

## 方药纵横

引用:周斌,宋选飞,谢欢,等.丹参提取物平衡溶解度及表观油水分配系数的测定[J].现代中医药,2024,44(2):79-86.

## 丹参提取物平衡溶解度及表观 油水分配系数的测定<sup>\*</sup>

周斌<sup>1</sup> 宋选飞<sup>1</sup> 谢欢<sup>1</sup> 王云<sup>1</sup> 张永萍<sup>1,2,3\*\*</sup>

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州中药炮制与制剂工程技术研究中心,  
贵州 贵阳 550025; 3. 国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025)

**摘要:**目的 测定丹参提取物中“水-脂”二元组分指标成分在不同溶剂中的平衡溶解度及不同 pH 下的表观油水分配系数,探索丹参提取物的溶解性能。方法 应用超高效液相色谱法(UPLC)结合质量权重系数法表征丹参提取物中迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮及丹参酮 II A 6 个指标成分在不同极性及 pH 值溶液中的整体溶解度和在饱和正辛醇-水系统中的整体油水分配系数。结果 37 °C 时提取物在水、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、丙酮、三氯甲烷、乙酸乙酯八种溶剂中整体溶解性介于 0.62 ~ 11.58 mg · mL<sup>-1</sup> 之间,在水中的平衡溶解度较大;在缓冲液中平衡溶解度呈先增大后减小,最后趋于稳定的趋势;饱和正辛醇-水系统中的整体油水分配系数  $K_{app}$  介于 -1.12 ~ -0.16 之间, pH 为 4.97 时  $\lg P$  达到最大。结论 丹参提取物溶解性与渗透性均差,在剂型设计时可考虑在处方中加入适量醇类提高溶解度,调节 pH 值、利用促渗方法等促进药物经皮吸收。

**关键词:**平衡溶解度;表观油水分配系数;丹参提取物;超高效液相色谱法

中图分类号:R284 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)02-0079-08

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.02.015

## Determination of Equilibrium Solubility and Apparent Oil-Water Distribution Coefficient of Danshen Extract

ZHOU Bin<sup>1</sup> SONG Xuanfei<sup>1</sup> XIE Huan<sup>1</sup>

WANG Yun<sup>1</sup> ZHANG Yongping<sup>1,2,3</sup>

(1. Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 2. Guizhou Traditional Chinese  
Medicine Processing and Formulation Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China;  
3. National Miao Medicine Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China)

**Abstract:** **Objective** To determine the equilibrium solubility of the “water lipid” binary component index components in different solvents and the apparent oil-water distribution coefficient at different pH values in Danshen extract, and to explore the solubility performance of Danshen extract. **Methods** Ultra high performance liquid chromatography (UPLC) combined with mass weighting coefficient method was used to characterize the overall solubility of six indicator components, including rosmarinic acid, purpuric acid, salvianolic acid B, salvianolic acid A, cryptotanshinone, and salvianone IIA, in solutions of different polarities and pH values, as well as the overall oil-water distribution coefficient in a saturated n-octanol water system in Danshen extract. **Results** At 37 °C, the overall solubility of the extract in eight sol-

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873020);贵州省高等学校中药民族药(苗药)新剂型新制剂工程研究中心(黔教技[2022]022)

\*\* 通讯作者:张永萍,教授。E-mail:zgygpg@126.com

vents including water, methanol, ethanol, acetonitrile, n-butanol, acetone, trichloromethane, and ethyl acetate ranged from 0.62 to 11.58  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , and the equilibrium solubility in water was relatively high; The equilibrium solubility in the buffer solution shows a trend of first increasing, then decreasing, and finally stabilizing; The overall oil-water distribution coefficient  $K_{\text{ow}}$  in the saturated n-octanol water system ranges from -1.12 to -0.16, and the  $\lg P$  reaches its maximum at pH 4.97. **Conclusion** The solubility and permeability of Danshen extract are both poor. When designing the dosage form, it is possible to consider adding an appropriate amount of alcohols to the prescription to improve solubility, adjust pH value, and use permeation promoting methods to promote drug transdermal absorption.

**Key words:** Equilibrium solubility; Apparent oil-water distribution coefficient; Danshen extract; Ultra high performance liquid chromatography

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎, 具有活血祛瘀, 通经止痛, 清心除烦, 凉血消痛的功效。丹参的活性成分主要分为两大类: 脂溶性成分和水溶性成分。丹参水溶性成分主要以酚酸类为主, 包括迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 等<sup>[1]</sup>, 该成分具有抗炎<sup>[2]</sup>、舒张血管<sup>[3]</sup>、促血管生成及心脏保护作用<sup>[4]</sup>。丹参脂溶性成分主要以丹参酮类为主, 包括隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II A 等<sup>[1,5]</sup>, 该成分具有抗缺血性心律失常<sup>[6]</sup>、抗缺氧<sup>[7]</sup>、保护损伤心肌细胞<sup>[8]</sup>等作用。

丹参作为临床常用的传统中药, 经过制剂研究开发和工艺改进目前主要是以丹参脂溶性成分、水溶性成分, 或兼有脂溶性和水溶性成分一同入药<sup>[9]</sup>。以水溶性提取物为主的主要制剂品种有丹参注射液、口服液、冲剂、气雾剂、粉针剂等<sup>[10-15]</sup>, 以脂溶性有效成分为主入药的丹参主要制剂品种有丸剂、胶囊剂、片剂等<sup>[16]</sup>, 兼用丹参脂溶性成分和水溶性成分的新制剂如贴剂、脂质体、缓释剂、长效剂等<sup>[17]</sup>。丹参贴剂作为兼用水溶性和脂溶性成分的新制剂, 既可以避免口服给药方式对胃肠道的刺激和肝脏的首过消除作用, 又可以提高用药安全性解决患者依从性问题。

本实验以迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A 四种水溶性成分和隐丹参酮、丹参酮 II A 两个脂溶性成分为指标成分, 探究丹参提取物在不同溶剂和 pH 下平衡溶解度及表观油水分配系数, 综合评价提取物的溶解性能, 以期为丹参“水-脂”二元组分凝胶贴剂经皮给药新剂型提供理论依据。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** 色谱柱为 ACQUITY UPLC® BEH Shied RPC<sub>18</sub> 柱; PHS-3 型 pH 计(上海仪电科学股

份有限公司; Agilent 1290 infinity II 超高液相色谱仪(Agilent 公司); AU220 电子天平(METTLER 公司); SK8210HP 超声波清洗仪(上海科导超声仪器有限公司); DKZ-1 电热恒温振荡水槽(上海精宏实验设备有限公司); TGL-16B 台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

**1.2 试剂** 迷迭香酸(批号: 111871-201706, 纯度  $\geq 98\%$ )、丹酚酸 B(批号: 111562-201716, 纯度  $\geq 98\%$ )、隐丹参酮(批号: 110852-201807, 纯度  $> 99.0\%$ )、丹参酮 II A(批号: 110766-201721, 纯度  $> 99.5\%$ ), 均购于中国食品药品检定研究所; 紫草酸(批号: GGDD-1020, 纯度  $\geq 98\%$ )与丹酚酸 A(批号: GGDD-0828, 纯度  $\geq 98\%$ )购于贵州迪大科技有限责任公司; 丹参总酚酸提取物(批号: 20181115, 宝鸡市方晟生物开发有限公司); 丹参总酮提取物(批号: DS20181022, 西安昊轩生物科技有限公司)。甲醇、乙腈(色谱纯, 美国天地有限公司); 甲酸(优级纯, 上海楷岳生物科技有限公司); 正辛醇、乙醇、丙酮、三氯甲烷等均分析纯; 水(蒸馏水, 广州屈臣氏食品饮料有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 指标成分含量测定方法的建立

**2.1.1 色谱条件** ACQUITY UPLC® BEH Shied RPC<sub>18</sub>(1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1  $\times$  50 mm) 色谱柱; 流动相: 乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B), 梯度程序洗脱 0~5 min, 20%~20%(A), 5~25 min, 20%~58%(A), 25~30 min, 58%~58%(A), 30~33 min, 58%~95%(A), 33~35 min, 95%~20%(A); 柱温 15℃, 进样量 2  $\mu\text{L}$ , 波长 270 nm; 体积流量 0.3  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

**2.1.2 对照品溶液的配制** 取迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮 II A 对照品

适量,精密称定,置 25 mL 容量瓶中,以色谱级进口甲醇溶液稀释至刻度线,配制浓度分别为迷迭香酸 0.0165 mg·mL<sup>-1</sup>、紫草酸 0.0272 mg·mL<sup>-1</sup>、丹酚酸 B 0.2540 mg·mL<sup>-1</sup>、丹酚酸 A 0.0172 mg·mL<sup>-1</sup>、隐丹参酮 0.0307 mg·mL<sup>-1</sup>、丹参酮 II A 0.0329 mg·mL<sup>-1</sup>单独对照品储备液和混合对照品储备液。

**2.1.3 供试品溶液的配制** 称取 0.2 g 丹参提取物(丹参总酚酸提取物和丹参总酮提取物各 50%),精密称定,置锥形瓶,加 50 mL 甲醇,53 kHz 功率超声 30 min,静置,以甲醇补足减失重量。取 1 mL 至 10 mL 容量瓶中,加甲醇定容至刻度,0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得。

**2.1.4 标准曲线的绘制** 分别精密吸取迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮 II A 对照品混合溶液以甲醇溶液稀释,配制成 6 份不同浓度的混合对照品溶液,并按“2.1.1”项下测定条件进样。记录各成分对应的峰面积,以峰面积值为纵坐标(Y),对照品的浓度为横坐标(X,mg·mL<sup>-1</sup>)制作标准曲线,6 种指标成分的回归方程、线性范围等线性考察相关结果见下表 1。提示不同指标成分在规定的质量浓度范围内线性关系良好。

表 1 6 种指标成分的回归方程及线性范围

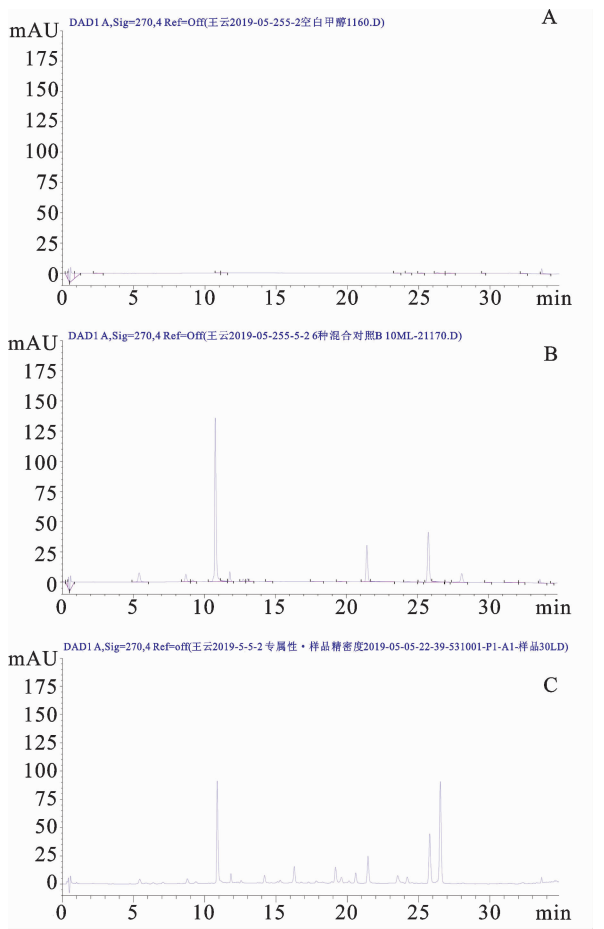
指标成分	回归方程	r	线性范围(mg·mL <sup>-1</sup> )
迷迭香酸	$Y=7011.8X-0.0537$	1.00 0	0.0024 ~ 0.0165
紫草酸	$Y=5606.9X+0.1021$	1.00 0	0.0039 ~ 0.0272
丹酚酸 B	$Y=4409.8X+0.1006$	1.00 0	0.0363 ~ 0.2540
丹酚酸 A	$Y=8849.3X+0.053$	1.00 0	0.0025 ~ 0.0172
隐丹参酮	$Y=29977X+1.0942$	1.00 0	0.0044 ~ 0.0307
丹参酮 II A	$Y=25505X+0.3063$	1.00 0	0.0047 ~ 0.0329

**2.1.5 专属性的考察** 下图 1 为空白甲醇溶液、用甲醇配制的含迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮 II A 混合对照品溶液以及含有 6 种指标成分样品提取溶液。由图可知甲醇空白溶液对含量测定无干扰,方法专属性良好。

**2.1.6 精密度试验** 分别精密移取迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮 II A 对照品溶液 1 mL 至 10 mL 容量瓶,加甲醇混匀并稀释至对应刻度线。以“2.1.1”项下方法进样,重复测定 6 次,根据各成分的峰面积,求得迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮 II A

成分的 RSD 值分别为 0.59%、0.51%、0.42%、1.77%、0.57%、1.07%,均小于 2.00%,仪器具有良好的精密度。

**2.1.7 样品稳定性考察** 精密称取丹参提取物约 0.2 g,制备供试品溶液,分别在 0、2、4、8、12、24 h 对应时间点按本章“2.1.1”项下方法进样,根据指标成分各时间点下的峰面积情况,算得迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮 II A 的 RSD 值分别为 1.10%、2.00%、2.00%、1.60%、0.74%、0.27%,表明样品溶液在 24 h 内稳定。



注:A. 空白甲醇色谱图;B. 对照品色谱图;C. 样品色谱图;1. 迷迭香酸;2. 紫草酸;3. 丹酚酸 B;4. 丹酚酸 A;5. 隐丹参酮;6. 丹参酮 II A

图 1 UPLC 色谱图

**2.1.8 重复性试验** 精密称取 6 份丹参提取物,每份约 0.2 g,分别同本章“2.1.1”及“2.1.2”项下提取供试液和测定条件进样,算得原迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮 II A 指标成分的质量分数 RSD 值分别为 1.63%、

1. 14%、1. 29%、1. 84%、0. 86%、0. 68%，均小于 2. 00%，表明具有良好的重复性。

**2.1.9 加样回收率试验** 取已知含量的丹参提取物样品 6 份，每份约 0. 2 g，精密称定，置于锥形瓶中，精密加入等量的 6 种对照品溶液，加 50 mL 甲醇，按制备供试品溶液，按“2. 1. 3”项方法制备供试溶液，按“2. 1. 1”项下进样测定，计算得到迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮ⅡA 平均加样回收率分别为 99. 16%、102. 20%、100. 45%、100. 18%、97. 88%、96. 95%，各成分对应的 RSD 值分别为 1. 62%、2. 68%、1. 91%、1. 80%、2. 96%、2. 67%。6 种成分的 RSD 值均小于 3. 00%，提示该含测方法具有良好的回收率。各指标成分的加样回收率试验结果分别见下表 2～表 7。

**2.2 六个代表性成分质量权重系数的确定** 根

表 2 迷迭香酸加样回收率试验结果 (n=6)

称取量(g)	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0. 2002	30. 92	30. 86	61. 06	97. 67	99. 16	1. 62
0. 2000	30. 91	30. 86	61. 83	100. 19		
0. 2001	30. 91	30. 86	61. 68	99. 71		
0. 1999	30. 89	30. 86	60. 94	97. 38		
0. 2000	30. 90	30. 86	62. 23	101. 52		
0. 2003	30. 92	30. 86	61. 31	98. 48		

表 3 紫草酸加样回收率试验结果 (n=6)

称取量(g)	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0. 2002	18. 64	17. 66	37. 27	105. 47	102. 20	2. 68
0. 2000	18. 64	17. 66	36. 30	100. 00		
0. 1999	18. 64	17. 66	36. 75	102. 55		
0. 2000	18. 64	17. 66	37. 27	105. 47		
0. 2002	18. 64	17. 66	36. 30	100. 00		
0. 2000	18. 64	17. 66	36. 25	99. 69		

表 4 丹酚酸 B 加样回收率试验结果 (n=6)

称取量(g)	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0. 2000	351. 04	350. 68	702. 07	100. 09	100. 45	1. 91
0. 2002	351. 04	350. 68	696. 46	98. 40		
0. 2000	351. 04	350. 68	697. 86	98. 90		
0. 1999	351. 04	350. 68	713. 99	103. 50		
0. 2000	351. 04	350. 68	701. 72	100. 00		
0. 1998	351. 04	350. 68	708. 38	101. 90		

据含量测定结果得知：迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮ⅡA 的含量分别为 1. 21%、1. 58%、31. 66%、1. 17%、1. 48%、3. 46%。为了综合考虑成分的整体性质，利用质量权重系数法<sup>[18]</sup>标定各指标成分的权重系数。

$$CV = \sum_{i=1}^n Ci * \beta i$$
$$\beta i = Wi / W_{总}$$

式中：CV 为所有成分（已知、未知）综合值，Ci 为各个成分性质值，βi 为各个成分的质量权重系数；Wi 为某一个标定成分在所有组分（100%）的百分比值，W<sub>总</sub> 为已标定的所有指标成分占有所有组分（100%）的百分比值。

按公式算出迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、隐丹参酮、丹参酮ⅡA 的质量权重系数分别为 0. 03、0. 04、0. 78、0. 03、0. 04、0. 09。

表 5 丹酚酸 A 加样回收率试验结果( $n=6$ )

称取量(g)	样品含量( $\mu\text{g}$ )	加入量( $\mu\text{g}$ )	测得量( $\mu\text{g}$ )	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0.2001	14.21	14.35	28.42	99.02	100.18	1.80
0.2000	14.21	14.35	28.42	99.02		
0.2001	14.21	14.35	28.42	99.02		
0.1998	14.21	14.35	28.92	102.51		
0.1999	14.21	14.35	28.42	99.02		
0.2001	14.21	14.35	28.92	102.51		

表 6 隐丹参酮加样回收率试验结果( $n=6$ )

称取量(g)	样品含量( $\mu\text{g}$ )	加入量( $\mu\text{g}$ )	测得量( $\mu\text{g}$ )	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0.2001	19.37	19.71	38.73	98.22	97.88	2.96
0.2001	19.37	19.71	38.73	98.22		
0.2000	19.37	19.71	39.24	100.81		
0.1998	19.37	19.71	39.24	100.81		
0.2000	19.37	19.71	37.78	93.40		
0.2001	19.37	19.71	38.25	95.79		

表 7 丹参酮 II A 加样回收率试验结果( $n=6$ )

称取量(g)	样品含量( $\mu\text{g}$ )	加入量( $\mu\text{g}$ )	测得量( $\mu\text{g}$ )	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0.2000	39.21	39.72	78.41	98.69	96.95	2.67
0.2001	39.21	39.72	77.94	97.51		
0.2000	39.21	39.72	78.41	98.69		
0.2002	39.21	39.72	77.94	97.51		
0.2000	39.21	39.72	75.67	91.79		
0.1998	39.21	39.72	77.94	97.51		

2.3 丹参提取物理化性质的研究

2.3.1 不同缓冲盐溶液的配制 参考《中国药典》2020 版四部通则“8004”项下规定配制不同 pH 缓冲溶液<sup>[19]</sup>,经 pH 计测定后得 pH 值为 3.11、3.95、4.97、6.69、7.46、8.00、8.93、10.15 磷酸盐缓冲液,4℃放置储存备用。

2.3.2 平衡溶解度的测定 精密称取过量(1 g)丹参提取物于离心管中,加入 10 mL 不同溶剂,盖上盖子,超声 30 min,放入恒温水浴振荡器中振摇 24 h,温度保持 37℃,使其达到充分溶解。将离心管中的药液 5000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,倾出上清液,取上清液 5 mL 至 10 mL 容量瓶中,加各溶剂稀释摇匀定容至刻度<sup>[20]</sup>。13000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,上清液(浓度过高超出线性范围的溶液,适当添加对应溶剂稀释后进样测定)照本章“2.1.1”项

下色谱方法测定各指标成分的峰面积,计算迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、丹参酮 II A、隐丹参酮在不同溶剂、缓冲体系中的平衡溶解度,参照质量权重系数计算六种成分总平衡溶解度。

结果如表 8、表 9 及图 2、图 3 所示,通过质量权重法计算,在 37℃时,迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、丹参酮 II A、隐丹参酮六种成分在水中的平衡溶解度最大为 11.58,在三氯甲烷中平衡溶解度系数最小为 0.29,整体平衡溶解度介于 0.62~11.58 mg·mL<sup>-1</sup>之间,表现出较差的整体溶解性。在缓冲体系中迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A 四种水溶性成分的溶解度受 pH 影响较大,丹参酮 II A 及隐丹参酮两种脂溶性成分溶解度变化较小。

表 8 丹参提取物六种指标成分在不同溶剂中的平衡溶解度( $n=6$ )

溶剂	迷迭香酸 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	紫草酸 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	丹酚酸 B ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	丹酚酸 A ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	隐丹参酮 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	丹参酮 II A ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
水	0.548	0.795	14.771	0.329	0.012	0.001
甲醇	0.531	0.733	13.687	0.520	0.357	0.634
乙醇	0.368	0.475	9.011	0.367	0.144	0.277
乙腈	0.371	0.260	4.728	0.281	0.247	0.545
正辛醇	0.031	0.034	0.754	0.033	0.030	0.073
丙酮	0.608	0.736	13.864	0.553	0.641	1.445
三氯甲烷	0.001	0.001	0.041	0.001	1.023	2.430
乙酸乙酯	0.458	0.267	7.766	0.413	0.687	1.695

表 9 丹参提取物中六种指标成分在不同缓冲溶液中的平衡溶解度( $n=6$ )

pH	迷迭香酸 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	紫草酸 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	丹酚酸 B ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	丹酚酸 A ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	隐丹参酮 ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	丹参酮 II A ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
3.11	0.376	0.542	9.846	0.1995	0.003	0.001
3.95	0.331	0.478	8.683	0.172	0.004	0.001
4.97	0.380	0.544	9.986	0.128	0.006	0.003
6.69	0.335	0.531	9.050	0.014	0.007	0.005
7.46	0.336	0.522	8.869	0.019	0.003	0.002
8.00	0.076	0.144	2.023	0.007	0.001	0.001
8.95	0.239	0.421	6.803	0.008	0.002	0.003
10.15	0.376	0.542	9.846	0.199	0.003	0.001

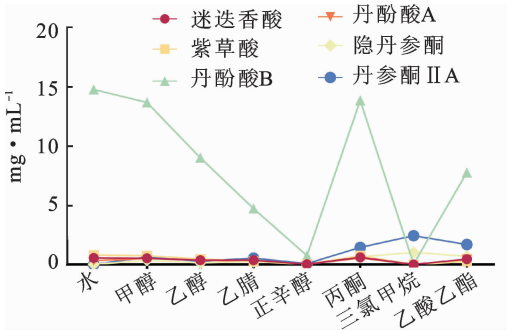


图 2 不同溶剂中六种指标成分的平衡溶解度趋势图

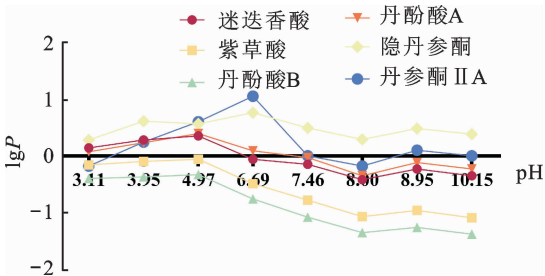


图 3 不同 pH 六种指标成分的平衡溶解度趋势图

**2.3.3 表观油水分配系数的测定** 精密称取丹参提取物 1 g, 至 10 mL 容量瓶中, 分别加入水相和不

同 pH 值缓冲液超声 30 min, 使其充分溶解, 用相同溶剂定容至刻度线, 保证一直有固体药物存在, 使其呈饱和状态, 静置 4 h 后离心 ( $5000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 10 min), 取上清液 2 mL,  $70^\circ\text{C}$  水浴锅上蒸干, 分次加甲醇溶解, 定容至 5 mL, 取上清液过  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜, 按本章“2.1.1”项下色谱方法测定各成分峰面积, 计算该溶液中 6 种指标成分的浓度  $C_0$ 。再取上述上清液 5 mL 至具有盖子的离心管中, 分别加入 5 mL 油相, 放入恒温水浴 ( $37^\circ\text{C}$ ) 振荡器中, 连续振摇 24 h, 静置 4 h 后取上层油相 2 mL, 真空 ( $T: 50^\circ\text{C}$ , 真空度:  $0.06 \text{ MPa}$ ) 干燥 12 h, 分次加甲醇溶解, 定容至 5 mL, 取上清液过  $0.22 \mu\text{m}$  微孔滤膜, 按本章“2.1.1”项下色谱方法测定各成分峰面积, 计算该溶液中 6 种指标成分的浓度, 此时浓度为  $C_1$ , 并且按照公式  $P = C_1 V_1 / (C_0 V_0 - C_1 V_1)^{[21]}$  计算表观油水分配系数 ( $\lg P$ ), 参照质量权重系数计算六种成分总表观油水分配系数 ( $\lg P$ ) 结果如表 10 及图 4 所示, 单一成分迷迭香酸、紫草酸、丹

酚酸 B、丹酚酸 A 随 pH 值的增大,lgP 值逐渐下降,pH 值 8.00 以后趋于平缓,而丹参酮 II A 和隐丹参酮的油水分配系数成锯齿状变化,波动缓和,变化不明显。丹参提取物在 37℃ 下不同缓冲液中的整体 lgP 值介于-1.12 ~ -0.16 之间,pH 在为

3.11 至 4.97 lgP 值逐渐升高为-0.16,pH 在 4.97 至 8.00 lgP 值逐渐降低为-1.12,pH 在 8.00 至 10.15 趋于平稳,表现丹参提取物整体脂溶性较差,为强亲水性成分。

表 10 丹参提取物中六种指标成分在 37℃ 下不同缓冲液中的 lgP 值(n=6)

pH	迷迭香酸	紫草酸	丹酚酸 B	丹酚酸 A	隐丹参酮	丹参酮 II A
3.11	0.14	-0.16	-0.4	0.07	0.28	-0.18
3.95	0.28	-0.1	-0.37	0.23	0.61	0.24
4.97	0.35	-0.06	-0.33	0.39	0.56	0.60
6.69	-0.06	-0.49	-0.76	0.09	0.76	1.05
7.46	-0.15	-0.78	-1.08	-0.03	0.49	0.00
8.00	-0.42	-1.07	-1.35	-0.35	0.29	-0.18
8.95	-0.23	-0.96	-1.26	-0.12	0.48	0.10
10.15	-0.35	-1.09	-1.38	-0.23	0.38	0.00

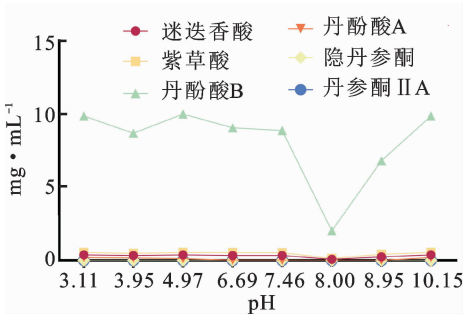


图 4 丹参提取物六种指标成分在 37℃ 下不同缓冲液中的 lgP 值趋势图

3 讨论

丹参主要由丹参总酚酸类和丹参总酮类成分组成,酚酸类以迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B 等成分为代表,总酮类以隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II A 等成分为代表,分别具有脂溶性及水溶性<sup>[22-24]</sup>。超高效液相色谱法(Ultra Performance Liquid Chromatography,UPLC)具有灵敏度高、重现性好、分析时间短等优势,通过建立丹参“水-脂”二元多指标成分 UPLC 含量测定方法,为后期试验含量测定条件提供参考。

中药提取物中含有多个以及多种化学成分,各种化学成分相互作用起到增溶、助溶、竞争性抑制等效果,因此中药提取物的溶解是一个复杂的过程。药物的溶解是影响药物吸收分布的重要因素,是药效发挥作用的前提。研究表明表观油水分配系数是影响药物经皮吸收的重要因素,是药

物传递系统中的重要参数<sup>[25-27]</sup>。溶解性与脂溶性均好的药物才更易通过皮肤途径吸收,从而起到更好的治疗作用<sup>[28-29]</sup>。本实验通过质量权重系数了解丹参提取物组分的溶解性和表观油水分配系数,能较好地反映提取物总体性能,为丹参“水-脂”二元组分凝胶贴剂经皮给药新剂型提供理论依据。药物的 lgP 影响药物在胃肠道中的吸收程度和速度,最佳 lgP 值在-1<lgP<2,过低时(lgP<-2)的化合物未能穿过脂质膜;过高时(lgP>3)则因脂溶性过强而很难从细胞另一侧的膜释放出来进入附近的血管或淋巴管<sup>[30-31]</sup>。丹参“水-脂”二元组分整体 lgP 值介于-1.12 ~ -0.16 之间,水溶性较强,提示在设计凝胶处方时适当加入水、乙醇可相应提高该类成分的溶解度。另外,丹参“水-脂”二元组分在不同 pH 值溶液中的溶解性波动较大,则说明在剂型设计中应考虑 pH 值不同给药物溶解性带来的影响。

参考文献

[1]杨贵雅,薛紫鲸,张丹,等.基于指纹图谱和多成分含量测定的丹参药材皮部和木部化学成分比较研究[J].中草药,2019,50(21):5328-5335.  
[2]李园园,刘佳,梁悦,等.丹参水溶性成分的抗炎作用[J].黑龙江畜牧兽医,2020(13):132-134,137.  
[3]高燕,杨龙飞,丁晓彦,等.丹参水溶性成分对尾动脉血管狭窄斑马鱼血管舒张作用的研究[J].中华中医药杂



- 志,2019,34(11):5384-5387.
- [4] 杨龙飞,赵瀚年,丁晓彦,等. 基于斑马鱼模型的丹参促血管生成及心脏损伤保护作用的研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2620-2624.
- [5] 高秀容,许小红,杨恒博,等. 丹参提取物中脂溶性成分检测及体外溶出行为考察[J]. 医药导报,2019,38(1):79-83.
- [6] 赵梅,郭振丰,李天时,等. 丹参酮ⅡA对大鼠实验性心肌梗死心律失常机制研究[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(17):1452-1455.
- [7] Wang YF, Duo DL, Yan YJ, et al. Extract of *Salvia przewalskii* repair tissue damage in chronic hypoxia maybe through the RhoA-ROCK signalling pathway[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2020, 43(3):432-439.
- [8] 王平,高燕,殷洁,等. 丹参脂溶性成分对心肌细胞缺氧缺糖损伤的保护作用[J]. 中华中医药杂志,2015,30(1):38-41.
- [9] 张涛,张娟红,徐丽婷. 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.
- [10] 谢凯. 丹参药效部位提取及其缓释制剂中释药模式研究[D]. 广州:广东药学院,2008.
- [11] 朱建辉,王超超,张明磊. 丹参注射液临床及实验研究现状[J]. 海峡药学,2019,31(12):104-107.
- [12] 闫佳怡,阮盼盼,张卓,等. 复方丹参滴丸对急性高原病大鼠作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(22):2736-2740.
- [13] 米热阿依·木太力甫,克德尔阿依·木太力甫,米尔斯曼古力·米吉提. 超微加味丹参饮对氯化钴诱导损伤的大鼠冠状动脉血管内皮细胞的影响[J]. 中医药导报,2022,28(9):19-24.
- [14] 周慧慧,杜少兵,高述,等. 丹参-红花配方颗粒制备工艺的优化、TLC鉴别及含量测定[J]. 华西药学杂志,2022,37(3):292-296.
- [15] 成冯镜茗,吕健,谢雁鸣. 复方丹参喷雾剂/气雾剂治疗冠心病心绞痛有效性与安全性的Meta分析[J]. 中国药物警戒,2023,20(5):536-543.
- [16] 张涛,张娟红,徐丽婷. 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.
- [17] 潘素静,龙晓英,林婉婷,等. 复方丹参制剂口服吸收研究新进展[J]. 中成药,2013,35(7):1526-1530.
- [18] 刘丹,贾晓斌,萧伟. 质量分数权重系数法表征银杏内酯组分溶解性及表观油水分配系数的探讨[J]. 中国中药杂志,2013,38(12):1865-1870.
- [19] 张敏敏,刘冲,陈文. 金合欢素平衡溶解度、油水分配系数和解离常数的测定[J]. 时珍国医国药,2020,31(5):1084-1087.
- [20] 侯迪旭,吴学萍,李树英,等. 基于体外释放的半固体制剂透皮吸收及其影响因素探讨[J]. 中国新药杂志,2018,27(15):1807-1812.
- [21] 郝丹红,贾晓斌. 相似性分析用于丹参二萜醌组分平衡溶解度和油水分配系数的研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(12):1860-1864.
- [22] 毛美玲,谢丽钰,罗文宽,等. 丹参及其有效成分对心血管系统的药理机制研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊:1-12[2023-09-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230915.1809.094.html>.
- [23] 佟煜,张萌,王安琪,等. 丹参及其相关制剂有效成分稳定性的研究进展[J/OL]. 中成药:1-7[2023-05-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230119.1635.001.html>.
- [24] 李占鹰,贾林,袁丽君,等. 丹参素药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志,2021,36(5):600-603.
- [25] 王景雁,兰颐,林红梅,等. 薄荷醇对不同logP值中药有效成分经皮吸收的促透研究[J]. 中国新药杂志,2016,25(2):202-209.
- [26] 王景雁,兰颐,茹庆国,等. 氮酮对不同亲脂性中药有效成分的经皮促透作用研究[J]. 北京中医药大学学报,2016,39(2):155-161.
- [27] 朱溶月,常道潇,隋宏,等. HPLC法测定叶黄素的平衡溶解度及表观油水分配系数[J]. 药学研究,2018,37(7):388-390,412.
- [28] 靳佳慧,马静,刘征辉,等. 氧化白藜芦醇溶解性、油水分配系数和胶束制备及其透皮性能的研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(7):1615-1618.
- [29] 李国锋,权英淑,神山文男,等. 皮肤不同层对脂溶性药物经皮渗透的影响[J]. 中国药学杂志,2002,37(11):33-36.
- [30] 郭静一,何群,郭瑜,等. 双烟酸姜黄素酯平衡溶解度及表观油水分配系数的测定[J]. 中国药师,2018,21(2):197-200,214.
- [31] 滕巧巧,朱信辉,华佳,等. 脂溶性小檗碱衍生物的合成及其表观油水分配系数测定[J]. 常州大学学报(自然科学版),2019,31(6):23-30.