

注射用辛芍(冻干粉针)与常用输液配伍稳定性研究

何 迅, 李勇军, 王爱民, 刘丽娜, 周 雯, 王永林, 兰燕宇*
(贵阳医学院 药学院, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 研究注射用辛芍(冻干粉针)在 5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠两种输液中的配伍稳定性。方法: 采用高效液相色谱法测定芍药苷和野黄芩苷在输液中含量及指纹图谱, 同时观察输液的外观性状和 pH 值。结果: 注射用辛芍(冻干粉针)与 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液配伍后, 在室温 10 h 内, 其色泽、pH 值、不溶性微粒、芍药苷和野黄芩苷含量、指纹图谱稳定。结论: 在室温条件下 10 h 内, 注射用辛芍(冻干粉针)可与上述两种输液配伍使用。

[关键词] 注射用辛芍(冻干粉针); 配伍稳定性; 高效液相色谱法; 指纹图谱

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)05-0009-03

Stability of Xinshao Freeze-dried Powder for Injection in two Kinds of Infusion

HE Xun, LI Yongjun, WANG Ai-min, LIU Li-na, ZHOU Wen, WANG Yong-lin, LAN Yan-yu*
(School of Pharmacy, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

[Abstract] Objective: To study the stability of Xinshao freeze-dried powder for injection in 5% glucose solution and 0.9% sodium chloride solution. Methods: The stability of Xinshao freeze-dried powder for injection was examined by HPLC determining the contents of paeoniflorin and scutellarin, by observing changes in its appearance, pH value and fingerprint chromatogram in 10 h. Results: No changes in color, pH value, insoluble particles, the contents of paeoniflorin and scutellarin and the fingerprint chromatogram. Conclusion: 5% glucose solution and 0.9% sodium chloride solution are compatible with Xinshao freeze-dried powder for injection.

[Key words] xinshao freeze-dried powder for injection; compatible stability; HPLC; fingerprint chromatogram

注射用辛芍(冻干粉针)是由灯盏细辛和赤芍经提取精制纯化制成的中药冻干粉针剂, 具有活血化瘀, 通经活络的功效。文献资料报道灯盏细辛和赤芍中主要有效成分为芍药苷和野黄芩苷^[1-3]。临床应用以 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液配伍使用, 本研究考察 10 h 内药液的 pH 值、不溶性微粒、芍药苷和野黄芩苷的含量及指纹图谱变化情况, 为临床合理用药提供参考。

1 仪器与试剂

岛津 HPLC 系统, 包括 LC-10ATvp 泵, SPD-10Avp

紫外-可见光检测; Rheodyne 7725i 手动进样阀(美国 Rheodyne 公司); WML 色谱工作站(广西威玛龙色谱科技公司); TCQ-250 超声波清洗器(北京医疗设备二厂, 功率 250 W; 频率 19~33 KHz); 超净工作台(CT-1B, 苏州长桥净化设备厂), 澄明度检测仪(YB-2, 天津大学精密仪器厂); pHs-4C 型酸度计(成都方舟科技开发公司), KF-2 显微镜(德国 ZEISS)。

乙腈、甲醇均为色谱纯、乙醇、磷酸、冰醋酸、甲酸等为分析纯、水为重蒸馏水。芍药苷对照品(中国生物制品检定所, 批号: 110736-200424); 野黄芩苷对照品(中国生物制品检定所, 按 97.12% 折算。批号: 110842-200403); 注射用辛芍(冻干粉针)(贵州百祥制药有限责任公司提供, 批号: 20050512), 0.9% 氯化钠注射液(贵州六枝工矿集团大华药业有限公司, 批号: 200606171)和 5% 葡萄糖注射液(贵州六枝工矿集团大华药业有限公司, 批号: 20060312)。

[收稿日期] 2007-09-03
[基金项目] 贵州省中药现代化科技产业研究开发专项基金项目(黔科合农字[2005]500102、[2006]5003号); 贵州省省长基金[2005]296号
[通讯作者] * 兰燕宇, Tel: (0815) 6908899; E-mail: lanyanyu@gmail.com

2 方法与结果

2.1 样品溶液的制备 取注射用辛芍(冻干粉针),在超净工作台内分别用 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液稀释至 250 mL,临用前精密吸取 5 mL,用水稀释至 20 mL,摇匀,即得。

2.2 外观性状、不溶性微粒及 pH 值考察 配伍后样品溶液分别于室温静置 0, 2, 4, 6, 8, 10 h,照《中国药典》^[4],取样观察其外观性状、可见异物、色泽,测定其 pH 值和不溶性微粒。

2.3 芍药苷、野黄芩苷的含量测定^[5]

2.3.1 色谱条件 芍药苷含量测定的色谱条件:分析柱: Diamonsil(钻石) C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 保护柱: SecurityGuard C₁₈ 柱(4.0 mm × 3 mm, 5 μm); 甲醇-0.1% 甲酸溶液(40:60)为流动相;检测波长为 230 nm;柱温 40 °C;流速 1 mL·min⁻¹。野黄芩苷含量测定的色谱条件:甲醇-0.1% 磷酸溶液(50:50)为流动相;检测波长为 335 nm;其余条件同芍药苷测定。样品溶液分别于室温放置于 0, 2, 4, 6, 8, 10 h 取样测定其含量,结果无明显变化,见图 1。

2.3.2 对照品溶液的制备 取芍药苷适量,加甲醇制得每 1 mL 含 0.257 0 mg 的芍药苷对照品溶液;取野黄芩苷对照品适量,加甲醇制得每 1 mL 含 0.255 0 mg 的野黄芩苷对照品溶液。

2.3.3 线性关系考察 芍药苷:分别精密吸上述芍药苷对照品溶液 2, 3, 4, 5, 6 mL 于 10 mL 容量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,精密吸取上述工作液各 10 μL 进行测定,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,绘制工作曲线,得回归方程 $Y = 1.13 \times 10^7 X + 4.12 \times 10^3$, $r = 0.999 8$,线性范围在(0.051 4 ~ 0.154) mg·mL⁻¹。野黄芩苷:分别精密吸上述野黄芩苷对照品溶液 1, 2, 3, 4, 5 mL 于 10 mL 容量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,精密吸取上述各工作液 10 μL,注入液相色谱测定,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,绘制出工作曲线,得回归方程 $Y = 1.79 \times 10^7 X + 3.80 \times 10^3$, $r = 0.999 9$,线性范围为(0.025 5 ~ 0.128) mg·mL⁻¹。

2.3.4 精密度试验 取按 2.1 项下方法制备的样品溶液,进样 10 μL,分别连续进样 9 次测定,结果与 0.9% 氯化钠注射液配伍的溶液中野黄芩苷平均峰面积为 1 108 492, RSD 为 0.68%;芍药苷平均峰面积为 1 177 687, RSD 为 1.10%。与 5% 葡萄糖注射液配伍的溶液中野黄芩苷平均峰面积为 1 096 421, RSD

为 0.71%;芍药苷平均峰面积为 1 169 480, RSD 为 1.23%。结果表明精密度良好。

2.3.5 重复性试验 在不同日期、以不同分析人员对同一批号样品按 2.1 项方法制备样品溶液,分别测定。0.9% 氯化钠配伍液中野黄芩苷平均峰面积为 1 196 457, RSD 为 1.31%。芍药苷平均峰面积为 1 109 451, RSD 为 1.87%。5% 葡萄糖配伍液中野黄芩苷平均峰面积为 1 084 762, RSD 为 1.26%。芍药苷平均峰面积为 1 109 475, RSD 为 1.92%。

2.3.6 准确度试验 采用加样回收率试验,精密吸取按 2.1 项下方法制备的样品溶液,分别精密加入野黄芩苷或芍药苷适量,混匀,进样 10 μL 进行测定,结果 0.9% 氯化钠配伍液中野黄芩苷平均回收率为 100.6%, RSD 为 2.20%;芍药苷平均回收率为 100.1%, RSD 为 2.26%。5% 葡萄糖配伍液中野黄芩苷平均回收率为 100.4%, RSD 为 2.0%;芍药苷平均回收率为 100.2%, RSD 为 2.11%。

2.4 指纹图谱考察

2.4.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 保护柱: Phenomenex C₁₈ 柱(4.0 mm × 3 mm, 5 μm); 流动相为 80% 乙腈(A)-0.1% 磷酸溶液(B),采用线性梯度洗脱: 0 min 15% A, 80 min 70% A,流速为 1 mL·min⁻¹,柱温 40 °C,检测波长为 230 nm。

2.4.2 溶液的制备 参照物溶液的制备:称取对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 约含 0.15 ng 的溶液,摇匀即得。供试品溶液的制备:将注射用辛芍(冻干粉针)按 2.3.3 项下方法配制成临床使用浓度,用水稀释制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液,摇匀,即得。

2.4.3 指纹图谱的测定 精密吸取参照物溶液与供试品溶液各 5 μL,注入液相色谱仪,记录 60 min 的色谱图,以野黄芩苷参照物的色谱峰来确定供试品溶液中的野黄芩苷的色谱峰(S 峰)。以供试品溶液中野黄芩苷的色谱峰(S 峰)的保留时间和峰面积为 1 计算相对保留时间和峰面积比值。

2.4.4 精密度实验 取辛芍冻干粉针按 2.4.2 项方法制备供试品溶液,分别连续进样 5 次,测定指纹图谱,结果与野黄芩苷色谱峰(S 峰)相比较,各共有峰的相对保留时间和峰面积比值基本一致,各色谱峰保留时间比值在 0.21% ~ 0.98% 之间,峰面积比值在 0.45% ~ 2.07% 之间,符合指纹图谱技术要求。

2.4.5 稳定性实验 取按 2.4.2 项方法制备的同一

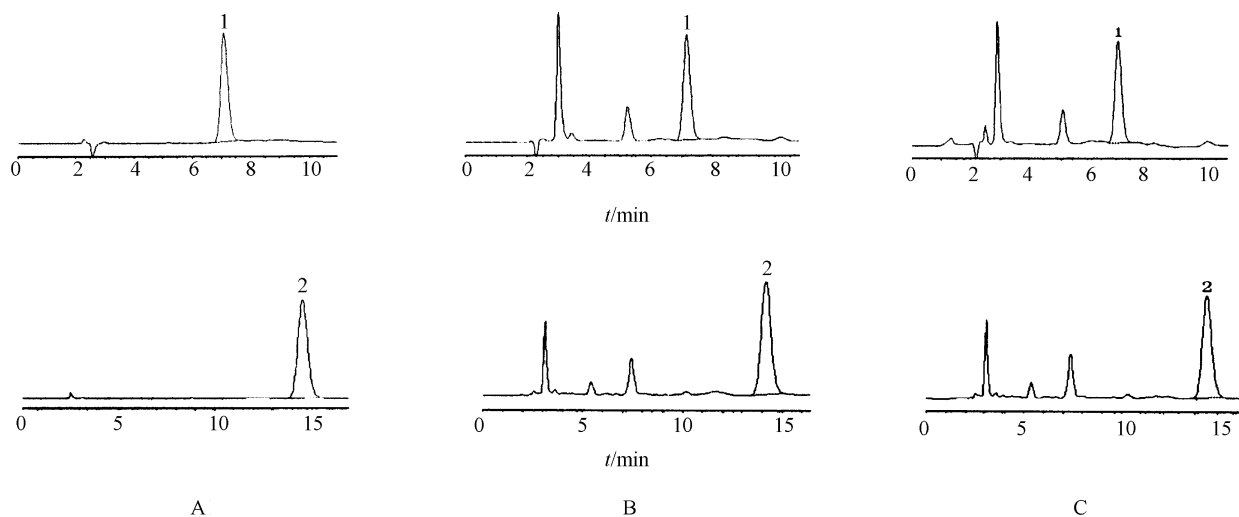


图 1 注射用辛芍(冻干粉针)与输液配伍的 HPLC 图

A. 对照品; B. 与 5% 葡萄糖注射液配伍样品; C. 与 0.9% 氯化钠注射液配伍样品;
1. 芍药苷; 2. 野黄芩苷

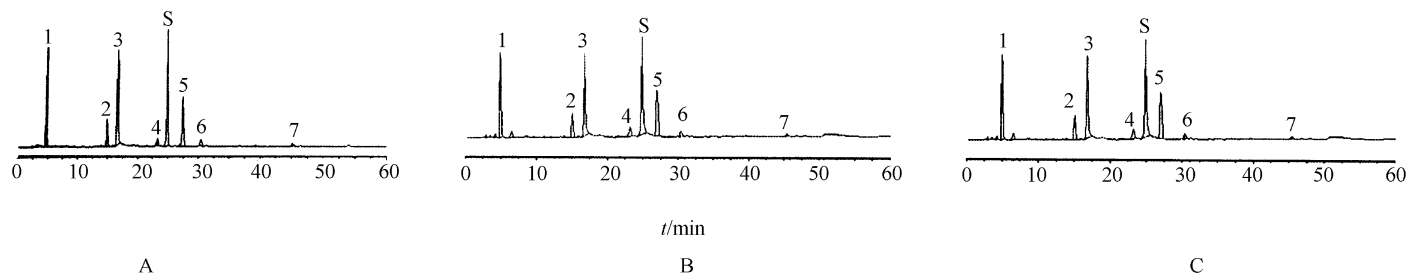


图 2 注射用辛芍(冻干粉针)与配伍液 10 h 的指纹图谱

A. 注射用辛芍(冻干粉针); B. 与 5% 葡萄糖配伍样品(10 h); C. 与 0.9% 氯化钠配伍样品(10 h)

供试品溶液, 分别在 0, 2, 4, 6, 8, 10 h 检测指纹图谱, 结果各共有峰的相对保留时间在 0.29% ~ 1.28% 之间, 峰面积比值在 0.87% ~ 2.74% 之间, 符合指纹图谱要求。

2.4.6 重复性实验 取辛芍冻干粉针按 2.4.2 方法制备供试品溶液, 分别平行操作制备 5 份检测指纹图谱, 结果各峰面积比值 RSD 在 0.07% ~ 0.95% 之间, 各色谱保留时间与野黄芩苷色谱峰(S 峰) 保留时间比值的 RSD 在 1.21% ~ 2.75% 之间, 符合指纹图谱技术要求。

2.4.7 结果 根据《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求》规定项下内容进行考察, 辛芍冻干粉针分别与 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液配伍后, 其指纹图谱与辛芍冻干粉针 HPLC 的对照指纹图谱相比较基本一致, 符合对照指纹图谱技术参数要求。

3 讨论

中药注射剂, 由于其所含成分复杂, 在不同的输液配伍中, 常因 pH 值变化、溶媒改变而呈现混浊、沉淀、颜色变化等现象, 引起不良反应或影响药物的疗效^[6], 本试验探讨注射用辛芍(冻干粉针)与两种临

床常用的输液配伍使用, 为临床应用提供依据。

本品用 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液溶解并稀释至临床浓度, 室温放置 10 h, 色泽、不溶性微粒、pH 值、指标成分野黄芩苷和芍药苷含量、指纹图谱未见明显变化, 说明本品可与 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液配伍使用。

[参考文献]

- [1] 李文, 殷小杰, 廖福龙, 等. 六种产地赤芍对大鼠抗凝血及抗血小板聚集作用的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(6): 30.
- [2] 刘东锋, 张莉, 陈婷. 四逆散有效成分芍药苷药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 36.
- [3] 崔建梅, 吴松. 灯盏花素的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(3): 255.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005. 附录 13.
- [5] 吴莹, 王永林, 兰燕宇, 等. 注射用复方荜茇冻干粉针中野黄芩苷的含量测定[J]. 中国药业, 2005, 14(7): 32.
- [6] 刘艳辉, 张怀琴, 陈志红. 常用中药注射剂及其配伍变化[J]. 医学理论与实践, 2005, 18(9): 1106.