

## 不同增溶剂的参麦注射液稳定性考察

胥勤\*, 余建军, 熊晓明, 胡雄, 廖远征, 姚欣, 陈开军  
(四川升和药业股份有限公司, 成都 611130)

**[摘要]** **目的:**考察不同增溶剂制备的参麦注射液的稳定性,探索参麦注射液中聚山梨酯 80 的替代品。**方法:**分别以 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(0.2%)和聚山梨酯 80(0.5%)为增溶剂制备参麦注射液,以外观形状、不溶性微粒、可见异物、指纹图谱相似度、pH、人参皂苷类成分含量为检测指标,考察参麦注射液的影响因素试验(光照、高温、低温、冻融)、25℃长期稳定性试验及 40℃加速试验。采用 UV 测定总皂苷含量,检测波长 544 nm;利用 HPLC 测定人参皂苷类成分含量,流动相乙腈(A)-水(B)梯度洗脱(0~30 min,0%~10% A;30~40 min,10%~23% A;40~50 min,23% A;50~85 min,23%~60% A;85~95 min,60%~100% A),检测波长 203 nm。**结果:**不同增溶剂制备的参麦注射液外观形状、不溶性微粒及可见异物均符合规定,指纹图谱相似度均为 0.98,人参皂苷类成分含量无明显差异。**结论:**15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯与聚山梨酯 80 具备等同增溶效果,制备的参麦注射液稳定性良好。

**[关键词]** 参麦注射液;红参;麦冬;15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯;增溶剂;总皂苷;人参皂苷类成分

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0030-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140030

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140528.1139.002.html>

**[网络出版时间]** 2014-05-28 11:39

## Investigation of Stability of Shenmai Injections with Different Solubilizer

XU Qin\*, YU Jian-jun, XIONG Xiao-ming, HU Xiong, LIAO Yuan-zheng, YAO Xin, CHEN Kai-jun  
(Sichuan Sunnyhope Pharmaceutical Co. Ltd, Chengdu 611130, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate stability of Shenmai injections with different solubilizer and explore a solubilizer for replacing polysorbate 80. **Method:** Shenmai injections was prepared with 15-hydroxy polyethylene glycol stearate (0.2%) and polysorbate 80 (0.5%) as solubilizer, respectively. With appearance, insoluble particles, visible particles, fingerprint similarity, pH and content of ginsenosides as indexes, stability of Shenmai injections was investigated, including influencing factor test (lighting, high temperature, low temperature, freezing and thawing), long-term stability test in 25℃ and acceleration test in 40℃. UV was adopted to

**[收稿日期]** 20131030(003)

**[基金项目]** 四川省科技型中小企业早期科技创新省级扶持项目(14KCBZ0147)

**[通讯作者]** \*胥勤, 学士, 工程师, 执业药师, 从事药品质量管理研究, Tel:028-67204985, E-mail:389927173@qq.com

[6] 周惠燕, 胡晓渝, 马英. 桑叶中 1-脱氧野尻霉素的纯化及含量测定[J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25(5):367.

[7] 高中松, 彭密军, 高亮, 等. 桑叶黄酮的提取分离纯化研究[J]. 安徽农学通报, 2005, 11(6):48.

[8] 刘军海, 黄宝旭, 许恩庆. 桑叶多糖提取工艺研究[J]. 中国食品添加剂, 2009(5):90.

[9] 李琴, 徐建国, 刘姐. 桑椹籽中黄酮的提取工艺研究

[J]. 农业与技术, 2008, 28(4):61.

[10] 李凡, 裘雅渔, 钱文春, 等. 桑叶中总生物碱和 1-脱氧野尻霉素的含量考察[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(3):177.

[11] 殷浩. 桑树和家蚕对 DNJ 的富集规律及桑籽降血糖作用研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2009.

[责任编辑 刘德文]

determine content of total saponins with detection wavelength at 544 nm; content of ginsenosides was determined by HPLC, mobile phase of acetonitrile (A) -water (B) for gradient elution (0-30 min, 0% -10% A; 30-40 min, 10% -23% A; 40-50 min, 23% A; 50-85 min, 23% -60% A; 85-95 min, 60% -100% A) and detection wavelength at 203 nm. **Result:** Appearance, insoluble particles and visible particles of Shenmai injections with different solubilizer were in line with regulations, fingerprint similarity were 0.98, content of ginsenosides had no significant difference. **Conclusion:** Compared with polysorbate 80, 15-hydroxy polyethylene glycol stearate had the same solubilization effect, prepared Shenmai injections had good stability.

**[Key words]** Shenmai injections; Ginseng Radix et Rhizoma Rubra; Ophiopogonis Radix; 15-hydroxy polyethylene glycol stearate; solubilizer; total saponins; ginsenosides

中药注射液常加入聚山梨酯 80 作为增溶剂,但该辅料具有较强溶血性和过敏性<sup>[1-2]</sup>,在贮存和高温灭菌过程中容易发生水解和自氧化<sup>[3]</sup>,增加了注射液发生不良反应的风险<sup>[4]</sup>。因此使用安全性更好、助溶原理相同且能达到等同助溶效果的增溶剂替换聚山梨酯 80 已成为降低中药注射液不良反应的方式之一。参麦注射液来源于参麦饮,即按国家药品标准将红参、麦冬各 100 g 制成 1 L 的中药注射液,具有抗休克、抗心律失常、调节免疫等作用,为全国中医院急诊必备中成药之一<sup>[5-7]</sup>,疗效确切。本实验以参麦注射液为研究对象,考察以 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯替换聚山梨酯 80 后该产品的稳定性,为中药注射液中增溶剂的选择提供参考。

## 1 材料

1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),pHS-3C 型精密 pH 计(上海精密科学仪器有限公司),SPX-150-GB 型光照培养箱(上海跃进医疗器械厂),YSEI 型低温恒温恒湿箱(重庆市永生实验仪器厂),GPP-916 型隔水式恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司),NewClassic MF 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],GWF 型微粒分析仪(天河医疗仪器有限公司),TB-2 型澄明度检测仪(天大天发科技有限公司)。

红参(购自吉林吉安)、麦冬(购自四川三台)经四川升和药业股份有限公司毛长兴高级工程师鉴定分别为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的栽培品经蒸制后的干燥根和根茎,百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl. 的干燥块根;参麦注射液(规格 20 mL,四川升和药业股份有限公司,分别选择 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯和聚山梨酯 80 为助溶剂,批号依次为 1207101s, 1207103),15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(德国巴斯夫股份公司),聚山梨酯 80(上海申宇医药化工有限公司),人参皂苷 R<sub>g1</sub>, R<sub>b1</sub>, Re 对照品(中国食品药品

检定研究院,批号分别为 110703-200726, 110704-200420, 110754-200822),活性炭(上海活性炭厂有限公司),甲醇、乙腈为色谱纯,水为注射用水,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 参麦注射液的制备** 采用《国家药品标准(修订)颁布件》<sup>[6]</sup>中参麦注射液质量标准的制法。取经拣选净制后的红参、麦冬各 200 g(红参粉碎成粗粉),分别加 3 倍量 90% 乙醇浸渍后回流提取 6, 2 次,每次 2 h,收集提取液,减压回收乙醇至每 1 mL 含生药 0.3 ~ 0.4 g,冷藏,过滤,加入 1% 活性炭,搅拌 1 h 后过滤,滤液(红参滤液用 10% NaOH 调至近中性)减压回收乙醇至无醇味,加水稀释至每 1 mL 含生药约 0.4 g,混匀,冷藏,过滤,用 10% NaOH 调 pH 7.5,煮沸 40 min,冷却至 80 ℃,加入 0.1% 活性炭,搅拌 10 min,过滤,滤液冷藏,过滤,滤液均分成 2 份,分别加入聚山梨酯 80 和 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯 5(0.5%), 2(0.2%) g,搅匀,加水至 1 L,加 10% NaOH 调 pH 7.5,过滤,灌封,于 115 ℃ 灭菌 32 min,即得。

### 2.2 样品的含量测定与指纹图谱

**2.2.1 总皂苷标准曲线的制备** 精密称取人参皂苷 Re 对照品适量,加甲醇制成 2 g·L<sup>-1</sup> 的溶液。精密量取该溶液 10, 20, 40, 60, 80, 100 μL, 分别置于 10 mL 具塞试管中,挥尽溶剂,精密加入 5% 香草醛冰醋酸溶液-高氯酸(2:8)(临用现配)混合液 1 mL,置 60 ℃ 水浴中放置 15 min,取出,置冰浴中冷却,精密加入冰醋酸 5 mL,摇匀,于 544 nm 处测定吸光度(A),以 A 为纵坐标,质量浓度(C)为横坐标,得回归方程  $A = 0.0044C - 0.017$  ( $R^2 = 0.9994$ ),线性范围 20 ~ 200 μg。

**2.2.2 人参皂苷混合对照品溶液的制备** 精密称取人参皂苷 R<sub>g1</sub>, Re, R<sub>b1</sub> 对照品适量,加 20% 乙腈制成 0.1, 0.08, 0.2 g·L<sup>-1</sup> 的混合溶液,即得。

**2.2.3 供试品溶液的制备** 精密量取参麦注射液 1 mL, 加于经预处理的 D101 型大孔树脂柱上 (1.5 cm × 12 cm), 加水 25 mL 洗脱, 弃去洗脱液, 加 75% 乙醇 60 mL 洗脱, 收集洗脱液, 蒸干, 残渣加乙醇溶解并转移至 10 mL 量瓶中, 加乙醇稀释至刻度, 摇匀, 即得总皂苷供试品溶液。取参麦注射液作为人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub> 的供试品溶液。

**2.2.4 检测条件**

**2.2.4.1 总皂苷** 精密量取总皂苷供试品溶液 1 mL 置具塞试管中, 蒸干, 按 2.2.1 项下自“精密加入 5% 香草醛冰醋酸溶液-高氯酸 (2:8) 混合液 1 mL”至“于 544 nm 处测定 A”检测总皂苷含量。

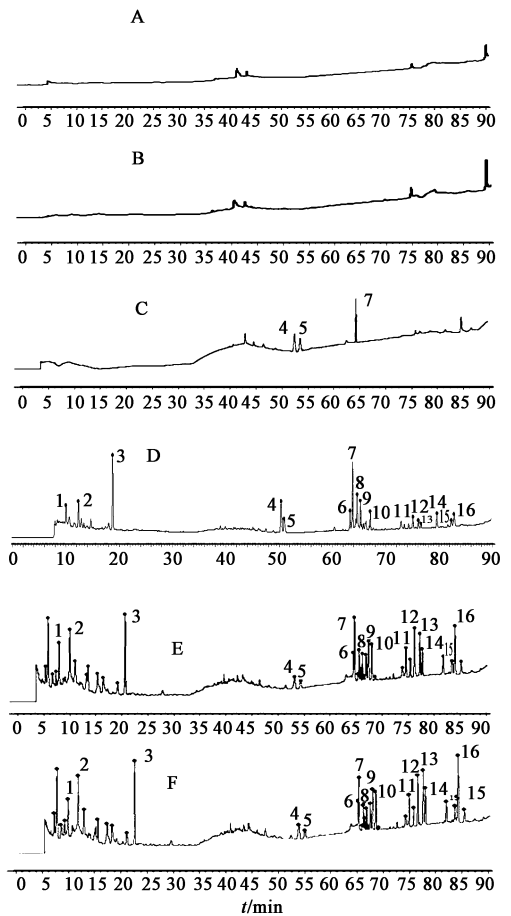
**2.2.4.2 人参皂苷及指纹图谱** Waters symmetry shield™ RP<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 柱温 30 °C, 流动相乙腈 (A)-水 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 30 min, 0% ~ 10% A; 30 ~ 40 min, 10% ~ 23% A; 40 ~ 50 min, 23% A; 50 ~ 85 min, 23% ~ 60% A; 85 ~ 95 min, 60% ~ 100% A), 检测波长 203 nm, 进样量 10 μL。理论板数按人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 峰计算应不低于 1.350 × 10<sup>6</sup>。指纹图谱在 8 ~ 90 min 时, 对供试品色谱中所有峰面积高于人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 峰面积 5% 的色谱峰进行积分, 非共有峰面积之和不得高于总峰面积的 45%; 按《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》2009 年版 V1.1 计算共有峰相似度, 本品指纹图谱与对照指纹图谱比较, 相似度宜 ≥ 0.80。

**2.2.5 样品测定** 取 2.1 项下参麦注射液, 按《国家药品标准 (修订) 颁布件》<sup>[7]</sup> 中参麦注射液质量标准检验。结果显示各项检测指标均符合规定且几乎无明显差异, 仅总固体量检测项含 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯样品 (1.937%) 比含聚山梨酯 80 样品 (2.224%) 低 0.287%, 与加入量差异 (0.3%) 几乎一致; 前者中总皂苷及人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub> 质量浓度分别为 1.830, 0.174, 0.105, 0.250 g·L<sup>-1</sup>, 后者中则依次为 1.82, 0.175, 0.103, 0.271 g·L<sup>-1</sup>; 指纹图谱相似度均为 0.98, 见图 1。

**2.3 稳定性考察**<sup>[8]</sup>。

**2.3.1 高温试验** 取 2.1 项下参麦注射液于 60 °C 高温放置 10 d, 分别于第 0, 5, 10 天取样检测, 结果显示外观形状、不溶性微粒及可见异物均符合规定, 指纹图谱相似度均为 0.98, 其他指标见表 1。

**2.3.2 光照试验** 取 2.1 项下参麦注射液于 (4 500 ± 500) lx 强光照条件放置 10 d, 分别于第 0, 5, 10 天取样检测, 结果显示外观形状、不溶性微粒及可见异物均符合规定, 指纹图谱相似度均为



A. 0.5% 聚山梨酯 80 (空白); B. 0.2% 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯 (空白); C. 混合对照品; D. 国家标准图谱; E. 供试品 (含聚山梨酯 80); F. 供试品 (含 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯); 4. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub>; 5. 人参皂苷 Re; 7. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>

图 1 参麦注射液中人参皂苷类成分指纹谱

表 1 不同增溶剂的参麦注射液 60 °C 高温稳定性试验比较

批号	t/d	pH	人参皂苷类成分/g·L <sup>-1</sup>		
			Rg <sub>1</sub>	Re	Rb <sub>1</sub>
1207101s	0	6.05	0.174 2	0.105 4	0.249 6
	5	5.75	0.154 5	0.087 1	0.231 6
	10	5.66	0.153 6	0.086 0	0.223 0
1207103	0	6.02	0.174 7	0.103 1	0.270 7
	5	5.87	0.169 2	0.102 1	0.244 5
	10	5.72	0.153 9	0.084 5	0.236 7

0.98, 其他指标见表 2。

**2.3.3 低温试验** 取 2.1 项下参麦注射液于 0 ~ 5 °C 条件放置 30 d, 分别于第 0, 5, 10, 30 天取样检测, 结果显示各产品性状、可见异物、不溶性微粒均符合规定。

**2.3.4 冻融试验** 取 2.1 项下参麦注射液, 冷冻至完全结成冰块, 于 25 °C 放置自然解冻, 结果各产品

性状、可见异物和不溶性微粒均符合规定。同一产品重复试验2次,结果均符合规定。

表2 不同增溶剂的参麦注射液光照稳定性试验比较

批号	t/d	pH	人参皂苷类成分/g·L <sup>-1</sup>		
			Rg <sub>1</sub>	Re	Rb <sub>1</sub>
1207101s	0	6.05	0.174 2	0.105 4	0.249 6
	5	6.02	0.170 2	0.104 2	0.241 1
	10	6.01	0.168 4	0.091 8	0.237 1
	1207103	0	6.02	0.174 7	0.103 1
	5	6.01	0.173 7	0.102 8	0.249 0
	10	6.00	0.158 3	0.089 4	0.230 9

**2.3.5 加速试验** 取2.1项下参麦注射液,于(40±2)℃放置6个月,分别于0,1,2,3,6月取样检测,结果显示外观形状、不溶性微粒及可见异物均符合规定,指纹图谱相似度均为0.98,其他指标见表3。

表3 不同增溶剂的参麦注射液加速稳定性试验比较

批号	t/月	pH	人参皂苷类成分/g·L <sup>-1</sup>		
			Rg <sub>1</sub>	Re	Rb <sub>1</sub>
1207101s	0	6.05	0.174 2	0.105 4	0.249 6
	1	5.88	0.173 8	0.099 3	0.248 2
	2	5.71	0.168 1	0.092 8	0.243 1
	3	5.71	0.133 9	0.095 5	0.232 0
	6	5.58	0.134 6	0.090 3	0.220 8
	1207103	0	6.02	0.174 7	0.103 1
	1	5.87	0.157 6	0.101 8	0.232 0
	2	5.73	0.143 2	0.102 1	0.228 6
	3	5.7	0.127 8	0.088 6	0.224 9
	6	5.65	0.126 3	0.086 9	0.210 8

**2.3.6 长期试验** 取2.1项下参麦注射液,于(25±2)℃放置18个月,分别于0,3,6,9,12,18月取样检测,结果显示外观形状、不溶性微粒及可见异物均符合规定,指纹图谱相似度均为0.98,其他指标见表4。

由稳定性试验结果可知,以15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯和聚山梨酯80为增溶剂制备的参麦注射液稳定性无明显差异。

### 3 讨论

聚山梨酯80自身安全性问题突出,增加了中药注射液安全性风险,经多年研究探索,但仍未发现与聚山梨酯80具有等同增容效果的增溶剂替代品应用于中药注射液中。15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯的

表4 不同增溶剂的参麦注射液长期稳定性试验比较

批号	t/月	pH	人参皂苷类成分/g·L <sup>-1</sup>		
			Rg <sub>1</sub>	Re	Rb <sub>1</sub>
1207101s	0	6.05	0.174 2	0.105 4	0.249 6
	3	5.86	0.146 1	0.096 6	0.231 5
	6	5.83	0.145 9	0.096 4	0.222 5
	9	5.85	0.131 3	0.096 5	0.219 4
	12	5.78	0.130 9	0.093 3	0.219 0
	18	5.77	0.131 0	0.093 1	0.218 4
1207103	0	6.05	0.174 7	0.103 1	0.270 7
	3	5.83	0.144 2	0.099 0	0.225 3
	6	5.83	0.143 8	0.096 6	0.219 8
	9	5.84	0.132 1	0.096 2	0.219 2
	12	5.84	0.126 4	0.092 5	0.163 8
	18	5.82	0.121 2	0.080 8	0.154 6

安全性较聚山梨酯80高,已作为增溶剂用于制备注射剂并载于《欧洲药典》(EP 5.5)、《德国药典》和《英国药典》。本文研究发现参麦注射液中使用15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(0.2%)作增溶剂,可达到0.5%聚山梨酯80等同的增溶效果,为改善中药注射液的安全性提供参考。

### [参考文献]

- [1] 王庆利,彭健.吐温80的安全性研究进展[J].毒理学杂志,2006,20(4):262.
- [2] 王宁,周远大,杨辉,等.吐温-80对大鼠心血管系统作用的影响[J].中国药房,2004,15(5):273.
- [3] 徐芳.吐温-80及其在药剂中的应用[J].中国药学杂志,1991,26(8):459.
- [4] 易勇,何永亮,王红星.含吐温-80的中药注射剂对2例猴血压、心电图影响的初步观察[J].中药药理与临床,2005,21(3):64.
- [5] 韩朝宏,梁月冬.参麦注射液不良反应分析[J].中国药事,2005,19(4):255.
- [6] 尤桂英,陈文,唐立宏,等.参麦注射液治疗充血性心力衰竭的临床疗效观察[J].中国中药杂志,2009,34(14):1859.
- [7] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局国家药品标准(修订)颁布件.参麦注射液[S].WS<sub>3</sub>-B-3428-98-2010Z.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.二部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录199.

[责任编辑 刘德文]