

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

### 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展

贺梦媛，丛竹凤，张兵，高鹏，高树中

### 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展

刘家信，杨硕晔，徐晴晴，张梦玮，张璐



微信号: cjph-yygy



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会



11  
2021年11月

第52卷

Vol.52 No.11

中国医药工业杂志

二〇二一年

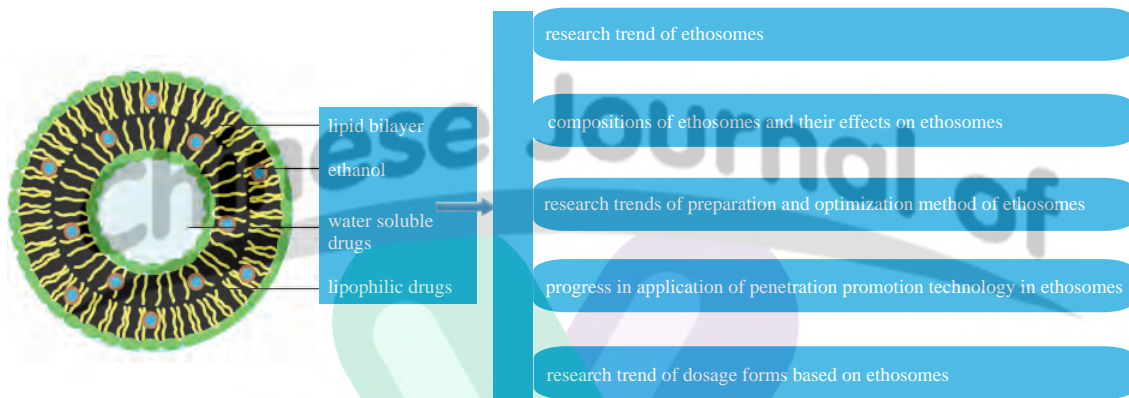
第五十二卷

第十一期

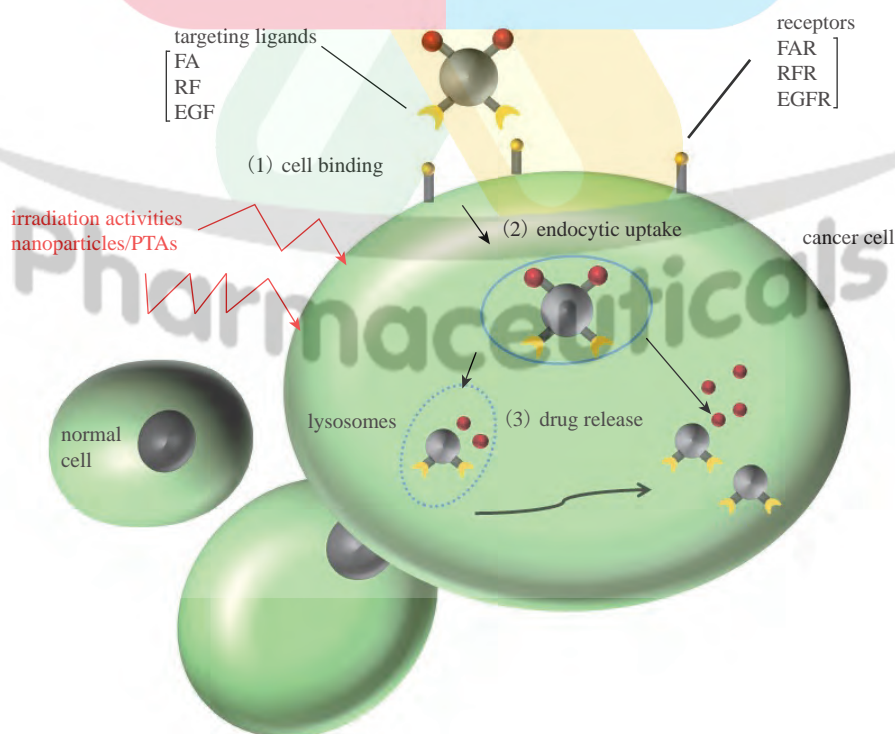
第1409-1548页

## · 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1409** 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展.....贺梦媛, 丛竹凤, 张 兵, 高 鹏\*, 高树中  
Research Progress in Preparation and Pharmaceutical Dosage Forms of Ethosomes in Recent Years  
.....HE M Y, CONG Z F, ZHANG B, GAO P\*, GAO S Z  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.001

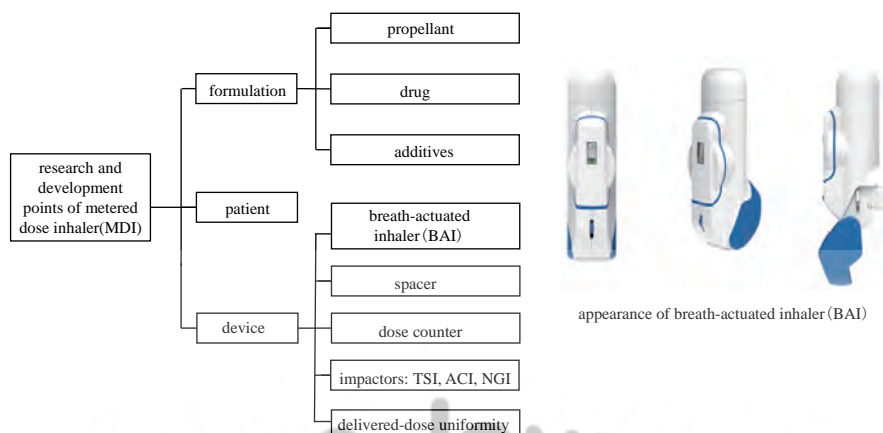


- 1418** 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展....刘家信, 杨硕晔\*, 徐晴晴, 张梦玮, 张 璐  
Research Progress of Functional Nanomaterials in Application of Photothermal Therapy for Tumors  
.....LIU J X, YANG S Y\*, XU Q Q, ZHANG M W, ZHANG L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.002

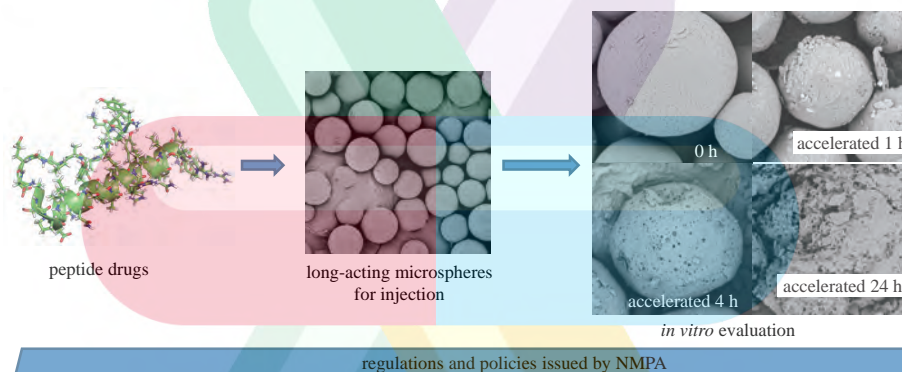




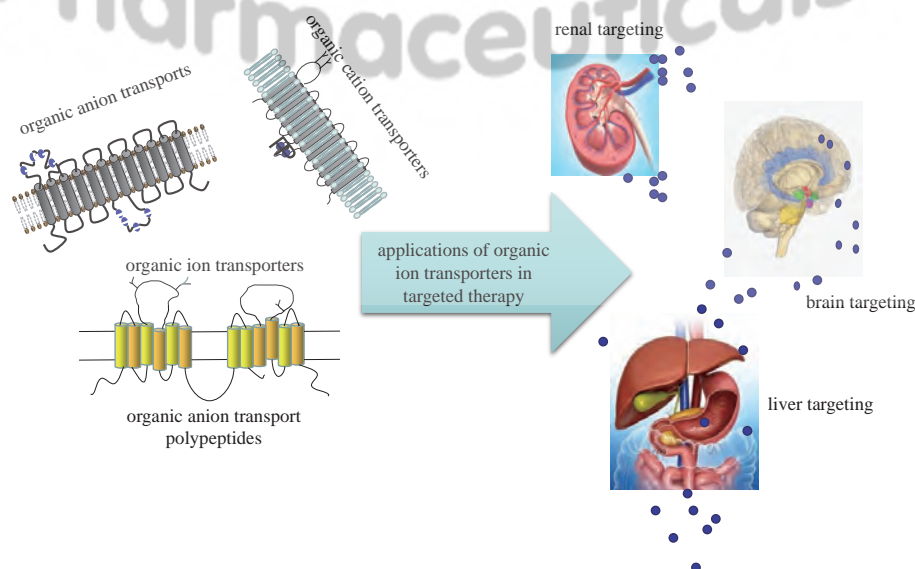
- 1429** 吸入气雾剂研发要点概述.....封安杰, 李凌军\*  
 Overview of Main Points of Metered Dose Inhaler.....FENG A J, LI L J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.003



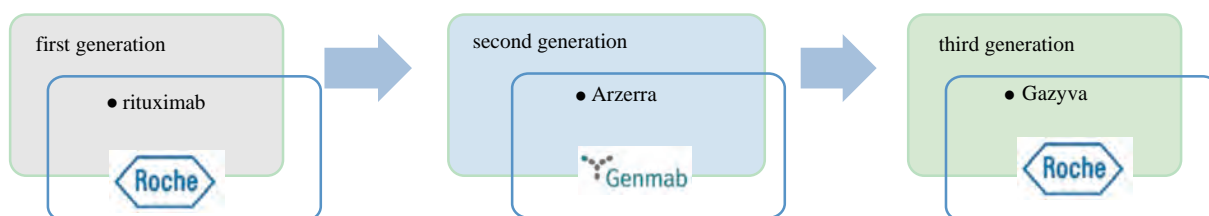
- 1436** 多肽类药物长效微球制剂仿制药研发要点浅析...顾玲玲, 吴忠虹, 尹霞, 苏日佳, 徐朋  
 Introduction to Key Points for Development of Generic Long-acting Microsphere Preparations of Peptide Drugs.....GU L L, WU Z H, YIN X, SU R J, XU P  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.004



- 1444** 有机离子转运体相关靶向药物的应用进展.....王立, 冯俊宇, 任君刚, 王淑静, 张文君  
 Application Progress of Targeted Drugs Related to Organic Ion Transporters.....WANG L, FENG J Y, REN J G, WANG S J, ZHANG W J  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.005

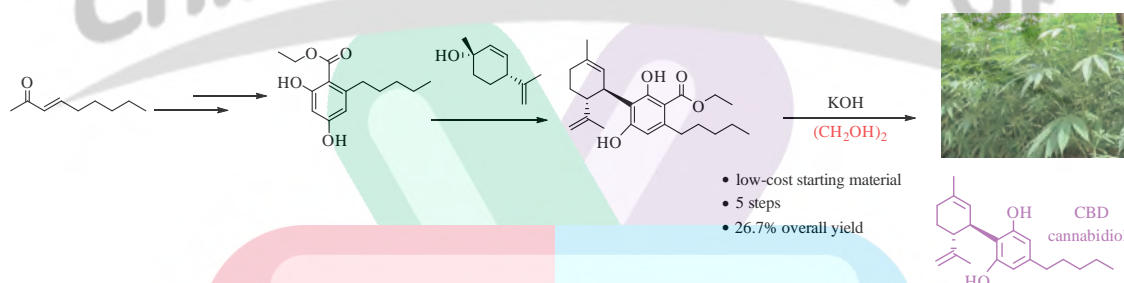


- 1452** 抗 CD20 单克隆抗体药物的研发进展.....郑淑贞, 周逢云, 代 虎, 朱建伟\*  
 Research and Development Progress of Anti-CD20 Monoclonal Antibody Drugs.....  
 .....ZHENG S Z, ZHOU F Y, DAI H, ZHU J W\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.006

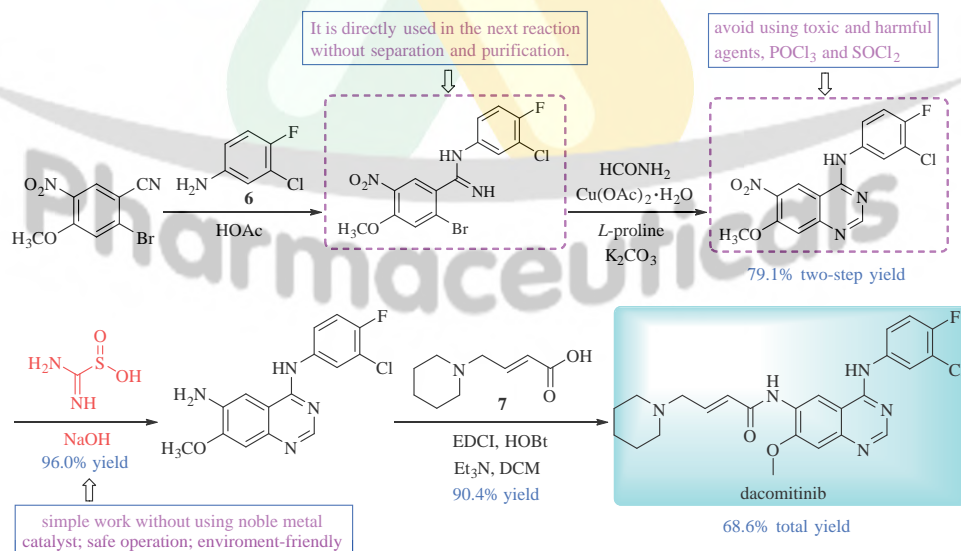


## · 研究论文(Paper) ·

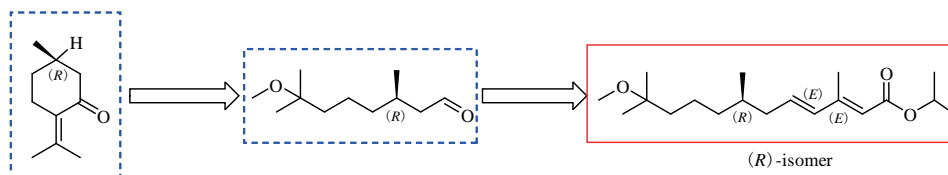
- 1460** 大麻二酚的合成工艺优化.....焦民茹, 黄子依, 彭新艳, 李建其, 张庆伟\*  
 Improved Synthetic Process of Cannabidiol.....  
 .....JIAO M R, HUANG Z Y, PENG X Y, LI J Q, ZHANG Q W\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.007



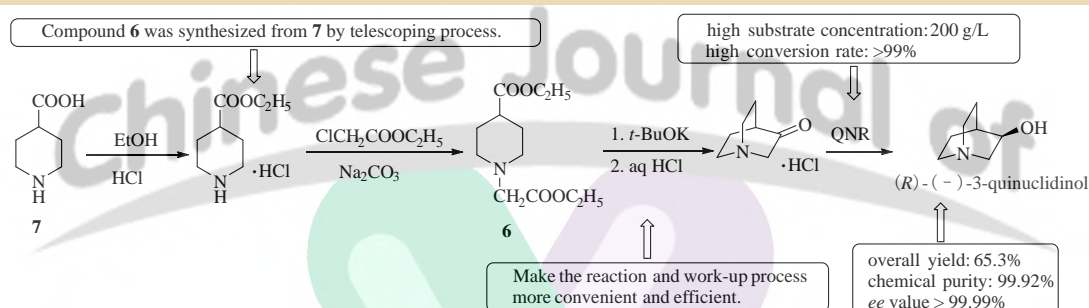
- 1464** 达克替尼的合成工艺改进.....刘长春, 周鑫鑫, 闵 沁, 侯跃阳, 陈秋云  
 Improved Synthesis of Dacomitinib.....  
 .....LIU C C, ZHOU X X, MIN Q, HOU Y Y, CHEN Q Y  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.008



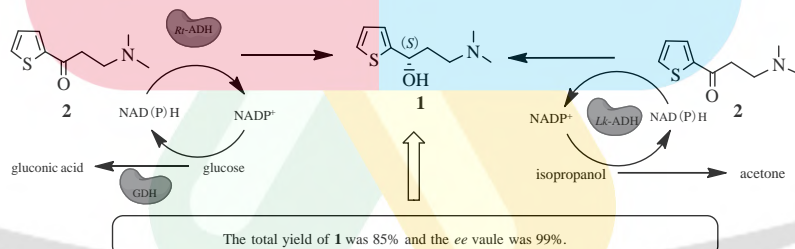
- 1468** 甲氧普烯中手性杂质的合成.....蔡建光, 阳 凯, 林塘煊, 王灵辉, 王 冠\*  
 Synthesis of Chiral Impurity in Methoprene...CAI J G, YANG K, LIN T H, WANG L H, WANG G\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.009



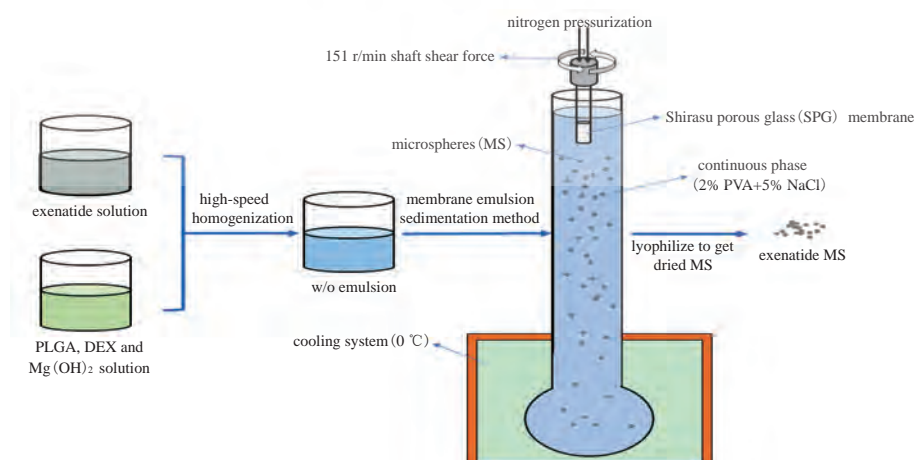
- 1472** (R)-(-)-3-奎宁环醇的合成工艺优化.....吴泽农, 蔡青峰, 张福利, 陈少欣, 余 俊\*  
 Process Optimization for Synthesis of (R)-(-)-3-Quinuclidinol.....  
 .....WU Z N, CAI Q F, ZHANG F L, CHEN S X, YU J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.010



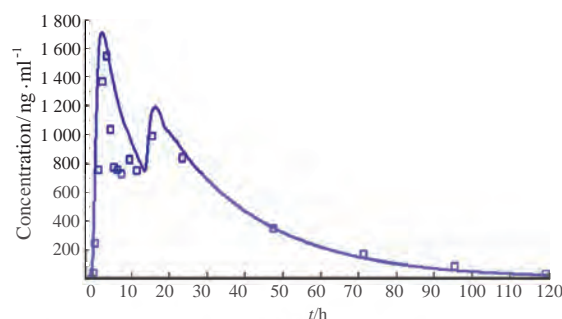
- 1476** 度洛西汀手性中间体的生物合成.....陈宇涵, 鄢定玉, 阳小姣, 钟国寿  
 Biosynthesis of Chiral Intermediate for Duloxetine...CHEN Y H, YAN D Y, YANG X J, ZHONG G S  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.011



- 1480** 艾塞那肽长效缓释微球的研制.....王 猛, 张宇桐, 郜珍叶, 吴 飞, 金 拓\*  
 Preparation of Exenatide Long-acting Sustained-release Microspheres.....  
 .....WANG M, ZHANG Y T, GAO Z Y, WU F, JIN T\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.012

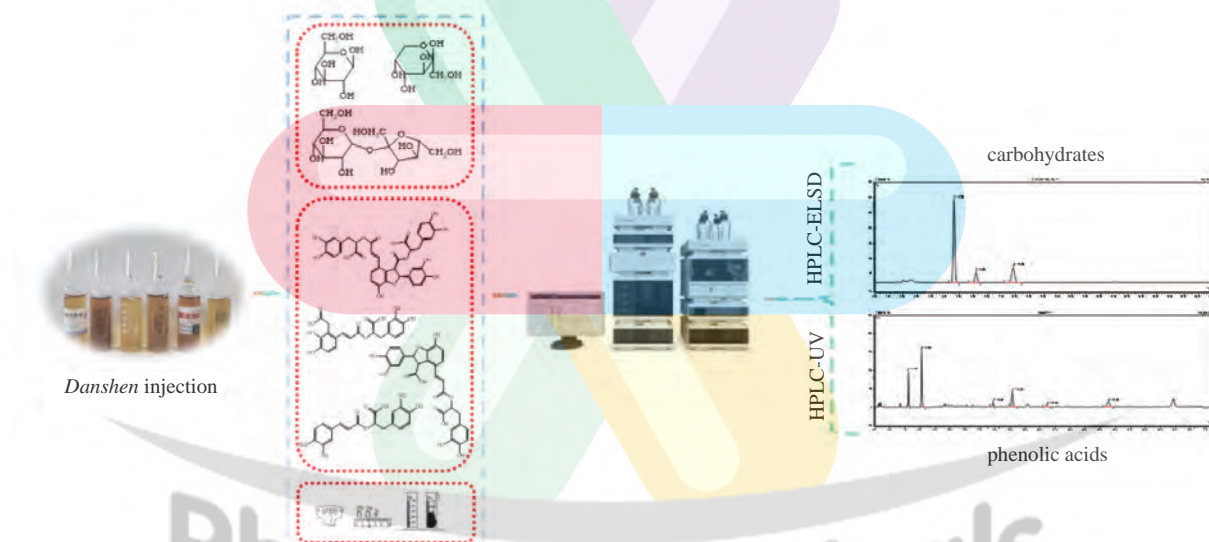


- 1487** GastroPlus 软件在预测甲苯磺酸索拉非尼片生物等效性中的应用.....孙运栋, 王小雷, 曾 金, 曹 祥, 徐翰林  
Application of GastroPlus Simulation in Bioequivalence Study of Sorafenib Tosylate Tablets.....  
.....SUN Y D, WANG X L, ZENG J, CAO X, XU H L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.013

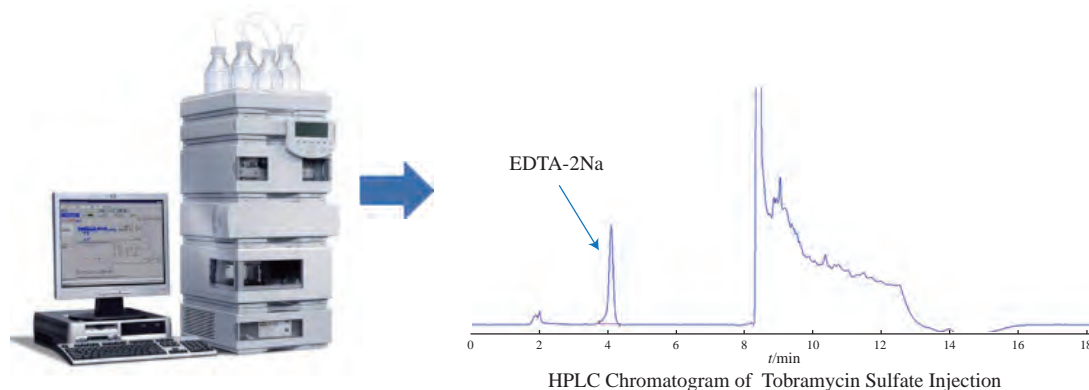


The figure shows drug concentration-time curve of sorafenib tosylate tablets predicted by GastroPlus software, which is basically consistent with the measured values.

- 1495** 市售丹参注射液的质量比较研究.....张 蓓, 李默影, 吴 彤, 周海凤\*  
Comparative Study on the Quality of Commercially Available *Danshen* Injection.....  
.....ZHANG B, LI M Y, WU T, ZHOU H F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.014



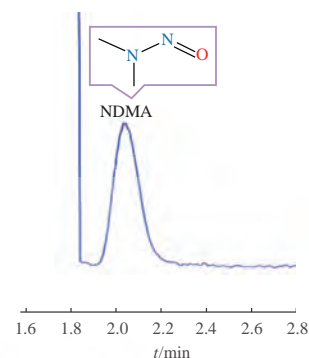
- 1501** HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量.....范 迪, 赵敬丹, 闻宏亮, 秦 峰, 刘 浩\*  
Determination of Edathamil Disodium in Tobramycin Sulfate Injection by HPLC.....  
.....FAN D, ZHAO J D, WEN H L, QIN F, LIU H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.015



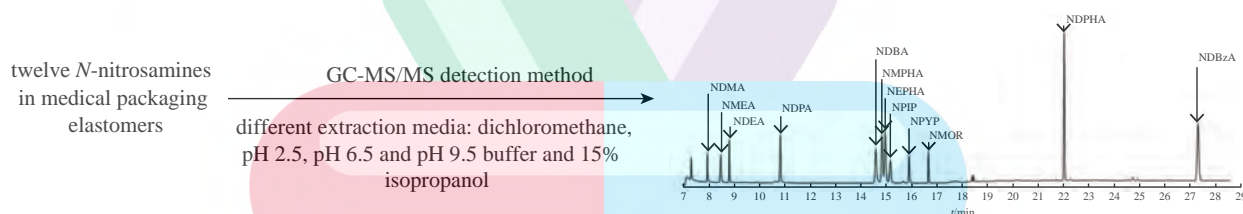


- 1504** LC-MS/MS 法测定盐酸二甲双胍缓释片中 *N*-亚硝基二甲胺及其产生原因初探.....张一平, 鲍梦娟, 贾永娟, 夏学军\*  
Determination of *N*-Nitrosodimethylamine in Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets by LC-MS/MS and Preliminary Study on Its Causes.....ZHANG Y P, BAO M J, JIA Y J, XIA X J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.016

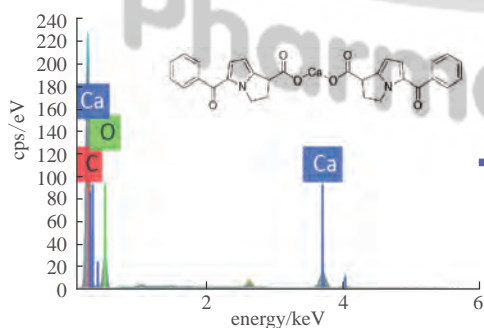
stress conditions	concentration of detected NDMA/ng.ml <sup>-1</sup>		
	metformin hydrochloride	pharmaceutical excipients	sustained-release tablets
initial	—	—	—
thermal degradation	—	—	—
photolysis	—	1.7	3.1
acid hydrolysis	—	—	—
alkaline hydrolysis	1.0	0.5	1.2
oxidation	9.8	18.5	38.9



- 1510** GC-MS/MS 法测定医药包装弹性体中的 12 种亚硝胺.....张 静, 翟小语, 吴 莹, 林黄静, 张毅兰\*  
Determination of Twelve Nitrosamines in Medical Packaging Elastomers by GC-MS/MS  
.....ZHANG J, ZHAI X Y, WU Y, LIN H J, ZHANG Y L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.017



- 1516** 酮咯酸氨丁三醇注射液中可见微粒的分析及控制.....郝贵周, 冯 中, 秦士慧, 庞黎玲, 朱 鹏, 张贵民\*  
Control and Analysis of Visible Particles in Ketorolac Tromethamine Injection.....HAO G Z, FENG Z, QIN S H, PANG L L, ZHU P, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.018



PP ampoules with lower calcium content should be selected as the packaging material for ketorolac tromethamine injection.

- 1522 美国 FDA 橙皮书的介绍及启示·····孙 搏, 陈桂良, 宁黎丽\*  
Introduction and Enlightenment of the US Food and Drug Administration's Orange Book·····  
·····SUN B, CHEN G L, NING L L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.019

- 1529 澳大利亚非处方药上市审评分类管理路径研究·····孟思梦, 吴 茹, 蒋 蓉, 邵 蓉\*  
Investigation on Management Path of Classification Management of Australian Over-The-Counter  
Medicines Marketing Review·····MENG S M, WU R, JIANG R, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.020

- 1534 中国医药工业发展现状浅析与未来挑战·····汤 涵, 苗采烈, 林凡钰, 李宗阳, 李彩霞, 柳鹏程\*  
Development Status Analysis and Future Challenges of China's Pharmaceutical Industry·····  
·····TANG H, MIAO C L, LIN F Y, LI Z Y, LI C X, LIU P C\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.021

· 其他 ·

广告索引 (1463)

制药工程专业英语特点与实践应用 刘莹 (1545)

制药行业英语教育教学理论与应用研究 姚晓超 (1546)

雷公藤多苷片的提取工艺研究及慢性肾病的改善 王珊珊 (1548)

Pharmaceuticals



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.11 November 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘艺楠	Executive Editor	LIU Yinan
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信作者, 如为第一作者则不加“\*”号。\*To whom correspondence should be addressed.

# 对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*140\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2021-11

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy



微博: weibo.com/cjph

## 2022 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

**读者对象：**医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

**主要栏目：**专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

### 订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

**邮局汇款** 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

**银行汇款** 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

**编辑部联系：**电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 [cjph@pharmadl.com](mailto:cjph@pharmadl.com)

**发行部联系：**电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [fxb@pharmadl.com](mailto:fxb@pharmadl.com)

**广告部联系：**电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [lsj@pharmadl.com](mailto:lsj@pharmadl.com)

**《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》  
(以姓名拼音为序)

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\* (SANG Guowei)

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\* (CHEN Fener)

**顾问 (CONSULTANT)**

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

王广基\* (WANG Guangji)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF)** (△常务副主任编委)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志\* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqui)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jia sheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 刘艺楠 (LIU Yinan), 刘文晗 (LIU Wenhan)

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao), 张丽冰 (ZHANG Libing)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司



## 市售丹参注射液的质量比较研究

张 蓓, 李默影, 吴 彤, 周海凤\*

(中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 201203)

**摘要:** 分别建立高效液相色谱-蒸发光散射检测(HPLC-ELSD)和高效液相色谱-紫外检测(HPLC-UV)法测定市售5个企业共14个批次的丹参注射液中3个糖类成分(D-果糖、D-无水葡萄糖、蔗糖)和6个酚酸类成分(丹参素钠、原儿茶醛、丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D)的含量。建立的方法准确简便,明确了丹参注射液总固体中50%左右的物质组成。结果显示,不同企业丹参注射液中的酚酸类成分含量基本一致,糖类成分和总固体含量差异较大,为其进一步质量控制提供了一定的参考。

**关键词:** 丹参注射液; 糖类; 酚酸类; 高效液相色谱; 质量研究

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)11-1495-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.014

Comparative Study on the Quality of Commercially Available *Danshen* Injection

ZHANG Bei, LI Moying, WU Tong, ZHOU Haifeng\*

(State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry,  
China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

**ABSTRACT:** The HPLC-ELSD and HPLC-UV methods were established to determine the contents of three carbohydrates (*D*-fructose, *D*-glucose and sucrose) and six phenolic acids (sodium *danshensu*, protocatechualdehyde, salvianolic acid B, rosmarinic acid, lithospermic acid and salvianolic acid D) in fourteen batches of *Danshen* injection from five companies. The established methods were accurate and simple, which clarified the composition of about 50% of total solids of *Danshen* injection. The results showed that the phenolic acids in *Danshen* injection from different companies were basically similar in same content, but the carbohydrates and total solid content were quite different, which provided a reference for its further quality control.

**Key Words:** *Danshen* injection; carbohydrates; phenolic acids; HPLC; quality research

近年来,中药注射液的安全性问题受到广泛关注,如中药注射液的物质基础不明确、质量标准可控性差,导致其临床应用存在许多安全隐患<sup>[1-4]</sup>。根据《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》要求及《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》的

相关规定,应对中药注射液的物质成分进行表征,并根据注射剂质量控制的需要,结合质量研究情况,建立合理的检测项目和方法,以完善和提高质量标准<sup>[5-9]</sup>。

丹参注射液为丹参经水提取、反复纯化,最后灭菌制成的水溶液,具有活血化瘀、通脉养心的功能,主要用于冠心病、胸闷、心绞痛的治疗。质量控制执行标准为国家药品标准(WS3-B-3766-98-2011),但该标准中未对糖类成分[如 *D*-果糖(*D*-fructose, **1**)、*D*-无水葡萄糖(*D*-glucose, **2**)和蔗糖(sucrose, **3**)]进行控制,仅

收稿日期: 2021-02-07

作者简介: 张 蓓(1992—),女,硕士研究生,专业方向: 生药学。

E-mail: 1728699265@qq.com

通信作者: 周海凤(1984—),女,副研究员,从事天然产物的化学研究与开发。

E-mail: xfphoenix@163.com

规定了丹参素钠 (sodium *danshensu*, **4**)、原儿茶醛 (protocatechu aldehyde, **5**)、丹酚酸 B (salvianolic acid B, **6**) 和迷迭香酸 (rosmarinic acid, **7**) 的含量。本研究在现有质量标准的基础上, 建立了测定 **1**、**2**、**3** 含量的高效液相色谱 - 蒸发光散射检测 (HPLC-ELSD) 法<sup>[10-11]</sup>, 并建立同时测定丹参注射液中 6 个酚酸类化合物 [**4**、**5**、**6**、**7**、紫草酸 (lithospermic acid, **8**) 和丹酚酸 D (salvianolic acid D, **9**)] 的高效液相色谱 - 紫外检测 (HPLC-UV) 法, 并对丹参注射液中的化学成分进行表征和质量控制, 以期为其临床合理用药提供安全依据。

## 1 仪器与试剂

U3000 型高效液相色谱仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 1290 Infinity II 型超高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); MS105DU 型半微量天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司)。

**1** (含量 99.6%, 批号 100231-201807)、**2** (含量 99.8%, 批号 110833-201908)、**3** (含量 100.0%, 批号 111507-201704)、**4** (含量 97.8%, 批号 110855-201915)、**5** (含量 99.6%, 批号 110810-201909)、**6** (含量 96.6%, 批号 111562-201917) 和 **7** (含量 98.1%, 批号 111871-202007) 的对照品均购于中国食品药品检定研究院; **8** (含量 99.56%, 批号 PRF20051101) 和 **9** (含量 96.49%, 批号 PRF20062243) 对照品均购于成都普瑞法科技开发有限公司; 乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为超纯水。

丹参注射液 [企业 A (四川宜宾), 批号 190713215、190828211、190830211、190901111、200101115、200302111; 企业 B (上海), 批号 200203-2、200403-2、200428-3; 企业 C (四川成都), 批号 20031012、20031042、20031051; 企业 D (浙江), 批号 1912164; 企业 E (河北), 批号 200104B2]。

## 2 方法与结果

### 2.1 糖类成分含量测定

#### 2.1.1 HPLC-ELSD 法色谱条件

色谱柱 Ecosil Carbohydrate ES 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 乙腈: 水 (75 : 25); 漂移管温度 105 °C; 载气 空气; 气体流量 2.5 L/min; 流速 1 ml/min; 柱温 30 °C; 进样量 10 μl。

#### 2.1.2 溶液配制

空白溶剂: 超纯水。

混合对照品溶液: 取 **1**、**2**、**3** 对照品适量, 精密称定, 加水制成每 1 ml 含 **1**、**2**、**3** 分别为 250、100、150 μg 的混合对照品溶液。

供试品溶液: 精密移取丹参注射液 (企业 A, 批号 190830211) 1 ml 于 10 ml 量瓶中, 加水定容, 即得供试品溶液。

#### 2.1.3 方法学考察

##### 2.1.3.1 专属性试验

取“2.1.2”项下的空白溶剂、混合对照品溶液和供试品溶液, 按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。结果见图 1, 可见空白溶剂无干扰, 各待测成分的分度良好。

##### 2.1.3.2 线性试验、检测限和定量限

取 **1**、**2**、**3** 对照品适量, 精密称定, 加水制成每 1 ml 含 **1**、**2** 和 **3** 分别为 2.5、1.0、1.5 mg 的混合对照品溶液, 梯度稀释, 配制系列浓度的混合对照品溶液。按“2.1.1”项下色谱条件进样分析。以质量浓度  $c$  (μg/ml) 为横坐标、峰面积  $A$  为纵坐标, 绘制标准曲线。将上述混合对照品溶液成倍稀释后进样分析, 分别在信噪比 ( $S/N$ ) 为 3 和 10 时考察检测限和定量限。结果见表 1, 表明 3 个糖类成分在相应浓度范围内线性关系良好。

表 1 3 种糖类成分的线性试验结果、检测限和定量限

Tab.1 Linearity, LOD and LOQ Results of Three Carbohydrates in *Danshen* Injection

化合物	回归方程	线性范围/μg·ml <sup>-1</sup>	检测限/μg	定量限/μg
<b>1</b>	$A=1.9575c+2.7944$ ( $r^2=0.9978$ )	52.00~519.96	0.10	0.15
<b>2</b>	$A=1.8962c+2.6341$ ( $r^2=0.9994$ )	25.41~254.09	0.06	0.22
<b>3</b>	$A=1.8343c+2.6615$ ( $r^2=0.9998$ )	32.16~321.60	0.08	0.25

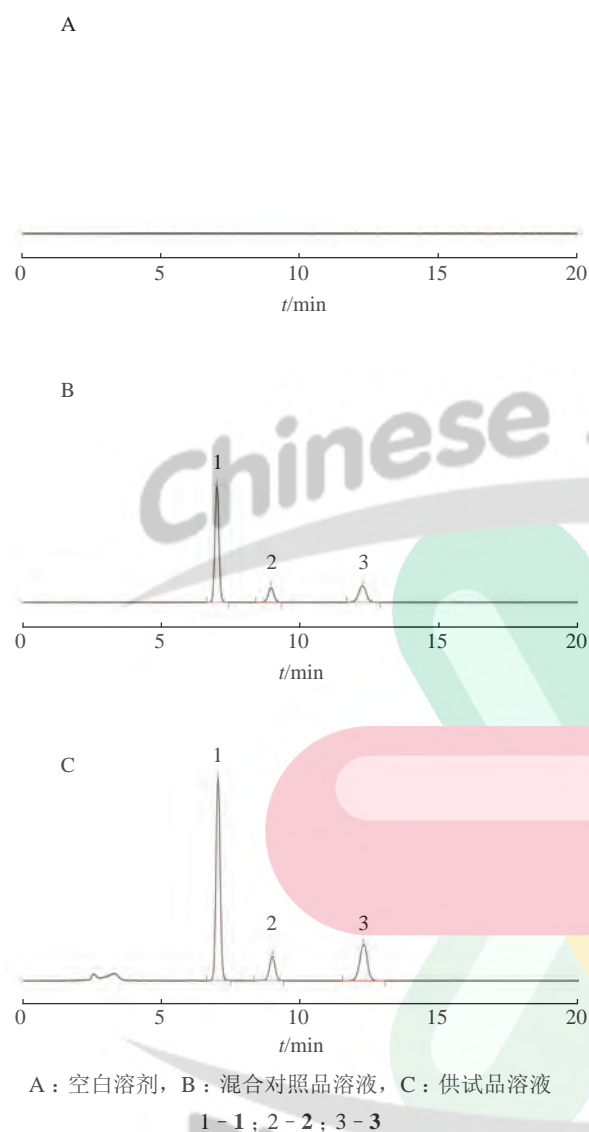


图1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatograms

### 2.1.3.3 精密度试验

精密吸取“2.1.2”项下混合对照品溶液 10  $\mu$ l, 按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 计算 1、2、3 峰面积的 RSD 值。结果显示, 1、2、3 峰面积的 RSD ( $n=6$ ) 分别为 1.45%、1.30%、1.35%, 表明仪器精密度良好。

### 2.1.3.4 重复性试验

取 6 份“2.1.2”项下供试品溶液, 按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。结果显示, 1、2 和 3 含量的 RSD ( $n=6$ ) 分别为 0.56%、2.66%、0.50%, 表

明该方法重复性良好。

### 2.1.3.5 稳定性试验

取“2.1.2”项下供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12 h 进样分析。测得 1、2、3 峰面积的 RSD ( $n=5$ ) 分别为 0.28%、3.52%、0.69%, 表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

### 2.1.3.6 准确度试验

采用加样回收法, 精密移取丹参注射液 (企业 A, 批号 190830211) 9 份, 每份 0.5 ml, 分别按照样品中待测成分含量的 50%、100%、150% 精密加入“2.1.2”项下混合对照品溶液, 每种浓度各 3 份, 按照“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1.1”项下色谱条件测定各成分含量, 分别计算回收率及 RSD 值。结果显示, 1~3 的平均回收率 ( $n=9$ ) 分别为 103.08%、98.26%、104.43%, RSD 分别为 2.01%、4.54%、1.44%, 表明方法准确度良好。

## 2.2 酚酸类成分含量测定

### 2.2.1 HPLC-UV 法色谱条件

色谱柱 Waters Acquity UPLC HSS T3 柱 (2.1 mm $\times$  50 mm, 1.8  $\mu$ m); 流动相 A 为 0.1% 磷酸溶液, B 为乙腈, 洗脱梯度 (0—2 min, A 100%; 2—7 min, A 100%—98%; 7—9 min, A 98%—86%; 9—15 min, A 86%; 15—38 min, A 86%—84%; 38—43 min, A 84%—77%; 43—43.1 min, A 77%—100%; 43.1—45 min, A 100%); 柱温 40  $^{\circ}$ C; 检测波长 286 nm; 进样量 2  $\mu$ l。

### 2.2.2 溶液配制

空白溶剂: 超纯水。

混合对照品溶液: 分别取 4、5、6、7、8、9 对照品适量, 精密称定, 加入含 0.2% 乙酸的 10% 甲醇溶液, 制成每 1 ml 分别含 4、5、6、7、8、9 各约 200、50、50、50、10、15  $\mu$ g 的混合对照品溶液。

供试品溶液: 精密移取丹参注射液 (企业 A, 批号 190830211) 2 ml 于 10 ml 量瓶中, 加入含 0.2% 乙酸的 10% 甲醇溶液定容, 即得。

### 2.2.3 方法学考察

#### 2.2.3.1 专属性试验

取“2.2.2”项下的空白溶剂、混合对照品溶液



和供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析。结果见图2,可见空白对照无干扰,各待测成分分离度良好。

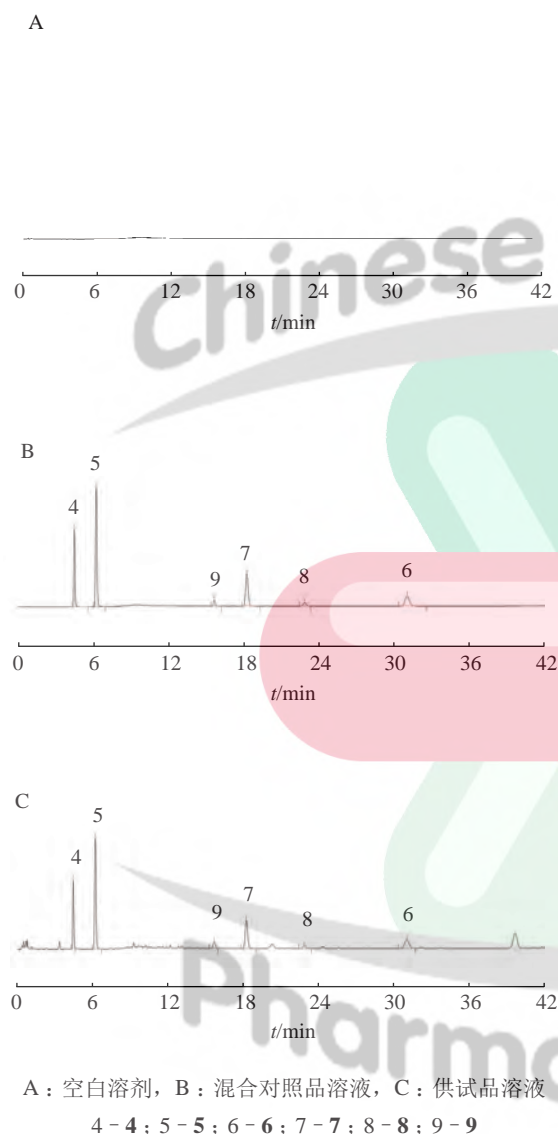


图2 典型色谱图

Fig.2 Typical Chromatograms

### 2.2.3.2 线性试验、检测限和定量限

分别取4、5、6、7、8、9对照品适量,精密称定,加入含0.2%乙酸的10%甲醇溶液,制成每1 ml分别含4、5、6、7、8和9各约2、0.6、0.5、0.6、0.6、0.75 mg的混合对照品溶液。对上述混合对照品溶液进行梯度稀释,配制成系列浓度混合对照品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析。以质量浓度 $c(\mu\text{g/ml})$ 为横坐标、峰面积 $A$ 为纵坐标,绘制标准曲线。将上述混合对照品溶液成倍稀释后进样分析,分别在信噪比( $S/N$ )为3和10时考察检测限和定量限。结果见表2,6个酚酸类成分在相应浓度范围内线性关系良好。

### 2.2.3.3 精密度试验

精密吸取“2.2.2”项下混合对照品溶液2  $\mu\text{l}$ ,按“2.2.1”项下色谱条件连续进样6次,计算得4、5、6、7、8、9峰面积的RSD( $n=6$ )分别为0.20%、0.47%、0.93%、0.54%、0.12%、0.13%,表明仪器精密度良好。

### 2.2.3.4 重复性试验

精密吸取6份“2.2.2”项下供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定。结果显示,4、5、6、7、8、9含量的RSD( $n=6$ )分别为1.12%、1.55%、1.62%、1.62%、0.59%、1.78%,表明该方法重复性良好。

### 2.2.3.5 稳定性试验

精密吸取“2.2.2”项下供试品溶液,分别于制备后0、2、4、8、12、24 h进样分析。测得4、5、6、7、8、9峰面积的RSD( $n=6$ )分别为0.72%、1.39%、0.45%、0.09%、0.39%、1.78%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

### 2.2.3.6 准确度试验

采用加样回收法,精密移取9份“2.2.2”项

表2 6个酚酸类成分的线性试验结果、检测限和定量限

Tab.2 Linearity, LOD and LOQ Results of Six Phenolic Acids in *Danshen* Injection

化合物	回归方程	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	检测限/ng	定量限/ng
4	$A=0.0451c+0.2053$ ( $r^2=0.9999$ )	22.59~2259.18	0.45	4.52
5	$A=0.3341c-0.0813$ ( $r^2=0.9999$ )	6.18~617.52	0.06	0.25
6	$A=0.1079c-0.1746$ ( $r^2=0.9998$ )	5.33~533.23	1.07	2.13
7	$A=0.1623c+0.3367$ ( $r^2=0.9995$ )	6.12~612.14	0.12	1.22
8	$A=0.1151c+0.0077$ ( $r^2=0.9999$ )	1.20~119.87	0.60	1.20
9	$A=0.0936c-0.0007$ ( $r^2=0.9999$ )	1.51~150.91	0.75	1.51

下供试品溶液，每份 0.5 ml。分别按照样品中待测成分含量的 50%、100%、150% 精密加入一定量的“2.2.2”项下混合对照品溶液，每种浓度各 3 份。按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，测定各成分含量，分别计算回收率及 RSD 值。结果显示，4~9 的平均回收率 ( $n=9$ ) 分别为 103.33%、101.63%、102.12%、100.76%、106.21%、100.89%，RSD 分别为 5.41%、1.22%、3.25%、4.17%、2.08%、1.75%，表明该方法准确度良好。

### 2.3 总固体含量测定

参照国家药品标准 (WS3-B-3766-98-2011) 测定丹参注射液中总固体含量。精密量取丹参注射液 10 ml，置已干燥至恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，于 105 °C 干燥 3 h，移置干燥器中，冷却 30 min，迅速精密称定，计算总固体含量。

### 2.4 样品测定

分别测定不同企业生产的不同批次的丹参注射液中 3 个糖类成分、6 个酚酸类成分和总固体的含量，具体结果见表 3。结果表明，企业 E 生产的丹参注射液中 6 个酚酸类成分的含量之和最高，为 3.31 mg/ml；其余企业生产的丹参注射液中 6 个酚酸类成分的含量基本一致，在 2~2.5 mg/ml。糖类成分和总固体含量差异较为明显，5 个企业生产的共计 14 批次丹参注射液中糖类成分的平均含量

为 8.02 mg/ml，总固体平均含量为 19.97 mg/ml。企业 A 生产的 6 批丹参注射液中糖类成分和总固体含量均较低，而其他品牌的丹参注射液，除了企业 D 生产的 1 批产品中总固体低于平均值、企业 C 生产的 2 批次产品中糖类含量略低于平均值外，其余批次产品中糖类成分和总固体含量均高于平均值。5 个企业生产的丹参注射液中结构明确的 9 个成分在总固体中平均占比 52.38%，企业 A 生产的 6 批丹参注射液中结构明确的成分含量均高于 50%，企业 D 的丹参注射液中结构明确的成分含量约 65.85%，其余企业生产的 7 批次丹参注射液只有 2 批略高于 50%。

### 3 讨论

丹参注射液除了含有酚酸类活性成分外，还含有较多的糖类成分。单糖和二糖虽然不是其活血化瘀的活性成分，但对于注射液的总固体量和渗透压都有着重要影响。

丹参注射液为临床处方用药，因此在样品收集时非常受限，目前仅对收集到的 5 个企业生产的 14 批次产品进行对比分析。分别测定了不同品牌、不同批次的丹参注射液中 3 个糖类成分、6 个酚酸类成分和总固体含量，其中部分企业的产品受样品批次的限制，单批次测定结果并不具有所有多批次样品的代表性。

表 3 不同品牌丹参注射液中各类成分的含量  
Tab.3 Contents of Various Components in Different Brands of *Danshen* Injection

生产企业	批号	3个糖类成分的含量 之和/mg·ml <sup>-1</sup>	6个酚酸类成分的含量 之和/mg·ml <sup>-1</sup>	总固体含量/ mg·ml <sup>-1</sup>	酚酸类和糖类成分合计占 总固体比/%
企业A	190713215	6.90	2.14	16.28	55.53
	190828211	7.95	2.42	18.78	55.22
	190830211	6.02	2.05	15.07	53.55
	190901111	6.77	2.16	16.23	55.02
	200101115	8.20	2.24	18.91	55.21
	200302111	7.28	2.21	17.30	54.86
企业B	200203-2	8.87	2.31	22.00	50.82
	200403-2	8.21	2.24	21.77	48.00
	200428-3	9.78	2.24	22.29	53.93
企业C	20031012	8.11	2.16	21.72	47.28
	20031042	7.93	2.30	22.86	44.75
	20031051	7.92	2.40	23.16	44.56
企业D	1912164	8.79	2.24	16.75	65.85
企业E	200104B2	9.60	3.31	26.47	48.77

中药成分的复杂性一直是制约中药注射液安全性的重要因素,明确注射液中尽可能多的成分是对其进行科学质量控制的前提。目前丹参注射液的质量标准主要关注其中酚酸类成分的控制,除此之外,总固体中还有约 90%的成分不明确。本研究在测定主要的 6 个酚酸类成分的基础上,增加了 3 个糖类成分含量的测定,明确了丹参注射液约 50%的物质组成;并对市售多个品牌的丹参注射液进行比较,为该品种的质量控制提供一定参考。

#### 参考文献:

- [1] 费汝倩. 中药注射剂不良反应的发生率及影响因素研究[D]. 长沙:中南大学硕士学位论文, 2013.
- [2] 何怡静, 李孝栋. 中药注射剂的发展前景及其再评价建议[J]. 药学研究, 2021, 40(2): 110-114.
- [3] 邹凤丹, 李永林, 纪亚明, 等. 中药注射剂不良反应/事件回顾性分析[J]. 中成药, 2021, 43(1): 285-288.
- [4] 刘素彦, 易 艳, 于 辉, 等. 中药注射剂的有效性、安全性及风险控制[J]. 中国食品药品监管, 2020, (9): 16-29.
- [5] 张俊华, 李学林, 蒋 萌, 等. 中药注射剂临床安全性集中监测研究设计与实施专家共识[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 6-9.
- [6] 耿桂华, 韩艳春, 刘 广, 等. 中药质量控制的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(12): 2557-2563.
- [7] 杨杰锋. 中药注射剂安全性再评价管理探究及对策[D]. 济南: 山东大学硕士学位论文, 2012.
- [8] 张 力, 叶祖光, 季绍良. 关于中药注射剂安全性监测现状与风险管理的思考[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(6): 845-850.
- [9] 胡中慧, 吴纯启, 廖明阳, 等. 中药注射剂的不良反应及安全性再评价基本思路[J]. 中南药学, 2010, 8(10): 772-774.
- [10] 孙胜斌, 陈翔宇, 王文鹏, 等. HPLC-ELSD法测定丹参注射液中单糖含量[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(1): 22-24.
- [11] 刘 倩, 张 媛, 李安平, 等. 丹参注射液有效成分的确定及不同厂家中量效关系的比较[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(3): 500-504.