

六种中草药注射液配伍葡萄糖注射液后对输液质量的影响

李建凯,李莉,赵元文,崔秀芸 (长庆石油勘探局职工总医院,甘肃 庆阳 745101)

摘要:目的 观察六种中草药注射液配伍葡萄糖注射液(250 mL:12.5 g)后对输液质量的影响情况。方法 利用药典规定的方法和标准,在配伍前和配伍后的不同时间对输液中不溶性微粒等四项主要指标进行测定。结果 参麦和黄芪注射液的四项指标全部合格,其余品种配伍后不合格的主要项目是不溶性微粒($\geq 10 \mu\text{m}$)超标。结论 建议中草药注射液质量标准中增加不溶性微粒的监测,加大不同规格中草药输液的开发。

关键词:中草药注射液;不溶性微粒;葡萄糖注射液;配伍液

中图分类号:R969.2;R285.6 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2008)03-0255-04

Study on the Quality of Glucose Injection after Matching with Six Chinese Materia Medical Injection

LI Jian-kai, LI Li, ZHAO Yuan-wen, CUI Xiu-yun (Department of Pharmacy Central Hospital Changqing Petroleum Exploration Bureau, Qingyang 745101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the quality of Glucose Injection(250 mL:12.5 g) after matching with six Chinese materia medical injection. **METHODS** The change of matching infusion in insoluble particulate matter, pH, endotoxin and appearance were determined by method of pharmacopeia. **RESULTS** Except for matching infusion of Huangqi injection and Shenmai injection, the additional two matching infusion in six Chinese materia medical injection are not qualified. It is the important problem that insoluble particulate matter($\geq 10 \mu\text{m}$) in infusion which are superstandard after matching medicines. **CONCLUSION** It is suggested that the monitor of insoluble particulate matter be added in quality standard and the large volume infusion be developed for Chinese materia medical injection.

KEY WORDS: Chinese materia medical injection; insoluble particulate matter; Glucose Injection; matching infusion

中草药注射液与输液配伍作为静脉输液在临床上使用已经非常普遍,但是两者配伍后对输液质量的影响,文献报道较少。笔者考察了六种中草药注射液作为临床常规应用,配伍葡萄糖注射液(250 mL:12.5 g)后在不同时间,对输液质量的影响情况,以期临床合理安全用药提供依据。

1 药品与仪器

1.1 药品

参麦注射液(SM,华西医科大学制药厂,每支10 mL,批号040204-2);黄芪注射液(HQ,神威药业有限公司,每支10 mL,批号04070921);丹参注射液(DS₁,西安高科陕西金方药业公司,每支2 mL,批号04040401);丹参注射液(DS₂,正大青春宝药业有限公司,每支10 mL,批号0409234);脉络宁注射液(MLN,金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂,每支10 mL,批号200501151);香丹注射液(XD,山西晋新双鹤药业有限责任公司,每支2 mL,批号200407093);葡萄糖注射液(GS,西安京西双鹤药业有限公司,250 mL:12.5 g,批号040603471)。

1.2 试剂

鲎试剂(厦门鲎试剂厂,0.5 EU·mL⁻¹,批号040215);细菌内毒素工作品(厦门鲎试剂厂,每支10 EU,批号020605,040636);鲎试剂溶解水(厦门鲎试剂厂,每支2 mL,批号0209002)。

一次性注射器(美国BD公司,10 mL,批号0302-59);输液器(山东威高集团医用高分子制品股份有限公司,0.7#,批号20031221,20031205)。

1.3 仪器

pHS-3C型精密酸度计(上海光电器件厂) ZWF-4B注射液微粒分析仪(空军天津医疗仪器研制中心)。

2 方法

按照六种中草药注射液使用说明书的要求,以规定范围内的不同剂量,模拟临床应用方法,分别与输液进行配伍,在配伍前、配伍后、配伍后1 h滤膜过滤后和配伍后放置5 h不同时间,按照中国药典的要求^[1],分别对大输液进行外观、pH值、不溶性微粒和细菌内毒素的监测。

表 1 参麦注射液对葡萄糖注射液 (250 mL: 12.5 g)质量的影响情况 (n = 3)

Tab 1 Main parameters of GS after matching with SM(n = 3)

药品	配伍剂量 /mL	配伍时间	内毒素	不溶性微粒				pH 值
				≥ 25 μm	≥ 10 μm	≥ 5 μm	≥ 2 μm	
参麦注射液	10	配伍前	(-)	0.0	0.0	2.1	8 242.7	3.24
		配伍后	(-)	0.0	0.5	4.3	13 433.4	3.81
		配伍后 1 h	(-)	0.0	0.8	2.3	14 091.3	3.82
		滤膜过滤后	(-)	0.0	0.3	10.3	25 846.4	3.85
	20	配伍前	(-)	0.0	0.0	0.7	28 068.7	3.23
		配伍后	(-)	0.0	0.3	5.4	46 028.1	4.15
		配伍后 1 h	(-)	0.0	0.3	9.6	52 811.3	4.16
		滤膜过滤后	(-)	0.0	0.2	2.4	26 822.7	4.16
	30	配伍前	(-)	0.0	0.0	2.5	25 915.8	3.25
		配伍后	(-)	0.0	1.3	15.9	40 790.4	4.36
		配伍后 1 h	(-)	0.0	2.4	16.7	36 745.7	4.37
		滤膜过滤后	(-)	0.0	0.7	4.9	37 609.3	4.37
	40	配伍前	(-)	0.0	0.0	3.4	8 587.2	3.25
		配伍后	(-)	0.0	1.9	44.6	30 147.0	4.47
		配伍后 1 h	(-)	0.0	1.5	43.3	36 030.4	4.47
		配伍后 5 h	(-)	0.0	1.5	19.6	32 566.2	4.45
	50	滤膜过滤后	(-)	0.0	0.9	14.2	35 049.6	4.47
		配伍前	(-)	0.0	0.1	3.1	5 711.7	3.25
		配伍后	(-)	0.0	1.9	74.4	42 619.7	4.54
		配伍后 1 h	(-)	0.1	3.2	86.9	44 122.7	4.54
	60	配伍后 5 h	(-)	0.1	4.3	39.5	47 137.2	4.51
		滤膜过滤后	(-)	0.1	2.6	12.3	55 495.7	4.56
		配伍前	(-)	0.0	0.1	6.5	5 117.0	3.24
		配伍后	(-)	0.0	7.9	83.8	53 841.5	4.62
		配伍后 1 h	(-)	0.1	4.0	72.2	53 144.5	4.64
		配伍后 5 h	(-)	0.1	5.7	45.1	44 898.3	4.63
		滤膜过滤后	(-)	0.1	2.7	27.9	49 963.7	4.65

表 2 丹参注射液对葡萄糖注射液 (250 mL: 12.5 g)质量的影响情况 (n = 3)

Tab 2 Main parameters of GS after matching with DS(n = 3)

药品	配伍剂量 /mL	配伍时间	内毒素	不溶性微粒				pH 值
				≥ 25 μm	≥ 10 μm	≥ 5 μm	≥ 2 μm	
丹参注射液 (2 mL)	10	配伍前	(-)	0	0.1	4.4	12 509.9	3.2
		配伍后	(-)	0	1 405.5 ¹⁾	2 866.0	23 122.7	5.22
		配伍后 1 h	(-)	0.17	1 419.5 ¹⁾	2 948.4	30 689.7	5.23
		配伍后 5 h	(-)	0.17	1 445.6 ¹⁾	736.6	39 619.7	5.21
	20	滤膜过滤后	(-)	0.33	1 243.6 ¹⁾	4 612.7	34 247.7	5.26
		配伍前	(-)	0	0.3	2.4	1 207.8	3.2
		配伍后	(-)	0.27	75.4 ¹⁾	536.1	50 509.1	5.62
		配伍后 1 h	(-)	0.93	70.7 ¹⁾	1 104.0	55 015.8	5.63
		配伍后 5 h	(-)	0.5	2 162.3 ¹⁾	7 578.7	37 782.6	5.62
		滤膜过滤后	(-)	0.87	1 666.1 ¹⁾	4 966.5	57 118.6	5.66
丹参注射液 (10 mL)	10	配伍前	(-)	0	0.1	1.4	1 925.4	3.2
		配伍后	(-)	0	21.5 ¹⁾	100.3	31 158.4	4.27
		配伍后 1 h	(-)	0	22.3 ¹⁾	137.9	34 718.4	4.26
		配伍后 5 h	(-)	0.13	16.0 ¹⁾	33.4	35 206.2	4.26
	20	滤膜过滤后	(-)	0	7.9	29.5	35 306.6	4.27
		配伍前	(-)	0	0.3	2.8	1 164.2	3.24
		配伍后	(-)	0.5	41.9 ¹⁾	579.6	27 169.1	4.76
		配伍后 1 h	(-)	0.23	30.7 ¹⁾	443.8	29 130.2	4.72
		配伍后 5 h	(-)	0.17	10.1 ¹⁾	130.1	25 993.0	4.75
		滤膜过滤后	(-)	0.07	2.1	83.7	26 941.7	4.76

注: ¹⁾表示超出《中国药典》(2005 年版)的规定。

Note: ¹⁾ The expression surpasses " the Chinese Pharmacopoeia" (in 2005 version) stipulation

表 3 黄芪、脉络宁和香丹注射液对葡萄糖注射液 (250 mL: 12.5 g)质量的影响情况 (n = 3)

Tab 3 Main parameters of GS after matching with HQ, MLN and XD(n = 3)

药品	配伍剂量 /mL	配伍时间	内毒素	不溶性微粒				pH值
				≥ 25 μm	≥ 10 μm	≥ 5 μm	≥ 2 μm	
黄芪注射液	10	配伍前	(-)	0	0.07	0.8	9 031.7	3.27
		配伍后	(-)	0	0.3	32.4	17 145.1	6.06
		配伍后 1 h	(-)	0	0.73	16.5	10 776.7	6.15
		滤膜过滤后	(-)	0	0.0	2.5	5 893.1	6.21
	20	配伍前	(-)	0.0	0.1	4.5	22 382.2	3.28
		配伍后	(-)	0.1	3.3	123.9	35 336.7	6.31
		配伍后 1 h	(-)	0.0	2.5	71.8	39 847.3	6.34
		滤膜过滤后	(-)	0.0	2.1	11.2	44 001.9	6.35
脉络宁注射液	10	配伍前	(-)	0	0.1	1.4	4 203.6	3.27
		配伍后	(-)	0.4	179.2 ¹⁾	229.8	43 130.6	6.22
		配伍后 1 h	(-)	0.4	83.0 ¹⁾	161.1	56 212.5	6.26
		配伍后 5 h	(-)	1.17	44.3 ¹⁾	162.2	46 529.5	6.32
	20	滤膜过滤后	(-)	0.73	35.9 ¹⁾	77.8	50 104.0	6.26
		配伍前	(-)	0	0.4	7.4	6 900.4	3.29
		配伍后	(-)	1.13	3 148.7 ¹⁾	7 140.7	21 459.9	6.5
		配伍后 1 h	(-)	2.27 ¹⁾	1 442.1 ¹⁾	3 103.3	32 691.9	6.51
		配伍后 5 h	(-)	3.9 ¹⁾	661.8 ¹⁾	999.5	39 191.9	6.56
	10	滤膜过滤后	(-)	0.33	588.9 ¹⁾	1 030.9	41 750.9	6.53
		配伍前	(-)	0.1	0.2	39.1	2 799.7	3.26
香丹注射液	10	配伍后	(-)	0.3	63.8 ¹⁾	530.6	33 429.8	4.89
		配伍后 1 h	(-)	0.1	925.8 ¹⁾	2 954.6	41 368.9	4.88
		滤膜过滤后	(-)	0	378.1 ¹⁾	1 338.7	44 430.3	4.92
	20	配伍前	(-)	0	0.6	29.5	4 911.9	3.24
		配伍后	(-)	0.3	72.7 ¹⁾	780.1	51 338.7	5.28
		配伍后 1 h	(-)	0.1	57.7 ¹⁾	451.0	51 716.9	5.31
		滤膜过滤后	(-)	0.3	10.1 ¹⁾	60.0	52 317.5	5.34

注: ¹⁾表示超出《中国药典》(2005 年版) 的规定。

Note: ¹⁾ The expression surpasses " the Chinese Pharmacopoeia" (in 2005 version) stipulation

3 结果

3.1 外观变化

配伍后六种输液的颜色为淡黄色、黄色或红色, 但无异物或沉淀出现。

3.2 pH值

从 pH 的监测结果来看, DS₁、HQ、MLN 配伍输液后的 pH 值超过了 GS 项下规定范围 (3.2 ~ 5.5), 但由于不再加热, 且注射剂的 pH 一般要求控制在 4 ~ 9。所以认为六种中草药注射液的加入没有引起输液 pH 值的超标。

3.3 细菌内毒素

按照中国药典的要求监测不同时间配伍输液的细菌内毒素含量, 结果均为阴性。说明中草药注射液的加入对输液内毒素含量可能引起的增加, 没有超过目前中国药典的要求。

3.4 不溶性微粒

按照中国药典关于 ≥ 100 mL 输液不溶性微粒监测标准, 即 50 mL 中含 10 μm 以上的不溶性微粒应在 10 粒以下, 含 25 μm 以上的不溶性微粒应在 2 粒以下, 对测定结果进行判断。见表 1, 2, 3 (三次样本的均值)。

从表 1, 2, 3 可见, ≥ 25 μm 的微粒: 除 MLN 配伍液不合格外, 其余全部合格; 但是经过输液器的微孔滤膜过滤后 MLN 配伍液也达到合格, 说明 ≥ 25 μm 微粒经过带滤膜输液

器滤过后可以达到合格, 不是配伍液不合格的主要物质。

≥ 10 μm 的微粒: 除 SM 和 HQ 外, 其余配伍液的不溶性微粒均不合格。仅仅 DS₂ 经过输液器的滤膜过滤后微粒数合格, 其余配伍液经过滤后的微粒数还是不合格。这一方面说明 ≥ 10 μm 的微粒是配伍液不合格的主要物质; 另一方面说明输液器中微孔滤膜的过滤不能起到完全的滤过作用。这与毛璐等人的研究结果^[2] 输液器是防止输液微粒进入人体的最后一道防线的结论不相一致。所以, 减少中草药注射液与其他药物的配伍机会, 是降低配伍液中不溶性微粒的主要办法。

≥ 5, 2 μm 的微粒: 均较配伍前数量增大很多, 虽然这两种微粒数在现行中国药典中没有要求, 但应引起高度重视。

4 讨论

4.1 不溶性微粒

从结果可以看出 SM 和 HQ 的四项指标全部合格, 其余中草药注射液不合格的主要项目为 ≥ 10 μm 不溶性微粒的数量超标。配伍液微粒增加明显的主要原因可能是配伍液 pH 值发生变化, 中草药成分在新的溶剂中溶解性发生改变, 溶解不全, 造成了 ≥ 10 μm 微粒数超标和 ≥ 5, 2 μm 微粒数明显增加; 而与配伍后的时间关系不大。所以减少中草药注射液与其他药物的配伍机率, 尽量单独进行静脉注射, 缩短配伍时间对保证临床安全用药非常重要。

4.2 质量差异

从 DS_1 与 DS_2 比较来看,对 $\geq 10, 5 \mu m$ 微粒而言, DS_1 明显多于 DS_2 。虽然规格不同,但在一定程度上反映了两个厂家产品质量的差异。

4.3 质量标准

有关的中草药注射液的质量标准中对中草药注射液的不溶性微粒均未要求,这在单用时可以不与考虑,但在与输液伍用时考虑的意义就比较大。建议中草药注射液的质量标准中应该增加不溶性微粒的监测,加大不同规格中草药输液的开发。

本实验表明中草药注射液配伍输液后不溶性微粒超标

严重, $\geq 10 \mu m$ 不溶性微粒经过输液器中微孔滤膜的过滤未达到规定的范围,有必要对中草药注射液进行不溶性微粒的监测,加大不同规格中草药输液的开发。

REFERENCES

- [1] Ch. P (2005) VolII (中国药典 2005 年版 . 二部) [S]. 2005: 691 .
- [2] MAO L, ZHEN J C, CHEN Z G, *et al.* Study on particulate matter in intravenous admixture [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2006, 41 (1) : 45-47.

收稿日期: 2007-06-19