

葡萄糖注射液 pH 值对 4 种配伍中药注射液稳定性的影响

丁志敏, 何志敏, 臧亚茹, 张素华, 辛春兰, 郭秀梅

(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

葛根素、复方丹参、刺五加、参麦注射液作为治疗心脑血管系统疾病的药物, 在临床应用已多年, 临床疗效尚可。临床应用时一向与 5% 葡萄糖注射液配伍, 《中国药典》2005 年版规定其 pH 值范围为 3.2~5.5, 酸度范围较宽, 为此本实验对葛根素等 4 种注射液与不同 pH 值的葡萄糖注射液配伍后的微粒、pH 值、最大吸收波长、吸光度值进行分析, 旨在为临床合理配伍提供依据。

1 仪器与药品

UV-1600A 型紫外分光光度计(日本岛津); pHs-25 型酸度计(杭州东兴仪器设备厂); ZWF-6F 型注射微粒分析仪(天津市天河医疗仪器研制中心); 葛根素注射液(海南斯达制药有限公司, 批号 020803); 复方丹参注射液(上海中西药业, 批号 0304054); 刺五加注射液(黑龙江乌苏里江制药厂, 批号 0201172); 参麦注射液(正大青春宝药业有限公司, 批号 0112243); 5% 葡萄糖注射液(本院制剂室)。

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)℃, 用注射器分别抽取溶液注射液适量, 加入到 pH 值分别为 3.5、4.2、5.2 的 5% 葡萄糖注射液中, 葛根素注射液为 A₁、B₁、C₁; 丹参注射液为 A₂、B₂、C₂; 刺五加注射液 A₃、B₃、C₃; 参麦注射液 A₄、B₄、C₄。

2.2 外观观察: 将上述混合溶液放置 4 h, 观察有无沉淀及其他变化。结果显示, 未出现混浊, 外观无显著性变化。

2.3 pH 值测定: 取上述 4 种混合液分别于 0、1、2、3、4 h 测定 pH 值, 结果显示, 在规定时间内葛根素注射液原液与葡萄糖注射液 pH 值范围相同, 配伍后的混合液 pH 值变化较小; 复方丹参注射液、参麦注射液、刺五加注射液原液与葡萄糖配伍后的混合液 pH 值变化较大, pH 值由原液的近中性下降至弱

酸性。

2.4 微粒检查: 将上述混合液放置 0、1、2、3、4 h, 按《中国药典》2005 年版规定, 分别测定微粒数, 结果见表 1。

表 1 4 种中药注射液配伍后不同时间的微粒变化

Table 1 Particle changes for four kinds of injections in compatibility at different time

名称	配伍前 微粒数	配伍后不同时间的微粒数				
		0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
A ₁	6/0*8/0	10/0	11/0	11/1	13/1	
B ₁	3/0	5/0	7/0	13/1	15/1	16/1
C ₁	7/1	13/1	11/0	9/1	10/0	11/1
A ₂	6/0	14/1	20/1	28/1	34/2	48/2
B ₂	4/0	10/0	17/0	15/0	20/1	23/1
C ₂	8/0	13/0	17/0	21/0	23/1	25/1
A ₃	3/1	15/1	37/1	45/1	50/1	50/2
B ₃	5/0	10/1	27/1	31/1	30/1	31/1
C ₃	7/0	10/0	20/1	19/0	31/1	32/1
A ₄	3/1	6/1	29/1	33/1	40/1	58/1
B ₄	3/0	6/0	13/0	25/0	25/1	31/1
C ₄	5/0	11/0	14/0	17/0	17/0	21/1

*"/"左右的数字表示直径大于 10 μm 微粒数以及大于 25 μm 微粒数

* Particle number of diameters over 10 μm and 25 μm in injections

2.5 吸光度的变化

2.5.1 检测波长的确定: 精密量取混合液 0.5 mL 置 50 mL 量瓶中, 用原输液稀释至刻度, 充分摇匀, 在紫外区扫描。结果 4 种注射液与输液配伍后吸收波长分别在(248±1)、(269±1)、(344±1)、(275±1) nm 处有一吸收峰。与《中国药典》2005 年版 4 种中药注射液测定中检测波长范围基本符合。

2.5.2 吸光度的测定: 精密吸取混合液 0.5 mL 置 50 mL 量瓶中, 以原输液稀释至刻度, 充分摇匀, 分别在 0、1、2、3、4 h 时, 分别于各自最大吸收波长处测定吸光度值, 吸光度几乎没有变化。

3 讨论

4 种注射液配伍后放置 4 h, A、B、C、D 混合液,

收稿日期: 2005-10-21

基金项目: 河北省科技攻关计划; 承德市 2003 年科学技术研究与发展计划项目(20031015)

作者简介: 丁志敏(1956—), 女, 广州市人, 副主任医师, 1979 年毕业于承德医学院临床医学系, 主要从事天然药物在临床合理应用工作。Tel: (0314) 2279322

在常温(20±1)℃时,葛根素注射液微粒数受葡萄糖注射液 pH 值范围影响较小,但其他 3 种注射液微粒数变化较大。葛根素注射液原液与葡萄糖注射液 pH 值范围相同,配伍后的混合液 pH 值变化较小。

复方丹参注射液主要化学成分为水溶性邻苯二羟基化合物和酯溶性成分丹参酮,在中性或弱碱性条件下稳定性较好。且丹参引起过敏性反应的原因之一,有人认为是丹参酮与酸性的结晶体。丹参与糖配伍会使 pH 值显著下降,影响其稳定性。理论上复方丹参注射液与 pH 值较高的葡萄糖注射液配伍合理,尽可能不与 pH 值小于 4.2 的注射液配伍。

刺五加的主要化学成分之一为异嗪皮啶,属香豆素类,与糖配伍 pH 值和微粒数有较大变化,应尽可能与 pH 值 4.2 以上的葡萄糖注射液配伍。

参麦主要成分红参有效成分为人参皂苷,麦冬主要含沿阶草皂苷。苷类在酸性溶液中易水解,苷元水溶性下降,易产生微粒和混浊,故参麦注射液更适合与 pH 值较高的葡萄糖注射液配伍。

目前,各大医疗机构临床输液基本上都由输液配制中心集体配制,在药师的监督管理下使输液的合理配制成为可能,使长期存在临床的输液配伍潜在危害降低到最小,因此,输液配伍的实验室研究具有深远的意义。

HPLC 法测定白酱感冒颗粒中东莨菪素

朱才庆^{1,2},曾宪仪^{2*},徐晓艳²,李萍²,余华²,魏东芝¹

(1. 华东理工大学 生物反应器工程国家重点实验室,上海 200237;

2. 江西省药物研究所天然药物研究室,江西 南昌 330029)

白花败酱 *Patrinia villosa* Juss. 为败酱科败酱属植物,为我国传统常用中药,全株可入药,味辛、苦,性寒,民间常用于流行性腮腺炎、流行性感冒等疾病的治疗。白花败酱提取物对小鼠睡眠功能和自发活动会产生一定的影响^[1]。该植物中含环烯醚萜类、齐墩果酸苷、黑芥子苷等^[2]。白酱感冒颗粒系由白花败酱经适当方法加工制成的制剂,具有清热解毒、疏散风热的功效,可用于治疗风热感冒、发热咽痛。本实验室首次从白花败酱中分离获得了东莨菪素,并将其作为控制白酱感冒颗粒质量的新指标,结果表明 HPLC 法控制产品质量的方法操作简单快速、准确可靠、重现性好、专属性强。

1 仪器与试剂

Autospec Ultima ETOF 型质谱仪;高效液相色谱仪(Waters 1515 Isocratic HPLC pump, 2487 检测器,Breeze 色谱工作站);INOVA—500 核磁共振仪(Varian 公司);X₄ 型显微熔点测定仪;紫外-可见光谱仪(美国 PE 公司 UV/Vis Lambda 12 型);红外光谱仪(美国 BIO-RAD 公司 FTS—40 型)。

白酱感冒颗粒(江西济民可信药业有限公司);

乙腈(上海化学试剂研究所);冰醋酸(中国医药集团上海化学试剂公司)。

2 方法与结果

2.1 对照品的制备:由白花败酱提取获得的浸膏,通过醋酸乙酯萃取、硅胶柱色谱分离、结晶、重结晶的方法,获得浅黄色结晶,再经过紫外光谱、质谱、核磁共振氢谱等手段,鉴定该针状结晶为东莨菪素(scopoletin)^[3,4](又称为东莨菪内酯、莨菪亭),质量分数>98%。东莨菪素有祛风、抗炎、止痛、祛痰、平喘、抗肿瘤等作用^[5],为植物中的有效成分。因此,为了更好地控制产品质量,在白酱感冒颗粒制剂中,以其为对照,对白酱感冒颗粒进行了测定方法学考察。

2.2 色谱条件:色谱柱:Waters C₁₈柱(150 mm×3.9 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水-冰醋酸(14.4:85.6:0.04);检测波长:343 nm;柱温:室温;体积流量:0.9 mL/min。理论板数以东莨菪素计不低于 2 000。

2.3 供试品溶液的制备:精密称取供试品 5 g,加 15 mL 水溶解,用醋酸乙酯萃取 3 次,每次 30 mL,合并醋酸乙酯部分,水浴挥干,残留物加甲醇溶解并

收稿日期:2005-06-06

作者简介:朱才庆(1973—),男,江西信丰人,工学博士,现为华东理工大学与江西省药物研究所联合培养博士后,研究方向为天然药物有效成分的分离纯化。Tel: (0791) 8105994 Fax: (0791) 8101739 E-mail: zhucqing@sohu.com

* 通讯作者 曾宪仪 Tel: (0791) 8105994 Fax: (0791) 8101739 E-mail: xiangizeng@sohu.com