续表 2

配伍	项目	≥ 25μm	≥ 10μm	≥ 5μm	≥ 2μm
NS+ G	实测值	4.6± 3.0	26.1± 7.6	141.1± 17.4	677.5± 38.4
(500 mL∶ 8 mL)	理论加和数	0.9	3.9	12.5	45.4
	实测倍增倍数	5.1	0.7	11.3	14.9
GS+ G	实测值	2.7± 1.7	12.0± 2.5	48.7± 13.2	169.2± 15.1
(500 mL∶ 8 mL)	理论加和数	0.5	2.9	12.3	60.2
	实测倍增倍数	5.4	4.1	4.0	2.8

3 讨论

3.1 从表 2可以看出,上述配伍均存在微粒增加的现象,而且增加幅度之大多以倍计算,为此在静脉注射用药时,可以引发过敏反应、热源样反应、微血管梗塞及机械性损伤。一般人眼可见的粒径大于 50 μm。我们在实际操作中发现,配伍后的输液澄明度很好,但其微粒数却很多,这在临床上更具隐蔽性,虽然《中华人民共和国药典》2000年版未规定配伍后输液的可溶性微粒限量,但其危害仍存在。

3.2 微粒的加和一般认为是因为操作、环境、小针剂原有微粒带入等原因所致,而微粒倍增则可能因配伍不妥,使主药溶解度改变或产生不溶性结合物、细微晶体暴增所致。

3.3 pH的变化是微粒倍增的一个重要原因。清开灵注射液由多种中药提取,成份复杂,其 pH质控在 6.8~ 7.5[2],受输液性质的影响较大。5%葡萄糖注射液 pH质控在 3.2~ 5.5,氯化钠注射液 pH质控在 4.5~ 7.0[3],其在两种输液中微粒数差异显著。其在氯化钠注射液中比在 5%葡萄糖注射液中微粒数明显少,茵栀黄注射液在氯化钠注射液中微粒数明显少,但其倍增现象仍较严重,粒径在≥ 10、≥ 5、≥ 2μm的倍增倍数都大于 10,建议使用时选择与其他注射液配伍为好;黄芪、川芎嗪、血栓通注射液则是在 5%葡萄糖注射液中微粒数明显少,建议使用时选择 5%葡萄糖注射液为好。

参考文献:

[1] 奚念朱. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997.
[2] WS3-B6-0077-95. 中华人民共和国卫生部药品标准 [S]. 中药成方制剂保护第一分册.
[3] 中国药典 [S]. 2000年版. 二部.

HPLC法测定复方丹参中丹参的三种水溶性成分的含量

潘桂湘[1],张伯礼[1],乔延江[2*]
(1. 天津中医学院,天津 300193; 2. 北京中医药大学,北京 100102)

复方丹参由丹参、三七及冰片组成,具有活血化瘀,理气止痛之功效,是临床治疗冠心病、胸闷、心绞痛的常用方[1]。现用剂型有片剂、滴丸、颗粒剂、口服液、胶囊剂和气雾剂等十余种[2]。《中华人民共和国药典》2000年版载有复方丹参片和复方丹参滴丸两种[3]。目前该方的各种制剂现行质量标准仅对 1~ 2个成分进行了控制,这既不能全面反映复方的质量,也难以对整方的功效成分进行控制。本实验主要研究复方丹参中丹参的水溶性成分,实验选择了丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 B作为指标成分进行检测。其中丹酚酸 B在该复方中的 HPLC测定为首次报道。

1 仪器与试药

HP1100高效液相色谱仪,G1311A四元泵,G1322A脱气机,G1316A柱温箱,1314AUV可变波长检测器,HPRev. A. 0501化学工作站。

甲醇、乙腈为色谱纯,水为超纯水,醋酸为分析纯。丹参素和丹酚酸 B对照品(天津天士力集团提供,经熔点、TLC及光谱鉴定,纯度大于 98%),原儿茶醛对照品(中国药品生物制品检定所),丹参提取物和三七提取物(自制)。

2 色谱条件

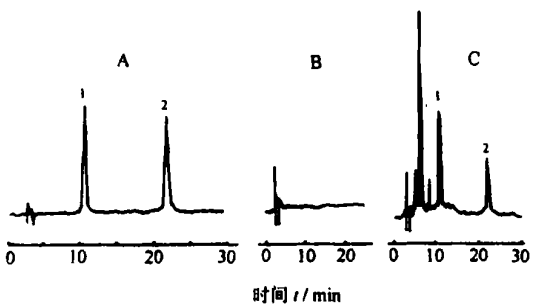
Hypersil C_{18}色谱柱(4.6 mm× 250 mm, 5 μm),丹参素和原儿茶醛以甲醇-乙腈-0.5%醋酸(2.5∶ 3.5∶ 94)为流动相,流速为 1.0 mL/min,检测波长为 281 nm,色谱图见图 1;丹酚酸 B以乙腈-

* 收稿日期: 2001-11-29
基金项目: 国家重点基础研究发展规划资助项目(G1999054403)
作者简介: 潘桂湘(1976-),男,硕士,主要从事中药新药研发。Tel (022) 23051076 E-mail guixiangp@163.com

0.5%醋酸 (20∶ 80)为流动相,流速为 1.0 mL/min,检测波长为 253 nm,色谱图见图 2

3 标准曲线的绘制

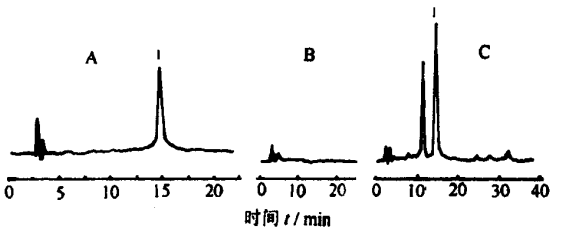
3.1 标准贮备液配制: 精密称取 1.4 mg原儿茶醛于 25 mL容量瓶中,用 1%醋酸稀释至刻度,摇匀,取 1.0 mL该溶液用 1%醋酸稀释至 10 mL作为贮备液Ⅰ;精密称取 3.1 mg丹参素于 10 mL容量瓶中,用 1%醋酸稀释至刻度,作为贮备液Ⅱ;精密称取 3.0 mg丹酚酸 B于 10 mL容量瓶中,用 1%醋酸稀释至刻度,作为贮备液Ⅲ。



1-丹参素 2-原儿茶醛

A-丹参素、原儿茶醛对照品 B-阴性样品 C-供试样品

图 **1** 丹参素、原儿茶醛对照品及复方丹参 **HPLC**图谱



A-丹酚酸 β对照品 B-阴性样品 C-供试样品 1-丹酚酸

图 **2** 丹酚酸 **B**对照品及复方丹参 **HPLC**图谱

3.2 线性关系考察: 分别吸取 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mL贮备液Ⅰ和贮备液Ⅱ于 6个 5 mL容量瓶中,用 1%醋酸定容至刻度,摇匀,各取出 1.0 mL,加入 0.2 mL的 1 mol/L HCl,用 6 mL乙酸乙酯分 3次萃取,合并萃取液,挥干,残渣用甲醇 200 μL定容,得丹参素和原儿茶醛对照品混合液,精密取 10 μL进样。另分别吸取 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5 mL贮备液Ⅲ于 5个 5 mL容量瓶中,加 1%醋酸稀释至刻度,其余操作同上,即得丹酚酸 B对照品溶液,精密取 10 μL进样。以峰面积 (Y)为纵坐标,进样量 (X)为横坐标作图,得丹参素回归方程为 Y= 581.39X - 62.5, r= 0.999 1,线性范围为 0.31~ 6.2 μg;原儿茶醛回归方程为 Y= 4 157X - 3.43, r= 0.999 6,线性范围为 0.005 6~ 0.112 μg,丹酚酸 B回归方程为 Y= 504.88X - 30.7, r= 0.999 8,线性范围为 0.3~ 4.5 μg

4 方法学考察

4.1 精密度试验: 取丹参素和原儿茶醛对照品混合液,重复进样 6次,测得丹参素峰面积 RSD= 1.5%,原儿茶醛 RSD= 1.9%;丹酚酸 B重复进样 5次,测得丹酚酸 B峰面积的 RSD= 2.4%。

4.2 重现性试验: 取样品按测定方法平行操作 6份,测得丹参素峰面积 RSD= 1.5%,原儿茶醛 RSD= 2.4%,丹酚酸 B的 RSD= 1.9%。

4.3 稳定性试验: 观测样品液在室温下放置 0, 2, 4, 6, 8 h时丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B的含量变化,丹参素峰面积 RSD= 1.2%,原儿茶醛 RSD= 2.7%,丹酚酸 B的 RSD= 2.2%,结果表明样品在 8 h内含量稳定。

4.4 回收率实验: 取样品加入已知量的丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 B,按测定方法平行操作 6份,丹参素回收率为 99.8%, RSD= 1.2%,原儿茶醛回收率为 98.9%, RSD= 1.9%,丹酚酸 B回收率为 97.8%, RSD= 2.8%。

4.5 最小检测限: 将丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 B分别配成浓度很低的溶液进样,以 S/N≥ 10为定量限, S/N≥ 3为检测限,测得丹参素最低定量限为 30 ng,最小检测限为 9 ng;原儿茶醛最低定量限为 0.54 ng,最小检测限为 0.14 ng;丹酚酸 B最低定量限为 30 ng,最小检测限为 12 ng

5 样品的测定

精密称取丹参提取物和三七提取物适量,配制成 6种 (按生药量计)不同配比的样品供试液,各取 1.0 mL加入 0.2 mL的 1 mol/L HCl,其余操作按"标准曲线的绘制"方法处理和测定。结果见表 1。

表 **1** 复方丹参中丹参的水溶性成分的含量

样品 (丹参-三七)	丹参素浓度 (mg/mL)		原儿茶醛浓度 (μg/mL)		丹酚酸 B浓度 (mg/mL)	
	即时	4个月后 (4℃)	即时	4个月后 (4℃)	即时	4个月后 (4℃)
10/0	1.98	1.77	55.3	45.7	26.0	19.2
10/1	1.67	1.66	41.6	70.6	23.6	18.7
10/3	1.39	1.39	35.4	36.2	19.9	15.7
10/6	1.27	1.05	30.8	28.0	16.1	12.6
10/10	0.97	0.91	24.1	23.2	14.1	18.7
1/10	0.18	0.19	3.7	3.8	2.6	2.0

6 讨论

6.1 曾对不同比例流动相系统 (甲醇-0.5%醋酸,甲醇-乙腈-0.5%醋酸,乙腈-0.5%醋酸)进行了比较,最后以甲醇-乙腈-0.5%醋酸 (2.5∶ 3.5∶ 94)作流动相,能使丹参素、原儿茶醛与干扰成分达到基线

分离;以乙腈 -0.5% 醋酸 (20∶ 80)作流动相,能使丹酚酸 B不受其他成分的干扰。

6.2 在样品处理过程中,丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 B的萃取回收率与溶液 pH值密切相关。实验表明,用 1 mol/L HCl调节样品溶液 pH= 1.2时萃取回收率高,当 pH高于或低于 1.2时均会使萃取回收率变低。

6.3 从各样品的含量测定结果可见,复方丹参中丹参的水溶性成分以丹酚酸 B含量为最高,其次是丹参素,然后是原儿茶醛。

6.4 由新制样品与 4℃放置 4个月的样品中丹参水溶性成分的含量差异可见,不同配比的 6个组方中,丹参水溶性成分的稳定性随着处方中三七用量的增加而增强,提示三七可提高丹参水溶性成分的稳定性。

6.5 就同一时间配制的 6种不同配比样品而言,其中含有的丹参水溶性成分并非按设定比例呈线性变化,而是与三七的配伍存在某种关系,具体还有待进一步探讨。

参考文献:

[1] 罗晓健,毕开顺,周书余,等. 复方丹参片的研究概况 [J]. 中成药, 2001, 23(5): 371-374.

[2] 刘小清,罗宪堂,欧阳小安. 复方丹参剂型研究简况 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(5): 474-475.

[3] 中国药典 [S]. 2000年版. 一部.

糖脂康胶囊质量标准的研究

王燕萍[1],马 潇[2],李 平[1],张伯崇[2*]

(1. 兰州医学院第一附属医院 药剂科,甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省药品检验所,甘肃 兰州 730000)

糖脂康胶囊由大黄、黄芪、丹参、白术、山药、山茱萸等数味中药制成,具有益气健脾、滋阴补肾、清热生津之功效,适用于各类糖尿病及高血脂症的治疗,临床应用安全有效。为了更好地控制产品的内在质量,本实验采用 TLC法对制剂中大黄、黄芪、丹参、白术进行了定性鉴别,采用 HPLC法对制剂中大黄的主要有效成分大黄素、大黄酚进行了含量测定。

1 仪器与试药

SP-8800型高效液相色谱仪, SP-200型检测器, SP-4400型数据处理机 (美国光谱物理公司)。

大黄素、大黄酚、黄芪甲苷、丹参酮ⅡA对照品,大黄、丹参、白术对照药材均由中国药品生物制品检定所提供。糖脂康胶囊 (批号 990909、990917、990919)由兰州医学院第一附属医院药剂科提供。甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 薄层色谱鉴别

2.1.1 大黄的薄层色谱鉴别: 取本品内容物 0.5 g,研细,加甲醇 20 mL,超声处理 20 min,滤过,取续滤液 5 mL,按文献方法[1]制备供试品溶液、对照药材溶液和大黄素对照品溶液,进行 TLC鉴定。结果见图 1-B。供试品色谱中,在与对照药材及对照品色谱相应的位置上显相同颜色的荧光斑点。阴性试验无干扰。

2.1.2 黄芪的薄层色谱鉴别: 取本品内容物 1 g,研细,加正丁醇 20 mL,加热回流 2 h,滤过,滤液用 1% 氢氧化钠溶液洗涤 3次,每次 10 mL,弃去碱液,再用正丁醇饱和的水洗至中性,弃去水层,正丁醇液置水浴上蒸干,残渣加甲醇 2 mL使溶解,作为供试品溶液。另取黄芪甲苷对照品,加甲醇制成 1 mg/mL的溶液作为对照品溶液。吸取上述两种溶液各 5 μL,分别点于同一硅胶 G薄层板上,以氯仿-甲醇-水 (65∶ 35∶ 10) 10℃以下放置分层的下层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 10% 硫酸乙醇溶液,于 105℃加热至斑点显色清晰。结果见图 1-A。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。阴性试验无干扰。

2.1.3 丹参的薄层色谱鉴别[2]: 取本品内容物 1 g,研细,加乙醚 10 mL,超声处理 20 min,滤过,滤液蒸干,残渣加醋酸乙酯 1 mL使溶解,作为供试品溶液。另取丹参对照药材 1 g,同法制成对照药材溶液。再取丹参酮ⅡA对照品,加醋酸乙酯制成 2 mg/mL的溶液作为对照品溶液。吸取上述 3种溶液各 5

* 收稿日期: 2001-12-03

作者简介: 王燕萍 (1975-),女,甘肃兰州人,药师,现正在兰州医学院攻读硕士学位,从事药物制剂及其药物分析工作。Tel (0931) 8625260-6579