

银杏达莫注射液在葡萄糖注射液和氯化钠注射液中稳定性的研究

★ 张耀东 周学琴 (北京大学深圳医院药剂科 深圳 518036)

摘要:目的:研究银杏达莫注射液与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液配伍后,混合液放置时间与药物稳定性的关系。方法:银杏达莫注射液 25 ml 与 500 ml 5% 葡萄糖、10% 葡萄糖、0.9% 氯化钠注射液配伍后,放置 0、1.0、2.0、3.0、4.5 后考察配伍液的性状、pH 值、不溶性微粒及吸收度的变化。结果:银杏达莫注射液与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液配伍后,性状、pH 值无明显变化,吸收度、不溶性微粒都存在着不同程度的变化。结论:银杏达莫注射液与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液配伍后,应在 3 h 内使用。

关键词:银杏达莫注射液;葡萄糖注射液;0.9% 氯化钠注射液;配伍稳定性

中图分类号:R 944.1⁺1 **文献标识码:**A

银杏达莫注射液是从银杏叶中提取的银杏总黄酮和双嘧达莫组成的复方制剂,具有清除自由基,保护血管内皮细胞,减少血栓形成,扩张血管,增加血流量,阻止脑部、心脏缺血缺氧,促进脑细胞功能恢复等作用,临床主要用于冠心病、心绞痛、血液栓塞性疾病(脑梗死、心肌梗死等)^[1]。在取得疗效的同时,时有药物不良反应发生,原因较多,有混合液不溶性微粒的增加引起的^[2],还有银杏达莫用量过大引起的等等^[3],为此,本实验模拟临床配药方法,考察银杏达莫注射液与 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液配伍后,混合液放置时间与药物稳定性的关系,观察配伍液的性状、pH 值、不溶性微粒、吸收度的变化,为临床安全、有效用药提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 UV-240IPC 紫外分光光度计(日本岛津);ZWF-J6 型激光注射液微粒分析仪(天津天河医疗仪器研制中心);PHS-3C 型酸度计(上海伟业仪器厂);电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司);Sartorius BP211D 电子天平(德国赛多利斯股份公司)。

1.2 试剂 银杏达莫注射液,(山西曾德药业有限公司,规格 5 ml,批号 20080118,20050804);5% 葡萄糖注射液(浙江济民制药有限公司,规格 500 ml,

批号 08031286);10% 葡萄糖注射液(浙江济民制药有限公司,规格 500 ml,批号 08042324);0.9% 氯化钠注射液(浙江济民制药有限公司,规格 500 ml,批号 08051685);

2 实验方法与结果

2.1 配伍液的配制 (1)在室温下取 3 瓶 500 ml 15% 葡萄糖注射液,2 批号 25 ml 银杏达莫注射液与之随机配对,将供试品分成 A、B、C 组。A 组:5% 葡萄糖注射液(空白);B 组:25 ml 银杏达莫注射液(批号 20080118) + 500 ml 5% 葡萄糖注射液;C 组:25 ml 银杏达莫注射液(批号 20080804) + 500 ml 5% 葡萄糖注射液,模拟临床方法配药。

(2)在室温下取 3 瓶 500 ml 10% 葡萄糖注射液,2 批号 25 ml 银杏达莫注射液与之随机配对,将供试品分成 A、B、C 组。A 组:10% 葡萄糖注射液(空白);B 组:25 ml 银杏达莫注射液(批号 20080118) + 500 ml 10% 葡萄糖注射液;C 组:25 ml 银杏达莫注射液(批号 20080804) + 500 ml 10% 葡萄糖注射液,模拟临床方法配药。

(3)在室温下取 3 瓶 500 ml 0.9% 氯化钠注射液,2 批号 25 ml 银杏达莫注射液与之随机配对,将供试品分成 A、B、C 组。A 组:0.9% 氯化钠注射液(空白);B 组:25 ml 银杏达莫注射液(批号 20080118) + 500 ml 0.9% 氯化钠注射液;C 组:25

ml 银杏达莫注射液(批号 20080804) + 500 ml 0.9% 氯化钠注射液,模拟临床方法配药。

2.2 测定方法 将上述备好的配伍液先后在 0、1.0、2.0、3.0、4.5 h 时采样,按性状、pH 值、不溶性微粒、吸收度的顺序进行观察及测定。

2.2.1 性状 取 A、B、C 三组配伍液,在澄明度检测仪白色、黑色的背景下各观察 6 s。内容包括颜色,可见异物。

2.2.2 pH 按中国药典 2005 年版,附录 VIH 依法进行测定。

2.2.3 不溶微粒 按中国药典 2005 年版,附录 ISC 依法进行测定。

2.2.4 吸收度的测定 (1)测定波长的选择。分别精密量取 2.1.1、2.1.2 及 2.1.3 项下配伍液 2 ml 于 100 ml 量瓶中,分别加 5% 葡萄糖注射液、10% 葡

萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液至刻度,摇匀,以 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液做空白,于 200 ~ 400 nm 扫描。结果银杏达莫配伍液在 243 nm 处有最大吸收,故选 243 nm 为测定波长。

(2)配伍液吸收度的测定。按 2.1.1、2.1.2 及 2.1.3 项下配伍液 0、1.0、2.0、3.0、4.5 h 以 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液做空白,在 243 nm 处测 A 值,分别测 3 次,取其平均值,以 0 h 各配伍液在 243 nm 处的吸收度 100%,计算各时间的相对吸收度。

2.3 测定结果 室温下颜色无明显的变化,均为浅淡棕色,澄明度检测仪下均未发现肉眼可见的絮状物、色斑、色块等异物;pH 值无明显的变化;不溶性微粒、吸收度都有不同程度的变化,结果见表 1、2。

表 1 配伍液的吸收度、外观及 pH 值的变化

项目 时间(h)	吸收度(%)					pH					外观				
	0	1.0	2.0	3.0	4.5	0	1.0	2.0	3.0	4.5	0	1.0	2.0	3.0	4.5
5% GS + 银杏达莫 (20080118)	100.4	100.9	100.8	100.7	102.4	5.2	5.4	5.7	5.7	5.8	浅棕	浅棕	淡棕	淡棕	淡棕
5% GS + 银杏达莫 (20080804)	100.0	100.7	100.4	100.9	101.8	5.9	5.8	5.9	6.0	6.1	浅棕	浅棕	淡棕	淡棕	淡棕
10% GS + 银杏达莫 (20080118)	100.2	100.4	100.6	101.0	102.1	5.9	6.0	6.1	6.0	6.2	浅棕	浅棕	浅棕	浅棕	浅棕
0.9% GS + 银杏达莫 (20080118)	100.0	100.0	100.2	100.5	101.9	6.1	6.0	6.2	6.1	6.1	淡棕	淡棕	浅棕	浅棕	浅棕
0.9% GS + 银杏达莫 (20080804)	100.0	100.1	100.2	100.6	102.3	6.2	6.1	6.3	6.0	6.4	淡棕	淡棕	浅棕	浅棕	浅棕

表 2 配伍液的溶性微粒数

不溶性微粒 个 ml ⁻¹	0h		1.0 h		2.0 h		3.0 h		4.5 h	
	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm	≥10 μm	≥25 μm
5% GS	1.4	0.4	1.6	0.5	1.4	0.6	1.7	0.7	1.8	0.8
5% GS + 银杏达莫 (20080118)	11.5	1.1	11.8	2.3	14.8	2.3	15.9	3.7	17.4	5.4
5% GS + 银杏达莫 (20080804)	8.8	2.1	10.6	2.6	17.6	2.8	15.2	3.1	19.2	6.9
10% GS	0.8	0.3	1.9	0.5	1.9	0.6	1.9	0.5	1.9	0.6
10% GS + 银杏达莫 (20080118)	12.2	2.1	13.1	2.3	13.9	2.5	14.2	3.6	20.1	5.9
10% GS + 银杏达莫 (20080804)	11.6	2.6	13.5	2.5	13.9	2.3	13.9	2.6	16.9	4.8
0.9% GS	1.2	1.3	1.3	1.2	1.3	0.9	1.4	0.7	1.7	0.5
0.9% GS + 银杏达莫 (20080118)	15.8	2.4	14.9	2.6	15.9	2.7	16.3	3.6	20.1	3.9
0.9% GS + 银杏达莫 (20080804)	16.2	2.6	16.0	2.6	16.4	2.2	16.4	2.9	19.6	4.9

3 讨论

3.1 性状 从表 1 看出,0 ~ 4.5 h 颜色没有明显的变化浅棕 ~ 淡棕。在观察实验设计的时间内澄明度稳定,没有变化。

3.2 pH 从表 1 可知配伍液 0 ~ 4.5 h pH 没有明

显的变化。时间对 pH 的影响在实验设计的时间内稳定。

3.3 吸收度 从表 1 得知配伍液 0 ~ 3 h,吸收度基本稳定。3 ~ 4.5 h 吸收度发生改变,可能原因是有效成分分解氧化等所致,造成配伍液稳定性下降。

姜黄素对血管生成影响的实验研究

★ 梁斌¹ 黄美健¹ 丁志山² (1. 浙江省杭州市第三人民医院 杭州 310009; 2. 浙江中医药大学生命科学系 杭州 310053)

摘要:目的:从姜黄素对 endothelial 细胞增殖和迁移的影响角度,探讨姜黄素抗血管生成的作用机理。方法:用 MTT 法检测姜黄素对牛主动脉内皮细胞及人胃腺癌细胞系 SGC-7901 细胞增殖的影响;用琼脂糖刮除法检测姜黄素对牛内皮细胞迁移的影响。结果:姜黄素能明显抑制牛内皮细胞增殖,对非内皮细胞包括肿瘤细胞也有抑制作用,但同内皮细胞相比,差异显著,说明姜黄素能特异性抑制内皮细胞增殖;姜黄素能显著抑制牛内皮细胞迁移,在实验浓度范围内,其抑制作用呈明显量效关系。结论:姜黄素是一种特异性血管生成抑制剂;抑制内皮细胞增殖和迁移可能是姜黄素抑制血管生成的机理之一。

关键词:姜黄素;血管生成;内皮细胞

中图分类号:R 282.75 **文献标识码:**A

肿瘤的发生发展依赖新生血管生成^[1],新生血管生成是肿瘤发病的重要机制之一,抑制肿瘤新生血管生成已成为抗肿瘤治疗的重要手段。姜黄作为一种传统的活血化瘀药,目前的大量研究表明其具有明显的抗肿瘤作用^[2-6],本研究拟探讨姜黄抗肿瘤作用是否通过其主要有效成分——姜黄素起作用,并探讨其作用机制。

1 实验材料

1.1 细胞株 (1)牛主动脉内皮细胞(BAEC)(本实验室培养)。(2)人胃腺癌细胞株 SGC-79019(购自中国科学院细胞生物研究所)。

1.2 药物 姜黄素为本室采用硅胶柱层析方法制

备,先用 DMSO 配制成 50 mmol/L,再用 DMEM 培养液稀释至所需浓度。

1.3 试剂及仪器 超级新生牛血清(杭州四季青生物工程材料研究所产品);DMEM 培养基(美国 GIBCO 公司产品);二苯基四氮唑溴盐(MTT)(华美生物工程公司,进口分装);1:250 胰蛋白酶(吉泰科技有限公司,进口分装);琼脂糖(华美生物工程公司,进口分装);实验仪器由所在实验室提供。

2 实验方法

2.1 牛内皮细胞原代培养 无菌获取新生牛主动脉,修剪掉血管周围组织,D-Hanks 液洗 3 遍,将内皮层朝下置于培养皿中加适量 0.1% 胰蛋白酶消化

液器。

银杏达莫注射液与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液配伍后,从吸收度、不溶性微粒数所见,其稳定性较差,为了保证临床用药的安全、有效,建议银杏达莫注射液与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液配伍后应在 3 h 内使用。

参考文献

- [1] 杜秀芳,詹文红. 银杏达莫注射液的临床应用进展[J]. 临床荟萃,2007,22(18):1 367-1 368.
- [2] 李文玲,翁志华. 银杏达莫注射液致严重过敏性休克 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(3):251-252.
- [3] 韦丽华. 银杏叶制剂的药理作用及不良反应[J]. 海峡药学,2007,19(17):101-102.

(收稿日期:2008-12-23 责任编辑:曹征)

3.4 不溶性微粒 中国药典 2005 年版规定:标示量为 100 ml 或 100 ml 以上的静脉用注射液,除另有规定外,每 1 ml 中含有 10 μm 以上的微粒不得超过 25 粒,含 25 μm 以上的微粒不得超过 3 粒。从表 2 微粒数据看出,配伍液在 0~3 h 内大小微粒变化不大,均符合中国药典 2005 年版的要求。而 3~4.5 h 不溶性微粒有上升的趋势,可能由于中药注射液成分多复杂,随着时间的延长发生氧化、缩合、水解等反应,各种微粒数都有不同程度不同的改变,导致微粒数增加,也导致输液成分的改变,这也可能是引起临床出现过敏反应的重要原因之一。25 μm 以上微粒的变化应引起足够的关注,有的数据超出中国药典 2005 年版关于微粒的限度的规定,对于不溶性微粒的控制建议使用质量可靠的终端滤器的一次性输