

# 不同厂家紫杉醇注射液的稳定性考察

李雅静\*,王晨#,王淑静(天津医科大学附属肿瘤医院/天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津 300060)

中图分类号 R283.61;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-1020-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.22

**摘要** 目的:考察不同厂家紫杉醇注射液的稳定性,为临床安全、有效用药提供依据。方法:采用高效液相色谱法对不同厂家紫杉醇注射液进行含量测定及杂质检查:色谱柱为Kromasil-C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm,5 μm),检测波长为227 nm,流速为1.0 ml/min,流动相为甲醇-水-乙腈(23:41:36, V/V/V),柱温为室温。结果:各样品外观均符合规定;pH值为5.83~7.22;紫杉醇的质量浓度在10~120 μg/ml范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系( $r=0.999\ 9$ );平均加样回收率为100.59%,RSD=1.05%( $n=6$ );供试品溶液在8 h内稳定性良好。结论:不同厂家生产的紫杉醇注射液,其外观、pH值、含量、微粒数量均符合规定。

**关键词** 紫杉醇注射液;稳定性;高效液相色谱法;微粒;含量测定

## Stability of Paclitaxel Injection from Different Manufacturers

LI Ya-jing, WANG Chen, WANG Shu-jing(The Affiliated Cancer Hospital of Tianjin Medical University/Tianjin Key Laboratory of “Tumor Prevention and Therapeutics”, Tianjin 300060, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the stability of Paclitaxel injection from different manufacturers, and to provide evidence for safe and effective drug use in the clinic. METHODS: HPLC method was adopted to determine the content of Paclitaxel injection and impurity. The determination was performed on Kromasil-C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm,5 μm) column with mobile phase consisted of ethanol-water-acetone (23:41:36, V/V/V) at flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 227 nm and column temperature was room temperature. RESULTS: The appearance of samples was in line with the standard; pH value was between 5.83-7.22; the linear ranges of paclitaxel were 10-120 μg/ml( $r=0.999\ 9$ ) with an average recovery of 100.59% (RSD=1.05%,  $n=6$ ); the sample solution was stable within 8 h. CONCLUSION: The appearance, pH value, content and microparticle of Paclitaxel injection from different manufacturers consistent with the standard.

**KEY WORDS** Paclitaxel injection; Stability; HPLC; Microparticle; Content determination

紫杉醇(Paclitaxel)是当前公认的有效抗癌药物之一,因其是从植物中直接提取,所以提纯工艺直接影响其制剂质量。

目前,市场上紫杉醇注射液种类繁多,为安全、有效、合理用药,笔者对不同厂家紫杉醇注射液的pH值、含量、外观及不溶

昔是其主要成分之一,并且水仙昔具有抗炎、杀虫等活性,与布渣叶主要功效一致。因此,对水仙昔的含量进行测定,可为布渣叶药材质量标准的制定提供科学依据。本研究首次建立了水仙昔作为布渣叶药材指标成分的含量测定方法,该方法可行性高、快速、简便、重复性好,适用于布渣叶药材及其制剂的质量控制。

## 参考文献

- [1] 稽含.生草药性备要[M].北京:中国医药科技出版社,1999:1 083.
- [2] 江苏新医学院.中药大词典:下册[M].上海:上海科学技术出版社,1986:1 824.
- [3] 梅全喜,戴卫波,范文昌,等.布渣叶抗内毒素和急性毒性

- 实验研究[J].中国药房,2011,22(23):2 128.
- [4] 曾聪彦,梅全喜,高玉桥,等.布渣叶水提物解热退黄作用的实验研究[J].中国药房,2010,21(11):973.
- [5] 杨琳.仙草爽凉茶的研制[J].饮料工业,1999,2(6):29.
- [6] 杨茵,李硕果,叶文才,等.布渣叶的化学成分研究[J].时珍国医国药,2010,21(11):2 790.
- [7] Calzada F, Velázquez C, Cedillo-Rivera R, et al. Antiprotozoal activity of the constituents of *Teloxys graveolens* [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(7): 731.
- [8] Ito H, Miyake M, Nishitani E, et al. Anti-tumor promoting activity of polyphenols from *Cowanina mexicana* and *Coleogyne ramosissima*[J]. *Cancer Lett*, 1999, 143(1):5.
- [9] 彭江南,冯孝章,梁晓天.耳草属植物的化学研究Ⅷ:黄毛耳草化学成分分离和鉴定[J].中草药,1999,30(3): 170.

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:022-23340123-5105。E-mail:liyajing919@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:022-23340123-5105。E-mail:jiyei789@126.com

(收稿日期:2012-04-01 修回日期:2012-07-09)

性微粒进行了考察。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-20B 高效液相色谱(HPLC)仪,包括 SPD-20A 紫外检测器和 LC solution Version 1.2 工作站(日本岛津公司); TU-1901 双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); CP225D 分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]; GWJ-4 微粒仪(天津市天大天发科技有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

紫杉醇注射液(A厂,批号:20080251;B厂,批号: TG31047;C厂,批号:070101;D厂,批号:TO26853AG;E厂,批号:33080004;F厂,批号:070605;G厂,批号:71004301,规格均为 5 ml:30 mg);5%葡萄糖注射液(中国大冢制药有限公司,规格:500 ml:25 g,批号:8A95A);紫杉醇对照品(中国食品药品检定研究院,批号:10038-200301);甲醇、乙腈均为色谱纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件<sup>[1-2]</sup>

色谱柱:Kromasil-C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水-乙腈(23:41:36, V/V/V);检测波长:227 nm;流速:1.0 ml/min;柱温:室温;进样量:20 μl。不同厂家紫杉醇注射液的 HPLC 图见图 1。

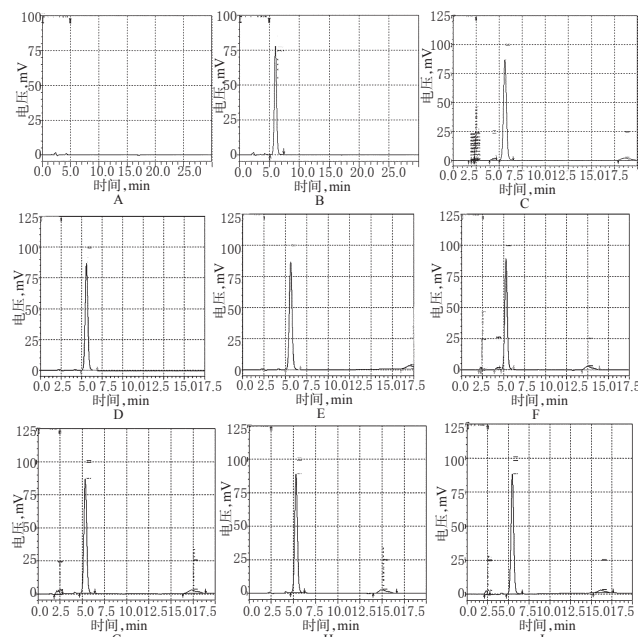


图1 不同厂家紫杉醇注射液的 HPLC 图

A. 溶剂; B. 紫杉醇对照品; C. A 厂供试品; D. B 厂供试品; E. C 厂供试品; F. D 厂供试品; G. E 厂供试品; H. F 厂供试品; I. G 厂供试品

Fig 1 HPLC chromatograms of Paclitaxel injection from different manufacturers

A. solution; B. paclitaxel control; C. test sample from manufacturer A; D. test sample from manufacturer B; E. test sample from manufacturer C; F. test sample from manufacturer D; G. test sample from manufacturer E; H. test sample from manufacturer F; I. test sample from manufacturer G

## 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备液 精密称取紫杉醇对照品 5 mg, 用甲醇溶解并定容至 10 ml 量瓶中, 即得质量浓度为 500 μg/ml 的对照品贮备液, 备用。

2.2.2 供试品溶液 精密移取 50 μl 紫杉醇注射液, 置于 5 ml 量瓶中, 以甲醇定容, 即得质量浓度为 60 μg/ml 的供试品溶液, 备用。

### 2.3 标准曲线的制备

分别精密吸取对照品贮备液 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 ml, 置于 5 ml 量瓶中, 用甲醇定容, 得到质量浓度分别为 10、20、40、60、80、100、120 μg/ml 的紫杉醇对照品溶液, 依次进样测定, 记录峰面积。以峰面积积分值(y)为纵坐标, 对照品质量浓度(x)为横坐标, 进行线性回归, 得回归方程为  $y = 33\ 550x - 62\ 889$  ( $r = 0.999\ 9$ ,  $n = 7$ )。结果表明, 紫杉醇质量浓度在 10~120 μg/ml 范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系。

### 2.4 精密度试验

取“2.3”项下质量浓度为 60 μg/ml 的紫杉醇对照品溶液适量, 连续进样 6 次, 测定峰面积。结果,  $RSD = 0.1\%$  ( $n = 6$ ), 表明仪器精密度良好。

### 2.5 重复性试验

取同一批样品适量, 共 6 份, 分别按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 照上述色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果,  $RSD = 0.3\%$  ( $n = 6$ ), 表明本方法重复性良好。

### 2.6 稳定性试验

取同一供试品溶液适量, 于制备后 0、2、4、6、8 h 进样测定, 记录峰面积。结果,  $RSD = 0.2\%$  ( $n = 5$ ), 表明供试品溶液在 8 h 内稳定性良好。

### 2.7 加样回收率试验

精密移取 25 μl 紫杉醇注射液, 共 6 份, 置于 5 ml 量瓶中, 分别精密加入 500 μg/ml 的紫杉醇对照品贮备液 300 μl, 以甲醇定容, 制备加样回收的供试品溶液, 按上述色谱条件进样测定, 记录峰面积, 计算加样回收率, 结果见表 1。

表 1 加样回收率试验结果 ( $n = 6$ )

Tab 1 Results of recovery tests ( $n = 6$ )

| 序号 | 样品含量, μg | 加入量, μg | 测得量, μg | 回收率, % | $\bar{x}$ , % | RSD, % |
|----|----------|---------|---------|--------|---------------|--------|
| 1  | 150.00   | 151.50  | 302.56  | 100.70 |               |        |
| 2  | 150.00   | 151.50  | 302.11  | 100.40 |               |        |
| 3  | 150.00   | 151.50  | 303.47  | 101.30 | 100.59        | 1.05   |
| 4  | 150.00   | 151.50  | 299.61  | 98.75  |               |        |
| 5  | 150.00   | 151.50  | 304.83  | 102.20 |               |        |
| 6  | 150.00   | 151.50  | 301.80  | 100.20 |               |        |

### 2.8 pH 值测定

配制质量浓度为 5 μg/ml 的紫杉醇-葡萄糖溶液, 测定 pH 值。结果可得, 紫杉醇-葡萄糖溶液的 pH 值在 5.83~7.22 范围内。

### 2.9 微粒测定

配制质量浓度为 5 μg/ml 的紫杉醇-葡萄糖溶液, 按照 2010 年版《中国药典》方法<sup>[1]</sup>分别于 0、1、2、4、8 h 测定微粒含量, 观

察在8 h内微粒的变化情况,结果见表2。

表2 紫杉醇注射液的微粒测定结果

Tab 2 Results of microparticle determination of Paclitaxel injection

| 厂家 | 时间, h | ≥2 μm   | ≥5 μm   | ≥10 μm | ≥15 μm | ≥20 μm | ≥25 μm | ≥35 μm |
|----|-------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| A厂 | 0     | 4 289.3 | 198.3   | 17.0   | 6.3    | 3.0    | 3.0    | 0.0    |
|    | 8     | 4 703.3 | 2 417.3 | 657.0  | 107.3  | 17.0   | 9.0    | 0.0    |
| B厂 | 0     | 3 302.0 | 1 329.7 | 283.0  | 22.0   | 6.0    | 4.0    | 0.0    |
|    | 8     | 3 385.0 | 781.0   | 42.7   | 0.0    | 0.0    | 0.0    | 0.0    |
| C厂 | 0     | 1 600.3 | 321.0   | 33.0   | 2.6    | 0.3    | 0.3    | 0.3    |
|    | 8     | 1 643.7 | 372.6   | 68.4   | 6.6    | 1.2    | 0.5    | 0.3    |
| D厂 | 0     | 502.0   | 56.6    | 1.7    | 0.6    | 0.7    | 0.3    | 0.3    |
|    | 8     | 304.0   | 29.3    | 0.7    | 0.6    | 0.7    | 0.3    | 0.3    |
| E厂 | 0     | 3 464.0 | 781.4   | 58.3   | 0.0    | 0.0    | 0.0    | 0.0    |
|    | 8     | 3 540.0 | 518.7   | 37.0   | 0.0    | 0.0    | 0.0    | 0.0    |
| F厂 | 0     | 3 350.0 | 1 094.7 | 255.0  | 30.0   | 7.0    | 2.0    | 0.0    |
|    | 8     | 3 376.0 | 1 166.2 | 262.3  | 32.0   | 5.0    | 1.8    | 0.0    |
| G厂 | 0     | 1 856.6 | 597.7   | 163.8  | 28.6   | 5.8    | 2.6    | 0.4    |
|    | 8     | 1 715.0 | 351.7   | 112.0  | 7.0    | 1.0    | 0.0    | 0.0    |

由表2可知,紫杉醇注射液溶解至5%葡萄糖注射液中在8 h内微粒无明显变化。

## 2.10 样品含量测定

2.10.1 对照品溶液的制备 取“2.3”项下质量浓度为60 μg/ml的紫杉醇对照品溶液,备用。

2.10.2 供试品溶液的制备 精密移取500 μl紫杉醇注射液,用甲醇定容至10 ml量瓶中,再精密移取1 ml至5 ml量瓶中,以甲醇定容,备用。

2.10.3 测定方法 分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各20 μl,注入HPLC仪,照上述色谱条件测定,计算样品中紫杉醇的含量,可知上述7个厂家紫杉醇注射液的含量均为标示量的95%~105%之间。样品含量测定结果见表3。

## 3 讨论

查阅相关文献<sup>[3]</sup>可知,紫杉醇注射液中含有三杉尖宁碱、7-

表3 样品含量测定结果

Tab 3 Results of content determination of samples

| 厂家 | 标示量, % | 厂家 | 标示量, % |
|----|--------|----|--------|
| A厂 | 100.40 | E厂 | 96.93  |
| B厂 | 100.70 | F厂 | 97.32  |
| C厂 | 100.70 | G厂 | 97.32  |
| D厂 | 97.79  |    |        |

表-10去乙酰基紫杉醇、7-表-紫杉醇等杂质。从图1可见,与紫杉醇对照品比较,不同厂家样品中紫杉醇主峰的保留时间一致,但杂质峰的数量、大小以及保留时间各不相同,说明不同厂家紫杉醇注射液所含的杂质在结构和含量上有一定的差异。其中,B厂样品(图1D)的杂质峰个数最少,其他厂家的样品中含有3或4个杂质峰;此外,除B厂外,其他厂家的紫杉醇注射液在16 min左右均有一个最大的杂质峰,峰面积占主峰峰面积的5.66%~9.07%,杂质峰的保留时间也不同,说明所含杂质结构也有所不同。

本试验期间,我院有2例患者在使用某厂的紫杉醇注射液过程中出现了严重过敏现象,甚至还有1例呈现近植物人状态,经抢救后症状得到一定的缓解。因此,怀疑紫杉醇注射液中的某种杂质与过敏反应有关,需进一步研究。这也提醒相关部门要对紫杉醇的提取及制剂的生产过程严格控制,并加强紫杉醇制剂使用期间的临床监测。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录71、1 007.
- [2] 康艳敏, 吴燕, 杨长青. 紫杉醇脂质体的制备及质量考察[J]. 中国药房, 2008, 19(28): 2 208.
- [3] 吴建敏, 张才煜, 张启明. 对HPLC法测定紫杉醇有关物质方法的探讨[J]. 中国药事, 2009, 23(11): 1 072.

(收稿日期: 2012-04-28 修回日期: 2012-08-27)

# 卫生部副部长、国家中医药管理局局长王国强强调: 中医药学术创新要满足群众需求

本刊讯 2013年2月2日, 中华中医药学会学术创新发展专家座谈会暨2012年度科技奖励颁奖会在京召开。卫生部副部长、国家中医药管理局局长王国强, 国家中医药管理局副局长马建中, 中国科学技术协会学术部副部长朱雪芬等领导为获“中国科协第五届全国优秀科技工作者”称号的专家和分获2012年度“康缘杯”中华中医药学会科学技术奖、李时珍医药创新奖的人员颁奖。

王国强在颁奖会讲话中说, 党的“十八大”报告提出了“五位一体”的总体布局, 特别强调“要坚持为人民健康服务的方向, 坚持预防为主、以农村为重点、中西医并重”的方针。在党中央高度重视和扶持的形势下, 中医药界须面对社会需求与

国际竞争“两个倒逼”机制的形成。因此, 中医药学术创新应注重以下几点:

一要面向群众、适应需求, 把满足民众多样化中医药服务需求作为出发点和落脚点。二要突出特色、遵循规律, 始终坚持在整体观等核心思想指导下的科研方向, 建立符合自身实践特点的中医药科研方法学体系。三要整合资源、促进融合, 以新理论、新技术和多学科交叉渗透的方法发展中医药; 并重视挖掘和研究民间中医药有特效的单方、验方等。四要相互借鉴、联合攻关, 充分发挥国内、国际两种资源, 引进先进的科学技术和理念并推广我国发展中医药科技的成功经验, 共同解决制约中医药发展的重大科技问题。