

2.5.2 高温试验 将本品在 60℃ 温度条件下放置 10 d 于 5、10 d 取样观察性状、pH、干燥失重、含量、有关物质等指标, 结果见表 3。

表 3 高温试验结果

时间 (d)	样品	pH	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)
0	pH2	3.14	1.62	100.04	0.21
	pH3	4.26	1.55	99.31	0.16
	pH4	5.43	1.52	100.66	0.09
	pH5	6.19	1.31	99.42	0.15
	pH6	6.56	1.05	99.76	0.19
	5	pH2	3.47	1.61	99.74
pH3		4.15	1.53	99.23	1.72
pH4		5.32	1.51	100.02	1.51
pH5		5.92	1.33	99.37	1.24
pH6		6.38	1.04	99.44	1.58
10		pH2	3.57	1.63	99.14
	pH3	4.42	1.57	98.89	2.53
	pH4	5.34	1.49	99.62	2.28
	pH5	5.89	1.30	99.28	1.76
	pH6	6.48	1.03	99.27	2.80

注: 本品性状均为白色冻干疏松块状物。

2.5.3 高湿试验 本品在高湿条件下极易吸湿塌陷。

3 讨论

研究表明盐酸地尔硫 对光不稳定, 高温下不稳定, 溶液状态时在不同 pH 条件下盐酸地尔硫 降解速度不同, pH4 时较稳定。冻干后的成品在高温试验和强光照射试验中表现出来的稳定性和溶液状态有所不同, 最后 pH 调节为 5 的溶液, 冻干成品稳定性较好。因此最终确定本品工艺为在 pH4 条件下投料, 冻干前最后调节 pH 为 5。结果表明该工艺有效降低了成品中有关物质含量, 提高了产品的稳定性。

参考文献:

- [1] 注射用盐酸地尔硫 标准(试行) [S]. 国家食品药品监督管理局, 标准号 YBH01532004.
- [2] 刘志欣, 李俊德, 蒋苏平, 等. HPLC 法测定盐酸地尔硫 注射液的含量 [J]. 中国药事, 1997, 11(2): 117.

收稿日期: 2006-07-10

中药袋装煎煮液的微生物限度检查

李虹¹, 唐雯² (1. 广西壮族自治区南溪山医院药剂科, 广西 桂林 541002 2. 桂林医学院, 广西 桂林 541002)

摘要 目的: 考察中药袋装煎煮液的卫生学情况和 pH 值对中药汤剂储存的影响, 为确定其保存期提供依据。方法: 筛选本院的常用中草药协定处方, 分成 A、B、C、D 4 类, 按《中国药典》2005 年版(二部)进行微生物限度检查。结果: A、B、C 3 类煎煮液包装严密, 在 (25±5)℃ 下保存期为 30 d 在 2~8℃ 下保存期为 45 d D 类煎煮液包装严密, 在 (25±5)℃ 下保存期为 10 d 在 2~8℃ 下保存期为 15 d。结论: 为保证患者服药的安全有效, 要注意中药煎煮液的保存期。

关键词 煎煮液; 微生物限度检查; pH 值; 保存期

中图分类号: R283.1 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2007)03-0156-03

中药汤剂是中草药处方煎服的常用剂型, 几千年的应用一直对人类健康和保健事业发挥了巨大作用, 随着科技水平的不断提高, 患者对于中药水煎液的煎煮及携带不便, 并且煎煮的方法不易掌握, 而不能很好地发挥汤剂的疗效及给患者带来服药的麻烦提出了更高的要求。近年来, 越来越多的医院采用中药灌装包装机煎制一系列的中药处方, 制成袋装煎煮液, 既提高了疗效, 又方便了病人, 深受患者的欢迎。但是该袋装中药煎煮液目前还没有制定出相应的质量控制标准, 特别是在贮存过程中的在不添加任何防腐剂情况下其卫生学状况的报道较少。为

了给临床提供有效中药袋装液关于贮存上的质量控制标准第一手资料, 为病人提供确切的保存条件和保存期, 我们选取医院的中药协定处方中较典型和常用的 4 类处方制成煎煮液在 (25±5)℃ 和在 2~8℃ 两种贮存情况下, 以时间为单位进行微生物限度检查, 对中药袋装液的 pH 值大小能否影响其在贮存过程中质量的稳定性, 对以上结果加以分析, 并确定保存期。

1 仪器和药品

1.1 仪器和设备 SW-CJ-IB 标准型净化工作台(苏州净化设备厂), LRH-1508 型生化培养箱(广东省医疗器械厂), 隔水式电热恒温培养箱(湖

北省黄石市医疗器械厂), YX-280B型手提式压力蒸气消毒器(江阴滨江医疗设备厂), YBS-250型包装机(北京东华原医疗设备有限公司), 包装材料(北京东华原医疗设备有限责任公司)。

1.2 药品 营养琼脂培养基(广东环凯微生物科技公司, 批号 200312186), 虎红琼脂培养基(卫生部上海生物制品研究所, 批号 040107), 胆盐乳糖培养基(广东环凯微生物科技公司, 批号 200207073), 肉汤培养基(浙江余姚微生物培养基厂, 批号 20010205); MUG培养基(广东环凯微生物科技公司, 批号 200409185)。稀释液为 0.9% 氯化钠注射液(批号 0410186)。供试品为医院自制中药袋装煎煮液。

2 实验方法

按《中国药典》(2005年版)微生物限度检查和

科学出版社出版的《药品微生物学检查手册》(2000年版)方法进行实验。

2.1 供试品的制备 取样品 10 mL用 0.9% 氯化钠注射液按 1:10稀释至 10^{-3} 梯度备用。

2.2 方法

2.2.1 抽取样品在 $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$ 和 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ 下放置, 每隔 3 d 对其进行微生物限度检查, 并检查其 pH 值。

2.2.2 取每个梯度稀释液 1 mL, 分别加入 1 只平皿中, 注入营养琼脂培养基或虎红琼脂培养基 15 mL, 分别在适宜的温度下(细菌 $30 \sim 35^\circ\text{C}$, 霉菌 $25 \sim 28^\circ\text{C}$), 按规定培养 48 h 和 72 h 计数。每稀释度做 6 个平皿, 其中 3 为个营养琼脂平皿和 3 个为虎红琼脂平皿。

表 1 4类中药煎煮液在 $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$ 下的检查结果

时间 (d)	细菌数(个/mL)				霉菌数(个/mL)				大肠杆菌(个/mL)				活螨(个/mL)				
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	
1~3	0	0	0	0	0	0	0	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4~6	10	0	0	33	0	0	0	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7~9	15	0	0	86	0	0	0	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10~12	15	0	0	110	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13~15	19	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
16~18	19	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
19~21	22	<10	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
22~24	30	22	<10	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
25~27	38	22	<10	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
28~30	41	40	<10	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-

表 2 4类中药煎煮液在 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ 下的检查结果

时 间 (d)	细菌数(个/mL)				霉菌数(个/mL)				大肠杆菌(个/mL)				活螨(个/mL)				
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	
1~3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4~6	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7~9	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10~12	10	0	0	38	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13~15	10	0	0	65	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16~18	10	0	0	92	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19~21	15	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
22~24	15	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
25~27	15	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
28~30	20	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
31~33	21	<10	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
34~36	21	<10	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
37~39	25	10	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
40~42	32	11	<10	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-
43~45	32	15	10	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	0	-

注: 表 1 表 2 数值为 3 个平皿均值, 并按现行检验方法报告规则计数;“-”表示未做, 因细菌数将达到 100 个/mL, 霉菌数 > 10 个/mL。

2.2.3 大肠埃希氏杆菌对照实验按《药品微生物学检查手册》中 MUG-Indole 大肠埃希氏杆菌检查法^[1]。

2.3 培养基稀释法 按《中国药典》的方法^[2]。

2.4 样品 选取本院较为典型的四类中草药处方

(编号为 A, B, C, D)制成的袋装煎煮液作为样品, 进行微生物限度检查并测定它们的 pH 值。

2.4.1 A 类具有行气, 排便功效的泻下药, 主要用于消化道检查。处方组成为: 番泻叶, 甘草, 木香, 陈皮。其 pH 值为 5.4 选方目的: 方中君药为番泻

叶,其煎煮时间较短。一般煮沸即可。主要考察煎煮时间过短的中药汤剂在贮存过程中质量的稳定性。pH 值为弱酸性。

2.4.2 B类具有止咳定喘,宣降肺气,清热化痰功效,主要用于治疗支气管哮喘,慢性支气管炎。处方组成为:蜜炙麻黄,苏子,蜜炙冬花,蜜炙甘草,杏仁,桑白皮,黄芩,法制半夏。其 pH 值为 6.0。选方目的:该类处方蜜炙类药物较多,含糖量较高,主要考察含糖液较高的中药汤剂在贮存过程中其质量的稳定性。pH 值近中性偏酸。

2.4.3 C类具有疏风散热,行气止痛功效,处方组成为:柴胡,黄芩,清夏,蔓荆子,防风,白芷,川芎,香附,赤芍,白芍,枳壳,生甘草,山栀子。其 pH 值为 4.3。选方目的:主要考察含有黄芩等抑菌药物的中药汤剂在贮存过程中其质量的稳定性。pH 值为酸性。

2.4.4 D类具有养心安神,清热除烦功效,主要用于治疗神经衰弱。处方组成为:柏子仁,酸枣仁,远志,当归,川芎,党参,黄芪,茯苓,神曲,夜交藤,甘草。其 pH 值为 5.0。选方目的:主要考察含多味含油质的种子类药物组成的方剂其煎煮液在贮存过程中质量的稳定性。pH 值为弱酸性。

3 结果

3.1 4类中药煎煮液在 (25±5) °C 下检查结果。

3.2 4类中药煎煮液在 2~8 °C 下检查结果

3.3 阳性对照实验结果 在 4类中药煎煮液的供试液中大肠杆菌 [CMCC(B) 44102] 均能正常检出,结果见表 3。

表 3 4类中药煎煮液的阳性对照实验结果

培养基	供试液				阳性				阴性			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
MUG	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
靛基质	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
BL	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-

注:“+”表示阳性;“-”表示阴性

4 小结和讨论

(上接第 153 页)

由于本研究是在动物体内进行,有一定的局限性,故还须进一步研究健康人和患者体内的药动学。

参考文献:

- [1] 王旭, 郭国庆, 张小茜. HPLC 法测定进口西洋参中人参皂苷 Rb₁, Rg₁, Re 的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(6): 27.
- [2] 沈国芳, 吴永江. RP-HPLC 测定血栓通注射液中 4 种皂苷的含量 [J]. 中国药志, 2003, 38(9): 698.

A 方煎煮时间为沸腾后煎煮 3 min, 此方煎煮液的卫生学检查结果较好。B 方煎煮时间为沸腾 20 min, 其处方组成中大多为蜜炙类中药, 这类中药因其在制作过程中, 含糖分较多, 容易被污染而长细菌和霉菌, 但是从此实验结果看来, 蜜炙类药物经过高温煎煮、封袋严密后, 其卫生状况比较理想, 放置的时间也较长。C 类中草药处方的煎煮时间为沸腾 30 min, 其中因含有抑菌药物黄芩等, 故在其 pH 值较低的情况下, 抑菌效果仍然很好。由表 1 和表 2 可以知道, A, B, C 类袋装煎煮液在 (25±5) °C 下可以保存 30 d 以上, 在 2~8 °C 时可保存 45 d 以上。D 类中药的煎煮时间为沸腾后中火煎煮 30 min, 因处方中含种子类药物柏子仁, 酸枣仁, 故处方煎出药液组成含油性物质较多, 在保存过程中油性液体极易产生细菌, 而给袋装药液的储存带来一定的影响。D 类中药在 (25±5) °C 下实验到第 5 d, 2~8 °C 下第 10 d 时各出现一块类似珊瑚样的物质, 直径约为 1.5 cm, 其它地方分布着一些细小的斑点, 类似芝麻样。开始怀疑为油斑, 观查 2 d 后, 大斑点长到约为 2 cm, 而细小斑点无太大变化, 此时怀疑为细菌。但是继续再观察 2 d 未见斑点再有太明显的扩大, 由于设备有限, 故未做进一步研究。将此结果定为细菌数, 根据试验结果, (25±5) °C 下第 10 d 细菌总数达到限度, 2~8 °C 低温下第 18 d 细菌总数基本达到限度。所以 D 类的袋装药液在 (25±5) °C 下暂定为保存 10 d, 2~8 °C 时保存为 15 d。由表 3 可知, 4 类袋装煎煮液采用的微生物限度检查方法是可行的。另外, 包装袋药液的质量控制标准与 pH 值关系不大, 而是以包装的严密性有着非常大的直接关系。

参考文献:

- [1] 马绪荣. 药品微生物检验手册 [M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2000: 92.
- [2] 中国药典 2000 年版. 二部 [S]. 附录, 2000: 92.
- [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 179~180.
- [4] 张莉, 黄熙, 王骊丽. 中药药动学血样预处理方法回顾与展望 [J]. 中草药, 2000, 31(10): 792.
- [5] 孔令东, 陈廉, 郭戎, 等. 升压灵注射液药代动力学研究 [J]. 中成药, 2000, 22(9): 601.
- [6] 黄熙. HPLC 直接测定阿魏酸钠-方剂血样预处理新方法 (1) [J]. 中草药, 1999, 30(3): 175.

收稿日期: 2007-02-09