中药注射剂中不溶性微粒所致临床不良反应的研究

岳大彪 代喜国

(黑龙江珍宝岛制药有限公司·哈尔滨 150060)

摘要 对中药粉针与中药水针中的溶性微粒进行对比,同时阐述注射剂中不溶性微粒对人体的危害,从而确定不溶性微粒的危害是潜在的、不容忽视的。

关键词 不溶性微粒 中药粉针 质量控制

微粒是指注射剂中流动的、不溶性物质,它一般是在输液生产或应用过程中经各种途径所污染的微小颗粒杂质,其粒径主要在 $1\sim 25\mu\text{m}$ 之间。一般来说,药厂对注射剂的澄明度都有要求,但其中的不溶性微粒数量却参差不齐,尤其粒径在 $2\mu\text{m}$ 处,因我国目前对 $\geq 2\mu\text{m}$ 的微粒还没有具体要求。正是这些不溶性微粒对人体造成了不可估量的危害,已有足够的临床实践表明,注射剂中不溶性微粒可引起肉芽肿、肺水肿、静脉炎、过敏反应、热原样反应、血栓、组织坏死、肿瘤样反应等。本文将对中药粉针与中药水针中不溶性微粒加以对比,同时对注射剂中的不溶性微粒对人体的具体危害进行论述。

1 中药粉针与中药水针中不溶性微粒对比

1.1 仪器与试药

1.1.1 仪器 ZWF-4DII型注射液微粒分析仪(天津市天河医疗仪器研制中心)

1.1.2 试药 0.9%氯化钠注射液(哈药集团制药六厂),氯化钠(优级纯),双黄连粉针(市售),双黄连水针(市售),丹参粉针(市售),复方丹参注射液(市售)。

1.2 方法与结果

1.2.1 溶剂的选择 依照药品说明书,以上药品临床上均配于0.9%氯化钠注射液或

葡萄糖注射液中,但因仪器测定需要电解质溶液介导,故本实验采用0.9%氯化钠注射液为溶剂。

1.2.2 9%氯化钠溶液的配制 取优级纯氯化钠45g,用蒸馏水溶解,定容至500ml,过微孔滤膜,待用。

1.2.3 空白氯化钠注射液中不溶性微粒的测定 取氯化钠注射液,置100ml容量瓶,翻转20次,移入烧杯中,置微粒仪上,用9%氯化钠溶液调等电点,记录粒径大于等于 $2.0\mu\text{m}$ 、 $5.0\mu\text{m}$ 、 $10.0\mu\text{m}$ 、 $25.0\mu\text{m}$ (阈值)的不溶性微粒数,每阈值检测5次,取平均值,所得为空白氯化钠注射液的平均微粒数 X_0 个/ml,结果见表1。

1.2.4 配液用器具中微粒测定 利用10ml注射器吸取氯化钠注射液于100ml容量瓶中,方法同空白氯化钠注射液中不溶性微粒测定,重复测定3次,取平均值,设配液用器具引入微粒数为 X_1 /ml,结果见表1。

表1 空白氯化钠注射液及配液用容器中引入的不溶性微粒

阈值	氯化钠注射液(X_0)	配液用具中(X_1)			
		1	2	3	均值
$\geq 2.0\mu\text{m}$	504.4	510.2	506.8	512.3	509.8 ± 2.78
$\geq 5.0\mu\text{m}$	15.2	15.5	16.0	15.8	15.8 ± 0.25
$\geq 10.0\mu\text{m}$	5.4	6.1	5.8	6.2	6.0 ± 0.21
$\geq 25.0\mu\text{m}$	0	0	0	0	0

因 X_0 与 X_1 接近,故配液用器具引入不溶性微粒可忽略不计。

1.2.5 供试药品的配制及测定 依药品使用说明,参照临床浓度加以配制或稀释。

1.2.5.1 双黄连粉针与双黄连注射液中不溶性微粒测定

取3支双黄连粉针,分别用氯化钠注射液充分溶解,分别定容到100ml,测定方法同

空白氯化钠注射液不溶性微粒数的测定,测定结果分别减掉空白氯化钠注射液中不溶性微粒数,计算均值 $X \pm SD$,结果见表2。

取3支双黄连注射液,分别取12ml,用氯化钠注射液定容到100ml,测定方法同空白氯化钠注射液不溶性微粒数的测定,测定结果分别减掉空白氯化钠注射液中不溶性微粒数,计算均值 $X \pm SD$,结果见表2。

表2 双黄连粉针与双黄连注射液中不溶性微粒对比表

剂型	批号	粒径($X \pm SD$)			
		$\geq 2\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
双黄连粉针剂	200602009	732.6 ± 55.16	73.6 ± 12.93	32.6 ± 10.38	1.6 ± 1.52
	200512009	2019.4 ± 64.10	74.8 ± 18.38	15.6 ± 5.55	0.8 ± 1.79
	200602005	1704.2 ± 71.01	75.0 ± 14.58	14.0 ± 6.63	0.2 ± 1.30
	200602017	1790.2 ± 46.87	99.4 ± 9.32	21.6 ± 5.22	2.4 ± 1.67
双黄连注射液	200601481	16177.4 ± 286.31	1379.0 ± 54.39	231.8 ± 22.88	7.4 ± 3.51
	200610111	8913.4 ± 122.47	609.4 ± 136.08	200.0 ± 122.95	44.6 ± 31.9
	200604037	8294.2 ± 89.31	1202.4 ± 48.13	261.6 ± 17.56	7.2 ± 2.95

1.2.5.2 丹参粉针与复方丹参注射液中不溶性微粒测定

取3支丹参粉针,分别用氯化钠注射液充分溶解,分别定容到100ml,测定方法同空白氯化钠注射液不溶性微粒数的测定,测定结果分别减掉空白氯化钠注射液中不溶性微粒数,计算均值 $X \pm SD$,结果见表3。

取15支装量2ml复方丹参注射液,分为3组,每组5支,分别移入100ml容量瓶中,测定方法同空白氯化钠注射液不溶性微粒数的测定,测定结果分别减掉空白氯化钠注射液中不溶性微粒数,计算均值 $X \pm SD$,结果见表3。

表3 丹参粉针与复方丹参注射液中不溶性微粒对比表

剂型	批号	粒径($X \pm SD$)			
		$\geq 2\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
丹参粉针	20060701	2289.2 ± 60.18	258.6 ± 20.74	100.4 ± 6.88	2.2 ± 0.84
	20060702	2401.6 ± 29.16	220.6 ± 19.96	86.0 ± 18.85	2.8 ± 1.10
	20060703	1225.2 ± 47.46	58.8 ± 5.36	11.0 ± 3.67	0.8 ± 0.84
	20060204	2333.4 ± 205.03	110.6 ± 10.83	17.0 ± 5.34	1.2 ± 0.84
复方丹参注射液	20051207	30665.4 ± 205.03	1790.2 ± 19.46	217.2 ± 15.69	8.0 ± 2.83
	20060512	3666.6 ± 83.07	297.0 ± 4.66	48.0 ± 6.75	1.4 ± 1.14
	20060511	6195.4 ± 118.80	563.8 ± 53.33	167.8 ± 56.99	4.0 ± 2.00
	20060316	3056.4 ± 84.25	289.6 ± 27.35	73.8 ± 7.76	3.6 ± 1.51
	20060306	3805.2 ± 91.81	221.8 ± 31.20	31.6 ± 11.06	0.4 ± 0.55
	20060314	4259.4 ± 96.59	455.2 ± 34.07	88.8 ± 0.84	3.6 ± 2.19

1.2.6 结果 通过微粒仪的测定,中药注射液中的不溶性微粒明显高于相应的中药粉针,尤其粒径在 $2\mu\text{m}$ 处特别明显。

2 注射剂中不溶性微粒对人体的危害

存在于注射剂中的不溶性微粒如果输入人体,则从静脉流经上腔或下腔静脉进入右心房或右心室,然后达到肺动脉末梢毛细血管,在此过程中它还不断沉积,并且由于毛细血管口径只有 $7\sim 12\mu\text{m}$,比此直径大的微粒便会停留下来,这种堵塞会抑制氧合作用和新陈代谢的正常进行,从而使细胞受损甚至坏死。

2.1 炎症反应

静脉输注微粒可引起静脉炎、肺动脉炎。由于微粒的注入,因局部堵塞和供血不足、组织缺氧会引起静脉炎、肺动脉损伤。1976年,Evans等搜集了年龄为8岁和1个月的49个病例,将他们分为两组,一组使用 $5\mu\text{m}$ 孔径的“终端滤器”,另一组未使用,发现使用“终端滤器”组静脉炎的发生率显著降低,具有显著的统计学意义,可见输液中的微粒异物可导致静脉炎。

2.2 肉芽肿

肉芽肿的机体的一种增生反应,它可发生在肺、脑、心脏、肾等部位,少数肉芽肿对肌体影响不大,但大量的肉芽肿的发生可直接干扰这些器官的正常生理机能,甚至危及生命。

我们取 $2.5\sim 3.0\text{kg}$ 家兔6只,分为两组,其中一组耳缘静脉输注生理盐水注射液 250ml ,另一组注射 $10\mu\text{m}$ 含滤纸纤维的盐水溶液 250ml ,连续给药5周后进行肺动脉切片,发现输注微粒组有明显的急性动脉炎并出现肉芽肿,而生理盐水对照组正常,从而表明微粒可引起肉芽肿。

2.3 栓塞

大于毛细血管内径的微粒可引起栓塞,

微粒堵塞容易发生在脑、肺、肝及眼底。1963年Ghason等报道了棉花纤维引起的脑血管梗塞症。他们曾做过颈动脉血管造影的死者的大脑、脊髓、腰椎神经等镜检时发现12例由棉花引起的损伤,10例有血栓,8例软脑膜小动脉内和中脑外周都分布有微粒异物。

2.4 肿瘤、癌症

1976年Groves对微粒的致癌机制作了阐述,他认为:不同大小的微粒可引起两种类型的增生反应,长于 $40\mu\text{m}$ 的其作用取决于停留部位,主要刺激间质,短于 $20\mu\text{m}$ 的只刺激单细胞。有人给小鼠和家兔注射含金属铍的输液后,发现动物产生骨肉瘤和癌症。

2.5 其它危害

微粒还可引起肿块、变态反应,重复输入相同微粒的输液可导致过敏反应等都有报道。

3 讨论

综上所述,微粒的危害是潜在的,不容忽视的,所以对于注射剂的生产厂家,必须严把质量关,生产出安全可靠的产品,建议对于中药注射剂为了保证产品的一致性,生产厂家必须严格确定原料基地,建立良好的药材储存养护环境,在工艺上采用现代化的提取方式,利用指纹图谱控制产品的一致性,从而把临床上的不良反应降至最低。

参考文献

- [1] 王鸿辰. 输液中微粒的临床危害[J]. 药学通报, 1979, 14(2): 70~72.
- [2] 梅丹, 李大魁, 等. 静脉滴注用抗生素粉针剂中不溶性微粒考察[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(10): 670~672.
- [3] Turco s et al. Hosp Pharm. 1973, 8(5): 137.
- [4] Evans WE, et al (郑译译). 国外医学参考资料(药学分册), 4(4): 245.
- [5] Chason JL, et al. Neurology. 1973, 13: 558~560.

(2007-06-05 收稿)