

合作用,单独用丙二醇作促渗剂时,可能渗入角质层并在其中形成蓄积,由此增加赖氨匹林等在角质层中的溶解性质和分配性质,对药物的经皮渗透产生促进作用。

根据赖氨匹林相对分子质量(325.3)是阿司匹林(180.5)的1.8倍,将赖氨匹林透皮速率折算成阿司匹林,其在两种基质中的透皮速率分别相当于阿司匹林 $5.9 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, $9.4 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$,与同条件下的阿司匹林软膏相近,证明赖氨匹林软膏同样可以经皮给药。阿司匹林制成赖氨酸盐后,亲水性增加,亲水性促透剂对其有更强的促渗作用。

在紫外测定时,因皮肤浸出液在 303 nm 波长处也有吸收,且其吸收度与 350 nm 处相近。为了消除干扰,测定时分别测得 $A_{303 \text{ nm}}$ 与 $A_{350 \text{ nm}}$,然后将 $A_{303 \text{ nm}}$ 减去 $A_{350 \text{ nm}}$ 即为药物在 303 nm 波长处的实际吸收值。

参考文献:

- [1] 陈新谦,金有豫主编.新编药理学[M].第15版.北京:人民卫生出版社,2003.180.
- [2] Lauer Ms. ASprin for primary prevention of coronary events [J]. N Engl J Med, 2002, 346: 1468-1474.
- [3] 中国药典.二部[S]. 2005. 15.

[收稿日期] 2005-10-11

气-质联用法测定银杏叶片中 α -亚麻酸的含量

曲彩红¹, 黄芳², 黄亚非¹, 陶玲¹, 施文平¹ (1. 中山大学附属第三医院, 广东 广州 510630; 2. 中国广州分析测试中心, 广东 广州 510070)

[摘要] 目的:建立一种用气相色谱/质谱联用(GC-MS)技术测定绿康银杏叶片中 α -亚麻酸的含量,以期完善其质量标准。方法:先将样品中紫苏籽油进行甲酯化后测定各脂肪酸的组成,并对总离子流图中各色谱峰相应的质谱图经人工解析图谱及计算机检索,确定其化学结构。色谱柱为 FFAP 30 m \times 25 mm \times 0.25 μm ;柱前压为 80 kPa;柱温为 100 ~ 220 ;进样口温度为 250 。结果:共鉴定出 4 种脂肪酸,分别为棕榈酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸,相对百分含量分别为 7.094 % , 21.032 % , 17.588 % , 54.285 %。并且 α -亚麻酸在 0.201 2 ~ 2.012 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内线性关系良好, $r=0.999 2$, 平均回收率为 99.01 % , RSD 为 1.35 % ;成品中的平均含量为 1.111 mg/片。结论:此种测定方法稳定性、重现性好,并且紫苏籽油中 α -亚麻酸的相对百分含量最高,可以作为绿康银杏叶片的一项定量质控指标。

[关键词] α -亚麻酸;气相色谱/质谱联用法;紫苏籽油

[中图分类号] R927.2 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2006)09-1099-03

Determination of α -Linolenic acid in Ginkgo leaf tablets by GC-MS

QU Cai-hong¹, HUANG Fang², HUANG Ya-fei¹, TAO Ling¹, SHI Wen-ping¹ (1. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Guangzhou 510630, China; 2. Guangzhou Analytical Center, Guangdong Guangzhou, 510070, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To develop a method to determine the α -linolenic acid in Lukang tablets Ginkgo leaf tablets by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and to improve the quality standard. **METHODS** Fatty acids in the tablets were determined by GC-MS after methylesteration, and its total ions mass spectrogram was analyzed manually and retrieved by computer to determine its chemical structure. The column was packed with FFAP 30 m \times 25 mm \times 0.25 μm ; anterior express was 80 kPa; column temperature was 100 - 220 ; injector temperature: 250 . **RESULTS** 4 fatty acids were found in it, they were palmitic acid, oleic acid, linoleic acid, α -linoleic acid, and their relative contents were 7.094 % , 21.032 % , 17.588 % , 54.285 % respectively. The calibration curve of α -linoleic acid was linear within concentration range of 0.201 2 - 2.012 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $r=0.999 2$; The average recovery was 99.01 % , RSD was 1.35 % . The average content of α -linoleic acid in end-product was 1.1108 mg per-tablet. **CONCLUSION** This detective method is stable and reliable, the content of α -linoleic acid in Linseed oil is the highest and can be treated as a quantitative control marker.

KEY WORDS: α -linolenic acid; GC-MS; linseed oil

绿康银杏叶片是由银杏叶提取物及紫苏籽油组成。其主要有效成分为银杏黄酮、银杏内酯、不饱和

[作者简介] 曲彩红,女,学士,主管药师,电话:020-87519889-306, E-mail: hong_0601@sina.com

脂肪酸等。其中银杏黄酮、银杏内酯的含量测定中国药典及文献中已有报道,但成品中 α -亚麻酸的含量测定文献未有报道,鉴于紫苏籽油是本品处方中主要组成之一,含有大量的不饱和脂肪酸,其中 α -亚麻酸含量最高^[1],紫苏籽油中的不饱和脂肪酸具有降低血脂、调节人体免疫功能、促进学习记忆、抗衰老等重要生理功能^[2~6]。原质量标准中只有鉴别项下 α -亚麻酸占不饱和脂肪酸相对百分含量,为提高制剂的质量,本实验建立 α -亚麻酸的含量测定方法,并将其作为绿康银杏叶片一项定量质控指标。

1 材料

气相色谱/质谱联用仪(美国安捷伦公司 6890/5973 GC/MS);AS3120 超声波发生器,(Auto science 公司)。 α -亚麻酸甲酯对照品(美国 sigma 公司,纯度 > 99%);绿康银杏叶片(中山大学附属第三医院与广东省分析测试中心联合研制,批号 050401,050601,050630,050712,规格 0.18 g/片);乙醚,正己烷,无水硫酸钠均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱:FFAP(30 m \times 25 mm \times 0.25 μ m);柱前压:80 kPa;柱温:100 ~ 220 $^{\circ}$ C,升温速率:10 $^{\circ}$ C \cdot min⁻¹;进样口温度:250 $^{\circ}$ C;载气:氦气;EI 离子源温度:230 $^{\circ}$ C;GC/MS 接口温度:280 $^{\circ}$ C,扫描范围:29 ~ 400 u;电子能量:70 eV;电子倍增电压:2 200 V;运行时间:30 min,分流比:30:1,进样量:1 μ L;质谱数据库:NIST 库。

2.2 对照品溶液的制备 精密量取 α -亚麻酸甲酯对照品适量,加乙醚溶解制成每 1 mL 含 2.012 mg 的溶液作为对照品溶液。

2.3 样品的提取及供试品溶液的制备 取本品 10 片,研细,置于 50 mL 具塞三角瓶中,加乙醚-正己烷(1:1, v/v) 15 mL,超声萃取 10 min,过滤,滤渣再加乙醚-正己烷 10 mL 超声萃取 5 min,过滤,合并滤液。滤液通氮气浓缩至 2 mL 后,加无水硫酸钠脱水,取脱水后的溶液置 20 mL 量瓶中,加 2 mL 0.1 mol \cdot L⁻¹ 氢氧化钾-甲醇溶液,60 $^{\circ}$ C 皂化 15 ~ 20 min,冷却后加 14% 的 BF₃-MeOH 2 mL,60 $^{\circ}$ C 甲酯化 5 min,冷却后加再加入乙醚 2 mL,振摇后,加水 10 mL,静置,分取乙醚层,水层再加 2 mL 乙醚重复萃取一次,合并乙醚液置 10 mL 量瓶中,定容,作为供试品溶液。精密量取 1 μ L 进行 GC-MS 测定。按上述质谱条件检测后,得到紫苏子油脂脂肪酸的总离子流图见图 1。各色谱峰相应的质谱图经人工解析图谱及计算机检索,确定其化学结构,共鉴定出 4 种脂肪酸,分别为:棕榈酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸,

并用峰面积归一化法计算各相对含量见表 1。

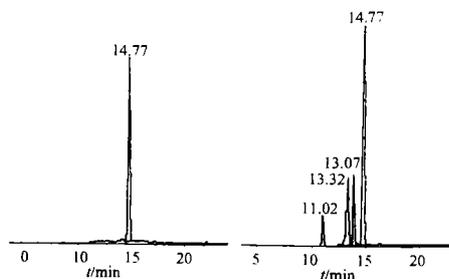


图 1 绿康银杏叶片的 GC-MS 总离子流色谱图

A. 对照品;B. 样品

Fig 1 GC-MS chromatogram of Lukang ginkgo leaf tablets

A. the reference substance;B. the sample

表 1 绿康银杏叶片中各脂肪酸的色谱参数

Tab 1 Chromatographic parameters of fatty acids in Lukang ginkgo leaf tablets

参数	保留时间/min	峰面积	相对百分含量/%
棕榈酸	11.032	42 282 852	7.094
油酸	13.319	12 5356 385	21.032
亚油酸	13.877	10 4826 781	17.588
α -亚麻酸	14.768	32 3547 381	54.285

2.4 甲酯化程度的鉴定 取甲酯化与未甲酯化样品溶液、对照品溶液各 10 μ L,进行薄层层析(硅胶 G60 型,临用前 110 $^{\circ}$ C 活化 30 min),展开剂为石油醚-乙醚-醋酸(70:30:2, v/v),碘蒸气显色。结果显示,甲酯化与未甲酯化样品与对照品均获得完全分离,说明脂肪酸甲酯化程度比较完全。

2.5 方法学考察

2.5.1 线性关系的考察 精密吸取 α -亚麻酸甲酯对照液 1, 2, 4, 6, 8, 10 mL 分别置 10 mL 具塞量瓶中加乙醚定容,分别进样 1 μ L,以 α -亚麻酸甲酯的浓度 C 为横坐标,峰面积 A 为纵坐标,进行线性回归,得回归方程 $A = 3.026 \times 10^8 C + 1.211 \times 10^7$, $r = 0.999 2$ ($n = 6$),说明在 α -亚麻酸甲酯 0.2012 ~ 2.012 g \cdot L⁻¹ 范围内线性关系良好。

2.5.2 精密度的试验 精密吸取同一对照品溶液,连续进样 5 次,测定 α -亚麻酸甲酯的峰面积,结果其峰面积的 RSD 为 2.05%,说明仪器精密度的良好。

2.5.3 稳定性试验 将制备好的供试品溶液分别放置 0, 2, 4, 6, 8 h 进样,结果 α -亚麻酸甲酯的保留时间及峰面积的 RSD 分别为 2.88% 及 3.26%,说明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.5.4 重复性试验 将同一批号的样品(批号为 050630)同法制成供试品溶液 5 份,依法测定,结果其峰面积的 RSD 为 3.86%,说明本方法重复性较好。

2.6 加样回收率试验 精密量取已知含量的供试品溶液 5 份,分别精密加入不同含量的 α -亚麻酸甲

酯对照品溶液,按“2.1”项下的色谱条件依法测定,结果见表 2。

表 2 回收率试验结果 (n=5)

Tab 2 Results of recovery tests of sample (n=5)

样品	样品含量 / mg	加入量 / mg	测得量 / mg	回收率 / %	平均回收率 / %	RSD / %
1	1.109	0.887	1.990	99.70		
2	1.109	0.887	2.005	100.45		
3	1.109	0.887	1.960	98.20	99.01	1.35
4	1.109	1.109	2.200	99.19		
5	1.109	1.109	2.230	100.54		
6	1.109	1.109	2.210	99.64		
7	1.109	1.331	2.423	99.30		
8	1.109	1.331	2.369	97.09		
9	1.109	1.331	2.367	97.01		

2.7 样品测定 分别取不同批号的绿康银杏叶片,依 2.4 项下样品及供试品溶液的制备方法制备供试品溶液,精密量取 1 μL,依次进样,记录峰面积并计算 -亚麻酸的含量,结果绿康银杏叶片中 -亚麻酸的含量测定结果见表 3。因此,将成品质控标准修订为 -亚麻酸的含量不低于 1.100 mg/片。

表 3 绿康银杏叶片中 -亚麻酸的含量 (n=4)

Tab 3 Determination of -Linoleic acid in Lukang grngko leaf tablets (n=4)

批号	-亚麻酸的含量 / mg/片	平均含量 / mg/片	RSD / %
050401	1.108		
050601	1.112	1.111	0.78
050630	1.098		
050712	1.125		

3 讨论

本试验利用乙醚-正己烷作为提取溶剂,目的是将紫苏子油从药粉中提取出来,并采用快速脂肪酸酯化法将其转化为脂肪酸甲酯后检测^[7]。

本实验采用简单易行的方法提取,用 GC-MS 法鉴定了紫苏子油中脂肪酸的组成,通过 NIST 质

谱数据库的计算机检索,共鉴定出 4 种脂肪酸,将峰面积归一化,测得了其相对百分含量,其中 -亚麻酸占 54.28%,与文献报道的含量和组成有一定偏差^[7],可能是一方面样品在处理的过程中脂肪酸没有被完全甲酯化,另一方面紫苏子油在制成成品的过程中由于受热、氧化,从而使其有效成分的含量和组成发生变化。

紫苏子油中所富含的 -亚麻酸为 3 系列多烯不饱和脂肪酸,由于该不饱和脂肪酸在体内不能自身合成,必须靠食物供给,故称为必需脂肪酸。越来越多的证据表明,3 系列多烯不饱和脂肪酸在生物膜的结构和功能上起着特殊作用。在鉴定过程中发现,总离子流图中还有其他较小峰分别为棕榈酸、油酸、亚油酸,也具有特殊的药用价值,由于 -亚麻酸的相对百分含量最高,故将其作为含量测定的一项质控指标。

参考文献:

- [1] 林文群,陈忠,刘剑秋.紫苏子化学成分初步研究[J].海峡药学,2004,14(4):26
- [2] 陈栋染,刘莉,黄刚.紫苏油及大豆肽合剂对大鼠血脂的调节作用[J].临床心血管杂志,2003,19(1):30-32.
- [3] 谭晓华,叶丽明,葛发欢.紫苏子油的超临界 CO₂ 萃取及药效学研究[J].中药材,1999,22(10):520-523.
- [4] 郭英,蔡香成,李华娟.紫苏子油和松子油对大鼠机能脂类和脂质过氧化的影响[J].营养学报,1996,18(3):268.
- [5] 徐章华,邵玉芬.-亚麻酸对大鼠行为、视网膜及肝脑脂肪酸构成的影响[J].中国公共卫生,2002,18(3):301-303.
- [6] 王威,闰嘉英,王永奇.紫苏油药理活性研究进展[J].时珍国医国药,2000,11(3):283.
- [7] 王映强,赖炳森,颜晓林,等.亚麻子与紫苏子油中脂肪酸成分和 -亚麻酸含量的研究[J].营养学报,2000,22(1):79.

[收稿日期]2005-12-09

肝移植受者环孢素 A 血药浓度监测指标探讨

裴云萍¹,谈恒山¹,葛卫红¹,张晋萍¹,仇毓东² (南京大学医学院附属鼓楼医院,1.药剂科;2.肝胆外科,江苏南京 210008)

[摘要] 目的:探讨肝移植(OLT)受者环孢素 A(CsA)合理的血药浓度监测指标。方法:采用荧光偏振免疫(FPIA)法,对 65 例 OLT 受者进行 CsA 谷浓度(C₀)及服药后 2 h 血药浓度(C₂)监测,并对数据进行归纳、分析。结果:OLT 术后两年内 C₀均值为(286.76 ± 110.31)μg · L⁻¹, C₂均值为(978.36 ± 380.22)μg · L⁻¹, C₀ + C₂均值为(1 265.12 ± 420.12)μg · L⁻¹, C₂/C₀均值为(3.56 ± 1.29)μg · L⁻¹。结论:C₀ + C₂和 C₂/C₀作为 CsA 血药浓度监测指标,能更全面地反映 CsA 体内药物暴露情况和移植肝功能恢复状态,说明 C₀ + C₂和 C₂/C₀作为 CsA 血药浓度监测指标是合理的。

[关键词] OLT;环孢素 A;血药浓度;荧光偏振免疫法

[中图分类号] R969.1 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2006)09-1101-04

Study on blood level monitoring of CsA for liver transplantation patients

[作者简介] 裴云萍,女,学士,主管药师,电话:025-83304616-66670, E-mail:gyyptx@yahoo.com.cn