

· 论著 ·

盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼在氯化钠注射液中的稳定性研究

方宝霞, 陈富超, 李春雷, 刘慧敏, 朱雪松 (湖北医药学院附属东风医院药学部, 湖北 十堰 442008)

[摘要] 目的 考察盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中的配伍稳定性。方法 在室温条件下, 观察两药配伍后的外观及 pH 值变化, 盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼的含量测定采用 SinoChrom ODS-BP 色谱柱, 以乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液(25:75)为流动相, 流速为 1.0 ml/min。结果 配伍液中盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼的含量均大于 98%, 72 h 内外观与 pH 值均未见明显变化。结论 在室温条件下, 盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中 72 h 内保持稳定。

[关键词] 曲马多; 芬太尼; 配伍稳定性; 高效液相色谱法

[中图分类号] R971; R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)05-0348-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.008

Stability of tramadol hydrochloride with fentanyl citrate in 0.9% sodium chloride injection

FANG Baoxia, CHEN Fuchao, LI Chunlei, LIU Huimin, ZHU Xuesong (Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China)

[Abstract] **Objective** To study the stability of tramadol hydrochloride with fentanyl citrate in 0.9% sodium chloride injection. **Methods** The changes in appearance and pH value of the mixture of the two injections in 0.9% sodium chloride injection within 72 hours at ambient temperature were observed. The concentrations of the two drugs were determined by HPLC. The chromatographic separation was achieved on SinoChrom ODS-BP column, and the mobile phase consisted of acetonitrile: 0.05 mol/L potassium dihydrogen phosphate (25:75) at a flow rate of 1.0 ml/min. **Results** No significant differences were found in the pH value and appearance of the solution. The contents of tramadol hydrochloride and fentanyl citrate were high than 98% within 72 hours. **Conclusion** The mixture of tramadol hydrochloride with fentanyl citrate in 0.9% sodium chloride injection was stability within 72 hours under room temperature.

[Key words] tramadol; fentanyl; compatibility stability; HPLC

曲马多是人工合成的中枢性镇痛药, 主要通过抑制中枢神经系统对 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取而产生镇痛作用, 与传统的阿片类药物比较, 曲马多在推荐治疗剂量不释放组胺, 无心血管、呼吸抑制作用及低成瘾性、低依赖性、低耐受性的特点, 已广泛应用于硬膜外镇痛和静脉术后镇痛^[1]。芬太尼是一种强效 μ 受体激动剂, 脂溶性高, 起效快, 镇痛效果比吗啡强, 临床上已经广泛用于术后静脉自控镇痛, 但单独应用时不良反应较多, 包括镇静过度与呼吸抑制。为了使术后有充分的镇痛作用, 较少的不良反应, 联合用药已成趋势^[2,3]。

临床上已有文献报道将曲马多与芬太尼联合应用术后静脉自控镇痛, 可获得良好的镇痛效果, 并减

少不良反应的发生^[4-8]。但是, 芬太尼注射液与曲马多注射液在镇痛泵中是否稳定, 未见相关文献报道。因此, 笔者采用 HPLC 法考察曲马多注射液与芬太尼注射液在镇痛泵中的稳定性, 报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 DIONEX Ultimate 3000 高效液相色谱仪, 包括 Ultimate 3000 四元低压梯度泵, Ultimate 3000 二极管阵列检测器, Chromeleon 色谱工作站; pHs-3C 型酸度计(上海蓝凯仪器仪表有限公司); 日本岛津 AEU-210 万分之一电子天平。

1.2 药品与试剂 盐酸曲马多注射液(德国格兰泰有限公司, 批号: 879B01, 规格: 100 mg/2 ml); 枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业有限公司, 批号: 110902, 规格: 0.1 mg/2 ml); 盐酸曲马多对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 171242-200503); 芬太尼对照品(宜昌人福药业有限公司提供, 含量:

[作者简介] 方宝霞, 学士, 药师. Tel: (0719) 8272356, E-mail: fbx-811105@163.com.

[通讯作者] 朱雪松. Tel: (0719) 8272347, E-mail: dfpharmacy@163.com.

99.8%); 氯化钠注射液(湖南科伦制药有限公司, 批号: D120523D1, 规格: 0.9 g/100 ml); 乙腈为色谱纯; 其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 曲马多与芬太尼静脉镇痛配伍液的制备 模拟临床静脉自控镇痛方案^[4-8] 取盐酸曲马多注射液约 500 mg/10 ml 与芬太尼注射液 0.5 mg/10 ml, 置于镇痛泵输液袋内, 用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 100 ml 配制成浓度为 5.0 mg/ml 的盐酸曲马多与 0.005 mg/ml 芬太尼配伍液, 室温条件下保存。

2.2 外观及 pH 测定 分别取“2.1”项下的曲马多与芬太尼配伍液适量, 在室温条件下, 用 0.9% 氯化钠注射液作对照, 分别于 0、4.0、8.0、24.0、48.0、72.0 h 时间点观察配伍液的外观变化及测定配伍液的 pH 值。

2.3 含量测定

2.3.1 对照品溶液的制备 分别精密称取盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼对照品各适量, 用流动相溶解并稀释, 分别配制成浓度为 1.025 mg/ml 的盐酸曲马多与 0.05 mg/ml 枸橼酸芬太尼对照品储备液, 置 4℃ 冰箱中冷藏备用。

2.3.2 样品溶液的制备 精密吸取盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼配伍液适量, 用微孔滤膜过滤, 续滤液为测定枸橼酸芬太尼含量的样品溶液; 另取续滤液 1.0 ml 置 50 ml 的量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 取稀释液进样 20 μl 测定盐酸曲马多的含量。

2.3.3 色谱条件 色谱柱: SinoChrom ODS-BP(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液(25:75); 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 30℃; 盐酸曲马多检测波长 271 nm; 枸橼酸芬太尼检测波长 210 nm; 进样量: 20 μl。

2.3.4 标准曲线的制备 分别精密吸取“2.3.1”项下盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼对照品溶液 0.1、

0.5、1.0、1.5、2.0、3.0 ml 置 10 ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 配制成不同浓度的盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼标准对照溶液, 按“2.3.3”项下色谱条件, 分别进样 20 μl 测定峰面积, 重复 3 次, 分别以药物浓度(C)为横坐标, 色谱峰面积平均值(Y)为纵坐标, 绘制标准曲线。

2.3.5 精密度试验 取标准曲线项下盐酸曲马多(102.5 μg/ml)与枸橼酸芬太尼(5.0 μg/ml)对照品溶液 20 μl, 在“2.3.3”项色谱条件下进样测定峰面积, 分别于日内不同时间点测定 6 次与日间连续测定 6 d, 计算相对标准偏差(RSD), 考察仪器精密度。

2.3.6 溶液稳定性试验 分别制备盐酸曲马多溶液与枸橼酸芬太尼样品溶液, 置于室温条件下, 分别于 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、8.0、12.0 h 进样 20 μl 测定峰面积, 考察盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼样品溶液在 12 h 内的稳定性。

2.3.7 加样回收率试验 分别精密称取盐酸曲马多与芬太尼对照品适量, 用 0.9% 氯化钠注射液稀释, 摇匀, 配制成低、中、高 3 种不同浓度的混合样品溶液。取混合样品溶液, 按样品制备方法配制样品溶液, 在“2.3.3”项色谱条件下进样测定峰面积, 计算盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼的回收率。

2.3.8 配伍液含量测定 精密吸取“2.1”项下配伍液适量, 按“2.3.3 项”方法配制样品溶液, 在上述色谱条件下进样 20 μl 测定色谱峰面积。计算配伍液中盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼的含量, 以 0 h 药物含量为 100%, 计算各时间点相对百分含量。

3 结果

3.1 系统适应性试验结果 在“2.3.3”项的色谱条件下, 进样对照品混合溶液、样品溶液各 20 μl, 结果盐酸曲马多与芬太尼色谱峰的保留时间约为 4.3 和 15.2 min, 两色谱峰理论塔板数均大于 3 000, 分离度大于 1.5, 详见图 1。

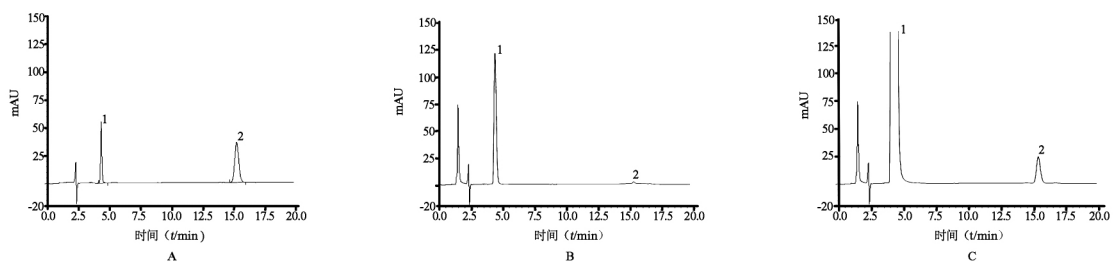


图 1 HPLC 色谱图

A. 对照品(λ = 210 nm); B. 配伍液样品(λ = 271 nm); C. 配伍液样品(λ = 210 nm); 1. 盐酸曲马多; 2. 芬太尼

3.2 标准曲线与方法的精密度 盐酸曲马多的线性回归方程: $Y_{\text{曲}} = 1.172C_{\text{曲}} - 0.6625$ $r = 0.9993$ 线性范围为 $10.25 \sim 307.5 \mu\text{g/ml}$; 枸橼酸芬太尼的线性回归方程: $Y_{\text{芬}} = 0.3148C_{\text{芬}} + 0.0872$ $r = 0.9998$, 线性范围为 $0.25 \sim 15.0 \mu\text{g/ml}$ 。精密度试验结果见表1。

表1 盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼的精密度测定结果 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

药名	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	日内		日间	
		测定浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	RSD (%)	测定浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	RSD (%)
曲马多	102.5	102.6 \pm 1.08	1.05	102.3 \pm 1.72	1.68
芬太尼	5.0	4.99 \pm 0.03	0.68	5.01 \pm 0.09	1.84

3.3 样品稳定性及加样回收率试验结果 样品稳定性结果表明配制好的样品溶液在 12.0 h 内保持

稳定;加样回收率试验结果见表2,表明方法回收率良好。

表2 盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼的回收率试验结果 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

药名	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	加样回收率 (%)	RSD (%)
曲马多	50.25	99.69 \pm 0.70	0.71
	100.50	100.21 \pm 1.03	1.03
	150.75	100.87 \pm 1.24	1.23
芬太尼	2.5	99.79 \pm 0.71	0.71
	5.0	99.76 \pm 0.66	0.66
	7.5	99.06 \pm 0.81	0.82

3.4 配伍稳定性试验结果 盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼配伍液在不同时间点的相对百分含量结果见表3。在 72 h 内配伍液无色澄明,未见有任何的颜色改变、气泡产生及肉眼可见的沉淀生成。

表3 盐酸曲马多与枸橼酸芬太尼在氯化钠注射液中外观、pH 值及含量变化 ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

时间 (t/h)	相对百分含量 (%)		pH 值	外观
	曲马多	芬太尼		
0	100.0	100.0	5.84 \pm 0.02	无色澄清、无沉淀产生
4	100.9 \pm 0.58	99.3 \pm 0.17	5.82 \pm 0.01	无色澄清、无沉淀产生
8	100.1 \pm 1.59	99.7 \pm 0.55	5.83 \pm 0.01	无色澄清、无沉淀产生
24	99.8 \pm 1.66	99.1 \pm 1.04	5.85 \pm 0.03	无色澄清、无沉淀产生
48	100.2 \pm 0.85	101.0 \pm 1.35	5.87 \pm 0.01	无色澄清、无沉淀产生
72	99.8 \pm 0.33	99.6 \pm 0.72	5.88 \pm 0.02	无色澄清、无沉淀产生

4 讨论

多模式镇痛是近年来提出的一种新的镇痛观念,它是使用一种以上的镇痛药物或方法,实现镇痛的协同作用或相加作用。与单纯应用一种阿片类药物相比,多模式镇痛不仅可以增强阿片类药物的镇痛效果,还可减少各种药物用量和副作用。研究证实多模式镇痛是一种术后镇痛的合理而有效的方法^[3,4]。但是在多模式镇痛配伍液配制过程中,将不同的药物混合在一起,由于它们各自的理化性质不同,会出现沉淀、变色、混浊、产气、水解、氧化还原、效价降低等反应^[9,10]。因此,对多模式镇痛配伍液进行药物配伍稳定性研究对保障临床用药安全尤为重要。

在室温条件下,盐酸曲马多注射液与芬太尼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中配伍后,72 h 内配伍液无色澄明,未见颜色改变、气泡产生及沉淀生成,且配伍液的药物含量、pH 均未见明显变化。综合上述试验结果,在室温条件下,盐酸曲马多注射液与枸橼酸芬太尼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中 72 h 内可保持稳定。

参照有关文献方法^[11],本试验对流动相的比例进行了优化,最终采用乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液 (25 : 75),流动相组成与操作简单,在此条件下,盐酸曲马多与芬太尼色谱峰能获得很好的分离,符合含量测定要求。

【参考文献】

- [1] 张哲峰,詹华,梁兰萍.新型镇痛药物盐酸曲马多的研究进展[J].中国药师,1999,2(6):290-291.
- [2] 宋先荣,艾艳秋.术后镇痛研究的进展[J].医学综述,2009,15(5):778-781.
- [3] 高星杨,刘卫珍,王明德.病人自控镇痛(PCA)的临床应用进展[J].中国麻醉与镇痛,2007,9(1):67-71.
- [4] 李双凤,王亚平,王丹,等.布托啡诺或曲马多复合芬太尼用于全麻术后镇痛的临床效果比较[J].中国现代手术学杂志,2011,15(2):148-152.
- [5] 吐尔孙·依敏.曲马多及芬太尼联合用于上腹部术后静脉镇痛的临床观察[J].中国社区医生,2012,14(11):29.
- [6] 陈立众.曲马多复合芬太尼与芬太尼全麻术后静脉镇痛比较[J].江西医药,2010,45(6):584-586.
- [7] 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):106-107.
- [8] 林春发.曲马多与芬太尼联合用于剖宫产术后镇痛的观察[J].海峡药学,2009,21(8):107-108.

- [9] 徐帆. 注射剂配伍稳定性研究方法学分析与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 26(10): 1136-1137.
- [10] 于淑俊, 汤新强. 静脉给药体外配伍稳定性的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(5): 596-599.
- [11] 陈富超, 方宝霞, 丁洁, 等. 高效液相色谱法同时测定静脉

镇痛液中盐酸吗啡和盐酸曲马多及柠檬酸芬太尼与氯诺昔康的含量[J]. 中国医药, 2011, 6(8): 960-961.

【收稿日期】 2013-01-19 【修回日期】 2013-04-10

【本文编辑】 陈静

(上接第347页)

面的时候可以测量到一个基线阻抗,细胞的有无以及贴壁程度的改变都会影响电极传感器表面电子和离子的通过。没有细胞时,检测孔底部排列的微电极阵列的阻抗分布近似均匀;加入细胞后,细胞会和电极表面接触黏附,影响电极和溶液间的离子环境,导致阻抗的升高,细胞越多阻抗增加越多。细胞在上述表面上的贴壁、生长以及贴壁紧密程度可引起各个电极阵列的电极结构的阻抗变化,黏附在电极表面的细胞越多,CI越大。当细胞生物状态发生变化时,系统可以实时并自动获取其模拟电信号,并可以转换成数字信号(CI)以进行进一步的分析^[10,11]。

内皮细胞增殖在血管新生过程中发挥关键的调控作用,已有研究表明三七皂苷 Ft1 具有较好的促进细胞增殖的活性,甚至在 10 μmol/L 浓度下活性优于 20 ng/ml VEGF^[12]。人参皂苷 Rg3 和 Rh2 的结构与 Ft1 十分相似,都属于达玛烷型四环三萜皂苷,本研究通过利用实时细胞分析仪监测人参皂苷 Rg3 和 Rh2 处理后的 HUVECs 的动态变化过程发现 Rg3、Rh2 在 1、5、10 μmol/L 浓度下能够诱导 CI 值依次增加,说明 Rg3、Rh2 可促进 HUVECs 增殖,并呈现浓度依赖性。而已有研究报道 Rg3 和 Rh2 均具有抗血管新生活性,抑制肿瘤生长^[13-15],推测可能由于细胞类型或研究体系的不同而导致与本实验的结果相悖。

Nicosia 于 1984 年首次报道主动脉环血管生成模型,此模型取材简单,便于观察,更接近于体内环境,是体内外血管新生研究体系的桥梁,弥补了血管新生模型的缺憾^[16]。本实验结果表明,高浓度下的 SBP、Rg3 和 Rh2 能够明显促进主动脉环内皮细胞芽生,中、低剂量则无显著药效($P > 0.05$),这进一步证实 SBP、Rg3 和 Rh2 的体外促进血管新生活性,为将来的机制研究提供了理论依据。

【参考文献】

- [1] Cao Y. Angiogenesis: What can it offer for future medicine[J]. Exp Cell Res 2010, 316(8): 1304-1308.
- [2] 陈静. 麝香保心丸血管新生作用为世界瞩目——剑桥大学

加大对麝香保心丸研究力度[J]. 中国社区医师, 2010, (12): 16.

- [3] 杨雪英, 郑晓晖, 王彦方. 麝香保心丸对缺血性心脏病患者内皮功能及心功能的影响[J]. 中成药, 2007, 29(2): 171-173.
- [4] 储敏, 宋国秀. 麝香保心丸对狗及大鼠实验性心肌梗塞的保护作用[J]. 中成药, 1996, 18(5): 30-31.
- [5] 李天奇, 李勇, 范维琥. 麝香保心丸和辛伐他汀对兔股动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(5): 296-299.
- [6] 汪姗姗, 李勇. 麝香保心丸对实验性心肌梗塞大鼠心脏的促血管生成作用[J]. 中成药, 2002, 24(6): 446-449.
- [7] 李勇. 麝香保心丸促进治疗性血管新生的实验研究[J]. 中国社区医师, 2006, 22(9): 19-20.
- [8] O'Rourke M, Ward C, Worthington J, et al. Evaluation of the antiangiogenic potential of AQ4N[J]. Clin Cancer Res 2008, 14(5): 1502-1509.
- [9] 曾群英, 王礼春, 高修仁, 等. 急性冠脉综合征早期辅助应用麝香保心丸治疗的作用及安全性临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(4): 221-223.
- [10] Atienza JM, Yu N, Kirstein SL, et al. Dynamic and label-free cell-based assays using the real-time cell electronic sensing system[J]. Assay Drug Dev Technol 2006, 4(5): 597-607.
- [11] Solly K, Wang X, Xu X, et al. Application of real-time cell electronic sensing (RT-CES) technology to cell-based assays[J]. Assay Drug Dev Technol 2004, 2(4): 363-372.
- [12] Shen K, Ji L, Gong C, et al. Notoginsenoside Ft1 promotes angiogenesis via HIF-1α mediated VEGF secretion and the regulation of PI3K/AKT and Raf/MEK/ERK signaling pathways[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(6): 784-792.
- [13] 耿怀成, 陈龙邦, 王靖华, 等. 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤新生血管形成的实验研究[J]. 医学研究生学报, 2002, 15(6): 493-495.
- [14] 杨成明, 刘伟, 赵燕颖, 等. 人参单体皂苷 Rh2 抑制缺氧条件下人视网膜血管内皮细胞增殖及整合素 α₃β₃ 表达的研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(6): 557-559.
- [15] Kim YS, Jin SH, Lee YH, et al. Differential expression of protein kinase C subtypes during ginsenoside Rh2-induced apoptosis in SK-N-BE (2) and C6Bu-1 cells[J]. Arch Pharm Res 2000, 23(5): 518-524.
- [16] Nicosia RF, McCormick JF, Bielunas J. The formation of endothelial webs and channels in plasma clot culture[J]. Scan Elect Microsc, 1983, 793-799.

【收稿日期】 2014-04-03 【修回日期】 2014-06-27

【本文编辑】 顾文华