

# 超滤技术对中药注射剂安全性和有效成分影响的研究进展

于风平\*,代秀梅(淄博市食品药品检验所,山东淄博 255086)

中图分类号 R284.1;R283.61 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)31-2972-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.31.34

**摘要** 目的:为超滤技术在中医药的深入运用提供参考。方法:查阅近年相关文献,总结、分析超滤技术对中药注射剂安全性和有效成分的影响。结果:超滤技术能有效提高中药注射剂的澄清度,进而减少吐温-80的使用量;能有效去除残留在中药注射剂中的大分子热原和过敏性物质,增加其临床应用的安全性;能够增加有效成分的保留,提高其临床疗效。结论:超滤技术必将广泛用于中药注射剂的生产,并推动我国医药技术水平快步发展。

**关键词** 超滤;中药注射剂;过敏性杂质;热原;有效成分;吐温-80

随着中药现代化战略的提出,中药注射剂取得了长足的发展,其增长速度高于整个医药行业的增长速度。一项覆盖我国21个省市、涉及1412家医院的调查显示:2005年,二级以上医院销售额排序前20位的中成药中有16个是注射剂,位居前5位的均为中药注射剂<sup>[1]</sup>。可见,中药注射剂已在临床上大量应用。但随着中药注射剂的大量使用,其不良反应也在大量增加,以过敏反应为主,这几乎涉及所有的中药注射剂品种<sup>[2]</sup>,中药注射剂的不良反应报告占了中药整体不良反应报告的72.64%,其中严重不良反应报告占了中药严重病例报告的76.57%<sup>[3]</sup>。近几年来,鱼腥草注射液、香丹注射液、刺五加注射液等中药注射剂出现了严重的不良反应<sup>[4]</sup>,中药注射剂的安全性受到了前所未有的质疑。

国家药品标准中已公开的中药注射剂的生产工艺,可基本概括为“水提醇沉”“醇提水沉”“蒸馏法”<sup>[5]</sup>。这些工艺仅对中药材进行简单的提取,其生产工艺过于粗放,会导致植物蛋白、核酸、鞣质等杂质残留<sup>[6]</sup>,进而对机体产生刺激性<sup>[7]</sup>。有研究表明,残留在中药注射剂中的大分子过敏性杂质是引发中药注射剂临床上发生过敏反应的主要原因<sup>[8-9]</sup>。超滤是一种膜分离技术<sup>[10]</sup>,可有效去除中药注射剂中的大分子杂质,已经用于中药注射剂的制备<sup>[11-13]</sup>。本文分析了超滤技术对中药注射剂安全性和有效成分的影响,认为超滤技术对中药注射剂的有效成分影响小,可以应用于中药注射剂的生产,并有效降低中药注射剂的安全风险。

## 1 超滤技术可提高中药注射剂的澄清度,减少吐温80的使用量

中药注射剂中残留的鞣质、蛋白质、黏液质、色素、淀粉、树胶等大分子化合物,久置后能够造成注射剂浑浊。为防止杂质析出产生沉淀,生产厂家广泛使用吐温80作为增溶剂,收载于国家药品标准中的63种中药注射剂中超过60%的品种使用了吐温80<sup>[14]</sup>。吐温80虽然可以明显改善药液的澄明度,增加药物的稳定性<sup>[15]</sup>,然而使用不当却能引起降压、溶血等不良反应,甚至还能够导致严重的非免疫学过敏样反应<sup>[16]</sup>。凡采用

吐温80助溶的中药注射剂,即使其含量极微,也会造成Beagle犬出现过敏样反应<sup>[17]</sup>,甚至只含0.3%吐温80的生理盐水也可引起Beagle犬迅速产生过敏样反应<sup>[18]</sup>,Shelley WB等<sup>[19]</sup>对3例注射维生素A(含吐温80)过敏的患者皮内注射了0.1%的吐温80后,3例患者在48h内均出现了7~15mm的红色结缔,表明吐温80引起了人的过敏样反应。可见,吐温80用于人体具有一定的安全隐患,故在中药注射剂中应该严格控制吐温80的用量。

超滤技术可以将残留在中药注射剂中的鞣质、蛋白质、黏液质、色素、淀粉、树胶等大分子化合物滤除,采用这种技术制备的中药注射剂其澄清度大大改善<sup>[20-21]</sup>,不溶性微粒数明显少于采用常规三级过滤法滤过的注射剂<sup>[22]</sup>。用超滤技术制备的丹参注射液,不采用助溶剂吐温80也可获得较好的澄明度<sup>[23]</sup>。

以上均证明,超滤技术可明显提高中药注射剂的澄清度和稳定性,可减少吐温80的使用量,从而减少吐温80造成的不良反应,提高中药注射剂的安全性。

## 2 超滤技术去除中药注射剂中的热原(或细菌内毒素)优于传统方法

中药注射剂中的热原主要是细菌内毒素,为革兰阴性菌外壁层的脂多糖物质,此类物质制热能力强,具有较强耐热性和化学稳定性,不易被杀灭。传统的热原去除法是活性炭吸附法,其缺点是操作时间长、活性炭对有效成分有一定吸附作用、药液需要加热。而超滤技术是利用热原的可滤过性,选用截留相对分子质量小于热原孔径的膜来去除热原,在此过程中,无相变化、无需加热,能最大程度地保留有效成分<sup>[24]</sup>。

采用截留相对分子质量为10000~30000D的超滤膜可较好地去除清开灵注射液<sup>[25]</sup>、川参通注射液<sup>[26]</sup>、刺五加注射液<sup>[27]</sup>中的热原。添加细菌内毒素的中药注射剂(9~30EU/ml)超滤后,细菌内毒素含量均大幅度降低,去除率为91.0%~99.9%<sup>[28]</sup>。在热毒宁注射液中添加细菌内毒素(50EU/ml),活性炭吸附法对细菌内毒素去除率为78.7%,截留相对分子质量为10000D的超滤膜超滤去除率为99.6%<sup>[29]</sup>。采用超滤技术制备的穿琥宁注射液热原升温值降低了69%,热

\* 主管药师,硕士研究生。研究方向:药物分析。电话:0533-3580163。E-mail:yfpllover@sina.com

原反应减轻,小鼠的半数致死量由原来的 757 mg/kg 提高到现在的 897mg/kg,明显提高了其在临床上使用的安全性<sup>[30]</sup>。

由此可见,用超滤技术制备的中药注射剂较传统方法制备的中药注射剂除热原效率更高,能引起热原反应的物质明显减少、急性毒性降低,提高了药物的临床使用安全性。

### 3 超滤技术可去除中药注射剂中的大分子过敏性杂质

根据过敏反应的发生机制,中药注射剂中存在的过敏性杂质进入机体,就会诱导机体产生特异性抗体,当机体再次接触到这类过敏性杂质时,所产生的特异性抗体就会与过敏性杂质结合,发生过敏反应。中药材中存在的植物蛋白,具有较强的抗原活性,一旦进入机体就会使机体致敏,如天花粉蛋白就可以使豚鼠致敏<sup>[31]</sup>,银杏酚酸也能产生过敏反应<sup>[32]</sup>。

于风平等<sup>[33]</sup>对 5 个厂家的 9 批刺五加注射液进行间接 ELISA 试验,结果均呈阳性。他们采用豚鼠被动皮肤过敏反应模型,证实了刺五加抗原和间接 ELISA 试验阳性样品可以引发致敏动物的速发型过敏反应。而采用截留相对分子质量为 10 000 D 的超滤膜对间接 ELISA 试验阳性样品进行超滤后,样品溶液间接 ELISA 试验呈阴性,豚鼠被动皮肤过敏反应也呈阴性<sup>[9]</sup>。这证明了超滤技术能去除刺五加注射液中残留大分子过敏性杂质。胡昌勤等<sup>[8]</sup>发现,含丹参的中药注射剂(丹参注射液、香丹注射液、丹香冠心注射液)工艺不完善,残留了大分子植物蛋白等过敏性杂质,导致临床上发生过敏反应,而截留相对分子质量为 10 000 D 的超滤膜能够去除残留在注射剂中的过敏性杂质。丁宁等<sup>[34]</sup>发现,超滤工艺可有效去除丹参注射液中的致敏性植物蛋白,保证制剂安全。

以上研究表明,中药注射剂工艺不完善导致大分子的过敏性杂质残留,是导致其临床上发生过敏反应的重要原因,超滤技术可有效去除大分子的过敏性杂质,能够增加中药注射剂的安全性。

### 4 超滤技术对中药注射剂有效成分的影响

超滤技术作为一种膜分离技术,能够滤过小分子质量物质,而将大分子杂质截留,从而实现分离,该技术对于中药有效成分影响的研究已有大量报道。有研究表明,在一些制剂的制备过程中,该方法对中药有效成分的保留远远优于“醇沉法”和“渗漉法”等传统方法<sup>[35]</sup>。

早在 20 世纪 70 年代末,中国人民解放军空军北京医院药局就将超滤技术应用于中药注射液的制备。结果,与传统方法相比,超滤法用于中药注射液生产是可行的,还可保留有效成分,保持中药方剂原方配伍的特点,而且超滤法制备的中药注射液在杂质截除率、澄明度、有效成分损失率等方面也较传统方法为优<sup>[36-38]</sup>。于风平等<sup>[9]</sup>发现,对刺五加注射液超滤后,其超滤前与超滤后溶液的高效液相色谱图一致,表明超滤不影响其化学成分种类。薛东升等<sup>[39]</sup>发现,痰热清注射液的超滤适应性较好,指标性成分含量及指纹图谱相似度均符合痰热清注射液质量标准<sup>[39]</sup>。黄伟文等<sup>[40]</sup>研究了超滤法制备丹参注射液及复方丹参注射液的质量对比,发现超滤样品在澄明度、

除杂质效率和有效成分保有率等方面均优于原工艺样品。药理实验也表明,用超滤法制备的复方丹参注射液可使小白鼠耐常压窒息缺氧能力从原工艺样品的(49.6±2.3) min 提高到(60.7±4.4) min。全山丛等<sup>[41]</sup>证实,超滤法制备的补骨脂注射液较水醇法的有效成分损失减少,主要有效成分补骨脂素及异补骨脂素含量均高于水醇法。贺立中等<sup>[42-44]</sup>发现,采用超滤法制备的伸筋草注射液对大鼠实验性矽肺的疗效更好,对有效成分的保留优于传统方法。

大量的文献已经证明,超滤技术用于中药注射剂的制备是可行的,不仅可提高其澄清度,不影响其有效成分类别和含量,而且与传统方法相比较,能够增加有效成分的保留,提高其临床疗效。

### 5 结语

综上所述,超滤技术不仅能有效提高中药注射剂的澄清度,减少吐温 80 的使用量,有效去除残留在中药注射剂中的大分子热原和过敏性物质,提高其临床使用安全性,而且能够增加有效成分的保留,提高其临床疗效。目前,医药工作者已经对超滤技术应用的一些难点问题进行了大量的研究<sup>[45-47]</sup>,未来超滤技术将广泛用于中药注射剂的生产中,这必将推动我国医药技术水平快步发展。

### 参考文献

- [1] 赵奕哲,张敏国.盘点中药临床用药市场推动中药现代化发展:2005 年 1—10 月中药临床用药市场分析[J].中国现代中药,2006,8(1):31.
- [2] 张惠霞,陈建玉,宋成.3414 例中药注射剂不良反应分析[J].药物警戒,2006,3(4):232.
- [3] 魏晶,王瑜歆,潘卫三,等.中药注射剂不良反应与质量标准完善[J].中国新药杂志,2010,19(6):464.
- [4] 连传宝,于风平.由中药注射剂生产工艺和过敏反应引发的思考[J].临床合理用药,2011,4(2B):153.
- [5] 周超凡,徐植灵,林育华.从制备方法看中药注射剂[J].中国中药杂志,2006,31(17):1 477.
- [6] 曾聪彦,梅全喜.从“鱼腥草注射液事件”看中药注射剂不良反应产生的根源[J].中国药房,2007,18(6):401.
- [7] 赵新先.中药注射剂学[M].1 版.广州:广东科学技术出版社,2000:233-236,514.
- [8] 胡昌勤,许明哲,马越,等.含丹参的中药注射液中过敏性杂质的检测[J].药学报,2008,10(5):518.
- [9] 于风平,胡昌勤,崔生辉,等.刺五加注射液中过敏性杂质的分析[J].中国药学杂志,2008,43(5):384.
- [10] 李平华,赵汉臣,闫荟.膜分离技术在中药研究开发中的应用[J].中国药房,2007,18(24):1 918.
- [11] 尹楠,郑云枫,彭国平.基于超滤技术的血塞通注射液的工艺优化[J].天然产物研究与开发,2009,21(1):159.
- [12] 贺立中,涂德云,黄泽华,等.采用超滤技术制备伸筋草注射液的中试生产研究[J].中成药,2002,24(2):137.
- [13] 王丹,龚涛,孙冰,等.胶团超滤法制备丹参注射液[J].中

- 成药,2003,25(6):441.
- [14] 候世祥,徐莲英.中药制药工艺技术解析[M].1版.北京:人民卫生出版社,2003:563.
- [15] 徐新锋.吐温-80对地龙注射液鉴别的影响[J].时珍国医国药,2000,11(9):808.
- [16] Coors EA, Seybold H, Merk HF, *et al.* Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions[J]. *Ann Allerg Asthma Im*,2005,95(6):93.
- [17] 王红星.用Beagle犬观察中药注射剂过敏反应的体会[J].中药药理与临床,2002,18(2):8.
- [18] 何永亮,易勇,王红星,等.含吐温-80药注射液对犬致敏的研究[J].中药药理与临床,2005,21(1):55.
- [19] Shelley WB, Talanin N, Shelley ED. Polysorbate 80 hypersensitivity[J]. *Lancet*,1995,345(8960):1 312.
- [20] 王志超,潘灏白,刘卫红.超滤法和水醇法制备参麦注射液的实验比较研究[J].中国药房,1994,5(1):11.
- [21] 贺立中.用两步超滤法制备伸筋草注射液的实验研究[J].中草药,1996,27(12):719.
- [22] 但菊开,马汉林,朱蕙.两种过滤方法对输液中微粒的影响[J].中国药师,2003,6(10):663.
- [23] 郝莉.超滤法制备丹参注射液的工艺改进[J].中草药,1996,27(8):71.
- [24] 杨艳,王文正,何葆华.超滤技术在中药注射剂中的应用研究进展[J].化学与生物工程,2010,7(12):5.
- [25] 姜翠莲,史新元,王耀,等.超滤去除清开灵注射液中热原的研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(11):776.
- [26] 龙琳,张响.超滤法除热原对川参通注射液质量的影响[J].中成药,2001,23(5):328.
- [27] 曲涛,黄政瑞,张微,等.超滤法去除刺五加注射液中热原实验研究[J].中医药学报,1996,15(1):47.
- [28] 尹楠,李红阳,彭国平,等.超滤法去除中药注射液中的细菌内毒素[J].中国医药工业杂志,2008,39(12):927.
- [29] 李淼,徐玉玲,宋娟.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,2001,36(6):663.
- [30] 曹中祥,张立华,马丽娜.穿琥宁针剂工艺改进[J].解放军药学报,2002,18(5):316.
- [31] 王钦茂,李莉,王洁,等.天花粉蛋白致豚鼠全身过敏反应
- 的实验研究[J].安徽中医学院学报,1999,18(3):47.
- [32] Gellerman J L, Schlenk H. Methods for isolation and determination of anacardic acids[J]. *Anal Chem*,1968,40(4):739.
- [33] 于风平,胡昌勤.间接ELISA法测定刺五加注射液中的过敏性杂质[J].中成药,2013,35(2):100.
- [34] 丁宁,郑云枫,程建明,等.酶联免疫吸附剂测定法考察丹参滴注液去除蛋白工艺的研究[J].中成药,2012,34(4):657.
- [35] 李十中,陈炜,李振花.不同制备工艺对中药有效成分的影响及药物成分分析[J].中草药,2000,31(9):668.
- [36] 中国人民解放军空军北京医院药局.应用超滤技术制备中草药注射液[J].中草药通讯,1979,(8):12.
- [37] 中国人民解放军空军北京医院药局.超滤法制备中草药注射液的实验研究[J].中草药,1980,11(6):248.
- [38] 中国人民解放军空军北京医院药局.超滤法制备复方中药注射液的实验研究[J].中草药,1981,12(12):8.
- [39] 薛东升,张小利,王国明,等.超滤在痰热清注射液制备中的应用研究[J].中成药,2012,34(8):1 479.
- [40] 黄伟文,梁芸,邵霞.超滤法制备中药注射液的质量研究[J].水处理技术,1988,14(2):87.
- [41] 全山丛,钱俊,王金政.超滤法和水醇法制备补骨脂注射液的实验比较研究[J].中成药,1990,12(1):3.
- [42] 贺立中,涂德云,黄泽华,等.采用超滤技术制备伸筋草注射液的中试生产研究[J].中成药,2002,24(2):137.
- [43] 贺立中,黄泽华,王惠茹.伸筋草注射液的制备及其对大鼠实验性矽肺的疗效[J].中草药,1996,27(5):286.
- [44] He LZ, Huang ZH, Wang HR, *et al.* Shenjincao (*Palhinhaecernua*) injection for treatment of experimental sili-cosis of rats[J]. *J Pharm Pharmacol* 1998,50(3):351.
- [45] 熊胜泉,朱才庆,范其坤,等.中药口服液和注射液制备中膜清洗工艺的应用[J].中成药,2005,27(6):645.
- [46] 杨艳,王文正,何葆华.超滤技术在中药注射剂中的应用研究进展[J].化学与生物工程,2010,27(12):5.
- [47] 张跃珍,林军.超滤技术在中药液体制剂中的应用[J].中国药房,2007,18(9):704.

(收稿日期:2012-11-09 修回日期:2013-01-31)

## 国家卫生和计划生育委员会派员参加亚太经合组织卫生工作组会议

**本刊讯** 亚太经合组织(APEC)卫生工作组2013年第二次会议于2013年7月1日至2日在印度尼西亚棉兰举行。来自亚太经合组织的17个经济体的60多名代表出席,国家卫生和计划生育委员会派代表参加了会议。

会议由APEC卫生工作组主席俄罗斯代表艾克赛尔(Svetlana Axelrod)主持。会议审议并通过了卫生工作组2013-2015年战略规划,听取了工作组工作成果报告、目前正在开展的项目进展的报告并进行了下一轮项目申请陈述。与

会代表就卫生工作组战略重点、目标、工作要求和评估指标等内容展开了讨论,强调卫生工作组应在促进区域各经济体完善和加强卫生体系建设、保护并有效应对卫生相关的威胁对贸易、投资和经济增长的影响,以及在促进作为强劲、可持续和包容及均衡的经济增长基础人群健康等方面发挥作用。

作为卫生工作组一部分的政策对话会随后召开,会议围绕传统药物、精神健康、医疗相关感染等三个相关主题举行研讨,我国相关领域的专家参加了会议。