

聚砜超滤膜对热毒宁注射液脱炭液的纯化工工艺研究

王永香^{1,2}, 张卫平^{1,2}, 张庆芬^{1,2}, 时云龙¹, 萧伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 考察不同截留相对分子质量聚砜材质中空纤维超滤膜及板式超滤膜对热毒宁注射液脱炭液的超滤效果。**方法** 以超滤前后绿原酸转移率、槲皮苷转移率、指纹图谱相似度、细菌内毒素、蛋白质、草酸盐、树脂的去除情况为考察指标, 优化热毒宁注射液脱炭液的纯化工工艺。**结果** 聚砜材质截留相对分子质量 10 000 的中空纤维膜对热毒宁注射液脱炭液中草酸盐及树脂有明显去除效果, 聚砜材质截留相对分子质量 5 000 的板式膜能够 100% 去除药液中的细菌内毒素。**结论** 采用 2 级超滤膜联用技术能够保障热毒宁注射液的制剂稳定性及临床使用安全性。

关键词: 热毒宁注射液; 超滤技术; 制剂安全性; 中空纤维超滤膜; 绿原酸; 槲皮苷; 细菌内毒素

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)14-1905-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.14.008

Purification technology for decarburization fluid of Reduning Injection by polysulfone ultrafiltration membrane

WANG Yong-xiang^{1,2}, ZHANG Wei-ping^{1,2}, ZHANG Qing-fen^{1,2}, SHI Yun-long¹, XIAO Wei^{1,2}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-Tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: **Objective** To investigate the ultrafiltration effect of polysulfone hollow fiber ultrafiltration membrane and polysulfone plate ultrafiltration membrane with relative molecular weight by different cut-off on the decarburization fluid of Reduning Injection. **Methods** The transfer rates of chlorogenic acid and geniposide, fingerprint similarity, and removal of bacterial endotoxin, protein, oxalate, and resin before and after ultrafiltration were used as inspect indicators to optimize the purification technology for the decarburization fluid of Reduning Injection. **Results** The obvious effect of polysulfone hollow fiber ultrafiltration membrane with the relative molecular weight 10 000 on oxalate and resin in the decarburization fluid of Reduning Injection was observed. Bacterial endotoxin (100%) in the decarburization fluid of Reduning Injection was removed by the polysulfone plate ultrafiltration membrane with the relative molecular weight 5 000. **Conclusion** The stability and the preparation safety of Reduning Injection could be ensured by the two stage combination of the ultrafiltration membrane technology.

Key words: Reduning Injection; ultrafiltration technology; preparation safety; hollow fiber ultrafiltration membrane; chlorogenic acid; geniposide; bacterial endotoxin

热毒宁注射液是由江苏康缘药业股份有限公司独家研制的销售过亿产品, 本品处方由金银花、栀子、青蒿 3 味药材组成, 临床上用于治疗上呼吸道感染, 外感风热证引起的高热不退、鼻塞、流涕、头身痛、咽喉肿痛等病症。热毒宁注射液脱炭液是

多种成分的混合物, 既含有有效成分, 又含有无效杂质, 如不尽量去除杂质, 会影响制剂的质量和稳定性。

超滤技术已经越来越多地被应用到中药注射剂的除杂除菌研究中, 是提高药液质量和稳定性的有

收稿日期: 2013-01-04

基金项目: 科技部“973 计划”新药研制过程化学机理(中药制药过程控制技术模式和方式研究, 2010CB735604)

作者简介: 王永香(1980—), 女, 江苏连云港人, 高级工程师, 主要从事中药新药研究及制药新技术研究。

Tel: 13511569289 E-mail: xiaoyu99201@163.com

*通信作者 萧伟 Tel: (0518)85521956 E-mail: wzzh-nj@tom.com

网络出版时间: 2013-06-04 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130604.1804.007.html>

效手段^[1-3]。同传统的热处理冷藏法相比,超滤技术具有操作简单、能耗低、效率高等优点,随着研究的不断深入,超滤技术在中药制药业中发挥越来越大的作用^[4]。本课题组通过对醋酸纤维素(CA)、聚丙烯睛(PAN)、聚酰胺(PA)、聚砜(PS)、聚醚砜(PES)、聚偏氟乙烯(PVDF)、聚氯乙烯(PVC)膜聚合物优缺点的调研,确定聚合物分子中硫原子呈最高氧化态,因而选择具有强抗氧化性能、疏水性、使用温度高($\leq 75\text{ }^{\circ}\text{C}$)、pH适用范围广(pH 1~13)、耐氯性好等优点^[5]的PS材质的超滤膜作为除杂质除热原膜组件材质,同时结合李淼等^[6]关于中空纤维组件对于热毒宁注射液中细菌内毒素去除能力考察的结果,设计中空纤维组件用于热毒宁注射液脱炭液的除杂研究,较小分子孔径的板式膜组件用于除菌研究。

文献报道^[7-9]表明金银花药材中绿原酸成分具有抗菌消炎、抗病毒等多种功效,栀子药材中主要成分栀子苷对金黄色葡萄球菌、脑膜炎双球菌、卡他球菌等有抑制作用,绿原酸及栀子苷的药理作用与热毒宁注射液功效相吻合,将以这2种成分作为热毒宁注射液脱炭液纯化工艺考察的主要指标。本实验考察截留相对分子质量分别为50 000、30 000、10 000、6 000 PS材质中空纤维超滤膜及截留相对分子质量分别为10 000和5 000的改良PS板式膜对热毒宁注射液脱炭液的去除杂细菌效果,通过对比超滤前后药液绿原酸转移率、栀子苷转移率、指纹图谱相似度、细菌内毒素、蛋白质、草酸盐、树脂去除率的影响,确定热毒宁注射液脱炭液去除杂质及细菌的超滤工艺。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);TDL—5—A 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂);PS 中空纤维超滤膜组件4组,截留相对分子质量分别为50 000、30 000、10 000、6 000,规格型号CLW(N)-05,90 mm $\times$ 1.1 m,北京旭邦膜设备有限公司;PS 板式膜组件3组,截留相对分子质量分别为10 000、5 000、3 000,每组膜包面积2.5 m²,默克化工技术有限公司;PBCC 型蠕动泵(默克化工技术有限公司);对照品绿原酸(批号110753-200413)、栀子苷(批号110749-200512),中国药品生物制品检定所;细菌内毒素对照品(批号150601-201174,中国食品药品检定研究院);鲎试剂(批号1202101,湛江博康海洋科技有限公

司);甲醇为色谱纯(美国 Tedia 试剂公司);水为超纯水;金银花、栀子、青蒿药材由江苏康缘药业股份有限公司执业药师康缘大药房吴舟经理鉴定,金银花药材为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花;栀子药材为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实;青蒿药材为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干燥地上部分,其余试剂均为分析纯。热毒宁注射液脱炭液:江苏康缘药业股份有限公司,注射剂车间按照热毒宁注射液制备工艺制备所得,批号120604。

2 方法与结果

2.1 指标检测方法

检测指标共8个,分别为超滤前后药液中绿原酸的量、栀子苷的量、HPLC 指纹图谱、细菌内毒素的量、蛋白质、固含物、草酸盐、树脂。

2.1.1 绿原酸的测定^[10] 照 HPLC 法测定。色谱条件与系统适用性试验:色谱柱 C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 1%醋酸水溶液-甲醇(80:20)为流动相,检测波长为327 nm,理论板数按绿原酸峰计算不低于3 000。对照品溶液的制备:精密称取绿原酸对照品6 mg,置100 mL 量瓶中,加1%醋酸水溶液-甲醇(1:1)溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。供试品溶液的制备:精密量取供试样品1 mL,置100 mL 量瓶中,加1%醋酸水溶液-甲醇(1:1)溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。测定方法:分别精密量取对照品溶液和供试品溶液各10 μ L,注入液相色谱仪,测定,外标一点法计算,即得。

供试品中绿原酸的量计算公式为 $C_X = C_R A_X / A_R$, 式中 A_X 为供试品的峰面积; A_R 为对照品的峰面积; C_X 为供试品的质量浓度; C_R 为对照品的质量浓度;超滤前后药液中绿原酸转移率计算公式为转移率 = $C_2 M_2 / (C_1 M_1)$, 式中 C_1 为超滤前药液中绿原酸的量; C_2 为超滤后药液中绿原酸的量; M_1 为超滤前药液质量; M_2 为超滤后药液质量。

2.1.2 栀子苷的测定^[10] 采用 HPLC 法(《中国药典》2010 年版一部)测定^[6]。色谱条件与系统适用性试验:色谱柱 C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 0.05 mol/L 磷酸氢二钠(用磷酸调 pH 6.0)-乙腈(88:12)为流动相;检测波长237 nm。理论板数按栀子苷峰计算不低于2 500。对照品溶液的制备:精密称取栀子苷对照品适量,加甲醇-水(1:1)溶解,制备成约含栀子苷0.06 mg/mL 的溶液,摇匀,

即得。供试品溶液的制备：精密量取供试品 1 mL，置 100 mL 量瓶中，加 50% 甲醇水溶液稀释至刻度，摇匀，再精密取 5 mL，置 10 mL 量瓶中，加 50% 甲醇水溶液至刻度，摇匀，作为供试品溶液。测定方法：分别精密量取对照品溶液和供试品溶液各 10 μ L，注入液相色谱仪，测定，外标一点法计算，即得。供试品中栀子苷的量及超滤前后药液中栀子苷转移率的计算同“2.1.1”项下方法。

2.1.3 HPLC 指纹检测条件^[10] 色谱条件，色谱柱为 Phenomenex C₁₈ 柱；流动相：以甲醇-0.1% 磷酸水溶液系统为流动相进行色谱分析；洗脱梯度：0~20 min，12%~30% 甲醇；20~60 min，30%~50% 甲醇；柱温 30 $^{\circ}$ C；体积流量 1 mL/min；进样量 10 μ L；检测波长 225 nm，指纹图谱相似度计算方法采用“中药色谱相似度评价系统 2004 A 版”软件。

2.1.4 固含物测定 精密量取药液 50 mL 放入干燥至恒定质量的蒸发皿中，于 105 $^{\circ}$ C 恒定 3 h，精密称量，计算药液中的总固含物的量。

2.1.5 细菌内毒素检测方法 采用《中国药典》2010 年版二部附录检测细菌内毒素的动态浊度法^[11]。

2.1.6 蛋白质检测方法 取药液 1 mL，加新鲜配制的 30% 磺基水杨酸试液 1 mL，混合放置 5 min 不得出现混浊；按上述方法检查，应为阴性。

2.1.7 草酸盐检测方法 取注射液 2 mL，加 3% 氯化钙试液 2~3 滴，放置 10 min，不得出现混浊或

沉淀；按上述方法检查，应为阴性。

2.1.8 树脂检测方法 取超滤液 5 mL 加浓盐酸 1 滴，30 min 后无树脂状物析出，为阴性。

2.2 超滤工艺优选

2.2.1 不同截留相对分子质量中空纤维膜除杂超滤工艺优选 取热毒宁注射液脱炭液 4 份，每份 50 kg。每份分别用截留相对分子质量为 50 000、30 000、10 000、6 000 的中空纤维超滤膜超滤，超滤过程中均控制进料口压力为 0.15 MPa，回流口压力控制在 0.05 MPa，并使进料口和回流口压力差稳定在 0.1 MPa，待超滤液约为原体积的 2/3 时，向浓缩液中加入 1/3 原体积的纯化水，继续超滤，至收集 50 kg 超滤液，停止超滤。取每组超滤前后药液进行指标检测，结果见表 1。可以看出，不同孔径的 PS 中空纤维膜对于绿原酸、栀子苷转移率有显著影响，截留相对分子质量为 6 000 的超滤膜对绿原酸、栀子苷的通过率只有 69.9%、65.7%；截留相对分子质量为 50 000 和 30 000 的超滤膜对固含物截留较少，对草酸盐、树脂也起不到去除作用，除杂效果差；截留相对分子质量为 10 000 与 6 000 的超滤膜对固含物去除明显，且均能够去除草酸盐及树脂，除杂效果较好；HPLC 指纹图谱相似度均在 0.98 以上，无明显差异。基于上述分析，选择截留相对分子质量为 10 000 的 PS 中空纤维膜作为热毒宁注射液脱炭液除杂超滤用膜。

表 1 不同截留相对分子质量超滤前后热毒宁药液检测指标对比
Table 1 Comparison on indexes of Reduning Injection before and after ultrafiltration by different cut-off relative molecular weights

膜截留相对 分子质量	绿原酸转 移率 / %	固含物转 移率 / %	栀子苷转 移率 / %	液相指纹 相似度	细菌内毒素 / (EU·L ⁻¹)	蛋白质	草酸盐	树 脂
超滤前药液	100.0	100.0	100.0	1.000 0	<31.25	—	轻微浑浊	轻微浑浊
50 000	95.4	95.9	99.8	0.999 1	<31.25	—	轻微浑浊	轻微浑浊
30 000	91.4	92.6	99.4	0.990 7	<31.25	—	轻微浑浊	轻微浑浊
10 000	88.7	70.4	91.5	0.983 2	<31.25	—	—	—
6 000	69.9	66.1	65.7	0.988 1	<31.25	—	—	—

2.2.2 不同截留相对分子质量板式膜除菌超滤工艺优选 取热毒宁注射液脱炭液 200 L，采用截留相对分子质量为 10 000 的 PS 中空纤维膜超滤，得超滤液，外加细菌内毒素标准品，使药液中细菌内毒素的量达到 50 EU/mL，把药液均分为 3 份，每份分别用截留相对分子质量为 10 000、5 000、3 000 的板式膜超滤，超滤过程中均控制进料口压力为 0.15

MPa，回流口压力控制在 0.05 MPa，并使进料口和回流压力差稳定在 0.1 MPa，待超滤液约为原体积的 2/3 时，向浓缩液中加入 1/3 原体积的纯化水，继续超滤，收集到原体积的超滤液，停止超滤。取每组超滤前后药液进行指标检测，结果见表 2。可以看出不同孔径的 PS 板式膜对于绿原酸、栀子苷转移率有显著影响，HPLC 指纹图谱相似度差异不

表2 不同截留相对分子质量超滤前后热毒宁药液检测指标对比
Table 2 Comparison on indexes of Reduning Injection before and after ultrafiltration
by different cut-off relative molecular weight

膜截留相对 分子质量	绿原酸转 移率 / %	固含物转 移率 / %	栀子苷转移 率 / %	HPLC 指纹 相似度	细菌内毒素 / (EU·L ⁻¹)	蛋白质	草酸盐	树脂
超滤前药液	100.0	100.0	100.0	1.000 0	50 000 (外加)	—	—	—
10 000	93.2	92.9	95.3	0.989 1	<31.25	—	—	—
5 000	91.4	88.1	95.4	0.991 1	<31.25	—	—	—
3 000	88.7	85.4	92.7	0.981 2	<31.25	—	—	—

大, 3 种不同截留相对分子质量的膜对细菌内毒素去除率均达到 100%; 草酸盐、树脂去除效果也较为理想。综合考虑绿原酸、栀子苷、固含物三者转移情况, 选择截留相对分子质量 5 000 PS 材质板式膜作为除菌用膜。

根据上述研究结果, 优选出热毒宁注射液脱炭液超滤纯化工艺: 脱炭液采用截留相对分子质量为 10 000 的 PS 中空纤维膜去除其杂质后继续使用截留相对分子质量为 5 000 的 PS 板式膜保证制剂的安全性, 采用 2 级超滤膜联用技术保证制剂的稳定性及安全性。

2.3 脱炭液纯化工艺验证

本课题组为了考察脱炭液纯化工艺是否稳定、可行, 进行了 3 批 (120207、120208、120209) 工艺验证工作。验证方案: 实验过程中分别对热毒宁注射液脱炭液 (标记为药液 I) 进行截留相对分子质量为 10 000 的 PS 中空纤维膜进行超滤, 得到

10 000 超滤液 (标记为药液 II); 再对 10 000 超滤液进行截留相对分子质量为 5 000 的 PS 板式膜进行超滤, 得到 5 000 超滤液 (标记为药液 III), 灌封灭菌得成品 (标记为药液 IV)。对药液 I、II、III、IV 进行主要指标检测, 结果见表 3。

采用中药指纹图谱相似度软件 2004 版, 对上述 3 批验证试验共 12 个样品进行指纹图谱相似度计算, 其中 S1~S4 分别为 120207 批次 I、II、III、IV 样品, S5~S8 分别为 120208 批次 I、II、III、IV 样品, S9~S12 分别为 120209 批次 I、II、III、IV 样品。相似度数见值见表 4, 匹配图谱见图 1。

由上述研究结果可以看出, 热毒宁注射液脱炭液采用 2 级超滤膜联用技术纯化是可行的, 能够保证制剂的稳定性及安全性。

3 讨论

作为中药注射剂品种, 热毒宁注射液的制剂安全性得到了足够重视。本课题组采用了 2 级膜联用

表3 3批热毒宁注射液脱炭液纯化工艺验证数据
Table 3 Verification of decarburization fluid in three batches of Reduning Injection

批 号	样品名称	绿原酸 / (mg·mL ⁻¹)	固含物 / (mg·mL ⁻¹)	栀子苷 / (mg·mL ⁻¹)	细菌内毒素 / (EU·L ⁻¹)	蛋白质	草酸盐	树脂
120207	I	8.4	93.27	14.7	<31.25	—	轻微浑浊	轻微浑浊
	II	7.8	73.31	13.7	<31.25	—	—	—
	III	7.3	65.42	13.5	<31.25	—	—	—
	IV	7.2	65.42	13.4	<31.25	—	—	—
120208	I	8.0	92.50	13.9	<31.25	—	浑浊振后消失	产生沉淀
	II	7.5	74.23	13.2	<31.25	—	—	轻微浑浊
	III	7.2	68.00	13.0	<31.25	—	—	—
	IV	7.1	68.00	13.1	<31.25	—	—	—
120209	I	8.2	91.40	14.6	<31.25	—	轻微浑浊	轻微浑浊
	II	7.7	75.60	13.5	<31.25	—	—	—
	III	7.4	66.80	13.4	<31.25	—	—	—
	IV	7.5	66.80	13.5	<31.25	—	—	—

表 4 12 个样品指纹图谱相似度
Table 4 Fingerprint similarity of 12 samples

样 品	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	对照指纹图
S1	1.000	0.990	0.992	0.989	0.992	0.983	0.980	0.974	0.992	0.973	0.963	0.953	0.990
S2	0.990	1.000	0.998	0.996	0.986	0.986	0.984	0.972	0.987	0.983	0.969	0.954	0.991
S3	0.992	0.998	1.000	0.998	0.991	0.989	0.987	0.978	0.990	0.984	0.971	0.960	0.994
S4	0.989	0.996	0.998	1.000	0.990	0.991	0.990	0.983	0.989	0.987	0.978	0.968	0.996
S5	0.992	0.986	0.991	0.990	1.000	0.990	0.990	0.985	0.994	0.985	0.974	0.966	0.995
S6	0.983	0.986	0.989	0.991	0.990	1.000	0.997	0.989	0.987	0.995	0.984	0.997	0.997
S7	0.980	0.984	0.987	0.990	0.990	0.997	1.000	0.993	0.986	0.994	0.985	0.980	0.997
S8	0.974	0.972	0.978	0.983	0.985	0.989	0.993	1.000	0.997	0.985	0.985	0.986	0.992
S9	0.992	0.987	0.990	0.989	0.994	0.987	0.986	0.977	1.000	0.983	0.971	0.960	0.993
S10	0.973	0.983	0.984	0.987	0.985	0.995	0.994	0.985	0.983	1.000	0.985	0.974	0.993
S11	0.963	0.969	0.971	0.978	0.974	0.984	0.985	0.985	0.971	0.985	1.000	0.983	0.987
S12	0.953	0.954	0.960	0.968	0.966	0.977	0.980	0.986	0.960	0.974	0.983	1.000	0.980
对照指纹图	0.990	0.991	0.994	0.996	0.995	0.997	0.997	0.992	0.993	0.993	0.987	0.980	1.000

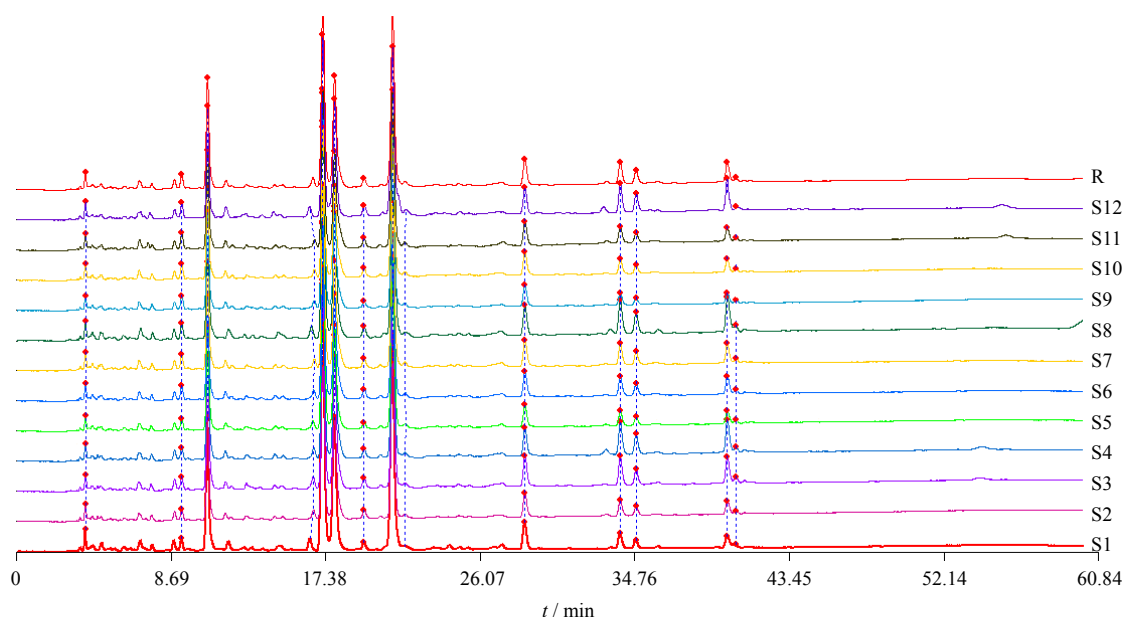


图 1 12 个样品指纹图谱匹配后图谱

Fig. 1 Fingerprint matching map for 12 samples

超滤方法对热毒宁注射液的脱炭液进行纯化, 获得了较好的效果, 超滤技术的应用对热毒宁注射液制剂安全稳定起到了保障作用。

2006 年本公司开展了 2180 例的 IV 期临床研究, 结果表明本品不良反应(事件)发生率为 0.45%。2007 年本公司主动与江苏省不良反应监测中心联合开展了热毒宁注射液的医院集中监测, 共在江苏省内 46 家医院完成了 11 707 例不良反应监测, 总体药品不良反应发生率为 0.38%。2007~2010 年,

热毒宁注射液临床使用 2 400 多万支, 国家食品药品监督管理局(SFDA)不良反应监测中心监测不良反应发生率低于 0.05%, 并呈逐年下降趋势。

超滤技术在中药注射剂的制备中具有明显的优势, 但同样存在许多需要注意的事项。首先超滤前药液要进行适当的预处理, 以去除一些较大的悬浮粒子或胶状物, 在一定程度上减轻药液对超滤膜的污染。本实验超滤前药液采用了热处理冷藏、脱炭等多种方法去除药液中的杂质, 然而在选择适宜的

超滤预处理工艺时,不能单从药液的澄清度以及对超滤过程的影响来决定,还应结合对有效成分保留情况的影响等多种因素确定合适的预处理方法。其次膜污染也是不可避免的,一旦料液与膜接触,膜污染即开始。膜污染的程度直接影响到超滤速度,膜污染过程可分为2个阶段:第一个阶段是溶质被吸附在膜上,这个过程在药液同膜接触10 min内便完成,使膜通透量下降约30%;第二阶段使膜通量相对而言缓慢连续降低,降低到一定的通透量后基本稳定。

本实验仅确定了热毒宁注射液脱炭液的2级膜超滤工艺,优选了2种膜的截留相对分子质量,还应对2次超滤过程中其他参数进一步优化研究。

参考文献

- [1] 赵晓娟, 闫 勇, 蔡跃明. 中草药领域中膜分离的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 64-65.
- [2] 欧兴长, 李淑莉, 杜启云. 中药制剂工艺中超滤法应用的进展和问题[J]. 水处理技术, 1999, 25(3): 25-28.
- [3] 高秀丽, 王鹏娇, 蒋 蓓, 等. 中空纤维膜滤法对大红袍妇炎宁胶囊水提液除杂工艺的研究[J]. 华西药学杂志, 2011, 26(4): 386-388.
- [4] 罗 兰. 膜分离技术在中药制药工业中的应用[J]. 海峡药学, 2011, 23(10): 19-22.
- [5] 王 湛. 膜分离技术基础[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [6] 李 森, 徐玉玲, 宋 娟, 等. 热毒宁注射液生产过程中关键工序对细菌内毒素去除效果研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 663-665.
- [7] 高春梅, 杜跃中, 潘晓鹏, 等. 金银花药理作用的研究进展及应用[J]. 人参研究, 2007(4): 16-18.
- [8] 吴卫华, 康 楨, 欧阳冬生, 等. 绿原酸的药理学研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(4): 691-694.
- [9] 陈绍华, 王亚琴, 罗立新. 天然产物绿原酸的研究进展[J]. 食品科技, 2008(2): 195-199.
- [10] 热毒宁注射液质量标准[S]. 2009.
- [11] 中国药典[S]. 二部. 2010.