

原料药丹酚酸 B 粉末及其水溶液稳定性研究^{*}

李珊珊, 赵紫伟, 何蕊, 侯安国[△]

(云南中医学院, 云南昆明 650500)

[摘要] 目的: 研究原料药丹酚酸 B 粉末及其水溶液的稳定性。方法: 采用 HPLC 法测定粉末在强光照、高温、高湿条件下及水溶液在不同温度下的降解方程, 用不同浓度的浓 H_2SO_4 测定其临界相对湿度。结果: 10 天内丹酚酸 B 粉末在强光照、高温条件下外观、含量基本无变化, 常温条件下粉末易吸湿, 其临界相对湿度为 60%, 水溶液降解 Arrhenius 方程为 $IgK = -3.4529/T + 7.6408$ ($r = 0.9816$), $K_{25^\circ C} = 1.132 \times 10^{-4} h^{-1}$, $t_{0.9} = 38.80d$ 。结论: 原料药丹酚酸 B 粉末稳定性良好, 水溶液稳定性较差。

[关键词] 丹酚酸 B; 粉末; 水溶液; 稳定性

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2012)04—0044—03

丹参为常用中药材, 最早记载于《神农本草经》, 具有活血化瘀, 安神去烦, 凉血消痛的功效。现代药理对其化学成分做了大量研究, 其中水溶性成分之一丹酚酸 B, 据报道具有较强的抗氧化活性和清除自由基的作用, 具有潜在的药用开发价值^[1-2]; 另报道表示丹酚酸 B 在水溶液中不稳定, 易受温度、pH 的影响。为了对其进一步了解, 本文就以自制纯度为 91.33% 的丹酚酸 B 粉末为原料药, 考察温度、光照、湿度对其稳定性的影响及在不同温度下丹酚酸 B 的降解速率常数, 推导在常温条件下丹酚酸 B 的速率常数及有效期, 为丹酚酸 B 水溶液制剂提供理论依据。

1 实验仪器和试剂

1.1 仪器

戴安 U-3000 高效液相色谱仪 (美国戴安公司); SHH-SDT 综合药品稳定性试验箱 (重庆市永生实验仪器厂); Auw2200 分析天平 (岛津国际贸易有限公司); 电热恒温鼓风干燥箱 (上海一恒科技有限公司)

1.2 试剂

丹酚酸 B 对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 11562-200302); 丹酚酸 B 原料药 (自制,

纯度 91.33%); 色谱级甲醇、乙腈 (Fisher 公司); 水为去离子水; 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

2.1.1 对照品溶液的制备

精密称取丹酚酸 B 对照品适量, 加水溶解, 配制成 0.12mg/mL 的对照品溶液, 备用。

2.1.2 色谱条件

Eclipse XPB-C₁₈ (4.6 × 150mm) 色谱柱; 流动相: 甲醇-乙腈-甲酸-水 (30:10:1:59); 流速: 1.0ml · min⁻¹; 柱温: 30℃; 检测波长: 286nm; 理论塔板数以丹酚酸 B 色谱峰计大于 3 000。

2.1.3 线性关系考察

取上述丹酚酸 B 对照品溶液, 分别进样 1μL, 4μL, 7μL, 10μL, 14μL, 18μL, 以对照品峰面积为纵坐标, 以丹酚酸 B 质量为横坐标, 计算得回归方程为: $y = 20.378x + 0.0082$ ($r = 1$), 其在 0.12~2.16μg 线性范围内良好。

2.1.4 精密度考察

取上述丹酚酸 B 对照品溶液, 连续进样 6 次, 每次 10μL。结果, RSD = 0.80%, 表明仪器精密

* 基金项目: 云南中医学院学院基金 (NO: 00360405700)

收稿日期: 2011—12—14 修回日期: 2012—07—16

作者简介: 李珊珊 (1987~), 女, 云南昆明人, 硕士研究生在读, 中药学专业。△ 通讯作者: 侯安国, E-mail: houanan@sina.com

度良好。

2.1.5 稳定性考察

取上述丹酚酸 B 对照品溶液, 于 0, 2, 4, 6, 8, 12h 进样, 每次 10 μ L。结果, RSD = 0.76% , 表明丹酚酸 B 对照品在 12h 内稳定性较好。

2.1.6 加样回收率考察

取 6 份已测定含量的供试品溶液 2mL, 分别精密加入上述丹酚酸 B 对照品溶液 2 mL 于 5mL 的容量瓶中, 分别进样 10 μ L, 计算回收率。结果, 实验平均回收率为 99.78% , RSD = 1.74% ($n=6$)。

2.2 强光照对原料药丹酚酸 B 粉末的影响^[3]

取适量供试品于称量瓶中, 摊成 ≤ 5 mm 厚的薄层, 置于装有日光灯的药品稳定性试验箱光照箱中, 于照度为4 500lx $\pm$ 500lx 的条件下放置 10d, 于第 5 天和第 10 天取样, 平行测定 3 组, 观察其外观及测定其含量变化, 结果, 原料药丹酚酸 B 粉末在 10d 内的强光照条件下, 外观颜色、含量基本无明显的变化。

2.3 高温条件对原料药丹酚酸 B 粉末的影响

取适量供试品于称量瓶中, 摊成 ≤ 5 mm 厚的薄层, 置于药品稳定性试验箱 60 $^{\circ}$ C 的恒温箱中 10d, 于第 5 天和第 10 天取样, 平行测定 3 组, 观察其外观及测定其含量变化, 结果, 原料药丹酚酸 B 粉末在 10d 内的高温条件下, 外观颜色、含量也基本无明显的变化。

2.4 高湿条件对原料药丹酚酸 B 粉末的影响

2.4.1 吸湿平衡时间的测定^[4]

取适量供试品于称量瓶中, 摊成 ≤ 5 mm 厚的薄层, 精密称重, 置于底部盛有饱和 NaCl 的干燥器中 (相对湿度为 75%), 每隔 24h 称重 1 次, 平行测定 3 组, 计算不同时间的吸湿率, 结果丹酚酸 B 粉末在 48h 后吸湿基本达到平衡, 其吸湿率达到 16.52% 。

2.4.2 样品临界相对湿度的测定^[4]

取恒重过的原料药丹酚酸 B 分别置于盛有不同浓度的浓 H₂SO₄ 中, 于 48h 后取出, 精密称定, 计算常温下样品的水分含量。以吸湿率为纵坐标, 相对湿度为横坐标作临界相对湿度曲线图, 结果见图 1:

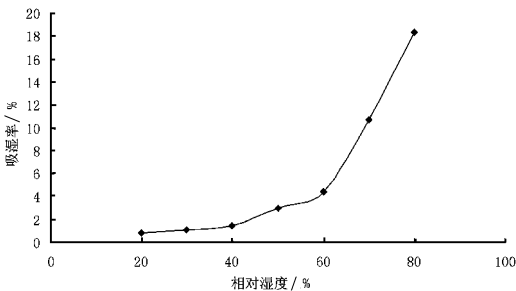


图 1 丹酚酸 B 临界相对吸湿曲线图

由图 1 可知, 相对湿度在 60% 以下丹酚酸 B 粉末的吸湿率较小, 而在 60% 以上吸湿率逐渐增大。因此, 可确定丹酚酸 B 粉末临界相对湿度为 60% 。

2.5 原料药丹酚酸 B 水溶液降解动力学的测定^[5]

取适量原料药丹酚酸 B 粉末于 500mL 的容量瓶中, 配制成 0.9969mg/mL 的丹酚酸 B 水溶液, 平均分为 5 组, 每组 3 份, 于适宜容器中, 分别置于 50 $^{\circ}$ C, 60 $^{\circ}$ C, 70 $^{\circ}$ C, 80 $^{\circ}$ C, 90 $^{\circ}$ C 的恒温水浴锅中, 每隔一段时间取样, 测定其含量, 作各温度下的 IgC - t 图, 并分别求得 Arrhenius 方程、常温下 (25 $^{\circ}$ C) 的速率常数及有效期, 结果见图 2 及表 1。

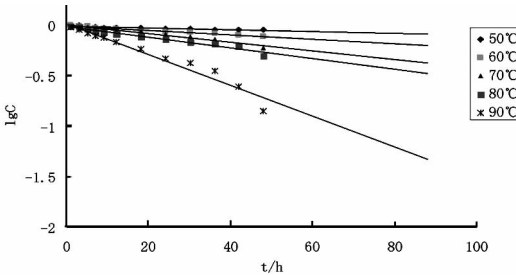


图 2 各温度条件下丹酚酸 B 降解动力学方程拟合曲线

表 1 丹酚酸 B 水溶液在不同温度下的回归方程及动力学常数

T/K	回归方程	r	$1/T \times 10^3$	$K \times 10^3 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	lgK
323	IgC = -0.0008t - 0.0089	0.9443	3.096	0.8	-3.0969
333	IgC = -0.0022t - 0.0049	0.9865	3.003	2.2	-2.6576
343	IgC = -0.0043t + 0.0049	0.9853	2.915	4.3	-2.3665
353	IgC = -0.0053t - 0.0104	0.9820	2.833	5.3	-2.2757
363	IgC = -0.0153t - 0.0188	0.9775	2.755	15.3	-1.8153

Arrhenius 方程: Igk = -3.4529/T + 7.6408 $r=0.9816$

实验结果表明随着温度升高，丹酚酸 B 浓度下降越快，在 50℃ 时含量降解最慢，90℃ 时降解最快。丹酚酸 B 水溶液降解趋势成直线分布，符合降解一级动力学特征，原料药丹酚酸 B 水溶液在室温时速率常数为 $K_{25^{\circ}\text{C}} = 1.132 \times 10^4 \text{h}^{-1}$ ，降解 10% 的时间为 $t_{0.9} = 38.80\text{d}$ 。

3 小结与讨论

原料药丹酚酸 B 粉末 10d 内在强光照、高温条件下比较稳定，外观、含量几乎无变化，但粉末易吸潮，且吸湿较快，因此，丹酚酸 B 粉末应置于相对湿度为 60% 以下的环境中储存。

实验证明，丹酚酸 B 水溶液降解符合一级动力学方程，在不同温度下降解速率不同，随着温度的升高，降解速率逐步升高。经推导丹酚酸 B 的 Arrenius 方程为 $\lg k = -3.4529/T + 7.6408$ ($r = 0.9816$)，在常温下的降解常数为 $1.132 \times 10^4 \text{h}^{-1}$ ，有效期 38.80d，说明水溶液在常温下不稳定，水液配置的标准品应现配现用，水溶液制剂有效期短。另者，文献报道^[6-7]，调节适宜的 pH 值、添加合理的抗氧化剂可以增加水溶液的稳定性。丹酚酸

B 具潜在的新药研发价值，可以结合文献报道的条件进行进一步研究，为水溶液制剂的开发提供理论依据。

[参考文献]

[1] 黄诒森, 张均田. 丹参中三种水溶性成分的体外抗氧化作用 [J]. 药学学报, 1992, 27 (2): 9.
[2] 刘平, 刘乃明, 徐列明, 等. 丹酚酸乙对四氯化碳体外损伤原代培养大鼠肝细胞的直接保护作用 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22 (5): 303-306.
[3] 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国科技医药出版社, 2010: 附录 199-200.
[4] 谢秀琼. 中药新剂型开发与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
[5] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
[6] 林青, 黄琳, 肖晓丽, 等. 丹参水提液中丹酚酸 B 湿热降解动力学研究 [J]. 中国现代中药, 2008, 10 (8): 29-31.
[7] 朱静, 陈慧清, 白鹏. 丹酚酸 B 水溶液分解反应的动力学研究 [J]. 中成药, 2009, 31 (4): 541-543.

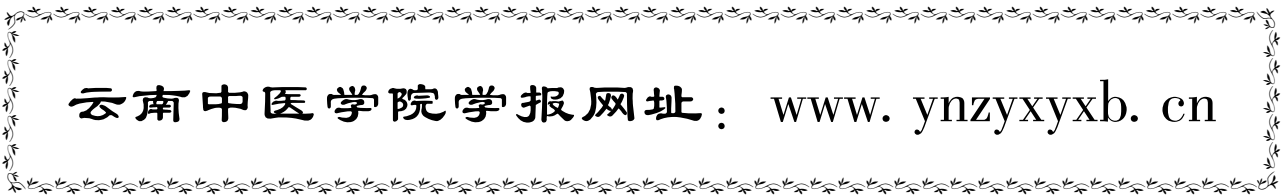
(编辑: 迟 越)

Study on Raw Materials of Salvianolic Acid B
for the Stability in Powder and Aqueous Solution

LI Shan-shan, ZHAO Zi-wei, HE Rui, HOU An-guo
(Yunnan University of TCM, Kunming Yunnan 650500, China)

[ABSTRACT] Objective: To study the stability of salvianolic acid B powder and aqueous solution. Methods: The determination to content variation in the strong light, high temperature, high humidity conditions and water solution at different temperatures degradation equation by HPLC method and using different concentration of concentrated H_2SO_4 determination of the critical relative humidity. Results: The appearance and content of salvianolic acid B powder did not change under high light, high temperature during the 10 days, and the critical relative humidity of salvianolic acid B powder is 60% under the normal temperature, the Arrenius equation of aqueous solution degradation is $\lg K = -3.4529/T + 7.6408$ ($r = 0.9816$), $K_{25^{\circ}\text{C}} = 1.132 \times 10^4 \text{h}^{-1}$, $t_{0.9} = 38.80$ days. Conclusion: The raw material of salvianolic acid B powder has good stability, water solution less stability.

[KEY WORDS] salvianolic acid B; powder; aqueous solution; stability



云南中医学院学报网址: www.ynzyxyxb.cn