

## 注射用益气复脉（冻干）与 17 种常用注射剂的配伍稳定性考察

鞠爱春<sup>1,3</sup>, 褚延斌<sup>2</sup>, 陈晓宇<sup>2</sup>, 周学谦<sup>1,3</sup>, 苏小琴<sup>1,3</sup>, 李德坤<sup>1,3</sup>, 周大铮<sup>1,3</sup>, 余伯阳<sup>2</sup>

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300402

2. 中国药科大学, 江苏 南京 210009

3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300402

**摘要:** 目的 考察注射用益气复脉（冻干）（YQFM）与 17 种临床常用注射剂的配伍稳定性, 为临床合理用药提供参考。方法 模拟临床应用, 以 0.9% 的氯化钠溶液为溶媒, 按比例分别将 YQFM 与 17 种注射剂混合, 考察配伍溶液在 0、3、6、9、12 h 内外观、pH 值、不溶性微粒、紫外光谱的变化; 采用 HPLC 测定 YQFM 中主要成分（人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd 和五味子醇甲）的含量变化。结果 YQFM 与注射用辅酶 A、注射用盐酸纳洛酮配伍后, 配伍液中粒径 ≥10 μm、≥25 μm 的微粒数超出《中国药典》2015 年版规定范围; 与注射用环磷酰胺配伍后, 配伍液中粒径 ≥10 μm 的微粒数超出规定范围, 且各时间点色谱图与 0 h 相比, 相似度均小于 0.9; 与维生素 C 注射液配伍后 pH 值变化明显 (RSD=2.12%), 相似度均小于 0.9; 与维生素 B6 注射液配伍后 pH 变化明显 (RSD=3.00%), 紫外全波段扫描图谱在 340 nm 附近发生显著变化, 相似度均小于 0.9; 与奥扎格雷钠注射液配伍后, 相似度均小于 0.9; 与氨茶碱注射液配伍后紫外全波段扫描图谱在 340 nm 附近发生显著变化, 相似度均小于 0.9; 与呋塞米注射液配伍后 pH 变化明显 (RSD=3.64%), 紫外全波段扫描图谱在 340 nm 附近发生显著变化, 相似度均小于 0.9; 与注射用泮托拉唑配伍后, 溶液颜色变暗, 出现絮状漂浮物, 溶液中粒径 ≥10 μm、≥25 μm 的微粒数均超出规定范围; 与其他注射剂配伍后各项指标无显著变化, 均符合相关规定。结论 YQFM 与注射用辅酶 A、注射用环磷酰胺、维生素 C 注射液、维生素 B6 注射液、奥扎格雷钠注射液、氨茶碱注射液、呋塞米注射液、注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑配伍后理化性质发生变化, 不可配伍使用; 与维生素 K1 注射液、三磷酸腺苷二钠注射液、去乙酰毛花苷注射液、胞磷胆碱钠注射液、碳酸氢钠注射液、硝酸甘油注射液、地塞米松磷酸钠注射液、地西洋注射液配伍后理化性质无显著变化, 需进一步考察其在体内相互作用情况。

**关键词:** 注射用益气复脉（冻干）; 注射剂; 配伍稳定性

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 03- 0429 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.03.014

## Compatibility stability of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with 17 common injections

JU Aichun<sup>1,3</sup>, CHU Yanbin<sup>2</sup>, CHEN Xiaoyu<sup>2</sup>, ZHOU Xueqian<sup>1,3</sup>, SU Xiaoqin<sup>1,3</sup>, LI Dekun<sup>1,3</sup>, ZHOU Dazheng<sup>1,3</sup>, YU Boyang<sup>2</sup>

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300402, China

2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300402, China

**Abstract: Objective** To investigate the compatibility stability of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) combined with 17 common injections to guide rational drug use. **Methods** The appearance, pH, insoluble particles and UV absorption spectrum of the compatible solution were observed and determined; the content changes of main compounds including ginsenosides Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub>, Rc, Rb<sub>2</sub>, Rd and schisandrin in YQFM were determined by HPLC at 0, 3, 6, 9, 12 h after mixing. **Results** After mixed with Coenzyme A for Injection (CAI), Naloxone Hydrochloride For Injection (NHI), the number of particles ≥10 and ≥25 μm exceeded the scope of Chinese Pharmacopoeia; after mixed with Cyclophosphamide for Injection (CI), the number of particles ≥10 μm exceeded the scope of Chinese Pharmacopoeia, the similarity of fingerprint was lower than 0.9; after mixed with Vitamin C

收稿日期: 2017-10-18

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项 (2013ZX09402202)

第一作者: 鞠爱春, 男, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂的工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

Injection (VCI), the obvious change was found in pH values (RSD = 2.12%), the similarity of fingerprint was lower than 0.9; after mixed with Vitamin B6 Injection (VB6I), the obvious change was found in pH values (RSD = 3.00%), UV absorption spectrum changed significantly at 340 nm, the similarity of fingerprint was lower than 0.9; after mixed with Sodium Ozagrel for Injection (SOI), the similarity of fingerprint was lower than 0.9; after mixed with Aminophylline Injection (AI), UV absorption spectrum changed significantly at 340 nm, the similarity of fingerprint was lower than 0.9; after mixed with Furosemide Injection (FI), the obvious change was found in pH values (RSD = 3.64%), UV absorption spectrum changed significantly at 340 nm; the similarity of fingerprint was lower than 0.9; after mixed with Pantoprazole Sodium for Injection (PSI), the obvious change was found in the color at 9 h; the number of particles  $\geq 10$  and  $\geq 25 \mu\text{m}$  exceeded the scope of Chinese Pharmacopoeia. **Conclusion** After mixed with CAI, NHI, CI, VCI, VB6I, SOI, AI, FI and PSI, the physical and chemical properties change, and cannot be used together. After mixed with Vitamin K1 Injection (VK1I), Adenosine Disodium Triphosphate for Injection (ADTI), Deslanoside Injection (DSI), Sodium Bicarbonate Injection (SBI), Citicoline Sodium Injection (CSI), Nitroglycerin Injection (NI), Dexamethasone Sodium Phosphate Injection (DSPI) and Diazepam Injection (DI), the obvious change was not found, further examination need to be carried out.

**Key words:** Yiqi Fumai Lyophilized Injection; injection; compatibility stability

中药注射剂是我国创新型的一类药物, 具有生物利用度高、作用迅速等特点, 临床应用广泛, 在治疗心脑血管疾病、感染性疾病、恶性肿瘤等效果显著<sup>[1]</sup>。随着其临床应用愈来愈广泛, 不良反应现象也频繁出现。中药注射剂不良反应的发生与大量不合理用药, 中西药盲目混用, 静脉输液过程操作不规范及中药自身问题等多种因素有关。为了提高中药注射剂的安全性、有效性和质量可控性, 国家食品药品监督管理总局发布了《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》(国食药监办(2009)28号), 并制定了相关工作方案。其中规定: 给药时需使用附带专用溶剂的, 或使用前需要用其他溶剂稀释、配液的, 应对稀释液种类、浓度及与临床常用药品的配伍稳定性进行研究。

注射用益气复脉(冻干)(Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM)来源于古方生脉散, 由红参、麦冬、五味子3味中药组成, 具有益气复脉、养阴生津之功效<sup>[2]</sup>, 临床上主要用于治疗冠心病心绞痛<sup>[3]</sup>、冠心病慢性心力衰竭<sup>[4]</sup>等。目前, 对YQFM的研究主要集中于化学成分和药理作用, 其安全性与稳定性研究相对较少, 仅与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液<sup>[5]</sup>、5%果糖注射液<sup>[6]</sup>、木糖醇注射液<sup>[7]</sup>、维生素C注射液<sup>[8]</sup>、盐酸肾上腺素注射液<sup>[9]</sup>进行过配伍稳定性研究。鉴于此, 本研究从临床用药剂量出发, 考察YQFM与17种临床常用注射剂在0.9%氯化钠注射液中配伍后0~12h内外观、pH值、不溶性微粒、紫外吸收和主要活性成分含量的变化, 为二者体内药动学相互作用及临床合理用药研究提供参考依据。

## 1 仪器与材料

Waters Alliance 高效液相色谱仪, 包括 2695 溶剂管理系统, 2489 紫外检测器, Empower 3.0 色谱工作站(美国 Waters 公司); Diamonsil C18(2)(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) 色谱柱; AS 系列超声波清洗机(220 V/50 Hz, 天津奥特赛恩斯仪器有限公司); 酸度计(S210-K, 梅特勒-托利多仪器有限公司); 微粒分析仪(GWF-5J, 天津天河医疗仪器有限公司); 紫外可见分光光度计(DR5000, HACH); 石英比色皿(10 m/m, 宜兴市天成光学仪器有限公司); XS105 型 1/10 万天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); 水为超纯水(Milli-Q 型超纯水系统, 美国 Millipore 公司); Agela Cleanert SPE 柱(500 mg/6 mL, 天津博纳艾杰尔科技有限公司)。甲醇、乙腈(色谱纯, 德国 OMNI 公司), 磷酸(色谱级, 天津市华东试剂厂), 其余试剂均为分析纯。

对照品人参皂苷  $\text{Rg}_1$  ( $\text{Rg}_1$ ) (批号 110703-201530, 质量分数为 91.7%)、人参皂苷 Re (Re) (批号 110754-201525, 质量分数为 92.3%)、人参皂苷  $\text{Rb}_1$  ( $\text{Rb}_1$ ) (批号 110704-201424, 质量分数为 93.7%)、人参皂苷  $\text{Rb}_2$  ( $\text{Rb}_2$ ) (批号 111715-201203, 质量分数为 93.8%)、人参皂苷 Rd (Rd) (批号 111818-201302, 质量分数为 94.2%)、五味子醇甲(schisandrin, Sch)(批号 110857-201513, 质量分数为 99.9%)均购自中国食品药品检定研究院; 人参皂苷 Rc (Rc) (批号 11021-14-0) 购自成都德思特生物技术有限公司, 经 HPLC 面积归一化法测定, 质量分数 > 98%。

YQFM (天津天士力之骄药业有限公司, 规格

0.65 g/瓶,批号 20160402); 0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,规格为 250 mL: 2.25g,批号 1612193402); 注射用辅酶 A(河南辅仁怀庆堂制药有限公司,规格为 100 U/瓶,批号 1407222); 注射用环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,规格为 0.2 g/瓶,批号 15062825); 维生素 C 注射液(山西普德药业有限公司,规格为 5 mL: 0.5 g,批号 1609111); 维生素 B6 注射液(天津金耀药业有限公司,规格为 1 mL: 50 mg,批号 1609101); 维生素 K1 注射液(浙江诚意药业有限公司,规格为 1 mL: 10 mg,批号 160301); 三磷酸腺苷二钠注射液(国药集团荣生制药有限公司,规格为 2 mL: 20 mg,批号 1608317); 奥扎格雷钠注射液(长春静优药业股份有限公司,规格为 2 mL: 40 mg,批号 20150205); 去乙酰毛花苷注射液(成都倍特药业有限公司,规格为 2 mL: 0.4 mg,批号 150104); 胞磷胆碱钠注射液(齐鲁制药有限公司,规格为 2 mL: 0.25 g,批号 5020012FB); 氨茶碱注射液(天津金耀药业有限公司,规格为 10 mL: 0.25 g,批号 1604301); 碳酸氢钠注射液(天津金耀药业有限公司,规格为 10 mL: 0.5 g,批号 1503171); 呋塞米注射液(天津金耀药业有限公司,规格为 2 mL: 20 mg,批号 1006212); 注射用盐酸纳洛酮(重庆莱美药业股份有限公司,规格为 1 mg/瓶,批号 D160906); 注射用洋托拉唑钠(扬子江药业集团有限公司,规格为 40 mg/瓶,批号 17032521); 硝酸甘油注射液(北京益民药业有限公司,规格为 1 mL: 5 mg,批号 20160723); 地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀药业有限公司,规格为 1 mL: 5 mg,批号 1608122); 地西洋注射液(天津金耀药业有限公司,规格为 2 mL: 10 mg,批号 1607211)。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

**2.1.1 混合对照品溶液的制备** 精密称取对照品 Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd、Sch 各 32.34、16.14、38.16、20.29、20.28、18.97、18.55 mg,分置 10 mL 量瓶中,加 50%甲醇溶解并稀释至刻度,制成单一对照品母液。再取上述各对照品母液 1 mL,置同一 10 mL 量瓶中,加 50%甲醇至刻度,制成混合对照品溶液,待用。

**2.1.2 配伍液的制备** 模拟临床用药情况,取 YQFM 8 瓶,分别加入 5 mL 0.9%氯化钠注射液溶解,然后使用一次性注射器将药液转入 250 mL

0.9%氯化钠注射液中(注药时,为防止产生泡沫,应先将液体瓶放倒,瓶口面向操作者,然后持注射器吸取药液缓慢注入瓶内液体中,注意不要使注射针头露出液体表面),再加入配伍药物(表 1)混匀,使用丁基胶塞进行密封,室温保存。所有配伍操作及配伍后药液不溶性微粒检测均在层流洁净操作台(100 级)内完成。

表 1 配伍药物用量

Table 1 Dosage of compatible drugs

NO.	药物名称	用量	溶媒/mL
1	YQFM	5.2 g	
2	注射用辅酶 A	100 U	
3	注射用环磷酰胺	0.2 g	
4	维生素 C 注射液	5 mL: 0.5 g	
5	维生素 B6 注射液	1 mL: 50 mg	
6	维生素 K1 注射液	1 mL: 10 mg	
7	三磷酸腺苷二钠注射液	2 mL: 20 mg	
8	奥扎格雷钠注射液	4 mL: 80 mg	
9	去乙酰毛花苷注射液	2 mL: 0.4 mg	
10	胞磷胆碱钠注射液	4 mL: 0.5 g	250
11	氨茶碱注射液	10 mL: 0.25 g	
12	碳酸氢钠注射液	10 mL: 0.5 g	
13	呋塞米注射液	2 mL: 20 mg	
14	注射用盐酸纳洛酮	1 mg	
15	注射用洋托拉唑钠	80 mg	
16	硝酸甘油注射液	1 mL: 5 mg	
17	地塞米松磷酸钠注射液	1 mL: 5 mg	
18	地西洋注射液	2 mL: 10 mg	

**2.1.3 供试品溶液的制备** 在药物配伍后 0、3、6、9、12 h,分别精密量取“2.1.2”项下各配伍液 30 mL,上已处理好的 SPE 树脂柱,体积流量为 1.0 mL/min,弃去流出液,用 5 mL 浓度为 0.5 mol/L NaOH 30%甲醇溶液分 2 次冲洗,再用 5 mL 浓度为 20%甲醇冲洗,弃去洗脱液,最后用 5 mL 纯甲醇洗脱,收集洗脱液于 10 mL 量瓶中,加 50%甲醇稀释至刻度,摇匀,过 0.22 μm 微孔滤膜,即得用于指纹图谱和含量测定的供试品溶液。其他指标的考察无需处理样品。

### 2.2 配伍液的稳定性考察

本实验在室温自然光下进行,在药物配伍 0、3、6、9、12 h 5 个时间点分别考察配伍药液外观、pH、不溶性微粒数、紫外扫描图谱、指纹图谱相似度及主要成分含量的变化情况。凡符合以下情况之一者即判断为不能配伍:出现变色、气泡、沉淀、浑浊等明显外观变化;pH 波动明显;不溶性微粒数超过《中国药典》的限量要求;紫外图谱变化明显;相似

度低于 0.900; 含量变化明显 ( $RSD > 2.00\%$ )。

**2.2.1 外观观察** 将“2.1.2”项下空白 YQFM 溶液及 17 组配伍液, 置于室温条件下密封保存, 分别于 0、3、6、9、12 h 取样, 观察各配伍液的外观变化情况: 即颜色、澄明度变化、气泡及浑浊的产生情况等。结果表明, YQFM 与注射用泮托拉唑钠配伍 9 h 后, 配伍液颜色变暗, 出现絮状漂浮物, 轻摇即刻消失, 静置又会出现; 与其他 16 种注射剂配伍 12 h 内, 除去药液本身颜色 (淡黄色) 外, 配伍液颜色无明显变化, 始终保持澄清透明, 且无气泡、无浑浊及可见异物产生。

**2.2.2 pH 值的测定** 分别于 0、3、6、9、12 h 吸取“2.1.2”项下空白 YQFM 溶液及 17 组配伍液适量, 用酸度计测定 pH 值, 并计算 0~12 h 内 pH 值的 RSD 及  $\Delta pH$ , 结果见表 2。结果表明, YQFM 溶解于 0.9% 氯化钠注射液后, 本体 pH 值为 6.15 左右,

且 12 h 内未发生明显变化 ( $RSD = 0.05\%$ ); 与各药物配伍后 0 时刻, pH 值出现了一定范围的波动, 其中与维生素 B6 注射液、三磷酸腺苷二钠注射液、奥扎格雷钠注射液、氨茶碱注射液、碳酸氢钠注射液、呋塞米注射液、注射用泮托拉唑钠配伍后 pH 值分别达到了 4.820、7.004、7.335、8.515、7.900、7.039、7.648, 与 YQFM 本体相比, 变化幅度分别为 1.337、0.947、1.178、2.358、1.743、1.882、1.491; 与其余 10 种注射剂配伍后 pH 值均在正常范围 (5.0~7.0) 内略有变化。考虑到注射剂本身的酸碱性, 还应观察配伍液在 0~12 h 内 pH 值的波动情况。结果, YQFM 与维生素 C 注射液、维生素 B6 注射液、呋塞米注射液配伍后 0~12 h 内 pH 值波动明显 ( $RSD > 2.00\%$ ),  $\Delta pH > 0.2$ , 表明这 3 组配伍液的 pH 值不稳定。与其他 14 种注射剂配伍后 pH 值波动不明显 ( $RSD < 2.00\%$ ),  $\Delta pH < 0.2$ 。

表 2 pH 变化情况 ( $n=3$ )  
Table 2 Change of pH values ( $n=3$ )

NO.	原溶液 pH 值	配伍后 pH 值					RSD/%	$\Delta pH_1$	$\Delta pH_2$
		0 h	3 h	6 h	9 h	12 h			
1	6.157	6.157	6.161	6.159	6.155	6.153	0.05	0.004	0.008
2	6.140	6.050	6.106	6.081	6.042	6.062	0.42	0.012	0.064
3	5.922	6.056	6.172	6.182	6.158	6.104	0.87	0.048	0.126
4	6.461	6.424	6.782	6.670	6.583	6.504	2.12	0.080	0.358
5	3.895	4.820	4.858	4.908	4.872	5.187	3.00	0.367	0.367
6	5.799	6.118	6.146	6.094	6.048	5.995	0.98	0.123	0.151
7	8.830	7.004	7.260	7.151	7.077	7.113	1.33	0.109	0.256
8	7.680	7.335	7.047	7.052	7.045	7.068	1.78	0.267	0.290
9	6.480	6.166	6.099	6.116	6.124	6.116	0.41	0.050	0.067
10	7.077	6.299	6.298	6.296	6.295	6.288	0.07	0.011	0.011
11	8.789	8.515	8.443	8.341	8.375	8.384	0.81	0.131	0.174
12	8.218	7.900	8.148	8.031	8.129	8.144	1.32	0.244	0.244
13	8.378	7.039	7.173	6.641	6.658	6.683	3.64	0.356	0.532
14	6.783	6.050	6.061	6.101	6.102	6.104	0.43	0.054	0.054
15	8.265	7.648	7.618	7.625	7.625	7.636	0.15	0.012	0.030
16	6.778	6.037	6.108	6.075	6.075	6.074	0.41	0.037	0.071
17	6.839	6.350	6.352	6.348	6.348	6.353	0.04	0.003	0.005
18	6.388	6.070	6.065	6.060	6.061	6.067	0.07	0.003	0.010

序号与表 1 对应, 下表同。  $\Delta pH_1$  为 0 h 与 12 h 的差值,  $\Delta pH_2$  为最大值与最小值的差值, 当  $\Delta pH > 0.2$  时表明有变化。

**2.2.3 不溶性微粒的测定** 参照 2015 版《中国药典》(四部) 通则中不溶性微粒检测法 (光阻法), 分别于 0、3、6、9、12 h 量取“2.1.2”项下空白 YQFM 溶液及 17 组配伍液适量, 测定各配伍液中  $\geq 10 \mu m$  和  $\geq 25 \mu m$  的微粒数, 结果见表 3。结果显示, YQFM 与注射用辅酶 A、注射用环磷酰胺的

配伍液中粒径  $\geq 10 \mu m$  的微粒数 (配伍后 0~12 h) 超出《中国药典》规定范围; 与注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑钠的配伍液中粒径  $\geq 10 \mu m$  和  $\geq 25 \mu m$  的微粒数 (配伍后 0~12 h) 均超出《中国药典》规定范围; 其他配伍液中粒径  $\geq 10 \mu m$  和  $\geq 25 \mu m$  的微粒数均符合规定。

表3 不溶性微粒变化情况 (n=3)

Table 3 The change of insoluble particles (n=3)

NO.	d/ μm	微粒数/(粒·mL <sup>-1</sup> )					RSD/ %	NO.	d/ μm	微粒数/(粒·mL <sup>-1</sup> )					RSD/ %
		0 h	3 h	6 h	9 h	12 h				0 h	3 h	6 h	9 h	12 h	
1	≥10	7.0	7.2	7.6	6.4	6.8	6.39	10	≥10	12.2	12.6	12.4	11.8	10.4	7.40
	≥25	0.4	0.2	0.4	0.8	0.8	51.60		≥25	1.4	1.0	2.4	1.8	0.8	43.37
2	≥10	96.6	97.2	90.8	88.4	93.4	4.02	11	≥10	14.8	15.4	15.6	13.4	13.2	7.73
	≥25	1.4	1.4	1.6	1.6	1.0	17.50		≥25	1.4	3.0	4.2	1.4	2.0	50.00
3	≥10	30.6	30.8	30.8	31.6	31.4	1.40	12	≥10	18.4	17.0	18.2	16.4	13.0	13.12
	≥25	2.2	2.8	2.6	2.4	3.0	12.16		≥25	1.8	2.2	2.0	1.8	2.4	12.78
4	≥10	14.2	14.0	13.6	13.6	12.4	5.15	13	≥10	11.6	12.2	8.6	9.0	9.2	16.33
	≥25	1.0	2.0	2.8	2.2	2.0	32.40		≥25	1.4	1.4	2.0	0.6	1.4	36.62
5	≥10	13.6	12.8	13.4	12.8	13.6	3.10	14	≥10	74.9	69.2	50.4	38.3	37.3	32.15
	≥25	2.6	1.8	2.4	2.4	1.6	20.07		≥25	15.3	12.4	8.2	3.2	3.8	61.59
6	≥10	22.6	21.6	22.6	22.8	21.6	2.65	15	≥10	101.3	100.1	99.5	100.2	99.6	0.72
	≥25	2.8	2.0	3.4	2.4	2.0	23.54		≥25	26.6	28.8	26.8	26.4	29.2	4.82
7	≥10	16.6	13.6	15.0	15.6	15.8	7.30	16	≥10	18.0	18.4	18.4	17.8	16.8	3.68
	≥25	1.4	1.0	2.2	1.6	1.0	34.58		≥25	0.2	0.2	0.0	0.6	0.4	81.44
8	≥10	8.4	6.8	6.2	6.2	6.2	14.10	17	≥10	8.2	8.6	8.2	9.4	8.6	5.70
	≥25	1.0	1.0	0.8	1.2	0.6	24.79		≥25	0.2	0.0	0.8	0.4	0.4	82.40
9	≥10	9.4	9.4	9.4	8.2	8.0	8.06	18	≥10	12.2	10.2	10.2	10.4	9.8	8.92
	≥25	1.4	1.2	1.0	1.0	0.6	28.52		≥25	0.2	0.6	0.0	0.0	0.2	122.47

2.2.4 紫外吸收光谱 在室温、避光条件下,于0、3、6、9、12 h 分别量取“2.1.2”项下空白 YQFM 溶液及 17 组配伍液适量,在 190~500 nm 波长范围内进行全波段扫描,比对每个时间段扫描图谱及最大吸收波长、最大吸光度。观察各配伍液最大吸收峰有无偏移,吸收曲线形状是否发生改变,以及是否有其他吸收峰产生。结果见表 4。结果显示,

YQFM 与 17 种常用注射剂配伍后,各配伍液的最大吸收波长为 256~266 nm (RSD<1.34%),最大吸光度为 3.534~3.722 (RSD<1.53%)。其中与维生素 B6 注射液、氨茶碱注射液、呋塞米注射液配伍后 0~12 h 内紫外全波段扫描图谱在 340 nm 附近发生显著变化,表明化学成分有一定变化;其余配伍液的图谱无显著变化,表明大部分配伍液较稳定。

表4 紫外吸收变化情况

Table 4 The change of UV absorption spectrum

NO.	λ	λ/nm					RSD/ %	A					RSD/ %
		0 h	3 h	6 h	9 h	12 h		0 h	3 h	6 h	9 h	12 h	
1	λ	264	263	261	261	262	0.50	3.662	3.660	3.656	3.656	3.658	0.07
2	λ	262	257	256	256	256	1.01	3.674	3.662	3.664	3.666	3.656	0.18
3	λ	264	258	256	256	256	1.34	3.666	3.655	3.658	3.651	3.649	0.18
4	λ	262	259	259	259	263	0.75	3.664	3.534	3.653	3.648	3.665	1.53
5	λ	263	258	257	256	256	1.13	3.669	3.658	3.657	3.647	3.656	0.21
6	λ	262	260	258	257	258	0.77	3.665	3.644	3.641	3.631	3.634	0.37
7	λ	260	258	258	258	257	0.42	3.660	3.640	3.634	3.634	3.632	0.32
8	λ	261	258	259	258	258	0.50	3.655	3.649	3.648	3.622	3.62	0.45
9	λ	260	258	258	258	258	0.35	3.653	3.647	3.722	3.622	3.620	1.13
10	λ	258	260	258	258	258	0.35	3.663	3.667	3.663	3.663	3.663	0.05
11	λ	262	258	259	258	259	0.63	3.642	3.628	3.624	3.613	3.615	0.32
12	λ	258	257	257	257	258	0.21	3.634	3.623	3.62	3.61	3.613	0.26
13	λ	261	259	259	258	259	0.42	3.643	3.628	3.625	3.614	3.616	0.32
14	λ	259	258	259	258	259	0.21	3.669	3.685	3.664	3.660	3.663	0.27
15	λ	266	266	266	262	261	0.94	3.680	3.680	3.680	3.673	3.671	0.12
16	λ	260	258	258	259	258	0.35	3.673	3.663	3.662	3.664	3.661	0.10
17	λ	261	258	259	258	258	0.50	3.67	3.664	3.666	3.664	3.664	0.07
18	λ	261	258	258	258	259	0.50	3.67	3.664	3.664	3.664	3.666	0.07

### 2.2.5 指纹图谱相似度计算

(1) 色谱条件 色谱柱: Diamonsil C18(2)(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈(A)-0.05%磷酸水(B), 梯度洗脱, 0~8 min, 20%~30%A; 8~13 min, 30%~35%A; 13~20 min, 35%~40%A; 20~55 min, 40%~70%A; 55~60 min, 70%~95%A; 60~min, 95%A; 65~67 min, 95%~100%A; 67~72 min, 100%A; 72~77 min, 100%~20%A; 77~81 min, 20%A。体积流量为 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 203 nm; 进样量 20 μL。理论塔板数按人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 峰计算应不低于 20 000。积分范围 8~70 min。

(2) 指纹图谱的建立及相似度计算 分别吸取“2.1.3”项下各配伍液的供试液 20 μL, 注入高效液相色谱仪, 按以上色谱条件采集图谱, 将各样品的分析信息导入国家药典委员会颁布的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2.0 版) 中, 将 0 h 所测图谱作为参照图谱, 3、6、9、12 h 所测图谱与其进行比较, 经多点校正, 全谱峰匹配后, 生成对照指纹图谱, 并计算相似度, 结果见表 5。结果显示, YQFM 空白溶液在 0~12 h 内, 各时间点色谱图与 0 h 相比, 相似度均大于 0.994, 说明稳定性较好; 与注射用辅酶 A、维生素 K1 注射液、三磷酸腺苷

表 5 指纹图谱相似度变化情况  
Table 5 The change of similarity

NO.	相似度				
	0 h	3 h	6 h	9 h	12 h
1	1.000	0.999	0.994	0.994	0.994
2	1.000	0.933	0.993	0.994	0.994
3	1.000	0.834	0.867	0.866	0.867
4	1.000	0.719	0.710	0.709	0.709
5	1.000	0.855	0.677	0.676	0.676
6	1.000	0.956	0.932	0.935	0.944
7	1.000	0.984	0.921	0.921	0.921
8	1.000	0.994	0.756	0.861	0.818
9	1.000	0.982	0.926	0.935	0.935
10	1.000	0.992	0.991	0.991	0.991
11	1.000	0.880	0.880	0.855	0.864
12	1.000	0.972	0.935	0.936	0.935
13	1.000	0.744	0.689	0.686	0.690
14	1.000	0.998	0.995	0.995	0.995
15	—	—	—	—	—
16	1.000	0.970	0.950	0.933	0.917
17	1.000	0.998	0.998	0.999	0.994
18	—	—	—	—	—

“—”表示样品中单个色谱峰强度过大, 无法计算相似度。

二钠注射液、去乙酰毛花苷注射液、胞磷胆碱钠注射液、碳酸氢钠注射液、注射用盐酸纳洛酮、硝酸甘油注射液、地塞米松磷酸钠注射液配伍后 0~12 h 内, 各时间点色谱图与 0 h 相比, 相似度均大于 0.917, 说明配伍液较稳定; 而与其他 6 种注射剂配伍后 0~12 h 内, 各时间点色谱图与 0 h 相比, 相似度均小于 0.9, 说明配伍液不稳定。比较 YQFM 配伍前与配伍后的色谱图, 可以看出个别色谱峰的数目和保留时间发生了变化, 表明配伍对 YQFM 的化学成分有一定的影响。

### 2.2.6 含量测定

(1) 色谱条件 色谱柱为 Diamonsil C18 (2) (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈(A)-0.05%磷酸水(B), 梯度洗脱, 0~20 min, 21%A; 20~30 min, 21%~23%A; 30~35 min, 23%~27%A; 35~90 min, 27%~32%A; 90~100 min, 32%~42%A; 100~110 min, 42%~48%A; 110~116 min, 48%~55%A; 116~120 min, 55%~95%A。体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 203 nm; 进样量 20 μL。

(2) 专属性考察 取空白溶剂(0.9%氯化钠注射液), 混合对照品溶液, YQFM 供试品溶液, 按“2.2.6 (1)”项下色谱条件进样分析。结果表明, Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd、Sch 色谱峰互不干扰, 空白溶剂也无干扰峰存在, 结果见图 1。

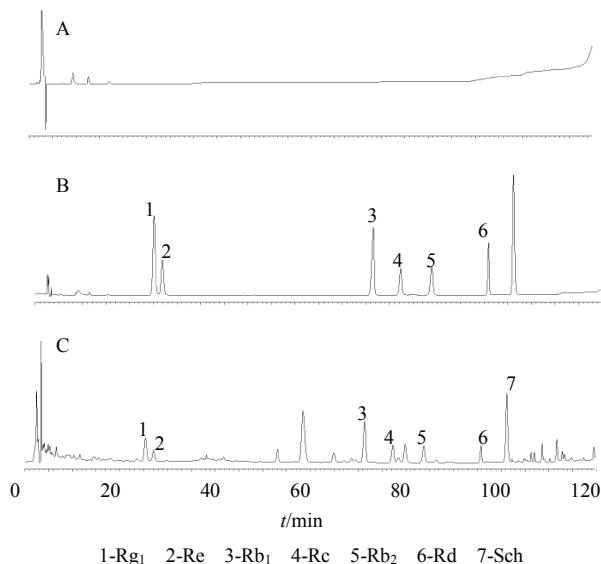


图 1 空白溶剂(A)、混合对照品(B)及 YQFM 供试品(C)的 HPLC 图

Fig.1 HPLC chromatograms of blank control (A), mixed reference substances (B), and sample (C)

(3) 线性关系考察 精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液 2、4、8、10、15、20 μL 注入高效液相色谱仪,按“2.2.6 (1)”项下色谱条件测定,记录相应的色谱峰面积。以进样质量为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归,得 Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd、Sch 的回归方程及线性范围。结果表明,7种成分在相应范围内线性关系良好,见表6。

(4) 精密度试验 精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液 10 μL,连续进样6次,记录各色谱峰面积,计算RSD。结果 Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>、Rc、

Rb<sub>2</sub>、Rd、Sch 峰面积的 RSD 分别为 0.37%、0.47%、0.43%、0.22%、0.37%、0.30%、0.37%,表明仪器的精密度良好。

(5) 重复性试验 取 YQFM 8 瓶,溶解于 250 mL 0.9%氯化钠注射液中,按“2.1.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按“2.2.6 (1)”项下色谱条件进样测定,记录各色谱峰峰面积,计算含量及 RSD。结果测得 YQFM 中 Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd、Sch 的含量分别为 0.441、0.430、1.364、0.661、0.727、0.423、0.181 mg/g,RSD 分别为 2.79%、1.68%、1.11%、1.30%、1.72%、1.28%、2.52%,表明本方法的重复性良好。

(6) 测定方法及结果 分别吸取“2.1.3”项下各供试液 20 μL,按“2.2.6 (1)”项下色谱条件进样测定,重复2次,记录各色谱峰峰面积,采用外标法计算不同时间点各成分的含量及 RSD。结果见表7。结果显示,YQFM 与 17 种常用注射剂配伍 12 h 内,Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>、Rc、Rb<sub>2</sub>、Rd、Sch 的含量变化较小,RSD 均小于 2.00%。

表6 线性关系考察

Table 6 Linear relationship evaluation results

成分	回归方程	线性范围/μg	r
Rg <sub>1</sub>	Y=4×10 <sup>8</sup> X-99 528	0.929~4.644	0.999
Re	Y=3×10 <sup>8</sup> X-52 699	0.818~4.089	0.999
Rb <sub>1</sub>	Y=3×10 <sup>8</sup> X-95 239	1.461~7.305	1.000
Rc	Y=3×10 <sup>8</sup> X-61 937	0.636~3.181	0.999
Rb <sub>2</sub>	Y=3×10 <sup>8</sup> X-64 860	0.788~3.941	1.000
Rd	Y=4×10 <sup>8</sup> X-58 326	0.758~3.789	1.000
Sch	Y=4×10 <sup>9</sup> X-669 297	0.178~0.889	1.000

表7 配伍液中各成分的测定结果 (n=2)

Table 7 Content of different mixtures (n = 2)

NO.	成分	质量分数/(mg·g <sup>-1</sup> )					RSD/%	NO.	成分	质量分数/(mg·g <sup>-1</sup> )					RSD/%
		0 h	3 h	6 h	9 h	12 h				0 h	3 h	6 h	9 h	12 h	
1	Rg <sub>1</sub>	1.88	1.89	1.88	1.89	1.88	0.38	4	Rg <sub>1</sub>	2.33	2.34	2.35	2.32	2.31	0.65
	Re	0.99	0.99	0.99	1.00	1.04	0.63		Re	1.08	1.09	1.11	1.11	1.10	1.34
	Rb <sub>1</sub>	4.66	4.53	4.58	4.70	4.53	1.66		Rb <sub>1</sub>	4.96	4.76	4.96	4.97	4.95	1.78
	Rc	2.06	2.10	2.08	2.13	2.12	1.42		Rc	2.26	2.25	2.25	2.25	2.25	0.13
	Rb <sub>2</sub>	2.06	2.04	2.05	2.03	2.00	1.21		Rb <sub>2</sub>	2.11	2.11	2.12	2.11	2.11	0.24
	Rd	1.01	1.02	1.01	1.02	1.03	1.10		Rd	1.13	1.14	1.12	1.11	1.10	1.21
	Sch	0.69	0.70	0.69	0.70	0.72	1.74		Sch	0.72	0.72	0.74	0.74	0.74	1.71
2	Rg <sub>1</sub>	1.94	1.93	1.91	1.93	1.92	0.71	5	Rg <sub>1</sub>	3.22	3.29	3.35	3.22	3.33	1.83
	Re	1.15	1.16	1.17	1.19	1.18	1.39		Re	1.54	1.56	1.56	1.53	1.61	1.90
	Rb <sub>1</sub>	3.96	3.96	4.00	3.87	4.06	1.72		Rb <sub>1</sub>	5.20	5.24	5.22	5.29	5.11	1.26
	Rc	1.87	1.87	1.91	1.87	1.92	1.24		Rc	2.69	2.68	2.70	2.62	2.70	1.28
	Rb <sub>2</sub>	1.62	1.63	1.64	1.63	1.62	0.59		Rb <sub>2</sub>	2.79	2.78	2.84	2.71	2.74	1.82
	Rd	0.79	0.79	0.78	0.80	0.81	1.43		Rd	1.68	1.69	1.74	1.70	1.75	1.85
	Sch	0.78	0.78	0.78	0.79	0.79	0.53		Sch	1.55	1.53	1.59	1.56	1.57	1.45
3	Rg <sub>1</sub>	1.90	1.89	1.92	1.92	1.95	1.09	6	Rg <sub>1</sub>	2.75	2.68	2.65	2.64	2.72	1.62
	Re	1.40	1.42	1.43	1.38	1.43	1.52		Re	1.22	1.27	1.23	1.23	1.24	1.51
	Rb <sub>1</sub>	5.15	5.11	5.17	5.11	5.21	0.80		Rb <sub>1</sub>	5.07	5.22	5.12	5.10	5.12	1.07
	Rc	2.10	2.19	2.10	2.10	2.12	1.81		Rc	2.25	2.23	2.25	2.23	2.28	1.00
	Rb <sub>2</sub>	1.94	1.89	1.95	1.95	1.96	1.44		Rb <sub>2</sub>	2.27	2.28	2.30	2.31	2.32	0.83
	Rd	1.20	1.20	1.20	1.18	1.23	1.48		Rd	1.16	1.17	1.18	1.18	1.21	1.51
	Sch	0.79	0.81	0.79	0.81	0.81	1.50		Sch	0.73	0.73	0.73	0.73	0.72	0.92

(续表7)

NO.	成分	质量分数/(mg·g <sup>-1</sup> )					RSD/%	NO.	成分	质量分数/(mg·g <sup>-1</sup> )					RSD/%
		0 h	3 h	6 h	9 h	12 h				0 h	3 h	6 h	9 h	12 h	
7	Rg <sub>1</sub>	2.51	2.51	2.54	2.54	2.46	1.24	13	Rg <sub>1</sub>	2.93	2.93	3.02	3.00	2.97	1.31
	Re	1.02	1.01	1.02	1.01	1.03	0.74		Re	1.19	1.18	1.19	1.19	1.14	1.72
	Rb <sub>1</sub>	4.83	4.94	4.87	4.90	4.84	0.92		Rb <sub>1</sub>	5.03	5.10	5.28	5.21	5.12	1.87
	Rc	2.21	2.21	2.12	2.14	2.19	1.84		Rc	2.38	2.43	2.42	2.45	2.46	1.40
	Rb <sub>2</sub>	2.23	2.27	2.26	2.24	2.20	1.31		Rb <sub>2</sub>	2.35	2.37	2.40	2.33	2.42	1.61
	Rd	1.13	1.14	1.10	1.11	1.11	1.54		Rd	1.13	1.15	1.19	1.17	1.17	1.86
	Sch	0.67	0.68	0.69	0.70	0.67	1.75		Sch	0.75	0.76	0.79	0.77	0.77	1.96
8	Rg <sub>1</sub>	2.70	2.76	2.81	2.81	2.72	1.76	14	Rg <sub>1</sub>	2.26	2.51	2.56	2.60	2.63	1.72
	Re	1.19	1.19	1.21	1.22	1.22	1.31		Re	1.05	1.05	1.03	1.05	1.06	1.02
	Rb <sub>1</sub>	4.29	4.43	4.42	4.31	4.36	1.50		Rb <sub>1</sub>	4.96	4.97	4.88	5.07	5.09	1.75
	Rc	2.10	2.10	2.18	2.13	2.18	1.95		Rc	2.13	2.15	2.21	2.22	2.21	1.97
	Rb <sub>2</sub>	2.20	2.20	2.20	2.21	2.25	0.99		Rb <sub>2</sub>	2.21	2.18	2.19	2.20	2.23	0.97
	Rd	1.42	1.44	1.42	1.42	1.42	0.63		Rd	1.01	1.05	1.06	1.03	1.04	1.86
	Sch	1.21	1.21	1.21	1.20	1.24	1.26		Sch	0.75	0.73	0.74	0.75	0.76	1.57
9	Rg <sub>1</sub>	3.49	3.52	3.40	3.50	3.58	1.89	15	Rg <sub>1</sub>	2.65	2.61	2.61	2.54	2.54	1.88
	Re	1.52	1.53	1.54	1.53	1.57	1.31		Re	1.12	1.11	1.13	1.11	1.11	0.95
	Rb <sub>1</sub>	6.11	6.12	6.03	6.05	6.14	0.78		Rb <sub>1</sub>	5.30	5.27	5.21	5.32	5.32	0.90
	Rc	2.87	2.89	2.83	2.81	2.83	1.10		Rc	2.41	2.43	2.41	2.44	2.43	0.64
	Rb <sub>2</sub>	2.81	2.81	2.80	2.78	2.80	0.51		Rb <sub>2</sub>	2.33	2.32	2.39	2.33	2.33	1.19
	Rd	1.64	1.68	1.69	1.69	1.68	1.20		Rd	1.22	1.22	1.20	1.22	1.21	0.65
	Sch	1.31	1.36	1.32	1.33	1.34	1.62		Sch	0.79	0.78	0.78	0.79	0.78	0.67
10	Rg <sub>1</sub>	2.47	2.48	2.50	2.50	2.58	1.75	16	Rg <sub>1</sub>	3.49	3.52	3.40	3.50	3.55	1.64
	Re	1.12	1.14	1.11	1.11	1.12	0.98		Re	1.52	1.53	1.54	1.53	1.57	1.31
	Rb <sub>1</sub>	4.75	4.84	4.85	4.88	4.99	1.76		Rb <sub>1</sub>	6.21	6.12	6.13	6.05	6.14	0.90
	Rc	1.98	1.95	1.94	1.99	2.03	1.68		Rc	2.87	2.89	2.83	2.81	2.83	1.10
	Rb <sub>2</sub>	2.12	2.12	2.12	2.15	2.17	1.00		Rb <sub>2</sub>	2.81	2.81	2.80	2.78	2.90	1.70
	Rd	1.14	1.10	1.14	1.15	1.15	1.86		Rd	1.65	1.68	1.69	1.70	1.68	1.03
	Sch	0.74	0.75	0.77	0.78	0.77	1.79		Sch	1.31	1.36	1.32	1.33	1.34	1.62
11	Rg <sub>1</sub>	1.98	1.99	2.00	2.02	2.07	1.75	17	Rg <sub>1</sub>	2.47	2.48	2.50	2.52	2.48	0.79
	Re	0.93	0.92	0.94	0.93	0.93	1.09		Re	1.12	1.14	1.11	1.11	1.12	0.98
	Rb <sub>1</sub>	3.64	3.60	3.61	3.69	3.75	1.68		Rb <sub>1</sub>	4.75	4.84	4.85	4.88	4.99	1.76
	Rc	1.56	1.56	1.59	1.61	1.59	1.40		Rc	1.98	1.95	1.96	1.99	2.03	1.46
	Rb <sub>2</sub>	1.81	1.89	1.84	1.83	1.89	1.87		Rb <sub>2</sub>	2.12	2.12	2.12	2.15	2.17	1.00
	Rd	0.88	0.90	0.88	0.90	0.90	1.17		Rd	1.14	1.10	1.14	1.15	1.15	1.86
	Sch	0.63	0.62	0.63	0.63	0.62	0.94		Sch	0.74	0.75	0.77	0.78	0.77	1.79
12	Rg <sub>1</sub>	2.55	2.52	2.52	2.54	2.57	0.75	18	Rg <sub>1</sub>	1.98	1.99	2.00	2.02	2.07	1.75
	Re	1.08	1.07	1.11	1.10	1.09	1.54		Re	0.93	0.92	0.94	0.93	0.93	1.09
	Rb <sub>1</sub>	4.81	4.78	4.90	4.96	4.92	1.53		Rb <sub>1</sub>	3.64	3.60	3.61	3.69	3.75	1.68
	Rc	1.99	1.99	2.02	2.07	2.08	2.00		Rc	1.56	1.56	1.59	1.61	1.59	1.40
	Rb <sub>2</sub>	2.29	2.31	2.29	2.32	2.30	0.54		Rb <sub>2</sub>	1.81	1.89	1.84	1.83	1.89	1.87
	Rd	1.12	1.12	1.12	1.12	1.13	0.43		Rd	0.88	0.90	0.89	0.90	0.90	0.90
	Sch	0.76	0.76	0.78	0.78	0.78	1.24		Sch	0.63	0.64	0.63	0.63	0.62	0.85



### 3 讨论

#### 3.1 研究时限及评价指标的确定

考察时间的设置范围应覆盖配制药液及送达病房与患者输液所用时间,目前国内使用的一次性输液器的点滴系数大多为20~30,临床上普通患者液体的输液速度为40~60 gtt/min,据此推算100~500 mL的药液输注时间为1~6.5 h,考虑配药及送药时间等一些因素的影响,时间为2~7.5 h,为了最大程度上考察配伍后药液的稳定性,故设置实验的时间增加为12 h,时间节点分别为0、3、6、9、12 h,其中0 h作为参照。

中药注射剂配伍稳定性考察指标主要有外观性状、pH值、不溶性微粒数、吸光度等<sup>[10]</sup>。中药指纹图谱技术作为新的中药质量控制的研究手段,其基本特征是整体性和模糊性,能更好的体现药物配伍前后的整体特征和细微变化,且提供的数据更加准确全面<sup>[11]</sup>。因此,本研究还采用HPLC指纹图谱技术建立了YQFM配伍前后指纹图谱,通过计算相似度来评价配伍稳定性。药物配伍稳定性研究的目的就是要确定药物配伍后有无相互影响以及有无降解产物或新物质产生,则含量测定就成为最终判定注射剂能否配伍的主要依据<sup>[12]</sup>。但中药注射剂成分复杂,目前的实验条件下,不可能对注射剂中的所有成分进行定量分析,故检测注射剂中主要成分含量的变化再配合配伍后溶液的外观形状、pH、不溶性微粒和吸光度的变化进行综合的分析,才能得出较为科学客观的结果。研究表明,YQFM中所含的Rg1、Re、Rb1、Rc、Rb2、Rd、Sch是其发挥药效的主要成分。因此,本实验采用HPLC法测定了YQFM配伍后不同时间点药液中Rg1、Re、Rb1、Rc、Rb2、Rd、Sch的含量。

#### 3.2 实验结果分析及配伍建议

本研究综合外观、pH、不溶性微粒数、最大吸收波长和吸光度、指纹图谱相似度、主要成分含量等多项指标,对YQFM与17种临床常用注射剂的配伍稳定性进行全面考察,为临床合理应用提供了依据。试验结果如下:用0.9%氯化钠注射液作稀释液,YQFM与注射用泮托拉唑钠配伍9 h后,配伍液颜色变暗,出现絮状漂浮物;与维生素C注射液、维生素B6注射液、呋塞米注射液配伍后pH变化明显;与注射用辅酶A、注射用环磷酰胺、注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑钠配伍后,配伍液中粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数超出《中国药典》2015

年版规定范围;与维生素B6注射液、氨茶碱注射液、呋塞米注射液配伍后0~12 h内紫外全波段扫描图谱在340 nm附近发生显著变化;与注射用环磷酰胺、维生素C注射液、维生素B6注射液、奥扎格雷钠注射液、氨茶碱注射液、呋塞米注射液配伍后,各时间点色谱图与0 h相比,相似度均小于0.9,以上结果表明这些药物应谨慎配伍使用;而与维生素K1注射液、三磷酸腺苷二钠注射液、去乙酰毛花苷注射液、胞磷胆碱钠注射液、碳酸氢钠注射液、硝酸甘油注射液、地塞米松磷酸钠注射液、地西洋注射液配伍后理化性质无显著变化,药理及体内相互作用需进一步考察。

#### 3.3 不足及改进措施

YQFM是一种纯中药制剂,具有益气复脉、养阴生津之功效,临床常用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证;冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证。虽然在其药理作用的分析中指明,未曾发现与其他药物相互作用的相关信息,但作为一种被临床广泛应用的中药制剂,笔者也仅出于临床上的部分需求而选择了以注射用辅酶A、注射用环磷酰胺、维生素C注射液、维生素B6注射液、维生素K1注射液、三磷酸腺苷二钠注射液、奥扎格雷钠注射液、去乙酰毛花苷注射液、氨茶碱注射液、碳酸氢钠注射液、呋塞米注射液、胞磷胆碱钠注射液、注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑钠、硝酸甘油注射液、地塞米松磷酸钠注射液、地西洋注射液为主的17种临床常用注射剂进行了配伍。本研究不足之处:(1)仅对同一批号的YQFM进行了研究,实验数据缺乏代表性,且所选择的配伍药物品种数量有限;(2)仅对配伍后药液的理化性质进行考察,其药理及生化实验尚未考察;(3)仅考察了单方向的配伍主药YQFM的含量变化,对所配伍药物的含量变化尚未考察。改进措施:(1)对YQFM不同批号的样品进行研究,增加样本数量,提高实验数据的科学性和代表性;(2)在理化性质考察的基础上,对其药理及生化实验进行进一步的研究,从多个角度评价药物配伍稳定性,使结论更全面、更准确;(3)除考察主药YQFM的含量变化,还应考察配伍药物主要成分的含量变化,为药物配伍提供更准确、更全面的理论依据。

#### 参考文献

- [1] 谭乐俊,王萌,朱彦. 中药注射剂的不良反应研究

- 进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3889-3898.
- [2] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中 9 种成分的质量控制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [3] 张崇荣, 牛昱光, 李欣, 等. 注射用益气复脉治疗气阴两虚型冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(08): 211-212.
- [4] 杨丽莉. 注射用益气复脉(冻干)粉针对慢性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(04): 391-393.
- [5] 赵彬琳, 乔化民. 注射用益气复脉与两种常规输液配伍的稳定性 [J]. 医药导报, 2011, 30(10): 1363-1364.
- [6] 吕芳, 叶正良, 李德坤, 等. 注射用益气复脉(冻干)与果糖注射液的配伍稳定性考察 [J]. 天津中医药, 2013, 30(03): 175-178.
- [7] 吕芳, 叶正良, 兰淑玲, 等. 注射用益气复脉(冻干)与木糖醇注射液的配伍稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(05): 1124-1126.
- [8] 冯雪, 鄢丹, 闫琰, 等. 基于等温滴定量热技术表征的中药注射剂临床联合用药相容性评价 [J]. 药学学报, 2011, 46(03): 322-328.
- [9] 刘红宇, 马丽娜, 张萍, 等. 基于等温滴定量热法的注射用益气复脉(冻干)临床联合用药相容性研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(05): 889-893.
- [10] 黄江虹. 影响中药注射剂稳定性的相关因素研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(05): 1271-1272.
- [11] 何正有, 屠银芳, 谢宝靖. 基于指纹图谱技术评价银杏达莫注射液与 7 种药物的配伍稳定性 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1441-1445.
- [12] 徐帆, 梁晓方, 苏莉. 注射剂配伍稳定性研究方法学分析与评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(10): 840-842.