

文章编号:1672-058X(2012)08-0093-05

# 注射用炎琥宁稳定性探究

陈霞

(重庆药友制药有限责任公司,重庆 401121)

**摘要:**为了考察注射用炎琥宁与不同溶剂配伍后溶液的质量稳定性及溶剂不同 pH 值对注射用炎琥宁溶液性状的影响,模拟临床用药浓度,分别放置 0、4、8 h 后检测注射用炎琥宁的性状、pH 值、不溶性微粒、有关物质、含量;结果表明:注射用炎琥宁分别用 5%、10% 葡萄糖注射液,5%、0.9% 氯化钠注射液溶解后,其溶液性状、pH、不溶性微粒、含量、有关物质,在 0、4、8 h 均几乎无变化;但在较低 pH 溶液环境下出现絮状物;说明注射用炎琥宁配制后至少可以存放 8 h,但在较低的 pH 溶液环境下易出现絮状物或呈浑浊状。

**关键词:**炎琥宁;注射液;稳定性

**中图分类号:**R943

**文献标志码:**A

注射用炎琥宁是目前临床广泛应用且疗效较好的抗病毒药物,常用于病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染等的治疗。主要成份为炎琥宁,化学名称为 14-脱羟-11,12-二脱氢穿心莲内酯-3,19-二琥珀酸半酯钾钠盐。分子是: $C_{28}H_{34}KNaO_{10} \cdot H_2O$ ,分子量:610.68,该品系穿心莲提取物经酯化、脱水、成盐精制而成。体外具有灭活腺病毒、流感病毒、呼吸道病毒等多种病毒的作用。

注射用炎琥宁说明书规定临床使用时不能与维生素 B<sub>6</sub>、维生素 C、以及含亚硫酸钠、焦亚硫酸钠的制剂和氨基糖甙类药物配伍,易出现絮状物现象。但临床发现配伍一些无配伍禁忌的药品时,仍偶见配伍溶液中有絮状物或溶液呈浑浊状的情况发生。试验通过模拟临床配药方法在室温 20℃ 观察注射用炎琥宁和纯化水、5% 及 10% 葡萄糖注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液、0.9% 氯化钠注射液的配伍稳定性及溶剂 pH 的不同对其溶解后的影响,深入了解注射用炎琥宁的稳定性,为临床安全、有效用药提供参考<sup>[1-3]</sup>。

## 1 实验材料

### 1.1 仪器设备

GWF-8JA 微粒检测仪(天河医疗仪器有限公司);精密酸度计(Mettler Toledo);YB-2 澄明度测试仪(天津大学精密仪器厂);高效液相色谱仪 Agilent1200(美国安捷伦)。

### 1.2 受试药物

(1) 注射用炎琥宁 80 mg(批号:09060150、09060210),重庆药友制药有限公司生产;(2) 5% 葡萄糖注射液(批号:11040028,生产企业:西南药业股份有限公司);(3) 10% 葡萄糖注射液(批号:B110719A2 生产企业:昆明南疆制药有限公司、委托方:四川科伦药业股份有限公司);(4) 5% 葡萄糖氯化钠注射液(批号:

11020005,生产企业:西南药业股份有限公司);(5) 0.9% 氯化钠注射液(批号:11050007,生产企业:西南药业股份有限公司)。

## 2 实验方法

### 2.1 放置时间和药物稳定性考察

#### 2.1.1 配伍液的制备

在室温 20 ℃ 左右,打开纯化水、5% 葡萄糖注射液等溶剂瓶(注意打开时不要用手接触到胶塞内面和药液),用针筒抽出溶剂溶解 2 批注射用炎琥宁 80 mg 各 2 瓶,分别溶解于纯化水、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液、0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中,尽量完全地将溶解的药液抽进溶剂瓶,再摇匀。样品盛放于溶剂瓶中(纯化水作为溶剂是实验的空白对照)。

将供试品分为 A、B、C、D、E 组,再分 A1、A2…E2 小组(表 1),每小组各 4 个样,分别测性状、pH、不溶性微粒、含量及有关物质。

表 1 不同溶剂溶解不同批注射用炎琥宁对应的分组表

溶剂	注射用炎琥宁 09060150 批	注射用炎琥宁 09060210 批
纯化水	A1 组	A2 组
5% 葡萄糖注射液	B1 组	B2 组
10% 葡萄糖注射液	C1 组	C2 组
5% 葡萄糖氯化钠注射液	D1 组	D2 组
0.9% 氯化钠注射液	E1 组	E2 组

#### 2.1.2 取样周期

分别在 0、2、4、8 h 时间点采样按性状、pH、不溶性微粒、有关物质、含量的顺序进行观察和检测。

#### 2.1.3 检测项目

检测项目包括性状、pH、不溶性微粒、有关物质、含量。

#### 2.1.4 检测方法

性状检测方法:取 A1、A2……E2 共 10 组配伍液,在澄明度检测仪白色、黑色等背景下观察,检测内容包括颜色和可见异物(按 2010 年版附录 IX H 依法测定)。

pH 测定:按《中国药典》2010 年版附录 VI H 依法测定。

不溶性微粒测定:按《中国药典》2010 年版附录 IX C 光阻法依法测定。

含量分析:按比例稀释为 80 μg/mL,再按法定质量标准 YBH06272009 测定。

有关物质分析:按法定质量标准 YBH06272009 测定。

### 2.2 配制溶液 pH 值对炎琥宁注射液稳定性的影响

根据临床常用输液选择 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液调节 pH。

方案 1:用约 10 mL 0.9% 氯化钠注射液溶解注射用炎琥宁 80 mg(1 瓶),然后用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 100 mL,分别采用 0.5% 的盐酸溶液和 0.1% 的氢氧化钠溶液调节 pH3.0 ~ 6.2 左右,在澄明度测试仪下观察。

方案 2:用约 10 mL 5% 葡萄糖注射液溶解注射用炎琥宁 80 mg(1 瓶),然后用 5% 葡萄糖注射液稀释至 100 mL,分别采用 0.5% 的盐酸溶液和 0.1% 的氢氧化钠溶液调节 pH3.0 ~ 6.2 左右,用澄明度测试仪下观察。

## 3 结果

### 3.1 放置时间对炎琥宁稳定性的影响

实验结果表明,放置0、2、4、8 h 时后,炎琥宁注射的颜色无明显的变化,均为淡黄色,澄明度检查仪下均未发现肉眼可见的絮状物、浑浊、色斑、色块等异物。而且,pH、不溶性微粒、含量(按比例稀释为 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )及有关物质等均无明显变化,结果见表2、3、4。提示,注射用炎琥宁溶于5%葡萄糖注射液等几种注射液溶液放置8 h 后基本保持稳定,其性状、pH 值、不溶性微粒、含量及有关物质均无显著变化。

表2 配伍液的性状、pH 变化

项目 时间/h	性状				pH			
	0	2	4	8	0	2	4	8
A1	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.77	6.57	6.62	6.64
A2	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.72	6.60	6.64	6.66
B1	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.61	6.62	6.66	6.62
B2	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.60	6.62	6.65	6.65
C1	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.57	6.60	6.56	6.58
C2	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.56	6.61	6.58	6.60
D1	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.60	6.65	6.67	6.66
D2	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.66	6.65	6.68	6.65
E1	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.70	6.68	6.67	6.66
E2	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	6.68	6.65	6.68	6.66

表3 配伍液的不溶性微粒变化

项目 时间/h	0		2		4		8	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 2 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
纯化水	0.1	0	0.4	0	0.2	0	0.6	0
5%葡萄糖注射液	1.5	0	1.4	0.1	1.8	0	1.9	0.2
10%葡萄糖注射液	1.7	0	1.9	0.1	1.5	0	1.5	0.1
5%葡萄糖氯化钠注射液	2.0	0	2.1	0	2.3	0	1.9	0.1
0.9%氯化钠注射液	5.8	0	5.3	0	3.8	0	4.2	0
A1	76.1	0.1	56.8	0	78.5	0.3	76.9	0.2
A2	62.2	0	71.3	0.5	83.4	1.1	74.6	0.6
B1	184.8	1.8	126.5	0.2	139.5	0.3	134.8	0.8
B2	153.8	0.3	130.6	0.4	148.3	0.3	156.2	0.2
C1	73.3	0	73.8	0.3	78.1	0.7	76.5	0.2
C2	52.8	0	41.6	0	52.6	1.1	44.7	0.1
D1	81	0	86	0.4	96.6	0.1	88	0
D2	84.4	1.2	59.6	1.1	92.8	1.0	81.4	1.2
E1	169.2	0	196.2	0.7	201.2	1.5	186.3	0.6
E2	176.4	0.2	235.0	1.2	266.8	3.2	176.4	0.8

表 4 配伍液的含量、有关物质变化

项目 时间/h	0			2			4			8		
	单杂	杂总	含量									
	max/%	/%	/μg									
A1	0.44	1.6	74.7	0.46	1.62	74.7	0.46	1.51	74.6	0.46	1.63	75.1
A2	0.42	1.6	80.2	0.42	1.69	80.3	0.42	1.67	80.2	0.42	1.67	80.6
B1	0.45	1.47	73.3	0.43	1.46	73.8	0.45	1.59	73.8	0.47	1.59	73.8
B2	0.54	1.65	74	0.55	1.7	74.3	0.56	1.65	74.3	0.56	1.63	74.3
C1	0.44	1.62	77.6	0.45	1.64	77.6	0.45	1.64	77.6	0.46	1.64	77.6
C2	0.45	1.74	73.3	0.43	1.7	73.8	0.45	1.77	73.8	0.43	1.77	73.8
D1	0.45	1.48	77.6	0.44	1.49	77.6	0.46	1.51	77.6	0.48	1.51	77.6
D2	0.56	1.69	81.8	0.57	1.63	82	0.57	1.63	82.1	0.58	1.6	82.1
E1	0.50	1.65	74	0.52	1.7	74.3	0.52	1.64	74.3	0.50	1.61	74.2
E2	0.46	1.63	78.9	0.45	1.64	78.9	0.45	1.63	78.9	0.46	1.64	78.8

### 3.2 pH 的变化对注射用炎琥宁性状的影响

按方案 1、2, 配制好注射用炎琥宁的氯化钠溶液和葡萄糖溶液(注射用炎琥宁的氯化钠溶液和葡萄糖溶液的 pH 分别为:6.77、6.61)。再采用 0.5% 的盐酸溶液和 0.1% 的氢氧化钠溶液调节 pH, 在以下各点用澄明度测试仪下在 0、16、24 h 观察的性状(表 5)。实验结果证实, 注射用炎琥宁的葡萄糖溶液和氯化钠溶液在较低 pH 值的溶液环境下会出现絮状物, 但在较高 pH 值条件下, 溶液较为稳定。

表 5 pH 与性状的关系

pH	方案 1 性状			pH	方案 2 性状		
	0 h	16 h	24 h		0 h	16 h	24 h
3.06	澄清	絮状物	絮状物	3.05	絮状物	絮状物	絮状物
3.20	澄清	絮状物	絮状物	3.2	絮状物	絮状物	絮状物
3.50	澄清	絮状物	絮状物	3.53	乳光	絮状物	絮状物
4.05	澄清	絮状物	絮状物	4.07	乳光	絮状物	絮状物
4.58	澄清	絮状物	絮状物	4.50	乳光	絮状物	絮状物
4.76	澄清	絮状物	絮状物	4.75	乳光	乳光	乳光
4.84	澄清	絮状物	絮状物	5.06	乳光	乳光	乳光
4.94	澄清	澄清	澄清	5.27	澄清	澄清	澄清
5.01	澄清	澄清	澄清	5.34	澄清	澄清	澄清
5.26	澄清	澄清	澄清	5.55	澄清	澄清	澄清
5.37	澄清	澄清	澄清	5.66	澄清	澄清	澄清
5.57	澄清	澄清	澄清	5.84	澄清	澄清	澄清
5.68	澄清	澄清	澄清	6.00	澄清	澄清	澄清
5.80	澄清	澄清	澄清	6.20	澄清	澄清	澄清
6.03	澄清	澄清	澄清	6.57	澄清	澄清	澄清
6.25	澄清	澄清	澄清	7.03	澄清	澄清	澄清

## 4 结论与讨论

研究表明,注射用炎琥宁与5%葡萄糖注射液等几种注射液配伍后放置8 h后性状、pH值、不溶性微粒、含量及有关物质无显著变化。而且,注射用炎琥宁与葡萄糖注射液和氯化钠注射液本身无配伍禁忌,但若注射液的pH偏低,容易引起絮状物出现或呈浑浊样,且随着放置时间的加长,呈明显趋势。实验结果提示,临床实验炎琥宁注射液时,使用pH偏酸的溶剂有可能出现絮状物,故配液等过程中应尽量不要和偏酸性的药物配伍,或被偏酸性的药物污染,否则溶液可能会出现絮状物或呈浑浊样导致不能使用。

与此同时,在该药品的说明书用法用量项下,主要采用5%葡萄糖注射液或5%葡萄糖氯化钠注射液稀释后滴注,而没有载明可以使用10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液溶解稀释后滴注。但在临床使用过程中,多数医院都使用10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液而无任何异常发生。研究结果证实,药品溶于10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液溶液稳定,这些研究结果进一步为临床使用该制剂提供了试验依据。

### 参考文献:

- [1] 张汉利,魏友霞,罗俊,等. 炎琥宁注射液在不同输液中的稳定性[J]. 医药导报,2004,23(9):692-694
- [2] 卢元东,曹国富,汪营华,等. 炎琥宁稳定性研究[J]. 时珍国医国药,2006,17(3):374-377
- [3] 张晓伟,邵珠民,吕冬梅. 注射用炎琥宁与几种输液配伍的稳定性[J]. 中国医药药学杂志,2004,24(9):577-581

## Stability of Potassium Sodium Dehydroandroandrographolide Succinate for Injection

CHEN Xia

(Yaopharma Co., Ltd, Chongqing 401121, China)

**Abstract:** To investigate the stability of potassium sodium dehydroandroandrographolide succinate for injection after it was mixed with different solvents and under different pH solutions, we dissolved the agents into different solutions, and the property, pH value, insoluble particles, related substances and contents were detected respectively at 0, 4, 8 hours after the preparation. The results demonstrated that there was no change in property and clarity of the solution, pH value, insoluble particles, related substances and contents at 0, 4, 8 hours after potassium sodium dehydroandroandrographolide succinate for injection was mixed with 5% glucose injection, 10% glucose injection, 5% sodium chloride, 0.9% diluted sodium chloride injection. However, unfortunately, floccus was observed when the pH value decreased to three. Therefore, the quality of the solution can be guaranteed after being stored for at least eight hours after preparation, although floccus or turbidity state is prone to occur in the solution with low pH value.

**Key words:** potassium sodium dehydroandroandrographolide succinate; injection; stability