

## 香丹注射液与葡萄糖注射液配伍后不溶性微粒变化的考察

杜士明, 蔡 华, 陈 黎, 涂自良, 董永成 (鄢阳医学院附属十堰太和医院, 湖北 十堰 442000)

**摘要** 目的: 通过实验观察静脉滴注香丹注射液与 5% 葡萄糖配伍后, 不溶性微粒增加的程度, 寻找香丹注射安全的剂量, 降低不良反应发生。方法: 将香丹注射液、5% 葡萄糖注射液各 3 批随机配对, 按 4mL : 250 mL、10mL : 250 mL、20mL : 250 mL、30mL : 250 mL、40mL : 250 mL、50mL : 250 mL 6 种比例混合后, 采用《中国药典》方法, 检查其不溶性微粒。结果: 3 组结果均显示, 香丹注射液与 5% 葡萄糖注射液配伍后, 不溶性微粒显著增加, 且幅度随着香丹注射液比例的提高而增加。结论: 应加快香丹注射液质量标准的修订和控制香丹注射液的用量, 是降低香丹注射液不良反应发生的有效途径。

**关键词** 香丹注射液; 5% 葡萄糖注射液; 不溶性微粒

中图分类号: R942

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2004)04-0203-03

## Indissoluble particle changes of Xiangdan injection mixed-up with glucose injection

DU Shi-ming, CAI Hua, CHEN Li, TU Zi-liang, DONG Yong-cheng (Yunyang Medical College Affiliated Taihe Hospital, Shiyan 442000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate indissoluble particle of the mixed solution of Xiangdan injection and 5% Glucose injection mixed. It's safety dose was found to decrease harmful reaction. **Methods:** Six difficult proportions solutions mixing Xiangdan injection with 5% glucose injection were provided; 4mL : 250 mL, 10mL : 250 mL, 20mL : 250 mL, 30mL : 250 mL, 40mL : 250 mL, 50mL : 250 mL. According to Chinese Pharmacopoeia, The indissoluble particle was tested. **Results:** The indissoluble particle increased obviously along with proportion of Xiangdan injection increased. **Conclusion:** We must revise quality standard and control dose of Xiangdan injection as fast as possible. It is effective way to decrease harmful reaction of Xiangdan injection.

**KEY WORDS** Xiangdan injection; 5% glucose injection; indissoluble particle

香丹注射液是由丹参和降香经过提取精制而成, 每 mL 相当于丹参、降香各 1g。经药理及临床研究表明, 具有活血化瘀、养血安神、改善脏器微循环、保护缺氧组织、促进细胞再生等作用<sup>[1]</sup>。临床上广泛用于心绞痛、心肌梗塞、脑血栓、脑栓塞等症。在取得疗效的同时, 时有不良反应发生<sup>[2,3]</sup>, 不良反应的机理目前尚无准确的报道, 有学者研究认为<sup>[4]</sup>, 引起不良反应的香丹注射液与输液配伍溶液的不溶性微粒超标有关, 特别是直径在 7~12  $\mu\text{m}$  微粒静脉注射时, 可以引发抗原样反应, 静脉滴注微粒超标的输液可至兔体温升高<sup>[5]</sup>。临床工作中发现香丹注射液用量差别较大, 文献报道也不一, 最小有 4mL : 250mL<sup>[6]</sup>, 最大有 10~50mL : 100~500mL<sup>[7]</sup>, 笔者模拟临床配药方法, 在 250mL 5% 葡萄糖注射液中分别加入香丹注射液 0、4、10、20、30、40、50mL (加入量 0mL, 即原液, 做空白对照), 放置 30min 后, 依照《中

国药典》2000 版方法检查不溶性微粒。结果显示混合液的不溶性微粒变化较大, 并且随着香丹注射液比例的增加而增加, 超过一定比例时不溶性微粒就会超出《中国药典》的规定。

### 1 仪器与药品

**1.1 仪器** pH SJ-4A 型实验室 pH 计(上海雷磁仪器厂); ZWF-6J 激光注射液微粒分析仪(天津天河医疗仪器研制中心); SKF-01 电热恒温培养箱(黄石市医疗器械厂); 一次性使用无菌注射器(苏州碧迪医疗器械有限公司, 批号 0203181, 规格: 20mL)。

**1.2 药品** 香丹注射液(武汉健民药业集团十堰康迪药业有限公司, 规格: 10mL); 5% 葡萄糖注射液(本院自制, 规格: 250mL/瓶, 为了加药方便用 500mL 的玻瓶); 鲎试剂(厦门鲎试剂厂, 批号: 030704, 规格: 0.5EU/支); 无热原水(厦门鲎试剂厂, 批号: 020902, 规格: 2mL/支); 内毒素标准品(厦门鲎试剂厂, 批号: 030610, 规格: 10EU/支); SW-CT-IC 标准型净化工作台(苏州净化设备厂)。

作者简介: 杜士明(1964-), 男, 本科, 学士, 主管药师。

Tel: (0719) 8801163 E-mail: dsmch@sina.com

## 2 方法与结果

**2.1 样品制备** 将3批香丹注射液和3批5%葡萄糖注射液,随机配对后,分为A、B、C三组,按6种比例,模拟临床配制方法配药后,将玻瓶慢而匀速的翻转180度20次,使之混合均匀。

**2.2 混合顺序** 按上法将3组药品按A、B、C的顺序(每组间隔20min)混合,到时先后测定,以消除混合液放置时间不同而产生的影响。

**2.3 微粒测定** 依法<sup>[7]</sup>检测3组混合液的不溶性微粒,粒径选择6个通道计数,A组(香丹注射液:200030501,5%葡萄糖注射液:2003101212)、B组(香丹注射液:200030502 5%葡萄糖注射液:2003112121)、C组(香丹注射液:200030502 5%葡萄糖注射液:2003112121)。A、B、C组混合液,微粒测定结果分别见下表1~3。

## 3 讨论

**3.1 实验表明:**3组108项次的不溶性微粒测定提示:①香丹注射液与5%葡萄糖注射液配伍后混合

液的不溶性微粒显著增加,增加幅度随着香丹注射液用量增加而提高;②直径小的增加速度大于直径大的,混合液中粒径5~10 $\mu\text{m}$ 的微粒数平均在90%左右,10~25 $\mu\text{m}$ 的微粒数占15%左右,与文献报道一致<sup>[8]</sup>;③3组实验数据中A组、C组显示,当香丹注射液由4mL增加15mL的过程中,不溶性微粒没有超过中国药典规定的范围;B组显示,香丹注射液增加到30mL时,不溶性微粒还在中国药典规定的范围内。

**3.2 实验所用5%葡萄糖注射液微粒**都符合中国药典的规定,与香丹注射液混合后,不溶性微粒显著增加,究其原因主要有:①香丹注射液采用“水提醇沉法”生产,丹参、降香提取液中鞣质等杂质成分不能完全除去,这些杂质与5%葡萄糖注射液配伍后,发生氧化、聚合并形成新的微粒。粒径小的增加速度比大粒径微粒要快,说明测定时正是微粒的形成过程。②香丹注射液与5%葡萄糖注射液配伍后,混合液随着溶媒的改变、pH值也发生了一定程度的变化,某些有效成分、微量杂质的溶解度变小,析出结晶。③目前我国对小于100mL的静脉注射药物,还没有不溶性微粒限度检查的项目,香丹注射液本身的微粒也是混合液中微粒的重要来源。④操作过程中也可能带入不溶性微粒。

**3.3 对策与建议** 对于目前状况下,呼吁临床医生应严格控制香丹注射液用量,药学人员除大力宣传这方面的知识外,还应该发挥监督作用,对那些超剂量的处方拒绝调配。本实验结果提示10~20mL/次为最安全,这与有关资料<sup>[9]</sup>的报道,丹参一次用量9~15g恰好是吻合的。另外,提出建议如下:①生产厂家、药物科研机构加快开发大容量( $\geq 100\text{mL}$ )的单剂量香丹注射液制剂,药品就可以按中国药典关于微粒的标准进行检验,避免因香丹注射液与其他输液配伍,引起混合液不溶性微粒的增加,同时还可减少临床在配药过程中引入的微粒数量。②药典委员会应尽快制定,那些容量 $\leq 100\text{mL}$ 的静脉用药的不溶性微粒的限度。③从3组实验数据可以明显看出,微粒数增加的幅度是不同的,说明了香丹注射液各批次之间存在着质量差异,所以在国家未颁布新的标准前,生产厂家应加强对产生微粒的环节的控制,采取有效的除微粒工艺,制订本厂的内控标准,降低香丹注射液本身的微粒数。④人体最小的毛细血管直径只有4 $\mu\text{m}$ ,现阶段使用的输液器终端网的孔径是 $\leq 20\mu\text{m}$ ,所以,一次性输液器只能滤去 $\geq 20\mu\text{m}$ 的微粒,生产输液器的厂家应尽快研制能有效滤除 $\geq 4\mu\text{m}$ 的输液终端过滤器。⑤《中国药典》仅规定了 $\geq 10\mu\text{m}$ 和 $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒的范围,并不是说小

表1 A组混合液微粒测定结果(n=4)

香丹注射液(mL)	微粒数(个/mL)						合计
	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 15\mu\text{m}$	$\geq 20\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 32\mu\text{m}$	
0.0	12.0	2.6	1.0	0.4	0.0	0.0	16
4.0	33.4	8.4	4.6	0.8	0.6	0.2	61.6
10.0	38.0	11.2	8.0	1.4	2.8	2.6	92.8
20.0	47.4	15.6	16.0	2.3	4.2	2.8	177.6
30.0	87.2	36.6	18.8	16.2	9.0	5.4	210.8
40.0	83.2	38.2	39.0	32.8	15.4	7.6	338.6
50.0	138.0	65.8	65.8	39.0	32.8	15.4	346.7

表2 B组混合液微粒测定结果(n=4)

香丹注射液(mL)	微粒数(个/mL)						合计
	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 15\mu\text{m}$	$\geq 20\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 32\mu\text{m}$	
0.0	4.2	2.1	0.9	0.7	0.5	0.4	8.8
4.0	5.3	1.7	0.7	0.3	0.6	0.5	13.1
10.0	11.6	3.5	1.2	1.2	0.6	0.5	28.6
20.0	33.8	8.0	1.1	0.8	0.7	0.7	65.1
30.0	46.0	10.7	1.6	1.4	1.3	0.8	91.8
40.0	57.7	18.8	4.2	2.5	2.2	1.5	126.9
50.0	75.1	28.9	8.9	6.2	2.2	2.0	173.3

表3 C组混合液微粒测定结果(n=4)

香丹注射液(mL)	微粒数(个/mL)						合计
	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 15\mu\text{m}$	$\geq 20\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 32\mu\text{m}$	
0.0	9.2	3.1	3.1	1.9	0.8	0.2	18.3
4.0	10.4	3.6	1.2	1.4	0.4	0.2	21.2
10.0	32.8	12.9	4.5	15	0.8	0.6	65.1
20.0	99.5	46.0	10.0	6.3	6.1	1.2	189.1
30.0	82.1	33.3	13.2	10.7	6.3	2.0	177.6
40.0	117.9	4.5	13.5	6.4	6.4	2.8	191.5
50.0	137.3	49.3	14.2	14.6	7.4	3.0	275.8

的微粒对人体没危害,《英国药典》就规定了 $\geq 2\mu\text{m}$ 的微粒不超过 1 000 个/mL,所以应该引起广泛的关注,同时在适当的时间《中国药典》也应该增加 $\geq 2\mu\text{m}$ 的微粒的限度检查,实现药品标准与国际接轨。

#### 参考文献:

- [1] 高晓箏. 复方丹参注射液的临床应用概况[J]. 哈尔滨医药, 2002,22(2):77.
- [2] 德庆卓歌. 复方丹参注射液致过敏反应 2 例[J]. 中国现代应用药学, 2003,20(1):77.
- [3] 黄仁君,黄 璐. 复方丹参注射液静滴致过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志, 2002,4(4):263.

- [4] 邹亚群,王晓玲,李 东,等. 复方丹参注射液与输液配伍的质量考察[J]. 中国药业, 2002,11(6):51.
- [5] 汤 韧,张 宜,傅立波,等. 注射剂配伍后不同粒径不溶性微粒的倍增现象[J]. 中国医院药学杂志, 1999,19(11):663.
- [6] 刘国杰. 药剂学[M]. 北京:中国科学院印刷厂, 1985:477.
- [7] 国家药典委员会. 中国药典 2000 年版二部[S]. 附录, 2000: 69,07.
- [8] 王世玲,刘靖云. 就输液中不溶性微粒的粒径分布谈输液器的开发方向[J]. 中国医药学杂志, 1995,15(2):71.
- [9] 郑俊华. 生药学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2001. 173.

收稿日期:2004-04-05

## 美国卫生机构药品支出趋势与影响因素分析

杨 艳,陈盛新,纪 晖(第二军医大学药学院药事管理学教研室,上海 200433)

**摘要** 目的:分析美国卫生机构药品支出的趋势与影响因素,认识其规律。方法:收集美国卫生系统的有关药房药品支出的报道和论文,采用描述性方法研究药品支出与影响因素之间的关系。结果与结论:美国卫生机构药品支出逐年增高,今后几年仍呈增长趋势。影响药品支出增长的主要因素是药物利用程度增大,新药不断上市,药品价格指数上涨,药品政策和法规等。

**关键词** 美国卫生机构;药品支出;影响因素

中图分类号:R95 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2004)04-0205-04

## The analyses of the trends and affected factors about drug expenditure in American health institutions

YANG Yan, CHEN Sheng-xin, JI Hui (The department of Pharmacy Administration, school of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the trends and affected factors of the drug expenditure in American health institutions and describe some rules. **Methods:** The literature about drug expenditure in American health system pharmacy was collected and the relationship between the drug expenditure and the factors was described. **Results and Conclusion:** The drug expenditure in American health institutions has been increasing year after year and is estimated to be increasing continually in the next few years. The primary factors which affect the drug expenditure are the increasing drug use, new drug's coming into market, high drug price index and drug policy and regulations etc.

**KEY WORDS** American health institutions; drug expenditure; affected factors

美国一直面临着卫生费用不断上涨的挑战,其中,药品费用的增长已经超过了整个卫生费用的增长。据统计,2002年美国处方药市场消费总额仍然保持了 18.8%的高增长率,而通用名药品市场的消费总额比商品名药品市场的消费总额少 40%~80%。预计美国药品市场仍将保持增长趋势。促使美国药品费用不断增长的因素是多方面的,因此,研究美国药品消费趋势以及影响因素,对于发展中的

中国如何把握药品消费趋势,适时调整卫生干预措施,保障国民安全、有效、经济用药具有重要的借鉴和启示意义。

### 1 材料与方法

收集美国卫生系统药房杂志(Am J Health - Syst Pharm)在 1996~2003 年 8 年的有关药品消费的文献。分别按卫生机构药品支出走势、特点、影响