

苦碟子注射液与常用溶媒配伍的稳定性研究

郎轶咏*, 王 强#, 孙晓璐(解放军第202医院药剂科, 沈阳 110003)

中图分类号 R283.61;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)35-3320-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.35.19

摘要 目的:通过考察苦碟子注射液与常用溶媒的配伍变化,指导临床合理使用苦碟子注射液。方法:将苦碟子注射液与常用溶媒(灭菌注射用水、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液、复方氯化钠注射液)配伍,定时考察配伍后溶液的外观、pH、不溶性微粒及质量浓度变化情况。结果:室温4h内,配伍后混合液外观及pH均无明显改变;光照对溶液颜色无明显影响;灭菌注射用水、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液作为溶媒的不溶性微粒数目均符合2010年版《中国药典》规定;与常用溶媒配伍后,只有与10%葡萄糖注射液配伍时,总黄酮质量浓度未见明显变化。结论:10%葡萄糖注射液为苦碟子注射液最佳溶媒。

关键词 苦碟子注射液;常用溶媒;配伍

Compatible Stability of Kudiezi Injection in Commonly Used Solvents

LANG Yi-yong, WANG Qiang, SUN Xiao-lu (Dept. of Pharmacy, No. 202 Hospital of PLA, Shenyang 110003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To guide rational use of Kudiezi injection in the clinic by studying the compatibility of Kudiezi injection in commonly used solvents. METHODS: Kudiezi injection was combined with commonly used solvents (Sterilized water for injection, 5% Glucose injection, 10% Glucose injection, 0.9% Sodium chloride injection, Compound sodium chloride injection). The property of mixture was examined, including appearance, pH, insoluble particle and content. RESULTS: The appearance and pH of mixture had no obvious change at room temperature for 4h; the sun light had no effect on the color of mixture; the number of insoluble particle in Kudiezi injection compatibility with Sterilized water for injection, 5% Glucose injection, 10% Glucose injection, 0.9% Sodium chloride injection was in line with the requirement of Chinese Pharmacopoeia (2010 edition). The content of total flavonoids only 10% Glucose injection had no significant change after mixed with Kudiezi injection. CONCLUSIONS: 10% Glucose injection is the best solvent for Kudiezi injection.

KEYWORDS Kudiezi injection; Commonly used drugs; Compatibility

目前,中药注射液,尤其是治疗心脑血管疾病的中药注射液品种较多,苦碟子注射液即为其中之一。苦碟子由中药苦荚菜加工而成,主要成分是腺苷和总黄酮,对改善心绞痛、脑梗死等有较好的疗效,且能降低血清中由乙醇引起的总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、磷脂、低密度脂蛋白胆固醇和谷

氨酸草酰醋酸酯转氨酶水平升高^[1]。

中草药成分复杂,近年来报道的不良反应,尤其是由于使用不当所导致的输液反应较多^[2-3]。为了避免中药注射剂的各种输液反应,减少不良反应的发生,对中药注射液配伍使用的研究尤为重要。为保证苦碟子注射液的安全、合理使用,本研

达70%以上;6号样品中含量最低,仅有12.7%。

本试验采用GC-MS联用技术分析陈皮脂溶性特征成分及指纹图谱,方法精密性、稳定性和重复性均良好,所建立的特征成分指纹图谱可作为陈皮质量分析和鉴别的可靠依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:176.
- [2] 王毓炜, 张洪泉. 柑橘属植物中抗肿瘤活性成分的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2008, 27(5):10.

- [3] 周欣, 黄庆华, 莫云燕, 等. GC/MS对不同年份新会陈皮挥发油的分析[J]. 中药材, 2009, 32(1):24.
- [4] 潘靖文. GC-MS分析不同采收期广陈皮中挥发油成分的变化[J]. 中国医药指南, 2011, 9(21):258.
- [5] 罗欢, 夏伦祝, 韩燕全, 等. 正交设计优选陈皮超临界CO₂萃取工艺[J]. 山西中医学院学报, 2012, 13(1):33.
- [6] 刘洪玲, 于良生, 纪恒胜, 等. 川芎挥发油的GC-MS指纹图谱研究[J]. 中国药房, 2012, 23(43):4101.
- [7] 谢培山. 中药色谱指纹图谱[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:468.
- [8] 韦建荣, 马银海. Excel与中药色谱指纹图谱相似度计算[J]. 昆明师范高等专科学校学报, 2001, 29(4):110.

(收稿日期:2013-09-18 修回日期:2013-12-26)

* 主管药师, 博士。研究方向:药物制剂。电话:024-28853846。E-mail:langyiyong0452@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物制剂。电话:024-28853199。E-mail:wangq202@126.com

究对苦碟子注射液与常用溶媒进行了配伍试验, 以期为临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

CyberScan pH510 型台式 pH 计(美国 Eutech 公司); SW-CJ-2FD 型双人单面净化工作台(苏州净化设备厂); E-201-C 型酸度计(上海精密科学仪器有限公司); UV-2201 型紫外-分光光度计(日本岛津公司)。

1.2 药品

苦碟子注射液(贵州拜特制药有限公司, 批号: 09071902)。

2 方法

2.1 配伍方法^[4-6]

按照临床常规输液质量浓度, 精密吸取苦碟子注射液 2 ml, 置 25 ml 量瓶中, 分别用注射用灭菌用水、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、复方氯化钠注射液稀释并定容, 室温下放置, 备用。

2.2 溶液外观及 pH 测定

分别取“2.1”项下混合溶液, 于 0、1、2、4 h 观察外观, 测定 pH。

2.3 不溶性微粒检测方法^[7-9]

分别取“2.1”项下混合溶液适量, 用水将容量瓶外壁洗净, 在层流净化台上小心翻转 20 次, 使溶液混合均匀, 立即小心开启容量瓶, 用注射器抽取供试品溶液 25 ml, 沿滤器内壁缓缓注入经预处理的滤器(滤膜直径 25 mm)中。静置 1 min, 缓缓抽滤至滤膜近干, 再用微粒检查用水 25 ml, 沿滤器缓缓注入, 洗涤并抽滤至滤膜近干, 然后用平头镊子将滤膜移置平皿上, 微启盖子使滤膜适当干燥后, 将平皿闭合, 置显微镜载物台上, 调好入射光, 放大 100 倍进行显微测量。调整显微镜至滤膜格栅清晰, 移动坐标轴, 分别测量有效滤膜面积上最长粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数并记录。

2.4 总黄酮含量测定

2.4.1 对照品溶液的制备 称取于 120 °C 减压干燥至恒质量的芦丁对照品适量, 加 60% 乙醇制成每 1 ml 含 0.20 mg 芦丁的对照品溶液(必要时可置 80 °C 水浴中加热, 使溶解)。

2.4.2 供试品溶液的制备 精密量取本品 10 ml, 置 50 ml 量瓶中, 加入不同溶媒稀释至刻度, 摇匀, 即得。

表 2 苦碟子注射液与常用溶媒配伍后 0~4 h 内的不溶性微粒数(个/份, $\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 The number of insoluble particle in Kudiezi injection within 0-4h after mixed with used commonly used solvents (grain/injection, $\bar{x} \pm s, n=3$)

溶媒品种	配伍后 0 h		配伍后 1 h		配伍后 2 h		配伍后 4 h	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
注射用灭菌用水	131.00 ± 11.59	27.00 ± 7.51	133.00 ± 6.51	22.00 ± 6.00	135.00 ± 11.43	24.00 ± 5.73	222.00 ± 32.36	40.00 ± 7.48
5% 葡萄糖注射液	325.00 ± 15.10	25.00 ± 4.04	336.00 ± 9.87	26.00 ± 2.65	336.00 ± 11.05	32.00 ± 3.40	346.00 ± 8.18	37.00 ± 8.60
10% 葡萄糖注射液	116.00 ± 4.04	25.00 ± 2.00	260.00 ± 14.80	41.00 ± 6.03	282.00 ± 2.45	44.00 ± 3.86	281.00 ± 7.93	46.00 ± 0
0.9% 氯化钠注射液	149.00 ± 25.50	27.00 ± 6.03	184.00 ± 11.59	35.00 ± 5.86	257.00 ± 14.82	47.00 ± 3.68	412.00 ± 13.07	69.00 ± 7.87
复方氯化钠注射液	437.00 ± 30.55	163.00 ± 31.19	450.00 ± 24.01	190.00 ± 10.15	482.00 ± 11.52	184.00 ± 8.60	477.00 ± 12.66	197.00 ± 7.79

苦碟子注射液与常用溶媒配伍后, 只有 10% 葡萄糖注射液的配伍溶液中, 总黄酮质量浓度无明显变化(仅下降 0.5%),

2.4.3 测定方法 精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 5 ml, 分别置 10 ml 量瓶中, 各加入 5% 亚硝酸钠溶液 0.3 ml, 摇匀, 放置 6 min。分别加入 10% 硝酸铝溶液 0.3 ml, 摇匀, 放置 6 min, 再加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液 4 ml, 用 60% 乙醇稀释至刻度, 摇匀, 放置 10 min。照分光光度法^[7], 在 505 nm 波长处测定吸光度, 计算供试品溶液中总黄酮含量。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对实验数据进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据的多重比较用 LSD 法和 SNK 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 外观变化情况

室温放置 4 h 内, 苦碟子注射液与常用溶媒配伍后, 混合液均澄清、无沉淀现象, 溶液光照后外观及颜色不发生明显变化。

3.2 pH 变化情况

室温放置 4 h 内, 苦碟子注射液与复方氯化钠注射液配伍后, pH 随时间延长升高; 其他无明显变化。5 种溶媒配伍后的 pH 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 注射用灭菌用水配伍组 pH 最高; 溶液放置 0、1 h 的 pH 与放置 2、4 h 相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 放置 0 h 与 1 h 相比, pH 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

表 1 苦碟子注射液与常用溶媒配伍后的 pH 变化情况 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 The change of pH in Kudiezi injection after mixed with commonly used solvents ($\bar{x} \pm s, n=6$)

溶媒品种	配伍前 pH		配伍后 pH			
	苦碟子注射液	溶媒	0 h	1 h	2 h	4 h
注射用灭菌用水	6.22	7.04	6.37 ± 0.02	6.35 ± 0.01	6.39 ± 0.01	6.30 ± 0.01
5% 葡萄糖注射液	6.22	4.53	5.84 ± 0.01	5.85 ± 0.16	5.82 ± 0.03	5.85 ± 0.02
10% 葡萄糖注射液	6.22	4.48	5.66 ± 0.08	5.64 ± 0.03	5.79 ± 0.05	5.88 ± 0.08
0.9% 氯化钠注射液	6.22	5.42	5.89 ± 0.05	5.79 ± 0.03	5.68 ± 0.04	5.66 ± 0.03
复方氯化钠注射液	6.22	5.16	6.03 ± 0.07	6.20 ± 0.03	6.39 ± 0.11	6.50 ± 0.05

3.3 不溶性微粒检测结果

苦碟子注射液与常用溶媒配伍后, 注射用灭菌用水、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、复方氯化钠注射液的配伍液所含不溶性微粒数见表 2。

3.4 含量测定结果

其他配伍液的总黄酮质量浓度随放置时间而下降, 注射用灭菌用水、5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、复方氯化钠注

射液分别下降6.6%、15.7%、8.0%、15.1%。5种溶媒配伍后的总黄酮质量浓度差异有统计学意义($P < 0.05$),使用注射用灭菌用水者最高;不同时间点的总黄酮质量浓度差异也有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 苦碟子注射液与常用溶媒配伍后0~4 h的总黄酮质量浓度($\bar{x} \pm s$, mg/ml, $n=3$)

Tab 3 The content of total flavonoids of Kudiezi injection within 0-4h after mixed with used commonly used solvents ($\bar{x} \pm s$, mg/ml, $n=3$)

溶媒品种	对照品质量浓度	配伍后总黄酮质量浓度			
		0h	1h	2h	4h
注射用灭菌用水	0.200	4.680±0.026	4.440±0.021	4.390±0.030	4.370±0.030
5%葡萄糖注射液	0.200	3.570±0.010	3.330±0.003	3.140±0.002	3.010±0.006
10%葡萄糖注射液	0.200	3.910±0.077	3.910±0.064	3.890±0.054	3.890±0.056
0.9%氯化钠注射液	0.200	4.600±0.025	4.470±0.045	4.310±0.078	4.230±0.095
复方氯化钠注射液	0.200	4.510±0.026	4.270±0.053	4.010±0.083	3.830±0.073

4 讨论

苦碟子注射液与各类溶媒配伍后,根据pH、不溶性微粒数目及总黄酮含量变化综合考虑,最佳溶媒为10%葡萄糖注射液,其次是5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液。苦碟子注射液使用说明书上标明,苦碟子注射液可与5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液稀释至250~500 ml使用。

目前,各大医院尤其是三级甲等医院多由静脉配液中心统一配制药剂,药品从配液中心配制到患者使用的时间间隔大约3 h,输液过程大约1 h。本研究结果显示,4 h内,总黄酮质量浓度仅与10%葡萄糖注射液配伍时无明显下降,这是由于10%葡萄糖注射液pH较低,药液在较低pH条件下稳定,故

在使用苦碟子注射液时的溶媒选择更倾向于10%葡萄糖注射液。结果还提示,中药注射液配制时应尽量缩短配制时间,放置时间不易超过2 h。

参考文献

- [1] 梁金斌,王斌.苦碟子注射液联合注射用甲氯芬酯治疗糖尿病伴脑梗死的临床观察[J].中国药房,2012,23(24):2247.
- [2] 阎维维.中药注射液不良反应之探讨[J].中国实用医药,2009,4(20):254.
- [3] 张丽群.中药注射液的不良反应概况[J].中国现代药物应用,2013,7(5):127.
- [4] 程正平,万长秀,吕霞,等.10种常用中药注射液输液配伍后的稳定性研究[J].湖北中医药大学学报,2013,15(3):26.
- [5] 王启斌.苦碟子注射液与5种注射液配伍的稳定性考察[J].医药导报,2006,25(6):581.
- [6] 林晓兰,张维,郭景仙.38种常用中药注射液与8种输液配伍的稳定性分析[J].中国药学杂志,2007,42(19):1518.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录58,附录30.
- [8] 孙成婷.黄芪注射液在4种输液中的微粒观察[J].天津药学,2007,19(2):24.
- [9] 蔡楚华.6种常用中药注射液与溶媒配伍前后不溶性微粒的测定[J].中国药房,2013,24(27):2560.

(收稿日期:2013-10-17 修回日期:2014-01-10)

全国卫生计生委主任专题研讨班在西宁举办

本刊讯 2014年7月24-25日,2014年全国卫生计生委主任专题研讨班在青海西宁举办。研讨班深入贯彻落实党中央、国务院一系列决策部署,总结2014年上半年工作,研究部署下半年重点工作,并着眼于推动医改向纵深发展,围绕公立医院改革和分级诊疗等专题进行研讨。刘延东副总理对研讨班作出重要指示,充分肯定全国卫生计生系统在深化医改、调整完善生育政策、促进事业发展方面取得的成效,要求全面贯彻党的十八届三中全会精神,进一步解放思想,改革创新,把医改等重点工作推向纵深。国家卫生计生委主任李斌出席开班仪式并讲话,青海省委副书记、省长郝鹏致辞。国家卫生计生委副主任孙志刚主持会议并作总结讲话,国家卫生计生委副主任王国强、陈啸宏、王培安、崔丽、徐科出席开班仪式。

李斌指出,全国卫生计生系统凝心聚力,深化改革,扎实工作,取得积极成效。大力推进医改,公立医院改革取得重要进展,医保体系进一步完善,基本药物制度和基层运行新机制得到巩固提升,社会办医加快推进。“单独两孩”政策平稳实施,计划生育基层基础、卫生应急、公共卫生和食品安全工作得到加强,医疗服务质量和水平不断提高,依法行政和综合监督工作稳步推进,中医药特色和优势进一步发挥,卫生计生战

线正能量进一步弘扬,事业发展的保障能力不断增强。

李斌强调,要认真贯彻落实党中央、国务院的决策部署,按照年初工作安排,以深化医改为重点,加强组织领导,加强改革攻坚,加强统筹协调,加强督促检查,确保完成年度工作任务。要全力推进公立医院改革,加强医疗资源的科学配置;完善药品集中采购机制,控制医药费用不合理增长;破除以药补医,理顺医疗服务价格;建立健全现代医院管理制度,采取便民惠民利民新举措。坚定不移地构建基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动的分级诊疗制度,引导优质资源下基层,加强村医队伍建设。扎实推进医保体系建设,加快建立疾病应急救助制度,巩固完善基本药物制度和基层运行新机制,加快推进社会办医。坚持计划生育基本国策,稳妥、扎实、有序实施单独两孩政策。扎实推进机构改革和职能转变,强化依法行政和综合监督。强化重大疾病防控工作,提升卫生应急能力,确保食品安全,提升医疗服务质量,完善中医药发展政策和机制,坚持正确舆论导向,营造有利于事业改革发展的环境。加强党风廉政建设,持续改进工作作风,确保卫生计生政策措施在基层得到落实。