

复方苦参注射液在常用输液中的稳定性考察

周天鸣^{1,2}, 王锦玉¹, 仝燕^{1*}, 刘晓谦¹, 刘秀屹³, 张启伟¹

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医学院, 南昌 047100;
3. 陕西中医学院, 西安 712046)

[摘要] 目的: 考察复方苦参注射液与 3 种临床常用输液配伍的稳定性, 为临床应用提供参考。方法: 模拟临床用药情况, 将复方苦参注射液与 3 种常用溶剂配伍, 观察配伍前、后各个输液的 pH 和不溶性微粒的变化情况, 以及 6 h 内的稳定性。结果: 复方苦参注射液与 0.9% 的 NaCl 比 5% 葡萄糖和 10% 葡萄糖更宜配伍使用。结论: 复方苦参注射液配伍在 6 h 内基本稳定。

[关键词] 复方苦参注射液; 不溶性微粒; pH; 配伍稳定性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0022-03

Compatible Stability of Compound *Sophora flavescens* Injection in Common Infusion

ZHOU Tian-ming^{1,2}, WANG Jin-yu¹, TONG Yan^{1*}, LIU Xiao-qian¹, LIU Xiu-yi³, ZHANG Qi-wei¹

(1. Chinese Medicine Academy of Sciences Institute of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
2. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 047100, China;
3. Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the stability of the compound of *Sophora flavescens* injection and three kinds of clinical commonly used injections for compatibility to provide reference for clinical application. **Method:** Clinical pharmacy situation was simulated with compound *Sophora flavescens* injection compatible with three kinds of common injections to observe the stability in 6 h and the changing situation of the pH and insoluble particles of every transfusion before and after compatibility. **Result:** The compound *Sophroa flavescens* injection compatible with 0.9% NaCl was more appropriate than compatible with 5% glucose and 10% glucose. **Conclusion:** The compatibility of compound *Sophora flavescens* injection is basically stable in 6 h.

[Key words] compound *Sophroa flavescens* injection; insoluble particles; pH; stability of compatibility

复方苦参注射液是由苦参、白土苓制备而成, 具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛之功效, 临床主要用于抗癌、缓解癌痛及出血、提高人体免疫功能等。有报道中药注射液与输液配伍后不溶性微粒显著增加, 造成局部血管堵塞, 供血不足, 产生静脉炎和水

肿、肉芽肿、过敏反应和热原样反应^[1]。复方苦参注射液与输液配伍后不溶性微粒及 pH 变化情况未见报道, 本实验研究复方苦参注射液与 3 种不同输液配伍后不溶性微粒和 pH 的变化, 为临床安全用药提供试验依据。

1 材料

1.1 仪器 GWF-8JA 微粒分析仪(天津天河医疗仪器有限公司), ELTA320 酸度计(梅特勒-托利多仪器上海有限公司), YT-CJ-1ND 型洁净工作台(北京亚泰科隆实验科技开发中心 洁净等级 100 级), 一次性注射器(镇江康利医疗器械有限公司, 批号

[收稿日期] 2011-01-25

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2008ZX09202-009; 2009ZX09301-005; 2009ZX09308-003)

[第一作者] 周天鸣, 硕士研究生, 研究方向: 中药新剂型

[通讯作者] * 仝燕, 研究员, Tel: 010-84027721

20090811,规格每支 10 mL)

1.2 药品 复方苦参注射液(山西振东制药有限公司,批号 A1 20101009, A2 20110101, A3 2010102,规格 5 mL);0.9% 氯化钠注射液(B1 双鹤药业有限公司 C201011044, B2 中国大冢药业有限公司 0J70F5, B3 石家庄四药有限公司 100917117,规格 500 mL);5% 葡萄糖注射液(C1 双鹤药业有限公司 C201011294, C2 中国大冢药业有限公司 0I96F3, C3 石家庄四药有限公司 M091229D,规格 500 mL);10% 葡萄糖(D1 双鹤药业有限公司 C201009101, D2 中国大冢药业有限公司 9H96F2, D3 石家庄四药有限公司 080809105,规格 500 mL);空白水符合《中国药典》二部附录“注射液不溶性微粒检查”项下对空白水^[2]的要求。

2 方法

2.1 配伍前注射液不溶微粒及 pH 测定 依照 2005 年版《中国药典》相应的操作规则^[2],在净化条件下,将 4 种注射液分别进行配伍前的微粒及 pH 的测定,作为对照组。在以符合《中国药典》规定的不溶性微粒检查用水清洗后的空瓶中置入 40 支×5 mL 的同批复方苦参注射液,充分混匀。取混匀的复方苦参注射液和 3 种输液剂各 3 批进行配伍前的 pH 和不溶性微粒测定。每个样本测定 3 次,取平均值。

2.2 配伍后输液中不溶微粒及 pH 测定 按临床常用治疗浓度(每 500 mL 输液中加入复方苦参注射液 20 mL),将充分混匀的复方苦参注射液分别加入到 3 种输液中混合均匀,静置 2~3 min,待气泡消失后,测定微粒数。每个样本测定 3 次,取平均值,并用酸度计测定 pH。在放置 1,2,4,6 h 时测定配伍液的不溶性微粒数和 pH。

3 结果

3.1 配伍前不溶微粒及 pH 测定 取复方苦参注射液及 3 种输液在洁净度为 100 级的工作台下,分别用微粒分析仪和 pH 计测定,结果见表 1。

不溶性微粒检测法(光阻法)规定^[3]100 mL 或 100 mL 以上的静脉用注射液中每毫升含 10 μm 以上的微粒不得超过 25 粒,含 25 μm 以上的微粒不得超过 3 粒;100 mL 以下的静脉用注射液、注射用无菌粉末及注射用浓溶液,每个供试品容器中含 10 μm 以上的微粒不得超过 6 000 粒,含 25 μm 以上的微粒不得超过 600 粒。从表 1 数据中可以看出,在

配伍前,每种输液的不溶性微粒均符合标准;复方苦参注射液供试品一次用量为 20 mL,即每毫升 10 μm 以上的微粒不得超过 300 粒,25 μm 以上的微粒不得超过 30 粒;在配伍前,复方苦参注射液的不溶性微粒均符合标准。

表 1 配伍前 4 种注射液不溶性微粒和 pH 测定

| 注射液 | pH | | 不溶微粒/粒/mL | | |
|-----------|------|---------|-----------|--------|---|
| | 标准范围 | 测定值 | ≥10 μm | ≥25 μm | |
| 苦参注射液 | A1 | 7.5~8.5 | 7.33 | 115.0 | 0 |
| | A2 | | 7.24 | 74.9 | 0 |
| | A3 | | 7.32 | 121.0 | 0 |
| 0.9% NaCl | B1 | 4.5~7.0 | 5.22 | 5.8 | 0 |
| | B2 | | 6.37 | 7.8 | 0 |
| | B3 | | 5.90 | 3.4 | 0 |
| 5% 葡萄糖 | C1 | 3.2~5.5 | 4.20 | 2.2 | 0 |
| | C2 | | 5.05 | 5.2 | 0 |
| | C3 | | 4.45 | 8.5 | 0 |
| 10% 葡萄糖 | D1 | 3.2~5.5 | 3.89 | 5.2 | 0 |
| | D2 | | 4.05 | 6.8 | 0 |
| | D3 | | 3.40 | 4.3 | 0 |

3.2 配伍后注射液不溶微粒及 pH 测定 取不同批号复方苦参注射液与 3 种输液按临床用药剂量配伍,在 0,1,2,4,6 h 测定每毫升所含微粒数和 pH,结果见表 2。

按临床用药量配伍以后,3 批复方苦参注射液分别与不同厂家共 9 个批次的输液剂配伍,pH 均符合标准;与 0.9% NaCl 输液剂配伍不溶性微粒也均符合标准。但有①批复方苦参注射液(A2)与②批 5% 葡萄糖注射液(C1, C2)和 1 批 10% 葡萄糖注射液(D2)配伍后的不溶性微粒每毫升大于 25 粒,超出了标准,可能是由于批次之间的微小差异所导致。为保证用药安全,建议复方苦参注射液在临床应用时最好与 0.9% NaCl 输液剂配伍,尽可能不与 5% 葡萄糖和 10% 葡萄糖配伍使用。

从表 2 的数据来看,复方苦参注射液在与不同输液配伍之后,在 0~6 h 内 pH 变化不大,不溶性微粒大于 25 μm 始终为零,大于 10 μm 的总体上呈下降趋势,但是大于 10 μm 不溶性微粒的数目在 4~6 h 有些样品有增多的趋势。

4 讨论

安瓿瓶的开启方法对其测定结果会造成一定的影响^[4-5]。虽然近几年的玻璃安瓿瓶为易折型,但是在实际操作当中,很多安瓿由于容量小、上部折断部分长度太短而难以折断。尽管使用砂轮切割安瓿,也可能会引入玻璃碎片。在实际操作过程当中,如

表 2 复方苦参注射液与 3 种输液配伍后不同
时间点不溶性微粒及 pH 测定

| 配伍 | pH | | | | | 不溶性微粒/粒/mL | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------------|------|------|------|------|
| | | | | | | ≥10 μm | | | | |
| | 0 h | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h | 0 h | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h |
| A1 B1 | 7.08 | 7.08 | 7.14 | 7.04 | 7.06 | 13.3 | 8.3 | 8.5 | 3.8 | 15.0 |
| B2 | 7.05 | 7.04 | 7.12 | 7.03 | 6.92 | 23.8 | 7.7 | 4.5 | 4.5 | 13.7 |
| B3 | 7.10 | 7.04 | 7.09 | 7.05 | 7.06 | 23.9 | 19.8 | 16.0 | 19.5 | 16.2 |
| C1 | 6.90 | 6.91 | 6.99 | 6.91 | 6.88 | 12.1 | 5.6 | 7.7 | 5.3 | 13.2 |
| C2 | 7.00 | 7.05 | 7.18 | 7.08 | 7.02 | 20.6 | 8.1 | 4.3 | 3.9 | 11.8 |
| C3 | 6.90 | 6.90 | 6.93 | 6.90 | 6.89 | 21.0 | 7.5 | 9.2 | 16.4 | 15.5 |
| D1 | 6.83 | 6.86 | 6.85 | 6.83 | 6.83 | 22.5 | 10.7 | 9.5 | 6.2 | 16.1 |
| D2 | 6.89 | 6.94 | 6.92 | 6.87 | 6.85 | 20.9 | 8.5 | 6.1 | 3.9 | 13.4 |
| D3 | 6.46 | 6.45 | 6.46 | 6.44 | 6.45 | 15.3 | 7.1 | 14.0 | 12.9 | 11.0 |
| A2 B1 | 6.89 | 6.88 | 6.89 | 6.89 | 6.87 | 21.7 | 18.2 | 18.5 | 18.9 | 16.5 |
| B2 | 6.97 | 6.82 | 6.91 | 6.92 | 6.90 | 20.6 | 17.4 | 21.7 | 17.4 | 15.1 |
| B3 | 6.91 | 6.83 | 6.81 | 6.89 | 6.88 | 16.5 | 4.5 | 15.3 | 5.3 | 22.4 |
| C1 | 6.83 | 6.76 | 6.86 | 6.92 | 6.83 | 26.3 | 17.1 | 25.9 | 17.1 | 24.2 |
| C2 | 7.00 | 6.89 | 6.87 | 6.91 | 6.91 | 39.0 | 34.8 | 30.3 | 28.5 | 32.0 |
| C3 | 6.91 | 6.94 | 6.84 | 6.87 | 6.86 | 16.4 | 6.5 | 7.2 | 5.9 | 3.8 |
| D1 | 6.80 | 6.73 | 6.77 | 6.77 | 6.74 | 24.7 | 20.1 | 19.3 | 15.0 | 12.7 |
| D2 | 6.85 | 6.78 | 6.75 | 6.74 | 6.82 | 29.1 | 28.0 | 22.8 | 24.0 | 15.3 |
| D3 | 6.44 | 6.37 | 6.37 | 6.36 | 6.37 | 14.3 | 19.6 | 3.7 | 16.3 | 9.2 |
| A3 B1 | 6.93 | 6.97 | 6.97 | 6.97 | 6.96 | 23.7 | 5.2 | 3.6 | 6.1 | 3.9 |
| B2 | 6.99 | 6.93 | 6.98 | 7.01 | 6.96 | 22.0 | 10.2 | 4.8 | 4.5 | 2.6 |
| B3 | 6.96 | 7.00 | 6.97 | 6.98 | 6.99 | 22.2 | 14.4 | 13.3 | 13.0 | 21.5 |
| C1 | 6.89 | 6.93 | 6.79 | 6.86 | 6.89 | 17.1 | 5.8 | 2.5 | 2.2 | 2.9 |
| C2 | 6.95 | 6.93 | 6.98 | 6.98 | 6.98 | 20.5 | 7.0 | 3.4 | 3.6 | 1.3 |
| C3 | 6.98 | 6.98 | 7.00 | 6.96 | 7.00 | 14.2 | 12.2 | 5.6 | 5.5 | 5.8 |
| D1 | 6.84 | 6.83 | 6.78 | 6.82 | 6.87 | 12.8 | 3.9 | 3.9 | 1.1 | 1.3 |
| D2 | 6.84 | 6.79 | 6.84 | 6.87 | 6.94 | 14.5 | 3.4 | 4.0 | 3.2 | 11.9 |
| D3 | 6.48 | 6.45 | 6.43 | 6.42 | 6.46 | 10.3 | 8.1 | 12.8 | 11.5 | 11.5 |

注:各配伍样品 0~6 h ≥25 μm 的不溶性微粒均为 0。

果在割锯之后直接掰开,由于可能会引入微粒,使不溶性微粒数值增高。所以,在用砂轮割锯安瓿一个小口之后,要用微粒检查水或乙醇浸泡过的纱布擦拭,以减少外来微粒对测定结果的影响。

复方苦参注射液与输液剂配伍后,0 h 微粒偏高,可能是混匀时剧烈震动产生气泡所致,静置后微粒较少,在 6 h 内基本稳定。

中药注射剂在临床使用中存在配伍禁忌,主要因配伍后不溶性微粒增加而超标^[6]。本研究发现 3 批复方苦参注射液与 3 批 0.9% 氯化钠配伍后在 6h 内各项指标皆符合药典标准;仅 1 批复方苦参注射液与 5% 和 10% 葡萄糖注射液配伍后不溶性微粒有超标的现象。原因除了中药静脉注射液本身固有以及操作不当引入之外,中药注射液成分复杂,其中生物碱、皂苷、氨基酸等主要成分及一些未被除尽的杂质,与输液配伍因 pH 的微小改变而产生细小沉淀,结晶。

为保证用药安全,建议复方苦参注射液在临床应用时最好与 0.9% NaCl 输液剂配伍,尽可能不与 5% 葡萄糖和 10% 葡萄糖配伍使用。

[参考文献]

- [1] 陈小华,张靖贤. 骨宁注射液在 3 种输液中的不溶性微粒观察[J]. 华夏医学,2005(1):57.
- [2] 中国药典. 二部[S]. 2005:附录 41,附录 61.
- [3] 唐素芳. 光阻法考察小容量注射液和注射用无菌粉末中的不溶性微粒[J]. 中国药事,2008(3):501.
- [4] 黎美霞. 注射液不溶性微粒检查取样方法的探讨[J]. 蛇志,2006,18(1):72.
- [5] 毛璐,甄键存,陈志刚. 塑料及玻璃安瓿开启方法对注射剂不溶性微粒污染的影响[J]. 中国药事,2005,19(11):663.
- [6] 王忠壮. 注射用丹参多酚酸盐与 12 种溶剂的配伍稳定性考察[J]. 中国药师,2009,12(6):774.

[责任编辑 全燕]