

# 葡萄糖酸钙注射液与不同溶媒配伍的稳定性考察<sup>Δ</sup>

张文佳\*,孙德清<sup>#</sup>(山东大学第二医院药品供应科,济南 250033)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)10-1230-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.10.12

**摘要** 目的:考察葡萄糖酸钙注射液与不同溶媒配伍24 h内的稳定性,为临床用药提供参考。方法:将10%葡萄糖酸钙注射液分别均按体积比10:100、30:100、50:100与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液混合,作为试验组输液;将其与10%葡萄糖注射液同比例混合,作为对照组输液;将水分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液同比例混合,作为空白对照组输液;于配制后24 h内观察试验组输液和对照组输液的外观,检测两者pH值、不溶性微粒数量并与空白对照组进行比较。采用紫外分光光度法测定5-羟甲基糠醛含量及紫外吸收光谱的变化情况。结果:与同一时间的空白对照组输液比较,试验组输液和对照组输液在24 h内均为无色、澄清溶液,无可见异物,且试验组输液与对照组输液的pH值无明显变化。在配制后的24 h内,3组输液中 $\geq 10$ 、 $\geq 25$   $\mu\text{m}$ 的不溶性微粒数虽有波动,但符合药典标准;小粒径(5~10  $\mu\text{m}$ )不溶性微粒数量有随时间的延长略呈上升趋势,但试验组输液、对照组输液和空白对照组输液无明显差异。5-羟甲基糠醛检测质量浓度的线性范围为0.149~4.751  $\mu\text{g/mL}$  ( $R^2=0.9999$ );定量限为0.013  $\mu\text{g/mL}$ ;精密度、重复性、稳定性(24 h)试验的RSD均小于2%;平均回收率为105.23% (RSD=1.08%,  $n=9$ )。试验组输液与对照组输液中5-羟甲基糠醛的含量以及其紫外吸收图谱在24 h内均无明显变化;于284 nm波长处测定的吸光度符合药典规定。结论:葡萄糖酸钙注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍后所得输液在24 h内稳定性良好,可根据临床需要配伍使用。

**关键词** 葡萄糖酸钙注射液;溶媒;稳定性;配伍

## Investigation on Compatibility Stability of Calcium Gluconate Injection with Different Solvents

ZHANG Wenjia, SUN Deqing (Dept. of Drug Supply, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the compatibility stability of Calcium gluconate injection with different solvents within 24 h, and to provide reference for clinical drug use. METHODS: 10% Calcium gluconate injection was mixed with 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection in the proportion of 10:100, 30:100 and 50:100 (v/v) as trial group, and mixed with 10% Glucose injection in the same proportion as control group. The water was mixed with 0.9% Sodium chloride injection, 5% Glucose injection and 10% Glucose injection in the same proportion as the blank control group. The appearance of the infusion in the trial group and the control group was observed within 24 h after preparation. pH value and the number of insoluble particles were detected and compared with the blank control group. The content of 5-hydroxymethylfurfural and the change of UV absorption spectrum were determined by UV spectrophotometry. RESULTS: Compared with the blank control group infusion at the same time, the infusion of trial group and the control group were colorless, clear solution, no visible foreign body, and the pH value of the infusion of trial group and the control group had no significant change within 24 h. Within 24 h after preparation, the number of insoluble particles  $\geq 10$  and  $\geq 25$   $\mu\text{m}$  in 3 groups fluctuated but met the pharmacopoeia standard; the number of insoluble particles with small particle size (5-10  $\mu\text{m}$ ) increased slightly with time, but there was no significant difference between trial group, control group and blank control group. The linear range of 5-HMF was 0.149-4.751  $\mu\text{g/mL}$  ( $R^2=0.9999$ ); the limit of quantitation was 0.013  $\mu\text{g/mL}$ ; RSDs of precision, repeatability and stability tests (24 h) were less than 2%; average recovery was 105.23% (RSD=1.08%,  $n=9$ ). The content of 5-HMF and the UV absorption spectrum had no significant change in 2 groups within 24 h. The absorbance of UV measured at 284 nm was in line with the pharmacopoeia. CONCLUSIONS: Calcium gluconate injection, 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection have good stability within 24 h, and can be used according to clinical needs.

**KEYWORDS** Calcium gluconate injection; Solvent; Stability; Compatibility

葡萄糖酸钙注射液为钙补充剂,现已被广泛应用于钙缺乏、手足搐搦症、过敏性疾病的临床治疗,以及镁、氟中毒,高血钾、低血钙、钙通道阻滞致心功能异常的解

救等<sup>[1]</sup>。目前,国内10%葡萄糖酸钙注射液药品说明书规定其用法为将其稀释于10%葡萄糖注射液中并缓慢静脉注射。但在临床实际应用过程中,因10%葡萄糖注射液与10%葡萄糖酸钙注射液均为高渗溶液,配伍应用易对局部血管造成损伤,引起红肿、疼痛等不适,部分患者无法耐受<sup>[2]</sup>;且对于低氯性代谢性碱中毒的患者,因其体内血清蛋白结合钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )浓度增加,使游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度降低,同时伴有肌肉抽动、手足搐搦等症状,故需静

<sup>Δ</sup> 基金项目:山东省重点研发计划项目(No.2018GSF118024)

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0531-85875507。E-mail:421083365@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学、药理学。电话:0531-85875290。E-mail:sundq0405@126.com

脉补充钙剂,而此时0.9%氯化钠注射液可能是更好的溶媒选择<sup>[9]</sup>。《急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018版)》建议,无低血糖的急性脑卒中患者应选择无糖的等渗溶液<sup>[4]</sup>,因此对该类患者以及血糖过高或有其他病情需要的患者,如需应用钙剂,则不宜选择10%葡萄糖注射液作为溶媒。鉴于在临床应用中有使用0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液(等渗)配伍的需求,而10%葡萄糖酸钙注射液药品说明书中均未提及其可与这两种溶媒配伍,因此需要对葡萄糖酸钙注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍的稳定性进行考察,避免因药物配伍不当而造成的药品外观及pH值变化、不溶性微粒或杂质含量增加等情况,从而影响临床用药的安全性。

5-羟甲基糠醛(5-HMF)是葡萄糖注射液生产和放置过程中由葡萄糖脱水生成的一种醛类小分子,具有抗氧化、抗心肌缺血等药理作用和致横纹肌损害、致敏性、肾毒性及潜在的致癌、遗传毒性和致突变性等毒理作用<sup>[5-6]</sup>。5-HMF的化学结构不稳定,可进一步分解为乙酰丙酸和甲酸,或生成有色的聚合物,而导致葡萄糖注射液变色,从而影响输液质量和使用安全<sup>[7]</sup>。因此,5-HMF是葡萄糖注射液主要的杂质控制指标。本研究前期预试验发现,10%葡萄糖酸钙注射液与5%、10%葡萄糖注射液混合后,所得输液的pH值均有所升高,推测此类配伍可能会影响输液中5-HMF的含量,故本研究以5-HMF为检测指标考察配伍过程中的稳定性。此外,除明确说明需现配现用和未提及配制品稳定时间的药物外,一般药品说明书均要求调配后的输液需在2~24 h内完成滴注<sup>[8]</sup>。基于此,本研究从配伍后输液的外观、pH值、不溶性微粒数量、紫外吸收光谱变化情况以及5-HMF含量等方面,考察了葡萄糖酸钙注射液与不同溶媒配伍24 h内的稳定性,旨在为临床用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本试验所用主要仪器有8453型紫外分光光度计[安捷伦科技(上海)有限公司]、GWJ-5型微粒检测仪(天津市天大天发科技有限公司)、SW-CJ-2FD型洁净工作台(苏州安泰空气技术有限公司)、YB-II型澄明度检测仪(天津市光学仪器厂)、SevenMulti型pH/电导率/离子综合测试仪和XPR10型百万分之一天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]等。

### 1.2 主要药品与试剂

10%葡萄糖酸钙注射液(国药准字H37021227,规格10 mL:1 g)购自华润双鹤利民药业(济南)有限公司;0.9%氯化钠注射液(国药准字H37020765,规格100 mL:0.9 g)、5%葡萄糖注射液(国药准字H37020776,规格100 mL:5 g)、灭菌注射用水(国药准字H20043016,规格500 mL)均购自山东齐都药业有限公司;10%葡萄

糖注射液(国药准字H20023754,规格100 mL:10 g)购自华仁药业股份有限公司;5-HMF对照品(批号111626-202013,纯度99.5%)由中国食品药品检定研究院提供;试验用水均为灭菌注射用水。

## 2 方法与结果

### 2.1 输液配制

所有输液的配制均在洁净工作台内进行,并于室温条件下贮藏。

2.1.1 试验组输液 取10%葡萄糖酸钙注射液,分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液按体积比10:100、30:100、50:100的比例混合,即得。

2.1.2 对照组输液 取10%葡萄糖酸钙注射液,分别与10%葡萄糖注射液按体积比10:100、30:100、50:100的比例混合,即得。

2.1.3 空白对照组输液 取灭菌注射用水,分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液按体积比10:100、30:100、50:100的比例混合,即得。

### 2.2 外观考察

参照2020年版《中国药典》(四部)的“溶液颜色检查法(第一法)”“澄清度检查法(目视法)”“可见异物检查法(灯检法)”,分别于配制后0、1、2、4、6、12、24 h时考察试验组输液和对照组输液的颜色、澄清度和可见异物(光照度2 000 lx)<sup>[9]</sup>,并于同一时间与空白对照组输液进行比较。结果,在配制后的24 h内,试验组输液和对照组输液均为无色、澄清溶液,无可见异物,外观性状与空白对照组一致,未有明显变化。

### 2.3 pH值测定

参照2020年版《中国药典》(四部)的“pH值测定法”,分别于配制后0、1、2、4、6、12、24 h时测定试验组输液和对照组输液的pH值<sup>[9]</sup>。结果,在配制后的24 h内,试验组输液、对照组输液的pH值均无明显变化,详见表1(注:市售10%葡萄糖酸钙注射液、0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液的初始pH值分别为4.493、5.936、4.648、4.247)。

表1 配制24 h内试验组输液和对照组输液pH值的测定结果

Tab 1 Results of pH value of trial group and control group within 24 h after preparation

时间, h	试验组						对照组		
	10%葡萄糖酸钙注射液:0.9%氯化钠注射液, mL/mL			10%葡萄糖酸钙注射液:5%葡萄糖注射液, mL/mL			10%葡萄糖酸钙注射液:10%葡萄糖注射液, mL/mL		
	10:100	30:100	50:100	10:100	30:100	50:100	10:100	30:100	50:100
0	4.792	4.708	4.657	4.830	4.722	4.718	4.793	4.707	4.660
1	4.795	4.703	4.656	4.831	4.723	4.720	4.793	4.707	4.661
2	4.780	4.702	4.656	4.828	4.723	4.717	4.794	4.708	4.662
4	4.781	4.699	4.651	4.836	4.726	4.719	4.812	4.715	4.669
6	4.781	4.692	4.649	4.841	4.731	4.723	4.828	4.723	4.674
12	4.757	4.681	4.646	4.946	4.754	4.727	4.824	4.709	4.660
24	4.781	4.703	4.636	4.838	4.734	4.723	4.812	4.717	4.664

## 2.4 不溶性微粒测定

参照2020年版《中国药典》(四部)的“不溶性微粒检查法(光阻法)”,分别于配制后0、2、6、12、24 h时测定试验组输液、对照组输液、空白对照组输液的不溶性微粒数量<sup>[9]</sup>,数据以Excel 2017软件处理。结果,在配制后的24 h内,3组输液中 $\geq 10$ 、 $\geq 25$   $\mu\text{m}$ 的不溶性微粒数量虽有波动,但均低于2020年版《中国药典》(四部)规定(每

1 mL含 $\geq 10$   $\mu\text{m}$ 不溶性微粒不超过25粒,含 $\geq 25$   $\mu\text{m}$ 不溶性微粒不超过3粒<sup>[9]</sup>);3组输液中的小粒径(5~10  $\mu\text{m}$ )不溶性微粒数量略有随时间延长而增加的趋势,但组间无明显差异,详见图1~图3(图1中,因10%葡萄糖注射液是药品说明书中规定的溶媒,故空白以10%葡萄糖与水配伍为例;图2中,均以10%葡萄糖酸钙注射液与溶媒体积比30:100为例)。

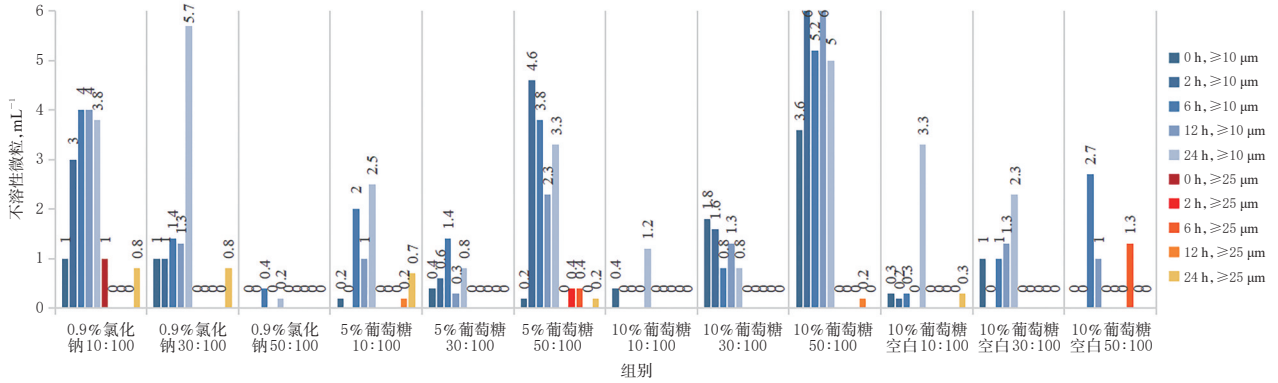
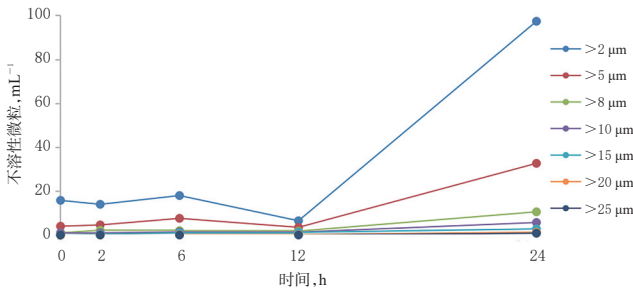
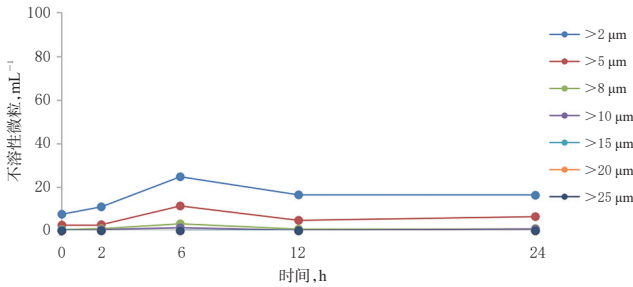


图1 配制24 h内各组输液中不溶性微粒数量的测定结果

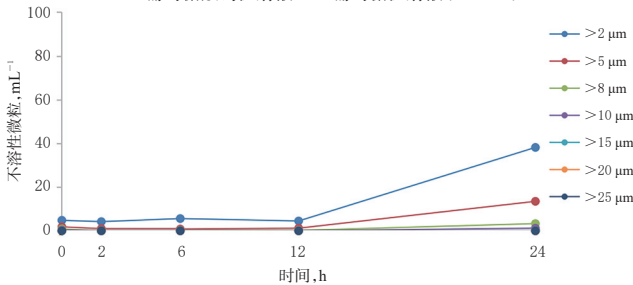
Fig 1 Number of insoluble particles in each group within 24 h after preparation



A. 10%葡萄糖酸钙注射液:0.9%氯化钠注射液(mL/mL)



B. 10%葡萄糖酸钙注射液:5%葡萄糖注射液(mL/mL)



C. 10%葡萄糖酸钙注射液:10%葡萄糖注射液(mL/mL)

图2 配制24 h内试验组输液和对照组输液不溶性微粒粒径分布图

Fig 2 Particle size distribution of insoluble particles in trial group and control group within 24 h after preparation

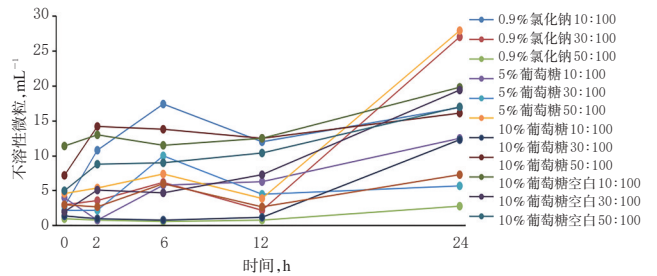


图3 配制24 h内试验组输液与对照组输液中5~10  $\mu\text{m}$ 不溶性微粒数量的变化图

Fig 3 Changes of number of insoluble particles with particle size of 5-10  $\mu\text{m}$  in trial group and control group within 24 h after preparation

## 2.5 5-HMF的含量测定

2.5.1 对照品溶液的制备 精密称取5-HMF对照品适量,加水溶解,制成5-HMF质量浓度约为40  $\mu\text{g/mL}$ 的对照品贮备液。精密量取上述对照品贮备液适量,加水稀释,制成5-HMF质量浓度约为2.5  $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。  
2.5.2 葡萄糖酸钙水溶液制备 取10%葡萄糖酸钙注射液适量,分别与水按体积比10:100、30:100、50:100混合,制成质量浓度分别约为9、23、33  $\text{mg/mL}$ 的葡萄糖酸钙水溶液。

2.5.3 检测波长的确定 取“2.5.1”项下对照品溶液,于220~400 nm波长范围内扫描。结果,5-HMF的最大吸收波长为284 nm,故将检测波长确定为284 nm。

2.5.4 专属性考察 取上述对照品溶液、葡萄糖酸钙水溶液(23  $\text{mg/mL}$ )和混合溶液(分别精密量取“2.5.1”项下对照品贮备液、10%葡萄糖酸钙注射液适量,加水稀释,制成5-HMF、葡萄糖酸钙质量浓度分别约为2.5  $\mu\text{g/mL}$ 、



23 mg/mL的混合溶液),于220~400 nm波长范围内扫描。结果,5-HMF在284 nm波长处有最大吸收,葡萄糖酸钙水溶液仅有微弱吸收;混合溶液中,5-HMF的加入量为2.376  $\mu\text{g/mL}$ ,测得量为2.428  $\mu\text{g/mL}$ ,加入量与测得量基本一致,表明在2.5  $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,葡萄糖酸钙注射液对5-HMF测定无影响,详见图4。

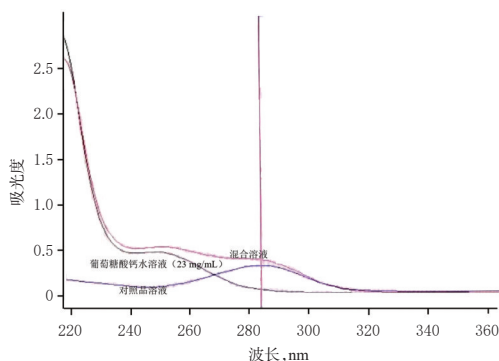


图4 对照品溶液、葡萄糖酸钙水溶液(23 mg/mL)和混合溶液专属性试验的紫外吸收图

Fig 4 UV absorption spectra of specificity tests of substance control, calcium gluconate solution (23 mg/mL) and mixed solution

2.5.5 线性关系考察 精密量取“2.5.1”项下对照品贮备液适量,加水稀释,制成质量浓度为0.149、0.297、0.594、1.188、2.376、4.751  $\mu\text{g/mL}$ 的系列溶液,于284 nm波长处测定吸光度。以5-HMF质量浓度( $C, \mu\text{g/mL}$ )为横坐标,吸光度( $A$ )为纵坐标进行线性回归。结果,得回归方程为 $A=0.132\ 3C-0.002\ 2$  ( $R^2=0.999\ 9$ ),表明5-HMF检测质量浓度的线性范围为0.149~4.751  $\mu\text{g/mL}$ 。

2.5.6 定量限考察 以水为空白,于284 nm波长处连续测定6次水的吸光度,以测定最大吸光度的绝对值为仪器噪声,按信噪比10:1计算定量限。结果,5-HMF的定量限为0.013  $\mu\text{g/mL}$ 。

2.5.7 精密度试验 精密量取“2.5.1”项下对照品溶液,于284 nm波长处连续测定吸光度6次,考察日内精密度;连续测定3天,考察日间精密度。结果,5-HMF的日内RSD为0.67% ( $n=6$ ),日间RSD为1.27% ( $n=3$ ),表明仪器精密度良好。

2.5.8 重复性试验 取“2.1.1”项下溶媒为5%葡萄糖注射液的试验组输液(配制比例30:100)、“2.1.2”项下对照组输液(配制比例30:100)及“2.5.2”项下质量浓度为23 mg/mL葡萄糖酸钙水溶液各6份,于284 nm波长处测定吸光度。结果,RSD分别为1.90%、1.06%、1.21% ( $n=6$ ),表明该方法重复性良好。

2.5.9 稳定性试验 取“2.5.1”项下对照品溶液和“2.1.1”项下溶媒为5%葡萄糖注射液的试验组输液(配制比例30:100),分别于室温下配制后0、2、6、12、24 h时于284 nm波长处测定吸光度。结果,吸光度的RSD分别为0.75%、1.86% ( $n=5$ ),表明溶液于室温下放置24 h

内稳定性良好。

2.5.10 加样回收率试验 由于葡萄糖酸钙注射液于284 nm波长处仅有微弱吸收,因此准确度参考加样回收的方法进行测定<sup>[9]</sup>。精密量取10%葡萄糖酸钙注射液适量,加入“2.5.1”项下对照品贮备液,加水稀释,混匀,分别制成5-HMF质量浓度约2  $\mu\text{g/mL}$ +葡萄糖酸钙23 mg/mL、5-HMF约2.5  $\mu\text{g/mL}$ +葡萄糖酸钙23 mg/mL、5-HMF约3  $\mu\text{g/mL}$ +葡萄糖酸钙23 mg/mL的样品溶液各3份,于284 nm波长处测定上述9份溶液及23 mg/mL葡萄糖酸钙水溶液的吸光度;所得吸光度分别扣除葡萄糖酸钙水溶液的吸光度后,按标准曲线计算测得量并计算回收率。结果,平均回收率为105.23% ( $RSD=1.08\%$ ,  $n=9$ ),表明该方法准确度符合杂质测定的相关要求<sup>[9]</sup>,详见表2。

表2 5-HMF的回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 2 Results of recovery tests of 5-HMF( $n=9$ )

序号	加入量, $\mu\text{g/mL}$	测得量, $\mu\text{g/mL}$	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
1	1.900	1.999	105.21	105.23	1.08
2	1.900	2.006	105.58		
3	1.900	2.014	106.00		
4	2.376	2.475	104.17		
5	2.376	2.461	103.58		
6	2.376	2.464	103.70		
7	2.851	3.027	106.17		
8	2.851	3.483	106.28		
9	2.851	3.487	106.42		

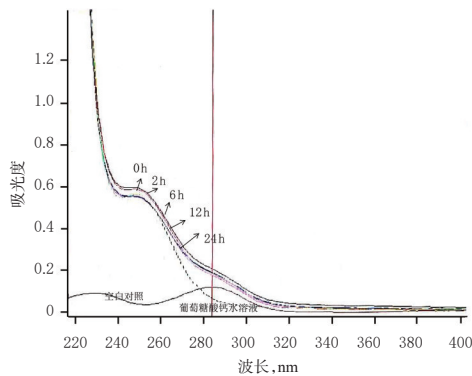
2.5.11 紫外吸收图谱及5-HMF含量测定结果 取“2.1”项下配制后0、2、6、12、24 h时以5%葡萄糖注射液为溶媒的试验组输液、对照组输液各适量,于220~400 nm波长范围内扫描,得到紫外吸收图谱并测定其在284 nm波长处的吸光度。以同法测定以5%、10%葡萄糖注射液为溶媒的空白对照组输液和“2.5.2”项下葡萄糖酸钙水溶液的紫外吸收图谱及284 nm波长处的吸光度(空白对照组输液的吸光度分别为0.142 4、0.116 2、0.098 2、0.338 6、0.286 7、0.254 6)。将测得的以5%葡萄糖注射液为溶媒的试验组输液和对照组输液吸光度分别扣除葡萄糖酸钙水溶液吸光度(葡萄糖酸钙水溶液的吸光度分别为0.021 9、0.063 6、0.104 1)后,按标准曲线计算5-HMF含量。结果,试验组输液和对照组输液的紫外吸收图谱以及5-HMF的含量在24 h内均无明显变化,详见表3、图5(图中,均以30:100为例)。

为进一步评价5-HMF的测定结果,按2020年版《中国药典》(二部)葡萄糖注射液项下5-HMF的测定方法,用水对以5%和10%葡萄糖注射液为溶媒的输液进行稀释(使葡萄糖含量为1%,  $m/V$ ),并测定稀释后所得溶液于284 nm波长处的吸光度<sup>[10]</sup>。结果,稀释后所得溶液于284 nm波长处的吸光度远低于葡萄糖注射液规定限度(吸光度 $\leq 0.32$ )<sup>[10]</sup>,详见表4。

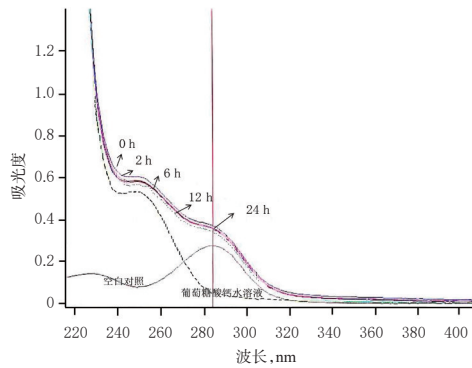
表3 配制24 h内试验组输液与对照组输液中5-HMF含量测定结果(μg/mL)

Tab 3 Content determination results of 5-HMF in trial group and control group within 24 h after preparation(μg/mL)

时间, h	试验组			对照组		
	10%葡萄糖酸钙注射液:5%葡萄糖注射液, mL/mL			10%葡萄糖酸钙注射液:10%葡萄糖注射液, mL/mL		
	10:100	30:100	50:100	10:100	30:100	50:100
0	1.274	1.063	0.798	2.731	2.336	2.113
2	1.216	0.904	0.659	2.586	2.378	1.969
6	1.119	0.934	0.656	2.765	2.458	2.174
12	1.087	0.954	0.543	2.616	2.234	1.898
24	1.081	0.840	0.606	2.562	2.339	2.003



A. 5%葡萄糖注射液:10%葡萄糖酸钙注射液



B. 10%葡萄糖注射液:10%葡萄糖酸钙注射液

图5 配制24 h内试验组和对照组输液的紫外吸收光谱图

Fig 5 UV absorption spectra of trial group and control group within 24 h after preparation

表4 稀释后各输液的吸光度测定结果

Tab 4 Absorbance of each infusion after dilution

时间, h	10%葡萄糖酸钙注射液:5%葡萄糖注射液 (试验组, mL/mL)			10%葡萄糖酸钙注射液:10%葡萄糖注射液 (对照组, mL/mL)		
	10:100	30:100	50:100	10:100	30:100	50:100
0	0.045 9	0.050 9	0.058 0	0.040 9	0.050 4	0.053 5
2	0.043 2	0.044 2	0.041 2	0.029 8	0.048 9	0.047 5
6	0.036 5	0.046 7	0.040 9	0.042 7	0.053 2	0.057 1
12	0.028 7	0.047 3	0.036 4	0.031 4	0.041 5	0.041 5
24	0.027 3	0.032 1	0.039 7	0.023 3	0.047 4	0.049 8

### 3 讨论

5-HMF的产生与葡萄糖注射液放置时间和pH值变

化相关,当pH值为3.5~4.0时,葡萄糖的稳定性最好;当pH值大于6时,葡萄糖的稳定性下降<sup>[11]</sup>。2020年版《中国药典》(二部)中葡萄糖酸钙注射液项下规定,葡萄糖酸钙注射液的pH值范围为4.0~7.5<sup>[10]</sup>,高于葡萄糖注射液的pH范围(3.2~6.5)。在本研究中,虽然,10%葡萄糖酸钙注射液与5%、10%葡萄糖注射液混合后,所得输液的pH均高于两种溶液的初始pH值,但结果显示,在室温条件下配伍24 h后,5-HMF含量未有明显变化,且符合2020年版《中国药典》(二部)的规定<sup>[10]</sup>。

在输液配制后24 h内,试验组输液和对照组输液均为无色、澄清溶液,无可见异物,外观性状和pH值均未有明显变化。不溶性微粒可造成局部组织的栓塞和坏死,引发肉芽肿、热原性反应等不良反应<sup>[12]</sup>。《中国药典》(四部)对注射液中 $\geq 10$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数量有明确规定<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,试验组输液和对照组输液中 $\geq 10$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数量无明显变化,且符合药典规定;但随时间变化,小粒径不溶性微粒略有增加,粒径范围主要为5~10  $\mu\text{m}$ ,但未发现此变化与溶液浓度及组别有相关性。9.0版《欧洲药典》<sup>[13]</sup>、2015版《英国药典》<sup>[14]</sup>及第17版《日本药典》<sup>[15]</sup>与我国药典对不溶性微粒的规定基本一致,但均无小粒径微粒数量的相关标准。在本研究中,由于试验组、对照组和空白对照组输液中小粒径不溶性微粒数量的变化情况基本相当;同时,参考塑料容器中小粒径不溶性微粒数量的规定(每1 mL含 $\geq 5 \mu\text{m}$ 的微粒不多于100粒)<sup>[16-18]</sup>,故笔者认为10%葡萄糖酸钙注射液与不同溶媒配伍后24 h内不溶性微粒数量的变化是可以接受的。

综上所述,10%葡萄糖酸钙注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍后所得输液在24 h内稳定性良好,可根据临床需要配伍使用。在临床实践中,虽然微生物污染的风险较低,但仍不应忽视该风险的存在,因此输液配制后应尽可能在短时间内使用。

### 参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M]. 17版.北京:人民卫生出版社,2011:791-792
- [2] 王振华,杨琳琳,滕达,等.留置针静脉滴注高渗性药液引起静脉炎的护理[J].医学临床研究,2015(2):409-411.
- [3] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社,2018:786-788.
- [4] 中国老年医学学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中组,中国卒中学会急救医学分会.急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识:2018版[J].中华急诊医学杂志,2018,27(7):721-728.
- [5] 李恩灿,贺玖明,靳洪涛,等.5-羟甲基糠醛的药理和毒理研究进展[J].中国药物警戒,2018,15(4):22-27.
- [6] 赵颖,张璐欣,李越.5-羟甲基糠醛的研究概况[J].医学综述,2016,22(17):3431-3434.
- [7] 王丹巍,田佳.葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛影响因素的

# 筋骨痛消丸HPLC指纹图谱的建立及其中7个成分的含量测定<sup>△</sup>

孙实<sup>1,2\*</sup>, 王一方<sup>1</sup>, 赵新杰<sup>1,2</sup>, 王昭<sup>1</sup>, 张丽<sup>1</sup>, 王丹丹<sup>1</sup>, 武爱玲<sup>1,2</sup>, 吴晓龙<sup>1#</sup>[1.河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)药学部,河南洛阳 471003;2.河南省洛正药业有限责任公司研发部,河南洛阳 471013]

中图分类号 R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)10-1235-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.10.13

**摘要** 目的:建立筋骨痛消丸的指纹图谱,并测定其中7个成分的含量。方法:采用高效液相色谱法(HPLC),以Cosmosil 5C<sub>18</sub>-MS-II为色谱柱,以乙腈-0.02%磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱,流速为1.0 mL/min,检测波长为230 nm,柱温为25 ℃,进样量为10 μL。采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》建立10批筋骨痛消丸的HPLC指纹图谱并进行相似度评价,通过与混合对照品比对指认共有峰;采用同一HPLC法测定所指认共有峰对应成分的含量。结果:10批筋骨痛消丸样品中共确定共有峰20个,与对照指纹图谱的相似度均不低于0.980。通过与混合对照品比对,指认化学成分7个,分别为马钱苷酸、龙胆苦苷、芍药苷、丹酚酸B、隐丹参酮、丹参酮I和丹参酮II<sub>A</sub>。上述7个成分检测质量浓度的线性范围分别为4.509~45.090、15.090~150.900、14.985~149.850、14.982~149.820、2.967~29.670、1.944~19.440、3.094~30.940 μg/mL(*r*均大于0.999),检测限分别为0.060 1、0.161 0、0.399 6、0.159 8、0.031 6、0.051 8、0.082 5 μg/mL,定量限分别为0.200 4、0.503 0、0.999 0、0.399 5、0.079 1、0.259 2、0.412 6 μg/mL;精密密度、稳定性(24 h)、重复性试验的RSD均小于3.0%(*n*=6);平均加样回收率为98.81%~100.28%,RSD为0.20%~1.21%(*n*=6)。10批样品中上述成分的含量分别为0.441 0~0.969 4、3.283 4~4.733 4、1.947 7~3.674 9、1.336 6~2.270 9、0.293 2~0.372 1、0.190 2~0.293 9、0.352 8~0.518 8 mg/g。结论:本研究成功建立了筋骨痛消丸的HPLC指纹图谱和含量测定方法,可用于其质量控制。

**关键词** 筋骨痛消丸;指纹图谱;含量测定;高效液相色谱法

## Establishment of HPLC Fingerprints and Content Determination of 7 Components of Jingu Tongxiao Pill

SUN Shi<sup>1,2</sup>, WANG Yifang<sup>1</sup>, ZHAO Xinjie<sup>1,2</sup>, WANG Zhao<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, WANG Dandan<sup>1</sup>, WU Ailing<sup>1,2</sup>, WU Xiaolong<sup>1</sup>[1. Dept. of Pharmacy, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province (Orthopedic Hospital of Henan Province), Henan Luoyang 471003, China; 2. Research and Development Department, Henan Luozheng Pharmaceutical Co., Ltd., Henan Luoyang 471013, China]

- 探讨[J].中国化工贸易,2014,6(25):145-147.
- [8] 陈颖,唐俊. PIVAS药品配置后的稳定性及滴注时间[J]. 海峡药学,2018,30(1):285-289.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:84-85、122-129、480-483.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:1516、1520.
- [11] 何伍,凌霄.含葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛限度的检测方法[J].中国医药工业杂志,2008,39(1):47-49.
- [12] 彭姝,张军,李慧芬,等.输液中不溶性微粒的危害综述[J].中国药事,2018,32(8):1058-1063.
- [13] European Pharmacopoeia Commission. European pharmacopoeia[S]. 9.0 edition. Strasbourg: European Directorate for Quality Medicines, 2017:335-337.
- [14] British Pharmacopoeia Commission. British pharmacopoeia [S]. 2015 edition. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2015: V701- V705.
- [15] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. The Japanese pharmacopoeia[S]. 17th edition. Tokyo: the Ministry of Health, Labor and Welfare, 2016:137-139.
- [16] 国家食品药品监督管理总局.塑料输液容器用聚丙烯组合盖(拉环式):YBB 00242004-2015[S]. 2015-12-01.
- [17] 国家食品药品监督管理总局.多层共挤输液用膜、袋通则:YBB 00342002-2015[S]. 2015-12-01.
- [18] 国家食品药品监督管理总局.聚丙烯输液瓶:YBB 00022002-2015[S]. 2015-12-01.

△基金项目:河南省科技攻关项目(No.202102310193);河南省中医药科学研究专项课题(No.2017ZY1001, No.20-21ZY2241)

\*主管药师,硕士。研究方向:中药质量控制与活性评价。电话:0379-63785541。E-mail:sunshi0812@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:中药质量控制与制剂开发。电话:0379-63785541。E-mail:HLOH\_WXL@163.com

(收稿日期:2020-12-09 修回日期:2021-03-02)

(编辑:陈宏)