中药注射剂澄明度影响因素的研究进展

李林鲜[1]　王　勇[2]

(1 中国药科大学生命科学与技术学院　南京 210038　2 南京金陵制药厂　南京 210038)

摘要:本文介绍了中药注射剂在生产过程中影响澄明度的因素。在分析过程中以生产流程为主线,介绍了各个生产环节对澄明度的影响,重点分析了原料药材、pH 值、安瓿、灌装、封口的影响因素及提高澄明度的有效措施。

关键词:中药注射剂;澄明度;可见异物

中图分类号:R284　**文献标识码**:A

The research progress in influence factors on clarification of traditional Chinese medicine injection

LI Lin - xian[1], *WANG Yong*[2]

(1 *China Pharmaceutical University*, *Nanjing* 210038;

2 *Nanjing Jinling Pharmaceutical Factory*, *Nanjing* 210038, *Jiangsu*, *China*)

ABSTRACT: This article introduces the factors which effect the clarification of traditional Chinese medicine injection in the production process. It mainly discusses the influence factors in all links of the production process, especially materials, pH value, ampoule, perfusion, sealing, and the method to improve the clarification.

Key words: Traditional Chinese medicine injection; Clarification; Visible particles

前言

中药注射剂是以中医理论为指导,采用现代科学技术和方法,从中药材中提取有效物质制成的灭菌制剂。由于中药材质量的参差不齐以及中药注射剂组分、制备工艺的复杂性,中药注射剂在灭菌后或贮存过程中易产生色泽变深、浑浊、沉淀,以致澄明度下降,这严重影响了药品的质量可控性,给生产带来困难。因此,澄明度成为药学工作者最关心的问题,它也是注射剂生产的重点检查项目之一,《中国药典》2005 版已将"澄明度"的检查改为"可见异物"检查,这点和英国药典、美国药典保持了一致。本文现以生产流程为主线,对影响澄明度的关键因素进行系统的分析和探讨。

2　影响澄明度的因素

2.1　药材质量的优劣

中药注射剂的原料绝大多数是植物药材,药材中的有效成分随品种、产地、采集季节与方法的不同而相差甚大,这给中药注射剂的质量可控性造成了一定困难,故在药材的选择上必须保持产地和品种的一致性。屠鹏飞在对指纹图谱的研究中指出,制定中药材的特征指纹图谱,能有效鉴别药材的产地和真伪,进而控制其质量[1]。在药材选择的时候,依据指纹图谱等有关标准选择质优的药材,以保证药材的质量,确保有效成份的含量,将有利于澄明度的控制。

2.2　提取工艺的选择

目前常用的提取纯化方法有水提醇沉法、醇提水沉法、蒸馏法、离子交换法和超临界萃取法等。各个方法适用的情况不同,比如,药材的挥发油中含有的有效成份较多,且符合相关标准,可以选择蒸馏法进行提取;但是如果采用水提醇沉法,不但提不出需要的有效成份,还会带来很多的杂质。提取的方法不当会使提取液中有效成份的含量下降,直接影响到最后成品的澄明度和药理活性。关昕在对丹参注射液的研究中发现,高浓度的醇沉会使丹参素和原儿茶醛的损失较大,采用大孔吸附树脂对丹参酚酸类有富集作用;改进工艺后,注射液中丹参素和总酚酸的含量分别增加了 23.1%和 19.7%,其药理活性明显增强[2]。故在工艺的选择上,应根据药材本身的特性以及药材的配伍,选择合理、经济的提取纯化工艺。

2.3　中药复方的配伍不当

对于一个复方制剂来说,配伍的好坏不仅直接决定了药物的疗效,而且对药物的稳定性起着相当重要的作用。如复方三黄注射剂,金银花提取液中的绿原酸能与黄连、黄柏提取液中的生物碱反应,生成不溶性化合物[3],这种配伍不当给澄明度带来了很大影响。虽然复方的设计主要是在研发过程中完成,但是在实际生产的放大过程中,某些复方中组分之间配伍不当也会出现。由于中药成份复杂,某些成份在实验室是少量的,对处方的稳定性影响不大,但在生产中却起着至关重要的作用,故在制备之前,应进行方剂配伍实验,以防止配伍不当对澄明度造成的影响。

2.4　洁净区环境

根据国家 GMP 的有关规定,配液、灌封过程必须在万级洁净区中进行,洗瓶过程的要求是十万级。在静态条件下,洁净区内的尘埃粒子数、浮游菌数或沉降菌数必须符合 GMP 的规定,如果不能达到相关规定,在药液配制过程中必定会有尘埃或者浮游菌落入药液中,从而影响到澄明度。张继明等在对车间进行 GMP 改造后,澄明度合格率明显提高[4]。如同服务行业着力匹配 ISO9000 标准以求完善管理、服务质量一样,严格执行 GMP 的有关规定是医药企业药品质量的重要保证。

2.5　溶液 pH 的改变

在注射剂的制备过程中,pH 值对药物稳定性起着至关重要的作用,药物质量的一切变化如水解、氧化、变色、分解等都与 pH 有关。虽然在国家药典中对 pH 值的控制有严格的规定,但是由于药物的组成和结构不同,其具体物化性质有很大差异,pH 值的控制也应做相应调整。如,赵广平等人在实际生产中发现硫酸罗通定注射液的 pH 值必须严格控制在 2.8 ~ 3.0 之间,才能解决在贮存过程中的色泽变黄问题[5]。中药中

作者简介:李林鲜,(1985 -),男,

主要研究方向:药物新剂型和新制剂研究

E - mail:llx1222@163.com

(收稿日期:2006 - 07 - 13　接受日期:2006 - 08 - 18)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

某些成份的溶解性与溶液的 pH 值有直接关系。如果药液的碱性较强,碱性生物碱易析出,此时通常应将溶液 pH 值调为弱酸性;如果酸性较强时,部分有机酸易产生沉淀,一般将其 pH 值调为弱碱性。选择合适的 pH 值能保证有效成份的溶解,利于澄明度合格率。另外在加热灭菌过程中,由于一些成份易水解、氧化(如酯类、醛类),产生酸性物质,使得溶液的 pH 值降低影响澄明度。如赵敏华等发现清咳液中含有多种苷类,随着 pH 值降低而催化水解生成苷元,产生浑浊。[6]在生产过程中,我们应对具体的药物作具体分析,做有关 pH 值与药物稳定性的相关性实验,调节加入辅料的类别和剂量,才能达到理想的稳定性和澄明度。

2.6 辅料的质量与处方的配伍情况

在注射剂处方中,除了主药本身的稳定性之外,辅料的质量和配伍情况对整个处方的稳定性和安全性也有着重要的贡献。若辅料使用不当,会产生相反的效果,如吐温 - 80 是常用的增溶剂,苯甲醇是止痛剂,氯化钠用于等渗调节,但在注射剂中加入苯甲醇和氯化钠均能使吐温 - 80 的昙点降低(聚氧乙烯型非离子表面活性剂因加热而发生混浊,此时的温度称为昙点),导致溶液浑浊。

在处方的设计中,应尝试一些常用辅料的新用途。石进涛在板蓝根注射剂和茵栀黄注射剂的研究就中发现,在以多元醇作为溶剂的注射液中加入氨基酸可以有效地起到增溶和稳定 pH 值的作用,从而免去由于吐温 - 80 质量不稳定造成的安全问题[7,8]。乌耀华等在对和厚朴酚注射液的工艺筛选中,以和厚朴酚的溶解度、澄明度、稳定性试验结果为标准,采用正交试验进行筛选,取得了很好的效果[9]。进行处方设计时,使整个处方的稳定性符合标准是首要问题,但也要考虑辅料的稳定性和安全性给处方带来的影响,同时采用统计学方法,筛选出好的处方,提高注射剂的质量和澄明度。

2.7 安瓿的质量和前处理

玻璃安瓿主要成份由二氧化硅和金属氧化物组成,金属氧化物填充在二氧化硅的骨架结构里,呈松散状,因而药液与玻璃表面长期接触的过程中经常会析出微量的游离碱和金属氧化物,影响注射剂的质量。此外,安瓿的耐酸碱性的差异会造成脱片现象,耐热性差的安瓿在灌封和加热灭菌后往往会发生爆裂、脱屑、漏气现象;安瓿在灌封时由于对口不准产生的玻璃屑等也会影响到中药注射剂的澄明度问题。鉴于安瓿在贮存过程中的脱片问题,清洗前的预处理是不可忽略的,黄晓丹等人在对提高注射剂澄明度的方法中指出,用弱酸溶液浸泡安瓿,可以有效的使瓶内灰尘和附着的污物落入水中,易于清洗,同时也可让玻璃表面的硅酸盐水解,微量的游离碱和金属离子溶解,提高安瓿的稳定性,澄明度明显提高[10]。陈昆南在实际工作中采用超声波洗涤法对安瓿进行预处理,达到了很好的清洗效果,抽查不合格率明显降低,灯检合格率显著提高[11]。安瓿的清洗是否干净直接影响澄明度,对安瓿清洗前的预处理会显著提高澄明度的合格率,在实际工作中应选择质量好的安瓿和正确的预处理方法以提高澄明度。

2.8 灌封的工作状况

在灌封的时候,安瓿内壁常因为粘有药物而被烧焦,称之为焦头。如果焦头没有被检出,在长期的贮存过程中很容易掉入药液中,引起块状物的出现。根据国家新颁布的《可见异物检查法》中对可见异物检查的相关规定,焦头现象是不允许的。在实际生产过程中,出现焦头的原因主要有:(1)灌针出口修磨不好,导致药液流出的角度不对,使药液容易溅到安瓿瓶口内壁;(2)由于灌液器推针筒过急,导致药液喷射太快,易反弹而溅到安瓿瓶口内壁;(3)灌针同心度不好,使灌针上药液粘到瓶壁。张京军在对灌封机的研究中发现,通过改进灌针的支架,可以对每根灌针的位置做具体的调整,使每根灌针都能准确无误的进出安瓿灌液而不碰到内壁,大大减少了焦头的产生[12]。

封口也是影响澄明度的一个重要环节。目前国内灌封机主要采用燃气封口,这种封口方式不但很难掌握封口的火候,造成拉丝不完全,而且在燃气燃烧过程中会产生微粒,影响澄明度。如果采用激光封口就能避免这些问题。激光封口工作稳定,不会受到燃气成份不均的影响,而且激光不会产生微粒,有利于提高澄明度。

此外,在灌封过程中,由于联动线的不协调,很容易出现倒瓶现象,这不仅使生产效率降低,产生很多废瓶和玻璃碎屑,影响澄明度。在实际工作中,提取工艺和配液条件都比较容易控制,影响澄明度的主要因素就是联动线的仪器工作状况,特别是灌封环节,应该重点把握。

2.9 灭菌条件的影响

灭菌是整个生产过程中影响澄明度的最后环节,选择合适的灭菌条件可以很好地提高澄明度。谢六生等在研究中发现,高温灭菌条件下,药液中部分常见离子(如 Cl^-、OH^- 等)腐蚀玻璃,形成偏硅酸和氢氧化硼沉淀,致使成品中微粒数增加,澄明度下降,而温度越高,时间越长,腐蚀越严重[13]。该研究表明,在保证灭菌质量的前提下,采用适当的灭菌温度和时间,避免不必要的高温和时间延长,有利于提高注射剂的澄明度。郁建生等在对草珊瑚注射液的研究中发现,该注射液的 pH 值在 4 ~ 6 时黄酮的含量较稳定,蒸汽灭菌 30min 后,药液的 pH 值明显下降,直接影响到黄酮的溶解量,澄明度降低[14]。在灭菌时应根据药液具体成份进行分析,选择合适的灭菌温度和时间,才能获得好的澄明度。

2.10 其它影响因素

由于中药注射剂成份复杂,提取分离往往不能得到单一成份,加之所含化学成份各异,中药注射剂产生浑浊和沉淀的因素很多。金属离子、配制过程中的容器及设备、操作人员的素质等都与注射剂的质量有关。曹勇刚发现甘草酸单铵盐遇金属离子会自身微量水解,生成甘草次酸而析出,澄明度明显降低[15]。据文献报道,在强光照射下,草珊瑚注射液的总黄酮的含量明显降低,对注射液的稳定性影响很大[14]。除了金属离子和光照外,为了提高澄明度加入的活性炭对药液有效成份的含量也会造成很大影响。王文清等发现,活性炭对磷酸川芎嗪具有吸附作用,随着活性炭用量的增加,磷酸川芎嗪的含量明显下降[16]。在生产过程中,须强调整个过程设备的正确使用,提高操作人员素质,严格按照 GMP 的标准操作,注射剂的澄明度和稳定性都会明显提高。

3 结语

从药材的质量、提取工艺、配液、洗瓶,到最后的灌封、灭菌,其中各个环节对中药注射剂澄明度都有影响。参详前人的成果,结合自己的思考,笔者认为先进的制剂技术和优良的药材来源是中药注射剂最重要的质量保证。对于国内目前的制剂水平来说,联动线上的工作状况是影响澄明度的关键因素,采用新的洗瓶、灌封技术是解决问题的突破口。国外近几年发展的激光封口技术将是未来封口技术的发展趋势,应该予以重点关注。从药材来源来讲,虽然我国中药材资源丰富,但是药材质量的影响因素甚多,如何选择质优药材成为关键

(下转第 128 页)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

mitomycin C mixed with fibrin glue for treatment of malignant brain tumors[J]. No shinkei Geka, 1994;22:819 ~ 825

[12] Isaka T, Maruno M, Nakata H, et al. Effectiveness of spray application of ACNU in the local control of malignant gliomas : report of tow cases [J]. Neurol Res, 2000,22(2):181 ~ 184

[13] Kraus S, Miller BH, Swinehart JM, et al. Intratumoral chemotherapy with fluorouracil/epinephrine injectable gel: a nonsurgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. J Am Acad Dermatol. 1998 Mar,38(3):438 ~ 442

[14] Disabato JA, Handler MH, Strain JD, et al. Successful use of intracavitary bleomycin for low - grade astrocytoma tumor cyst[J]. Pediatr Neurosurg, 1999,31(5):246 ~ 250

[15] Wenig BL. The role of intratumoral therapy with cisplatin/epinephrine injectable gel in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002,128 (8):880 ~ 885

[16] Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H, et al. Relief of post - tonsillectomy pain by release of lidocaine from fibrin glue[J]. Laryngoscope. 2001 Apr;111(4 Pt 1):642 ~ 644

[17] 车润平,张莉.医用生物蛋白胶 - 布比卡因混合剂臂丛神经阻滞用于上肢术后镇痛的临床观察[J].中国疼痛医学杂志,2001,7(4):248

[18] Casani AP, Dallan I, Sellari - Franceschini S, et al. Intratympanic gentamycin in association with human fibrin glue in the treatment of Meniere's disease: preliminary results[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2002 Aug,22(4):199 ~ 207

[19] Nishimoto K, Yamamura K, Fukase F, et al. Subcutaneous tissue release of amikacin from a fibrin glue/polyurethane graft [J]. Infect Chemother. 2004 Apr,10(2):101 ~ 104

[20] Christman KL, Fang Q, Yee MS, et al. Enhanced neovasculature formation in ischemic myocardium following delivery of pleiotrophin plasmid in a biopolymer[J]. Biomaterials. 2005 Apr,26(10):1139 ~ 1144

(上接第 123 页)

问题。目前国家正在努力建设国内药材的指纹图谱数据库,这将为药材的选择具有重要指导意义。同时,在实际工作中,要根据具体生产情况摸索不同产品的控制条件。比如配液过程和灭菌过程中 pH 值的控制,虽然药典里对每个注射液的 pH 都有严格要求,但是由于生产流程的差别,中间体的 pH 会有很大差异。这就需要企业根据自身情况,选择合适的中间体 pH 值进行严格控制。笔者相信,在新技术的指导下,企业结合具体生产条件必会很好地解决澄明度问题,获得好的经济效益。

参考文献

[1] 屠鹏飞.高效液相色谱法制定中药材和中药注射剂特征指纹图谱的探讨[J].中成药,2000,22(7):516

[2] 关昕,吴立军.丹参注射剂提取工艺研究[J].中医药学报,2005,33(3):6 - 7

[3] 曹春林.中药药剂学[M].上海:科学技术出版社,1986

[4] 张继明,刘芝芳.灭菌制剂技术改造的评价[J].中国医学全科杂志,2004,11(3):73 - 74

[5] 赵广平,吴沪泠.pH 值对注射剂产品稳定性影响的探讨[J].山东医药工业,1994,13(2):23 - 24

[6] 赵敏华,罗海宇,周颖江.pH 值与清咳液澄明度的关系[J].中华综合临床医学杂志,2003,5(4):29

[7] 石进涛.中草药的增溶与混悬 - 板蓝根注射剂的澄明度研究[J].中草药, 1995,26(9):474 - 475

[8] 石进涛.中草药的增溶与混悬 - 茵栀黄注射剂的澄明度研究[J].中草药, 1996,27(3):152 - 153

[9] 乌耀华,贾晖,陈世忠.和厚朴酚注射剂制备工艺和含量测定的研究[J].中成药,2004,26(10):857 - 858

[10] 黄晓丹,郑义民.影响注射剂澄明度因素的探讨[J].中药材,2001,24(10):756

[11] 陈昆南.提高小容量注射剂澄明度合格率的探讨[J].广东药学院学报,1997,13(4):245 - 255

[12] 张京军.浅谈安瓿封口"焦头"问题的改进[J].机电信息,2004,6(66):51

[13] 谢六生,毛和平,张迅.灭菌条件对氯化钠注射液中不溶性微粒的影响[J].兰州医学院学报,2003,29(4):17 - 18

[14] 郁建生,李英伦.草珊瑚注射液稳定性试验研究[J].四川农业大学学报,2005,23(6):472

[15] 曹勇刚,李会兰.金属离子对强力解毒敏注射液澄明度影响[J].陕西中医学院学报,2003,26(5):66 - 67

[16] 王文清,李永进,方建国.温度与活性炭对磷酸川芎嗪氯化钠注射液含量的影响[J].医药导报,2004,23(10):765 - 766

[17] 邹秀敏,陆海宁.安瓿瓶贮运过程中放置状态对制剂质量的影响[J].中国药业,2000,9(11):35 - 36

[18] 周超凡,徐植灵,林育华.从中药组成看中药注射剂[J].中国中药杂志,2006,31(11):951 - 953

[19] 陈功平.最终灭菌与非最终灭菌小容量注射剂工艺设计的探讨[J].医药工程设计杂志,2002,23(5):26 - 28

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net