

# 冠心宁注射液的二次醇沉及后续工艺改进

高治华<sup>1</sup>,海丽娜<sup>2</sup>,沈达<sup>1</sup>,刘近荣<sup>1\*</sup>

(1. 山西振东泰盛制药有限公司,山西 大同 037300;  
2. 北京振东光明药物研究院有限公司,北京 100120)

**[摘要]** 目的:改进冠心宁注射液的二次醇沉及后续工艺。方法:以滤渣质量为指标,考察二次醇沉后冷藏、过滤步骤的必要性。以丹参素钠、原儿茶醛、迷迭香酸、阿魏酸、丹酚酸 B 含量为指标,考察加入乙醇的体积分数、药液含醇量及 pH 对二次醇沉及后续工艺的影响。结果:原标准工艺中“冷藏”可忽略不计。二次醇沉时用 90% 乙醇调节含醇量至 80%,用 40% NaOH 调 pH 8.0~8.2。结论:改进后工艺可有效提高冠心宁注射液中 5 种特征药效成分的含量,更好地控制药液颜色及成品质量,缩短了生产周期,可推广应用。

**[关键词]** 冠心宁注射液;醇沉工艺;工艺改进;丹参素钠;原儿茶醛;迷迭香酸;阿魏酸;丹酚酸 B

**[中图分类号]** R283.6;R943;R944.1;R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0033-03

**[doi]** 10.11653/syjf2013180033

## Improvement of Secondary Ethanol Precipitation and Subsequent Processes of Guanxinning Injections

GAO Zhi-hua<sup>1</sup>, HAI Li-na<sup>2</sup>, SHEN Da<sup>1</sup>, LIU Jin-rong<sup>1\*</sup>

(1. Shanxi Zhendong Taisheng Pharmaceutical Co. Ltd, Datong 037300, China;  
2. Beijing Zhendong Guangming Drug Research Institute Co. Ltd, Beijing 100120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To improve secondary ethanol precipitation and subsequent processes of Guanxinning injections. **Method:** With residue mass as index, necessity of frozen and filtration steps after secondary ethanol precipitation was investigated. With the contents of sodium danshensu, protocatechuic aldehyde, rosmarinic acid, ferulic acid and salvianolic acid B as indexes, effects of the concentration of adding ethanol, pH and ethanol concentration on secondary ethanol precipitation and subsequent processes were investigated. **Result:** Frozen step in original standard process could be negligible. The contents of five kinds of characteristics components in Guanxinning injections were all improved effectively when ethanol content was adjusted to 80% with 90% ethanol in secondary alcohol precipitation and pH was adjusted to 8.0-8.2 after secondary alcohol precipitation. **Conclusion:** Improvement process of Guanxinning injections could better control liquid color and finished products quality, it could be widely applied with shortening production cycle.

**[Key words]** Guanxinning injections; precipitation process; process improvement; sodium danshensu; protocatechuic aldehyde; rosmarinic acid; ferulic acid; salvianolic acid B

冠心宁注射液收载于《卫生部药品标准》中成

药方制剂第十七册,由丹参、川芎组成,具有活血化瘀、通脉养心、理气止痛之功效。冠心宁注射液具有扩张冠状动脉、促进冠脉侧支循环、加速缺血心肌的修复等作用,临床主要用于治疗冠心病、心绞痛、脑栓塞等疾病<sup>[1-5]</sup>。该注射液的工艺研究时间较长远,且生产周期较长,故本实验拟对冠心宁注射液的制备工艺进行改进<sup>[6]</sup>,依据标准测定注射液中丹参

**[收稿日期]** 20130205(001)

**[基金项目]** 国家发改委产业振兴和技术改造项目(20121938)

**[第一作者]** 高治华,主管药师,从事新药开发研究,Tel:0352-6116692,E-mail:327827906@qq.com

**[通讯作者]** \*刘近荣,高级经济师,从事新药研究与开发,Tel:0352-6116692,E-mail:sxtsljr@163.com

素钠、原儿茶醛、迷迭香酸、阿魏酸、丹酚酸 B 共 5 种特征药效成分的含量<sup>[7-11]</sup>, 为该制剂的工业生产和临床推广提供实验依据。

### 1 材料

1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent), AX105 型电子分析天平(瑞士梅特勒), BP211D 型电子天平(德国赛多利斯)。丹参素钠、原儿茶醛、迷迭香酸、阿魏酸、丹酚酸 B 对照品(中国食品药品检定研究院, 批号分别为 110855-200507, 110810-200205, 111871-201102, 110773-201012, 111562-201111), 丹参、川芎(购自四川省乐山市健康药业有限公司, 经山西振东道地药材有限公司关扎根高级农艺师鉴定, 分别为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根茎, 为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎), 乙腈为色谱纯, 水为自制双蒸水, 其他试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 二次醇沉后冷藏、过滤步骤考察** 以滤渣质量为考察指标。取处方量药材 1.20 kg(丹参、川芎各 600 g), 加水煎煮 3 次, 第 1 次 2 h, 第 2, 3 次各 1.5 h, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩成相对密度 1.18(70 ℃, 下同)的清膏, 加乙醇至含醇量 75%, 冷藏 68 h, 滤过, 滤液浓缩成相对密度 1.21 的清膏, 加乙醇至含醇量 85%, 均分为 6 份。其中 3 份按标准工艺冷藏 68 h, 滤过, 滤渣干燥, 称定质量分别为 9.95, 9.50, 10.45 g, 滤液用 40% 氢氧化钠调 pH 8.0, 冷藏 48 h, 滤过, 滤渣干燥, 称定质量分别为 4.10, 3.10, 3.10 g; 剩余 3 份均直接用 40% 氢氧化钠调 pH 8.0, 冷藏 68 h, 滤过, 滤渣干燥, 称定质量分别为 12.65,

13.35, 13.78 g; 表明按标准工艺沉渣平均得量(13.40 g)与改进后(13.26 g)相差很小, 改进前、后的沉淀效果基本一致。

**2.2 二次醇沉后调 pH 范围考察** 取按标准工艺进行二次醇沉、冷藏、过滤后的药液 3 份, 每份 100 mL, 分别用 40% NaOH 溶液调 pH 8.48, 8.12, 8.37, 发现 pH 调得越低, 溶液颜色越浅, 均冷藏 48 h, 滤过, 取滤渣干燥, 称定质量分别为 1.2, 1.25, 1.8 g。滤液分别减压浓缩至相对密度 1.10~1.20, 加水至 100 mL, 冷藏 48 h, 滤过, 取滤液, 检测指标成分质量浓度, 结果丹参素钠分别为 1.03, 1.02, 1.01 g·L<sup>-1</sup>, 原儿茶醛分别为 0.22, 0.26, 0.24 g·L<sup>-1</sup>, 迷迭香酸分别为 0.11, 0.13, 0.12 g·L<sup>-1</sup>, 阿魏酸分别为 0.24, 0.31, 0.26 g·L<sup>-1</sup>, 丹酚酸 B 分别为 1.45, 1.33, 1.37 g·L<sup>-1</sup>。综合比较, 确定二次醇沉后用 40% NaOH 溶液调 pH 8.0~8.2, 较标准工艺“pH 8.0~8.5”范围窄, 含量控制得更高, 颜色更浅。

**2.3 乙醇体积分数及药液含醇量考察** 标准工艺中, 二次醇沉描述为“加乙醇至含醇量为 85%”, 为降低含量损失, 工艺改进为调含醇量 80%。称取药材 800 g(丹参、川芎各 400 g), 按 2.1 项下方法浓缩成相对密度 1.18 的清膏, 加乙醇至含醇量 75%, 冷藏 68 h, 滤过, 滤液浓缩成相对密度 1.23 的清膏, 分为 4 份, 每份 100 mL, 依次编号为 1, 2, 3, 4, 分别依照表 1 设计加入乙醇进行二次醇沉, 冷藏 48 h, 过滤, 滤渣干燥称重, 滤液用 40% NaOH 溶液调 pH 8.0~8.2, 冷藏, 滤过, 滤液减压浓缩, 浓缩成相对密度分别为 1.17, 1.17, 1.17, 1.18, 加水至 100 mL, 过滤, 测定指标成分含量。

表 1 加入乙醇的体积分数和药液含醇量对冠心宁注射液中药效成分含量的影响

No.	调醇情况	丹参素钠/g·L <sup>-1</sup>	原儿茶醛/g·L <sup>-1</sup>	阿魏酸/g·L <sup>-1</sup>	迷迭香酸/g·L <sup>-1</sup>	丹酚酸 B/g·L <sup>-1</sup>
1	加 95% 乙醇调至含醇量 80%	1.60	0.62	0.17	0.47	1.37
2	加 95% 乙醇调至含醇量 85%	1.85	0.76	0.18	0.58	0.81
3	加 90% 乙醇调至含醇量 80%	2.51	0.79	0.22	0.76	2.10
4	加 90% 乙醇调至含醇量 85%	1.30	0.59	0.21	0.54	0.29

由表 1 可知, 生产时可用回收酒精与新购 95% 酒精调配成 90% 乙醇, 进行醇沉, 既可节省酒精, 又能获得最好的效果, 因此, 二次醇沉工艺确定为加 90% 乙醇调节含醇量至 80%。

### 3 讨论

在原标准工艺基础上对冠心宁注射液的二次醇沉及后续工艺进行改进, 依据原标准测定了冠心宁注射液中 5 种特征药效成分的含量。结果发现标准工

艺中多了一步冷藏、滤过操作, 该步骤既延长了操作时间又无效果, 因此增加的“冷藏”可忽略不计。二次醇沉时, 为提高冠心宁注射液中 5 种特征药效成分的含量和节约成本, 可使用回收乙醇与新购 95% 乙醇调配成 90% 乙醇, 用 90% 乙醇调节含醇量至 80% 为最佳。二次醇沉后, 可将 pH 调至 8.0~8.2, 从而更好地控制 5 种特征药效成分的含量与药液颜色。

# 三七总皂苷脂质体微丸的制备

李娜<sup>1,2</sup>, 崔翰明<sup>1\*</sup>, 李小芳<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 成都中医药大学, 成都 611137)

**[摘要]** 目的: 制备三七总皂苷脂质体微丸。方法: 以包封率为考察指标, 大豆磷脂-胆固醇-水相-有机相, 药物质量浓度, 脂类用量为考察因素, 通过正交设计优选三七总皂苷脂质体冻干粉的最佳处方工艺, 采用塑制法制备三七总皂苷脂质体微丸。**结果:** 三七总皂苷脂质体冻干粉的最佳处方工艺为大豆磷脂-胆固醇(6:1), 水相-有机相(1:4), 药物质量浓度 20 g·L<sup>-1</sup>, 磷脂用量 150 mg。制备的脂质体微丸溶解后脂质体的平均粒径 220.5 nm, Zeta 电位 -71.21 mV, 1 h 内溶出度达 81.41%。**结论:** 制备的三七总皂苷脂质体微丸体外溶出度较高, 脂质体的粒径分布较好、质量稳定。

**[关键词]** 三七总皂苷; 脂质体; 冻干粉; 微丸; 包封率; 正交设计

**[中图分类号]** R283.6; R943 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0035-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013180035

## Preparation of *Panax notoginseng* Saponins Liposome Pellets

LI Na<sup>1,2</sup>, CUI Han-ming<sup>1\*</sup>, LI Xiao-fang<sup>2</sup>

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;  
2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare *Panax notoginseng* saponins liposome pellets. **Method:** With entrapment efficiency as index, orthogonal design was adopted to investigate effects of proportion of soybean

**[收稿日期]** 20130204(005)

**[基金项目]** 国家重大科技专项重大新药创制项目(2009zx09103-355)

**[第一作者]** 李娜, 在读硕士, 从事中药新剂型及中药新技术研究, Tel:010-88001470, E-mail: doctorlina0505@163.com

**[通讯作者]** \* 崔翰明, 硕士, 副研究员, 从事中药药效物质、质量分析和新制剂研究, Tel:010-88001470, E-mail: cui-yaoshi@163.com

### [参考文献]

- [1] 曹春林. 中药制剂汇编[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983:1116.
- [2] 郑汉臣, 蔡少青. 药用植物学与生药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003:384.
- [3] 杨苏敏, 邓桂平. 冠心宁注射液的临床应用进展[J]. 现代医院, 2007, 7(11):68.
- [4] 吕晓莉. 冠心宁注射液的临床应用初探[J]. 当代医学, 2011, 17(2):17.
- [5] 余涛, 周波. 冠脑宁片的制备工艺、质量标准及临床应用研究[J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(11):73.
- [6] 国家药典委员会. 冠心宁注射液质量标准草案[S]. WS3-B-32, 2011.
- [7] 陈啸飞, 姜子洋, 张金花, 等. 冠心宁注射液生产质量

- 控制方法及特征成分含量变化研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(2):303.
- [8] 唐登峰, 祝明, 陈勇, 等. RP-HPLC 同时测定冠心宁注射液中的丹参素、原儿茶醛、阿魏酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 的含量[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(1):144.
- [9] 雷志丹, 雷志钧, 夏新华. 川芎血清药物化学的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12):96.
- [10] 刘静, 戴忠, 王钢力, 等. 丹参活性成分及相关分离分析方法研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11):96.
- [11] 闫安忆, 龚行楚, 瞿海斌. 一种中药醇沉前浓缩液关键质量控制指标的辨析方法[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11):1558.

[责任编辑 全燕]