

表2 各萃取部位浸膏中绿原酸、咖啡酸和香草酸含量(n=3)

Tab. 2 The content of chlorogenic acid, caffeic acid and ferulic in fraction(n=3) %

样品	绿原酸	咖啡酸	香草酸
乙醇提取物部位	1.660	0.022	0.710
二氯甲烷部位	0.355	0.014	5.800
乙酸乙酯部位	4.520	0.110	1.090
剩余部位	1.568	0.016	0.673

### 3 讨论

本研究采用 HPLC 等度洗脱法同时测定了大血藤中绿原酸、咖啡酸和香草酸的含量,流动相采用 1%冰醋酸-甲醇(68:32),该法简单方便,分离效果好。在该方法中,将检测波长选择为 327 nm,因为绿原酸的最大吸收波长为 327 nm,咖啡酸的最大吸收波长在 323 nm,香草酸的最大吸收波长在 260 nm,次吸收波长在 327 nm,该方法重点关注绿原酸,所以选择了既接近咖啡酸的最大吸收波长又是香草酸的次吸收波长 327 nm 为检测波长。绿原酸和咖啡酸在乙酸乙酯部位含量

最高,分别为 4.52%, 0.11%, 香草酸在二氯甲烷部位含量最高,为 5.8%。本研究为进一步研究开发大血藤提供了有效手段。

### REFERENCES

- [1] 国家中医药管理局. 中华本草(精华本): 上册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 571-574.
- [2] SUN H F, MA R L, XU X Q, et al. Antioxidant and antibacterial properties of *Sargentodoxa cuneata* [J]. Chin Wild Plant Res(中国野生植物资源), 2015, 34(3): 16-19.
- [3] MAO S C, GU J Q, CUI C B, et al. Phenolic compounds from *Sargentodoxa cuneata*(Oliv.)Rehd.et Wils. and their antitumor activities [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2004, 14(6): 326-330.
- [4] TIAN Y, ZHANG H J, TU A P, et al. Phenolics from traditional Chinese medicine *Sargentodoxa cuneata* [J]. Acta Pharm Sin(药理学报), 2005, 40(7): 628-631.
- [5] 陈智仙, 高文远, 刘岱琳, 等. 大血藤的化学成分研究(II) [J]. 中草药, 2010, 41(6): 867-870.
- [6] MOHAN K V, GUNASEKARAN P, VARALAKSHMI E, et al. *In vitro* evaluation of the anticancer effect of lactoferrin and tea polyphenol combination on oral carcinoma cells [J]. Cell Biol Int, 2007, 31(6): 599-608.

收稿日期: 2015-10-26

## 香丹注射液与 3 种代糖溶媒配伍的稳定性研究

周勇<sup>1</sup>, 黄华<sup>1</sup>, 王也<sup>1\*</sup>, 姚建胜<sup>1</sup>, 王超超<sup>2</sup>, 余爱民<sup>2</sup>(1.衢州市食品药品检验研究院, 浙江 衢州 324002; 2.衢州市柯城区人民医院, 浙江 衢州 324000)

**摘要:** 目的 考察香丹注射液与 3 种代糖溶媒(果糖注射液、转化糖注射液和转化糖电解质注射液)配伍的稳定性,为糖尿病患者临床用药提供参考。方法 按临床用药的最大使用量,制备香丹注射液与 3 种代糖溶媒的配伍溶液,考察配伍溶液的外观、pH 值、不溶性微粒、含量测定、紫外光谱及最大吸收波长。结果 其中一批香丹注射液与转化糖电解质注射液配伍 20 min 后出现浑浊,其他溶液在 5 h 内,溶液性状、不溶性微粒、含量、紫外光谱及最大吸收波长均无明显变化,pH 值在正常范围内略有变化。结论 不建议香丹注射液与转化糖电解质注射液临床配伍使用,其他溶液在配伍 5 h 内基本稳定,建议配伍静置一段时间后再输注,以提高输液的安全性。

**关键词:** 香丹注射液; 代糖溶媒; 配伍; 稳定性; 糖尿病用药安全

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)05-0595-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.017

### Compatible Stability of Xiangdan Injection and 3 Kinds of Sugar Substitute Solvent

ZHOU Yong<sup>1</sup>, HUANG Hua<sup>1</sup>, WANG Ye<sup>1\*</sup>, YAO Jiansheng<sup>1</sup>, WANG Chaochao<sup>2</sup>, YU Aiming<sup>2</sup>(1. Quzhou Institute for Food and Drug Inspection, Quzhou 324002, China; 2. Quzhou Kecheng People's Hospital, Quzhou 324000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the compatible stability of Xiangdan injection and 3 kinds of sugar substitute solvent (fructose injection, invert sugar injection and invert sugar electrolytes injection), and to provide reference for clinical medication

基金项目: 浙江省食品药品监管系统科技计划项目(2014009); 浙江省衢州市重点实验室项目(衢市科发高[2015]8号)

作者简介: 周勇,男,主管药师 Tel: (0570)8358027 E-mail: 171644338@qq.com \*通信作者: 王也,女,副主任药师 Tel: (0570)8878923 E-mail: 25671760@qq.com

of patients with diabetes. **METHODS** According to the maximum amount of clinical application, Xiangdan injection was prepared with 3 kinds of sugar substitute solvent. The appearance of the compatibility of solution, pH value, insoluble particles, content determination, ultraviolet spectrum and maximum absorption wavelength were measured. **RESULTS** One group of Xiangdan injection and invert sugar electrolyte injection after the compatibility for 20 min turned turbid. The solution properties, particulate matter, content, UV spectrum and maximum absorption wavelength had no change within 5 h after the compatibility of other solutions, and the pH changed slightly in the normal range. **CONCLUSION** Xiangdan injection and invert sugar electrolyte injection compatibility for clinical is not suggested. The other solutions are basically stable within 5 h after compatibility. It is suggested to stand the solution for some time after compatibility before infusion to improve transfusion safety. **KEY WORDS:** Xiangdan injection; sugar substitute vehicle; compatibility; stability; diabetes medication safety

中药注射剂是我国特有的剂型，临床上广泛应用于各种疾病的治疗，并获得较好的临床效果<sup>[1]</sup>。香丹注射液作为广泛使用的心脑血管用药，具有扩张血管、增进冠状动脉血流量的作用，其说明书上要求加入糖溶液中输注<sup>[2]</sup>，但糖尿病患者使用葡萄糖类注射液有可能会引起血糖紊乱的危险，而使用氯化钠注射液由于盐析作用的存在，会大大增加中药注射剂不良反应的概率。为保障广大糖尿病患者的输液安全，笔者采用了果糖、转化糖和转化糖电解质 3 种代糖溶媒代替葡萄糖注射液与氯化钠注射液，对香丹注射液与其配伍的情况进行分析，以期能为临床糖尿病患者的合理用药提供可靠的实验依据。

## 1 仪器与试剂

DELTA32 酸度计(德国梅特勒); SW-CJ-1B 标准净化台(苏州净化设备厂); GWJ-5 微粒检测仪(天津天大天发); UV2450 紫外分光光度计(日本岛津); Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent); 一次性注射器(浙江灵洋医疗器械有限公司)

原儿茶醛对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 110810-201007, 供含量测定用); 香丹注射液(香丹 1, 正大青春宝药业有限公司, 批号: 1411272, 规格: 每支 10 mL); 香丹注射液(香丹 2, 吉林省集安益盛药业股份有限公司, 批号: 14081208, 规格: 每支 10 mL); 香丹注射液(香丹 3, 朗致集团万荣药业有限公司, 批号: 14122211, 规格: 每支 10 mL); 果糖注射液(果糖 1, 安徽丰原药业股份有限公司, 批号: 14080893, 规格: 每袋 250 mL); 果糖注射液(果糖 2, 安徽双鹤药业有限责任公司, 批号: 1409051Q, 规格: 每瓶 250 mL); 转化糖注射液(转化糖 1, 上海长征富民金山制药有限公司, 批号: 14091101B, 规格: 每瓶 500 mL); 转化糖注射液(转化糖 2, 批号: 四川美大康佳乐药业有限公司, 14102162, 规格: 每

袋 250 mL); 转化糖电解质注射液(转化糖电解质, 扬子江药业集团上海海尼药业有限公司, 批号: 1406169, 规格: 每袋 250 mL); 甲醇(色谱纯, 美国 Tedia 公司), 冰醋酸(分析纯, 浙江省兰溪市屹达化工试剂有限公司); 水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 配伍稳定性溶液的制备

溶液配置在 100 级层流净化下完成。按说明书上规定的最大药物使用浓度配制溶液<sup>[3]</sup>, 用一次性注射器取香丹注射液 20 mL 分别与 3 种代糖溶媒 1 袋或 1 瓶配伍(符合临床使用情况), 摇匀, 室温(约 25 ℃)静置, 分别于 0, 1, 2, 3, 4, 5 h 取样, 进行配伍稳定性考察。中药注射剂配伍稳定性的指标有溶液的外观、pH 值、不溶性微粒、紫外光谱及最大吸收波长、主要成分含量等<sup>[4]</sup>, 本实验在室内温度 24~25 ℃、湿度 48%、自然光照射下进行, 将各混合配伍好后的溶液静置, 按中国药典 2010 年版药品检测标准要求<sup>[5]</sup>考察上述项目。

### 2.2 溶液外观

溶液外观均为黄色澄清溶液, 其中正大青春宝药业的香丹注射液与扬子江药业集团的转化糖电解质注射液配伍 20 min 后, 溶液开始出现浑浊, 其他配伍溶液 5 h 内未发生沉降且颜色无显著变化。

### 2.3 pH 值的测定

取“2.1”项下溶液, 用 pH 计测定 pH 值, 5 h 内 pH 值在正常范围内略有变化, RSD<2.0%, 且 pH 值仍在普通静脉输液允许的范围内[参考国家执业药师资格考试应试指南药专业知识(二) pH 4~9<sup>[6]</sup>。结果见表 1。

### 2.4 紫外吸收光谱及最大吸收波长

取“2.1”项下溶液, 用紫外分光光度计在 210~440 nm 内进行全波段扫描, 比对每个时间段扫描图谱及最大吸收波长, 0~5 h 内图谱无显著变化, 最大吸收波长均在(282±1)nm 处, 结果见表 1。

表 1 配伍后检测结果

Tab. 1 Result of each test after compatibility

项目	时间/h	果糖 1			果糖 2			转化糖 1			转化糖 2			转化糖电解质注射液		
		香丹1	香丹2	香丹3	香丹1	香丹2	香丹3	香丹1	香丹2	香丹3	香丹1	香丹2	香丹3	香丹1	香丹2	香丹3
pH 值	0	4.26	4.33	4.50	4.87	4.96	5.19	4.03	4.13	4.19	4.85	4.96	5.18	4.00	3.99	4.04
	1	4.15	4.34	4.50	4.97	4.98	5.18	4.14	4.14	4.18	4.94	4.94	5.15	4.01	4.00	4.05
	2	4.17	4.34	4.51	4.81	4.97	5.20	4.03	4.15	4.22	4.86	4.96	5.17	4.00	4.01	4.07
	3	4.20	4.36	4.54	4.85	4.99	5.20	4.04	4.16	4.21	4.86	4.96	5.17	4.02	4.03	4.08
	4	4.20	4.35	4.52	4.85	4.97	5.20	4.04	4.16	4.21	4.86	4.98	5.17	4.02	4.02	4.08
	5	4.20	4.35	4.52	4.84	4.98	5.18	4.03	4.14	4.21	4.88	4.96	5.14	4.01	4.01	4.07
最大吸收波长/nm	0	283	283	281	283	283	281	283	283	282	283	283	281	283	283	281
	1	283	283	281	283	283	281	283	283	282	283	283	281	283	283	281
	2	283	283	281	283	283	282	283	283	282	283	283	281	283	283	281
	3	283	283	282	283	283	282	283	283	282	283	283	282	283	283	281
	4	283	283	282	283	283	282	283	283	282	283	283	282	283	283	281
	5	283	283	282	283	283	282	283	283	282	283	283	282	283	283	281
不溶性微粒 ( $\geq 10 \mu\text{m}/\geq 25 \mu\text{m}$ )/ 个·mL <sup>-1</sup>	0	3.1/0	9.0/0	7.9/0	9.0/0	10.1/0	7.7/0.2	7.4/0	3.6/0	13.5/0	2.2/0	5.8/0	3.2/0	13.1/0	14.1/0	6.4/0
	1	1.4/0	6.6/0	3.7/0	5.9/0	9.9/0	3.7/0	3.3/0	2.6/0	6.8/0	1.7/0	3.9/0	2.1/0	10.2/0	8.7/0	3.4/0
	2	1.3/0	6.1/0	4.9/0	4.5/0	9.1/0	4.6/0	3.7/0	3.0/0.1	9.5/0	2.2/0	4.9/0	2.2/0	7.7/0	8.2/0	3.7/0
	3	1.2/0	6.7/0	5.1/0	4.7/0	11.4/0	4.3/0	8.4/1.3	4.6/0.1	110.5/0	1.6/0	5.5/0	1.5/0	7.5/0	8.7/0	4.3/0
	4	2.1/0	7.1/0	3.7/0	6.5/0.1	110.9/0	3.5/0	5.4/0	3.5/0.1	110.2/0	2.6/0	6.7/0	2.2/0	6.3/0	7.6/0	3.3/0
	5	1.9/0	4.8/0.2	9.5/0	6.6/0	11.1/0	7.5/0.1	116.3/0.2	5.0/0.1	113.2/0	5.0/0	8.5/0	1.9/0	6.5/0	10.3/0	5.4/0.1
含量(以峰面积 表示) $\times 10^7$	0	7.89	8.73	11.89	8.29	7.60	8.99	4.42	5.00	4.73	9.40	8.12	8.72	8.99	8.71	8.74
	1	8.48	9.25	11.76	8.47	7.95	8.89	4.32	5.17	4.76	10.17	8.52	8.61	8.71	9.09	8.52
	2	8.15	8.97	11.85	8.48	7.99	8.91	4.34	5.24	4.69	9.61	8.59	8.79	9.04	9.25	8.24
	3	8.06	9.05	11.82	8.49	7.84	8.90	4.31	5.05	4.63	9.46	8.24	8.90	9.11	9.11	8.23
	4	7.98	9.13	11.77	8.32	8.11	8.89	4.22	5.25	4.57	9.51	8.64	8.82	9.02	9.09	8.21
	5	8.04	9.31	11.72	9.01	8.10	8.85	4.27	5.20	4.59	9.68	8.48	8.84	9.31	8.90	8.16

### 2.5 不溶性微粒

取“2.1”项下溶液，使用微粒检测仪进行不溶性微粒检测，0~5 h 内不溶性微粒未发生显著变化，结果见表 1。

### 2.6 含量测定(原儿茶醛)

**2.6.1 色谱条件** 色谱柱为 Agilent C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ )，以甲醇-1%冰醋酸(8:92)为流动相，流速 1 mL $\cdot$ min<sup>-1</sup>，柱温 25  $^{\circ}\text{C}$ ，检测波长 280 nm，进样量 3  $\mu\text{L}$ 。系统适应性：理论板数按原儿茶醛峰计为 4 261( $\geq 3 000$ )。

**2.6.2 测定方法** 取配伍稳定性试验溶液，参照香丹注射液执行标准[卫生部颁药品标准(中药成方制剂第十七册)]<sup>[7]</sup>项下原儿茶醛含量测定方法测定原儿茶醛的含量(以峰面积表示)，0~5 h 内主要成分原儿茶醛的含量无显著变化(RSD $<$ 5.0%)。结果见表 1。

## 3 讨论

### 3.1 考察时间

考察时间的设置范围应覆盖静配中心配置药液及送达输液站与患者输液所用时间，临床上普通患者液体的输液速度为每分钟 40~60 滴，据此推算 100~500 mL 的药液输注时间为 1~4 h<sup>[8]</sup>，考虑送药时间等一些因素的影响，故设置实验的时间增加 1 h，即 0~5 h，时间节点分别为 0，1，2，3，4，5 h。

### 3.2 数据的代表性

笔者参考大量文献研究资料发现，输液的配伍稳定性研究大多只是针对 1 个生产厂家 1 个批号进行研究，数据代表性不足。本研究选取 3 个生产厂家香丹注射液，溶媒除了转化糖电解质注射液没有采到样，其余 2 个溶媒也选取了 2 个生产厂家的样品。样本量大，数据更科学、更具代

表性。本研究不仅对配伍溶液进行了考察，同时对香丹注射液和各溶媒分别进行了检测，检测的数据用于配伍溶液检测数据的比对，便于更科学地分析配伍溶液的变化。

### 3.3 含量测定的意义

药物配伍稳定性研究的目的是要确定药物配伍后有无相互影响、降解产物或新物质产生<sup>[9]</sup>。含量测定是最终判定注射剂能否配伍的主要依据，查阅文献发现中药注射剂考察含量变化的论文较少。中药注射剂成分复杂，目前的实验条件下，不可能对注射剂中的所有成分进行定量分析，故检测配伍后注射剂中主要成分含量及溶液的外观、pH值、不溶性微粒和吸光度的变化，进行综合分析才能得出较为科学客观的结果。

### 3.4 不溶性微粒分析

由于输液中不溶性微粒对人体的危害早就形成了共识<sup>[10]</sup>，不溶性微粒是导致中药不良反应发生的重要因素之一。本试验中，不溶性微粒数在0~1 h内均有不同程度的减少，分析原因可能是刚配伍时产生了大量气泡，测试仪器误将所产生的气泡认为微粒进行计数，导致计数结果较高；也有可能是刚配伍溶液不够稳定。

### 3.5 异常情况分析

本实验中发现，正大青春宝药业有限公司生产的香丹注射液与扬子江药业集团上海海尼药业有限公司生产的转化糖电解质注射液配伍后出现异常，配伍静置20 min，配伍溶液由澄清逐渐变得浑浊。采集不溶性微粒检测数据发现样品与溶媒原液的不溶性微粒值均无异常，见表2；配伍5 h内中国药典2015年版规定粒径的微粒数并未有明显变化，见表1；其他通道采集的35 min内微粒数也未发生明显变化，见表3。由于仪器本身的限制，粒径<4 μm的微粒无法检测，具体原因有待进一步的考察研究。

表2 香丹注射液与3种溶媒原液不溶性微粒检测结果

Tab. 2 Insoluble particles test results of Xiangdan injection and 3 kinds of solvent concentrate

粒径/ μm	不溶性微粒/个·mL <sup>-1</sup>							
	香丹1	香丹2	香丹3	果糖1	果糖2	转化糖1	转化糖2	转化糖电解质
≥10	13.2	112.8	50.2	1.7	5.5	6.6	18.3	2.7
≥25	1.8	8.2	3.0	0	0	0	0.6	0

表3 香丹1与转化糖电解质注射液配伍其他通道不溶性微粒检测结果

Tab. 3 Results of other channel insoluble particles of Xiangdan 1 and invert sugar and electrolytes injection

粒径/ μm	不溶性微粒/个·mL <sup>-1</sup>							
	0 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	35 min
4~6	382.9	385.2	393.7	380.2	366.1	370.5	368.7	349.5
>5	645.2	577.8	550.4	536.8	512.6	510.6	508.0	490.6

### 3.6 实验结果分析及配伍建议

不同时间稳定性实验结果表明，香丹注射液与转化糖电解质注射液配伍的0~5 h内，有1批溶液外观出现了浑浊，为了临床用药安全，不建议香丹注射液与转化糖电解质注射液临床配伍使用，香丹注射液与果糖注射液及转化糖注射液配伍0~5 h内，溶液性状、不溶性微粒、pH、含量测定、紫外光谱及最大吸收波长无显著变化，有良好的稳定性。由于刚配伍时溶液不稳定且有大量气泡产生，建议临床配伍用药时待配伍静置一段时间后再输注，并在输液时采用终端过滤器，有效截留不溶性微粒<sup>[11]</sup>，以提高输液的安全性。

本实验仅对配伍后的理化性质进行考察，其药理及生化实验有待进一步研究。

### REFERENCES

- [1] 李治军. 几种常用中药注射剂与5%葡糖糖注射液的配伍分析[J]. 内蒙古中医药, 2014(21): 47.
- [2] 易生富, 张静. 香丹注射液在四种输液中的稳定性考察[J]. 中国药业, 2001, 10(2): 28-29.
- [3] TAN X A, XIAO K Y, HE S W. Particles in 8 common traditional Chinese drugs for IV injection [J]. Cent South Pharm(中南药学), 2007, 5(1): 47-50.
- [4] HUANG J H. Study on related factors influencing the stability of injection of traditional Chinese medicine[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2007, 18(5): 1271-1272.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2010, 附录: 30, 36, 45, 58, 63.
- [6] 国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心. 国家执业药师资格考试应试指南药专业知识(二)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2014.
- [7] 卫生部颁药品标准(中药成方制剂第十七册)[S]. 2012: Z17-200.
- [8] LIN L, WAN C X. Compatibility of seven kinds of commonly used Chinese medicine injections with 0.9% sodium chloride stability study [J]. J Nurs Sci(护理学杂志), 2013, 28(15): 48-50.
- [9] 徐帆, 梁晓方, 苏莉, 等. 注射剂配伍稳定性研究方法学分析与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(10): 840-842.
- [10] LU M Y, LI M, ZHOU C Y. Summarization of present state of intravenous injection pollution by insoluble particle in China [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2001, 23(3): 216-219.
- [11] 任贵香, 刘学逊. 香丹注射液与输液配伍的稳定性[J]. 中国民族民间医药, 2009, 19: 22.

收稿日期: 2015-10-16