

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

闵朋, 陈富超, 杨兴明, 徐传念, 时晓亚*

湖北医药学院附属东风医院, 湖北 十堰 442008

摘要: **目的** 考察注射用氯诺昔康与盐酸托烷司琼注射液在 0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性。**方法** 采用高效液相色谱法测定配伍溶液 72 h 内氯诺昔康与盐酸托烷司琼的含量, 并观察和检测配伍液的外观和 pH 值变化。**结果** 配伍溶液中氯诺昔康质量分数和 pH 值未见明显变化, 但盐酸托烷司琼质量分数随时间变化逐渐降低, 在 2 h 后质量分数低于 60%, 且出现少量针状沉淀。**结论** 在室温条件下, 氯诺昔康与盐酸托烷司琼在 0.9%氯化钠注射液中不稳定, 临床不宜混合使用于术后镇痛。

关键词: 氯诺昔康; 盐酸托烷司琼; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱

中图分类号: R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2015)01 - 0095 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.021

Stability of Lornoxicam for injection combined with Tropisetron Hydrochloride Injection in patient controlled analgesia solution

MIN Peng, CHEN Fu-Chao, YANG Xing-Ming, XU Chuan-Nian, SHI Xiao-Ya

Dongfeng Hospital Affiliated with Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

Abstract: Objective To study the stability of Lornoxicam for injection with Tropisetron Hydrochloride Injection in 0.9 % sodium chloride injection. **Methods** Concentrations of lornoxicam and tropisetron hydrochloride in compatible solution were determined by HPLC method. The appearance of compatible solution was observed within 72 h. The changes in pH value of compatible solution were determined. **Results** No significant differences were found in the pH value and contents of lornoxicam, but the contents of tropisetron hydrochloride declined below 60% of the initial concentration and appearance of precipitation after 2 h. **Conclusion** The mixture of Lornoxicam for injection with Tropisetron Hydrochloride Injection in 0.9% sodium chloride injection is instability, and clinical application for patient controlled analgesia should be avoided.

Key words: lornoxicam; tropisetron hydrochloride; compatibility; stability; HPLC

氯诺昔康为非甾体抗炎镇痛药, 通过选择性抑制环氧化酶-2 活性而达到抗炎镇痛作用。目前, 氯诺昔康通过肌注、静脉滴注或病人自控镇痛用于术后疼痛的治疗, 临床应用广泛, 其副作用主要是胃肠道反应^[1]。盐酸托烷司琼是继昂丹司琼、格拉司琼之后上市的一种强效止吐药, 是强效、高选择性的外周神经元及中枢神经系统 5-羟色胺 3 (5-HT₃) 受体的竞争拮抗剂, 临床广泛用于预防化疗、放疗、术后恶心呕吐的发生^[2]。有临床研究将氯诺昔康与盐酸托烷司琼联合应用术后静脉自控镇痛^[3]。目前

缺乏两药在镇痛泵中配伍稳定性研究报道。前期课题组对氯诺昔康镇痛配伍液的稳定性进行了研究, 发现氯诺昔康与芬太尼^[4]、氟哌利多^[5]、盐酸氯胺酮^[6]、甲磺酸罗哌卡因^[7]、酒石酸布托啡诺^[8]在镇痛泵中均不稳定。为了保障临床用药安全, 本实验采用 HPLC 法对氯诺昔康与盐酸托烷司琼在镇痛泵中的稳定性进行研究。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

美国戴安 Ultimate 3000 高效液相色谱仪, 包括

收稿日期: 2014-09-19

基金项目: 十堰市科学技术研究与开发计划项目 (14Y45)

作者简介: 闵朋 (1980—), 男, 湖北黄冈人, 硕士, 主治医师, 研究方向为生物医学工程。Tel: (0719) 8272241 E-mail: sodji301@163.com

*通信作者 时晓亚 (1971—), 男, 湖北十堰人, 副主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: (0719) 8272241 E-mail: sxy985@163.com

四元低压梯度泵、二极管阵列检测器、变色龙色谱工作站；上海雷磁 PHSJ-4A 型酸度计；梅特勒 MS105DU 电子分析天平。

1.2 药品与试剂

氯诺昔康对照品（中国食品药品检定研究院，批号 100663-200501）；盐酸托烷司琼对照品（中国食品药品检定研究院，批号 100683-200401）；注射用氯诺昔康（规格 8 mg/瓶，浙江震元制药有限公司，批号 14062626）；盐酸托烷司琼注射液（规格 5 mL：5 mg，康普药业股份有限公司，批号 140101）；氯化钠注射液（规格 100 mL：0.9 g，湖南科伦制药有限公司，批号 F140123D）；乙腈为色谱纯；磷酸二氢钾（南京化学试剂有限公司）；水为已滤纯化水；其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 氯诺昔康、盐酸托烷司琼的 HPLC 法测定

2.1.1 色谱条件 采用 Phenomenex Luna C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），以乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液（用氢氧化钠调节 pH 值至 6.0）

（33：67）为流动相，体积流量为 0.8 mL/min，柱温为 30℃，进样体积为 20 μL，紫外检测波长：氯诺昔康为 380 nm，盐酸托烷司琼为 284 nm。

2.1.2 对照品储备液的制备 分别取氯诺昔康、盐酸托烷司琼对照品适量，精密称定，加流动相溶解并稀释制成含氯诺昔康 8.2 mg/mL、盐酸托烷司琼 1.6 mg/mL 的对照品储备液，置冰箱中冷藏备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 取在不同时间点的配伍溶液 10 mL，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，弃去初滤液，取续滤液 2.0 mL，置 10 mL 棕色量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，即得。

2.1.4 专属性试验 取 0.9%氯化钠注射液适量，作为空白对照溶液。在上述色谱条件下，分别进样氯诺昔康和盐酸托烷司琼的混合对照品溶液、配伍供试品溶液和空白对照溶液，结果盐酸托烷司琼、氯诺昔康色谱峰保留时间分别为 5.1、10.6 min，理论塔板数均大于 3 000，未见明显杂质峰出现，分离度大于 1.5。色谱图见图 1。

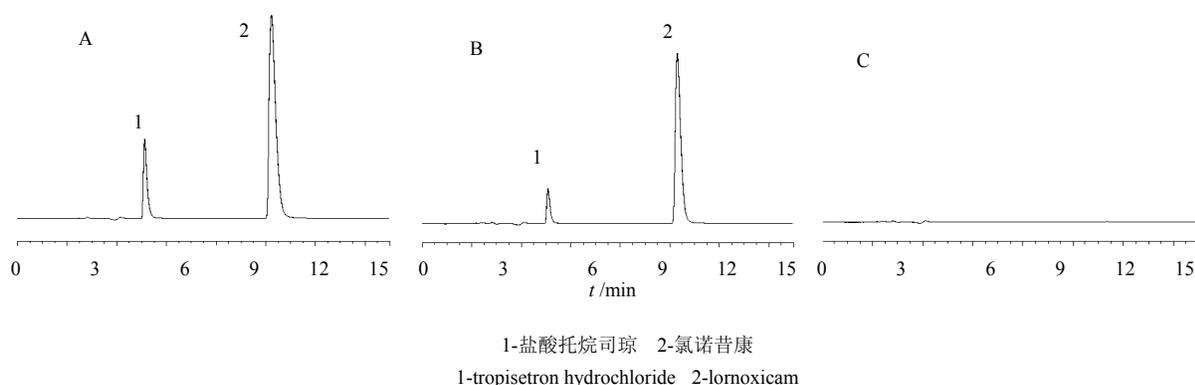


图 1 混合对照品 (A)、配伍溶液 (B) 和空白对照 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substances (A), compatible solution (B), and blank solution (C)

2.1.5 标准曲线的建立 分别将氯诺昔康、盐酸托烷司琼对照品储备液用流动相稀释 10 倍，精密吸取含氯诺昔康 0.82 mg/mL、盐酸托烷司琼 0.16 mg/mL 的对照品储备液 0.1、0.2、0.5、1.0、1.5、2.0 mL，置 10 mL 棕色量瓶中，加流动相至刻度，摇匀。在上述色谱条件下分别进样测定，记录色谱峰面积。以质量浓度对色谱峰面积进行线性回归，得氯诺昔康的线性回归方程 $Y=3.979 C+14.132$ ， $r=0.999 4$ ，线性范围为 0.164~3.280 μg；盐酸托烷司琼的线性回归方程 $Y=41.420 C+0.189 5$ ， $r=0.999 6$ ，线性范围为 0.035~0.640 μg。

2.1.6 精密度试验 取含氯诺昔康 82.0 μg/mL、盐酸托烷司琼 16.0 μg/mL 对照品溶液各 20 μL，在上述色谱条件下分别进样测定，记录峰面积，重复测定 6 次，结果氯诺昔康、盐酸托烷司琼峰面积的 RSD 值分别为 1.02%、1.35%。

2.1.7 稳定性试验 分别取氯诺昔康、盐酸托烷司琼供试品溶液，在室温条件下分别在 0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 h 进样测定，记录色谱峰面积，计算药物的质量浓度，结果氯诺昔康、盐酸托烷司琼质量浓度的 RSD 值分别为 1.54%、1.65%，表明氯诺昔康、盐酸托烷司琼样品溶液在 4 h 内保持稳定。

2.1.8 回收率试验 分别取含氯诺昔康 82.0 μg/mL、盐酸托烷司琼 16.0 μg/mL 对照品溶液 1.0、2.0、3.0 mL，置 10 mL 量瓶中，用 0.9%氯化钠注射液稀释至刻度，混匀，配制成高、中、低 3 种不同质量浓度配伍溶液，制备供试品溶液，进样 20 μL 测定，记录色谱峰面积，计算回收率，结果氯诺昔康、盐酸托烷司琼的平均回收率分别为 99.8%、100.4%，RSD 值分别为 1.08%、1.30%。

2.1.9 样品测定 取氯诺昔康、盐酸托烷司琼配伍溶液适量，制备供试品溶液，取上述样品溶液 20 μL，进样测定，将测得的峰面积代入回归方程，计算配伍溶液中氯诺昔康、盐酸托烷司琼的质量浓度。

2.2 配伍稳定性试验

2.2.1 静脉镇痛液的配制 依据文献报道的氯诺昔康、盐酸托烷司琼静脉自控镇痛用药方案^[3]，取注射用氯诺昔康 5 支 (40 mg)，分别用 2 mL 注射用水稀释溶解，另取盐酸托烷司琼注射液 8 mL (8

mg)，用一次性注射器吸取上述溶液于一次性镇痛泵输液袋内，以 0.9%氯化钠注射液为溶媒稀释至刻度，在 (25±1) °C 室温下避光放置，即可。

2.2.2 配伍溶液的外观和 pH 值变化 在 0、2、4、8、24、48、72 h 时取氯诺昔康、盐酸托烷司琼镇痛配伍溶液适量，采用 0.9%氯化钠注射液作对照，观察是否有颜色变化、沉淀、浑浊、气体产生，并测定配伍液的 pH 值，结果配伍溶液在测定初期为淡黄色液体，未见变色、沉淀、浑浊，气泡产生，但随着时间放置，在 2 h 时溶液即出现少量针状沉淀，且随时间沉淀逐渐增多，配伍的 pH 值结果见表 1。

2.2.3 配伍溶液的质量浓度变化 在 0、2、4、8、24、48、72 h 时取氯诺昔康、盐酸托烷司琼镇痛配伍溶液适量，制备供试品溶液，进样测定，计算配伍液中药物的质量浓度。以配制 0 h 时氯诺昔康、盐酸托烷司琼的质量浓度为 100%，计算其他各时间点的质质量分数，结果见表 1。

表 1 氯诺昔康、盐酸托烷司琼配伍溶液在 0.9%氯化钠注射液稳定性试验

Table 1 Stability of Lornoxicam for injection with Tropisetron Hydrochloride Injection in 0.9% sodium chloride injection

时间/h	质量分数/%		pH 值	外观
	氯诺昔康	盐酸托烷司琼		
0	100.0	100.0	8.58	淡黄色澄明液体
2	99.2	59.2	8.67	淡黄色、少许针状沉淀
4	98.8	49.1	8.69	淡黄色、少许针状沉淀
8	100.6	46.7	8.69	淡黄色、少许针状沉淀
24	101.2	42.1	8.65	淡黄色、少许针状沉淀
48	98.5	33.9	8.68	淡黄色、少许针状沉淀
72	99.1	22.6	8.67	淡黄色、少许针状沉淀

3 讨论

恶心呕吐是手术麻醉及术后的常见并发症，而临床上广泛应用的术后自控镇痛和镇痛药物可加重术后恶心呕吐的发生。目前，术后恶心呕吐的治疗以药物治疗为主，常用药物有皮质激素类地塞米松，多巴胺受体抑制剂氟哌利多、甲氧氯普胺，5-HT₃受体拮抗药昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼等^[9-10]。给药方式有术后静脉滴注或与自控镇痛泵中镇痛药物联合，但将止吐药与镇痛药联合应用在镇痛泵中的稳定性却被临床忽视，存在极大的用药安全风险。

注射用氯诺昔康与盐酸托烷司琼在 0.9%氯化钠注射液中配伍后，在室温条件下，配伍液中氯诺

昔康含量与 pH 值在 72 h 内无明显变化，而盐酸托烷司琼的含量随时间变化逐渐下降，在 2 h 时含量即低于 60%，且配伍液在 2 h 即出现少量针状沉淀，且沉淀随时间变化逐渐明显。据文献报道和说明书资料，氯诺昔康 pKa 为 4.78，为弱酸性化合物，其溶解度表现出较强的 pH 值相关性，在碱性条件下溶解度较大，在酸性条件下溶解度减小，容易析出沉淀^[11]。盐酸托烷司琼注射液在酸性溶液中 (pH 4.0~5.5) 中较稳定，而在碱性 (pH>8) 条件下会析出托烷司琼沉淀。已有文献报道盐酸托烷司琼与碱性药物如夫西地酸钠^[12]、呋塞米注射液^[13]配伍存在配伍禁忌。本研究中注射用氯诺昔康与盐酸托烷

司琼配伍液的 pH 值为碱性,且在配伍液含量测定不同时间 HPLC 色谱图中未出现新的色谱峰,说明配伍液沉淀的析出可能为盐酸托烷司琼的溶解度降低所致。

综上所述认为注射用氯诺昔康与盐酸托烷司琼注射液在 0.9%氯化钠注射液中的稳定性较差,临床应避免配伍用于术后静脉自控镇痛。

参考文献

- [1] 方宝霞,陈富超,李鹏,等. 氯诺昔康静脉联合用药在术后镇痛中的应用及评价 [J]. 中国医院用药评价与分析杂志, 2011, 11(8): 684-686.
- [2] 周晓霞,陈晓光. 托烷司琼预防全麻术后恶心呕吐效果的 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(15): 1423-1427.
- [3] 李继周,薛利军,刘清玉,等. 地佐辛联合氯诺昔康用于贲门癌根治术后患者自控静脉镇痛的临床研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(24): 73-74.
- [4] 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): 335-336.
- [5] 陈富超,李鹏,方宝霞,等. 注射用氯诺昔康与氟哌利多注射液配伍稳定性研究 [J]. 中国医药, 2011, 6(3): 335-336.
- [6] 方宝霞,陈富超,时晓亚,等. 注射用氯诺昔康与盐酸氯胺酮注射液在 0.9%氯化钠注射液中的稳定性研究 [J]. 中国药师, 2011, 14(6): 539-540.
- [7] 方宝霞,陈富超,李鹏,等. 注射用氯诺昔康与甲磺酸罗哌卡因注射液配伍相容性研究 [J]. 中南药学, 2012, 10(10): 749-752.
- [8] 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): 732-735.
- [9] 吴新民,罗爱伦,田玉科,等. 术后恶心呕吐防治专家意见(2012) [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(4): 41-43.
- [10] 吴胜林,周洁云,王懿睿,等. 盐酸托烷司琼与地塞米松磷酸钠配伍的稳定性 [J]. 医药导报, 2011, 30(10): 1367-1369.
- [11] 王亚南,王洪权,刘海涛,等. 氯诺昔康包合物冻干粉剂的制备及质量考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(6): 819-820.
- [12] 刘玲玲,谈慧群. 注射用夫西地酸与盐酸托烷司琼存在配伍禁忌 [J]. 中华现代护理杂志, 2013, 19(28): 3449.
- [13] 张晓燕,李慧莉. 欣贝与速尿存在配伍禁忌 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(29): 7240.