

曲马多、芬太尼、昂丹司琼与0.9%氯化钠注射液在镇痛泵中的配伍稳定性考察^Δ

陈雯*,方宝霞,刘慧敏,陈富超,朱军[#](湖北医药学院附属东风医院药学部,湖北十堰 442008)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1048-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.12

摘要 目的:考察盐酸曲马多、枸橼酸芬太尼、盐酸昂丹司琼注射液与0.9%氯化钠注射液在镇痛泵中的配伍稳定性。方法:在(25±1)℃室温条件下,将盐酸曲马多、枸橼酸芬太尼与盐酸昂丹司琼注射液置于一次性镇痛泵输液袋内,用0.9%氯化钠注射液稀释至刻度,观察混匀后是否出现沉淀、浑浊及颜色变化,同时测定配伍液的pH值变化,并采用高效液相色谱(HPLC)法测定配伍液中3组分在72 h内的相对百分含量变化。结果:盐酸曲马多、枸橼酸芬太尼与盐酸昂丹司琼配伍液在72 h内外观及pH值均未见明显变化,3组分在72 h内各时间点的相对百分含量均大于97%。结论:盐酸曲马多、枸橼酸芬太尼、盐酸昂丹司琼注射液与0.9%氯化钠注射液配伍液在室温条件下72 h内保持稳定。

关键词 曲马多;芬太尼;昂丹司琼;配伍;稳定性;高效液相色谱法

Stability Study of Tramadol, Fentanyl and Ondansetron Combined with 0.9% Sodium Chloride Injection in Analgesia Pump

CHEN Wen, FANG Baoxia, LIU Huimin, CHEN Fuchao, ZHU Jun (Dept. of Pharmacy, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the stability of Tramadol hydrochloride, Fentanyl citrate and Ondansetron hydrochloride injection in 0.9% Sodium chloride injection. METHODS: At room temperature [(25±1)℃], three injections were poured into infusion bag of disposable analgesia pump, and diluted with 0.9% Sodium chloride injection. The changes in precipitation, turbidity, color and pH value of the mixture were observed. The relative percentage of three injections within 72 h were determined by HPLC method. RESULTS: There was no significant change in the pH value and appearance of the mixture. Relative percentage of tramadol hydrochloride, fentanyl citrate and ondansetron hydrochloride were all higher than 97% within 72 h. CONCLUSIONS: The mixture of Tramadol hydrochloride, Fentanyl citrate and Ondansetron hydrochloride injection in 0.9% Sodium chloride injection keep stable within 72 h under room temperature.

KEYWORDS Tramadol; Fentanyl; Ondansetron; Compatibility; Stability; HPLC

有效的术后镇痛能降低术后并发症的发生率,利于患者康复。患者自控镇痛(Patient-controlled analgesia, PCA)技术是目前临床广泛应用的术后镇痛方法,具有操作简单、使用方便、安全、效果确切等优点。在术后PCA中,医师为增强术后镇痛效果及减少术后不良反应的发生,常将多种药物联合使用^[1-2],而镇痛泵中的药物组成根据临床需要配制。有临床报道,将盐酸曲马多、枸橼酸芬太尼与盐酸昂丹司琼三药联合用于术后PCA,能获得良好的镇痛效果,且术后恶心、呕吐的发生率较低^[3]。盐酸曲马多为非阿片类中枢性镇痛药,芬太尼是一种强效μ受体激动药,而昂丹司琼是高选择性5-羟色胺3受体拮抗药,由于三药作用机制不同,理论上联合使用具有协同镇痛作用,并可降低术后恶心、呕吐的发生率。但是,将上述3种药物联合使用进行术后PCA,药物在PCA镇痛泵中是否稳定,国内外未见相关文献报道。为保障术后PCA用药安全,本文采用高效液相色谱(HPLC)法考察盐酸曲马多、枸橼酸芬太尼与盐酸昂丹司琼在0.9%氯化钠注射液中的配伍稳

定性,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

Ultimate 3000 HPLC系统,包括四元低压梯度泵、二极管阵列检测器(DAD)(德国Dionex公司);pHs-3C型酸度计(上海雷磁仪器有限公司);K-1000型超声波仪(昆山超声仪器有限公司);MS105DU型万分之一电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸曲马多注射液(多多药业有限公司,批号:131031111,规格:100 mg:2 ml);盐酸曲马多对照品(中国食品药品检定研究院,批号:171242-200503,含量:99.7%);枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批号:2121002,规格:0.5 mg:10 ml);枸橼酸芬太尼对照品(宜昌人福药业有限责任公司,批号:140302,含量:99.8%);盐酸昂丹司琼注射液(齐鲁制药有限公司,批号:30300916H,规格:8 mg:4 ml);盐酸昂丹司琼对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100559-201302,含量:89.8%);氯化钠注射液(湖北科伦药业有限公司,批号:A140204F,规格:4.5 g:500 ml);乙腈为色谱纯,磷酸二氢钾为分析纯,水为新制注射用水。

2 方法与结果

2.1 含量测定

Δ 基金项目:湖北省卫生计生委科研基金项目(No.WJ2015MB290)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0719-8272356。E-mail:dfyychenw@163.com

通信作者:副主任药师,副教授。研究方向:药物分析。电话:0719-8272348。E-mail:zjzj5996518@163.com

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Phenomenex-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(B)(A:B为28:72时,同时测定盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼含量;A:B为35:65时,测定枸橼酸芬太尼含量;V/V);检测波长:220 nm(枸橼酸芬太尼)、271 nm(盐酸曲马多)、306 nm(盐酸昂丹司琼);流速:0.8 ml/min;柱温:25 ℃;进样量:20 μl。

2.1.2 对照品溶液的制备 取枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼对照品各适量,分别精密称定,用流动相溶解并定容,分别配制成质量浓度为0.10 mg/ml的枸橼酸芬太尼、20.16 mg/ml的盐酸曲马多、0.32 mg/ml的盐酸昂丹司琼对照品贮备液,冷藏备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 取枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼注射液镇痛配伍液适量,用微孔滤膜过滤,续滤液为直接测定枸橼酸芬太尼含量的供试品溶液;另取滤液2.0 ml置于10.0 ml量瓶中,加流动相至刻度,超声混匀,即得测定盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼含量的供试品溶液。

2.1.4 专属性试验 取0.9%氯化钠注射液适量,按“2.1.2”项下方法配制空白对照品溶液,分别取对照品溶液、供试品溶液及空白对照品溶液各适量,进样测定。结果,芬太尼、曲马多和昂丹司琼色谱峰的保留时间分别为9.0、7.5、9.3 min;各色谱峰理论板数均大于3 000,分离度大于1.5,说明专属性良好。色谱见图1。

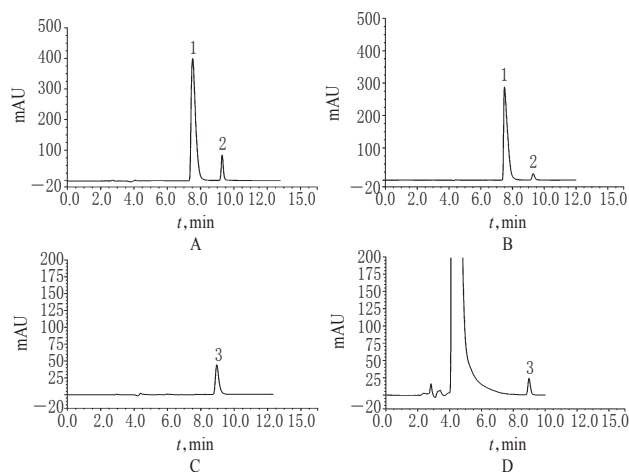


图1 HPLC

A、C. 盐酸曲马多对照品+盐酸昂丹司琼对照品+枸橼酸芬太尼对照品;B、D. 配伍液样品;1. 曲马多;2. 昂丹司琼;3. 芬太尼

Fig 1 HPLC chromatograms

A, C. tramadol hydrochloride control+ondansetron hydrochloride control+fentanyl citrate control; B, D. mixture sample; 1. tramadol; 2. ondansetron; 3. fentanyl

2.1.5 标准曲线的制备 分别精密吸取“2.1.2”项下盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼对照品贮备液各0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0 ml,分别置于10 ml量瓶中,加流动相至刻度,混匀,配制成系列质量浓度的盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼混合对照溶液;另取枸橼酸芬太尼对照品贮备液适量,按上述稀释比例配制不同质量浓度的枸橼酸芬太尼标准对照溶液。依照“2.1.1”项下色谱条件,吸取上述枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多、盐酸昂丹司琼标准对照溶液各20 μl,测定峰面积,重复3次,记录数据。以药物质量浓度(c)为横坐标,色谱峰面积平均值(Y)为纵坐标,进行线性回归,分别得枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多、盐酸昂丹司琼线性回归方程为 $Y_{\text{芬}}=1.674\ 8c_{\text{芬}}-3.499(r=0.999\ 2)$ 、

$Y_{\text{曲}}=164.12c_{\text{曲}}-1.425(r=0.999\ 5)$ 、 $Y_{\text{昂}}=1\ 645.3c_{\text{昂}}-3.263(r=0.999\ 1)$ 。结果表明,三者血药浓度分别在0.5~20.0 μg/ml、0.108~4.32 mg/ml、1.6~64.0 μg/ml范围内线性关系良好。

2.1.6 精密度试验 分别精密吸取标准曲线项下的枸橼酸芬太尼(0.005 mg/ml)、盐酸曲马多(1.08 mg/ml)及盐酸昂丹司琼(0.016 mg/ml)对照品溶液各20 μl,按“2.1.1”项下色谱条件依次进样测定,重复6次,记录峰面积,计算相对标准偏差(RSD)。结果,枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼峰面积的RSD分别为0.78%、1.04%与1.16%,表明仪器精密度良好。

2.1.7 重复性试验 吸取上述配伍液适量,依照供试品溶液的配制方法,分别配制测定枸橼酸芬太尼含量供试品溶液及同时测定盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼含量的供试品溶液,平行操作6次,按“2.1.1”项下色谱条件依次进样测定,记录峰面积,计算各药物含量的RSD。结果,配伍液中枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼含量的RSD分别为1.46%、1.20%与1.62%。

2.1.8 稳定性试验 将配制好的测定枸橼酸芬太尼含量供试品溶液及同时测定盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼含量的供试品溶液,置于室温条件下,分别于0、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0 h时间点进样20 μl测定,记录各色谱峰面积,计算各药物质量分数,考察供试品溶液在12 h内的稳定性。结果,配伍液中枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼含量的RSD分别为1.84%、1.38%与1.75%。

2.1.9 加样回收率试验 取已知含量的镇痛配伍液适量,分别加入高、中、低质量浓度的枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼对照品溶液各适量,混匀,按照按“2.1.2”项下方法配制含量测定溶液,按“2.1.1”项下色谱条件依次进样测定,记录峰面积,将各自峰面积带入回归方程,计算药物含量,考察加样回收率。结果显示,枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼的平均加样回收率分别为98.4%、101.1%与99.6%,RSD分别为1.94%、1.73%与2.12%。

2.2 配伍稳定性试验

2.2.1 镇痛配伍液的制备 依据临床术后静脉PCA给药方案^[3-8],取枸橼酸芬太尼注射液10 ml(0.5 mg)、盐酸曲马多注射液10 ml(500 mg)、盐酸昂丹司琼注射液4 ml(8 mg),置于一次性镇痛泵输液袋内,用0.5%氯化钠注射液稀释至刻度,混匀,置于(25±1)℃条件下避光保存,即可。

2.2.2 配伍液外观观察与pH值测定 在(25±1)℃条件下,取上述配伍液适量,分别在0、4、8、24、48、72 h时间点,观察配伍液是否有颜色变化,是否有气体及沉淀产生,同时用pH计测定各时间点的pH值。结果,配伍液在静脉镇痛泵输液袋内72 h外观无色澄明,未见颜色变化,无气泡、沉淀产生。配伍液不同时间点测定的pH值变化情况见表1。

2.2.3 配伍液的相对百分含量变化 在上述时间点,取3组分配伍液适量,按照“2.1.3”项下供试品溶液制备方法,配制供试品溶液,分别进样测定,记录各色谱峰的峰面积,计算配伍液中枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼的含量,以配伍液0 h时间点的药物含量为100%,检测配伍液中不同时间点的药物的相对百分含量变化,结果见表1。

3 讨论

近年来,麻醉镇痛医师为追求良好的镇痛效果与减少镇痛副作用的发生,联合2~3种药物进行多模式术后镇痛现象

表1 不同时间点配伍液含量与pH值测定结果

Tab 1 Contents and pH value of the mixture on different time point

时间, h	相对百分含量, %			pH 值
	枸橼酸芬太尼	盐酸曲马多	盐酸昂丹司琼	
0	100	100	100	3.85
4	101.9	102.7	99.4	3.95
8	100.7	102.5	99.5	9.94
24	99.8	101.4	100.1	3.95
48	101.2	99.6	99.0	3.94
72	101.5	101.2	97.8	3.94

非常普遍^[1-4]。但是,术后镇痛将多种药物联合置于镇痛泵中使用24~72 h,药物在镇痛泵中配伍的稳定性却被临床忽视。将多种药物混合用于术后镇痛,由于药物的物理化学性质不同,会出现变色、混浊、沉淀、pH值变化、药物含量下降等,使药效下降,甚至产生有害物质,对患者的生命健康造成危害^[4-8]。因此,对镇痛泵中的药物的配伍稳定性考察,对术后镇痛配伍用药安全具有重要意义。

经查阅文献[3],临床术后枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼多镇痛配方中枸橼酸芬太尼的剂量为0.5 mg/100 ml,盐酸曲马多剂量为500 mg/100ml,而盐酸昂丹司琼为8 mg/100 ml,故本试验配伍混合液也遵循此质量浓度制备。在配伍液含量测定中,由于枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼3组分的色谱行为差异较大,当采用等度洗脱时,完成一次色谱测定耗时太长(>30 min)。考虑镇痛配伍液中枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼3组成分含量差异较大,用同一样品预处理办法也无法满足3组分的同时定量测定,为使含量测定方法快速、准确、可行,结合3组分的紫外吸收光谱特性,以乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(28:72, V/V)将配伍液稀释5倍进样分析,检测波长。结果,盐酸曲马多为271 nm,盐酸昂丹司琼为284 nm。将上述条件作为同时测定盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼含量测定方法,在此条件下,枸橼酸芬太尼无紫外吸收,不干扰盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼含量测定。而A:B比例为35:65时,配伍液过滤后直接进行分

析,缩短了测定枸橼酸芬太尼含量色谱条件和色谱分析时间。笔者采用HPLC法对枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼在镇痛泵中的配伍稳定性进行研究。结果显示,在室温条件下,枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多、盐酸昂丹司琼与氯化钠注射液配伍液无色澄明,在72 h内未出现沉淀,而且配伍液中3种药物的含量、pH值均保持稳定。综合试验结果,枸橼酸芬太尼、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼注射液在0.9%氯化钠注射液中72 h内稳定性良好。

参考文献

[1] 陈富超,马光银,刘慧敏,等.曲马多联合布托啡诺术后静脉自控镇痛的Meta分析[J].职业与健康,2013,29(18):2 294.

[2] 陈富超,方宝霞,李鹏,等.酒石酸布托啡诺联合用药用于术后自控镇痛的研究进展[J].实用药物与临床,2013,16(8):734.

[3] 陈业松.曲马多及芬太尼联合用于上腹部术后静脉镇痛的观察[J].中国医药导报,2009,6(22):106.

[4] 闵朋,陈富超,杨兴明,等.注射用氯诺昔康与盐酸托烷司琼在镇痛泵中配伍稳定性研究[J].现代药物与临床,2015,30(1):95.

[5] 王建欣,赵梦然,王玲娇,等.注射用盐酸头孢甲肟与注射用阿昔洛韦的配伍稳定性考察[J].中国药房,2015,26(2):198.

[6] 方宝霞,朱军,陈富超,等.酒石酸布托啡诺与氯诺昔康在静脉镇痛泵中的配伍稳定性研究[J].中南药学,2013,11(10):732.

[7] 王建欣,黄志云,郭俊利,等.注射用盐酸头孢甲肟与更昔洛韦的配伍稳定性考察[J].中国药房,2015,26(29):4 066.

[8] 陈富超,张滔,方宝霞,等.注射用氯诺昔康与芬太尼注射液配伍稳定性考察[J].医药导报,2011,30(9):335.

(收稿日期:2015-05-15 修回日期:2015-12-18)
(编辑:李 劲)

国家卫生计生委邀请部分全国人大代表、政协委员和民主党派人士座谈

本刊讯 2016年2月22日,国家卫生计生委邀请部分全国人大代表、政协委员和民主党派人士座谈,听取对推进健康中国建设、深化医药卫生体制改革和计划生育服务管理改革、统筹推进卫生计生事业发展的意见和建议。

中国农工民主党中央专职副主席何维、中国致公党中央秘书长曹鸿鸣、九三学社中央副主席丛斌分别代表各自党派中央,总结回顾了近年来围绕卫生计生工作在调研、提案工作和高层政治协商等方面开展的工作,充分肯定了国家卫生和计划生育委员会对于民主党派工作的重视和支持,就医改、人口计生制度完善、卫生计生立法、基层卫生建设和卫生人才队伍培养等问题谈了调研成果,分析了问题根源,并就下一步推进各项工作提出了建议。国家卫生计生委主任李斌主持会议并讲话,通报了2015年卫生计生工作情况和2016年重点工作任务。她指出,广大代表、委员能够更直接、更真切感受到人

民群众对医疗卫生和计生服务的新期盼,更细致、更深刻地观察到卫生计生法规政策在基层的贯彻实施效果。大家以对人民群众高度负责的态度,认真履行宪法和法律赋予的职责,密切关注卫生计生改革发展的难点热点问题,在深入调研和周密思考的基础上,针对理论和实践中的重点难点问题把脉开方,提升了卫生计生科学民主决策水平,搭建起与人民群众沟通的桥梁,反映了亟待解决的问题,促进了行业作风的转变。长期以来,国家卫生计生委把做好建议、提案办理工作作为一项重要的政治任务,不断提高思想认识,完善工作机制,落实办理责任,创新办理形式,加强沟通联系,诚恳接受代表、委员和民主党派中央的监督,有力地促进了工作落实。很多具体意见和建议已经转化为现实政策措施,促进了基本医疗卫生制度日益完善,不断将深化医改和计划生育改革推向纵深,为人民群众谋求了更多福祉。