

注射用血栓通正交试验优化调配技术及其在不同溶媒中稳定性考察

邓晓媚¹, 王晓宇¹, 吴妍¹, 史天陆¹, 许露露², 刘圣¹

[1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院), 安徽 合肥 230001;

2. 蚌埠医学院药学院, 安徽 蚌埠 233030]

摘要:目的 为了优化注射用血栓通调配工艺,并考察其与0.9%氯化钠注射液(sodium chloride injection)、葡萄糖氯化钠注射液(glucose and sodium chloride injection)、5%葡萄糖注射液(5% glucose injection)和10%葡萄糖注射液(10% glucose injection)配伍的稳定性。**方法** 通过正交试验优化注射用血栓通的调配工艺,测定成品输液的不溶性微粒:pH值及主成分(三七皂苷R1、人参皂苷Rg1,人参皂苷Rb1)的相对含量变化,考察注射用血栓通在不同溶媒中的8h内的配伍稳定性。**结果** 注射用血栓通用注射用水溶解完全。四种溶媒配制的成品输液在存放8h内pH值以及不溶性微粒较稳定。5%葡萄糖注射液和10%葡萄糖注射液配制的成品输液主要成分呈下降趋势。**结论** 注射用血栓通最佳调配工艺为使用灭菌注射用水6mL作为溶媒注入药品西林瓶中,振荡5min溶解,振荡频率为1000r·min⁻¹;0.9%氯化钠注射液和葡萄糖氯化钠注射液调配的成品输液8h内稳定;5%葡萄糖注射液调配的成品输液6h内稳定,10%葡萄糖注射液调配的成品输液建议现用现配。

关键词:药物稳定性;正交试验;药物调剂;药物配伍禁忌;色谱法,高压液相;注射,静脉内;血栓通

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.049

The orthogonal test of admixture technology about xueshuantong for injection and its stability in different infusions

DENG Xiaomei¹, WANG Xiaoyu¹, WU Yan¹, SHI Tianlu¹, XU Lulu², LIU Sheng¹

[1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui 230001, China; 2. Faculty of Pharmacy, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China]

基金项目:安徽省卫生和计划生育委员会中医药科研课题(2014zy20)

通信作者:刘圣,男,主任药师,硕士生导师,研究方向为中药制剂和临床药学研究, E-mail:lslechl@163.com

低于30%,平均预防使用率23.21%,符合国家抗菌药物专项整治活动的相关要求;且预防使用合理率呈现逐年上升的趋势,至2016年已达到92.34%。但调查过程中发现仍存在预防用药疗程偏长、给药时机不适宜及遴选药品不适宜等不合理用药现象,需持续加强针对临床医师的抗菌药物专项培训,消除其对感染发生风险的疑虑;深入开展临床药师参与的会诊及病例讨论,加强用药干预,注重医药沟通,确保临床用药安全、有效,进一步规范围手术期抗菌药物的合理使用。

与分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(15):3328-3330.

- [4] 卫生部办公厅. 关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(17):前插1-前插2.
- [5] 张小丹,杨峰,潘春晓,等. 肿瘤专科医院960例I类切口手术围手术期抗菌药物预防性使用点评分析[J]. 中国药师,2015,18(11):1922-1925.
- [6] 杨青,俞云松,孙自镛,等. 2011年中国CHINET呼吸道病原菌分布和耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(5):357-364.
- [7] 施晓群,孙景勇,倪语星,等. 2011年中国CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(3):218-221.
- [8] 韩志强,石峰,田明庆,等. 3种采样方法在医院获得性肺炎病原学诊断中的价值[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(24):5668-5669.
- [9] 李家田. 207例I类切口手术预防用药调查分析[J]. 安徽医药,2012,16(8):1177-1178.
- [10] 张慧明,彭梅,潘晓珍. 我院3种清洁手术预防性应用抗菌药物的调查分析[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(21):1864-1866.
- [11] 李论,曹琼芳,张克明. 小儿腹股沟斜疝术后发热特点及原因探讨[J]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版),2012,6(1):568-571. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2012.01.012.

参考文献

- [1] 卫生部,国家中医药管理局,解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中华医学杂志,2004,84(22):1857-1862.
- [2] 沈毅,周卫英,顾申勇,等. I类切口手术抗菌药物预防性使用干预方法与效果探讨[J]. 安徽医药,2014,18(4):774-778.
- [3] 陈炜,葛孟华,屠传建,等. 清洁切口手术围术期抗菌药物应用

(收稿日期:2016-11-30,修回日期:2018-07-13)

Abstract: Objective To optimize the admixture technology of xueshuantong for injection, and to explore the compatible stability with 0.9% sodium chloride injection, glucose and sodium chloride injection, 5% glucose injection and 10% glucose injection. **Methods** Orthogonal test was used to optimize the admixture technology of xueshuantong for injection. Insoluble particles in finished injection, pH value and the relative content of the main components (notoginsenoside R1, ginsenoside Rg1 and ginsenoside Rb1) were measured and the compatible stability of xueshuantong for injection in different infusions was observed within 8h at the room temperature. **Results** Xueshuantong for injection is dissolved well in the sterile water for injection. No significant changes were found in the pH value and the number of insoluble particles in mixture within 8 h. The main components decreased within 8 h in 5% glucose injection and 10% glucose injection. **Conclusions** The best admixture technology is using 6mL of sterile water for injection as dissolving solvent which was injected into the ampoule, and shaken at the rate of $1\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ for 5 min. Xueshuantong for injection could be mixed by 0.9% sodium chloride injection and glucose and sodium chloride injection and should be used within 8h. It could also be mixed by 5% glucose injection and used within 6 h or mixed by 10% glucose injection and used immediately.

Key words: Drug stability; Orthogonal test; Drug compounding; Drug incompatibility; Chromatography, high pressure liquid; Injections, intravenous; Xueshuantong

注射用血栓通主要成分为三七总皂苷, 含有三七皂苷 R1, 人参皂苷 Rg1, 人参皂苷 Rb1 等成分。主要功效为活血祛瘀, 通脉活络, 临床用于瘀血阻络、中风偏瘫、胸痹心痛及视网膜中央静脉阻塞症, 其作为辅助用药在心脑血管系统疾病中也应用广泛^[1]。本品为浓缩的中药提取物, 成分较复杂, 在溶解、稀释和储存的过程中受溶媒性质以及溶解方式等影响, 可能会导致成品输液不溶性微粒增加、pH 值改变、颜色改变、甚至含量下降等现象, 进而影响治疗效果^[2-3]。因此优选最佳的溶解调配技术, 考察成品输液稳定性, 对于安全用药具有很重要的意义。

本研究拟采用正交试验优化注射用血栓通的调配工艺, 并通过检查成品输液的 pH 值, 不溶性微粒值以及主要成分含量变化考察其与不同稀释液配伍后的稳定性, 为临床合理用药提供理论以及实验依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 高效液相色谱仪(岛津企业管理中国有限公司, LC-2010AHT); 色谱柱: Hypersil ODS-C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) (大连依利特分析仪器有限公司); 电子天平(上海精科天美科学仪器有限公司, FA2004B); pH 计(上海雷磁仪器厂, PHS-3C); 微粒分析仪(天河医疗仪器有限公司, GWF-5JS); 振荡器(江苏康健医疗用品有限公司, KJ-202)。

1.2 试剂 注射用血栓通(冻干)(广西梧州制药集团股份有限公司, 批号 15040706); 三七皂苷 R1 (中国食品药品检定研究院, 110745-200617); 人参皂苷 Rg1 (中国药品生物制品检定所, 110703-201027); 人参皂苷 Rb1 (中国食品药品检定研究所, 110704-201122); 0.9% 氯化钠注射液(安徽丰原药业, 规格: 250 mL, 批号 16061199); 葡萄糖氯化钠注射液(安徽丰原药业, 规格: 250 mL, 批号 15052471); 5% 葡萄糖注射液(丰原药业, 规格: 250

mL, 批号 15081179); 10% 葡萄糖注射液(安徽丰原药业, 规格: 250 mL, 批号 15090698); 乙腈(色谱纯, TEDIA, USA)。

2 方法和结果

2.1 调配技术正交试验 设计三因素两水平正交试验, 选择溶媒量、振荡时间和振荡频率三个因素, 两个水平见表 1。

根据《中国药典》2015 版微粒检测法, 测定静脉注射用无菌粉末不溶性微粒, 药典规定标示装量为 100 mL 以下的静脉注射用无菌粉末, 除另有规定外, 每个供试品容器中含 10 μm 及 10 μm 以上的微粒数不得超过 6 000 粒, 含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒数不得过 600 粒。

表 1 注射用血栓通正交试验因素水平表

水平	因素		
	溶媒量/mL	振荡时间/min	振荡频率/ $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$
1	4	3	快(1 200)
2	6	5	慢(1 000)

注射用血栓通正交试验结果见表 2~4。

采用上述四种正交试验溶解, 每个供试品容器中含 10 μm 及 10 μm 以上的微粒数以及含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒数均符合药典规定。参考不溶性微粒结果, 为了节省调配用时, 综合考虑最佳调配技术为: 灭菌注射用水 6 mL 作为溶解溶媒注入注射用血栓通西林瓶中, 慢速, 振荡 5 min 溶解。

2.2 高效液相方法学建立 《国家中成药标准汇编》^[4] 记载, 注射用血栓通按干燥品计算, 含三七皂苷 R1 应不低于 2.0%; 人参皂苷 Rg1 应不低于 28.0%, 人参皂苷 Rb1 应不低于 25.0%。含三七皂苷 R1, 人参皂苷 Rg1 及人参皂苷 Rb1 的总含量应不低于 55.0%。因此采用以上三种成分含量作为

表2 注射用血栓通正交试验结果表

试验号	溶媒量/ mL	震荡时间/ min	震荡频次	≥10 μm 微粒数/个	≥25 μm 微粒数/个
1	4	3	快	4 824	46
2	4	5	慢	4 794	30
3	6	3	慢	3 182	8
4	6	5	快	2 852	6

表3 注射用血栓通≥10 μm 不溶性微粒
正交试验结果分析表

交互因素	溶媒量	震荡时间	震荡频次
K1	9 618.0	8 006.0	7 676.0
K2	6 034.0	7 646.0	7 976.0
k1	4 809.0	4 003.0	3 838.0
k2	3 017.0	3 823.0	3 988.0
极差	1 792.0	180.0	150.0

表4 注射用血栓通≥25 μm 不溶性微粒正交
试验结果分析表

交互因素	溶媒量	震荡时间	震荡频次
K1	76.0	54.0	52.0
K2	14.0	36.0	38.0
k1	3.5	27.0	26.0
k2	0.6	18.0	19.0
极差	2.8	9.0	7.0

衡量注射用血栓通有效成分的参数。

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Hypersil ODS-C₁₈(4.6 mm×250 mm,5 μm)。流动相:A:乙腈,B:水;梯度洗脱条件见表5。

检测波长:203 nm,流速:1.0 mL·min⁻¹,进样体积:10 μL。理论塔板数:人参皂苷 Rg1 ≥4 000,人参皂苷 Rg1 与三七皂苷 R1 峰的分度度 >2.0。

表5 注射用血栓通梯度洗脱程序/%

时间	流动相 A	流动相 B
0 min	20	80
30 min	38	62
35 min	20	80
45 min	20	80

2.2.2 溶液配制 (1)混合对照品溶液配制:精密称定三七皂苷 R1,人参皂苷 Rg1,人参皂苷 Rb1,用甲醇溶解,配制成浓度为以下的混合对照品溶液:三七皂苷 R1:0.025,0.05,0.1,0.2,0.4,0.8 mg·mL⁻¹;人参皂苷 Rg1:0.125,0.25,0.5,1.0,2.0 mg·mL⁻¹;人参皂苷 Rb1:0.125,0.25,0.5,1.0,2.0 mg·mL⁻¹。

(2)供试品溶液配制:取注射用血栓通 1 支(150 mg),精密吸取 6 mL 水溶解,用甲醇稀释制成

浓度为 1.25 g·L⁻¹ 的供试品溶液。

2.2.3 方法学考察 (1)专属性考察:精密称取混合对照品溶液、供试品溶液和空白甲醇对照溶液各 10 μL,按照色谱条件测定。扣除空白溶剂后的色谱结果。见图 1。

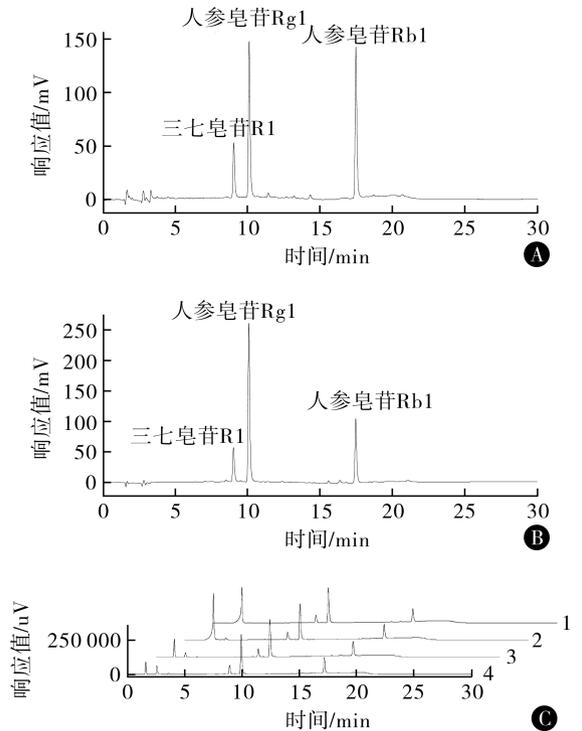


图1 注射用血栓通及标准品色谱图:A为混合标准品对照溶液(三七皂苷 R1:0.2 mg·mL⁻¹,人参皂苷 Rg1:0.5 mg·mL⁻¹,人参皂苷 Rb1:0.5 mg·mL⁻¹);B为注射用血栓通供试品溶液(1.25 mg·mL⁻¹);C为成品输液立体三维图形(1~4分别为0.9%氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液配制的成品输液)

(2)线性关系考察:配制三七皂苷 R1 浓度在 0.025~0.800 g·L⁻¹,人参皂苷 Rg1 浓度在 0.125~2.000 g·L⁻¹,人参皂苷 Rb1 浓度在 0.125~2.000 g·L⁻¹ 的混合标准品溶液,依次进样 10 μL 测定,以色谱峰面积 Y 与对照品浓度 X 做线性回归,得回归方程,结果见表 6。

表6 混合标准品对照溶液线性关系

组分	线性方程	相关系数 (R ²)	线性范围/ g·L ⁻¹
三七皂苷 R1	Y=1 878 894X+27 478	0.999	0.025~0.8
人参皂苷 Rg1	Y=2 073 789X+119 701	0.999	0.125~2.0
人参皂苷 Rb1	Y=2 060 263X+104 682	0.999	0.125~2.0

(3)重复性考察:分别配制低浓度(含三七皂苷 R1、Rg1、人参皂苷 Rb1 浓度分别为 0.05、0.2、0.2

$g \cdot L^{-1}$), 中浓度(含三七皂苷 R1、Rg1、人参皂苷 Rb1 浓度分别为 $0.2, 0.5, 0.5 g \cdot L^{-1}$), 高浓度(含三七皂苷 R1、Rg1、人参皂苷 Rb1 浓度分别为 $0.6, 1.5, 1.5 g \cdot L^{-1}$)的混合标准品溶液各三份, 按照上述 2.2.1 的色谱条件测定其各成分峰面积。结果见表 7, 以 RSD% 作为参考指标, 计算公式为 $RSD\% = \text{标准差} / \text{平均值} \times 100\%$ 。结果表明此方法具有可重复性。

表 7 注射用血栓通方法学重复性考察

组分	低浓度(RSD%)	中浓度(RSD%)	高浓度(RSD%)
三七皂苷 R1	0.31	1.43	0.94
人参皂苷 Rg1	0.41	0.21	0.75
人参皂苷 Rb1	1.32	1.05	0.84

(4) 稳定性试验: 精密称取供试品溶液 $10 \mu L$, 分别于 0, 2, 4, 6, 8 h 进样。结果三七皂苷 R1, 人参皂苷 Rg1 和人参皂苷 Rb1 峰面积的 RSD(%) 分别为 0.32, 0.33, 0.46, 表明供试品溶液 8 h 内稳定性较好。

2.3 成品输液稳定性考察 根据正交试验结果, 成品输液的调配方案为取 2 支注射用血栓通(300 mg), 分别将注射用水 6 mL 注入西林瓶, $1000 r \cdot \text{min}^{-1}$ 振荡 5 min 溶解, 静置片刻待泡沫消失, 分别用 0.9% 氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液 250 mL 稀释制得终浓度约为 $1.2 g \cdot L^{-1}$ 的成品输液。

2.3.1 成品输液 pH 变化 按照上述方法制得的成品输液。分别于配制后 0, 2, 4, 6, 8 h 用 pH 计测定成品输液的 pH 值。结果显示, 各成品输液的 pH 值随着时间的变化均不超过 0.2, 结果见表 8。

2.3.2 成品输液不溶性微粒变化 《中国药典》(2015 年) 规定: 标示装量为 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 10

μm 及 $10 \mu m$ 以上的微粒数不得超过 25 粒, 含 $25 \mu m$ 及 $25 \mu m$ 以上的微粒数不得超过 3 粒。

配制的各成品输液分别于 0, 2, 4, 6, 8 h 用微粒测定仪测定不溶性微粒值。由结果可见, 四种溶媒配制的注射用血栓通成品输液的不溶性微粒含量随着放置时间的延长, 不溶性微粒变化符合《中国药典》规定, 见表 9。

表 8 不同时间各成品输液 pH 的变化情况

时间	0.9% 氯化钠注射液	葡萄糖氯化钠注射液	5% 葡萄糖注射液	10% 葡萄糖注射液
	0 h	5.22	4.44	4.42
2 h	5.26	4.43	4.39	4.16
4 h	5.29	4.43	4.39	4.22
6 h	5.31	4.37	4.42	4.14
8 h	5.31	4.36	4.44	4.14

表 9 不同时间各成品输液不溶性微粒的变化情况/个

时间	0.9% 氯化钠注射液	葡萄糖氯化钠注射液	5% 葡萄糖注射液	10% 葡萄糖注射液
	中粒径	中粒径	中粒径	中粒径
	$\geq 10 \mu m / \geq 25 \mu m$	$\geq 10 \mu m / \geq 25 \mu m$	$\geq 10 \mu m / \geq 25 \mu m$	$\geq 10 \mu m / \geq 25 \mu m$
0 h	13.1/0.0	18.3/0.1	22.9/0.2	17.6/0.1
2 h	12.5/0.1	10.0/0.1	16.5/0.0	10.3/0.0
4 h	7.1/0.1	3.7/0.1	17.5/0.0	7.0/0.0
6 h	5.3/0.1	1.9/0.0	14.3/0.1	5.7/0.0
8 h	3.9/0.1	1.8/0.0	10.7/0.0	3.1/0.0

2.3.3 成品输液三七皂苷 R1, 人参皂苷 Rg1, 人参皂苷 Rb1 变化 以注射用血栓通成品输液中的三种主要成分三七皂苷 R1, 人参皂苷 Rg1, 人参皂苷 Rb1 作为计算含量的指标。由结果可知, 用 0.9% 氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液调配的成品输液较稳定; 用 10% 葡萄糖注射液调配的成品输液随着存放时间的延长, 三种成分的含量均不断减少, 8 h 内降低约 10%, 见表 10。

表 10 不同时间各成品输液主要成分的相对含量变化情况/%

时间	三七皂苷 R1				人参皂苷 Rg1				人参皂苷 Rb1			
	0.9% 氯化钠注射液	葡萄糖氯化钠注射液	5% 葡萄糖注射液	10% 葡萄糖注射液	0.9% 氯化钠注射液	葡萄糖氯化钠注射液	5% 葡萄糖注射液	10% 葡萄糖注射液	0.9% 氯化钠注射液	葡萄糖氯化钠注射液	5% 葡萄糖注射液	10% 葡萄糖注射液
0 h	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
2 h	99.9	100.0	99.1	93.6 ^a	100.2	100.2	99.3	94.0 ^a	100.3	100.3	99.6	95.1
4 h	99.4	100.0	99.8	91.4 ^a	100.6	100.3	99.7	91.6 ^a	99.8	100.9	99.4	93.6 ^a
6 h	99.3	100.6	99.6	91.5 ^a	100.5	99.8	99.7	91.8 ^a	100.7	100.9	96.9	89.1 ^a
8 h	99.3	100.4	99.2	91.4 ^a	100.8	100.2	99.2	91.4 ^a	100.8	100.8	93.8 ^a	88.2 ^a

注: ^a 代表相对含量下降超过 5%

3 讨论

临床上注射用无菌粉末采用适宜的溶媒和方法溶解后,用适宜性的静脉注射用输液稀释成一定浓度的成品输液,用于静脉滴注。

注射用血栓通的说明书:“临用前用注射用水或氯化钠注射液适量使溶解,用于静脉滴注时,一次 250~500 mg,用 5% 或 10% 葡萄糖注射液或氯化钠注射液 250~500 mL 稀释”。说明书未详细标注配制过程中的细节,药品在集中调配时会出现不同的药师调配同一种药品时使用的溶剂、溶剂量、溶解方式及溶解时间不一致的情况,导致成品输液质量不同,影响临床治疗效果。本文通过正交试验法优化注射用血栓通调配技术。用灭菌注射用水 6 mL 作为溶解溶媒注入注射用血栓通西林瓶中,慢速($1\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$),振荡 5 min 溶解,静置 5 min 待泡沫消失,再稀释于相应溶媒中备用,避免了注射用血栓通中皂苷成分,在剧烈振荡的过程中产生泡沫采用不溶性微粒, pH 值及主要成分相对含量变化作为评价成品输液稳定性的指标。人体最细的毛细血管内径只有 4~7 μm , 婴幼儿的毛细血管更细,较大的微粒进入人体会造成局部微循环障碍,引起炎性反应,肉芽肿,栓塞等其他危害^[5-6]。实验结果显示,四种溶媒调配的注射用血栓通成品输液在存放 8 h 内,不溶性微粒的含量均符合《中国药典》规定;存放 8 h,成品输液 pH 的变化不超过 0.2。

本研究中 5% 葡萄糖注射液调配的注射用血栓通成品输液 pH 为 4.42,存放 4 h 内其主要成分含量降低不超过 2%,而 8 h 时其人参皂苷 Rb1 的含量降至 93.8%。查阅了相关文献后发现,注射用血栓通的主要成分三七总皂苷,在酸性条件下,尤其是 pH < 3.0 时,不稳定,容易分解^[7]。有报道^[8]称常温(25 $^{\circ}\text{C}$)下含人参皂苷的人参液体制剂最稳定 pH 为 6.03, pH 越低越不稳定。也有类似文献^[9]报道,人参皂苷 Rb1 的含量与 pH 值关系密切,当 pH 值小于 4.0 时, Rb1 含量会降低。根据《药品注射剂使用指南》中规定,若静脉输液出现 10% 以上的有效成分降解,则说明不宜与本输液配伍使用^[10]。因此建议 5% 葡萄糖注射液调配的注射用血栓通成

品输液于调配后 6 h 内使用。10% 葡萄糖注射液溶解的注射用血栓通成品输液 pH 为 4.14,为四种成品输液中 pH 最低。当使用 10% 葡萄糖注射液调配时,随着存放时间的延长,其三种主要成分的含量均在不断的降低,提示有效成分已发生降解,可能会导致药效下降或者毒副作用增加。因此,不推荐使用 10% 葡萄糖注射液调配;若必需使用 10% 葡萄糖注射液时,建议现用现配。

综上所述,建议临床使用过程中按照正交试验结果进行溶解,稀释液选择 0.9% 氯化钠注射液,葡萄糖氯化钠注射液时,建议 8 h 内使用;稀释液选择 5% 葡萄糖注射液时,建议 6 h 内使用;稀释液选择 10% 葡萄糖注射液时,建议现用现配。通过上述试验,不仅为静脉配制中心统一配制注射用血栓通提供了具体可行的调配方法指南,而且为临床合理使用本品提供了理论依据。

参考文献

- [1] 杨全坤. 血栓通联合低分子肝素治疗急性冠脉综合症的疗效观察 [J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 758-760.
- [2] 王怡鑫, 蒋刚, 蔡红, 等. 我院及成都地区血栓通注射液不良反应分析 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 660-664.
- [3] 李荣, 蒋英蓝, 曾敬怀, 等. 中药注射剂发生不良反应的相关性研究进展 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 1059-1061.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家中成药标准汇编: 脑系经络肢体分册 [M]. 人民卫生出版社, 2002: 236-238.
- [5] 梁慧慧, 陈昕怡, 钱江辉, 等. 注射剂中不溶性微粒的测定及其对微循环功能的影响 [J]. 中国药房, 2015, 26(10): 1369-1372.
- [6] 石崇爱, 陈凤莲, 詹月敏, 等. 药物配置过程中不溶性微粒的来源分析及控制措施 [J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 224-225.
- [7] 闫海全, 李崇瑛. 三七总皂甙的液相色谱分析及其稳定性研究 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37(13): 5973-5974, 5991.
- [7] 李津明, 张秀娟, 尹文洙, 等. 人参液体制剂中人参皂苷的最稳定 pH 值测定 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(11): 669-671.
- [9] 傅红燕. 血塞通注射液 pH 值对其主要皂苷成分的影响 [J]. 广东药学院学报, 1998, 14(4): 284-286.
- [10] 吴凤芝, 唐祺, 吴妍, 等. 注射用丹参(冻干)调配技术正交优化及其成品输液质量稳定性 [J]. 中成药, 2016, 38(5): 1159-1163.

(收稿日期: 2017-01-03, 修回日期: 2018-06-28)