

丹参滴注液与头孢西丁钠的配伍稳定性研究

张洪峰, 陈晨*, 刘燕娟, 魏亚超, 李倩, 王乐, 李慧
(河北省邯郸市中心医院药剂科, 邯郸 056001)

[摘要] **目的:** 研究丹参滴注液与头孢西丁钠的配伍稳定性。**方法:** 在模拟临床用药浓度条件下, 考察丹参滴注液与头孢西丁钠配伍后溶液的外观、pH、不溶性微粒的变化, 采用高效液相色谱法测定配伍后 4 h 内丹参素钠、原儿茶醛和头孢西丁的含量。**结果:** 4 h 内配伍液的外观、pH 无明显改变。随着时间的延长, 不溶性微粒数增多, 三者的含量均逐渐降低。**结论:** 丹参滴注液与头孢西丁钠配伍后 4 h 内不稳定, 不建议配伍使用。

[关键词] 丹参滴注液; 头孢西丁钠; 丹参素钠; 原儿茶醛; 头孢西丁; 配伍稳定性

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0120-03

Compatible Stability Studies on Danshen Dripping Solution and Cefoxitin Sodium for Injection

ZHANG Hong-feng, CHEN Chen*, LIU Yan-juan, WEI Ya-chao, LI Qian, WANG Le, LI Hui
(Department of Pharmacy, Handan Central Hospital, Handan 056001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the compatible stability of danshen dripping solution and cefoxitin sodium. **Method:** The content of sodium danshensu, protocatechualdehyde and cefoxitin were determined after compatibility of danshen dripping solution and cefoxitin sodium within 4 hours by HPLC, and the changes of solution color, pH value and insoluble particles were observed in the simulation conditions of clinical concentration. **Result:** The solution color and pH value showed no obvious changes. The number of insoluble particles was increased and the content of sodium danshensu, protocatechualdehyde and cefoxitin were reduced with the extending of compatible time. **Conclusion:** The solution was unstable after compatibility of danshen dripping solution and cefoxitin sodium within 4 hours, therefore, not suggesting to compatibility use.

[Key words] danshen dripping solution; cefoxitin sodium for injection; sodium danshensu; protocatechualdehyde; cefoxitin; compatible stability

随着中药注射剂的广泛应用, 与其他药物配伍使用日益增多。由于中药注射液的成分复杂, 与其他药物配伍不当, 会产生一系列变化, 包括溶液的 pH、颜色、澄明度改变及药效的协同和拮抗作用, 进而影响药效, 甚至产生不良反应^[1-2]。因此, 不合理的配伍及配伍后的变化, 应引起足够的重视。

丹参滴注液具有活血化瘀、通脉养心等功效, 临床上用于治疗冠心病胸闷、心绞痛等疾病^[3]。头孢

西丁钠是第二代头孢菌素, 对革兰阳性菌、革兰阴性杆菌以及厌氧菌有良好的抗菌活性^[4]。本文研究了丹参滴注液与头孢西丁钠配伍后 pH、微粒数和含量的变化, 为临床安全、合理的使用中药注射剂、减少药源性疾病、提高疗效提供参考。

1 仪器与试剂

仪器: 高效液相色谱仪(日本岛津, LC-2010AHT), UV-2450 型紫外检测器(日本岛津), GWJ-4 型智能微粒检测仪, pH 计(PH-3c, 上海康仪仪器有限公司)。

丹参滴注液(安徽天洋药业有限公司, 批号 1203046), 注射用头孢西丁钠(深圳致君制药有限公司, 批号 D20111018), 0.9% 氯化钠注射液(石家

[收稿日期] 20120717(021)

[第一作者] 张洪峰, 主任药师, 从事医院药学管理研究, Tel: 0310-2118084

[通讯作者] * 陈晨, 硕士, 从事临床药学研究, Tel: 15133014216, E-mail: 1388097@163.com

庄四药有限公司,批号 1202041304),注射用水(石家庄四药有限公司,批号 120131403)。

丹参素钠(中国食品药品检定研究院,批号 110855-200507),原儿茶醛(中国食品药品检定研究院,批号 110809-200604),头孢西丁对照品(中国食品药品检定研究院,批号 130572-201102),乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯,实验用水为双蒸水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Eclipse ODS-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-含 0.5% 三乙胺的 1% 冰醋酸溶液(10:90),柱温 30 °C;流速 0.8 mL·min⁻¹,检测波长 260 nm,进样量 10 μL。理论塔板数按丹参素钠峰计算不低于 3 000,按原儿茶醛峰计算不低于 4 000。在此色谱条件下丹参素钠、原儿茶醛与其他杂质峰分离度均 >1.5。

2.2 溶液制备 对照品溶液制备:精密称取头孢西丁对照品适量,用 pH 7.1 的磷酸盐缓冲液溶解并稀释成质量浓度为 0.3 g·L⁻¹ 的溶液。取丹参素钠和原儿茶醛对照品适量,精密称定,用加 0.2% 冰醋酸的 10% 甲醇溶液分别溶解并稀释成质量浓度为 0.2 g·L⁻¹ 和 0.05 g·L⁻¹ 的溶液。

供试品溶液制备:模拟临床用药浓度,将注射用头孢西丁钠 0.5 g 溶解于 500 mL 0.9% 氯化钠注射液,摇匀。

对照品和供试品溶液的高效液相色谱图见图 1。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系 分别精密吸取 2.2 项下头孢西丁、丹参素钠和原儿茶醛对照品溶液 4, 8, 12, 16, 20 μL,进样测定,记录色谱图,以峰面积(Y)对进样量(X)进行线性回归,得到回归方程分别为:

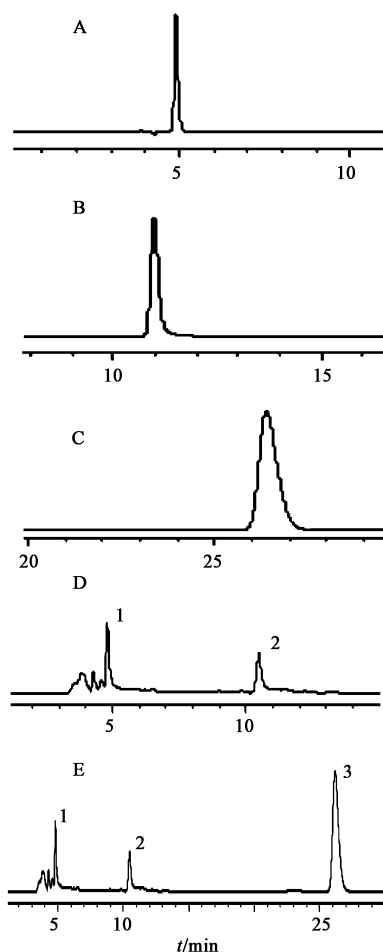
$$Y_{\text{头孢西丁}} = 4.042 \times 10^5 X + 1.277 \times 10^5, (r = 0.9999);$$

$$Y_{\text{丹参素钠}} = 4.376 \times 10^4 X + 3.569 \times 10^4, (r = 0.9995);$$

$$Y_{\text{原儿茶醛}} = 1.422 \times 10^5 X - 1.086 \times 10^5, (r = 0.9999)。$$

结果表明,头孢西丁、丹参素钠和原儿茶醛分别在 1.20 ~ 6.00, 0.80 ~ 4.00, 0.20 ~ 1.00 μg 与峰面积呈良好的线性关系。

2.3.2 精密度试验 分别精密吸取 2.2 项下头孢西丁、丹参素钠和原儿茶醛对照品溶液 10 μL,连续进样 6 次,测定峰面积。结果头孢西丁峰面积的 RSD 0.34%,丹参素钠为 0.17%,原儿茶醛



A. 丹参素钠对照品; B. 原儿茶醛对照品; C. 头孢西丁对照品;
D. 丹参滴注液; E. 混合样品溶液;
1: 丹参素钠; 2: 原儿茶醛; 3: 头孢西丁

图 1 丹参滴注液高效液相色谱

为 0.29%。

2.3.3 稳定性试验 精密吸取头孢西丁钠供试品溶液和丹参滴注液,分别于 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0 h 进样 10 μL,测定峰面积。结果头孢西丁钠的 RSD 1.10%,丹参素钠的 RSD 0.95%,原儿茶醛的 RSD 0.62%,表明两种溶液在 4 h 内稳定。

2.3.4 重复性试验 精密吸取头孢西丁钠供试品溶液和丹参滴注液各 6 份,按 2.1 项下方法测定。结果头孢西丁钠含量的 RSD 1.02%,丹参素钠含量的 RSD 0.89%,原儿茶醛含量的 RSD 0.56%。

2.3.5 回收率试验 取头孢西丁钠供试品溶液和丹参滴注液各 1 mL,分别置于 9 个 10 mL 的量瓶中,精密加入头孢西丁、丹参素钠和原儿茶醛对照品溶液 1.0, 2.0, 3.0 mL 各 3 份,头孢西丁用磷酸盐缓冲液、丹参素钠和原儿茶醛用注射用水稀释至刻度,摇匀。在 2.1 项色谱条件下测定,结果代入线性回归方程,计算加样回收率。结果见表 1。

表 1 3 种成分回收率试验

成分	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率/%	RSD /%
头孢西丁	0.30	0.299 7	99.78	99.61	0.15
	0.60	0.597 2	99.54		
	0.90	0.895 6	99.51		
丹参素钠	0.30	0.300 1	100.04	99.82	0.26
	0.60	0.597 2	99.53		
	0.90	0.899 0	99.89		
原儿茶醛	0.30	0.300 3	100.11	100.09	0.02
	0.60	0.600 4	100.07		
	0.90	0.900 8	100.09		

2.4 配伍稳定性试验 头孢西丁钠供试品溶液和丹参滴注射液等体积混合,在室温下,分别于 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0 h 观察配伍液的外观、pH、不溶性微粒及二者含量的变化(以 0 h 含量为 100% 计算)。结果见表 2。

3 讨论

考查了乙腈-水,乙腈-冰醋酸-水,甲醇-水,甲

醇-冰醋酸-水等多种流动相,并调整了不同的比例,只有在乙腈-含 0.5% 三乙胺的 1% 冰醋酸溶液(10:90)的条件下,丹参素钠、原儿茶醛与头孢西丁的分离度较好,三者的保留时间分别为 4.98, 10.97, 26.42 min。

模拟临床用药浓度条件下,头孢西丁钠与丹参滴注射液配伍后,在 4 h 内配伍液的外观和 pH 没有明显变化。根据《中国药典》2010 年版一部规定^[5],标示装量 ≥ 100 mL 的静脉用注射液,每 1 mL 中含 ≥ 10 μm 的微粒不得过 25 粒,含 ≤ 25 μm 的微粒不得过 3 粒。随着时间的延长,不溶性微粒数增多,丹参素钠、原儿茶醛和头孢西丁的含量均逐渐降低。2 h 后配伍液中 10 μm 以上的微粒已超过 25 粒,不符合药典标准,可能是由于中药注射液里的生物碱、氨基酸、苷类等主要成分和一些未被除尽的杂质与抗生素配伍后,发生氧化、水解、缩合等反应,各粒径微粒数有不同程度的改变^[6],从而导致配伍液成分含量的改变,这也是引起临床出现过敏反应的重要原因之一^[7]。因此,应避免头孢西丁钠与丹参滴注射液配伍使用。

表 2 丹参滴注射液与头孢西丁钠配伍后外观、pH、不溶性微粒及含量的变化

t/h	pH	不溶性微粒数/(个/mL)		头孢西丁含量 /%	丹参素钠含量 /%	原儿茶醛含量 /%
		≥ 10 μm	≥ 25 μm			
0	5.12	5.9 ± 0.8	1.4 ± 0.2	100	100	100
0.5	5.26	9.2 ± 0.5	1.3 ± 0.1	99.98	99.96	99.30
1	5.09	19.7 ± 0.7	1.5 ± 0.1	99.80	99.33	98.69
1.5	5.17	23.4 ± 0.9	1.4 ± 0.2	99.55	98.92	98.15
2	5.14	26.6 ± 0.6	1.3 ± 0.1	99.13	98.10	97.37
4	5.03	30.1 ± 0.8	1.5 ± 0.1	98.27	97.96	96.43

注:外观均为淡黄色澄明。

[参考文献]

[1] 曾聪彦,梅全喜. 论影响中药注射剂安全性问题的因素[J]. 中华中医药学刊, 2011, 28(3): 615.
 [2] 易艳,梁爱华,马珠凤,等. 鱼腥草注射液与 15 种药物和 3 种输液的配伍稳定性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 36.
 [3] 张雪,褚文静,刘伟娜,等. 高效液相色谱二级阵列检测法同时测定丹参滴注液中四种水溶性成分的含量[J]. 分析科学学报, 2010, 26(1): 109.

[4] 朱雪松,李鹏,郑芳,等. 头孢西丁钠与注射用炎琥宁配伍稳定性考察[J]. 中国药师, 2010, 13(4): 539.
 [5] 中国药典. 一部[S]. 2010: 附录 58.
 [6] 周天鸣,王锦玉,仝燕,等. 复方苦参注射液在常用输液中的稳定性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 22.
 [7] 管红珍,陈渝军,刘燕. 肿节风注射液与 10 种常用抗生素配伍的稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(12): 1755.

[责任编辑 顾雪竹]