

痰热清注射液的稳定性研究及其与 氨基糖苷类药物的配伍观察

文友民, 杨小英*, 马晓艳
(宁夏医科大学附属医院, 宁夏 银川 750004)

[摘要] **目的:**考察痰热清注射液的稳定性及其与氨基糖苷类的配伍。**方法:**利用光阻法测定痰热清注射液在 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液中的不溶性微粒。采用高效液相色谱法测定痰热清注射液分别与 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液配伍放置 8 h 内,配伍液中黄芩苷含量的变化,并比较配伍前、后 pH 的变化。模拟临床条件观察庆大霉素、异帕米星、依替米星与痰热清配伍后的情况。**结果:**痰热清注射液与上述 5 种输液配伍后,微粒数均有所增加。其中与 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液配伍后 pH 和黄芩苷含量无显著性变化。痰热清注射液与氨基糖苷类配伍后均有可见物生成。**结论:**痰热清注射液在临床输液中应注意不溶性微粒。痰热清与氨基糖苷类存在配伍禁忌。

[关键词] 痰热清注射液;不溶性微粒;氨基糖苷类;配伍稳定性

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)01-0032-03

Study on Stability of Tanreqing Injection and Observation of its Compatibility with Aminoglycosides

WEN You-min, YANG Xiao-ying*, MA Xiao-yan
(The Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the stability of Tanreqing injection and its compatibility with Aminoglycosides. **Methods:** The insoluble particles of Tanreqing injection in five kinds of infusion solution were detected respectively by light-blockage method. The contents of Baicalin in two mixed solutions within 8h were determined by HPLC respectively. And the appearance and pH value of the mixtures were compared with those before mixing. The changes after Tanreqing injection mixed with isepamicin, etimicin or gentamycin were observed. **Results:** After Tanreqing injection was mixed with each one of the five kinds of infusion solution, the number of particles increased. And the contents of Baicalin and pH value had no obvious change in the solution mixed with 5% GS or 0.9% NS. There are visible substances in Tanreqing injection mixed with aminoglycosides. **Conclusions:** The insoluble particles of Tanreqing injection should be monitored in clinical application. There is incompatibility between Tanreqing injection and aminoglycosides.

[Key words] Tanreqing injection; insoluble particles; aminoglycosides; compatibility stability

痰热清注射液是由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花等中药提取制成的静脉用注射液,具有消炎、清热、解毒、化痰的功效。临床用于治疗风温肺热属痰热阻肺证疗效较好。由于中药注射液成分复杂,与输液配伍后常发生 pH、不溶性微粒以及含量等方面的变化,易产生配伍禁忌,影响临床使用。文献报

[收稿日期] 2009-09-03

[通讯作者] * 杨小英, Tel: (0951) 6743031, E-mail: yxy-1970@163.com

道^[1~2]此药与阿米卡星、奈替米星、庆大霉素在临床配伍使用后出现浑浊。未见有与异帕米星、依替米星的配伍报道,故模拟临床输液环境,对庆大霉素、异帕米星、依替米星 3 种氨基糖苷类与痰热清配伍进行观察。

1 材料

1.1 仪器 ZWF-J6 激光注射液微粒分析仪(天河医疗仪器有限公司);PHS-3B 精密 pH 计(上海雷磁仪器厂);Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);一次性使用输液器(批号:081203,江西洪达医疗器械集团有限公司)。

1.2 试药 痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司,规格:10 mL,批号:090107);黄芩苷对照品(0.062 g·mL⁻¹甲醇液,宁夏药品检验所提供);硫酸庆大霉素(宁夏启元国药有限公司,规格:2 mL:8 万单位,批号:080724);硫酸异帕米星注射液(浙江海正药业股份有限公司,规格:2 mL,200 mg;批号:080702);注射用硫酸依替米星(杭州爱大制药有限公司,规格:100 mg,批号:608060);0.9% 氯化钠注射液(规格:100、250、500 mL,批号:9A77B、8I94C、081404)、5% 葡萄糖注射液(规格:250、500 mL,批号:8J99C、080702、081013)、10% 葡萄糖注射液(规格:250 mL,批号:070106)、5% 葡萄糖氯化钠注射液(规格:500 mL,批号:8I85C)均由中国大冢制药有限公司生产。复方氯化钠注射液(宁夏启元国药有限公司,规格:500 mL,批号:081027-2、082025-1)。水为纯化水;其它试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 配伍后不同时间溶液中黄芩苷的含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Waters Nova-pak C₁₈(150 mm×3.9 mm,4 μm);流动相:甲醇-水(0.2% 磷酸)(47: 53);检测波长:280 nm;流速:0.8 mL·min⁻¹;柱温:40 ℃;进样量:2 μL。此条件下测定黄芩苷无干扰。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密吸取黄芩苷对照品(0.062 g·mL⁻¹)200 μL,加纯化水 800 μL 稀释,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取痰热清注射液 2 支分别加入到 250 mL 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液中,摇匀后取适量用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,即得。

2.1.4 标准曲线的绘制 精密移取对照品溶液适

量,稀释成 62,31,15.5,6.2,3.1,1.55 μg·mL⁻¹ 的溶液,每个浓度取 10 μL 进样,按外标法以峰面积(Y)对黄芩苷浓度(X)进行线性回归,得回归方程为 Y=22.24X-1.14(r=0.999 5)。结果表明,黄芩苷在 0.015 5~0.62 μg 范围内线性关系良好。

2.1.5 回收率试验 分别精密量取“2.1.3”项下供试液 1.0 mL,分别置于 2 个 10 mL 容量瓶中,各加入 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液定容、摇匀,制成配伍液。精密量取配伍液 100 μL,与对照品溶液按照 1: 1 的比例混合,按照上述色谱条件依法测定峰面积,计算加样回收率,结果见表 1。

表 1 加样回收率试验(n=6)

5% GS					
样品量 (μg)	加入量 (μg)	测得量 (μg)	回收率 (%)	平均回收 率(%)	RSD (%)
0.119 9	0.044 3	0.167 5	103. 4	101. 51	2. 09
0.119 9	0.044 3	0.165 9	103. 84		
0.119 9	0.044 3	0.164 4	100. 45		
0.119 9	0.044 3	0.165 3	102. 48		
0.119 9	0.044 3	0.164 8	101. 35		
0.119 9	0.044 3	0.163 1	97. 52		
0. 9% NS					
样品量 (μg)	加入量 (μg)	测得量 (μg)	回收率 (%)	平均回收 率(%)	RSD (%)
0.120 9	0.044 3	0.166 7	103. 39	100. 38	1. 64
0.120 9	0.044 3	0.165 8	101. 35		
0.120 9	0.044 3	0.164 5	98. 42		
0.120 9	0.044 3	0.165 0	99. 55		
0.120 9	0.044 3	0.165 4	100. 45		
0.120 9	0.044 3	0.164 8	99. 10		

2.1.6 精密度试验 取“2.1.2”项下对照品溶液,稀释成浓度为 15.5 μg·mL⁻¹ 的溶液,进样 6 次,RSD 为 0.27%。

2.1.7 含量测定 取“2.1.3”项下供试液适量,按照上述色谱条件依法测定峰面积,计算相对含量(以 0 h 峰面积作为标准)。结果痰热清与两种溶液配伍后在 8 h 内黄芩苷含量无明显变化,见表 2。

2.2 不溶性微粒的测定 按照 2005 年版《中国药典》附录 IX R 测定。于洁净层流操作台(100 级)中,用一次性注射器按临床常用治疗浓度分别将 10 mL

表 2 痰热清与两种溶液配伍后黄芩苷含量测定				
时间(h)	0.9% NS		5% GS	
	峰面积	相对含量%	峰面积	相对含量%
0	1 003.84	100	975.2	100
1	1 002.7	99.89	956.8	98.08
2	1 014.1	101.0	960.5	98.49
4	1 005.5	100.2	980.7	100.6
8	1 004.4	100.1	987.2	101.2

痰热清注射液加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液(批

表 3 痰热清与 5 种溶液配伍前后微粒测定 (微粒数/mL, n = 3)												
品名	自身(μm)		0 h		1 h		2 h		4 h		8 h	
	≥25	≥10	≥25	≥10	≥25	≥10	≥25	≥10	≥25	≥10	≥25	≥10
0.9% NS	0.9	13.6	3.2	514.5	4.9	735.7	3.3	510.4	15.2	553.0	29.1	919.5
5% GS	0.2	10.4	2.2	1 952.0	2.6	434.2	18.5	1 427.8	16.9	1 562.0	6.4	1 871.0
复方 NS	0.5	9.5	9.8	232.7	27.0	360.4	35.5	607.4	9.4	214.3	29.8	412.4
5% GNS	0.6	1.8	6.0	283.4	26.2	381.9	28.4	497.0	9.9	238.9	7.3	242.8
10% GS	0.1	12.3	2.1	773.3	7.8	363.9	17.6	1 132.3	16.0	911.4	39.4	447.1

表 4 痰热清与两种溶液配伍后 pH 值变化情况($\bar{x} \pm s, n=5$)						
品名	自身	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h
0.9% NS	4.94 ± 0.02	6.80 ± 0.05	7.26 ± 0.03	7.20 ± 0.04	7.08 ± 0.03	7.04 ± 0.04
5% GS	5.53 ± 0.03	6.87 ± 0.04	7.14 ± 0.06	7.17 ± 0.05	7.11 ± 0.04	7.14 ± 0.02

2.4 模拟临床输液过程,于洁净环境中用一次性注射器按临床常用浓度分别将 20 mL 痰热清注射液加入 500 mL 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液中。再将 1 支庆大霉素、1 支异帕米星、1 支依替米星分别加到 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中。模拟临床输液条件,分为两组输液之间冲管(生理盐水)和未冲管来交替滴液,肉眼观察结果见表 5。

表 5 痰热清与 3 种氨基糖苷类药物配伍后观察				
品名	临床操作	依替米星	异帕米星	庆大霉素
5% GS	冲管	少量沉淀	未见异常	未见异常
	未冲	沉淀	少量沉淀	少量沉淀
0.9% NS	冲管	未见异常	未见异常	未见异常
	未冲	少量沉淀	几乎没有	少量沉淀

3 讨论

3.1 按照《中国药典》规定,以光阻法测定时,每 mL 中含有 10 μm 以上的微粒不得过 25 粒,含 25 μm 以上的微粒不得过 3 粒^[3]。与上述 5 种输液配伍后的每 mL 中含有 10 μm 以上的微粒数都远超过《中国药典》标准。可能由于中药注射剂成分复杂,配伍后发生了物理或化学反应产生了不溶性微粒^[4]、中药注射剂本身的带入以及外界环境的影响。

3.2 痰热清注射液的 pH 值为 7.0 ~ 8.0,本实验证

号:8I94C)、5% 葡萄糖注射液(批号:8J99C)、10% 葡萄糖注射液(批号:070106)中,将 20 mL 痰热清加入 500 mL 5% 葡萄糖氯化钠注射液(批号:8I85C、081013)、复方氯化钠注射液(批号:081027-2、082025-1)中,测定 5 组药液不溶性微粒,见表 3。

2.3 与溶液配伍后 pH 值的变化按 2005 年版《中国药典》附录 VIIH 依法进行测定。分别与 0.9% NS 和 5% GS 溶液配伍后,观察 8 h 内溶液 pH 值的变化。各组输液 pH 值均无明显变化,结果见表 4。

实痰热清注射液分别与 0.9% 氯化钠、5% 葡萄糖注射液配伍后 pH 值变化不大。黄芩苷含量测定计算出的相对含量随时间的改变含量变化不大,说明该成分在配伍溶液中相对稳定。因此,痰热清注射液配液时,应选择 0.9% 氯化钠、5% 葡萄糖为宜^[5]。

3.3 痰热清注射液与氨基糖苷类存在物理变化配伍禁忌。建议在临床使用中,痰热清单独溶于稀释液中静脉滴注,在多组药物相互连续接静脉滴注时,若存在配伍禁忌的药物,需用生理盐水等冲洗输液管以避免不良反应发生^[2]。

[参考文献]

[1] 邢 彬,陈惠刚. 痰热清配伍禁忌[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(32):0887.

[2] 陈玉松,董晓娟,汪 琪. 痰热清与常用药物配伍反应观察[J]. 中国药物与临床,2006,6(8):635.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2005:附录 VII B.

[4] 杨文昌,李素民,樊德厚,等. 注射药物配伍试验方法[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(5):226.

[5] 杨荣霞,冯璐璐. 痰热清注射液与五种溶液配伍的微粒探讨[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(34):8398.