

## 参麦注射液热原检查的适用性研究

张文婷, 匡 荣, 朱社敏\*

浙江省食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310004

**摘要:**目的 对热原检查标准制订时开展适用性研究的必要性进行探讨。方法 选用参麦注射液按《中国药典》2010年版一部附录XVIII B“中药注射剂安全性检查法应用指导原则”进行热原检查适用性研究。结果 参麦注射液热原检查不干扰给药剂量为3 mL/kg; 参麦注射液给药剂量为5 mL/kg时, 对细菌内毒素致家兔体温升高有干扰。结论 中药注射剂的热原检查有必要进行适用性研究。

**关键词:** 热原检查; 适用性研究; 参麦注射液

中图分类号: R927.12 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)03-0184-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.03.006

## Applicability research for pyrogen test of Shenmai Injection

ZHANG Wen-ting, KUANG Rong, ZHU She-min

Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China

**Abstract: Objective** To explore the necessity of applicability research when the standards of pyrogen test were formulated. **Methods** Shenmai Injection (SI) was chosen to formulate the applicability research of pyrogen test according to appendix X VIII B of *Chinese Pharmacopoeia 2010 "Guidelines for Application of Safety Tests for Injection of Traditional Chinese Medicines"*. **Results** The no-interfering dose of pyrogen test of SI was 3 mL/kg, and the SI (5 mL/kg) interfered the increasing of rabbit body temperature induced by bacterial endotoxin. **Conclusion** The applicability research is necessary for the pyrogen test for the injection of traditional Chinese medicines.

**Key words:** pyrogen test; applicability research; Shenmai Injection

热原检查法系将一定剂量的供试品静脉注入家兔体内, 在规定时间内观察家兔体温升高的情况, 以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定<sup>[1]</sup>。热原检查法能直观地反应出各种热原在机体中的表现, 最接近临床反应。药品注射剂的热原检查是保证输注药品安全的重要检验项目之一。

《中国药典》收载的热原检查法是一个限度检查, 其限度取决于药物检查时的给药剂量。《中国药典》2010年版一部附录XVIII B“中药注射剂安全性检查法应用指导原则”中热原检查限值确定项下明确规定:“热原检查限值可参照临床剂量计算, 一般为人用每千克体重每小时最大供试品剂量的3~5倍, 供试品注射体积每千克体重一般不少于0.5 mL, 不超过10 mL”。同时又规定, 在设定限值前应做适用性研究, 求得对家兔无毒性反应、不影响

正常体温和无解热作用剂量<sup>[1]</sup>。在实际操作过程中, 中药注射剂热原检查的限值制定一般都是参照临床使用剂量, 往往忽视适用性研究。本课题组选用参麦注射液按《中国药典》2010年版一部附录XVIII B“中药注射剂安全性检查法应用指导原则”进行热原检查适用性研究。

### 1 材料与仪器

#### 1.1 药物、稀释溶剂及细菌内毒素

参麦注射液(SI, 正大青春宝药业有限公司, 批号1109274, 规格20 mL); 氯化钠注射液(浙江都邦药业股份有限公司, 批号1103300402, 规格250 mL: 2.25 g); 细菌内毒素(中国药品生物制品检定所, 批号981, 规格9 000 EU/支, 临用时用氯化钠注射液配成2、3.3 EU/mL溶液); 细菌内毒素检查用水(湛江安度斯生物有限公司, 批号: 1108230,

收稿日期: 2013-02-19

作者简介: 张文婷, 女, 药师, 研究方向为药检药理。E-mail: zhangwenting0571@sina.com

\*通信作者 朱社敏, 女, 主任药师, 研究方向为药检药理。E-mail: CNCZSM@126.com

规格: 50 mL/瓶)。

## 1.2 动物

家兔(新西兰), 普通级, 体质量 1.7~3.3 kg, 雌雄皆用, 动物来源于余姚市泗门镇建飞实验兔养殖场, 生产许可证号: SCXK(浙)2012-0050。新兔从兔场购入后, 在相同环境下饲养 7 d 以上, 按《中国药典》2010 年版一部附录“热原检查法”<sup>[1]</sup>进行预实验, 选择符合热原检查要求的家兔进行试验。已用于热原检查的家兔, 按要求休息 48 h 以上。饲养条件: 温度 21~24 °C, 相对湿度 40%~70%。正式实验前 1 h 开始禁食、禁水, 实验过程中不进食、进水。

## 1.3 仪器

ZRY-2D 型智能热原测定仪(天津天大天发科技仪器有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 不同注射剂量参麦注射液的热原检查

按《中国药典》2010 年版一部附录“热原检查法”<sup>[1]</sup>, 先进行家兔基础体温测定。取符合热原检查试验要求的家兔 20 只, 按基础体温随机分成 4 组, 每组 5 只, 分别耳缘 iv 氯化钠注射液(5 mL/kg, 阴性对照组)、参麦注射液 3 个剂量的供试品组(5、7.5、10 mL/kg), 按各剂量给药后, 每 30 min 测 1 次, 共测温 6 次, 测温结束后, 计算家兔最大升温值, 并计算家兔平均最大升温值(降温均以 0 °C 计)和升温率(最大升温 $\geq 0.55$  °C 动物的百分数)。

### 2.2 参麦注射液不同给药剂量对细菌内毒素致家兔体温升高的影响

《中国药典》2010 年版一部附录“热原检查法”<sup>[1]</sup>, 先进行家兔基础体温测定。取符合热原检查试验要求的家兔 48 只, 按基础体温随机分成 4 组, 每组 12 只, 分别注射含 3.3、2 EU/mL 细菌内毒素的氯化钠注射液或参麦注射液, 注射剂量为 3、5 mL/kg, 注射后, 每 30 min 测试一次, 共测温 6 次, 测温结束后, 依法计算家兔最大升温值, 并计算家兔平均最大升温值(降温均以 0 °C 计)和升温率(最大升温 $\geq 0.55$  °C 动物的百分数)。

## 3 统计方法

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 升温值及升温率差异的显著性检验采用 DAS2.0 统计软件进行。

## 4 结果

### 4.1 不同注射剂量参麦注射液的热原检查

3 个剂量的供试品组和阴性对照组中家兔体温

升高均小于 0.6 °C, 每组升温率均为 0%。其中注射 10 mL/kg 供试品组平均升温为 0.11 °C, 注射 7.5 mL/kg 供试品组平均升温为 0.18 °C, 注射 5 mL/kg 供试品组平均升温为 0.07 °C, 注射 5 mL/kg 氯化钠组平均升温为 0.16 °C, 按《中国药典》2010 年版二部附录“热原检查法”<sup>[1]</sup>结果判断(下同), 各组家兔均未升温。结果见表 1。

表 1 不同注射剂量参麦注射液热原检查结果

Table 1 Results of pyrogen test for SI with different doses

组别	剂量/ (mL·kg <sup>-1</sup> )	动物数	升温值/ °C	升温率/ %
氯化钠注射液	5	5	0.16±0.13	0
参麦注射液	5	5	0.07±0.08	0
	7.5	5	0.18±0.18	0
	10	5	0.11±0.17	0

实验结果表明, 3 个剂量的供试品组(5、7.5、10 mL/kg)均未出现家兔体温升高情况和毒性反应, 即按家兔可接受的最大注射量 10 mL/kg 检查热原, 结果均可能判定合格。

### 4.2 参麦注射液不同剂量对细菌内毒素致家兔体温升高的影响

氯化钠注射液和参麦注射液给药体积为 5 mL/kg, 家兔体温均无升高。注射 5 mL/kg 含 2 EU/mL 细菌内毒素的氯化钠注射液, 家兔平均升温为 0.70 °C, 升温率为 83%; 注射 5 mL/kg 含 2 EU/mL 细菌内毒素的参麦注射液, 家兔平均升温为 0.47 °C, 升温率为 42%, 与含 2 EU/mL 细菌内毒素的氯化钠注射液组比较, 差异有显著性( $P < 0.05$ )。注射 3 mL/kg 含 3.3 EU/mL 细菌内毒素的氯化钠注射液, 家兔平均升温为 0.57 °C, 升温率为 67%; 注射 3 mL/kg 含 3.3 EU/mL 细菌内毒素的参麦注射液, 家兔平均升温为 0.60 °C, 升温率为 58%, 与含 3.3 EU/mL 细菌内毒素的氯化钠注射液比较, 差异无显著性( $P < 0.05$ ), 结果见表 2。

结果表明, 注射体积均为 5 mL/kg 的条件下, 无论是升温平均值还是升温率, 含 2 EU/mL 内毒素的参麦注射液组均小于含 2 EU/mL 内毒素的氯化钠注射液组; 两者比较, 差异有显著性( $P < 0.05$ ), 说明 5 mL/kg 参麦注射液对细菌内毒素致家兔体温升高产生一定的干扰。因此, 5 mL/kg 及以上给药剂量的参麦注射液不能进行热原检查。而在注射体积均为 3 mL/kg 的条件下, 含 3.3 EU/mL 内毒素的

表2 不同剂量参麦注射液对细菌内毒素致家兔体温升高的影响

Table 2 Effects of SI with different doses on rabbit body temperature increasing induced by bacterial endotoxin

组别	注射体积/ (mL·kg <sup>-1</sup> )	内毒素剂量/ (EU·kg <sup>-1</sup> )	动物数/只	升温值/°C	升温率/%
氯化钠注射液	5	—	5	0.16±0.13	0
参麦注射液	5	—	5	0.07±0.08	0
氯化钠注射液 (含 2 EU/mL 细菌内毒素)	5	10	12	0.70±0.24	83
参麦注射液 (含 2 EU/mL 细菌内毒素)	5	10	12	0.47±0.27*	42*
氯化钠注射液 (含 3.3 EU/mL 细菌内毒素)	3	10	12	0.57±0.21	67
参麦注射液 (含 3.3 EU/mL 细菌内毒素)	3	10	12	0.60±0.26	58

与同剂量含内毒素的氯化钠注射液组比: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs NaCl group with same dose of bacterial endotoxin

参麦注射液组和含 3.3 EU/mL 内毒素的氯化钠注射液组的平均升温值、升温率均比较接近, 两者比较, 差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。说明 3 mL/kg 的剂量不会对细菌内毒素致家兔体温升高产生干扰, 因此, 参麦注射液 3 mL/kg 给药剂量可进行热原检查。

## 5 讨论

参麦注射液临床使用剂量为每次 10~60 mL, 人以 60 kg 计, 折算临床人最大给药剂量以千克体重计为 1 mL/kg<sup>[2]</sup>。按《中国药典》2010 年版一部 X VIII B 中“热原限值一般为人用每千克体重每小时最大供试品剂量的 3~5 倍”的要求<sup>[1]</sup>, 热原检查剂量应为 3~5 mL/kg。参麦注射液现行质量标准热原检查剂量为 2.5 mL/kg, 在标准提高研究时, 原计划将检查剂量提高为 5 mL/kg, 经适用性研究发现, 参麦注射液静脉注射 5 mL/kg, 对细菌内毒素引起的家兔体温升高有干扰。

热原检查是控制注射剂安全性的一项重要指标。热原检查标准制定的是否合理, 直接关系到临床用药的安全。中药注射剂因为成分复杂, 临床使用安全性的问题更加突出, 用合理的质量标准控制中药注射剂的使用安全性, 是药检人员的使命。本研究结果表明, 热原检查质量标准的制订, 不仅要注意临床使用剂量, 还要进行适用性研究, 根据研究结果制定合理的检查给药剂量。在实际检查工作中, 也不应随意加大检查剂量, 想当然的认为高剂量检查合格, 低剂量就一定会合格。

## 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品标准 中药成方制剂 [S]. 第十八册. 1998.