

6种常用中药注射液与溶媒配伍前后不溶性微粒的测定

蔡楚华*(广西科技大学第二附属医院药剂科,广西柳州 545006)

中图分类号 R283.61;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)27-2560-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.27.23

摘要 目的:考察6种常用中药注射液与溶媒配伍前后的不溶性微粒数变化。方法:将艾迪注射液、华蟾素注射液、热毒宁注射液、复方当归注射液、舒肝宁注射液、痰热清注射液按临床使用的质量浓度,分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍,按《中国药典》方法测定其配伍前与配伍后放置30 min、1 h、2 h、6 h的微粒数,比较配伍液滤过前后的微粒数差别,并进行统计分析。结果:滤过前,仅热毒宁注射液同2种溶媒配伍的微粒数符合标准;舒肝宁注射液同0.9%氯化钠注射液配伍的微粒数符合标准,同5%葡萄糖注射液配伍 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数符合标准,但 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒数不符合标准;其余4种配伍液的微粒数均不符合标准。经一次性输液器滤过后,6种配伍液的微粒数均符合标准。配伍液的微粒数在配制后1 h有减少的趋势,放置6 h后逐渐增加。结论:应持续加强中药注射剂的质量控制,密切注意不溶性微粒的监控。

关键词 中药注射剂;溶媒;配伍;不溶性微粒

Detection of Insoluble Particles in 6 Commonly Used TCM Injections before and after Mixed with Solvents

CAI Chu-hua (Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Guangxi Liuzhou 545006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the number of insoluble particles in 6 commonly used TCM injections before and after mixed with solvent. METHODS: Aidi injection, Cinobufotalin injection, Reduning injection, Compound Angelica sinensis injection, Shuganning injection, Tanreqing injection were mixed with 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection according to mass concentration in the clinic respectively. The number of particles was determined and analyzed statistically with the method stated in *Chinese Pharmacopeia* before and 30 min, 1 h, 2 h, 6 h after the compatibility. RESULTS: Before filtering, the number of particles was in line with the standard in Reduning injection after mixed with 2 kinds of solvents; the number of particles was in line with the standard in Shuganning injection after mixed with 0.9% Sodium chloride injection; the number of particles ($\geq 25 \mu\text{m}$) was in line with the standard in Shuganning injection after mixed with 5% Glucose injection, while that $\geq 10 \mu\text{m}$ was not in line with the standard; the number of particles in other 4 mixtures were all not in line with the standard. After filtering with the disposable infusion apparatus, the number of particles in 6 mixtures was in line with the standard. The number of particles in the mixture decreased within 1 h after preparation but increased gradually 6 h later. CONCLUSIONS: It is necessary to strengthen the quality control of TCM injection and great importance should be attached to the monitoring of insoluble particles.

KEY WORDS TCM injections; Solvent; Compatibility; Insoluble particles

中药注射剂是在我国传统煎剂长期临床用药基础上研究开发的新剂型,是传统中医药理论与现代生产工艺相结合的产物。它突破了传统给药方式,相对其他中药剂型,具有作用迅速、疗效确切、给药方便、生物利用度高,可局部病灶注射的优点。但是,中药注射剂的不良反应多发问题一直存在,引起了广大医药工作者的高度重视。不溶性微粒(以下简称“微粒”)是导致中药不良反应发生的重要因素之一,微粒进入血管后可引起机体局部栓塞性损伤和坏死,如肉芽肿、炎症反应、微血管阻塞等。为此,笔者对目前临床常用的中药注射剂,模拟临床实际用药情况进行了以微粒为主要指标的测定。本研究选择6种中药注射液分别与2种常用溶媒配伍,考察配伍前后微粒数的变化,从而为临床安全、合理使用中药注射剂提供实验室数据。

1 材料

1.1 仪器

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0772-3199874。
E-mail: xiaotong1007@126.com

净化工作台(苏州净化设备有限公司);gwf-5js型微粒分析仪(天津天衡仪器有限公司);一次性无菌注射器(20 ml,浙江灵洋医疗器械有限公司,批号:120421);一次性输液器(浙江灵洋医疗器械有限公司,批号:111201)。

1.2 药品

艾迪注射液(贵州某制药有限公司,批号:20120719);华蟾素注射液(安徽某生化股份有限公司,批号:1204221);热毒宁注射液(江苏某药业股份有限公司,批号:120411);复方当归注射液(四川某药业有限公司,批号:1107209);舒肝宁注射液(贵州某制药有限公司,批号:20110520);痰热清注射液(上海某药业有限公司,批号:1204309);0.9%氯化钠注射液(A,四川某药业有限公司,批号:11120801,规格:250 ml/瓶);5%葡萄糖注射液(B,四川某药业有限公司,批号:11120809,规格:250 ml/瓶)。

2 方法与结果

样品配制在100级层流净化下完成,微粒检测在10万级净化下完成,采用2010年版《中国药典》(一部)附录IXR 光阻法^[1]进行微粒测定。每种注射液测定同批次3个样品,每个样

品测定2次,取平均值。

2.1 6种中药注射液原液与2种溶媒的微粒检测

取上述6种中药注射液原液和2种溶媒分别进行微粒检测,以排除试验过程中原本存在的微粒影响,结果见表1。

表1 6种中药注射液原液与2种溶媒的微粒测定结果(个/ml, $\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 The number of insoluble particles in 6 TCM injections and 2 solvents (number/ml, $\bar{x} \pm s, n=6$)

| 样品 | 溶媒 | |
|---------|----------------------------|----------------------------|
| | 微粒直径 $\geq 10 \mu\text{m}$ | 微粒直径 $\geq 25 \mu\text{m}$ |
| A | 2.5 \pm 0.3 | 0 |
| B | 3.1 \pm 0.5 | 0.3 \pm 0.6 |
| 艾迪注射液 | 21.5 \pm 5.2 | 2.6 \pm 0.7 |
| 华蟾素注射液 | 12.0 \pm 7.5 | 1.8 \pm 0.2 |
| 热毒宁注射液 | 13.6 \pm 3.8 | 1.5 \pm 0.5 |
| 复方当归注射液 | 23.6 \pm 8.3 | 2.5 \pm 0.4 |
| 舒肝宁注射液 | 16.6 \pm 2.8 | 2.3 \pm 0.6 |
| 痰热清注射液 | 15.8 \pm 6.7 | 1.6 \pm 0.7 |

2.2 6种中药注射液与2种溶媒配伍后微粒的变化

取上述6种中药注射液,按临床各自的使用量,分别稀释至250 ml A、B溶媒内,并用一次性输液器将药液滤过,于滤过前、后分别进行微粒检测,结果见表2。

2.3 配伍后不同时间6种中药注射液的微粒测定

表3 6种中药注射液与溶媒配伍后不同时间下的微粒测定结果(个/ml, $\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 The number of insoluble particles in the mixture of 6 TCM injections and solvents at different time points (number/ml, $\bar{x} \pm s, n=6$)

| 样品 | 溶媒 | 30 min | | 1 h | | 2 h | | 6 h | |
|---------|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | $\geq 10 \mu\text{m}$ | $\geq 25 \mu\text{m}$ | $\geq 10 \mu\text{m}$ | $\geq 25 \mu\text{m}$ | $\geq 10 \mu\text{m}$ | $\geq 25 \mu\text{m}$ | $\geq 10 \mu\text{m}$ | $\geq 25 \mu\text{m}$ |
| 艾迪注射液 | A | 42.6 \pm 4.8 | 3.7 \pm 0.6 | 43.5 \pm 5.2 | 3.7 \pm 0.8 | 44.5 \pm 5.6 | 3.8 \pm 1.2 | 72.6 \pm 6.0 | 6.8 \pm 1.0 |
| | B | 55.3 \pm 8.2 | 3.7 \pm 0.8 | 56.0 \pm 7.7 | 4.0 \pm 1.1 | 66.0 \pm 8.2 | 8.1 \pm 2.5 | 87.1 \pm 9.8 | 9.7 \pm 1.4 |
| 华蟾素注射液 | A | 29.6 \pm 5.8 | 3.3 \pm 0.6 | 28.7 \pm 6.2 | 2.6 \pm 0.5 | 41.5 \pm 5.2 | 6.3 \pm 4.5 | 59.8 \pm 6.6 | 11.2 \pm 4.8 |
| | B | 39.5 \pm 8.2 | 4.1 \pm 7.2 | 40.2 \pm 9.5 | 4.2 \pm 6.6 | 53.2 \pm 3.7 | 5.2 \pm 6.2 | 65.3 \pm 7.5 | 6.7 \pm 5.6 |
| 热毒宁注射液 | A | 20.2 \pm 4.2 | 0.3 \pm 0.2 | 20.8 \pm 8.1 | 0.3 \pm 0.2 | 22.5 \pm 3.7 | 4.3 \pm 0.5 | 29.4 \pm 4.4 | 6.3 \pm 0.2 |
| | B | 18.6 \pm 5.1 | 1.0 \pm 0.5 | 19.0 \pm 7.1 | 1.0 \pm 0.6 | 22.3 \pm 3.7 | 3.2 \pm 1.1 | 28.6 \pm 4.2 | 3.4 \pm 0.7 |
| 复方当归注射液 | A | 38.6 \pm 7.0 | 5.4 \pm 0.3 | 38.5 \pm 5.6 | 5.0 \pm 0.2 | 49.6 \pm 5.6 | 5.6 \pm 0.6 | 51.5 \pm 6.0 | 6.6 \pm 0.5 |
| | B | 38.6 \pm 7.0 | 5.4 \pm 0.3 | 38.3 \pm 7.1 | 6.0 \pm 0.5 | 38.9 \pm 6.2 | 8.2 \pm 1.2 | 40.3 \pm 8.1 | 11.4 \pm 2.0 |
| 舒肝宁注射液 | A | 22.0 \pm 7.1 | 2.6 \pm 0.8 | 21.6 \pm 2.1 | 2.6 \pm 0.6 | 30.5 \pm 7.7 | 5.2 \pm 1.6 | 38.8 \pm 7.3 | 9.5 \pm 1.4 |
| | B | 30.2 \pm 6.8 | 1.1 \pm 0.6 | 29.8 \pm 7.2 | 1.2 \pm 0.2 | 28.8 \pm 6.5 | 2.1 \pm 0.4 | 32.5 \pm 9.2 | 4.8 \pm 0.7 |
| 痰热清注射液 | A | 44.5 \pm 6.6 | 1.2 \pm 0.4 | 44.3 \pm 5.5 | 1.2 \pm 0.5 | 44.0 \pm 4.6 | 3.1 \pm 0.9 | 46.6 \pm 6.5 | 4.6 \pm 0.8 |
| | B | 53.6 \pm 7.8 | 3.5 \pm 0.7 | 54.6 \pm 7.6 | 3.5 \pm 0.6 | 53.4 \pm 8.5 | 3.2 \pm 0.4 | 54.8 \pm 10.2 | 4.2 \pm 1.4 |

3 讨论

2010年版《中国药典》(一部)^[1]对静脉用注射液的标准:标示装量为100 ml及100 ml以上的静脉用注射液,每1 ml中含 $10 \mu\text{m}$ 及 $10 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得超过25粒,含 $25 \mu\text{m}$ 及 $25 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得超过3粒。2010年版《中国药典》对 $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数规定与2005年版《中国药典》一致,但两版药典均未对 $< 10 \mu\text{m}$ 的微粒数作出规定。根据表1结果,6种中药注射液原液与2种溶媒的微粒检测均符合标准。可见,我国严格执行《药品生产质量管理规范》(GMP)以来,制药企业对出厂药品加强了质量监督和控制,提高了用药的安全性。

根据表2结果,6种中药注射液按照临床实际情况配制输液后,滤过前,仅热毒宁注射液同2种溶媒配制的输液的微粒符合标准;舒肝宁注射液同A溶媒配制的输液的微粒符合标准,同B溶媒配制的输液 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒也符合标准,但 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒不符合标准;其余4种输液的微粒均不符合标准。从理论上说,简单稀释后的溶媒中微粒数也应符合标准,

表2 6种中药注射液与溶媒配伍后经输液器滤过前后的微粒测定结果(个/ml, $\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 The number of insoluble particles in the mixture of 6 TCM injections and solvents before and after filtering (number/ml, $\bar{x} \pm s, n=6$)

| 样品 | 溶媒 | 滤过前 | | 滤过后 | |
|---------|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | $\geq 10 \mu\text{m}$ | $\geq 25 \mu\text{m}$ | $\geq 10 \mu\text{m}$ | $\geq 25 \mu\text{m}$ |
| 艾迪注射液 | A | 48.5 \pm 5.8 | 3.6 \pm 0.8 | 22.3 \pm 6.5 | 2.6 \pm 0.8 |
| | B | 58.3 \pm 7.2 | 4.0 \pm 1.4 | 15.9 \pm 6.5 | 1.3 \pm 0.6 |
| 华蟾素注射液 | A | 32.3 \pm 7.2 | 3.3 \pm 6.0 | 13.1 \pm 6.0 | 0.8 \pm 0.4 |
| | B | 42.2 \pm 7.5 | 4.2 \pm 6.7 | 12.1 \pm 6.3 | 2.2 \pm 0.7 |
| 热毒宁注射液 | A | 22.2 \pm 3.6 | 0.3 \pm 0.5 | 4.4 \pm 0.6 | 0.2 \pm 0.7 |
| | B | 19.3 \pm 6.6 | 1.4 \pm 0.6 | 9.3 \pm 0.5 | 0.3 \pm 0.5 |
| 复方当归注射液 | A | 38.5 \pm 5.8 | 5.6 \pm 0.2 | 4.9 \pm 6.5 | 1.6 \pm 0.5 |
| | B | 38.3 \pm 7.2 | 6.4 \pm 0.4 | 9.2 \pm 6.5 | 2.3 \pm 0.7 |
| 舒肝宁注射液 | A | 21.4 \pm 7.2 | 2.5 \pm 0.6 | 10.1 \pm 6.0 | 1.0 \pm 0.4 |
| | B | 29.2 \pm 7.5 | 1.2 \pm 0.7 | 15.1 \pm 6.3 | 2.2 \pm 0.3 |
| 痰热清注射液 | A | 44.2 \pm 5.6 | 3.3 \pm 0.5 | 19.4 \pm 0.6 | 1.3 \pm 0.7 |
| | B | 54.3 \pm 8.6 | 3.4 \pm 0.6 | 12.3 \pm 0.5 | 2.3 \pm 0.5 |

表2中数据均为各中药注射液在配伍30 min内测定的结果。为测定配伍后不同时间中药注射液的微粒数,取“2.2”项下所有配伍好的供试品溶液,于放置30 min、1 h、2 h、6 h进行微粒测定,结果见表3。

但溶媒中加入中药注射液后不溶性微粒却大幅增加,原因有四:一是制药企业为了出厂药品的微粒达标,在这些药品中添加了某些增溶或助溶的成分,同溶媒配伍使得药物的溶解性发生了改变,或是配伍过程中发生了水解或氧化反应,从而导致微粒增加。二是由于两种注射液混合后造成微粒数累加。三是中药注射液本身固有的微粒造成的。因为中药注射液是在一定条件下经预处理提取而得到,成分较复杂,其生物碱、氨基酸、皂苷等主要成分及一些未被除尽的杂质与溶媒配伍后,可因pH值改变或氧化、水解、缩合等反应而使微粒增加。四是输液配伍的操作过程及操作环境,再加上贮藏环境如时间、温度、湿度及容器洁净度等原因均可导致微粒增加。不管其原因是什么,中药注射剂与溶媒配伍后微粒数不符合《中国药典》的要求以及临床不良反应较多是不争的事实,应该引起各有关人员的重视,在中药注射剂静脉滴注时加强对临床患者的用药监测。

经一次性输液器滤过后,6种输液的微粒均符合标准,这

HPLC法检测银翘解毒制剂中非法添加的对乙酰氨基酚

邱国俊^{1*}, 许亚玲², 田静³, 何咏梅^{4#} (1. 兴义民族师范学院, 贵州 兴义 562400; 2. 贵州省食品药品检验所, 贵阳 550006; 3. 贵州省药品集中采购服务中心, 贵阳 550002; 4. 贵州黔东南州中医院, 贵州 兴义 562400)

中图分类号 R283; R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)27-2562-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.27.24

摘要 目的: 建立检测银翘解毒制剂中是否非法添加解热镇痛药对乙酰氨基酚的方法。方法: 采用高效液相色谱法。色谱柱为 Waters C₁₈(250 mm×5.0 mm, 4.6 μm), 流动相为甲醇-0.5%冰醋酸溶液(2:98, V/V), 检测波长为 249 nm, 柱温为 30 ℃, 流速为 1 ml/min, 进样量为 5 μl。在此条件下检测了 73 个厂家 205 批样品, 并在未检出对乙酰氨基酚的样品中添加适量对照品作为阳性参比对照进行检测。结果: 对乙酰氨基酚的进样量在 0.050 7~1.010 4 μg 范围内与其峰面积积分值呈良好的线性关系($r=0.999\ 9$); 检出限为 0.4 ng。银翘解毒片、丸、颗粒的平均加样回收率分别为 99.9% (RSD=0.7%, $n=6$)、96.9% (RSD=0.6%, $n=6$)、97.6% (RSD=0.4%, $n=6$)。阳性参比对照均检出对乙酰氨基酚, 205 批样品均未检出。结论: 该方法专属性强、灵敏度高、操作方便, 可用于检测中成药中是否非法添加对乙酰氨基酚。

关键词 高效液相色谱法; 银翘解毒制剂; 对乙酰氨基酚; 非法添加

Detection of Illegal Added Acetaminophen in Yinqiao Jiedu Preparation by HPLC

QIU Guo-jun¹, XU Ya-ling², TIAN Jing³, HE Yong-mei⁴ (1. Xingyi Normal University for Nationalities, Guizhou Xingyi 562400, China; 2. Guizhou Institute for Food and Drug Control, Guiyang 550006, China; 3. Guizhou Provincial Service Center for Drugs Centralized Purchase, Guiyang 550002, China; 4. Guizhou Qianxinan Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guizhou Xingyi 562400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for determining whether there are illegal added acetaminophen in Yinqiao jiedu preparation. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Waters C₁₈(250 mm×5.0 mm, 4.6 μm) column with mobile phase consisted of methanol-glacial acetic acid (2:98, V/V) at the flow rate of 1 ml/min. The detection wavelength was set at 249 nm, and column temperature was set at 30 ℃. The sample size was 5 μl. 205 batches of samples from 73 factories were determined under the same condition. A positive control was made by adding appropriate amount of reference substance into samples in which acetaminophen was not detected. RESULTS: The linear range of acetaminophen was 0.050 7-1.010 4 μg ($r=0.999\ 9$). The examination limits was 0.4 ng. Average recoveries of Yinqiao jiedu preparations (tablets, pills, particles) were 99.9% (RSD=0.7%, $n=6$), 96.9% (RSD=0.6%, $n=6$) and 97.6% (RSD=0.4%, $n=6$), respectively. Acetaminophen were detected in positive reference substance and not detected in 205 batches of samples. CONCLUSIONS: The method is specific, sensitive and simple, and can be used to detect illegal added acetaminophen in Chinese patent medicine.

KEY WORDS HPLC; Yinqiao jiedu preparation; Acetaminophen; Illegal added

与文献报道^[2]相一致。目前, 市场上销售的普通输液器对直径为 10~25 μm 的微粒清除率达 99.9%, 但对 10 μm 以下的微粒无明显拦截效果。由此可见, 随着我国 GMP 的实施, 国产的一次性输液器质量已大幅提高, 更好地保证了临床用药的安全; 但是《中国药典》对 ≥10 μm 微粒数的标准过低, 不利于微粒的控制, 值得进一步探讨。为保证输入体内药液的质量, 减少微粒给人体造成的危害, 在提高输液质量的同时, 还应提高静脉注射用带终端滤过功能输液器的质量。

根据表 3 结果, 输液的微粒在配制后 1 h 没有增加, 甚至有减少的趋势; 随着时间的延长, 放置 6 h 后其微粒数逐渐增加, 这也与文献报道^[2]相一致。这可能是由于放置一段时间后, 部分细小的微粒发生了复溶, 但长时间的放置, 各种理化反应又使得微粒增多。因此, 建议中药注射剂在配制完成后 1 h 内输完。本研究仅对同一厂家同一批号的中药注射液微粒进行了测

定, 且所选择的注射液品种数有限, 有待进一步考察。

人体最小的毛细血管直径只有 4~7 μm, 而常用的一次性输液器对 10 μm 以下的微粒无明显拦截效果, 因此常用中药输液过程中超过 4 μm 的微粒会蓄积在人体的毛细血管中, 可见增加 ≥2 μm 和 ≥5 μm 微粒的检测不容忽视。建议再版的《中国药典》增加中药注射液 ≥2 μm、≥5 μm 微粒的检测标准, 以及对供静脉注射的小容量注射液规定进行微粒限度检查, 提高药物质量标准, 树立药物警戒概念, 加强新药上市前临床研究, 增强上市后的不良反应监测和风险管理等。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 58-附录 59.
- [2] 何曙云, 刘宇英, 温冬梅. 静脉注射液过滤前后不溶性微粒的观察[J]. 中华护理杂志, 2004, 39(6): 451.
- [3] 潘玲. 6 种中药注射液在输液中的不溶性微粒测定[J]. 中国药房, 2008, 19(6): 451.

(收稿日期: 2013-04-12 修回日期: 2013-05-21)

* 教授。研究方向: 药物作用及其机制。电话: 0859-2280835
通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: yangmei510926714@qq.com