

盐酸曲马多与硫酸镁注射液在氯化钠注射液中的配伍稳定性研究

张 滔¹, 王林海², 刘慧敏¹, 方宝霞¹, 李 鹏^{1*}

1. 湖北医药学院附属东风医院 药学部, 湖北 十堰 442008

2. 湖北医药学院附属人民医院 药学部, 湖北 十堰 442000

摘 要: **目的** 考察盐酸曲马多注射液与硫酸镁注射液配伍的稳定性, 为临床用药安全提供依据。**方法** 模拟临床用药方案, 观察盐酸曲马多与硫酸镁注射液在 0.9%氯化钠注射液配伍后, 在 168 h 内的外观、pH 值及不溶性微粒变化, 并采用高效液相色谱法测定盐酸曲马多质量浓度的变化。**结果** 配伍液在室温条件下外观、pH 值及不溶性微粒均无明显变化, 两药配伍后盐酸曲马多相对质量浓度 >99%。**结论** 盐酸曲马多注射液与硫酸镁注射液在 0.9%氯化钠注射液配伍后, 在室温条件下 168 h 可保持稳定。

关键词: 盐酸曲马多注射液; 硫酸镁注射液; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)08-1032-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.029

Stability of tramadol hydrochloride combined with Magnesium Sulfate Injection in 0.9% sodium chloride injection

ZHANG Tao¹, Wang Lin-hai², LIU Hui-min¹, Fang Bao-xia¹, LI Peng^{1*}

1. Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

2. Department of Pharmacy, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To investigate the stability of Tramadol Hydrochloride Injection combined with Magnesium Sulfate Injection in 0.9% sodium chloride injection, to provide an experimental basis for clinical drug safety. **Methods** According to the common concentration and preparation methods used in clinic, the appearance, pH values, and insoluble particles in combined solution were observed within 168 h, and the concentrations were determined by HPLC method after combination of tramadol with magnesium sulfate. **Results** No obvious change was found in the appearance, pH values and insoluble particles of the mixtures at room temperature. The contents of tramadol hydrochloride were above 99%. **Conclusion** Tramadol Hydrochloride Injection combined with Magnesium Sulfate Injection are stable in 0.9% sodium chloride injection under room temperature within 168 h.

Key words: Tramadol Hydrochloride Injection; Magnesium Sulfate Injection; compatibility; stability; HPLC

盐酸曲马多为非阿片类中枢性镇痛药, 临床广泛应用于术后镇痛的治疗^[1]。硫酸镁可以拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体和作为钙通道拮抗剂, 对中枢神经具有抑制作用, 可以抑制中枢敏感性, 临床研究表明盐酸曲马多与硫酸镁联合术后自控镇痛可增强术后镇痛的效果, 减少术后盐酸曲马多用量, 同时对血流动力学无明显改变^[2-4]。因此, 本研究考察盐酸曲马多与硫酸镁注射液在氯化钠注射液中配伍

后, 168 h 内的外观、pH 值、含量及不溶性微粒变化情况以考察其配伍稳定性, 旨在为临床术后自控镇痛的安全、合理用药提供实验依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器设备

Ultimate 3000 高效液相色谱系统 (四元低压梯度泵, DAD 检测器, 德国 Dionex 公司); pHs-3C 型酸度计 (上海雷磁仪器有限公司); 昆山 K-1000

收稿日期: 2015-05-20

基金项目: 湖北省卫生计生科研基金项目 (WJ2015MB290)

作者简介: 张 滔 (1973—), 女, 湖北省十堰人, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0719) 8272358 E-mail: dfyyzhangtao@163.com

*通信作者 李 鹏 (1968—), 男, 湖北省房县人, 硕士, 主任药师, 研究方向为静脉自控镇痛用药安全性评价。

Tel: (0719) 8272346 E-mail: dfyylp@163.com

超声波仪, 万分之一 MS105DU 电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司); GWJ-4 型智能微粒检测仪(天津市天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试药

盐酸曲马多对照品(中国食品药品检定研究院, 质量分数 99.1%, 批号 171242-200503); 盐酸曲马多注射液(多多药业有限公司, 规格 2 mL: 100 mg, 批号 131031111); 硫酸镁注射液(扬州中宝制药股份有限公司, 规格 10 mL: 2.5 mg, 批号 11052903); 氯化钠注射液(湖北科伦药业有限公司, 规格 500 mL: 4.5 g, 批号 A140204F); 乙腈(天津市科密欧化学试剂有限公司, 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 静脉镇痛液的配制

参照临床术后镇痛给药标准, 取盐酸曲马多注射液 10 支(1 000 mg)、硫酸镁注射液 10 mL(2.5 g), 置于一次性镇痛泵输液袋内, 氯化钠注射液稀释至

100 mL, 置于(25±1)℃条件下避光保存, 即得。

2.2 配伍液中盐酸曲马多的 HPLC 法测定

2.2.1 对照品溶液的制备 取盐酸曲马多对照品适量, 精密称定, 用新制注射用水稀释, 并配成 4.02 mg/mL 对照品溶液, 冷藏, 备用。

2.2.2 测定波长的选择 二极管阵列检测器对盐酸曲马多对照品溶液在 190~400 nm 波长进行紫外扫描, 结果盐酸曲马多的紫外扫描图谱中盐酸曲马多最大吸收波长为 271 nm。因此配伍液中曲马多测定的检测波长选定为 271 nm。

2.2.3 色谱条件与系统适应性试验 依利特 Sinochrom ODS-BP 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液(用磷酸调节 pH 4.5)(25:75); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30℃; 检测波长 271 nm; 进样量 20 μL。

将对照品、供试品及空白溶液进样测定, 记录色谱图, 见图 1。结果盐酸曲马多色谱峰的保留时间约为 7.6 min, 硫酸镁不干扰盐酸曲马多的测定。

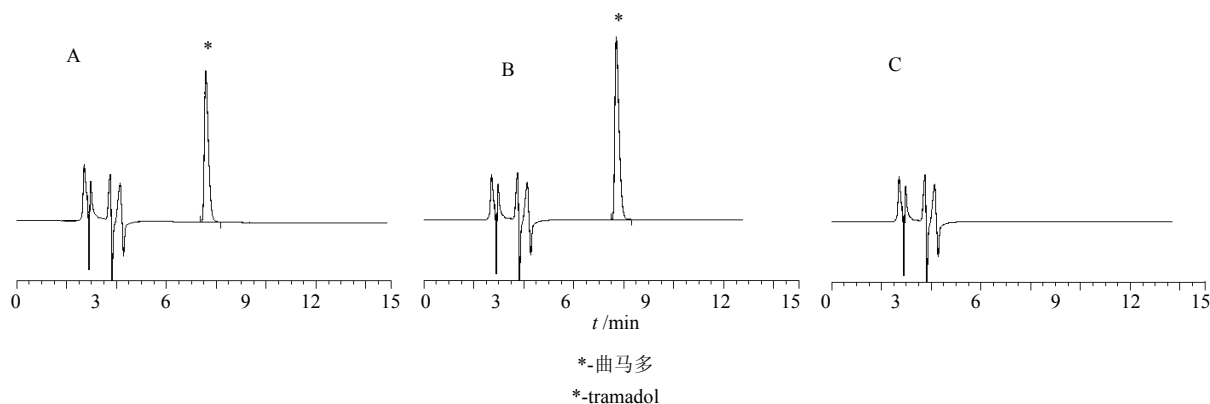


图1 曲马多对照品(A)、配伍溶液(B)和空白对照(C) HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of tramadol reference substance(A), mixture solution (B), and blank solution (C)

2.2.4 标准曲线的制备 分别精密吸取 4.02 mg/mL 盐酸曲马多对照品溶液 0.1、0.25、0.5、1、2、3 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加新制注射用水稀释至刻度, 混匀, 配制系列对照品溶液。依照上述色谱条件进样分析, 每个质量浓度重复测定 3 次, 记录盐酸曲马多的色谱峰面积平均值。以质量浓度为横坐标, 峰面积平均值为纵坐标, 进行线性回归。结果盐酸曲马多的线性回归方程为 $Y=0.496 X+0.4714$, $r=0.999 6$, 线性范围为 0.040 2~1.206 0 mg/mL。

2.2.5 精密度试验 精密吸取 0.402 mg/mL 盐酸曲

马多对照品溶液 20 μL, 重复进样 6 次, 记录色谱峰面积, 计算得盐酸曲马多峰面积的 RSD 值为 0.49%。

2.2.6 重复性试验 取盐酸曲马多与硫酸镁配伍液适量, 采用微孔滤膜滤过, 取滤液用新制注射用水稀释 25 倍, 平行操作 6 份, 依照上述色谱条件进样分析, 记录盐酸曲马多的峰面积, 计算质量浓度, 结果盐酸曲马多质量浓度的 RSD 值为 1.06%。

2.2.7 稳定性试验 取盐酸曲马多与硫酸镁配伍液适量, 采用微孔滤膜滤过, 在室温不避光条件下放置, 于 0、0.5、1、2、3、4 h 进样分析, 测定盐酸

曲马多的质量浓度,结果盐酸曲马多质量浓度的RSD值为1.78%,表明供试品溶液在4 h内能保持稳定。

2.2.8 回收率试验 取已知含量的盐酸曲马多与硫酸镁注射液配伍液适量,共9份,采用微孔滤膜滤过,精密吸取滤液0.5 mL,置25 mL量瓶中,分别加入4.02 mg/mL盐酸曲马多对照品溶液0.50、1.0、2.0 mL,每个质量浓度各3份,用新制注射用水稀释至刻度,混匀,依照上述色谱条件进样分析,记录盐酸曲马多色谱峰面积,将峰面积平均值代入回归方程计算药物质量浓度,计算回收率,结果平均回收率为99.98%,RSD值为1.03%。

2.2.9 测定 取盐酸曲马多与硫酸镁配伍液适量,采用微孔滤膜滤过,精密吸取滤液1.0 mL,置25 mL量瓶中,新制注射用水稀释至刻度,混匀,依照上

述色谱条件进样20 μL 分析,测定盐酸曲马多质量浓度,以配伍液0 h时间点的药物质量浓度为100%,考察配伍液中不同时间点药物的相对质量浓度变化,结果见表1。

2.3 外观观察、pH及不溶性微粒的测定

取盐酸曲马多与硫酸镁注射液镇痛配伍液适量,在 $(25\pm1)^\circ\text{C}$ 条件下,用氯化钠注射液作参照,分别在不同时间点观察配伍液是否有颜色变化、气体及沉淀产生,采用pH计测定配伍液的pH值变化,同时按照不溶性微粒检查法(《中国药典》2010年版二部附录IXC)检查不溶性微粒数。结果配伍液在静脉镇痛泵输液袋内168 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pH值无明显变化,不溶性微粒数均符合相关规定,结果见表1。

表1 盐酸曲马多配伍硫酸镁在氯化钠注射液中外观、pH值与含量变化

Table 1 Appearance, pH values, and contents changes of tramadol hydrochloride combined with magnesium sulfate in 0.9% sodium chloride injection

t/h	盐酸曲马多相对 质量浓度/%	不溶性微粒数/(个· mL^{-1})		pH值	外观
		$\geq 10\ \mu\text{m}$	$\geq 25\ \mu\text{m}$		
0	100.00	12.1	0.3	5.68	澄清, 未见变色、气体、沉淀
4	99.44	11.0	0.1	5.70	澄清, 未见变色、气体、沉淀
8	101.80	7.4	0.5	5.72	澄清, 未见变色、气体、沉淀
24	99.46	8.3	0.3	5.76	澄清, 未见变色、气体、沉淀
48	101.31	5.1	0.1	5.67	澄清, 未见变色、气体、沉淀
72	101.01	9.5	0.4	5.72	澄清, 未见变色、气体、沉淀
120	99.36	6.4	0.3	5.75	澄清, 未见变色、气体、沉淀
168	99.03	4.9	0.2	5.71	澄清, 未见变色、气体、沉淀

3 讨论

多模式镇痛(multimodal analgesia)也称为平衡镇痛(balanced analgesia)。近年来,麻醉镇痛医师为追求良好的镇痛效果和减少镇痛副作用的发生,将2~3种药物联合用药进行多模式术后镇痛现象非常普遍^[5-6]。但是术后镇痛将多种药物联合置于镇痛泵中使用,药物在镇痛泵中配伍的稳定性影响却被临床所忽视。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,产生有害物质,对患者的生命健康造成危害^[7]。因此,镇痛泵中的药物的配伍稳定性对术后镇痛配伍用药安全具有重要意义。

目前,静脉自控镇痛液在麻醉科由护士配置,而术后病人进行静脉或硬膜外自控镇痛时间一般为24~72 h。经查阅文献,临床上盐酸曲马多注射液与硫酸镁注射液联合用于术后自控镇痛,盐酸曲马多的剂量为1 000 mg/100 mL,而硫酸镁质量浓度为2.5 g/100 mL,故实验配伍混合液也遵循此质量浓度制备。有研究表明,硫酸镁注射液与盐酸吡硫醇^[8]、头孢他啶^[9]、乳酸左氧氟沙星^[10]及酒石酸布托啡诺^[11]在输液中配伍稳定,盐酸曲马多与氯诺昔康、氟哌利多^[12]在氯化钠注射液中稳定,而未见盐酸曲马多与硫酸镁在输液中稳定性研究报道。

盐酸曲马多与硫酸镁注射液在氯化钠注射液中配伍后,168 h内两药配伍液无变色、气体、沉淀、

浑浊发生, 配伍液的 pH 值、盐酸曲马多的含量也无明显变化; 配伍液的不溶性微粒数均符合相关规定, 综合配伍稳定性试验结果, 盐酸曲马多与硫酸镁注射液在氯化钠注射液中 168 h 内保持稳定。

参考文献

- [1] 方宝霞, 刘 杰, 刘慧敏, 等. 曲马多联合氯诺昔康术后静脉自控镇痛疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 安徽医药, 2013, 17(9): 1564-1567.
- [2] 刘文东, 陈 鹏, 赵 兵, 等. 曲马多复合硫酸镁治疗硬膜外阻滞寒战反应的观察 [J]. 中国麻醉与镇痛, 2003, 5(1): 30-31.
- [3] 尹秀茹, 裴 凌. 硫酸镁对全麻术后疼痛和并发症影响的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(3): 334-340.
- [4] 张智艳, 田谋利, 陈普望. 输注硫酸镁减少术后病人自控镇痛曲马多用药量 [J]. 临床军医杂志, 2009, 37(3): 447-448.
- [5] 徐建国. 成人术后疼痛治疗进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(3): 299-301.
- [6] 朱郁芳. 骨科术后多模式镇痛新进展 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2011, 34(1): 58-61.
- [7] 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): 95-98.
- [8] 黄文静, 卢 倩, 江福祥, 等. 盐酸吡硫醇与硫酸镁配伍研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(7): 609-611.
- [9] 黄雪峰. 头孢他啶与硫酸镁配伍验证试验 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(1): 61-62.
- [10] 郑小敏, 舒德忠. 硫酸镁与乳酸左氧氟沙星注射液配伍稳定性分析 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(23): 17-18.
- [11] 于 琳, 陈富超, 李 鹏, 等. 盐酸曲马多注射液与氟哌利多注射液配伍的稳定性研究 [J]. 中国药师, 2013, 16(8): 1177-1179.
- [12] 李 鹏, 陈富超, 方宝霞, 等. 硫酸镁与酒石酸布托啡诺在 0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性 [J]. 医药导报, 2013, 32(3): 392-394.