

【安全性评价】

注射用益气复脉(冻干)与胰岛素联合用药的稳定性考察

周学谦^{1,2}, 苏小琴^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 鞠爱春^{1,2}, 张磊^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: **目的** 考察注射用益气复脉(冻干)与胰岛素注射液联合用药的配伍稳定性, 为临床合理用药提供参考。**方法** 取同一批次注射用益气复脉(冻干)8瓶, 用5%葡萄糖注射液250 mL溶解后, 分别加入8 U胰岛素注射液混合均匀, 考察配伍后溶液在0、4、8 h内溶液颜色及性状、pH值、不溶性微粒和紫外光谱的变化, 采用HPLC法测定注射用益气复脉(冻干)中主要化学成分人参皂苷R_{g1}、Re、Rb₁及指纹图谱变化和配伍的胰岛素含量变化情况, 以评估其配伍后药液的稳定性。**结果** 注射用益气复脉(冻干)与8 U胰岛素注射液在5%葡萄糖注射液中配伍后, 8 h内外观无明显变化; pH值和紫外吸收无明显变化; 配伍液中粒径≥10 μm、≥25 μm的微粒数均符合《中国药典》规定范围; 主要化学成分人参皂苷R_{g1}、Re、Rb₁含量情况均无显著变化, 指纹图谱相似度大于0.993, 配伍药液胰岛素含量无显著变化。**结论** 注射用益气复脉(冻干)用5%葡萄糖注射液溶解后, 再加入8 U胰岛素注射液混合后的药液在8 h内配伍稳定性良好。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 胰岛素; 配伍稳定性; 人参皂苷R_{g1}; 人参皂苷Re; 人参皂苷Rb₁

中图分类号: R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1541-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.012

Study on stability of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with insulin

ZHOU Xueqian^{1,2}, SU Xiaoqin^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, JU Aichun^{1,2}, ZHANG Lei^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: **Objective** To investigate the compatibility stability of YiqiFumai Lyophilized Injection (YQFM) combined with insulin, and to provide reference for clinical medication. **Methods** Eight bottles of YiqiFumai Lyophilized Injection in same production batch were taken and dissolved with 250 mL 5% glucose injection, and then 8 units of insulin injection were added to mix. HPLC was used to determine ginsenosides R_{g1}, Re and Rb₁ and the changes of fingerprint of YQFM and insulin content for evaluating the stability of the solution. **Results** There was no significant change in the internal and external view after the compatibility of YQFM and insulin for injection in 5% glucose injection for 8 hours, and the particle size ≥10 μm and ≥25 μm in the compatibility solution were within the range specified in the *Chinese Pharmacopoeia*. There was no significant change in pH value. The contents of ginsenoside R_{g1}, ginsenoside Re, and ginsenoside Rb₁ was not significantly changed and the similarity of fingerprints was more than 0.993. There was no significant change in insulin content of the compatibility liquid. **Conclusion** When 250 mL 5% glucose injection was used for dissolution and 8 bottles of YQFM and 8 units of insulin injection were added to mix evenly, the compatibility stability of the solution was good within 8 hours.

Key words: YiqiFumai Lyophilized Injection (YQFM); insulin; compatibility stability; ginsenoside R_{g1}; ginsenoside Re; ginsenoside Rb₁

收稿日期: 2020-05-28

基金项目: 天津市科技计划项目(18YFCZCC00430)

第一作者: 周学谦(1984—), 男, 中级工程师, 研究方向为中药注射剂的工艺及质量控制。Tel: 18622330243 E-mail: zhouxueqian@tasly.com

*通信作者: 张磊(1986—), 男, 博士, 研究方向为中药生产全过程质量控制方法。Tel: (022) 6732030 E-mail: zhanglei201312@tasly.com

中药注射剂起效作用快,有较高生物利用度,多组分多靶点治疗,临床应用范围比较广泛,且在治疗心脑血管疾病、代谢类疾病和肿瘤及癌症治疗方面疗效明显^[1]。根据临床用药情况反馈,中药注射剂不良反应的发生多与不合理配伍使用,与其他药品混用,静脉输液过程违规操作等原因有关^[2]。注射用益气复脉(冻干)临床上主要用于治疗冠心病劳累型心绞痛及慢性心功能不全等心脑血管系统疾病^[3],而持续高血糖状态能增加糖尿病并发心脑血管疾病的发生率^[4],因此心脑血管系统疾病患者中伴有糖尿病的占很大比例。注射用益气复脉(冻干)用于伴有糖尿病的心脑血管系统疾病患者的治疗时,需要与胰岛素注射液联合使用,故有必要针对其配伍的稳定性进行研究。

注射用益气复脉(冻干)来源于古方生脉散,由红参、麦冬、五味子3味中药组成,红参为君药,可大补元气,复脉固脱、益气摄血,其主要有效成分为人参皂苷Rg₁、人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁等人参皂苷类化合物^[5]。药品说明书中标明的用法为每日1次,每次8瓶(规格0.65 g/瓶)用250~500 mL 5%葡萄糖注射液或生理盐水稀释后静脉滴注。根据临床使用习惯,当糖尿病病人使用5%葡萄糖注射液治疗时,为中和病人血糖升高的影响,通常加入4 U胰岛素注射液^[6]。故临床选用5%葡萄糖注射液作为注射用益气复脉(冻干)的溶媒用于糖尿病病人治疗时,用药方案多为8瓶注射用益气复脉(冻干)用250 mL 5%葡萄糖注射液溶解后,再加入4 U胰岛素注射液用以中和糖尿病病人血糖升高的影响。考虑到临床使用的极限情况,本次研究将胰岛素注射液临床使用的配伍用量增大至8 U^[7],即考察8 U胰岛素注射液与注射用益气复脉(冻干)同时存在于5%葡萄糖注射液时的在0、4、8 h内溶液颜色及性状、pH值、不溶性微粒和紫外光谱的变化,采用高效液相色谱(HPLC)法测定主要化学成分人参皂苷Rg₁、人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁及指纹图谱变化和配伍的胰岛素含量变化情况,以评估其配伍后药液的稳定性,为临床合理用药提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters Alliance 高效液相色谱仪,包括e2695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);Agilent® Zorbax SB C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm)色谱柱(美国Agilent公司);ProElut® PLS SPE柱500 mg/6 mL(天津博纳艾杰尔科技有限

公司);S210-K型pH计(梅特勒-托利多仪器有限公司);JNOEC牌XS-213型显微镜;DR5000型紫外可见分光光度计(美国HACH公司);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);Milli-Q型超纯水系统(美国Millipore公司)。甲醇、乙腈色谱纯(德国MERCK公司),磷酸色谱纯(天津市华东试剂厂),水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

1.2 试剂

对照品人参皂苷Rg₁(质量分数93.4%,批号110703-201933)、人参皂苷Re(质量分数93.9%,批号110754-202028)、人参皂苷Rb₁(质量分数93.1%,批号110704-202028)、重组人胰岛素(规格27 U/mg,批号140633-201907)均购自中国食品药品检定研究院。

注射用益气复脉(冻干)(天津天士力之骄药业有限公司,规格0.65 g/瓶,批号20171007);胰岛素注射液(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,规格10 mL:400 U,批号21809201);5%葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司,规格250 mL:12.5 g,批号1901203401)。

2 方法与结果

2.1 配伍药液的配制

取同一批注射用益气复脉(冻干)8瓶,每瓶用5 mL 5%葡萄糖注射液溶解,然后用注射器注入同一个250 mL 5%葡萄糖注射液中,再加入8 U胰岛素注射液混匀,用丁基胶塞进行密封,室温保存。

2.2 稳定性考察

实验在室温自然光下进行,在药物配伍0、4、8 h 3个时间点取样,分别考察配伍药液的外观、pH值、不溶性微粒数、紫外最大吸收波长和吸光度变化、主要化学成分含量变化及指纹图谱相似度。

2.2.1 外观 注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液,置于室温条件下密封保存,分别于0、4、8 h取样,观察各配伍液的外观变化情况:即颜色、澄明度变化、浑浊的产生情况等。结果表明注射用益气复脉(冻干)在5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍8 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值测定 分别于0、4、8 h吸取“2.1”项下注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液适量,用pH计平行测定2次供试品的pH值,计算0~8 h内pH值的RSD值,见

表1。结果表明注射用益气复脉(冻干)溶解于5%葡萄糖注射液后与胰岛素注射液配伍,0~8 h内pH值均在正常范围(6.1~6.2)内略有变化,pH值波动不明显(RSD值<2.00%)。

表1 pH值变化
Table 1 Change of pH values

检测顺序	不同时间的pH值			RSD/%
	0 h	4 h	8 h	
第1次检测	6.125	6.168	6.181	0.476
第2次检测	6.131	6.127	6.185	0.527

2.2.3 不溶性微粒的测定 不溶性微粒检测法(显微镜法)规定^[8]:标示装量为100 mL或100 mL以上的静脉用注射液,除另有规定外,以显微计数法计,每毫升中含10 μm及10 μm以上的微粒数不得过12粒,含25 μm及25 μm以上的微粒数不得过2粒。

参照不溶性微粒检测法(显微镜法),分别于0、4、8 h量取“2.1”项下注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液适量,测定其中≥10 μm和≥25 μm的微粒数,结果见表2。结果显示,注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液8 h内均未超出《中国药典》规定范围。

表2 不溶性微粒数量
Table 2 Quantity of insoluble particles

粒径/μm	不溶性微粒数/(粒·mL ⁻¹)		
	0 h	4 h	8 h
≥10	1.0	1.0	1.0
≥25	1.0	1.0	1.0

2.2.4 紫外吸收光谱 分别于0、4、8 h量取“2.1”项下注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液适量,在190~500 nm波长进行全波段扫描,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。结果显示注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液的光谱无变化,最大吸收波长为262~265 nm,最大吸光度为3.661~3.674,无显著变化(RSD<2.00%),表明配伍药液较稳定。

2.3 皂苷类成分的含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Symmetry® C₁₈柱(4.6 mm×

250 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.05%磷酸水,洗脱梯度见表3;柱温:30 °C;检测波长:203 nm;进样量:20 μL。

表3 HPLC洗脱梯度

Table 4 Gradient elution for HPLC

时间/min	乙腈/%	0.05%磷酸水/%	体积流量/(mL·min ⁻¹)
0~15	19	81	1.2
15~24	19→22	81→78	1.2
24~25	22	78	1.0
25~32	22→24	78→76	1.0
32~35	24→30	76→70	1.0
35~55	30→100	70→0	1.0
55~65	100→19	0→81	1.0
65~70	19	81	1.0

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取对照品人参皂苷R_{g1}、人参皂苷Re各20 mg,分别置于10 mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,制成人参皂苷R_{g1}对照品储备液①和人参皂苷Re对照品储备液②。再取25 mg人参皂苷R_{b1},置于50 mL量瓶,分别吸取对照品储备液①和②各5 mL,加甲醇至刻度,制成混合对照品溶液,人参皂苷R_{g1}、人参皂苷Re、人参皂苷R_{b1}质量浓度分别为0.204 4、0.200 6、0.499 8 mg/mL。

2.3.3 供试品溶液的制备 原药液样品、配伍胰岛素药液样品的制备如下。

(1)原药液样品的制备:在药物溶解于5%葡萄糖注射液后0、4、8 h,分别精密量取60 mL,通过已处理ProElut® PLS SPE固相萃取柱,体积流量为1.0 mL/min,弃去流出液,用浓度为0.5 mol/L NaOH 30%甲醇溶液10 mL分2次冲洗,再用浓度为30%甲醇冲洗5 mL,弃去洗脱液,最后用5 mL甲醇洗脱,收集洗脱液于10 mL容量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,过0.22 μm微孔滤膜,即得。

(2)配伍胰岛素药液样品的制备:分别于0、4、8 h量取“2.1”项下注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液,后续操作步骤同(1)原药液样品的制备。

2.3.4 方法学考察

(1)线性关系考察

混合对照品溶液贮备液的配制 取人参皂苷R_{g1}、人参皂苷Re、人参皂苷R_{b1}对照品适量,精密称定,置50 mL量瓶中,加60%甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度分别为0.415 4、0.399 2、1.028 8 mg/mL的混合对照品溶液,备用。

混合对照品溶液a的配制 精密量取对照品储

备液 5 mL 置 10 mL 量瓶中,加 60% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成人参皂苷 R_{g_1} 、 R_e 、 R_{b_1} 质量浓度分别为 0.207 7、0.199 6、0.514 4 mg/mL 的混合对照品溶液 a。

混合对照品溶液 b 的配制 精密量取对照品储备液 15 mL 置 25 mL 量瓶中,加 60% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成人参皂苷 R_{g_1} 、 R_e 、 R_{b_1} 质量浓度分别为 0.249 2、0.239 5、0.617 3 mg/mL 的混合对照品溶液 b。

混合对照品溶液 c 的配制 精密量取对照品溶液 a 5 mL 置 10 mL 量瓶中,加 60% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_e 、人参皂苷 R_{b_1} 质量浓度分别为 0.103 8、0.099 8、0.257 2 mg/mL 的混合对照品溶液 c。

混合对照品溶液 d 的配制 精密量取对照品储备液 10 mL 置 50 mL 量瓶中,加 60% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_e 、人参皂苷 R_{b_1} 质量浓度分别为 0.083 1、0.079 8、0.205 8 mg/mL 的混合对照品溶液 d。

混合对照品溶液 e 的配制 精密量取对照品储备液 1 mL 置 10 mL 量瓶中,加 60% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_e 、人参皂苷 R_{b_1} 质量浓度分别为 0.041 5、0.039 9、0.102 9 mg/mL 的混合对照品溶液 e。

线性关系测定

精密吸取上述混合对照品溶液 a~e 各 20 μ L 进样,按给定的色谱条件进行分离和测定,以各对照品的峰面积为纵坐标(y),进样浓度为横坐标(x)分别作标准曲线,求得各自线性回归方程。回归方程、线性范围和相关系数见表 4。从人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_e 和人参皂苷 R_{b_1} 的线性回归方程看出,各成分相关系数(R)值均符合要求,线性关系良好。

(2)重复性考察

按照“2.3”项下方法,平行制备 6 份供试品,按方法中的供试品溶液处理方法处理和色谱条件进样、测定,计算含量结果。

从 6 份样品测定结果可以看出,制剂中的人参皂苷 R_{g_1} 重复性测定结果的 RSD=0.20%,人参皂苷 R_e 重复性测定结果的 RSD=0.46%,人参皂苷 R_{b_1} 重复性测定结果的 RSD=0.32%,均小于 2.0%,表明测定方法的可靠性和稳定性很好。

(3)稳定性考察

取上述样品重复性实验供试品溶液(6 号样品),按照“2.3”项下的色谱条件进行分析,连续进样 6 次,以峰面积计算,人参皂苷 R_{g_1} 的 RSD=0.27%;人参皂苷 R_e 的 RSD=0.36%;人参皂苷 R_{b_1} 的 RSD=0.13%;表明样品及色谱系统稳定性良好。

(4)加样回收率考察

混合对照品储备溶液配制 取人参皂苷 R_{b_1} 、人参皂苷 R_{g_1} 和人参皂苷 R_e 对照品适量,精密称定,至量瓶中,加 60% 甲醇溶解并至刻度,混匀,制成每 1 mL 含人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_e 、人参皂苷 R_{b_1} 质量浓度分别为 0.083 08、0.079 84、0.205 76 mg/mL 的对照品混合溶液,备用。

供试品溶液制备 按照“2.1”项下方法制备配伍药液,平行取样 6 份,每份 30 mL,分别置 50 mL 烧杯中,精密加入上述人参皂苷混合对照品储备溶液 5 mL,再加入超纯水 25 mL,混合均匀,通过已处理 ProElut® PLS SPE 固相萃取柱,体积流量 1.0 mL/min,弃去流出液,用浓度为 0.5 mol/L NaOH 30% 甲醇溶液 10 mL 分 2 次冲洗,再用浓度为 30% 甲醇冲洗 5 mL,弃去洗脱液,最后用 5 mL 甲醇洗脱,收集洗脱液于 10 mL 容量瓶中,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,过 0.22 μ m 微孔滤膜,即得。

按“2.3”项下的色谱条件测定,计算回收率。人参皂苷 R_{g_1} 回收率为 100.24%,RSD=1.00%;人参皂苷 R_e 回收率为 100.15%,RSD=0.88%;人参皂苷 R_{b_1} 回收率为 99.75%,RSD=0.54%。平均回收率均在 99%~102%,RSD 均小于 2.0%。人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_e 和人参皂苷 R_{b_1} 的回收率及 RSD 值符合要求。

2.3.5 皂苷类成分测定 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液(原药液和配伍药液)各 20 μ L,注

表 4 3 种人参皂苷的线性回归方程

Table 4 Linear regression equation of three ginsenosides

人参皂苷类成分	回归方程	相关系数	线性范围/ μ g
人参皂苷 R_{g_1}	$y=5\,508.3x+4.738$	1.000 0	0.830 8~8.308 0
人参皂苷 R_e	$y=6\,030.3x+5.865$	1.000 0	0.798 4~7.984 0
人参皂苷 R_{b_1}	$y=4\,752.0x+11.206$	1.000 0	2.057 6~20.576 1

入液相色谱仪,测定。采用外标法计算不同时间点各成分的含量及RSD值,见表5。

表5 人参皂苷Rg₁、人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁含量
Table 5 contents of ginsenoside Rg₁、Re、Rb₁

样本	成分	含量/(mg·mL ⁻¹)			RSD/%
		0 h	4 h	8 h	
原药液	人参皂苷Rg ₁	0.042 1	0.043 3	0.042 4	1.47
	人参皂苷Re	0.050 3	0.051 2	0.050 4	0.97
	人参皂苷Rb ₁	0.154 0	0.154 1	0.157 1	1.14
配伍液	人参皂苷Rg ₁	0.042 9	0.042 4	0.042 1	0.95
	人参皂苷Re	0.050 9	0.050 1	0.050 8	0.86
	人参皂苷Rb ₁	0.154 1	0.154 3	0.156 9	1.01
偏差/%	人参皂苷Rg ₁	-0.94	1.05	0.36	
	人参皂苷Re	-0.59	1.09	-0.40	
	人参皂苷Rb ₁	-0.03	-0.06	0.06	

结果显示注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液8 h内,人参皂苷Rg₁、人参皂苷Re、人参皂苷Rb₁的含量变化较小,RSD值均<2.00%,与未配伍胰岛素注射液的注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射原药液比较,其偏差均在±2.00%,表明8 h内注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液配伍胰岛素注射液后含量指标稳定。

2.4 胰岛素的含量测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱:Symmetry® C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm)柱;流动相:0.2 mol/L 硫酸盐缓冲液(取无水硫酸钠28.4 g,加水溶解后,加磷酸溶液2.7 mL,乙醇胺调节pH值至2.3,加水至1 000 mL)-乙腈(74:26);柱温:40℃;检测波长:214 nm。

2.4.2 供试品制备 分别于0、4、8 h量取“2.1”项下注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液,过0.22 μm微孔滤膜。

2.4.3 对照品制备 取胰岛素对照品适量,加入0.01 mol/L 盐酸溶液溶解并稀释制成每100毫升中含4 U的溶液,放置24 h。

2.4.4 胰岛素含量测定 分别精密量取对照品与供试品溶液20 μL注入液相色谱仪,记录色谱图。按外标法以胰岛素峰面积与脱氢胰岛素峰面积之和计算^[8]。结果0、4、8 h注射用益气复脉(冻干)配伍液中胰岛素的质量分数分别为0.033 7%、0.034 0%、0.033 5%,RSD值为0.75%。

结果显示,注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液8 h内,胰

岛素含量变化较小,RSD均小于2.00%,表明8 h内注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液配伍胰岛素注射液后胰岛素含量稳定。

2.5 指纹图谱

2.5.1 色谱条件 色谱柱Symmetry® C₁₈柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.05%磷酸水(B),洗脱梯度见表6;体积流量:1.0 mL/min;柱温:30℃;检测波长:203 nm;进样量:20 μL。理论塔板数按人参皂苷Rg₁峰计算应不低于20 000。积分范围8~70 min。

表6 指纹图谱洗脱梯度

Table 5 Gradient elution for fingerprint

时间/min	乙腈/%	0.05%磷酸水/%
0~8	20→30	80→70
8~13	30→35	70→65
13~20	35→40	65→60
20~55	40→70	60→30
55~60	70→95	30→5
60~65	95	5
65~67	95→100	5→0
67~72	100	0
72~77	100→20	0→80
77~81	20	80

2.5.2 指纹图谱的建立及相似度计算 分别吸取“2.1”项下供试液(配伍胰岛素药液样品),在0、4、8 h的溶液20 μL,注入高效液相色谱仪,按“2.3.1”项下色谱条件采集图谱,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^[9]中,将0 h所测图谱作为参照图谱,4、8 h所测图谱与其进行比较,经多点校正,全谱峰匹配后,并计算相似度,见图1。结果显示:注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液,在0~8 h内,相似度均大于0.993,说明注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍液较稳定。

3 讨论

3.1 色谱条件及胰岛素浓度的确定

本实验皂苷类成分含量测定的色谱条件,使用的是注射用益气复脉(冻干)质量标准中含量测定方法的色谱条件。原方法中测定对象为注射用益气复脉(冻干)粉末,而本次研究中取样对象变更为注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后药液,故针对其方法学重新进行考察,显示结果良好。

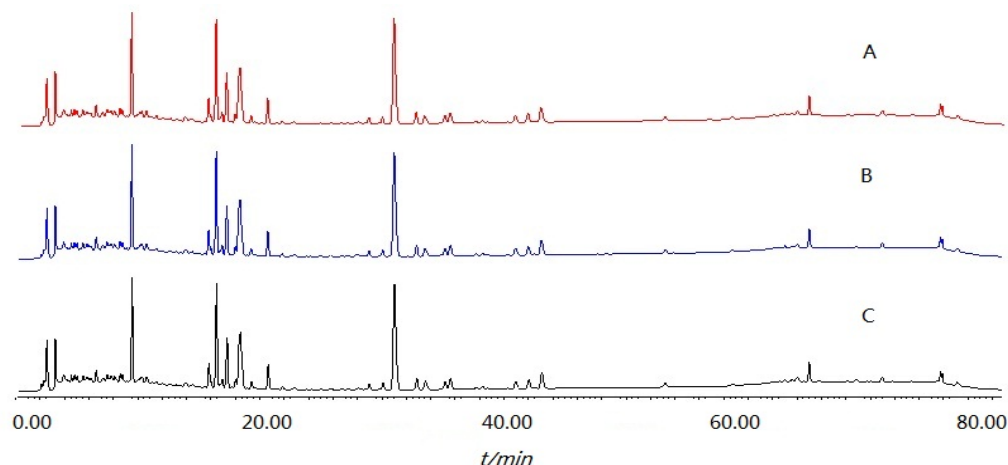


图1 配伍胰岛素药液样品0 h (A)、4 h (B)、8 h (C)的指纹图谱

Fig. 1 Fingerprint of YQFM combined with insulin in 0 h (A), 4 h (B), and 8 h (C) samples

临床选用5%葡萄糖注射液作为注射用益气复脉(冻干)的溶媒用于糖尿病病人治疗时,用药方案多为8瓶注射用益气复脉(冻干)制剂用250 mL 5%葡萄糖注射液溶解后,再加入4 U胰岛素注射液用以中和糖尿病患者血糖升高的影响。而临床实际应用时的胰岛素用量,医生会根据病人的实际血糖情况进行调节。由于各个医院检测条件有限,不可能针对每个浓度的配伍都进行研究,故进行较高浓度的配伍稳定性研究更有实际意义。本研究选取临近有效期的注射用益气复脉(冻干)批次,同时将胰岛素注射液配伍用量增大至8 U,为常规临床使用量的2倍,试图考察到极限条件下的配伍稳定性,结果显示稳定性良好。

3.2 考察时限及评价指标的确定

参考目前国内使用的一次性输液器,临床上的输液速度一般为40~60滴/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,时间约为2~7.5 h。故设置实验的时间为8 h,时间节点分别为0 h、4 h、8 h。

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、吸光度等^[10]。指纹图谱技术作为中药质量控制新的研究手段,其基本特征是整体性和模糊性,能更好地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^[11]。因此,本研究还采用HPLC指纹图谱技术评估了注射用益气复脉(冻干)配伍后指纹图谱,通过计算相似度来评价配伍后总体化学成分的稳定性情况。药物配伍稳定性研究的目的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^[12]。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值、不溶性微粒和紫外吸光度的变化进行综合的分析,才能得出较为客观的结果。本研究表明注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液配伍胰岛素注射液配伍后不同时间点药液含量稳定。

3.3 本研究的不足及以后改进方向

同时本研究也存在不足之处,如仅针对相对较高浓度胰岛素用量情况进行了研究,同时针对相对低浓度、或者多个浓度的胰岛素用量进行考察,会使研究更为严谨;另外,只选择1个批次的注射用益气复脉(冻干),后续研究应扩大批次选择的范围;注射用益气复脉(冻干)的说明书中用5%葡萄糖注射液配液,而糖尿病患者的最佳配液不是葡萄糖注射液,以后应开展其他配液配伍胰岛素注射液的稳定性研究。

3.4 本研究的结论

本研究综合外观、pH值、不溶性微粒数、紫外最大吸收波长和吸光度、主要化学成分含量、指纹图谱相似度等多项指标,对注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍溶液在8 h以内的稳定性进行了全面地考察,为临床上与胰岛素配伍应用提供了理论依据。试验结果如下:注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液配伍8 h后,未出现异常变色、沉淀、浑浊等明显外观变化;pH值波动不显著;不溶性微粒均未超出《中国药典》规定范围;紫外最大吸收波长和吸光度无显著变化;主要化学成分含量稳定(RSD<2.00%);指纹图谱相似度高于0.993。故注射用益气复脉(冻干)5%葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注

射液配伍8 h内稳定性良好。但临床应用中为了减少放置过程中的其他因素影响,仍建议现配现用,以充分保证用药安全。

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] 何 萍,李峰杰,李连达. 发展中药注射剂是治病救人的需要 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1011-1014.
- [3] 鞠爱春,罗瑞芝,秦袖平,等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
- [4] 卢东杰. 高血糖状态与糖尿病并发心血管疾病的相关因素研究 [J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(24): 28-29.
- [5] 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.
- [6] 叶任高,陆再英. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [7] 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.
- [8] 中华人民共和国药典 [S]. 2015.
- [9] 国家药典委员会. 中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2012 [EB/OL]. (2013-07-23) [2020-05-01]. <http://114.247.108.149/>.
- [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(5): 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.