

注射用葛根素与 4 种输液配伍的稳定性研究

何志敏, 臧亚如*

(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

葛根素注射液为血管扩张药, 常用于治疗冠心病、心肌梗死和心绞痛, 近年来还发现其具有降血糖、调血脂的功能。临床应用时多与 5% 葡萄糖注射液配伍, 糖尿病患者应用时与生理盐水配伍。笔者对注射用葛根素在临床常用输液中的稳定性进行分析, 旨在为临床合理用药提供依据。

1 仪器与药品

LC-10A 高效液相色谱仪(日本岛津), UV-160 紫外可见分光光度计(日本岛津), pHs-25 型酸度计(杭州东兴仪器设备厂), ZWF-6F 型注射液微粒分析仪(天津市天河医疗仪器研制中心); 甲醇(色谱纯), 水为重蒸馏水, 葛根素注射液(海南斯达制药有限公司, 每支 2 mL, 标示量为 100 mg, 批号 020803), 5% 葡萄糖注射液(本院制剂室, 批号 20021226), 生理盐水(本院制剂室, 批号 20021231)。

2 方法与结果

2.1 供试品溶液的配制: 模拟临床用药一般浓度, 在常温(20±1)℃, 用注射器抽取葛根素注射液 8 mL, 加入 250 mL 5% 葡萄糖注射液得 A; 常温(20±1)℃抽取葛根素注射液 8 mL, 加入 250 mL 生理盐水得 B; 将 A 模拟夏季高温(37±1)℃, 即得 C; 将 B 模拟夏季高温(37±1)℃, 即得 D。

2.2 外观观察: 将 A、B、C、D 放置 4 h, 无混浊、沉淀产生, 为澄明液体。

2.3 pH 值测定: 取上述 4 种溶液分别于 0、1、2、3、4 h 测定 pH 值, 结果见表 1。

2.4 微粒检查: 将 A、B、C、D 4 种溶液放置 0、1、2、3、4 h, 按《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录 IXC“注射液中不溶性微粒检查法”规定, 分别测定微粒数, 结果见表 2。

2.5 含量测定

2.5.1 色谱条件: Discovery C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm); 流动相: 甲醇-水(25:75); 体积流量: 1.0 mL/min; 检测波长: 249 nm; 柱温: 室温。

表 1 葛根素注射液在 4 种输液中的葛根素含量和溶液 pH 值

Table 1 Comparison between puerarin and pH value of Puerarin Injection in four kinds of infusion at different time

配伍	0 h		1 h		2 h		3 h		4 h	
	葛根素 / %	pH	葛根素 / %	pH	葛根素 / %	pH	葛根素 / %	pH	葛根素 / %	pH
A	100.00	3.7	98.71	3.7	98.71	3.8	98.15	3.9	99.82	3.9
B	100.00	4.0	100.30	4.0	100.80	4.0	101.76	4.0	101.44	4.0
C	100.00	4.1	100.10	4.1	100.67	4.1	100.33	4.1	99.50	4.1
D	100.00	4.2	100.00	4.1	99.69	4.1	100.77	4.1	101.99	4.1

表 2 葛根素注射液配伍后不同时间的微粒数变化

Table 2 Particle number changes of Puerarin Injection in combination at different time

配伍	微粒 / μm	配伍前微粒数	配伍后微粒数				
			0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
A	10	3	4	7	7	7	8
	25	1	1	1	1	1	1
B	10	3	5	20	30	45	35
	25	1	0	1	1	3	1
C	10	3	13	11	9	10	11
	25	0	1	0	1	0	1
D	10	3	10	24	31	56	58
	25	0	1	1	4	2	3

2.5.2 标准曲线绘制: 将葛根素对照品 23.8 mg 置 50 mL 量瓶中, 用水溶解并稀释至刻度, 作为储备液。分别吸取该溶液 0.5、1、2、3、4 mL 于 50 mL 量瓶中, 用 30% 甲醇稀释至刻度, 分别进样 10 μL。以质量浓度(X)对峰面积(Y)回归得标准曲线方程为: $Y = 229\,985 X + 15\,890$, $r = 0.999\,8$ 。葛根素质量浓度在 4.76~38.08 μg/mL 与峰面积线性关系良好。

2.5.3 测定: 分别精密量取上述供试品溶液 0.5 mL 于 50 mL 量瓶中, 用 30% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 进样 10 μL, 以 0 h 的葛根素质量分数为 100%, 计算其他时间的含量(标示量), 结果见表 1。

3 讨论

实验结果表明, 葛根素注射液配伍后的 4 种溶液放置 4 h, 未出现混浊, 外观无显著性变化。

* 收稿日期: 2004-02-18
作者简介: 何志敏(1951—), 女, 天津市人, 副主任药师, 1975 年毕业于北京医学院药系, 主要从事天然药物的临床药学和药理工作。

葛根素注射液原液的 pH 值是 3.6 ± 1 , 与 5% 葡萄糖注射液配伍后的混合液 pH 值变化较小, 但与生理盐水配伍后, 混合液的 pH 值明显升高。

A、B、C、D 4 种溶液在常温 (22 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 时, 微粒数在药典规定范围之内; 在模拟高温 (37 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 时, 随着时间的推移, 混合液中的微粒数逐渐增多, 超过药典规定范围。至于混合液中微粒增加的原因, 可能由以下几个方面引起: 溶媒组成的改变; pH 值的

改变; 电解质的盐析作用; 温度的影响。

葛根素注射液与 4 种输液配伍后, 采用 HPLC 法对其含量进行测定, 在规定时间内含量变化较小, 均符合要求, 且未有杂质峰出现。

因此, 建议在临床使用中应尽可能与 5% 葡萄糖注射液配伍, 如确实需要配伍生理盐水, 则应做到现用现配, 并在 2 h 内点滴完毕。另外, 还要注意室温的变化, 室温应保持在 20°C 左右。

HPLC 法测定益龄精口服液中大黄素的含量

朱 丽¹, 刘向前^{2*}

(1. 湖南九芝堂股份有限公司药物研究所, 湖南 长沙 410007;

2. 中南大学化学化工学院 制药工程系, 湖南 长沙 410083)

益龄精口服液处方由何首乌(制)、金樱子肉、桑椹、川牛膝等 7 味中药组成, 收载于《中华人民共和国卫生部药品标准》(1992 年第 6 卷), 具有补肝肾、益精髓的功效, 用于头昏目眩, 耳鸣心悸, 乏力, 咽干失眠等症。方中君药何首乌(制)具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨等作用, 含卵磷脂、羟基蒽醌衍生物和其他化合物, 主要羟基蒽醌衍生物有大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、大黄酸等。我公司最初对产品中的二苯乙烯苷进行含量研究, 通过稳定性试验发现, 产品放置时间越长, 二苯乙烯苷含量越低, 表明二苯乙烯苷性质不稳定, 因此认为二苯乙烯苷作为含测指标不可取。何首乌中的主要羟基蒽醌衍生物, 性质稳定, 故选其作为含测指标。为建立和完善该产品的质量标准, 达到简便、快速、结果准确的质控目的, 本实验建立了高效液相色谱法测定益龄精口服液中黄素含量的分析方法。

1 仪器与材料

LC-6A 高效液相色谱仪及 N2000 数据工作站 (日本岛津), SPD-6AV 紫外检测器 (日本岛津), Millipore-Q 超纯水发生器 (Millipore)。

大黄素对照品 (中国药品生物制品检定所提供, 批号 0756-9908, 纯度为 99.4%); 盐酸、氯仿、冰醋酸均为分析纯, 甲醇和乙腈为色谱纯, 水为超纯水。益龄精口服液由湖南九芝堂股份有限公司生产。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: 色谱柱: Intertsil ODS-2 (250 mm $\times$

4.6 mm, 5 μm); 柱温: 室温; 流动相: 乙腈-水-冰醋酸 (60:40:1); 检测波长: 437 nm; 体积流量: 1.0 mL/min; 进样量: 5 μL 。结果大黄素在 10 min 左右出峰, 阴性对照无干扰。

2.2 对照品溶液的制备: 精密称取大黄素对照品 5.15 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密量取 2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得 (0.020 6 mg/mL)。

2.3 供试品溶液的制备: 参照《中华人民共和国药典》2000 年版一部更年安片项下含量测定方法。精密量取装量项下的本品 20 mL, 加盐酸 2 mL, 加氯仿 20 mL, 加热回流 30 min, 放冷, 分取氯仿层。水层用氯仿振摇提取 3 次, 每次 20 mL, 合并氯仿液, 减压回收至干, 残渣加甲醇使溶解, 转移至 5 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.4 线性关系的考察: 精密吸取 0.020 6 mg/mL 大黄素对照品溶液 1、3、5、7、9 μL , 分别注入高效液相色谱仪中, 测定其峰面积积分值。以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线, 其回归方程为 $A = 845\,822\,C - 1\,241$, $r = 0.999\,9$ 。结果表明, 大黄素在 0.020 6 ~ 0.185 4 μg 与峰面积积分值具有良好的线性关系。

2.5 精密度试验: 精密吸取同一供试品溶液 5 μL , 重复进样 5 次, 测定其峰面积积分值, 结果大黄素峰面积积分值 RSD 为 0.53% ($n = 5$)。

2.6 重现性试验: 取同一批号 (批号 20020303) 样

* 收稿日期: 2004-02-04

作者简介: 朱 丽, 女, 工程师, 1993 年毕业于湖南中医学院, 主要从事新药研究工作。Tel: (0731) 5506387 E-mail: zhuli@hnjzt.com