0.616	0.16
	4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
	5	1.120	1.121	1.121	1.120	1.120	1.120	1.120	1.119	1.120	0.05
	6	1.211	1.213	1.212	1.211	1.211	1.210	1.211	1.210	1.210	0.08
	7	1.308	1.310	1.308	1.307	1.306	1.305	1.306	1.306	1.306	0.12
	8	1.470	1.472	1.470	1.468	1.466	1.465	1.466	1.466	1.467	0.16
	9	1.716	1.720	1.717	1.712	1.707	1.706	1.708	1.707	1.709	0.30
	10	1.730	1.735	1.730	1.726	1.722	1.721	1.722	1.722	1.724	0.28
	11	1.752	1.756	1.752	1.748	1.744	1.743	1.744	1.744	1.746	0.26
	12	2.000	2.002	1.997	1.993	1.988	1.987	1.988	1.988	1.990	0.29
	13	2.078	2.083	2.078	2.072	2.065	2.066	2.067	2.067	2.069	0.31
[0138]	14	2.117	2.121	2.116	2.111	2.104	2.104	2.105	2.106	2.108	0.30
	15	2.146	2.151	2.145	2.140	2.133	2.133	2.134	2.135	2.136	0.31
[0139]	表12桃核承气汤特征图谱稳定性考察结果表(相对峰面积)										
	峰数	0h	3h	6h	9h	12h	15h	18h	21h	24h	RSD/%
[0140]	1	7.053	7.043	7.033	6.815	6.723	6.727	6.717	6.725	6.719	2.28
	2	3.099	3.114	3.107	2.994	3.009	3.013	3.007	3.007	3.004	1.67
	3	0.642	0.643	0.644	0.619	0.624	0.622	0.620	0.622	0.620	1.75
	4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
	5	0.558	0.561	0.559	0.540	0.545	0.542	0.541	0.540	0.541	1.66
	6	0.370	0.372	0.372	0.359	0.3599	0.359	0.360	0.358	0.359	1.69
	7	0.978	0.991	0.965	0.904	0.923	0.931	0.937	0.935	0.934	2.96
	8	1.132	1.132	1.134	1.101	1.128	1.125	1.118	1.122	1.119	0.91
	9	0.329	0.331	0.328	0.319	0.327	0.325	0.324	0.324	0.325	1.07
	10	0.510	0.515	0.513	0.498	0.520	0.510	0.511	0.510	0.511	1.14
	11	0.202	0.206	0.202	0.196	0.203	0.199	0.198	0.198	0.197	1.65
	12	1.005	1.005	1.000	0.966	0.966	0.974	0.974	0.979	0.976	1.63
	13	1.110	1.110	1.111	1.078	1.091	1.087	1.083	1.083	1.084	1.23
	14	0.121	0.121	0.119	0.116	0.118	0.118	0.118	0.118	0.118	1.34
	15	0.188	0.187	0.188	0.183	0.186	0.186	0.186	0.186	0.186	0.80

[0141] 表13桃核承气汤特征图谱稳定性试验相似度分析结果

	0h	3h	6h	9h	12h	15h	18h	21h	24h
[0142]	相似度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

[0143] 5.5重复性考察

[0144] 取同一批桃核承气汤冻干粉制剂(批号:S9)约0.25g,精密称定,平行6份,按确定的方法制备供试品溶液(2.3节),按确定的色谱条件(2.1节),分别进样1 μ l。以表儿茶素没食子酸酯峰为参照峰,计算各共有特征峰的相对保留时间及相对峰面积,并计算RSD值,同时采用中药色谱特征图谱相似度(2012年版)评价软件计算各个特征图谱的相似度,结果各共有特征峰相对保留时间的RSD为0.00%~0.34%,相对峰面积的RSD为1.06%~3.95%,相似度均为1.000,表明该方法重复性良好。实验结果见表14~表16。

[0145] 表14桃核承气汤特征图谱重复性考察结果表(相对保留时间)

	峰数	1	2	3	4	5	6	RSD/%
[0146]	1	0.164	0.163	0.163	0.163	0.164	0.164	0.34
	2	0.535	0.535	0.534	0.536	0.535	0.535	0.12
	3	0.617	0.615	0.615	0.616	0.616	0.616	0.12
	4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
	5	1.120	1.120	1.120	1.120	1.120	1.120	0.00
	6	1.211	1.210	1.211	1.211	1.211	1.211	0.03
	7	1.308	1.305	1.306	1.307	1.307	1.306	0.08
	8	1.470	1.465	1.467	1.468	1.468	1.467	0.11
	9	1.716	1.707	1.707	1.710	1.710	1.709	0.19
	10	1.730	1.722	1.722	1.724	1.725	1.724	0.17
	11	1.752	1.744	1.744	1.746	1.747	1.746	0.17
	12	2.000	1.988	1.988	1.990	1.991	1.990	0.22
	13	2.078	2.066	2.066	2.068	2.070	2.069	0.22
	14	2.117	2.105	2.105	2.107	2.108	2.108	0.21
	15	2.146	2.134	2.133	2.136	2.137	2.137	0.22

[0147] 表15桃核承气汤特征图谱重复性考察结果表(相对峰面积)

峰数	1	2	3	4	5	6	RSD/%
1	7.053	6.861	6.723	6.562	6.742	6.590	2.69
2	3.099	3.033	3.021	2.976	2.996	2.986	1.49
3	0.642	0.625	0.625	0.611	0.624	0.610	1.88
4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
5	0.558	0.545	0.548	0.535	0.544	0.535	1.59
[0148] 6	0.370	0.362	0.362	0.354	0.362	0.356	1.56
7	0.978	0.894	0.880	0.908	0.919	0.949	3.95
8	1.132	1.120	1.139	1.112	1.141	1.105	1.32
9	0.329	0.325	0.329	0.321	0.326	0.321	1.11
10	0.510	0.510	0.524	0.508	0.514	0.506	1.26
11	0.202	0.200	0.204	0.197	0.199	0.196	1.51
12	1.005	0.977	0.978	0.962	0.962	0.970	1.64
13	1.110	1.093	1.096	1.070	1.084	1.071	1.42
[0149] 14	0.121	0.115	0.116	0.120	0.115	0.117	2.20
15	0.188	0.184	0.189	0.185	0.187	0.185	1.06

[0150] 表16桃核承气汤特征图谱重复性试验相似度分析结果

	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
[0151] 相似度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

[0152] 6不同批次样品的测定及共有峰的确定

[0153] 取20批次桃核承气汤对应实物,按确定的供试品溶液制备方法(2.3节),制得供试品溶液,再按确定的色谱条件(2.1节),分别进样1 μ l,测定。以表儿茶素没食子酸酯峰为参照峰,计算各共有特征峰的相对保留时间及相对峰面积,并计算RSD值,同时采用中药色谱特征图谱相似度(2012年版)评价软件计算各个特征图谱的相似度。结果见表17~表19,色谱图见图14。

[0154] 结果表明共有特征峰相对保留时间的RSD为0.00%~0.19%,因各批次样品共有特征峰对应成分含量存在一定的差异,各共有特征峰相对峰面积的RSD为0.00%~51.70%,偏差较大,20批次核承气汤制剂均特征图谱相似度范围为0.937~0.998,均大于0.9。对20批桃核承气汤制剂特征图谱进行分析,可确定15个共有特征峰。

[0155] 表17 20批次桃核承气汤冻干粉制剂特征图谱相似度表

	序号	批次	特征图谱相似度
[0156]	S1	THCQT190901	0.994
	S2	THCQT190902	0.992
	S3	THCQT190903	0.996
	S4	THCQT190904	0.993
	S5	THCQT190805	0.991
	S6	THCQT190806	0.995
	S7	THCQT190907	0.988
	S8	THCQT190808	0.986
	S9	THCQT190809	0.985
	S10	THCQT190810	0.997
	S11	THCQT190811	0.998
	S12	THCQT190812	0.996
	S13	THCQT190913	0.976
	S14	THCQT190814	0.995
	S15	THCQT190815	0.996
[0157]	S16	THCQT190916	0.968
	S17	THCQT190917	0.968
	S18	THCQT190918	0.940
	S19	THCQT190919	0.937
	S20	THCQT190920	0.983

[0158] 表18 20批桃核承气汤冻干粉制剂特征图谱相对保留时间结果

[0159]

序号	制剂	峰数														
		峰 1	峰 2	峰 3	峰 4	峰 5	峰 6	峰 7	峰 8	峰 9	峰 10	峰 11	峰 12	峰 13	峰 14	峰 15
1	190901	0.162	0.533	0.623	1.000	1.129	1.258	1.324	1.485	1.739	1.754	1.776	2.025	2.106	2.146	2.176
2	190902	0.162	0.533	0.623	1.000	1.128	1.221	1.324	1.485	1.739	1.754	1.776	2.025	2.107	2.146	2.177
3	190903	0.162	0.533	0.623	1.000	1.128	1.221	1.324	1.485	1.739	1.754	1.775	2.024	2.107	2.146	2.176
4	190904	0.161	0.532	0.623	1.000	1.129	1.221	1.324	1.485	1.739	1.755	1.776	2.025	2.107	2.146	2.177
5	190805	0.162	0.533	0.623	1.000	1.129	1.221	1.324	1.485	1.739	1.755	1.776	2.025	2.107	2.146	2.177
6	190806	0.161	0.532	0.622	1.000	1.128	1.221	1.324	1.485	1.738	1.754	1.775	2.024	2.106	2.145	2.176
7	190907	0.162	0.533	0.622	1.000	1.128	1.220	1.323	1.483	1.736	1.751	1.772	2.021	2.102	2.142	2.172
8	190808	0.162	0.533	0.622	1.000	1.128	1.220	1.322	1.483	1.735	1.750	1.772	2.020	2.102	2.141	2.172
9	190809	0.162	0.533	0.622	1.000	1.128	1.220	1.323	1.483	1.735	1.750	1.772	2.021	2.102	2.142	2.172
10	190810	0.162	0.534	0.623	1.000	1.128	1.220	1.322	1.483	1.735	1.750	1.772	2.020	2.102	2.141	2.172
11	190811	0.162	0.534	0.623	1.000	1.128	1.220	1.322	1.483	1.736	1.751	1.772	2.021	2.102	2.142	2.172
12	190812	0.162	0.534	0.622	1.000	1.128	1.220	1.322	1.483	1.735	1.750	1.772	2.020	2.102	2.141	2.172
13	190913	0.162	0.534	0.622	1.000	1.128	1.220	1.322	1.482	1.735	1.750	1.771	2.020	2.101	2.141	2.171
14	190814	0.162	0.534	0.622	1.000	1.128	1.219	1.322	1.482	1.734	1.750	1.771	2.020	2.101	2.141	2.171
15	190815	0.162	0.534	0.623	1.000	1.128	1.220	1.323	1.484	1.737	1.752	1.774	2.022	2.104	2.143	2.174
16	190916	0.162	0.533	0.623	1.000	1.128	1.221	1.323	1.484	1.738	1.753	1.774	2.023	2.105	2.144	2.175
17	190917	0.162	0.533	0.623	1.000	1.128	1.220	1.323	1.484	1.738	1.753	1.774	2.024	2.106	2.145	2.176
18	190918	0.162	0.532	0.623	1.000	1.128	1.221	1.324	1.485	1.739	1.755	1.776	2.025	2.107	2.146	2.177
19	190919	0.162	0.533	0.623	1.000	1.129	1.221	1.324	1.485	1.740	1.756	1.777	2.027	2.109	2.148	2.179
20	190920	0.162	0.532	0.623	1.000	1.129	1.221	1.324	1.485	1.740	1.756	1.777	2.027	2.110	2.149	2.180
	RSD/%	0.19	0.13	0.08	0.00	0.04	0.69	0.07	0.07	0.11	0.13	0.12	0.12	0.13	0.12	0.13

[0160] 表19 20批桃核承气汤冻干粉制剂特征图谱相对峰面积结果

[0161]

序号	制剂	峰数														
		峰 1	峰 2	峰 3	峰 4	峰 5	峰 6	峰 7	峰 8	峰 9	峰 10	峰 11	峰 12	峰 13	峰 14	峰 15
1	190901	5.451	3.032	0.375	1.000	0.214	0.195	1.067	0.774	0.403	0.649	0.311	0.920	0.402	0.143	0.174
2	190902	9.266	4.875	0.587	1.000	0.712	0.428	1.195	1.797	0.602	0.763	0.314	1.637	1.090	0.143	0.209
3	190903	5.798	3.200	0.526	1.000	0.558	0.380	0.917	1.172	0.536	0.685	0.296	1.049	1.191	0.136	0.218
4	190904	7.139	3.521	0.552	1.000	0.635	0.393	1.099	1.122	0.456	0.805	0.351	1.055	1.046	0.206	0.235
5	190805	6.533	3.326	0.556	1.000	0.472	0.321	0.618	1.297	0.461	0.591	0.327	1.353	0.825	0.160	0.183
6	190806	6.409	3.511	0.602	1.000	0.684	0.323	0.502	1.077	0.427	0.690	0.284	0.986	0.892	0.138	0.197
7	190907	7.737	3.626	0.515	1.000	0.926	0.594	0.816	1.461	0.328	0.678	0.278	1.198	1.262	0.192	0.215
8	190808	6.797	3.100	0.559	1.000	0.671	0.403	1.612	1.264	0.439	0.723	0.301	1.358	1.059	0.159	0.207
9	190809	7.250	3.147	0.509	1.000	0.567	0.384	0.954	1.425	0.460	0.671	0.241	1.248	1.252	0.137	0.208
10	190810	5.280	3.187	0.392	1.000	0.650	0.311	0.513	0.694	0.322	0.590	0.234	0.924	0.821	0.131	0.170
11	190811	5.630	3.726	0.396	1.000	0.522	0.347	0.987	1.002	0.295	0.511	0.250	1.010	0.794	0.142	0.154
12	190812	6.109	3.388	0.432	1.000	0.610	0.298	0.656	1.081	0.411	0.669	0.349	0.992	0.822	0.146	0.191
13	190913	6.400	3.511	0.490	1.000	0.502	0.342	2.668	0.953	0.580	0.815	0.324	0.966	0.903	0.130	0.195
14	190814	5.292	2.962	0.422	1.000	0.459	0.284	0.536	0.798	0.486	0.786	0.400	1.167	0.735	0.196	0.196
15	190815	6.428	3.492	0.435	1.000	0.528	0.374	0.770	0.807	0.503	0.643	0.358	0.962	1.048	0.142	0.172
16	190916	4.110	4.354	0.422	1.000	0.401	0.313	0.787	0.494	0.873	1.051	0.611	0.555	0.902	0.080	0.152
17	190917	4.259	4.567	0.331	1.000	0.838	0.472	0.841	0.641	0.770	0.591	0.625	0.618	1.151	0.074	0.096
18	190918	4.163	5.430	0.395	1.000	0.442	0.275	0.663	0.704	0.720	1.562	0.487	0.462	0.720	0.059	0.156
19	190919	3.170	4.289	0.448	1.000	0.401	0.257	0.789	0.592	0.663	1.223	0.421	0.492	0.703	0.048	0.115
20	190920	5.990	5.456	0.614	1.000	0.648	0.412	1.630	1.105	1.096	1.324	0.855	0.802	1.125	0.097	0.132
	RSD/%	23.55	20.46	17.51	0.00	28.11	24.24	51.70	32.93	36.94	34.38	40.86	30.60	23.30	32.30	20.18

[0162]

[0163] 7特征图谱的化学成分试验研究

[0164] 根据桃核承气汤方中各药味所含化学成分,采用高分辨质谱,对桃核承气汤所含

化学成分进行指认。

[0165] 7.1高分辨质谱指认

[0166] 质谱条件:Waters ACQUITY UPLCTM I-Class型超高效液相色谱仪;沃特世超高效液相飞行时间高分辨质谱联用系统(Xevo G2-XS QTOF MS),数据处理系统为UNIFI 1.8工作站(Waters,Manchester,U.K.);Waters Xselected HSS T3(柱长150mm,内径2.1mm,粒径2.5 μ m)色谱柱。氮气作为质谱离子源的雾化、锥孔气;电喷雾电离正离子模式;毛细管电压:2.0KV;锥孔电压:40V;离子源温度:120℃;脱溶剂气温度:450℃;脱溶剂气流速:800L/h;扫描时间:0.5s;扫描时间间隔:0.02s;质荷比范围:50~1200;数据采集模式:ESI(+)下采集MSE;以甲酸钠溶液校正质量轴,以亮氨酸脑啡肽(Leucine-enkephalin)为内标校正质量精度,锥孔气体流量:50L/h。

[0167] 色谱条件:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Waters Xselected HSS T3柱,柱长150mm,内径为2.1mm,粒径为2.5 μ m);以甲醇为流动相A,以水溶液水(含2mmol/L乙酸铵和0.05%甲酸)为流动相B,按表20中的规定进行梯度洗脱;柱温为40℃;流速为每分钟0.35ml;进样量1 μ l,波长260nm。

[0168] 对照品溶液的制备:同2.2项;

[0169] 供试品溶液的制备:同2.3项。

[0170] 表20色谱指认研究梯度洗脱程序表

	时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0~5	15	85
	5~14	15→30	85→70
	14~23	30→35	70→65
	23~28	35→42	65→58
[0171]	28~42	42→50	58→50
	42~56	50→66	50→34
	56~72	66→88	34→12
	72~76	88→100	12→0
	76~81	100→5	0→95

[0172] 鉴定结果详见表21,色谱图见图15、图16。

[0173] 表21桃核承气汤特征图谱成分指认结果

	序号	名称	化学式	加合物/电荷	保留时间/min	质量	误差/ppm	MS/MS	来源
	1	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	2.96	169.0144	1.0	125.02, 97.12, 81.03	肉桂
	2	儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M+H] ⁺	12.42	291.0861	-0.8	139.04, 123.06	大黄
	3	苦杏仁苷	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	[M-H] ⁻	10.53	456.1515	0.8	323.09, 263.04, 221.12, 179.13, 161.08, 119.17	桃仁
	4	表儿茶素没食子酸酯	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	[M+H] ⁺	15.65	443.0969	-0.8	123.03, 139.01	大黄
	5	甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M+H] ⁺	17.80	419.1339	0.6	257.07, 137.01, 91.05	甘草
[0174]	6	芹糖甘草苷	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	[M+H] ⁺	31.21	551.1587	0.5	419.13, 257.07	甘草
	7	桂皮醛	C ₉ H ₈ O	[M-H] ⁻	34.40	131.1520	0.3	103.06, 101.04, 77.04	肉桂
	8	肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₂	[M+H] ⁺	14.72	149.0596	-0.5	121.13, 105.04	大黄, 肉桂
	9	大黄酚-1-O-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	37.32	415.1036	0.3	397.13, 383.11, 355.12, 327.12, 255.06, 117.05, 103.04	大黄
	10	大黄酚-8-O-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	38.67	415.1037	0.6	397.13, 387.14, 385.13, 355.12, 325.11, 255.07, 107.05	大黄
	11	大黄素-8-O-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M+H] ⁺	47.35	433.3886	0.0	415.09, 401.12, 383.11, 359.11, 241.05, 161.08	大黄
	序号	名称	化学式	加合物/电荷	保留时间/min	质量	误差/ppm	MS/MS	来源
	12	大黄酸	C ₁₅ H ₈ O ₆	[M+H] ⁺	54.08	285.0395	0.4	257.21, 245.13, 241.12, 229.09, 217.08, 189.12, 185.08	大黄
[0175]	13	甘草酸铵	C ₄₂ H ₆₅ NO ₁₆	[M+H] ⁺	59.33	830.3902	-1.0	823.41, 805.12, 699.12, 647.43, 599.42, 471.41, 453.11, 435.28, 407.13	甘草
	14	大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	63.12	269.0457	0.7	241.12 225.04, 213.17, 197.03, 185.08, 171.09, 153.01	大黄
	15	大黄酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	65.63	253.0508	0.6	225.05, 197.06, 181.18	大黄

[0176] 综上,本发明建立了桃核承气汤的特征图谱,该特征图谱可充分展示桃核承气汤的化学成分特征,特征峰信息量丰富,可全面地反映桃核承气汤的质量信息,从而能够达到全面、有效地控制桃核承气汤产品质量的目的。同时,本发明中的特征图谱构建方法重现性良好,准确可靠,稳定性好。

[0177] 以上所述是发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也视为本发明的保护范围。

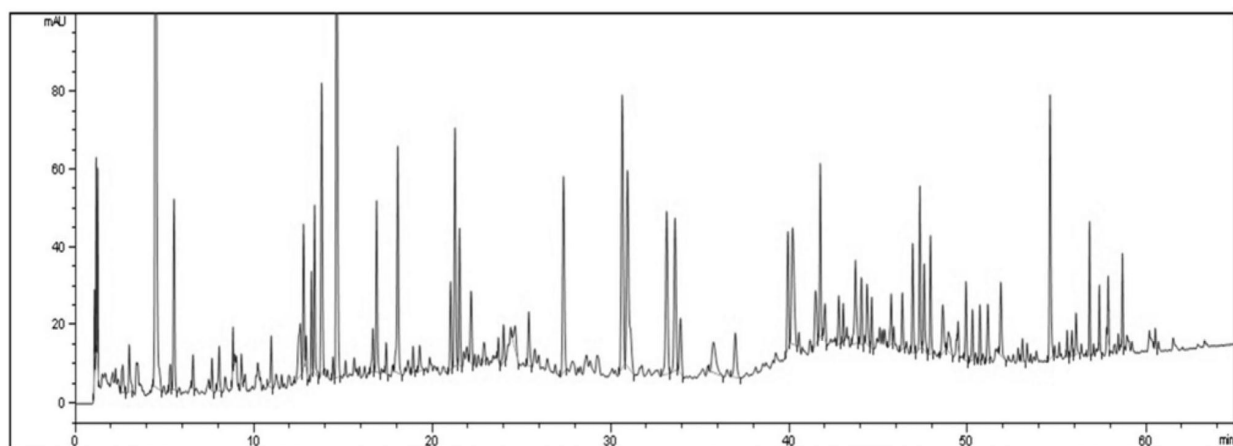


图1

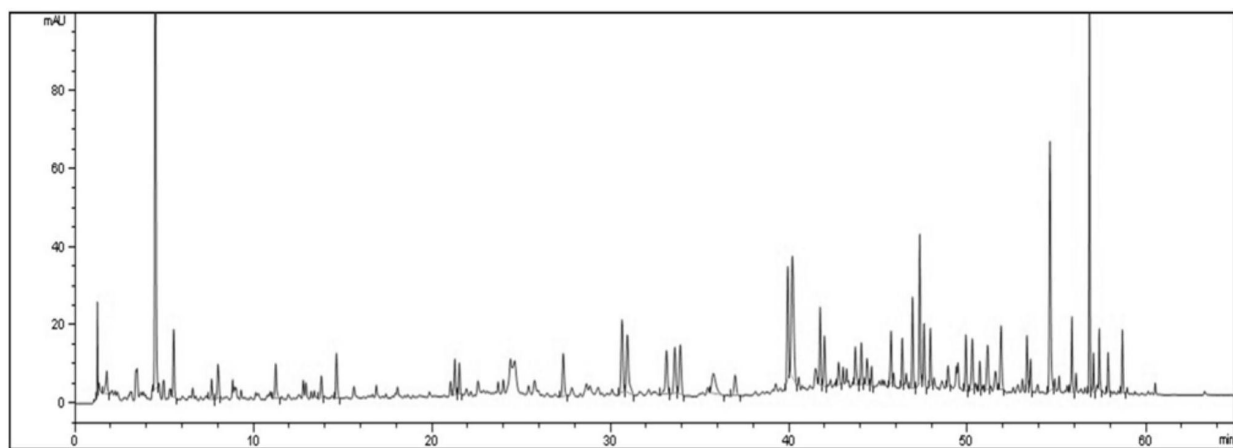


图2

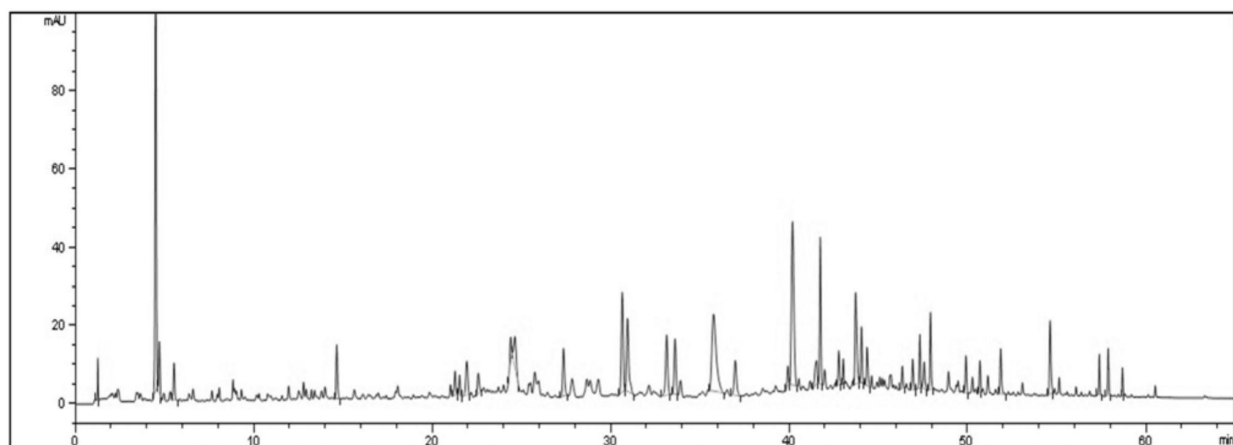


图3

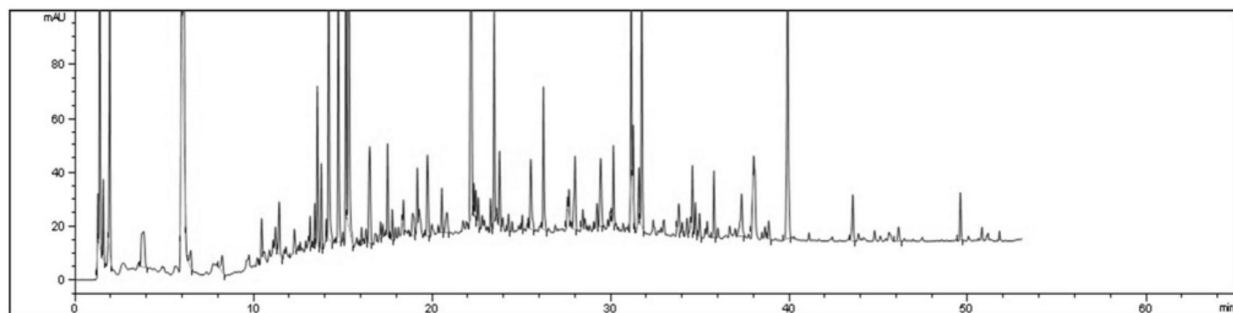


图4

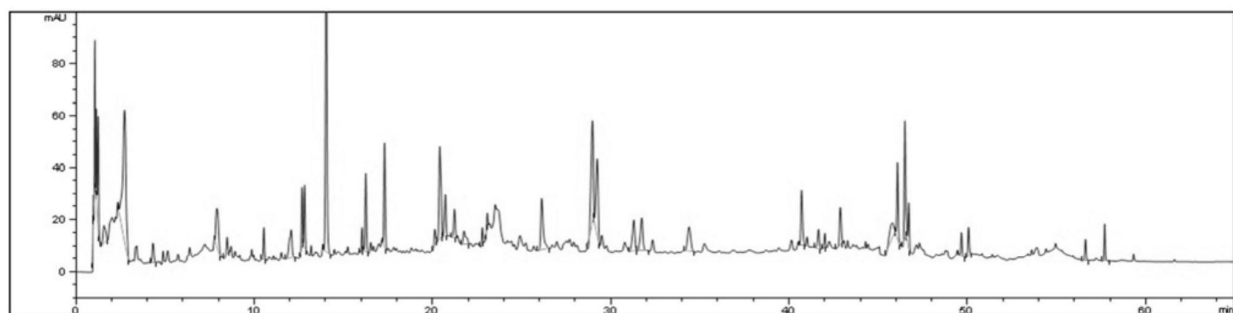


图5

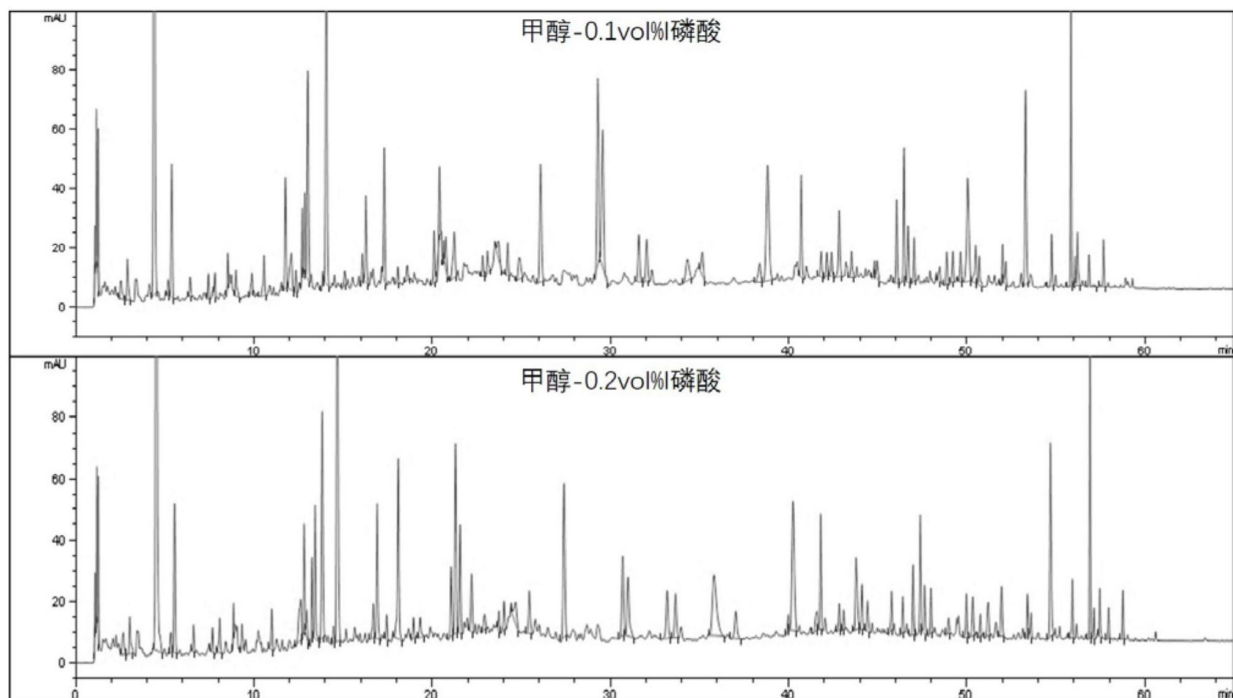


图6

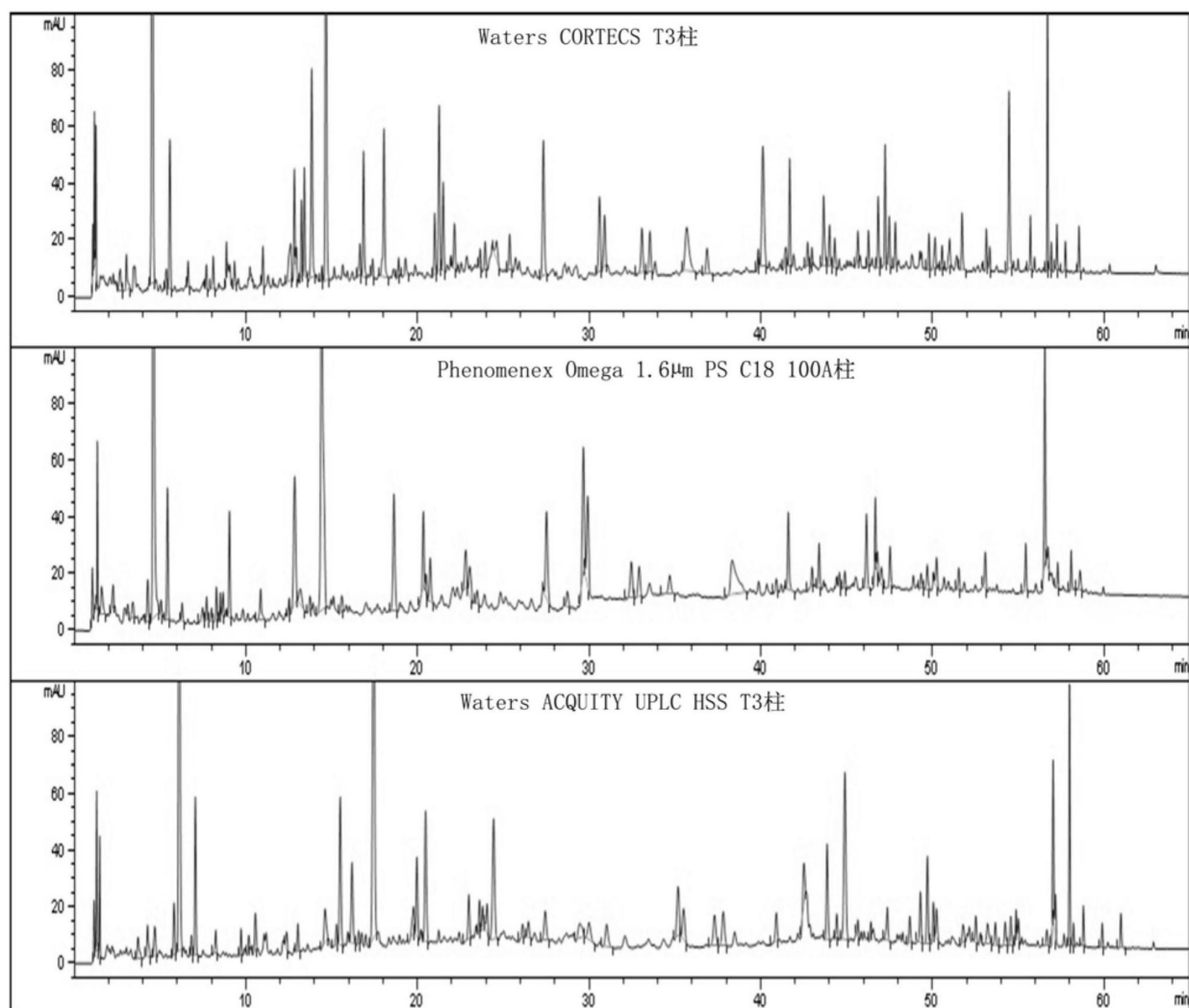


图7

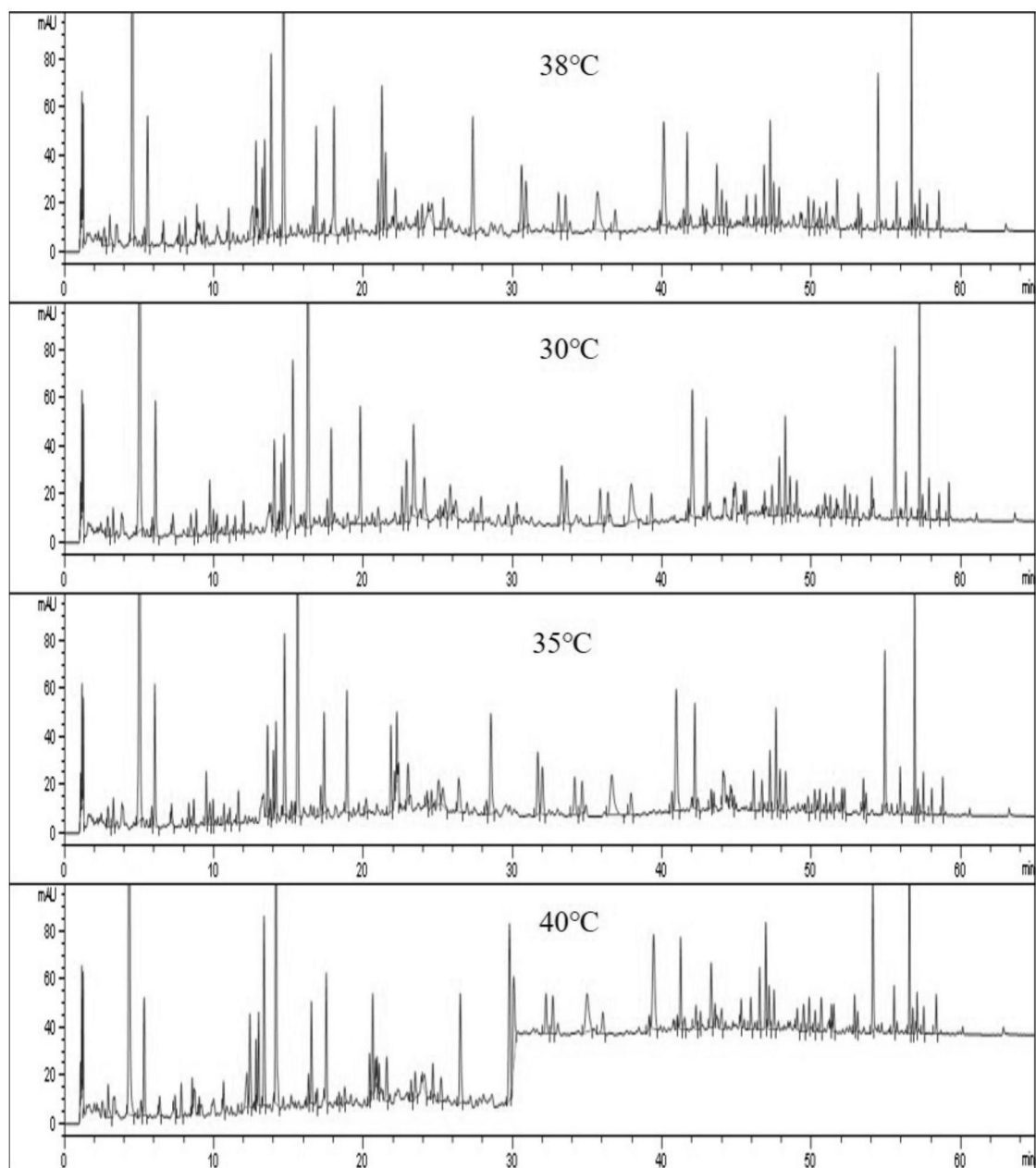


图8

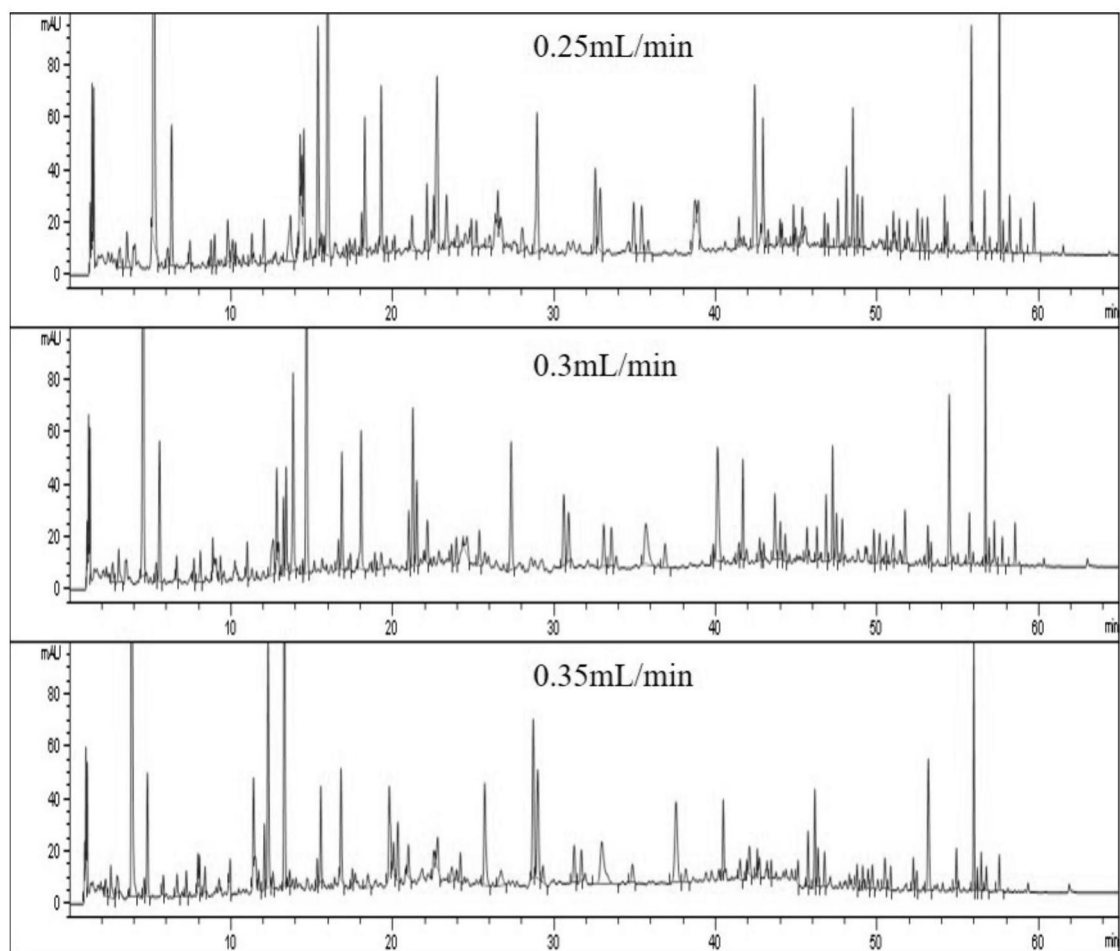


图9

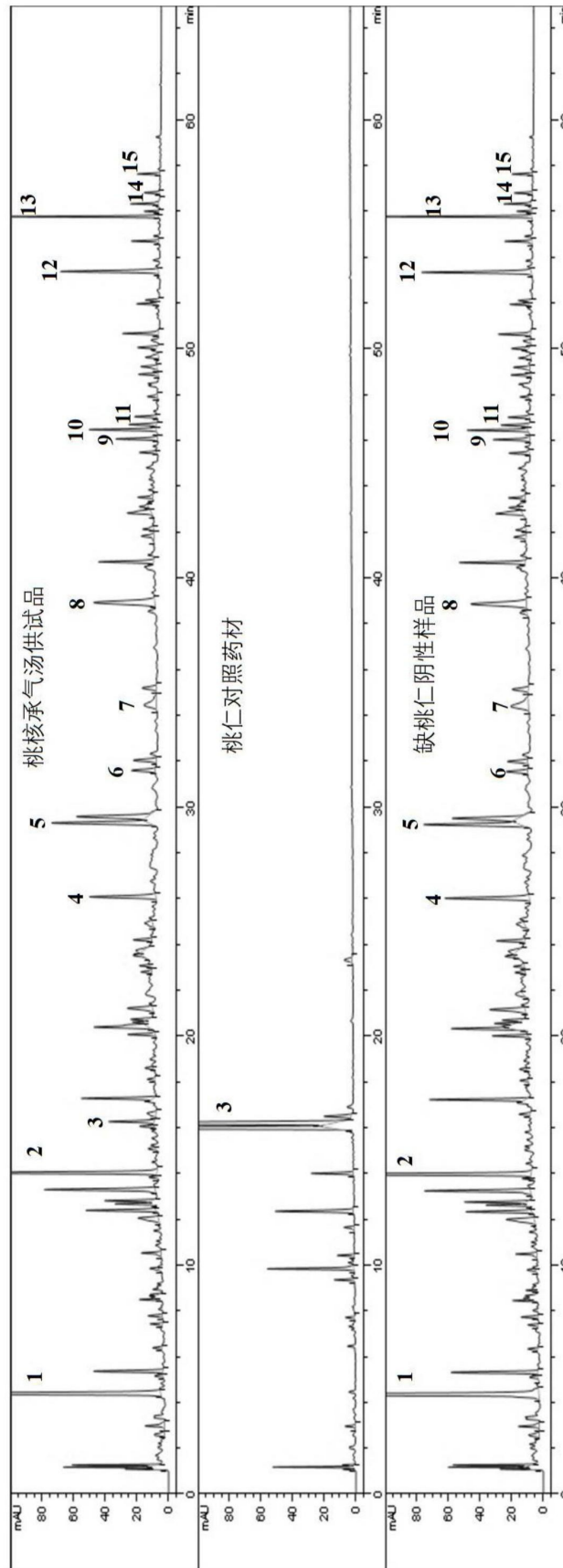


图10

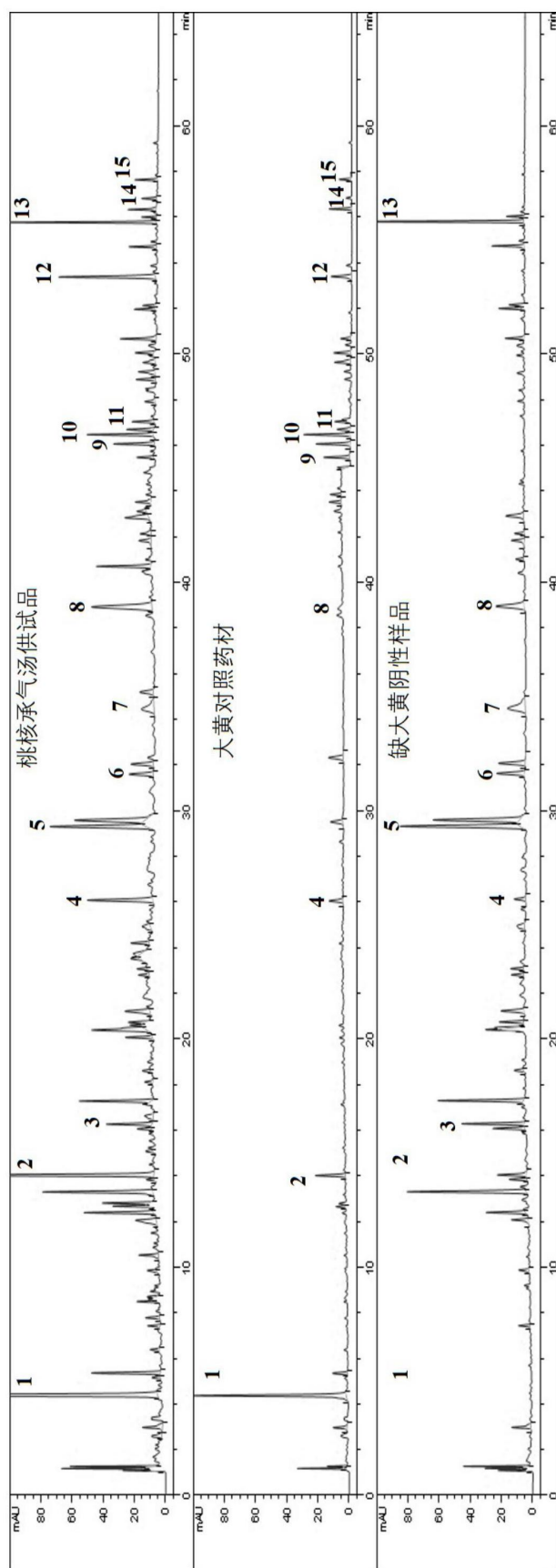


图11

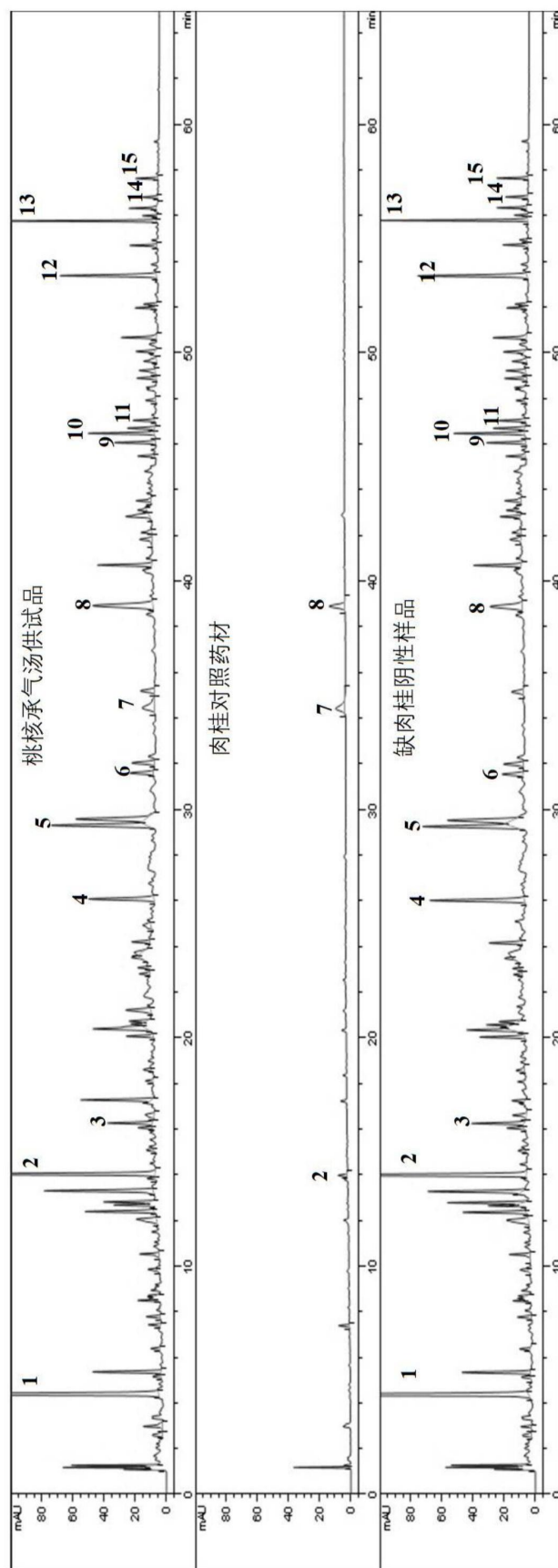


图12

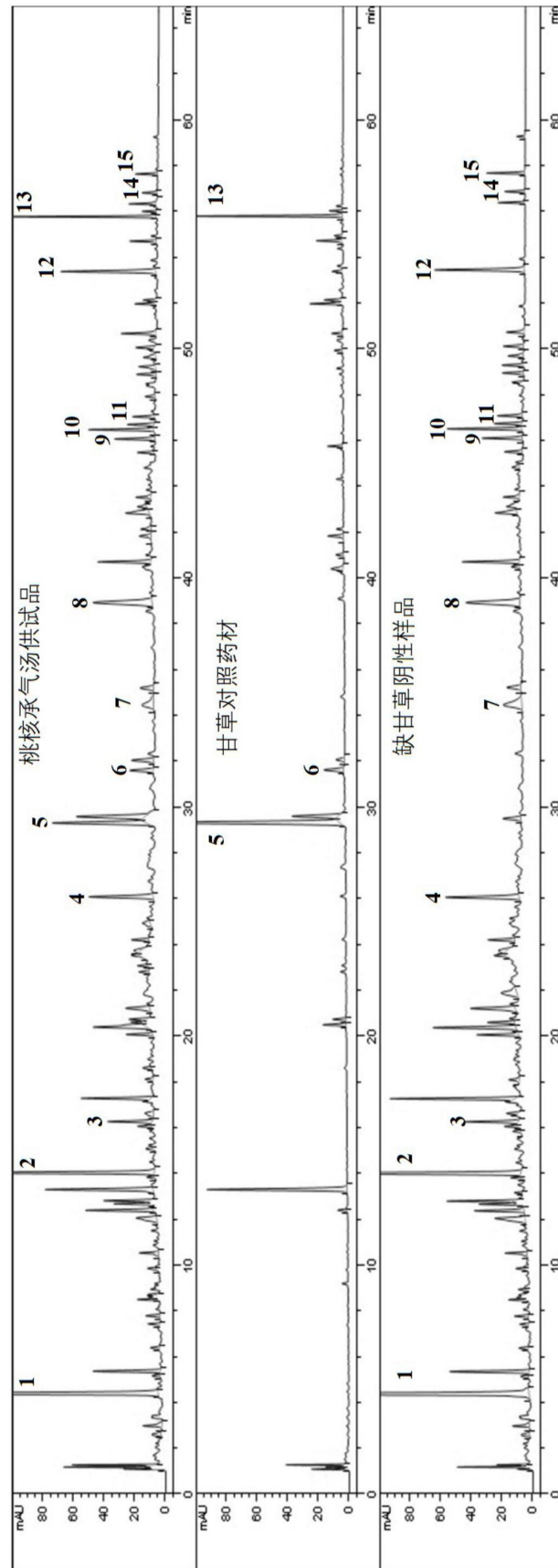


图13

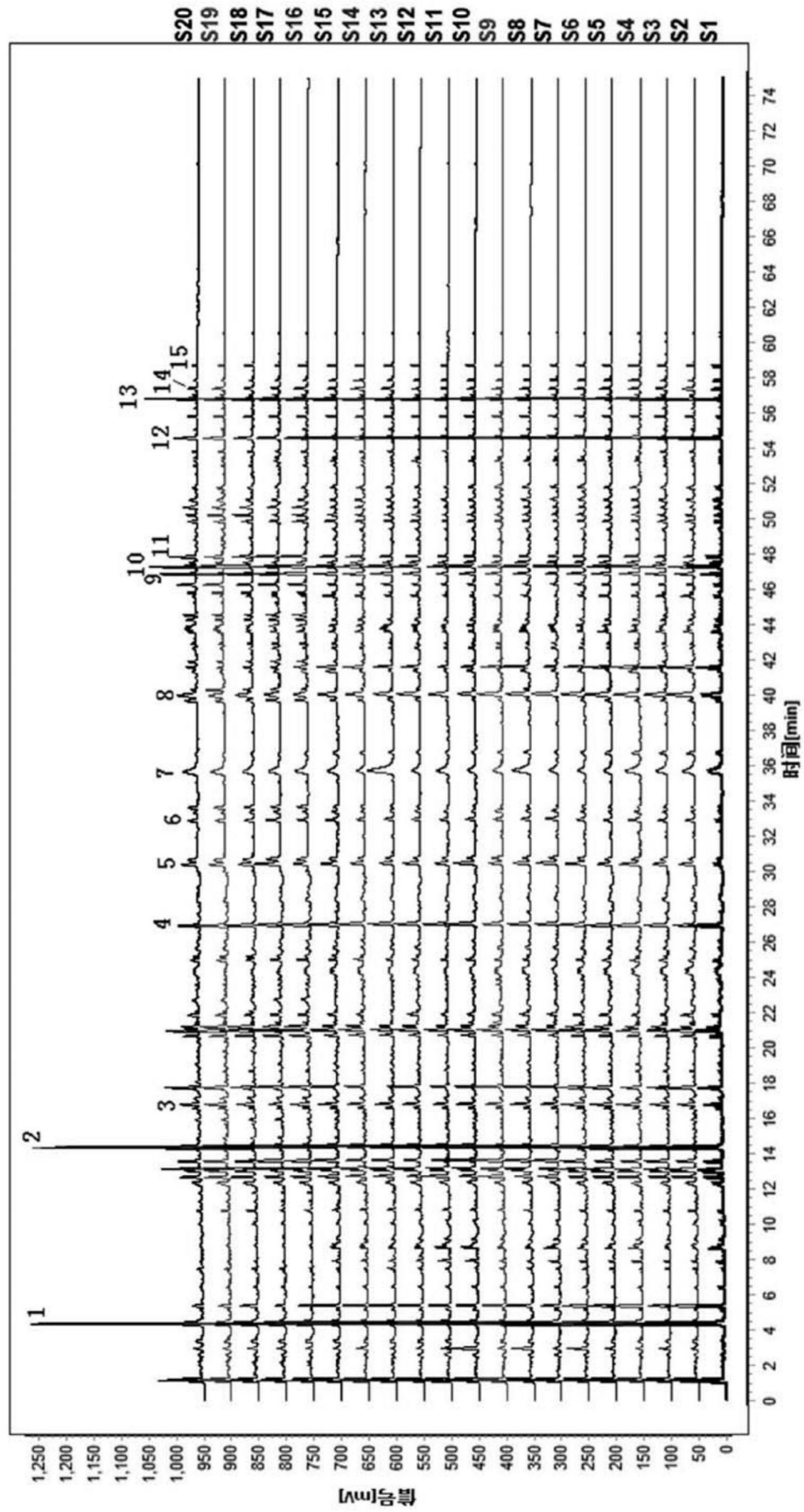


图14

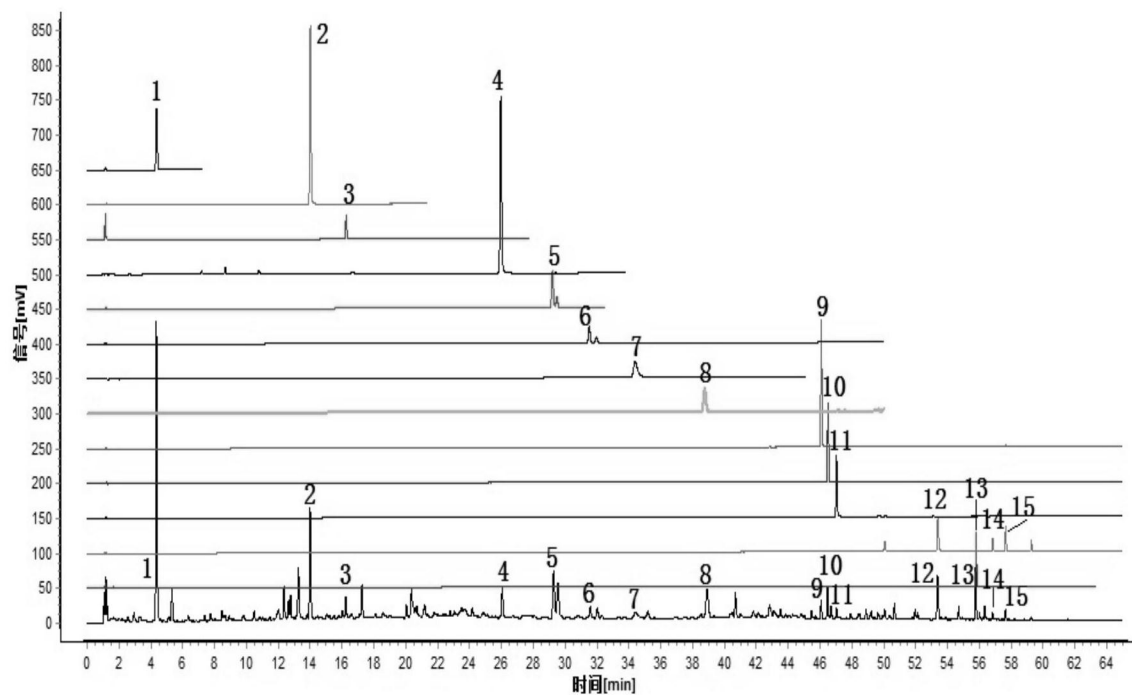


图15

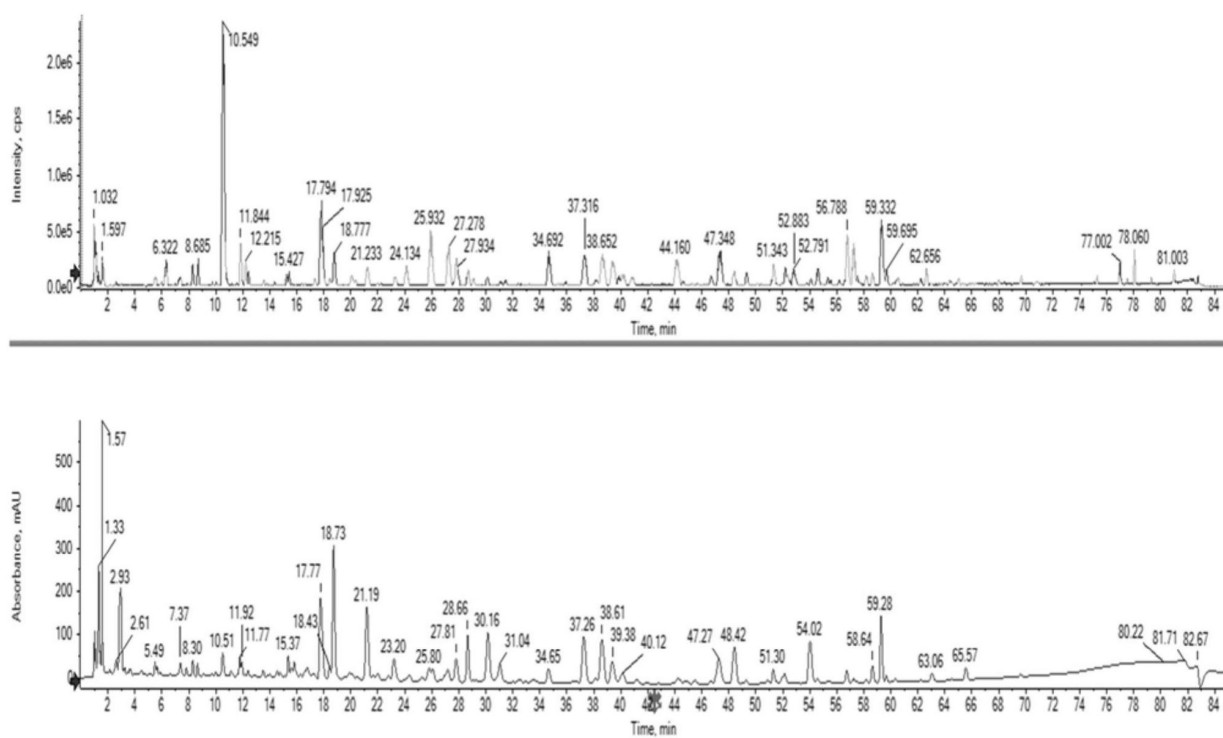


图16