

• 医院药学 •

热毒宁注射剂与阿昔洛韦配伍的稳定性研究

刘会茹¹, 卢学军¹, 王艳清²

1. 河北科技师范学院, 河北 秦皇岛 066004

2. 秦皇岛市妇幼保健院, 河北 秦皇岛 066000

摘要: 目的 探索热毒宁注射液与阿昔洛韦配伍的稳定性。方法 在室温 25 ℃ 观察两种药物混合液在 60 min 内的外观、pH 值、光谱图变化。结果 两种药物较高浓度混合液会立即出现浑浊和颜色改变, 较低浓度混合液的外观清澈透明、微黄; 低浓度混合液 60 min 内的 pH 值稳定; 各时间点的吸光度值显著下降, 质量分数明显减少。结论 热毒宁注射液与阿昔洛韦无论浓度高低均存在配伍禁忌, 建议避免混合应用。

关键词: 热毒宁注射剂; 阿昔洛韦; 配伍; 稳定性; 吸光度; 吸收光谱; pH 值

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2012)04 - 0393 - 03

Compatible stability of Reduning Injection with acyclovir

LIU Hui-ru¹, LU Xue-jun¹, WANG Yan-qing²

1. Hebei Normal University of Science & Technology, Qinhuangdao 066004, China

2. Maternity & Child Care Center of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: Objective To investigate the compatible stability of Reduning Injection with acyclovir. **Methods** Changes of appearance, pH value and absorption spectrum in the mixture of Reduning Injection with acyclovir were observed at room temperature (25 ℃) for 60 min. **Results** The mixture became turbid and the color changed immediately when the concentrations of Reduning Injection with acyclovir was higher. While at the lower concentration, the mixture was clear, its color became a little yellow, and the pH value was stable during 60 min;. The absorbance value dropped in different time points, which meant the relative content of each component decreased. **Conclusion** Reduning Injection should be avoided to use with acyclovir for the incompatibility between them no matter the concentration is high or not.

Key words: Reduning Injection; acyclovir; compatibility; stability; absorbance; absorption spectrum; pH value

热毒宁注射液由青蒿、金银花、栀子 3 味中药组成。金银花含有挥发油、有机酸、黄酮类等物质, 具有抗菌、抗病毒作用^[1], 栀子苷提取物对流感病毒等有明显的抑制作用^[2], 青蒿鞣质可以通过多途径对抗单纯疱疹病毒 2 型^[3]。阿昔洛韦是一种合成的核苷类广谱抗病毒药, 能选择性地抑制病毒 DNA 聚合酶, 阻止病毒 DNA 合成而显示抗病毒活性。常将两种药物联合应用于水痘、带状疱疹、单纯疱疹等病毒性疾病的治疗, 取得了较好的效果。阿昔洛韦与很多药物存在配伍禁忌^[4], 热毒宁注射液与其他药物配伍稳定性及配伍禁忌的报道也较多^[5-7], 因

此本实验对热毒宁注射液与阿昔洛韦配伍稳定性进行了研究, 旨在为临床合理用药提供依据。

1 实验材料

U—4100 型紫外 - 可见 - 近红外光谱仪 (日本日立公司); CT—6021A 型 pH 检测仪 (深圳市力源检测仪器有限公司)。

热毒宁注射液由江苏康缘药业股份有限公司生产, 批号 100910; 注射用阿昔洛韦由辅仁药业集团有限公司生产, 批号 1007252; 0.9%氯化钠注射液由吉林康乃尔药业有限公司生产, 批号 S09080412。

2 方法与结果

收稿日期: 2012-04-12

作者简介: 刘会茹 (1959—), 女, 河北丰润人, 主治医师, 1982 年毕业于唐山卫校, 1995 年毕业于河北中医学院, 研究方向为中西医药物的合理应用。Tel: (0335)8058357 E-mail: lhr1959@163.com

2.1 贮备液的配制

精取热毒宁注射液 4 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 用 0.9% 氯化钠溶液稀释至刻度, 即得 0.04 mL/mL 标准贮备液。另将热毒宁注射液按正常输液浓度范围配制成 0.08 mL/mL (I 液)、0.10 mL/mL (II 液)、0.15 mL/mL (III 液), 摇匀, 备用; 同样将阿昔洛韦用 0.9% 氯化钠溶液精密配制成 0.40 mL/mL (I 液)、1.00 mL/mL (II 液)、2.00 mL/mL (III 液), 备用。

2.2 标准曲线的制备

2.2.1 热毒宁注射液标准曲线的制备 精密吸取热毒宁注射液标准贮备液 50、100、150、200、250、300 μ L, 用 0.9% 氯化钠溶液分别定容至 6 mL, 扫描。由于绿原酸最大吸收波长在 322 nm、栀子苷最大吸收波长在 236 nm^[8], 而热毒宁注射液的主要成分以绿原酸、栀子苷计算^[8], 故以相应的吸光度值对质量浓度进行线性回归, 得回归方程。绿原酸: $A=0.004\ 6+0.893\ 5\ C$ ($r=0.999\ 9$), 栀子苷: $A=0.036\ 8+1.187\ 3\ C$ ($r=0.999\ 0$)。结果表明热毒宁注射液在 0.33~2.0 μ L/mL 时, 绿原酸、栀子苷的吸光度值与质量浓度呈良好的线性关系。

2.2.2 阿昔洛韦标准曲线的制备 精取阿昔洛韦贮备 I 液 15、30、45、60、75 μ L, 用 0.9% 氯化钠溶液定容至 3 mL, 依次扫描, 结果阿昔洛韦在 250 nm 处有最大吸收^[9], 因此以 250 nm 波长的吸光度值对质量浓度进行线性回归, 得回归方程 $A=-0.007\ 3+0.084\ 3\ C$ ($r=0.999\ 7$)。结果表明阿昔洛韦在 2~10 μ g/mL 时吸光度值与质量浓度呈良好的线性关系。

2.3 吸收光谱的测定

精密吸取热毒宁注射液标准贮备液 25 μ L、阿昔洛韦贮备 I 液 25 μ L、热毒宁注射液 I 液与阿昔洛韦 I 液的混合液 50 μ L, 分别定容至 3 mL, 以 0.9% 氯化钠注射液调整基线, 并作为空白对照, 在 200~500 nm 波长扫描, 得吸收光谱图。

从图 1 可以看出, 热毒宁注射液主要成分绿原酸在 322 nm、栀子苷在 236 nm 处有最大吸收, 阿昔洛韦在 250 nm 处有最大吸收。栀子苷与阿昔洛韦的吸收有重合。

根据加和性原理做理论加和曲线, 见图 2。可以看出, 混合液在 242、278 nm 处的吸收峰为两种药物的混合吸收峰, 在 322 nm 处的吸收峰为绿原酸的吸收峰; 混合液的吸收光谱与理论加和曲线的

图谱基本一致。但 242、278 nm 处两个吸收峰明显低于理论加和曲线的波峰, 322 nm 处的吸收峰略低于理论加和曲线的波峰, 说明两种药物混合后发生了反应, 致使有效成分含量降低。

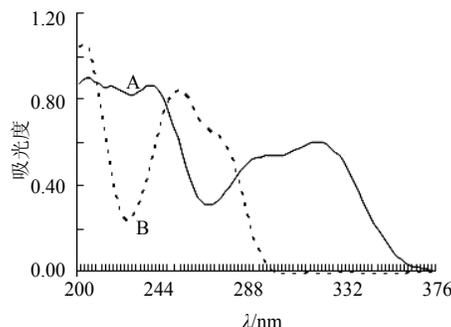


图 1 热毒宁注射液 (A) 和阿昔洛韦 (B) 的吸收光谱图
Fig. 1 Absorption spectrum of Reduning Injection (A) and acyclovir (B)

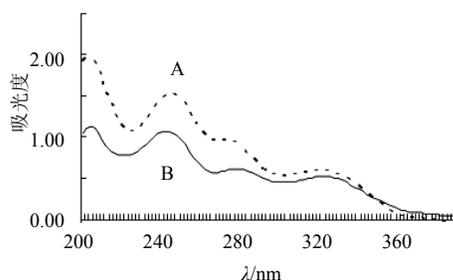


图 2 热毒宁注射液与阿昔洛韦理论加和光谱图 (A) 及混合液 (B) 的比较

Fig. 2 Comparison on the theoretically additive absorption spectrum (A) and mixture (B) of Reduning Injection and acyclovir

2.4 相对含量的测定

精取热毒宁 I 液和阿昔洛韦 I 液的混合液 50 μ L, 定容于 3 mL, 分别于 0、30、60 min 扫描, 见表 1。结果变化较大, 吸光度值随着时间的延长逐渐下降, 即主要成分含量逐渐降低, 以绿原酸质量分数的下降明显。

表 1 两种药物混合液不同时间点的质量分数变化

Table 1 Changes of relative contents of each component in mixtures at different points

t/min	质量分数/%		
	绿原酸	栀子苷	阿昔洛韦
0	100.00	100.00	100.00
30	89.31	92.33	95.58
60	77.26	80.29	83.03

2.5 配伍的稳定性观察

热毒宁贮备液 I、II、III 液与相对应的阿昔洛韦贮备液 I、II、III 液等量混合, 3 组混合液放置于室温 25℃ 下, 分别于 0、30、60 min 观察各混合液的外观及 pH 值变化。见表 2。

表 2 热毒宁注射液与阿昔洛韦不同浓度混合液在不同时间外观变化

Table 2 Changes of mixture appearances of Reduning Injection and acyclovir with different concentrations at different points

药物浓度		外观情况		
热毒宁注射液/(mL·mL ⁻¹)	阿昔洛韦/(mg·mL ⁻¹)	0 min	30 min	60 min
0.15	2.00	绿黄色、透明	褐色、透明、少量结晶	褐色、有结晶、浑浊
0.10	1.00	淡绿色、透明	淡绿色、透明	淡绿色、透明
0.08	0.40	淡黄色、透明	淡黄色、透明	淡黄色、透明

热毒宁注射液的氯化钠溶液 0.08 mL/mL、pH 值 5.2, 阿昔洛韦氯化钠溶液 0.04 mL/mL、pH 值 10.5, 热毒宁 (0.08 mL/mL) 与阿昔洛韦 (0.04 mL/mL) 混合后的 pH 值 8.3, 60 min 内 pH 值略有增加。结果见表 3。

表 3 热毒宁、阿昔洛韦及其混合液不同时间下的 pH 值变化
Table 3 Changes pH value of Reduning Injection, acyclovir and their mixture at different points

t/min	pH 值		
	热毒宁注射液	阿昔洛韦	混合液
0	5.2	10.5	8.3
30	5.3	10.5	8.4
60	5.3	10.5	8.4

3 讨论

中西药配伍禁忌的原因较多, 而就热毒宁注射液与阿昔洛韦来讲, 配伍禁忌的原因主要应该是 pH 值的改变。热毒宁注射液属中药制剂, 呈酸性, 经 0.9% 氯化钠 (pH 值 6.8) 稀释后的 pH 值为 5.2; 阿昔洛韦为一价钠盐, 呈碱性, 经 0.9% 氯化钠溶解后的 pH 值为 10.5, 两种药物混合后的 pH 值为 8.3, 混合液的 pH 值虽然 60 min 内变化不大, 但对于热毒宁注射液来说已经提高了很多。热毒宁注射液中含有多种有机酸、缩合鞣质及黄酮类化合物, 成分复杂, 容易受酸碱度变化的影响而使溶解度降低或产生聚合物出现沉淀, 导致药物中的主要成分含量下降^[10]。

无论浓度高低热毒宁注射液与阿昔洛韦均存在

结果 60 min 内混合液均有颜色改变, 较高浓度随时间延长颜色加深, 出现结晶及浑浊现象, 低浓度只有轻微颜色改变, 没有结晶及沉淀产生, 60 min 颜色没有加深。说明两种药物存在配伍禁忌, 配伍禁忌发生的程度与药物浓度有关。

配伍禁忌, 建议避免混合应用。但是鉴于热毒宁注射液与阿昔洛韦联合应用的协同治疗作用显著, 建议在联合用药时, 将两组液体用空白液隔开输入, 以避免输液管内发生浑浊反应。

参考文献

- [1] 武晓红, 田智勇, 王 焕. 金银花的研究新进展 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(12): 1303-1304.
- [2] 王意忠, 崔晓兰, 高英杰, 等. 梔子提取物抗病毒实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(14): 1176-1178.
- [3] 张军峰, 郑鸿燕, 谭 健, 等. 青蒿鞣质抗单纯疱疹病毒机理初探 [J]. 江苏药学与临床研究, 2005, 13(1): 11-14.
- [4] 陈慧君, 朱齐兵. 阿昔洛韦与常用药物配伍的稳定性 [J]. 药学实践杂志, 2008, 26(2): 103-105.
- [5] 任 亮, 马 菲, 张印坡. 热毒宁注射液的稳定性及与头孢菌素类药物的配伍研究 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(9): 813-816.
- [6] 段广瑾, 马淑娟. 热毒宁注射液与盐酸莫西沙星氯化钠注射液存在配伍禁忌 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(26): 6382.
- [7] 王永香, 刘 涛, 王振中, 等. 热毒宁注射液与溶媒配伍稳定性研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(22): 2990-2992.
- [8] 毕宇安, 王振中, 宋爱华, 等. 热毒宁注射液高效液相色谱指纹图谱研究及多成分定量分析 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(2): 298-303.
- [9] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 106.
- [10] 刘 璟, 曾 平, 赵 峰, 等. 炎琥宁注射液与 13 种药物配伍的稳定性考察 [J]. 中成药, 2009, 31(3): 附 3-4.