

银杏叶提取物注射液调配的成品输液稳定性、相容性考察

李培芳¹, 丁海文¹, 陈春芝², 刘圣^{1*}

(1. 中国科学技术大学附属第一医院药学部, 安徽合肥 230001; 2. 蚌埠医科大学药学院, 安徽蚌埠 233030)

摘要: 目的 考察银杏叶提取物注射液调配的成品输液稳定性、相容性。方法 制剂分别用 0.9% 氯化钠注射液 (NS)、5% 葡萄糖注射液 (5% GS) 和乳酸钠林格注射液 (SLR) 按 1:10 比例调配, 分为过滤组和未过滤组, 分别在 4、25 °C 下保存, 考察 24 h 内成品输液外观性状、丁达尔效应、浊度、色度、渗透压摩尔浓度、pH、不溶性微粒、550 nm 吸光度 ($A_{550\text{nm}}$)、420 nm 吸光度 ($A_{420\text{nm}}$) 及主要成分相对含量。结果 24 h 内成品输液为淡黄色澄清液体, 不产生丁达尔效应; 与 0 h 比较, 其色度变化小于 50, 浊度变化小于 0.5 NTU, $A_{420\text{nm}}$ 变化小于 0.040, pH、渗透压摩尔浓度变化小于 10%, 主要成分相对含量大于 90%。过滤成品输液 $A_{550\text{nm}}$ 变化小于 0.010, 但未用 SLR 调配者在 4 °C 下保存 4 h 后 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒每 1 mL 超出 25 粒; 未过滤成品输液在 4、25 °C 下保存时 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒每 1 mL 超出 25 粒, 12 h 后 $A_{550\text{nm}}$ 大于 0.010。未过滤成品输液在 4 °C 下保存 1 h 后 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数每 1 mL 大多超出 3 粒, 而在 25 °C 下保存时 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒符合规定。结论 银杏叶提取物注射液推荐使用一次性精密过滤输液器输注, 稀释溶剂可选择 NS、5% GS 和 SLR, 其中 SLR 调配的成品输液需在 4 h 内完成输注, 并且成品输液如不能及时输注则应室温保存 24 h, 不建议冷藏。

关键词: 银杏叶提取物注射液; 成品输液; 稳定性; 相容性

中图分类号: R927.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)09-3069-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.038

银杏叶提取物注射液含有黄酮苷类、银杏内酯类等多种成分, 用于治疗脑部及周围血流循环障碍, 能提高脑出血患者临床有效率, 降低神经功能缺损评分, 减小脑水肿体积和脑水肿体积^[1]。成品输液是指通过无菌操作技术将一种或数种静脉药物进行混合调配, 可供临床直接用于患者静脉输注的药液^[2], 它在调配、保存、使用等环节受多种因素的影响, 可能会导致其稳定性和相容性发生变化, 存在用药风险, 尤其是中药注射剂调配的成品输液^[3]。

银杏叶提取物成分复杂, 临床应用广泛, 多种因素共同影响其成品输液质量, 并且静脉用药调配中心集中调配耗时较长, 若遇到患者病情变化或检查需要, 则输液放置时间可能达 24 h^[4]。本实验模拟银杏叶提取物注射液调配、保存、使用等条件, 考察其调配的成品输液外观性状、丁达尔效应、pH、渗透压摩尔浓度、浊度、不溶性微粒、吸光度等指标, 以期准确评价该制剂质量, 为其成品输液临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器 GWF8-8JA 微粒分析仪 (天津天河分析仪器有限公司); UV-8453 紫外-可见分光光度计 (美国惠普公

司); SLD-SD 500/T 台式微机色度仪 (南京顺来达测控设备有限公司); E201-C 酸度检测仪 (杭州齐威仪器有限公司); WGZ-20B 便携式浊度计 (上海仪电物理光学仪器有限公司); YB-2 澄明度检测仪 (天津天大天发科技有限公司); 渗透压摩尔浓度测定仪 (天津斯格瑞科技有限公司); 20 mL/50 mL 一次性配药用注射器 (漯河莲花医疗用品有限公司); 红色激光笔 (650 nm, <5 mW); 一次性精密过滤输液器 (河南曙光汇知康生物科技股份有限公司)。

1.2 试剂与药物 0.9% 氯化钠注射液 (NS, 250、500 mL, 批号 3123070302、3123070101)、5% 葡萄糖注射液 (5% GS, 250、500 mL, 批号 3123080204、3123082302) (安徽丰原药业股份有限公司); 乳酸钠林格注射液 (500 mL, 批号 68230805-13, 蚌埠丰原涂山制药有限公司); 银杏叶提取物注射液 (5 mL: 17.5 mg, 批号 19830226、19830317, 悦康药业集团股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 溶液调配 按无菌操作技术要求, 银杏叶提取物注射液分别用 0.9% 氯化钠注射液 (NS)、5% 葡萄糖注射液 (5% GS) 和乳酸钠林格注射液 (SLR) 调配成质量浓度为

收稿日期: 2024-12-04

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金 (WK9110000073)

作者简介: 李培芳 (1968—), 女, 副主任药师, 研究方向为静脉药物调配技术与药物相容性。Tel: (0551) 62283965, E-mail: 1505058555@qq.com

* 通信作者: 刘圣 (1964—), 男, 硕士生导师, 主任中药师, 研究方向为中药制剂和静脉药物调配技术。Tel: (551) 62283965, E-mail: lslcelhl@163.com

35 mg/mL的成品输液，再分为过滤组和未过滤组，其中前者经一次性精密过滤输液器过滤，在4、25℃下保存。于0、2、4、12、24 h将待测溶液与相应溶剂按1:10比例稀释，在最大吸收波长263 nm处测定吸光度。

2.2 外观性状 按照2020年版《中国药典》“可见异物检查法”，由2名测试人员于0、1、2、4、12、24 h采用澄明度检测仪于白色背景下观察溶液颜色，黑色背景下观察溶液澄明度，要求其外观性状应无浑浊、无沉淀、无结晶、无气体产生；与0 h比较，澄明度不得存在明显差异；以红色激光笔（650 nm、5 mW）入射光成90°方向检测时，

溶液不得产生丁达尔效应^[5-6]。结果，24 h内所有溶液均为淡黄色澄清液体，不产生丁达尔效应。

2.3 色度、浊度、渗透压摩尔浓度、pH测定 相关要求规定，与0 h比较，1、2、4、12、24 h色度变化不得超过50^[7]，浊度变化须小于0.5 NTU^[8-9]，pH变化须小于10%^[10]，渗透压摩尔浓度与正常人体血液渗透压摩尔浓度（285~310 mOsmol/kg）接近且变化须小于10%^[11-12]，结果见表1。由此可知，24 h内溶液色度变化均小于50，浊度变化均小于0.5 NTU，渗透压摩尔浓度、pH变化均小于10%。

表1 24 h内稀释溶液色度、浊度、渗透压摩尔浓度、pH变化

成品输液	保存温度/℃	稀释溶剂	色度		浊度		渗透压摩尔浓度		pH	
			0 h 色度	最大变化值	0 h 浊度	最大变化值	0 h 渗透压	最大变化率/%	0 h pH	最大变化率/%
过滤	4	NS	219.5	+15.4	0.079	-0.024	337	+5.14	6.45	-0.39
		5% GS	236.5	+0.9	0.137	-0.032	327	-3.31	6.90	-0.82
		SLR	226.7	+20.7	0.148	-0.097	315	+6.56	6.49	-2.13
	25	NS	219.5	+18.0	0.079	+0.068	337	+2.03	6.45	-2.33
		5% GS	236.5	+8.9	0.137	+0.056	327	-1.38	6.90	-0.99
		SLR	226.7	+14.1	0.148	+0.043	315	-2.86	6.49	-2.05
未过滤	4	NS	228.3	-16.6	0.177	-0.044	347	+6.53	6.46	-0.28
		5% GS	233.6	+18.3	0.180	+0.141	365	-9.73	6.98	-1.77
		SLR	249.6	-18.8	0.217	-0.095	332	+8.69	6.48	+0.50
	25	NS	228.3	-10.4	0.177	-0.085	347	-2.21	6.46	-2.48
		5% GS	233.6	+17.9	0.180	+0.078	365	-9.27	6.98	-3.37
		SLR	249.6	-21.7	0.217	-0.092	332	-7.28	6.48	-1.11

注：变化值为1、2、4、12、24 h检测值减去0 h检测值的差值，变化率=（最大变化值/0 h检测值）×100%。

2.4 不溶性微粒测定 按照2020年版《中国药典》四部“不溶性微粒检查法”（光阻法），于0、1、2、4、12、24 h检测不溶性微粒，要求对于装量≥100 mL的溶液，≥10 μm的不溶性微粒每1 mL不得超过25粒，≥25 μm的不溶性微粒不得超过3粒^[13]，每个时间点测定3次，取平均值，结果见表2。由此可知，在过滤的成品输液中，仅4℃保

存、SLR调配者4 h后≥10 μm的不溶性微粒每1 mL超出25粒，其他均符合规定；在未过滤的成品输液中，4℃或25℃保存时≥10 μm的不溶性微粒数每1 mL均超出25粒，4℃保存1 h后≥25 μm的不溶性微粒数每1 mL大多超出3粒，25℃保存时≥25 μm的不溶性微粒符合规定。

表2 24 h内1 mL稀释溶液中不溶性微粒（≥10 μm；≥25 μm）

成品输液	保存温度/℃	稀释溶剂	时间					
			0 h	1 h	2 h	4 h	12 h	24 h
过滤	4	NS	22.6;1.0	22.5;1.0	19.6;0.9	21.8;2.3	22.3;1.4	15.4;1.1
		5% GS	12.2;1.0	22.2;1.5	13.4;1.9	23.0;2.4	16.8;2.2	21.0;1.9
		SLR	11.9;0.8	15.3;0.7	19.8;0.5	26.9;2.8	25.5;1.8	36.5;2.4
	25	NS	22.6;1.0	23.1;0.5	22.5;1.2	15.8;0.9	19.8;1.0	24.9;1.5
		5% GS	12.2;1.0	13.4;1.8	18.6;2.3	23.5;1.8	18.5;1.9	17.4;2.8
		SLR	11.9;0.8	20.4;1.2	17.6;1.5	14.0;1.5	22.8;2.8	15.9;2.2
未过滤	4	NS	41.7;2.2	55.8;3.2	52.3;7.4	56.6;5.3	37.0;4.2	50.3;3.1
		5% GS	37.5;1.4	65.4;5.1	63.5;6.6	65.4;8.3	83.0;4.6	50.2;3.2
		SLR	30.9;1.2	49.0;2.3	54.7;3.4	42.9;2.6	37.4;2.8	50.8;3.9
	25	NS	41.7;2.2	39.8;1.4	39.8;1.7	31.3;1.4	24.7;1.3	30.6;2.2
		5% GS	37.5;1.4	36.9;1.3	36.2;2.2	27.0;1.5	37.5;2.6	27.1;2.2
		SLR	30.9;1.2	29.6;1.3	29.9;0.8	25.6;1.0	25.2;1.2	26.6;0.82

2.5 吸光度测定 分别于0、1、2、4、12、24 h测定420、550 nm波长处吸光度（ $A_{550\text{ nm}}$ 、 $A_{420\text{ nm}}$ ），要求与0 h比较，1、2、4、12、24 h $A_{550\text{ nm}}$ 变化须小于0.010， $A_{420\text{ nm}}$ 变化须小于0.040^[14-15]，结果见表3。由此可知，成品输液 $A_{420\text{ nm}}$

为0.0208±0.02，与0 h比较变化均小于0.040；过滤的成品输液 $A_{550\text{ nm}}$ 均小于0.010，而未过滤者用5% GS和SLR调配后12 h $A_{550\text{ nm}}$ 均大于0.010。

表3 24 h内稀释溶液 $A_{550\text{ nm}}$

成品输液	保存温度/°C	稀释溶剂	$A_{550\text{ nm}}$					
			0 h	1 h 变化	2 h 变化	4 h 变化	12 h 变化	24 h 变化
过滤	4	NS	0.021 4	-0.005 1	-0.004 1	-0.008 8	-0.005 7	-0.008 8
		5% GS	0.012 2	-0.005 4	+0.005 1	+0.004 1	-0.008 1	-0.002 6
		SLR	0.011 0	+0.009 9	+0.003 1	-0.000 2	+0.007 1	+0.002 9
	25	NS	0.021 4	-0.008 0	-0.008 7	-0.009 4	-0.008 0	-0.009 9
		5% GS	0.012 2	-0.000 7	+0.002 2	+0.006 9	+0.000 8	-0.000 2
		SLR	0.011 0	-0.000 7	+0.008 8	+0.007 8	+0.003 3	+0.004 0
未过滤	4	NS	0.014 6	+0.005 1	+0.009 0	-0.004 0	+0.002 0	-0.002 1
		5% GS	0.009 1	-0.002 3	+0.009 1	+0.005 9	+0.017 7	+0.023 3
		SLR	0.007 1	+0.000 8	+0.001 7	-0.001 2	+0.011 5	+0.005 4
	25	NS	0.014 6	+0.004 0	+0.004 4	-0.004 1	+0.008 8	-0.011 9
		5% GS	0.009 1	+0.001 0	+0.009 5	+0.009 2	+0.012 4	+0.008 8
		SLR	0.004 7	+0.009 4	+0.001 2	+0.007 1	+0.011 6	+0.010 1

2.6 主要成分相对含量 所调配的 35 mg/mL 成品输液用相应溶剂按 1:10 比例稀释, 于 0、2、4、12、24 h 在最大吸收波长 263 nm 处测定吸光度 $A_{263\text{ nm}}$, 以 0 h 吸光度时主要成分含量为 100%, 计算 24 h 内成品输液主要成分相对含量, 结果见表 4。

表4 24 h内稀释溶液 $A_{263\text{ nm}}$ 及主要成分相对含量

成品输液	保存温度/°C	稀释溶剂	$A_{263\text{ nm}}/($ 主要成分相对含量/ $\%)$				
			0 h	2 h	4 h	12 h	24 h
过滤液	4	NS	0.378 4/100	0.395 0/104.4	0.410 0/108.4	0.403 4/106.6	0.399 3/105.5
		5% GS	0.423 0/100	0.444 5/105.1	0.464 7/109.8	0.434 3/102.7	0.415 6/98.2
		SLR	0.377 1/100	0.385 3/102.2	0.390 6/103.6	0.398 7/105.7	0.379 2/100.6
	25	NS	0.390 7/100	0.390 3/99.9	0.390 8/100.0	0.383 8/98.2	0.378 3/96.8
		5% GS	0.382 8/100	0.374 0/97.7	0.383 2/100.0	0.373 7/97.6	0.374 1/97.7
		SLR	0.404 2/100	0.380 4/94.1	0.388 6/96.1	0.393 4/97.3	0.389 5/96.4
未过滤	4	NS	0.396 9/100	0.377 5/95.1	0.413 2/104.1	0.396 9/99.9	0.413 9/104.3
		5% GS	0.456 3/100	0.490 6/107.5	0.461 8/101.2	0.462 6/101.4	0.419 9/92.0
		SLR	0.377 1/100	0.380 5/100.9	0.405 8/107.6	0.388 0/102.8	0.396 0/105.0
	25	NS	0.390 7/100	0.393 8/100.8	0.392 6/100.5	0.387 8/99.3	0.389 8/99.8
		5% GS	0.382 8/100	0.375 8/98.2	0.382 2/99.8	0.383 2/100.1	0.373 0/97.4
		SLR	0.404 2/100	0.389 7/96.4	0.392 2/97.0	0.400 5/99.1	0.403 2/99.7

3 讨论与结论

丁达尔效应的本质是粒子对光的散射, 可与其他参数相结合作为静脉药物成品输液性状检测指标, 故建议采用 650 nm 红色激光笔 (无色或略带颜色的溶液选择 5 mW, 有色溶液选择 50 mW) 照射, 本实验所用银杏叶提取物成品输液为略带黄色的溶液, 故采用 5 mW 激光笔。另外, 激光笔功率较大时易导致中药注射剂成品输液发生丁达尔效应成假阳性^[7,15]。

2020 年版《中国药典》四部中的溶液颜色检测法推荐比色法、紫外-可见分光光度法和色差计法 (色度仪检测法), 而本实验将肉眼观察、420 nm 吸光度 ($A_{420\text{ nm}}$) 和色度仪检测法相结合来检测成品输液颜色, 比单用目测法更客观准确。另外, 无色溶液 $A_{420\text{ nm}}$ 为 0, 其变化 ≥ 0.040 表明溶液颜色加深, 混合溶液物理不相容, 而有色溶液在 420 nm 波长处有吸收, 故 $A_{420\text{ nm}} \geq 0.040$ 只能作为无色或略带颜

色成品输液的考察指标^[8]。

一次性精密过滤输器是最理想、有效、安全的中药注射剂输注方式, 可避免调配溶液人为因素造成的质量差异^[16-17]。本实验发现, 银杏叶提取物注射液调配的成品输液通过 5.0 μm 一次性精密过滤输器过滤, 其中 SLR 调配者在 4 °C 下保存 4 h 后 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒每 1 mL 超出 25 粒; 未过滤者在 4 °C 或 25 °C 下保存时 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒每 1 mL 均超出 25 粒, 4 °C 下保存 1 h 后 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒每 1 mL 大多超出 3 粒, 25 °C 下保存时不溶性微粒符合规定; 4 °C 下保存时不溶性微粒较 25 °C 下保存时明显增大、变多。

文献 [12] 报道, $A_{550\text{ nm}}$ 与浊度或微粒相关, 其变化 ≥ 0.010 时混合溶液物理不相容。本实验发现, 过滤后成品输液在 4 °C 或 25 °C 下保存时 $A_{550\text{ nm}}$ 均 < 0.010 ; 未过滤后在 4、25 °C 下保存时, 5% GS、SLR 调配者 12 h 后 $A_{550\text{ nm}} \geq 0.010$,

而在 25 ℃ 下保存时, NS 调配者 24 h 后 $A_{550\text{nm}} \geq 0.010$,

银杏叶提取物注射液主要活性成分为黄酮类、银杏内酯类化合物, 其中前者具有明显特征吸峰, 可用于定性定量分析^[18]。一般而言, 供试品溶液吸光度在 0.3~0.7 之间为宜^[13], 而本实验中 35 mg/mL 银杏叶提取物成品输液稀释 10 倍后在 200~600 nm 波长范围内扫描, 发现其 24 h 内最大吸收波长为 (263±2) nm, 未发生偏移, 主要成分含量均大于 90%。考察银杏叶提取物注射液各项指标, 综合评估其质量, 其中任何一项指标不符合要求, 即判定成品输液质量不合格。

综上所述, 为了保障银杏叶提取物注射液的临床用药安全, 推荐使用一次性精密过滤输液器, 稀释溶剂可选择 NS、5% GS 和 SLR, 但 SLR 调配的成品输液需在 4 h 内完成输注, 并且成品输液如不能及时输注则应室温保存, 不建议冷藏。

参考文献:

[1] 宋文硕, 牛岳, 关运祥, 等. 银杏叶提取物注射液辅助治疗脑出血疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中药药理学与临床: 1-17 (2023-08-29) [2023-10-07]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20230828.002>.

[2] 国家卫生健康委. 静脉用药调配中心建设与管理指南(试行)[EB/OL]. (2021-12-10) [2023-10-07]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-12/21/content_5663666.htm.

[3] 李杰, 江娟, 丁锐, 等. 基于化学反应的药物与辅料相容性对制剂有关物质影响分析[J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(6): 704-710.

[4] 邱博, 杨浩天, 安静, 等. “即配即用”药物-哌拉西林钠他唑巴坦钠的配伍稳定性考察[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(8): 789-794.

[5] O'Donnell J N, Xu A, Lodise T P. Intravenous compatibility of ceftazidime-avibactam and aztreonam using simulated and actual Y-site administration[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(8): 1580-1586. e2.

[6] Kidd J M, Avery L M, Asempa T E, et al. Physical compatibility of meropenem and vaborbactam with select

intravenous drugs during simulated Y-site administration[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(2): 261-269.

[7] 李培芳, 纵盼, 周震, 等. 静脉用中药注射剂成品输液物理性质考察[J]. 安徽医药, 2023, 27(12): 2529-2537.

[8] Kondo M, Nagano M, Yoshida M, et al. Physical compatibility of nafamostat with analgesics, sedatives, and muscle relaxants for treatment of coronavirus disease 2019[J]. *J Nippon Med Sch*, 2021, 88(6): 533-539.

[9] Holyk A A, Lindner A H, Lindner S E, et al. Physical compatibility of Normosol-R with critical care medications used in patients with COVID-19 during simulated Y-site administration[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79(1): e27-e33.

[10] Lee T M, Villareal C L, Meyer L M. Y-site compatibility of intravenous levetiracetam with commonly used critical care medications[J]. *Hosp Pharm*, 2021, 56(4): 282-286.

[11] 童张迪, 黄海, 张丽, 等. 渗透压摩尔浓度法快速测定注射用丙戊酸钠的含量[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1178-1180.

[12] 童彤, 徐光宏, 丁海文, 等. 5 种输液调配的注射用尖吻蝮蛇血凝酶成品输液稳定性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(5): 515-518.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[14] Koller A K, Krebs S, Dörje F. Medication safety in intravenous therapy: A compatibility study of clonidine with drugs frequently used in intensive care[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 13(1): 21.

[15] 丁海文, 童彤, 沈爱宗, 等. 123 种静脉药物成品输液物理性质考察[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2729-2735.

[16] 司继刚. 中药注射剂致热原样反应相关因素分析及对策[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1812-1814.

[17] 李霞丽, 王永丽, 张爱萍. 中药注射剂不良反应的原因分析及对策[J]. 临床医药实践, 2020, 29(5): 388-390.

[18] Yang J, Wang A Q, Li X J, et al. A chemical profiling strategy for semi-quantitative analysis of flavonoids in *Ginkgo* extracts[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 123: 147-154.