

- guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34 (6): 730-751.
- [15] ZINNER S H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(3): 490-494.
- [16] KOLLEF M H. Vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia: The good, the bad, and the ugly [J]. Crit Care Med, 2012, 40(1): 330-332.
- [17] WONG-BERINGER A, JOO J, TSE E, et al. Vancomycin-

associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(2): 95-101.

- [18] MOISE-BRODER P A, FORREST A, BIRMINGHAM M C, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(13): 925-942.

收稿日期: 2016-01-20

## 正交试验优选穿琥宁注射液与临床常用输液的配伍条件

张艳芬(天津市武清区人民医院, 天津 301700)

**摘要:** 目的 研究穿琥宁注射液与临床常用输液的配伍条件。方法 选择温度、光照、放置时间、溶媒种类 4 个影响因素, 以穿琥宁含量、配伍液的 pH 值变化、不溶性微粒数为检测指标, 同时考察不同条件下配伍液中穿琥宁有关物质的限度。结果 在 4 h 内, 穿琥宁注射液与 5%葡萄糖注射液及 0.9%氯化钠注射液可配伍使用, 但不宜与 5%的葡萄糖氯化钠注射液配伍。结论 穿琥宁注射液与 5%葡萄糖注射液及 0.9%氯化钠注射液在 4 h 内可配伍使用, 应尽量避免日光照射与高温环境。

**关键词:** 正交试验; 穿琥宁注射液; 常用输液; 配伍稳定性; 有关物质

中图分类号: R952

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1194-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.023

### Study on the Stability of Potassium Dehydroandrographolide Succinate Injection in Clinical Common Transfusion

ZHANG Yanfen(Tianjin Wuqing People's Hospital, Tianjin 301700, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the compatibility conditions of potassium dehydroandrographolide succinate injection combined with clinical common transfusion. **METHODS** Selected temperature, illumination, storage time and solvent as factor, the content of potassium dehydroandrographolide succinate, pH value changes of the compatibility solution and the insoluble particles was used as indexes. The limits of the related substances of potassium dehydroandrographolide succinate in the compatibility solution were also investigated. **RESULTS** In 4 h, potassium dehydroandrographolide succinate injection could be combined with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection, and was incompatible with 5% glucose and sodium chloride injection. **CONCLUSION** Potassium dehydroandrographolide succinate injection can be combined with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection in 4 hours. But should try to avoid sunlight exposure and high temperature environment.

**KEY WORDS:** orthogonal experiment; potassium dehydroandrographolide succinate injection; common transfusion; compatible stability; related substances

穿琥宁注射液是中药穿心莲叶中提取的穿心莲内酯经脱水、成盐而制成, 其化学成分为脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐混合物, 具有解热、消炎和促进肾上腺皮质功能的作用, 临床上广泛用于治疗病毒性肺炎及上呼吸道感染、急性慢性支气管炎、扁桃体炎以及混合感染等。穿琥宁注射液常与 5%的葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射

液及 0.9%氯化钠注射液配伍使用<sup>[1]</sup>。之前有关穿琥宁注射液与以上常用输液配伍后稳定性的研究主要集中于温度、放置时间对稳定性的影响<sup>[2-4]</sup>, 而忽视了光照、溶媒对稳定性的影响, 此外, 穿琥宁注射液中的有效成分为脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐, 化学稳定性较差, 前期的研究中也未考察穿琥宁有关物质在不同配伍条件时的变

作者简介: 张艳芬, 女, 主管药师 Tel: 13682197835 E-mail: 3241320658@qq.com

化情况,且所用方法专属性不强。

本实验采用正交试验,选择温度、光照、放置时间和溶媒种类 4 个影响因素,采用正交试验表,以穿琥宁含量、配伍液的 pH 值变化、不溶性微粒数为检测指标,同时考察了不同条件下,配伍液中穿琥宁有关物质的限度,优选合理的配伍条件,为临床安全、合理用药提供理论依据。

## 1 仪器与试药

Aglient 1100 高效液相色谱系统(美国 Agilent 公司,UV 检测器、自动进样器);AB135S 型电子天平(梅特勒-托利多);MP512 型酸度计(德国赛多利斯集团);2501 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司);GWJ-5S 型智能微粒检测仪(江苏苏净集团);SC-15 型电热恒温水槽(上海比朗仪器制造有限公司)。

脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯对照品(中国药品生物制品检定研究院,批号:111598-201311,供含量测定用);穿琥宁注射液(辽宁可济药业有限公司,批号:20151015,规格:2 mL:40 mg);5%葡萄糖注射液[华裕(无锡)制药有限公司,批号:20150612,规格:100 mL];5%葡萄糖氯化钠注射液[华仁药业(日照)有限公司,批号:20150617,规格:100 mL];0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号:20150711,规格:100 mL)。甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的配制

**2.1.1 对照品溶液** 精密称取脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯对照品 100 mg,置于 50 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲溶液(pH 7.5)溶解并定容,摇匀,得对照品储备液;精密量取对照品储备液 1 mL,置 10 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲溶液(pH 7.5)至刻度,摇匀,即得对照品溶液。

**2.1.2 配伍液的配制** 在层流净化台上进行配制。正交试验设计要求见表 1~2,取穿琥宁注射液 5 mL,置 100 mL 量瓶中,分别加 5%的葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射液及 0.9%氯化钠注射液至刻度,摇匀,根据表 2 试验方案安排试验,每号试验做 3 次,共制备 27 个样品溶液。

**2.1.3 配伍液外观观察** 取洁净的 20 mL 具塞纳氏比色管,加入 15 mL 用 0.9%氯化钠注射液、5%的葡萄糖注射液或 5%葡萄糖氯化钠注射液稀释的配伍液,尽量避光,于 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 观

察其外观变化,以未配伍的各注射液作为参照,结果 8 h 内各配伍液的外观与未配伍的各注射液相比无明显变化。

**2.1.4 供试品溶液的配制** 取上述配伍液 5 mL,置 25 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲溶液(pH 7.5)溶解并定容,摇匀,即得供试品溶液。

### 2.2 含量测定<sup>[5]</sup>

**2.2.1 色谱条件** KromasiL C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.2%甲酸(7:3);流速:1.0 mL·min<sup>-1</sup>,柱温:35 ℃,进样量:10 μL。

**2.2.2 测定波长的选择** 称取脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯对照品适量,用流动相溶解后,于 200~400 nm 内扫描,得知脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯在 251 nm 处有最大吸收。

**2.2.3 标准曲线的绘制** 精密量取“2.1.1”项下对照品储备液 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mL,加磷酸盐缓冲溶液(pH 7.5)至 10 mL 量瓶,即得不同浓度的对照品溶液,按“2.2.1”项下的色谱条件进样分析,以峰面积 *A* 为纵坐标,对照品浓度 *C*(μg·mL<sup>-1</sup>)为横坐标,进行线性回归,得到脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯的线性方程为: $A=512.112C+1723.1$ ( $r=0.9997$ ),结果表明,脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯在 40~400 μg·mL<sup>-1</sup> 内线性关系良好。

**2.2.4 仪器精密度试验** 取“2.1.1”项下对照品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次,结果得脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯峰面积的 RSD 为 0.71%( $n=6$ )。

**2.2.5 稳定性试验** 取“2.1.1”项下对照品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件分别于 0, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 6.0, 8.0 h 进样测定峰面积,得脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯峰面积的 RSD 为 1.69%( $n=7$ ),说明脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯在 8 h 内稳定性较好。

**2.2.6 回收率试验** 配制脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯低(160 μg·mL<sup>-1</sup>)、中(200 μg·mL<sup>-1</sup>)、高(240 μg·mL<sup>-1</sup>)浓度的对照品溶液,每个浓度重复进样 10 μL( $n=3$ ),测定其峰面积,计算回收率。结果脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯低、中、高浓度的平均回收率为 101.7%( $n=9$ ),RSD 分别为 0.53%, 0.47%, 0.62%。

**2.2.7 配伍液中药物含量测定** 按“2.2.1”项下色谱条件和正交试验设计表,取“2.1.1”和“2.1.3”项下对照品溶液和供试品溶液,分别进样检测,每个样品测定 3 次,取均值。结果见图 1。

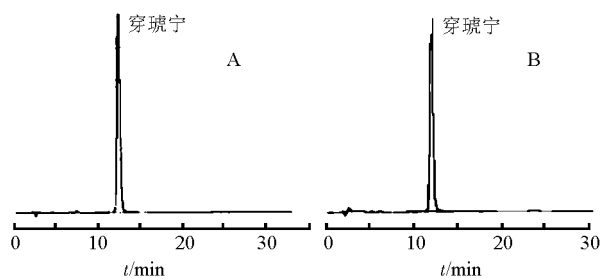


图1 穿琥宁对照品(A)和穿琥宁注射液(B)HPLC 色谱图  
Fig. 1 HPLC chromatograms of reference substances (A) and sample(B)

## 2.3 正交试验

**2.3.1 因素水平** 以穿琥宁注射液中有有效成分脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯的含量、配伍液的 pH 值变化及不溶性微粒数为主要检测指标,采用  $L_9(3^4)$  正交试验表,选择温度、光照<sup>[6]</sup>、放置时间和溶媒种类 4 个影响因素,每个因素分为 3 个考察水平,进行正交试验分析,见表 1。

表1 因素水平表

Fig. 1 Factor and level of orthogonal design

| 水平 | 因素      |       |           |          |
|----|---------|-------|-----------|----------|
|    | A(温度)/℃ | B(光照) | C(放置时间)/h | D(溶媒)    |
| 1  | 5       | 避光    | 1         | 5%葡萄糖    |
| 2  | 25      | 白炽灯光  | 4         | 0.9%氯化钠  |
| 3  | 35      | 日光紫外  | 8         | 5%葡萄糖氯化钠 |

**2.3.2 验证试验** 按照正交试验结果优选的配伍方案配制 3 份配伍溶液,分别测定配伍液中脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯的含量、配伍液的 pH 值变化及不溶性微粒数(以未配伍时穿琥宁注射液主成分的含量为 100%计)。

**2.3.3 正交试验结果** 正交试验结果见表 2~3。

表2 正交试验结果(n=3)

Tab. 2 Results of the orthogonal test(n=3)

| 序号 | 水平 |   |   |   | 指标成分           |                                                   |                                                   |                   |
|----|----|---|---|---|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
|    | A  | B | C | D | 脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯/% | $\geq 10 \mu\text{m}/\text{个}\cdot\text{mL}^{-1}$ | $\geq 25 \mu\text{m}/\text{个}\cdot\text{mL}^{-1}$ | $\Delta\text{pH}$ |
| 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 100.02         | 30.7                                              | 20.3                                              | 0.02              |
| 2  | 1  | 2 | 2 | 2 | 99.01          | 35.4                                              | 25.6                                              | 0.01              |
| 3  | 1  | 3 | 3 | 3 | 94.43          | 41.2                                              | 30.3                                              | 0.04              |
| 4  | 2  | 1 | 2 | 3 | 96.03          | 43.5                                              | 34.9                                              | 0.03              |
| 5  | 2  | 2 | 3 | 1 | 98.87          | 37.8                                              | 26.1                                              | 0.00              |
| 6  | 2  | 3 | 1 | 2 | 99.35          | 36.2                                              | 25.9                                              | 0.01              |
| 7  | 3  | 1 | 3 | 2 | 98.86          | 38.1                                              | 26.4                                              | 0.02              |
| 8  | 3  | 2 | 1 | 3 | 97.05          | 40.5                                              | 30.5                                              | 0.03              |
| 9  | 3  | 3 | 2 | 1 | 98.83          | 38.4                                              | 28.6                                              | 0.01              |

表3 直观分析表

Tab. 3 Intuitive analysis table

| 指标                    | 参数   | 因素             |       |       |       |
|-----------------------|------|----------------|-------|-------|-------|
|                       |      | A              | B     | C     | D     |
| 脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯          | K1   | 97.82          | 98.30 | 98.81 | 99.24 |
|                       | K2   | 98.08          | 98.31 | 97.96 | 99.07 |
|                       | K3   | 98.25          | 97.54 | 97.39 | 95.84 |
|                       | R    | 0.43           | 0.77  | 1.42  | 3.40  |
|                       | 因素主→ | DCBA           |       |       |       |
|                       | 次优方案 | $A_3B_2C_1D_1$ |       |       |       |
| $\geq 10 \mu\text{m}$ | K1   | 35.77          | 37.43 | 35.80 | 35.63 |
|                       | K2   | 39.17          | 37.90 | 39.10 | 36.57 |
|                       | K3   | 39.00          | 38.60 | 39.03 | 41.73 |
|                       | R    | 3.40           | 1.17  | 3.30  | 6.10  |
|                       | 因素主→ | DACB           |       |       |       |
|                       | 次优方案 | $A_1B_1C_1D_1$ |       |       |       |
| $\geq 25 \mu\text{m}$ | K1   | 25.40          | 27.20 | 25.57 | 25.00 |
|                       | K2   | 28.97          | 27.40 | 29.70 | 25.97 |
|                       | K3   | 28.50          | 28.27 | 27.60 | 31.90 |
|                       | R    | 3.57           | 1.07  | 4.13  | 6.90  |
|                       | 因素主→ | DCAB           |       |       |       |
|                       | 次优方案 | $A_1B_1C_1D_1$ |       |       |       |
| $\Delta\text{pH}$     | K1   | 0.023          | 0.023 | 0.020 | 0.010 |
|                       | K2   | 0.013          | 0.013 | 0.017 | 0.013 |
|                       | K3   | 0.020          | 0.020 | 0.020 | 0.033 |
|                       | R    | 0.010          | 0.010 | 0.003 | 0.023 |
|                       | 因素主→ | DA=BC          |       |       |       |
|                       | 次优方案 | $A_2B_2C_2D_1$ |       |       |       |

由表 3 可知,影响配伍液中穿琥宁含量、配伍液微粒数及配伍液 pH 值变化的因素主要是溶媒种类,这之前有关文献的报道结果一致,可知,穿琥宁注射液不适合与 5%的葡萄糖氯化钠注射液配伍使用<sup>[7]</sup>。放置时间与光照条件对于配伍液中穿琥宁的含量也有一定影响,而温度对于其影响则是不明显的。方差分析结果见表 4。

由表 4 方差分析结果看出,对于配伍液中穿琥宁的含量及配伍液中微粒数而言,溶媒种类(D)对它们有显著性影响( $P<0.05$ ),而温度(A)、光照(B)、放置时间(C)对它们则均无显著性影响;以上 4 种因素对 pH 值的变化均无显著性影响。这之前直观分析的结果基本一致。

## 2.4 有关物质的考察

根据以上正交试验的分析结果,选择 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液作为溶媒的配伍液进行有关物质的检测。采用自身对照法对配伍液中穿琥宁的有关物质限量进行测定。取“2.1.2”

表 4 方差分析表

Tab. 4 Variance analysis table

| 目标成分                   | 因素 | III型平方和 | 自由度 | 均方     | F 值     | 显著性      |
|------------------------|----|---------|-----|--------|---------|----------|
| 脱水穿心<br>莲内酯琥珀酸半酯       | A  | 0.278   | 2   | 0.139  | 1.000   | $P<0.05$ |
|                        | B  | 1.186   | 2   | 0.593  | 4.266   |          |
|                        | C  | 3.064   | 2   | 1.532  | 11.022  |          |
|                        | D  | 22.086  | 2   | 11.043 | 79.446  |          |
| $\geq 10\ \mu\text{m}$ | A  | 22.042  | 2   | 11.021 | 9.341   | $P<0.05$ |
|                        | B  | 2.069   | 2   | 1.034  | 24.957  |          |
|                        | C  | 21.349  | 2   | 10.674 | 254.296 |          |
|                        | D  | 64.776  | 2   | 32.388 | 2.133   |          |
| $\geq 25\ \mu\text{m}$ | A  | 22.549  | 2   | 11.274 | 6.233   | $P<0.05$ |
|                        | B  | 1.929   | 2   | 0.964  | 21.041  |          |
|                        | C  | 25.629  | 2   | 12.814 | 197.149 |          |
|                        | D  | 83.749  | 2   | 41.874 | 6.620   |          |
| $\Delta\text{pH}$      | A  | 0.000   | 2   | 0.000  | 0.000   |          |
|                        | B  | 0.000   | 2   | 0.000  | 0.000   |          |
|                        | C  | 0.000   | 2   | 0.000  | 0.000   |          |
|                        | D  | 0.001   | 2   | 0.000  | 1.000   |          |

项下各配伍液作为供试品溶液,精密量取各供试品溶液 1.0 mL,置 50 mL 量瓶中,加流动相至刻度,摇匀,即得对照溶液。按“2.2.1”项下色谱条件,精密量取供试品溶液和对照溶液各 10  $\mu\text{L}$ ,分别进样分析,按外标法以峰面积计算有关物质的量,色谱图见图 2。同时,取未配伍前的穿琥宁

表 5 配伍液有关物质检测结果(有关物质 2)

Tab. 5 Related substances test results of the compatibility solution(related substance 2)

| 时间/h | 配伍前  | 避 光                  |                       |                       | 室内光照                 |                       |                       | 紫外光照                 |                       |                       |
|------|------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|      |      | 5 $^{\circ}\text{C}$ | 25 $^{\circ}\text{C}$ | 35 $^{\circ}\text{C}$ | 5 $^{\circ}\text{C}$ | 25 $^{\circ}\text{C}$ | 35 $^{\circ}\text{C}$ | 5 $^{\circ}\text{C}$ | 25 $^{\circ}\text{C}$ | 35 $^{\circ}\text{C}$ |
| 0    | 1.41 | 1.42                 | 1.41                  | 1.44                  | 1.42                 | 1.42                  | 1.43                  | 1.43                 | 1.45                  | 1.46                  |
| 1    | 1.42 | 1.41                 | 1.43                  | 1.44                  | 1.42                 | 1.44                  | 1.44                  | 1.45                 | 1.47                  | 1.48                  |
| 2    | 1.41 | 1.43                 | 1.44                  | 1.45                  | 1.42                 | 1.43                  | 1.45                  | 1.48                 | 1.75                  | 1.77                  |
| 4    | 1.43 | 1.43                 | 1.45                  | 1.45                  | 1.43                 | 1.45                  | 1.46                  | 1.53                 | 1.83                  | 1.89                  |
| 6    | 1.44 | 1.45                 | 1.45                  | 1.46                  | 1.44                 | 1.45                  | 1.45                  | 1.67                 | 2.13                  | 2.28                  |
| 8    | 1.46 | 1.47                 | 1.47                  | 1.48                  | 1.46                 | 1.47                  | 1.50                  | 1.82                 | 2.18                  | 2.32                  |

注:单个杂质峰与对照溶液主峰相比,相当于对照溶液主峰面积。

Note: Compared with the main reference solution, a single impurity peak is equal to the main peak area of reference solution.

表 6 配伍液有关物质检测结果

Tab. 6 Related substances test results of the compatibility solution

| 时间/h | 配伍前  | 避 光                  |                       |                       | 室内光照                 |                       |                       | 紫外光照                 |                       |                       |
|------|------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|      |      | 5 $^{\circ}\text{C}$ | 25 $^{\circ}\text{C}$ | 35 $^{\circ}\text{C}$ | 5 $^{\circ}\text{C}$ | 25 $^{\circ}\text{C}$ | 35 $^{\circ}\text{C}$ | 5 $^{\circ}\text{C}$ | 25 $^{\circ}\text{C}$ | 35 $^{\circ}\text{C}$ |
| 0    | 2.29 | 2.30                 | 2.30                  | 2.30                  | 2.29                 | 2.30                  | 2.30                  | 2.31                 | 2.30                  | 2.32                  |
| 1    | 2.29 | 2.29                 | 2.28                  | 2.29                  | 2.30                 | 2.29                  | 2.31                  | 2.32                 | 2.32                  | 2.35                  |
| 2    | 2.28 | 2.29                 | 2.30                  | 2.31                  | 2.31                 | 2.31                  | 2.30                  | 2.31                 | 2.66                  | 2.68                  |
| 4    | 2.29 | 2.30                 | 2.31                  | 2.30                  | 2.30                 | 2.32                  | 2.29                  | 2.45                 | 3.45                  | 3.48                  |
| 6    | 2.29 | 2.29                 | 2.31                  | 2.32                  | 2.30                 | 2.31                  | 2.32                  | 2.61                 | 4.17                  | 4.21                  |
| 8    | 2.30 | 2.31                 | 2.33                  | 2.33                  | 2.31                 | 2.33                  | 2.35                  | 2.69                 | 4.22                  | 4.27                  |

注:各杂质峰之和与对照溶液主峰相比,相当于对照溶液主峰面积。

Note: Compared with the main reference solution, the sum of each impurity peak is equal to the main peak area of reference solution.

注射液(用注射用水稀释)同上操作,作为对比。结果见表 5~6。

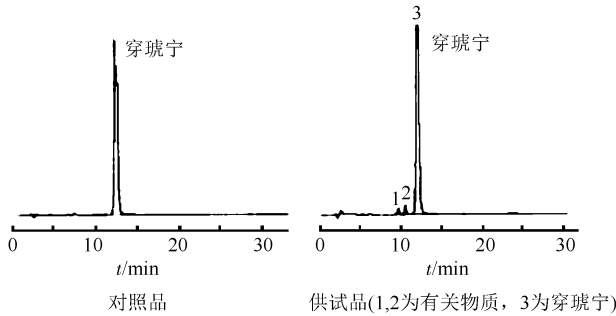


图 2 穿琥宁注射液有关物质检测 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of the related material test

由表 5~6 结果可知,在避光或室内光照条件的 3 种温度下,配伍液的有关物质与配伍前相比无明显的变化,单个杂质峰与各杂质峰面积之和均符合有关规定(规定单个杂质峰面积不得过对照溶液主峰面积的 2.0%,各杂质峰面积之和不得过对照溶液主峰面积的 4.0%)<sup>[5]</sup>;而在紫外光照射下,随着温度的升高、放置时间的延长,配伍液中的有关物质有较明显的上升,其中,在 25, 35  $^{\circ}\text{C}$  放置 6 h 后单个杂质峰面积均超出了有关规定,在 25, 35  $^{\circ}\text{C}$  环境下,各杂质峰面积之和在 6 h 后也均超过了限度范围。

### 2.5 优选结果

参照以上正交试验优选的条件和有关物质检测结果,并结合实际工作情况,得出穿琥宁注射液与临床常用输液的最佳配伍条件为温度 25℃、室内白炽灯照射环境、选择 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 100 mL 作溶媒,于 4 h 内滴完为好。

### 2.6 验证试验结果

按“2.5”项下优选条件,配制 3 份配伍液,分别测定其中穿琥宁含量、配伍液微粒数及配伍液 pH 值变化,结果见表 7。结果表明,配伍方案重复性良好,配伍溶液质量稳定。

表 7 验证实验结果( $n=3$ )

Tab. 7 The test results( $n=3$ )

| 样品号 | 脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯/% | $\geq 10 \mu\text{m}/\text{个}\cdot\text{mL}^{-1}$ | $\geq 25 \mu\text{m}/\text{个}\cdot\text{mL}^{-1}$ | $\Delta\text{pH}$ |
|-----|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
| 1   | 99.87          | 32.6                                              | 41.6                                              | 0.02              |
|     | 99.91          | 35.4                                              | 46.3                                              | 0.01              |
|     | 99.82          | 30.6                                              | 40.9                                              | 0.02              |
| 2   | 99.65          | 38.7                                              | 45.5                                              | 0.03              |
|     | 99.57          | 30.5                                              | 42.6                                              | 0.01              |
|     | 99.72          | 36.2                                              | 50.3                                              | 0.02              |
| 3   | 99.12          | 32.7                                              | 49.2                                              | 0.04              |
|     | 99.75          | 39.4                                              | 47.6                                              | 0.02              |
|     | 99.09          | 33.2                                              | 46.5                                              | 0.01              |

### 3 讨论

使用正交分析法优选药物的配伍方案可避免一般方法的盲目性<sup>[8]</sup>,其试验点分布均匀,具有简单可靠的特点。配合直观分析与方差分析,可以提供更加详尽的数据支持。

穿琥宁注射液与临床常用输液的配伍稳定性所涉及的问题主要是由溶媒种类引起的。对于配伍液中穿琥宁的含量及配伍液中微粒数而言,溶媒种类对它们有显著性影响( $P<0.05$ ),而温度、光照、放置时间对它们则均无显著性影响;以上 4 种因素对配伍液 pH 值的变化均无显著性影响。优选结果证明,穿琥宁注射液不宜与 5%的葡萄糖氯化钠注射液配伍,紫外光照及温度的升高,放置时间的延长,对配伍液的稳定性也有一定的影响。

临床上,穿琥宁注射液的很多不良反应<sup>[9-10]</sup>都是由杂质引起的,但是对于药物配伍稳定性的

研究却很少涉及到配伍液有关物质的考察。穿琥宁是二萜类内酯化合物,且分子中有一共轭键,因而化学活性高,易发生水解、氧化等反应<sup>[11]</sup>,考虑到配伍液中穿琥宁的有关物质限量受外界因素影响较明显,本实验对配伍液在不同条件下的有关物质进行了限度检测。结果证明,穿琥宁有关物质的增加与穿琥宁含量的下降在一定程度上存在趋同性。

综上所述,为保障临床用药的安全性,建议临床用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释穿琥宁注射液,且尽量避免日光照射与高温环境,在配伍后 4 h 内滴注完毕。

### REFERENCES

- [1] 熊海燕,谢风云. 注射用穿琥宁与 4 种输液配伍的稳定性[J]. 医药世界, 2006(5): 62-63.
- [2] MENG Y Q, ZHU Z Y, ZHOU P. An observation on the stability of compatibility of kalii dehydrographolide succinate injection with other eleven drugs in transfusion [J]. J Pediatric Pharmacy(儿科药学杂志), 2007, 13(1): 21-23.
- [3] 郑海岚,王如伟. 穿琥宁注射液在 7 种输液中的稳定性[J]. 医药导报, 2005, 24(7): 639-640.
- [4] 陈琨,孙国兵,冯军. 穿琥宁注射液与 5 种输液配伍的稳定性考察[J]. 中国药业, 2003, 12(7): 36.
- [5] YANG L, KONG Y, YUAN J. Determination of the related substances of potassium dehydroandrographolide succinate injection by HPLC [J]. West China J Pharm Sci(华西药科学志), 2012, 27(4): 445-446.
- [6] LI X M, HUANG L S, FU Z J. The influence of light on stability of Safflower Yellow [J]. Strait Pharm J(海峡药科学), 2011, 23(5): 64-66.
- [7] 高璇,李智平. 三种中药注射剂与常用输液及药物的配伍稳定性[J]. 儿科药学杂志, 2006, 12(5): 63-65.
- [8] WANG H P. Optimize the compatibility condition of vidarabine monophosphate for injection by orthogonal test [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药科学), 2015, 32(10): 1220-1223.
- [9] 唐雪生,刘芳,张先平. 穿琥宁注射液不良反应 134 例文献分析[J]. 长江大学学报(自科版)医学卷, 2007, 4(4): 382-383.
- [10] 韩联合,张贺鸣,冯国清,等. 穿琥宁注射液不良反应及原因分析[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(2): 158-159.
- [11] ZHANG T, XU P S, LI Z. Study on the stability of potassium dehydroandrographolide succinate solution in different conditions[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2007, 18(2): 136-138.

收稿日期: 2015-12-25