

引用本文:李燕灵,林夏飞.西咪替丁注射液与丹参注射液配伍在不同时段的稳定性[J].安徽医药,2021,25(3):617-619.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.047.



◇医院药学◇

西咪替丁注射液与丹参注射液配伍在不同时段的稳定性

李燕灵^a,林夏飞^b

作者单位:北京大学深圳医院,^a药学部,^b神经内科,广东 深圳 518000

摘要: **目的** 采用高效液相色谱技术研究分析西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的稳定性情况。**方法** 分别制备西咪替丁注射液与丹参注射液混合液的待检样品,进行高效液相色谱分析,观察西咪替丁注射液与丹参注射液配伍溶液外观、pH值变化及不溶性微粒数情况,检测配伍溶液的回收率及质量浓度变化情况。**结果** 西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的溶液0~24 h的pH值会随着时间的增加而缓慢降低,3种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的溶液在24 h后均出现了不同程度的浑浊,3种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的溶液中 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数随着时间的增加缓慢降低,而 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数随着时间的增加缓慢升高,3种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍溶液的回收率分别为101.01%、99.23%、99.14%,3种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍溶液质量浓度随着时间的增加缓慢下降。**结论** 咪替丁注射液与丹参注射液配伍具有较高的稳定性,但是会随时间的增加而导致配伍性下降,配伍后应尽快使用。

关键词: 色谱法,高压液相; 药物配伍禁忌; 西咪替丁; 丹参注射液; 稳定性

The stability of cimetidine injection and salvia miltiorrhiza injection in different time periods

LI Yanling^a, LIN Xiafei^b

Author Affiliation:^aDepartment of Pharmacy, ^bDepartment of Neurology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: **Objective** Study the stability of cimetidine injection combined with Danshen injection by high performance liquid chromatography. **Methods** The samples to be tested for the mixture of cimetidine injection and salvia miltiorrhiza injection were prepared and analyzed by high performance liquid chromatography. The appearance, pH value and insoluble particle number of the compatibility solution of cimetidine injection and salvia miltiorrhiza injection were observed. The recovery rate and mass concentration of the compatible solution were tested. **Results** The pH of the solution of cimetidine injection and Salvia miltiorrhiza injection will decrease slowly with the increase of time. The solutions of the three cimetidine injections combined with Danshen injection showed different degrees of turbidity after 24 h. The number of insoluble particles $\geq 10 \mu\text{m}$ in the solution of the three cimetidine injections combined with Salvia miltiorrhiza injection decreased slowly with time, while the number of insoluble particles $\geq 25 \mu\text{m}$ increased slowly with time. The recoveries of the three cimetidine injections and Danshen injection solutions were 101.01%, 99.23%, and 99.14%, respectively. The concentration of the three cimetidine injection and Danshen injection solution decreased slowly with the increase of time. **Conclusion** The combination of imibutin and salvia miltiorrhiza injection has high stability, but it will decrease with compatibility over time. It should be used as soon as possible after compatibility.

Key words: Chromatography, high pressure liquid; Drug incompatibility; Cimetidine; Salvia miltiorrhiza injection; Stability

西咪替丁属于H₂受体拮抗剂的一种,对于抑制组胺、乙酰胆碱及胃泌素等,具有良好的作用^[1],还能够诱导胃酸分泌量的增加^[2],通过抑制T淋巴细胞上的H₂受体,进一步抑制抑制性T细胞(TS细胞)的功能,有效提高自然杀伤细胞(NK细胞)所具有的各项功能,同时,在提高毛细血管通透性和抑制皮肤损害方面,也具有十分良好的效果^[3],因此在临床中,广泛应用与免疫性肾脏直接损害和消化道溃疡的治疗之中^[4]。丹参注射液属于一种中药制剂,主要提取自单身和降香之中,其功效具有舒张血管、通行血脉等,降香有利于行气破滞,这两种药

物联合使用,能够有效舒张血管,具有良好的活血化瘀的功效^[5-6]。很少有研究对西咪替丁注射液于丹参注射液的配伍情况进行研究,所以为了对西咪替丁注射液与丹参注射液配伍是否存在禁忌进行进一步研究,观察西咪替丁注射液与丹参注射液配伍不同时间段的稳定性,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 所需试剂 西咪替丁注射液(由哈药集团三精制药股份有限公司生产,批号H23022968,批次201704121、201612033、201610915);丹参注射液

(由四川升和药业股份有限公司生产,批号 Z51021303,批次 17264055);甲醇、乙酸(由美国 Te-dia 公司生产);甲醇、乙酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯试剂。

1.1.2 主要仪器 Agilent 1200 型高效液相色谱仪(由美国安捷伦科技有限公司生产);Veriti BP113D 型分析电子天平(由德国赛多利斯股份公司生产);1300 A2 型超声清洗器(由北京六一仪器厂生产);UV-2550 型紫外分光光度计(由日本岛津公司生产);D116C 型高压灭菌器(由日本 SANYO 公司生产);Milli-QM 超纯水纯化仪(由德国默克密理博公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱为 Venusil ASB C19,色谱柱为 250 mm×4.6 mm,5 μm,色谱柱及样品的温度为 25 ℃,过柱的流速为 0.5 mL/min,上样量为 3 μL;流动相:A 相为 0.15%(V/V)的乙酸水溶液,B 相为含 0.9%(V/V)的乙酸和 30%(V/V)的甲醇水溶液。梯度程序:0~2.5 min,100%A;2.5~5.0 min,0~17%B;5.0~8.0 min,17%~33%B;8.0~8.5 min,33%~100%B;8.5~17.0 min,100%B^[7]。

1.2.2 检测样品溶液制备 使用 0.22 μm 滤膜将西咪替丁注射液、丹参注射液过滤,取 200 μL 样品溶液待测。将批次 201704121、201612033、201610915 西咪替丁注射液和丹参注射液各取 100 μL 混合,分别记为配伍溶液 A、B、C,后以超纯水稀释后待测。

1.2.3 测定波长的选择 取待测样品 100 μL,加入超纯水稀释至 10 mL,以超纯水为空白对照,在 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描。

1.2.4 配伍变化情况 在室温(20±1)℃及不避光的条件下,分别在 0、1、2、4、8、12、24 h 观察配伍溶液的外观变化情况,测定配伍溶液的 pH 值,采用显微计数法检测配伍溶液不溶性微粒数。

2 结果

2.1 配伍溶液不同时段外观及 pH 值情况 对 3 种配伍溶液不同时段外观及 pH 值情况进行统计,结果显示,3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的

溶液 0~24 h 的 pH 值会随着时间的增加而缓慢降低,3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的溶液在 24 h 后均出现了不同程度的浑浊,详细结果见表 1。

表 1 西咪替丁与丹参注射液的 3 种配伍溶液不同时段外观及 pH 值情况

时段	配伍溶液 A	配伍溶液 B	配伍溶液 C
0 h	-,6.72	-,6.79	-,6.70
1 h	-,6.71	-,6.78	-,6.69
2 h	-,6.70	-,6.79	-,6.69
4 h	-,6.69	-,6.77	-,6.68
8 h	-,6.69	-,6.76	-,6.65
12 h	-,6.68	-,6.74	-,6.62
24 h	+,6.65	+,6.71	+,6.61

注:“-”表示配伍溶液无沉淀、浑浊、气体产生,且无颜色变化,“+”表示配伍溶液存在沉淀。

2.2 配伍溶液不同时段的不溶性微粒数 对 3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的溶液中不同时段的不溶性微粒数进行统计,结果显示,3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的溶液中≥10 μm 的不溶性微粒数随着时间的增加缓慢降低,而≥25 μm 的不溶性微粒数随着时间的增加缓慢升高,详细结果见表 2。

2.3 配伍溶液的回收率 对 3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍的溶液回收率进行统计,结果显示,3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍溶液的回收率均较高,分别为 101.01%、99.23%、99.14%,详细结果见表 3。

2.4 配伍溶液质量浓度变化情况 对 3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍溶液不同时段的质量浓度变化情况进行统计,结果显示,3 种西咪替丁注射液与丹参注射液配伍溶液质量浓度随着时间的增加缓慢下降,详细结果表 4。

3 讨论

西咪替丁注射液是 20 世纪 70 年代末期研制出来的,是一种第 1 代组织胺 H₂ 受体阻断剂,其化学结构比较接近于组胺类药物,能够有效对抗组织

表 2 咪替丁与丹参注射液的 3 种配伍溶液不同时段的不溶性微粒数/(粒/毫升)

时段	≥10 μm			≥25 μm		
	配伍溶液 A	配伍溶液 B	配伍溶液 C	配伍溶液 A	配伍溶液 B	配伍溶液 C
0 h	9.46	9.03	9.32	0.8	1.7	1.9
1 h	9.21	8.94	9.13	0.8	1.9	2.1
2 h	8.65	8.82	8.74	0.9	1.9	2.2
4 h	8.31	8.56	8.47	1.4	2.3	2.6
8 h	8.07	8.21	8.12	1.6	2.6	2.9
12 h	7.82	7.95	7.93	1.7	2.6	3.1
24 h	7.28	7.54	7.46	1.9	2.8	3.3

表3 西咪替丁与丹参注射液3种配伍溶液的回收率

配伍溶液	初始量/ mg	增加量/ mg	检测量/ mg	回收率/%	相对标准 差/%
A	1.59	1.47	2.94	101.01	1.72
B	1.54	1.43	2.86	99.23	1.86
C	1.56	1.45	2.91	99.14	1.94

表4 西咪替丁与丹参注射液3种配伍溶液不同时段质量浓度变化情况/(mg/mL)

时段	配伍溶液A	配伍溶液B	配伍溶液C
0 h	1.2	1.3	1.4
1 h	1.2	1.3	1.4
2 h	1.1	1.2	1.3
4 h	1.1	1.2	1.2
8 h	1.1	1.1	1.2
12 h	1.0	1.1	1.1
24 h	1.0	1.0	1.1

胺,抑制组织胺激化小血管的H₂受体过程进,降低小血管的通透性,从而有效减少皮下组织的数量^[8]。缓解黏膜及内脏器官的水肿症状和出血症状,有效减少胃酸分泌量,保护患者的胃黏膜,缓解胃黏膜的缺氧状态,预防发生胃出血等不良症状。这种药物,还能够有效封闭T淋巴细胞(TS)上的H₂受体,进一步抑制TS细胞的生理功能,有效促进白细胞介素-2的分泌,从而提高NK细胞生理功能,调节患者的机体免疫功能,改善免疫性肾脏的直接损害程度,同时对于治疗过敏性紫癜病儿,也具有十分良好的效果^[9]。在临床中对于治疗消化性溃疡及上消化道出血等症状,具有良好的作用。

复方丹参注射液有利于降低患者身体的全血黏度和血浆比黏度,可以有效改善红细胞膜电荷,提高红细胞变形能力,扩张血管,加快血流速度。同时还能够显著增加肾小球滤过及肾血流量水平,有效促进微循环和肾功能的改善。复方丹参注射液主要用于血管扩张,能够有效提高冠状动脉的血流量,在临床治疗心脑血管疾病方面具有良好的效果^[10]。

有研究人员使用复方丹参注射液联合西咪替丁对过敏性紫癜患者进行治疗,临床验证显示具有良好的治疗效果,治疗效果明显优于西咪替丁联合甲泼尼龙的治疗方法,可以明显改善患者血流及凝血状况,恢复微循环,可以促进关节症状、皮疹、消化道症状、腹痛、肾损害的消退^[11]。有研究人员也同样认为复方丹参加西咪替丁对过敏性紫癜具有非常明显临床治疗效果^[12]。所以临床上采用丹参注射液联合西咪替丁注射液进行治疗的情况还是比较常见的,也就显示西咪替丁注射液与丹参注射

液配伍的稳定性检测具有重要性和必要性。

并且有研究人员对丹参注射液临床应用风险进行分析,认为丹参注射液与易产生不良反应,所以应该注意与其他药物配伍情况^[13]。有研究人员经过临床研究认为,丹参注射液与10%的葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液配伍使用时,均容易出现不溶性微粒数增多的情况^[14]。

本课题组认为中药注射剂的成分比较复杂,其中的某些成分与一些化学药物配伍后很可能会出现酸碱度改变,造成药物成分的溶解度下降,从而出现浑浊或沉淀。本研究中西咪替丁注射液与丹参注射液配伍后大颗粒不溶性微粒随着时间的增加而有所增加,而小颗粒中不溶性微粒数随着时间的增加缓慢下降,本课题组认为西咪替丁注射液与丹参注射液配伍后随着时间的增加稳定性缓慢下降,所以两种药物配伍后应尽快进行临床应用。

参考文献

- [1] 叶刚,杨锐.丹参注射液与维生素C注射液的配伍稳定性考察[J].中药材,2014,37(5):893-895.
- [2] 翟昌纯,覃险峰,贺晓燕,等.丹参注射联合西咪替丁治疗小儿过敏性紫癜临床效果及对免疫功能的影响[J].临床与病理杂志,2016,36(4):463-467.
- [3] 马利亚.复方丹参注射液加西咪替丁治疗过敏性紫癜64例临床疗效观察[J].吉林医学,2014,35(19):4306-4307.
- [4] 谭启萍.复方丹参加西咪替丁治疗过敏性紫癜的临床价值分析[J].数理医药学杂志,2015,28(5):719-720.
- [5] 冯霞,余利军,邓国祥,等.注射用奥美拉唑钠与20种常用中药注射剂配伍稳定性研究[J].中国医药导报,2018,15(27):154-157.
- [6] 李靖,张惠霞,冯霞.复方苦参注射液与肿瘤科常用药物配伍的稳定性研究[J].亚太传统医药,2018,14(9):41-42.
- [7] 崔伟伟,范永春,参麦、丹参、舒血宁中药注射剂配伍不同溶媒的稳定性考察[J].内蒙古中医药,2017,36(Z1):162-163.
- [8] 时文娟,李中东,谭秀艳,等.丹参酮ⅡA磺酸钠注射剂与10种不同药物的配伍稳定性[J].中国临床药学杂志,2017,26(4):238-242.
- [9] 周岩,李德坤,周大铮,等.注射用丹参多酚酸与12种常用注射剂的配伍稳定性[J].中成药,2018,40(2):494-498.
- [10] 孙惠斌,孙世龙,姜万玲,等.西咪替丁与常用糖皮质激素配伍稳定性研究[J].医药论坛杂志,2015,36(3):12-14.
- [11] 张慧芝,张颖,杨蕊,等.西咪替丁与临床常用维生素及高危药品配伍稳定性分析[J].中国医药导报,2015,12(1):102-107,112.
- [12] 孙世龙,张慧芝,孙惠斌,等.西咪替丁与常用抗厌氧菌及抗病毒药物配伍稳定性分析[J].医药论坛杂志,2014,35(12):23-26+30.
- [13] 孟楠.注射用加替沙星与西咪替丁注射液配伍稳定性研究[J].中国药物经济学,2014,9(4):209-210.
- [14] 李文东,梅雪,赵玉玺,等.高效液相色谱法同时测定陈皮配方颗粒中3种成分的含量[J].安徽医药,2018,22(9):1670-1673.

(收稿日期:2019-02-16,修回日期:2019-06-10)