

灯盏花素与 6 种液体配伍时的稳定性观察

唐国荣, 吴 斌, 蔡林雪, 叶玉萍, 林 露, 林沁榕

(解放军 476 临床部, 福建福州 350002)

[摘 要] 目的 观察灯盏花素与 6 种液体配伍时的稳定性。方法 将灯盏花素分别溶于 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、10% 转化糖注射液和果糖注射液, 观察溶液物理变化并测定含量。结果 灯盏花素与 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液和 10% 葡萄糖注射液配伍比较稳定, 澄明度、颜色和药物(灯盏花甲素和灯盏花乙素等混合物)含量均未发生任何变化; 而与葡萄糖氯化钠注射液、10% 转化糖注射液和果糖注射液配伍则出现乳黄色沉淀, 其上清液中的药物含量则明显降低。结论 灯盏花素与 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液或 10% 葡萄糖注射液配伍时, 药液稳定性比较好; 与灯盏花素配合时还要考虑药液的 pH 值等因素。

[关键词] 灯盏花素; 输液配伍; 稳定性

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)06-0502-03

Observation of the stability of breviscapine in six solutions

TANG Guo-rong, WU Bin, CAI Lin-xue, YE Yu-ping, LIN Lu, LIN Qin-rong (The 476th Clinical Branch of PLA, Fuzhou 350002, Fujian, China)

[Abstract] **Objective** To observe the stability of breviscapine in six solutions. **Methods** Breviscapine were dissolved in 0.9% sodium chloride, 5% glucose, 10% glucose injection, glucose and sodium chloride, 10% invert sugar and fructose solution respectively. The physical changes of the solutions were observed and measured. **Results** Breviscapine is stable and compatible in 0.9% sodium chloride, 5% glucose, and 10% glucose solution. However, it produced cream yellow precipitates and the components such as scutellarin, decreased in clarity when blended with glucose and sodium chloride injection, 10% invert sugar and fructose solution. **Conclusion** Breviscapine is stable in 0.9% sodium chloride, 5% glucose and 10% glucose solution. pH value of solution should be taken into account when using breviscapine.

[Key words] Breviscapine; Infusion compatibility; Stability

注射用灯盏花素为灯盏细辛提取的灯盏甲素和灯盏乙素混合物的无菌干粉, 主要为灯盏乙素, 具有扩张脑血管作用、降低脑血管阻力, 增加脑血流量, 改善微循环, 同时增加外周、冠脉和心肌血流量, 抑制血小板聚集, 增强纤溶性, 降低血液粘滞度^[1], 目前临床上广泛用于缺血性脑血管病。在使用中, 我们时有发现药液发生浑浊情况^[2], 为了探究其原因, 对灯盏花素与 6 种液体配伍的稳定性进行进一步观察, 现报告如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器 TU-型紫外分光光度计(北京通用仪器设备公司); PHS-3DC 精密数显酸度计(上海雷磁

仪器厂); 电光分析天平(温州天平仪器厂)。

1.2 试药 注射用灯盏花素(衡阳恒生制药有限公司, 50 mg/支, 批号: 20070706), 0.9% 氯化钠注射液(A 液: 福州海王福药制药有限公司, 250 ml/袋, 批号: 070705002), 5% 葡萄糖注射液(B 液: 福州海王福药制药有限公司, 250 ml/袋, 批号: 070826003), 10% 葡萄糖注射液(C 液: 福州海王福药制药有限公司, 250 ml/袋, 批号: 070401004), 葡萄糖氯化钠注射液(D 液: 福州海王福药制药有限公司, 250 ml/袋, 批号: 070130002) 10% 转化糖注射液(E 液: 果糖 12.5 g; 葡萄糖 12.5 g, 四川美大康佳乐药业有限公司, 250 ml/袋, 批号: 07071742-12), 果糖注射液(F 液: 江苏正大丰海制药有限公司, 250 ml:

作者简介: 唐国荣(1955-), 男, 重庆合川人, 本科, 副主任药师, 从事医院药剂工作。

50 g/袋,批号:0704233)。

1.3 试验方法

1.3.1 供试液的制备 在 25℃ 条件下,用一次性注射器将 5 ml 0.9% 氯化钠注射液推入 50 mg 注射用灯盏花素干粉针剂中,摇匀,待完全溶解后,将其全部注入 250 ml 氯化钠注射液袋中,摇匀,即得临床用药浓度 50 mg/250 ml 的供试液。灯盏花素与另外 5 种不同输液配伍成 5 份供试液。

1.3.2 试药的测定方法 精密配制 25 μg · ml⁻¹ 的灯盏花素溶液,以水为空白,于 200 ~ 400 nm 波长范围进行扫描,发现其在 335 nm 处有最大吸收。

1.3.3 标准曲线的制备 取 50 mg 注射用灯盏花素注射剂 1 支,用水溶解并准确稀释成 15、20、25、30、35、40 μg · ml⁻¹ 的对照品溶液,以水为空白对照,求得回归方程为 A = 0.019928B + 0.01148 (r = 0.9999)。结果表明灯盏花素在 15 ~ 40 μg · ml⁻¹ 范围内吸收度与浓度线性关系良好^[3]。

1.3.4 回收率实验 精密取 50 mg 注射用灯盏花素 6 份,分别以 250 ml 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、10% 转化糖和果糖注射液溶解,按上述方法精密稀释,分别在 0、30、60、90、120、180、240 min 取样,

并在 335 nm 处精密测定其吸收度,见表 1。

表 1 注射用灯盏花素与 6 种液体配伍后的综合回收率 (n = 6)

液体	加入量 (μg)	测得量 (μg)	回收率 (%)	RSD (%)
A 液	28.07	28.03	99.85	0.23
B 液	28.19	28.15	99.73	0.34
C 液	27.50	27.35	99.52	0.21
D 液	27.72	16.28	59.07	0.21
E 液	27.71	16.18	58.42	0.21
F 液	27.79	15.92	57.37	0.29

1.3.5 配伍的稳定性考察 将供试药液放置于 (25 ± 1)℃ 条件下,于药液配好后即刻及加药后 30、60、90、120、180、240 min 观察药液外观、色泽及澄明度并测定 pH 值。

2 结果

2.1 稳定性考察 按临床常规使用浓度 50 mg: 250 ml,用上述 6 种注射液在袋中溶解适量的灯盏花素,于室温放置。在 30、60、90、120、180、240 min 观察物理性状及 pH 值,结果见表 2。

表 2 注射用灯盏花素与 6 种液体配伍后 pH 值及外观变化情况

时间 (min)	A 液		B 液		C 液		D 液		E 液		F 液	
	pH	外观	pH	外观	pH	外观	pH	外观	pH	外观	pH	外观
配前	6.33	1	5.63	1	5.76	1	5.57	1	5.91	1	5.52	1
0	6.28	2	5.62	2	5.76	2	5.57	2	5.72	2	5.52	2
30	6.29	2	5.58	2	5.70	2	5.55	3	5.61	3	5.43	3
60	6.25	2	5.56	2	5.68	2	5.53	3	5.32	3	5.29	3
90	6.23	2	5.49	2	5.63	2	5.47	4	5.22	4	5.23	4
120	6.20	2	5.45	2	5.62	2	5.46	4	5.17	4	5.19	4
180	6.19	2	5.43	2	5.61	2	5.43	4	5.13	4	5.15	4
240	6.16	2	5.41	2	5.61	2	5.38	4	5.08	4	5.11	4

注:外观:1. 澄明无色;2. 微黄澄明;3. 微黄微浊;4. 淡黄乳浊

2.2 含量测定 按临床常规使用浓度 50 mg:250 ml,用上述 6 种注射液在袋中溶解适量的灯盏花素,于室温 (25 ± 1)℃ 放置。以在 0 min 含量为 100% 计算其他时间的相对含量。在 30、60、90、120、180、240 min 进行含量测定,并对每份检品各次检验结果进行综合计算平均值,测得灯盏花素含量占标示量的结果 (%),见表 3。

3 讨论

实验结果表明,注射用灯盏花素在葡萄糖氯化

钠注射液、10% 果糖注射液和转化糖注射液等酸性溶液中,即 PH > 4 或 < 7 的情况下,配液后约 30 分钟即出现浑浊,约 60 分钟以后溶液变成乳浊状态,其含量也随时间的延长而降低,配药后的 6 个时间段测出的结果平均值分别为标示量的 66.23%、67.23% 和 69.8%,与其相关报道基本一致^[4]。而在 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液和 10% 葡萄糖注射液的酸性溶液中不产生浑浊,其含量也不随时间的延长而产生较大的变化^[5]。根据配药后测定药液 pH 和渗透压情况,液体在 pH < 5.5 且浓

表 3 灯盏花素与 6 种液体配伍后含量的测定结果 (%)

液体	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	平均值
A 液	100.0	100.0	98.7	97.2	96.5	96.0	96.0	97.77
B 液	100.0	100.0	97.2	96.6	96.5	96.0	95.2	97.36
C 液	100.0	100.0	98.2	96.7	96.5	95.9	95.4	97.52
D 液	100.0	93.4	73.5	49.8	49.6	48.9	48.4	66.23
E 液	100.0	92.6	79.9	57.4	54.8	52.0	51.9	69.80
F 液	100.0	89.3	73.6	54.6	52.3	51.1	49.7	67.23

度高于等渗一倍以上的情况下,灯盏花素将会析出,并随着 pH 的降低,灯盏花素析出量也增加^[6]。温度也可能会影响灯盏花素的析出,有报道,葡萄糖氯化钠注射液在 38℃ 条件下加入灯盏花素不会出现沉淀^[7],但临床上在 38℃ 条件下给患者输液,这种情况是比较困难的。

灯盏花素的说明书规定静脉滴注需用 250 ml 0.9% 氯化钠注射液或 5% 或 10% 葡萄糖注射液溶解后使用,其主要原因是所含酚酸类成分在酸性较高条件下可能析出^[8],而静脉滴注药液出现浑浊时不能继续使用,但没有对渗透压作出要求^[6]。根据我们的试验表明,药液的渗透压是药液稳定性的重要因素,当输液为等渗时, $\text{pH} \leq 5.5$ 也不会产生沉淀,如在 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液中不产生浑浊;若大于一倍渗透压, $\text{pH} > 5.5$,也不产生浑浊,如在 10% 葡萄糖注射液中^[9];当大于一倍渗透压以上时, $\text{pH} < 5.5$ 时,药液一定会产生沉淀,如在葡萄糖氯化钠注射液、10% 果糖注射液和转化糖注射液中均会产生沉淀^[10-11]。

临床医生在选择静脉输液时,考虑药物药理及适应证比较多,注重观察药效和不良反应,常常忽视配伍的液体,更不关心液体的 pH 和渗透压等问题,这样有可能影响到患者的用药安全,应当引起高度重视,密切观察,并根据相关实验加以调整。

参 考 文 献

[1] 陈新谦,金有豫,汤 光,等. 新编药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:363-364.

[2] 黄青萍. 灯盏花素等中药注射液与输液配伍后不溶性微粒检测[J]. 华夏医学,2001,14(2):225-226.

[3] 张世轩,牛玉娟,吕浩然,等. HPLC 法测定灯盏花素注射液中亚黄芩苷[J]. 中成药,2002,24(2):95.

[4] 林伟萍,丁 汀,吴明东,等. 注射用灯盏花素与常用输液配伍稳定性考察[J]. 医药导报,2009,28(2):260-262.

[5] 张 隽,王振军. 灯盏花素粉针剂与 4 种输液配伍的稳定性考察[J]. 药学进展,2006,30(12):42-44.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:化学工业出版社,2005:447.

[7] 陈星浩,林翠芬. 灯盏花素注射液与常用输液配伍的稳定性考察[J]. 内蒙古中医药,2006,25(3):58.

[8] 李水清,阎 芳. 灯盏花素注射液稳定性研究[J]. 医药导报,2001,11:712.

[9] 杨翠琳,邓晓莉,詹娇榕,等. 灯盏花素与 4 种输液配伍的稳定性探讨[J]. 海峡药学,2008,20(6):81.

[10] 魏丽萍,高天威. 2 例转化糖注射液加注射用灯盏花素出现白色絮状物的病例报告[J]. 新护理学杂志,2008,75(8):10.

[11] 王雅兰,文丽丽,柏学敏,等. 灯盏花素注射液与 2 种输液配伍的稳定性研究[J]. 基层中药杂志,2002,16(1):31.

(收稿日期:2009-02-01;修回日期:2009-03-22)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)