

· 药剂与炮制 ·

## 丹参胶囊的系统稳定性考察

周立红<sup>1,2</sup>, 张凤莲<sup>2</sup>, 章顺楠<sup>2\*</sup>, 叶正良<sup>2</sup>, 王涛<sup>1</sup>

(1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193;

2. 天士力医药集团股份有限公司 中药先进制造技术国家地方联合工程实验室, 天津 300410)

**[摘要]** 目的:制备丹参提取物和丹参胶囊,研究二者在高湿、高温和光照条件下的稳定性,并考察丹参胶囊及相关物料的吸湿特性。方法:采用UPLC测定丹参素、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸B的含量,流动相0.05%磷酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0~2 min,93%~79.2%A;2~6 min,79.2%~75%A;6~9 min,75%~65%A;9~10.5 min,65%~10%A;10.5~11 min,10%~93%A),流速0.4 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长280 nm。通过测定丹参胶囊及相关物料的吸湿增重,绘制吸湿等温曲线,测算临界相对湿度(CRH)。结果:丹参提取物和丹参胶囊分别在温度40℃,相对湿度75%和92.5%,光照强度(4 500±500) Lx条件下放置10 d后,4个酚酸成分含量波动均在±10%以内,无明显变化趋势;高温60℃条件,二者中的丹参素变化率分别为47.45%和32.24%,丹酚酸B变化率分别为-6.39%和-9.64%。吸湿性考察显示,淀粉基丸CRH=58.5%,丹参提取物CRH=72.34%,包衣丸CRH=72.85%,丹参胶囊CRH=73.55%。结论:高温环境会影响丹参提取物和丹参胶囊中酚酸类指标成分的稳定性,为确保丹参提取物及丹参胶囊质量稳定,应避免高温环境。为防止丹参胶囊及其相关材料过度吸湿,淀粉基丸、丹参提取物、丹参包衣丸和丹参胶囊的生产、贮存环境中相对湿度应控制在相应CRH以下。

**[关键词]** 丹参胶囊; 稳定性; 丹参素; 迷迭香酸; 紫草酸; 丹酚酸B; 临界相对湿度

**[中图分类号]** R22;R94;R28;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)13-0119-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190301

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.0919.002.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-16 17:23

## Investigation of Systematic Stability of Danshen Capsules

ZHOU Li-hong<sup>1,2</sup>, ZHANG Feng-lian<sup>2</sup>, ZHANG Shun-nan<sup>2\*</sup>, YE Zheng-liang<sup>2</sup>, WANG Tao<sup>1</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China; 2. National & Local United Engineering Laboratory for TCM Advanced Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 300410, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare Danshen extract and Danshen capsules, and study on its stability under high humidity, high temperature and light conditions. To determine the hygroscopicity of Danshen capsules and its intermediates. **Method:** The contents of danshensu, rosmarinic acid, lithospermic acid and salvianolic acid B in Danshen extract and Danshen capsules were determined by UPLC, the detection wavelength was 280 nm and the mobile phase was 0.05% phosphoric acid aqueous solution (A) -acetonitrile (B) for gradient elution (0-2 min, 93%-79.2% A; 2-6 min, 79.2%-75% A; 6-9 min, 75%-65% A; 9-10.5 min, 65%-10% A; 10.5-11 min, 10%-93% A). The critical relative humidity (CRH) was calculated and hygroscopic isothermal curve was drawn by determining the moisture absorption and weight gain of Danshen capsules and its intermediates. **Result:** The fluctuation of contents of these four phenolic acids in Danshen extract and Danshen capsules was within ±10% and no significant change trend after placing at temperature of 40℃, relative humidity of 75% and

**[收稿日期]** 20180604(005)

**[基金项目]** 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-TJ-55)

**[第一作者]** 周立红,在读博士,高级工程师,从事现代中药国际申报注册及质量控制研究,Tel:022-86342806,E-mail:zhouli@tasly.com

**[通信作者]** \*章顺楠,研究员,从事中药国际化战略研究,Tel:022-26736870,E-mail:zsn@tasly.com

92.5%, light intensity of  $(4\ 500 \pm 500)$  Lx for 10 days. The change rates of danshensu in Danshen extract and Danshen capsules under 60 °C were 47.45% and 32.24%, and change rates of salvianolic acid B were -6.39% and -9.64%, respectively. The hygroscopic investigation showed that CRH of starch-based pellets was 58.5%, CRH of Danshen extract was 72.34%, CRH of coated pills was 72.85%, and CRH of Danshen capsules was 73.55%. **Conclusion:** High temperature has effect on stability of phenolic acids in Danshen extract and Danshen capsules, in order to ensure the quality of them, high temperature environment should be avoided. In order to prevent excessive moisture absorption of Danshen capsules and its intermediates, the relative humidity in the production and storage environment should be controlled below the corresponding CRH.

[**Key words**] Danshen capsules; stability; danshensu; rosmarinic acid; lithospermic acid; salvianolic acid B; critical relative humidity

丹参胶囊是通过新药注册途径获得欧盟新药上市许可的现代中药品种<sup>[1]</sup>,系采用丹参提取物为原料、淀粉基丸为载体,经流化载药、包衣和胶囊灌装得到丹参胶囊。欧盟注册适应症为缓解经期疼痛,国内也用于心绞痛的预防与治疗<sup>[2]</sup>。

稳定性作为药物质量研究的重要组成部分<sup>[3]</sup>,也是药品注册资料的关键章节,其目的是通过试验设计来揭示药物的稳定性。丹参制剂中,丹酚酸 B 的稳定性研究已有诸多文献报道<sup>[4]</sup>,除丹酚酸 B 外其他指标成分的稳定性研究却鲜有文献报道<sup>[5]</sup>。针对丹参胶囊产品,本课题组前期完成了丹参提取物和丹参胶囊的工艺开发和验证,并采用 UPLC 建立了具有稳定性指示能力的分析方法<sup>[6]</sup>,明晰了丹参制剂中的关键指标成分。为了全面弄清影响丹参制剂质量稳定的因素,本实验拟系统考察丹参提取物和丹参胶囊在高湿、高温和强光照条件下的质量稳定性,探索 4 个指标成分丹参素、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 的变化规律,旨在为包装形式选择、贮存和海外运输的条件控制提供依据;此外,还系统考察了原辅料、中间体和丹参胶囊的吸湿特性,通过回归分析推算临界相对湿度,为同类品种生产全过程的物料贮存和操作环境的湿度控制提供参考。

## 1 材料

JS 型提取-浓缩机组[臻顺(南京)工业设备有限公司],HLHG-10 型湿法混合制粒机(上海天祥健台制药机械有限公司),Ventilus V50 型流化床和 V100 型包衣机(德国 Innojet 公司),40F 型胶囊充填机(淄博伊马新华制药设备有限公司),XS205 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司),Climacell 404 型人工气候箱(德国 MMM Medcenter Einrichtungen GmbH 公司),ACQUITY UPLC™ 型超高效液相色谱仪(美国沃特世公司)。

丹参药材购自陕西天士力植物药业有限公司,

经西北农林科技大学生命学院梁宗锁教授和张跃进教授鉴定,符合 2015 年版《中国药典》(一部)相关项下要求;淀粉(潍坊盛泰药业有限公司,批号 20140103),微晶纤维素(曲阜天利药用辅料有限公司,批号 20131204),85G66817 型欧巴代(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号 20131110),胶囊壳(苏州胶囊有限公司,批号 20130801),丹参素钠、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 对照品(天士力研究院,批号分别为 20140102,20131201,20131104,20140205,纯度依次为 97.8%,96.4%,97.3%,95.9%),水为纯化水,乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 淀粉基丸的制备** 称取淀粉 900 g,微晶纤维素 100 g,投入制粒机,加入适量水混匀,得软材。将软材投入挤出滚圆机,采用筛板挤成条状。将条状软材加到滚圆转盘,800 r·min<sup>-1</sup> 转速甩断成短条;1 000 r·min<sup>-1</sup> 转速滚圆为类球形,投入流化床干燥,即得淀粉基丸。

**2.2 丹参提取物的制备** 将药材投入提取罐,分别加 3 倍量 90% 乙醇和 4 倍量水各提取 90 min,醇提液和水提液过 200 目筛后置于不同静置罐中,静置降温至 <20 °C,弃去药渣。吸取上述 2 种上清液置于储罐中,分别减压浓缩至相对密度约 1.65 [ $(82.5 \pm 2.5)$  °C],合并浓缩后的上清液进一步浓缩,得棕色至深棕色的黏稠液体,含水量在 20.0% ~ 30.0%,即得丹参提取物。

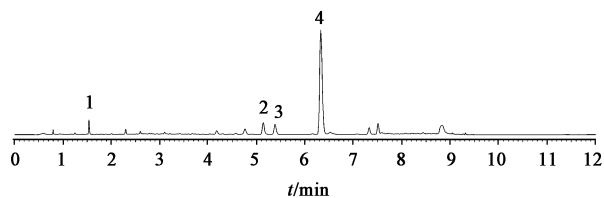
**2.3 包衣丸和丹参胶囊的制备** 称取丹参提取物 200 g,加入适量水搅拌,得预混提取物;将包衣粉缓慢加入水中,制备 16% 包衣液,备用。将淀粉基丸吸入流化床包衣机,风量 800 ~ 1 300 m<sup>3</sup>·h<sup>-1</sup>,使丸完全流化,将预混的丹参提取物输送至喷枪,上喷和下喷压力分别设定 200 ~ 300 kPa 和 250 ~ 350 kPa。载药结束后,喷包衣液得包衣丸。进一步经胶囊

灌装,装量差异控制  $\pm 7.5\%$  以内,得丹参胶囊。

## 2.4 稳定性考察

### 2.4.1 色谱条件

采用 ACQUITY™ BEH C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm),流动相 0.05% 磷酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0 ~ 2 min, 93% ~ 79.2% A; 2 ~ 6 min, 79.2% ~ 75% A; 6 ~ 9 min, 75% ~ 65% A; 9 ~ 10.5 min, 65% ~ 10% A; 10.5 ~ 11 min, 10% ~ 93% A),流速 0.4 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 280 nm,进样量 2 μL,柱温 30 °C。见图 1。



1. 丹参素; 2. 迷迭香酸; 3. 紫草酸; 4. 丹酚酸 B (图 2 同)

图 1 丹参胶囊的 UPLC

Fig. 1 UPLC of Danshen capsules

### 2.4.2 高温试验

取丹参提取物 2.0 g 和丹参胶囊适量,置于称量瓶(25 mm × 40 mm, 15 mL, 下同)中,平铺成薄层,分别在 40 °C 和 60 °C 恒温恒湿箱中放置 10 d,分别于第 5, 10 天取样,观察外观性状并检测二者中丹参素、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 含量,按公式变化率 =  $(m_i - m_0) / m_0 \times 100\%$  计算变化率,式中  $m_0$  为开始时指标成分的质量,  $m_i$  为第  $i$  天指标成分的质量 ( $i = 5, 10$ )。见表 1, 2。

表 1 丹参提取物的高温稳定性试验 ( $n = 2$ )

Table 1 High temperature stability test of Danshen extract ( $n = 2$ )

| T/°C | t/d | 变化率/% |       |       |       |
|------|-----|-------|-------|-------|-------|
|      |     | 丹参素   | 迷迭香酸  | 紫草酸   | 丹酚酸 B |
| 40   | 5   | 0.57  | 0.20  | 2.63  | -0.14 |
|      | 10  | 1.60  | -0.63 | 3.35  | -1.04 |
| 60   | 5   | 31.58 | 0.89  | 16.44 | -4.97 |
|      | 10  | 47.45 | 7.53  | 32.30 | -6.39 |

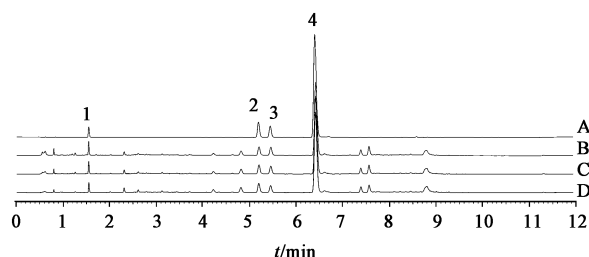
高温条件下放置 10 d 二者外观无变化。由表 1, 2 可知, 40 °C 条件下 4 个指标含量无显著变化, 表明该条件下丹参提取物及丹参胶囊的质量较为稳定。在 60 °C 时, 丹参提取物和丹参胶囊中的丹参素和紫草酸含量均显著升高, 伴随丹酚酸 B 含量下降, 无新成分峰产生, 说明该条件下二者质量不稳定, 不同时间的色谱图见图 2。根据前期研究成果, 同时结合酚酸类成分稳定性相关的文献报道<sup>[7-11]</sup>, 推测高温 60 °C 条件下成分转化原因为丹酚酸 B 分

表 2 丹参胶囊的高温稳定性试验 ( $n = 2$ )

Table 2 High temperature stability test of Danshen capsules ( $n = 2$ )

| T/°C | t/d | 变化率/% |       |       |       |
|------|-----|-------|-------|-------|-------|
|      |     | 丹参素   | 迷迭香酸  | 紫草酸   | 丹酚酸 B |
| 40   | 5   | -0.16 | -0.31 | 0.88  | -0.71 |
|      | 10  | 8.41  | -0.12 | 1.88  | -0.59 |
| 60   | 5   | 10.87 | -3.19 | 7.52  | -5.11 |
|      | 10  | 32.24 | -5.88 | 15.26 | -9.64 |

子结构中存在不稳定基团苯并呋喃环和酯键, 其中酯键在高温条件下易断裂, 从而生成一分子丹参素和一分子紫草酸, 见图 3。



A. 混合对照品; B. 10 d 样品; C. 5 d 样品; D. 0 d 样品

图 2 丹参提取物在 60 °C 的 UPLC

Fig. 2 UPLC of Danshen extract under 60 °C

### 2.4.3 高湿试验

取丹参提取物 2.0 g 和丹参胶囊适量, 置于称量瓶中, 平铺成薄层, 分别在相对湿度 (RH) 75% 和 92.5% 的恒湿条件下放置 10 d, 分别于第 5, 10 天取样, 观察外观性状并检测二者中丹参素、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 的含量, 计算变化率, 见表 3, 4。结果发现高湿条件下 4 个酚酸成分含量波动均在  $\pm 10\%$  内<sup>[12]</sup>, 无明显变化趋势; 但丹参胶囊的囊壳在高湿环境中吸湿变黏, 因此应避免置于高湿环境中。

### 2.4.4 光照试验

取丹参提取物 2.0 g 和丹参胶囊适量置于称量瓶中, 平铺成薄层, 分别在照射强度  $(4\ 500 \pm 500)$  Lx 和避光条件下放置 10 d, 分别于第 5, 10 天取样。以避光为参照, 检测外观和丹参素、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 含量的变化率, 见表 5, 6。结果发现二者外观无改变; 与避光相比, 4 个酚酸类成分含量波动均在  $\pm 10\%$  内, 无明显变化趋势, 说明光照条件下二者质量较为稳定。

## 2.5 吸湿性考察

### 2.5.1 饱和盐溶液的制备

取氯化锂、溴化钠、氯化钠、硝酸钾固体适量, 分别置于干燥器中, 加水适量制成饱和盐溶液, 将干燥器置于 25 °C 环境, 待

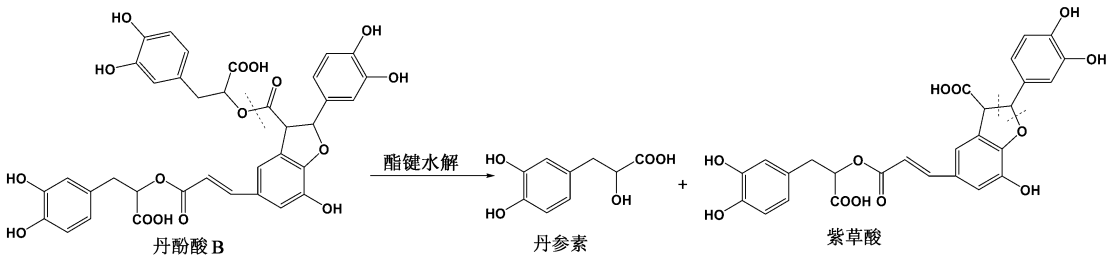


图 3 丹酚酸 B 的酯键水解反应

Fig. 3 Ester bond hydrolysis of Salvianolic acid B

表 3 丹参提取物的高湿稳定性试验 (n = 2)

Table 3 High humidity stability test of Danshen extract (n = 2)

| RH/% | t/d | 变化率/% |      |      |       |
|------|-----|-------|------|------|-------|
|      |     | 丹参素   | 迷迭香酸 | 紫草酸  | 丹酚酸 B |
| 75   | 5   | 7.33  | 7.01 | 8.13 | 6.92  |
|      | 10  | 7.11  | 6.93 | 8.46 | 6.78  |
| 92.5 | 5   | 3.27  | 2.20 | 3.64 | 2.08  |
|      | 10  | 3.47  | 1.06 | 3.66 | 0.98  |

表 4 丹参胶囊的高湿稳定性试验 (n = 2)

Table 4 High humidity stability test of Danshen capsules (n = 2)

| RH/% | t/d | 变化率/% |       |      |       |
|------|-----|-------|-------|------|-------|
|      |     | 丹参素   | 迷迭香酸  | 紫草酸  | 丹酚酸 B |
| 75   | 5   | 2.58  | 0.93  | 1.57 | 0.50  |
|      | 10  | 0.26  | -0.10 | 1.11 | -0.58 |
| 92.5 | 5   | 1.19  | 0.77  | 1.73 | 0.31  |
|      | 10  | 0.58  | -0.95 | 1.24 | -1.28 |

表 5 丹参提取物的光稳定性试验 (n = 2)

Table 5 Photostability test of Danshen extract (n = 2)

| 光照条件 | t/d              | 变化率/% |       |       |       |
|------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|      |                  | 丹参素   | 迷迭香酸  | 紫草酸   | 丹酚酸 B |
| 避光   | 5                | 0     | 0     | 0     | 0     |
|      | (4 500 ± 500) Lx | 0.03  | -0.28 | -1.25 | -0.84 |
| 避光   | 10               | 0     | 0     | 0     | 0     |
|      | (4 500 ± 500) Lx | 0.60  | -1.35 | -2.09 | -1.02 |

湿度稳定后备用<sup>[13]</sup>, 稳定后各干燥器实际湿度分别为 11.3%、57.6%、75.3%、92.5%。

### 2.5.2 淀粉基丸的吸湿率和临界相对湿度 (CRH) 测定

称取淀粉基丸 2.0 g, 平铺于称量瓶底部, 开盖置于 2.5.1 项下的不同相对湿度环境中, 按时称重并记录, 计算吸湿率<sup>[14]</sup>。以放置时间为横坐标, 吸湿率为纵坐标, 绘制吸湿等温曲线<sup>[15]</sup>, 见图 4。结果发现淀粉基丸在不同湿度环境中放置, 环境湿

表 6 丹参胶囊的光稳定性试验 (n = 2)

Table 6 Photostability test of Danshen capsules (n = 2)

| 光照条件 | t/d              | 变化率/% |       |       |       |
|------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|      |                  | 丹参素   | 迷迭香酸  | 紫草酸   | 丹酚酸 B |
| 避光   | 5                | 0     | 0     | 0     | 0     |
|      | (4 500 ± 500) Lx | 0.88  | -1.35 | 0     | -0.72 |
| 避光   | 10               | 0     | 0     | 0     | 0     |
|      | (4 500 ± 500) Lx | -0.43 | -0.89 | -0.40 | -0.70 |

度越大吸湿速率越大; 放置一定时间后, 淀粉基丸达到吸湿平衡, 吸湿速率趋于零, 吸湿率保持不变。以相对湿度为横坐标, 吸湿率为纵坐标, 绘制吸湿平衡曲线, 见图 5。结果发现在不同湿度环境中, 淀粉基丸达到吸湿平衡后的吸湿曲线重合, 继续延长放置时间, 吸湿率不变。分析吸湿平衡后的任一曲线, 过曲线两端做切线, 切线交点即为淀粉基丸的 CRH (58.5%)。当环境湿度超过 CRH 时, 淀粉基丸急剧吸湿, 为避免淀粉基丸过度吸湿, 应将其生产、贮存和运输的环境湿度控制在其 CRH 以下。

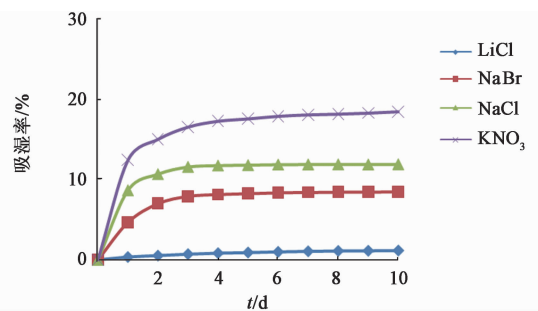


图 4 淀粉基丸在不同相对湿度环境中的吸湿等温曲线

Fig. 4 Hygroscopic isothermal curves of starch-based pellets in different relative humidity environments

### 2.5.3 丹参提取物的吸湿率和 CRH 测定

取丹参提取物 2.0 g 平铺于称量瓶底部, 开盖置于 2.5.1 项下的不同相对湿度环境中, 按时称重并记录<sup>[16]</sup>, 同 2.5.2 项下计算吸湿率, 绘制吸湿等温曲线, 见图 6。结果发现环境湿度越大吸湿速率越大, 失水速率

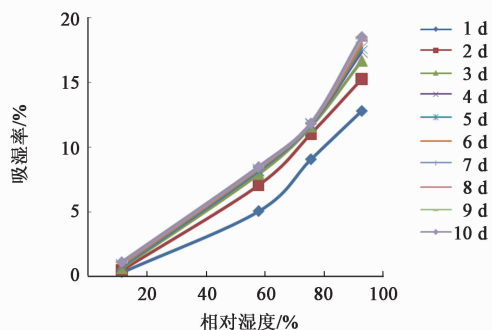


图 5 淀粉基丸的吸湿平衡曲线

Fig. 5 Hygroscopic equilibrium curves of starch-based pellets

亦如此;放置一定时间后,丹参提取物达到吸湿平衡,吸湿速率趋于零,吸湿率保持不变。在  $\text{KNO}_3$  环境中放置 10 d 后,丹参提取物未达吸湿平衡。对该组吸湿数据进行拟合以预测吸湿平衡时间和吸湿率<sup>[17-18]</sup>,得拟合二项式  $Y = -0.0023X^2 + 0.0423X + 0.0119$  ( $r = 0.9942$ )。求导得吸湿速率方程  $dY/dX = 2aX + b$ ,当速率为 0 时达吸湿平衡,对应  $x = -b/2a = 9.2$ ,因此预测提取物在第 10 天达吸湿平衡,平衡吸湿率约 21%,与实际检测数据相符,说明该预测方法科学、准确。以相对湿度为横坐标,吸湿率为纵坐标,绘制吸湿平衡曲线,见图 7。结果发现丹参提取物在不同湿度环境放置后,达吸湿平衡后的吸湿曲线重合,继续延长放置时间,吸湿率不变<sup>[19-21]</sup>。当环境相对湿度  $> 84\%$  时,提取物吸水,反之则失水。分析吸湿平衡后的任一曲线,过曲线两端做切线,切线交点即为丹参提取物的 CRH (72.34%)。

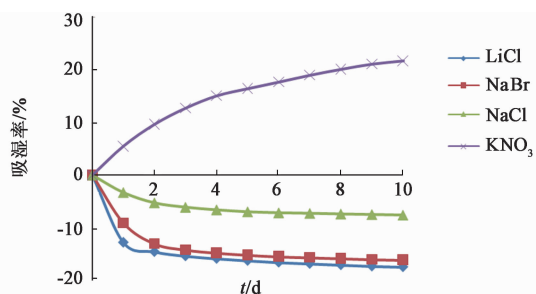


图 6 丹参提取物在不同相对湿度环境中的吸湿等温曲线

Fig. 6 Hygroscopic isothermal curves of Danshen extract in different relative humidity environments

**2.5.4 丹参包衣丸的吸湿率和 CRH 测定** 取包衣丸 2.0 g 平铺于称量瓶底部,开盖置于 2.5.1 项下的不同相对湿度环境中,按时称重并记录,计算吸湿率。以放置时间为横坐标,吸湿率为纵坐标,分析丹参包衣丸在不同湿度环境中的吸湿情况,见图 8。

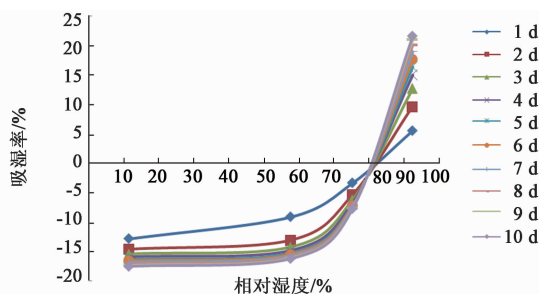


图 7 丹参提取物的吸湿平衡曲线

Fig. 7 Hygroscopic equilibrium curves of Danshen extract

结果表明达到吸湿平衡前,环境湿度越大,包衣丸吸湿速率越大。放置一定时间后,包衣丸达到吸湿平衡,吸湿速率趋于零,继续延长放置时间吸湿率保持不变。以相对湿度为横坐标,吸湿率为纵坐标,绘制吸湿平衡曲线,见图 9。结果发现包衣丸达吸湿平衡后,吸湿曲线重合,继续延长放置时间,吸湿率不变。当环境相对湿度  $> 24\%$  时,包衣丸吸水,反之则失水。同样,过吸湿平衡后的任一曲线两端做切线,交点即为包衣丸的 CRH (72.85%)。当环境湿度超过该值,包衣丸急剧吸湿,为避免包衣丸过度吸湿,应将其生产、贮存和运输的环境湿度控制在 CRH 以下<sup>[22-24]</sup>。

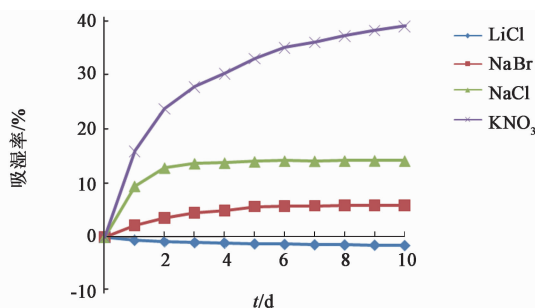


图 8 丹参包衣丸在不同相对湿度环境中的吸湿等温曲线

Fig. 8 Hygroscopic isothermal curves of Danshen coated pills in different relative humidity environments

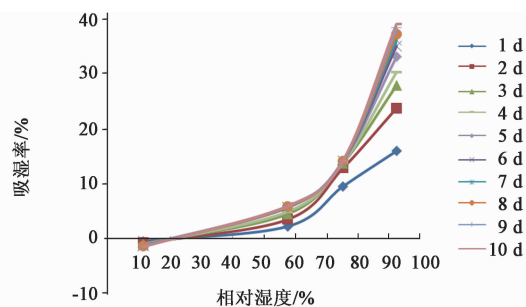


图 9 丹参包衣丸的吸湿平衡曲线

Fig. 9 Hygroscopic equilibrium curves of Danshen coated pills

**2.5.5 丹参胶囊的吸湿率和 CRH 测定** 取丹参胶

囊适量平铺于称量瓶底部,开盖置于 2.5.1 项下不同相对湿度环境中,按时称重并记录,计算吸湿率,绘制丹参胶囊的吸湿等温曲线,见图 10。结果发现环境湿度越大吸湿速率越大。放置一定时间后,丹参胶囊达到吸湿平衡,吸湿速率趋于零,继续延长放置时间,吸湿率保持不变。按 2.5.3 项下方法预测丹参胶囊在  $\text{KNO}_3$  环境中达到吸湿平衡的时间和吸湿率,结果显示第 10 天达吸湿平衡。以相对湿度为横坐标,吸湿率为纵坐标,绘制吸湿平衡曲线,见图 11。结果发现丹参胶囊达吸湿平衡后,吸湿曲线重合,继续延长放置时间,吸湿率不变。与丹参包衣丸相同,相对湿度为 24% 是吸水和失水的分界点。同样,过吸湿平衡后的任一曲线两端做切线,交点即为丹参胶囊的 CRH (73.55%), 为避免丹参胶囊过度吸潮,应将其生产、贮存和运输的环境湿度控制在 CRH 以下。

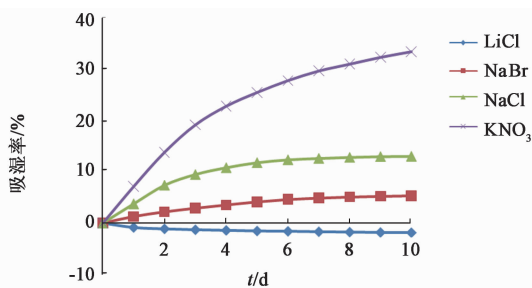


图 10 丹参胶囊在不同相对湿度环境中的吸湿等温曲线  
Fig. 10 Hygroscopic isothermal curves of Danshen capsules in different relative humidity environments

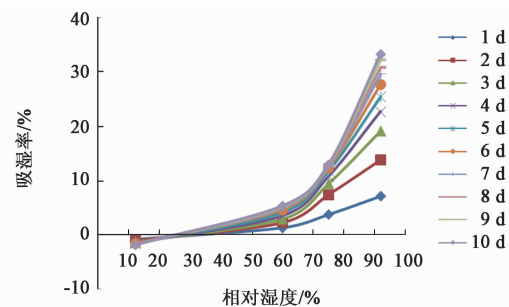


图 11 丹参胶囊的吸湿平衡曲线  
Fig. 11 Hygroscopic equilibrium curves of Danshen capsules

### 3 讨论

本文通过稳定性影响因素试验考察了丹参提取物和丹参胶囊中丹参素、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 在高湿、高温及强光照条件下降解规律,其中高湿和强光照条件下这 4 个酚酸类成分均较为稳定,但高湿条件下丹参胶囊囊壳会因吸潮而变软,进而影响体内崩解与释放。高温条件下迷迭香酸较稳

定,无明显降解趋势,而丹酚酸 B 在高温下出现降解,同时伴有丹参素和紫草酸含量的大幅增加,这与文献[7-11]报道的结果一致。高温条件对丹参提取物和丹参胶囊中的不同酚酸类成分稳定性有不同的影响规律,究其原因可能与各成分化学结构的特殊性有关,丹酚酸 B 为水溶性成分,其结构中含有酯键和苯并呋喃环,高温条件下易发生酯键水解反应,从而生成丹参素和紫草酸。因此,在后续丹参提取物和丹参胶囊的贮存、运输和包装设计中,为避免有效成分的降解,应注意温度控制,同类制剂的包装设计应防潮,以保证各有效成分含量的稳定。

采用 UPLC 测定时,在丹参素色谱峰与迷迭香酸色谱峰之间、丹酚酸 B 色谱峰之后均有未知成分色谱峰,依照 UPLC 色谱行为及本课题组前期研究成果,靠近迷迭香酸的色谱峰可能为丹酚酸 E,丹酚酸 B 后面的 2 个色谱峰可能分别为丹酚酸 B 异构体和丹酚酸 A,这些色谱峰的色谱行为都是稳定性考察中的关注点,弄清成分结构有助于推测成分之间的降解转化关系,各成分具体的变化情况有待于进一步分析。后续将深入探索丹参提取物中酚酸类成分的稳定性规律,不同影响因素下各成分之间的量化转化关系等。此外,本文还系统地完成了丹参胶囊及原辅料和各制剂中间体的吸湿性考察,为同类制剂产品处方设计、生产全过程的环境湿度控制提供参考。

#### [参考文献]

- [1] 张珊珊,陈秋羽,刘朋,等. 丹参胶囊在欧盟药品注册中的可读性测试研究和实践[J]. 中草药,2017,48(4):843-846.
- [2] 张涛,张娟红,徐丽婷,等. 中药丹参类制剂临床研究及应用进展[J]. 实用药物与临床,2015,18(3):330-334.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:354-355.
- [4] 黄世超,瞿海斌. 丹酚酸 B 稳定性研究进展[J]. 中国现代应用药学,2015,32(5):644-648.
- [5] 于翠翠,刘军锋,车鑫,等. 丹酚酸 A 中有关物质含量的测定方法[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):94-97.
- [6] 薛静,叶正良,李德坤,等. HPLC 同时测定丹参多酚酸中丹酚酸 D、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(3):70-73.
- [7] 岳喜典,曲桂武,李桂生. 丹参酚酸 B 在水溶液中的稳定性研究[J]. 中草药,2005,36(2):205-207.
- [8] 张春光,崔翰明,张秋燕,等. 丹参提取物中的丹酚酸

- B 在不同 pH 条件下的稳定性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(1): 3-5.
- [ 9 ] 朱静, 陈慧清, 白鹏, 等. 丹酚酸 B 水溶液分解反应的  
动力学研究[J]. 中成药, 2009, 31(4): 541-544.
- [10] 郭永学. 丹酚酸 B 的降解机理及纯化工艺研究[D].  
大连: 大连理工大学, 2007.
- [11] 彭九嫚, 柴尧, 陈丽叶, 等. 丹参中酚酸类成分在不同  
工艺条件下转化关系[J]. 中国实验方剂学杂志,  
2016, 22(5): 67-70.
- [12] European Medicines Agency. *Guideline on Quality of  
Herbal Medicinal Products/traditional Herbal Medicinal  
Products*[M]. London: Paper Club London Ltd., 2011:  
11-12.
- [13] 高建德, 朱晓玉, 宋开蓉, 等. 5 种常用药用辅料对党  
参颗粒吸湿性及成型性的影响[J]. 中国实验方剂学  
杂志, 2017, 23(23): 13-17.
- [14] 李小芳, 舒予, 文怡静, 等. 芪连颗粒的吸湿性研究  
[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2746-2749.
- [15] 汤成成, 贾艾玲, 王雅洁, 等. 柴胡提取物吸湿过程的  
模型拟合[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22):  
7-11.
- [16] 李铜铃, 贾玉蓉, 魏波. 不同辅料对中药冲剂吸湿性  
的影响[J]. 华西药理学杂志, 1993, 8(2): 80-83.
- [17] 李小燕. 清瘟败毒胶囊的吸湿性研究及数据分析  
[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(8): 459-462.
- [18] 丁志平, 乔延江. 不同粒径黄连粉体的吸湿性实验研  
究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(3): 5-7.
- [19] 金慧臻, 狄留庆, 汪晶, 等. 中药浸膏粉体吸湿及改性  
技术研究进展[J]. 中成药, 2011, 33(11): 1960-1964.
- [20] 杜松, 刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的  
机制分析[J]. 中草药, 2008, 39(6): 932-934.
- [21] 张定堃, 张芳, 林俊芝, 等. 乳糖研磨改性降低红景天  
提取物吸湿性的工艺与原理研究[J]. 中国中药杂  
志, 2014, 39(8): 1413-1420.
- [22] Teunou E, Fitzpatrick J J. Effect of relative humidity and  
temperature on food powder flowability[J]. J Food Eng,  
1999, 42(2): 109-116.
- [23] 陈筱瑜, 黄庆德. 中药固体制剂防吸湿方法研究进展  
[J]. 海峡药理学, 2008, 20(11): 61-63.
- [24] 刘国平, 赵立杰, 冯怡, 等. 中药制剂原料吸湿动力学  
初步探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6):  
15-19.

[责任编辑 刘德文]