

双丹口服液中丹酚酸 B 和丹参素的稳定性研究

刘德茂¹, 史德胜²

(1. 大连公安医院 药剂科, 辽宁 大连 116011; 2. 天津丹溪国药研究所 中药室, 天津 300061)

摘要:目的 测定双丹口服液中丹酚酸 B 和丹参素, 并考察常温放置 3 个月后这 2 个成分量的变化。方法 采用 HPLC 法; 色谱柱 Diamonsil C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-乙腈-甲酸-水溶液 (27 : 10 : 1 : 62); 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长为 286 nm; 柱温 35 °C。结果 双丹口服液中丹酚酸 B 的量逐月下降, 而丹参素的量相对稳定。结论 用丹酚酸 B 替代丹参素进行测定是不可行的。

关键词: 双丹口服液; 丹酚酸 B; 丹参素; 高效液相色谱

中图分类号: R917 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2009)02-0102-03

双丹口服液由丹参、牡丹皮两味中药组成, 为《中国药典》2005 年版新增品种, 具有活血化瘀、通脉止痛的功效, 用于瘀血痹阻所致的胸痹。丹参是活血化瘀的首选之品, 其主要有效成分为丹酚酸 B。丹酚酸 B 能扩张冠状动脉、改善心肌缺血、改善微循环、抗凝、抗血小板凝集、降血脂、降血压、减慢心率、增强心肌收缩力等, 对中枢神经系统亦有抑制作用。笔者试图以对丹酚酸 B 的测定取代对丹参素的测定, 并考察了常温放置 3 个月后其量的变化。

1 仪器与材料

BT-25-S 型电子天平 (德国赛多利斯股份公司); LC-10A 型高效液相色谱仪 (日本岛津); SPD-10A 紫外检测器 (日本岛津); Anastar 色谱工作站; 丹参素钠对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 110855-200304); 丹酚酸 B 对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 111562-200605); 试剂均为分析纯; 水为二次重蒸水; 双丹口服液, 按《中国药典》“双丹口服液”项下内容自制, 规格: 每支 10 mL, 批号 061026、061027、061028。

2 方法与结果

2.1 双丹口服液中丹酚酸 B 的测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-乙腈-甲酸-水 (27 : 10 : 1 : 62); 体积流量: 1.0 mL/min; 检测波长: 286 nm; 柱温: 35 °C。理论塔板数按丹酚酸 B 峰计算不低于 2 000。

2.1.2 供试品溶液的制备

精密量取双丹口服液 (批号 061026) 1 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加 75% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加 75% 甲醇稀释至刻度,

摇匀, 0.45 μm 滤膜滤过, 取滤液, 即得。

2.1.3 对照品溶液的制备

精密称取丹酚酸 B 对照品 8.35 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加 75% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为储备液。精密量取 3 mL 储备液, 置 25 mL 量瓶中, 加 75% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.4 阴性干扰试验

按双丹口服液的处方量, 并按供试品溶液的制备方法制备不含丹参的阴性样品溶液, 吸取 20 μL 进样, 按 2.1.1 项下条件测定。结果表明, 阴性样品中其他成分对丹酚酸 B 色谱无干扰。

2.1.5 线性关系的考察

精密量取对照品储备液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL, 分别置 25 mL 量瓶中, 以 75% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 吸取 20 μL 进样, 记录峰面积。以对照品的质量浓度为横坐标 (X), 以相应的峰面积为纵坐标 (Y), 进行线性回归, 得回归方程 $Y = 24\ 052\ 260 X + 14\ 190.8$, $r = 0.9997$ 。结果表明, 在 13.36 ~ 66.80 μg/mL 丹酚酸 B 浓度与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.6 精密度试验

取同一丹酚酸 B 对照品溶液, 连续进样 6 次, 记录丹酚酸 B 峰面积, 结果丹酚酸 B 峰面积 RSD 为 0.61%。

2.1.7 稳定性试验

取同批供试品 (批号 061026) 溶液, 按上述色谱条件, 于 0、0.5、1、1.5、2、3 h 进样, 测峰面积, 结果供试品溶液 2 h 内稳定, 丹酚酸 B 峰面积 RSD 为 2.05%。

2.1.8 重现性试验

取同一批供试品 (批号 061026) 平行制备 6 份

供试品溶液,依法检测,测得丹酚酸B的质量浓度为9.84 mg/mL, RSD为0.69%。

2.1.9 回收率试验

分别精密量取双丹口服液(批号061026)0.5 mL,共6份,置25 mL量瓶中,每份精密加入0.9906 mg/mL丹酚酸B对照品溶液5.0 mL,按2.1.1项下方法测定丹酚酸B的量,采用加样回收

方法计算回收率。结果平均回收率为100.02%, RSD为1.31%。

2.1.10 样品测定

将3批样品于室温下放置3个月,于第0、1、2、3月,按2.1.1项下方法测定丹酚酸B的量,结果见表1,色谱图见图1。

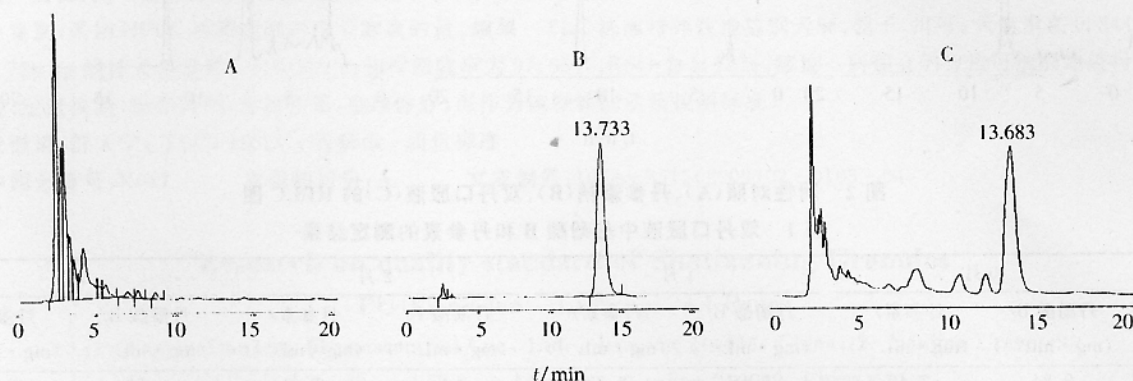


图1 阴性对照(A)、丹酚酸B(B)、双丹口服液(C)的HPLC图

2.2 双丹口服液中丹参素的测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 水-甲醇-N,N-二甲基甲酰胺-冰醋酸(92:2:4:2); 体积流量: 1.0 mL/min; 检测波长: 280 nm; 柱温: 35 °C。理论塔板数按丹参素峰计算不低于2 000。

2.2.2 供试品溶液的制备

精密量取双丹口服液5.0 mL,置50 mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,再精密量取10 mL,置50 mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,0.45 μm滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 对照品溶液的制备

精密称取丹参素钠对照品9.92 mg,置50 mL量瓶中,加50%甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为储备液。精密量取3 mL储备液,置10 mL量瓶中,加50%甲醇稀释至刻度,摇匀,即得(每1 mg丹参素钠相当于丹参素0.9 mg)。

2.2.4 阴性干扰试验

按双丹口服液的处方量,并按供试品溶液的制备方法制备不含丹参的阴性对照样品溶液,吸取20 μL进样,按2.2.1项下条件测定,结果表明,阴性样品中其他成分对丹参素钠无干扰。

2.2.5 线性关系考察

精密量取对照品储备液0.5、1.0、2.0、3.0、

4.0、5.0 mL,分别置10 mL量瓶中,以50%甲醇稀释至刻度,摇匀,吸取20 μL进样,记录峰面积。以对照品的质量浓度为横坐标(X),以相应的峰面积为纵坐标(Y),进行线性回归,得回归方程 $Y = 6\,562\,453.3 X + 479.56$ $r = 0.999\,9$ 。结果表明,在9.92~99.20 μg/mL丹参素钠质量浓度与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.6 精密度试验

取同一丹参素钠对照品溶液,连续进样6次,记录丹参素钠峰面积,结果丹参素钠峰面积的RSD为0.71%。

2.2.7 稳定性试验

取同一供试品(批号061026)溶液,按2.2.1项下条件,于0、1、2、4、6、8 h进样,测定峰面积,结果供试品溶液在8 h内稳定,丹参素钠峰面积RSD为0.63%。

2.2.8 重现性试验

取同一批号供试品(批号061026)平行制备6份供试品溶液,按2.2.1项下条件检测,测得丹参素的质量浓度为2.40 mg/mL, RSD为0.86%。

2.2.9 回收率试验

分别精密量取双丹口服液(批号061026)2.5 mL,共6份,置50 mL量瓶中,每份精密加入1.335 mg/mL丹参素钠对照品溶液5.0 mL,按2.2.1项下方法测定丹参素的量,采用加样回收法计算回收率。结果平均回收率为100.26%, RSD为1.28%。

2.2.10 样品测定

将3批样品于室温下放置3个月,于第0、1、2、

3月,按2.2.1项下方法测定丹参素的量,结果见表1,色谱图见图2。

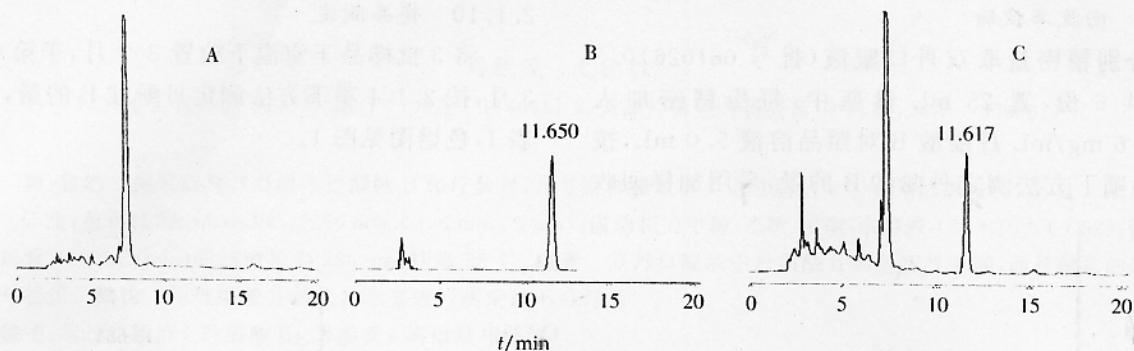


图2 阴性对照(A)、丹参素钠(B)、双丹口服液(C)的HPLC图

表1 双丹口服液中丹酚酸B和丹参素的测定结果

批号	0月		1月		2月		3月	
	丹酚酸B/ (mg·mL ⁻¹)	丹参素/ (mg·mL ⁻¹)	丹酚酸B/ (mg·mL ⁻¹)	丹参素/ (mg·mL ⁻¹)	丹酚酸B/ (mg·mL ⁻¹)	丹参素/ (mg·mL ⁻¹)	丹酚酸B/ (mg·mL ⁻¹)	丹参素/ (mg·mL ⁻¹)
061026	9.84	2.40	9.15	2.37	8.36	2.42	7.58	2.44
061027	9.45	2.32	8.59	2.29	7.75	2.35	7.09	2.36
061028	9.68	2.51	8.71	2.48	8.14	2.54	7.65	2.55

3 讨论

在本实验中测定了双丹口服液中丹参素和丹酚酸B的量。结果表明,丹酚酸B的量呈逐月下降的趋势,而丹参素的量相对稳定。尽管在测定开始(0月)丹酚酸B的量远远高于丹参素,但由于丹酚酸B不稳定,量逐月下降,因此以丹酚酸B作为指标成分进行测定是不适宜的。

曾有文献报道^[1],丹酚酸B对热极不稳定。植物材料用水在50℃提取2h,丹酚酸B的量下降5%,提取3h则下降15%;用水在60℃提取1h,丹

酚酸B的量下降16%,提取2h则下降23%;用水在100℃提取0.5h,丹酚酸B的量下降31%。尽管在制备双丹口服液时严格控制温度和时间,但成品双丹口服液在室温放置,其中的丹酚酸B仍呈逐月下降的趋势。因此以丹参素为指标成分,有利于工业化生产,有利于药品质量监测,故仍以现行药典标准测定丹参素的量为宜。

参考文献

- [1] 张一军,王风云,詹丽玲,等.丹参药材提取液中丹酚酸B稳定性影响因素的考察[J].中国中药杂志,2005,30(10):789-790.

(收稿日期 2008-11-12)

全国医院药学(药学服务与实践)学术会议征文通知

由中国药学会医院药学专业委员会主办、《中国医院药学杂志》承办的“全国医院药学(药学服务与实践)学术会议”将于2009年第3季度在内蒙古召开。本次会议以药学服务与实践为主题,深入探讨药学服务的范畴、流程及其创新实践。交流药学服务在合理用药中的任务与表现,促进安全、合理用药,更好地服务于患者,满足患者对医疗的需求,推动医院药学事业的发展。会议还将邀请全国知名药学专家作专题报告,与代表进行学术交流和研讨。现向全国医院药学工作者、医药研究人员、医药单位管理人员征文。欢迎踊跃投稿。

1 征文内容 (1)医院药学工作落实医疗卫生体制改革的思路与实践;(2)药师在临床药物治疗中的药学服务及管理模式的探索;(3)药学服务的流程及服务的创新;(4)药学服务中药品调剂自动化管理及经验;(5)药学服务中的信息化管理的建设;(6)药品管理及保障药品安全性中的新观念;(7)临床合理用药,新药的临床评价和临床观察,药物的配伍,药物的不良反应与分析等中的新经验;(8)国外医院药学发展动态,临床药师的培养和继续教育,如何开展适合我国的临床药学,医院药学的学科建设和管理经验。

2 征文要求 所有征文均属于未公开发表,未一稿两投,每篇文章均需附600~800字的摘要。论文书写格式按《中国医院药学杂志》2009年第1期稿约,请用电子邮件发送。请附作者详细通讯地址、电话和电子信箱。

3 说明 被大会录取的论文将编入论文集(光盘),优秀论文可在《中国医院药学杂志》发表。会议将评出一、二、三等优秀论文并进行奖励。参会代表将被授予中国药学会Ⅱ类药学继续教育学分并获论文证书。

4 会议地点和时间 内蒙古,具体时间和地点将另行通知。

5 征文截止时间 2009年6月30日。

稿件请发至E-mail:82836596@163.com,请在电子邮件上注明“会议征文”字样,以免与其他稿件混淆。

6 联系地址 地址:武汉市胜利街155号《中国医院药学杂志》编辑部,邮政编码:430014,电话/传真:027-82836596