

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 09. 010

· 论 著 ·

酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多及昂丹司琼注射剂体外配伍稳定性考察

冯云霞, 李鹏, 方宝霞, 时晓亚, 陈富超 (湖北医药学院附属东风医院, 湖北十堰 442008)

[摘要] 目的: 考察酒石酸布托啡诺注射液、盐酸曲马多注射液及盐酸昂丹司琼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中的配伍稳定性。方法: 采用 HPLC 法测定配伍液中三种药物含量, 考察三种药物在 0.9% 氯化钠注射液中, 室温条件下 72 h 内的含量变化, 同时观察与检测外观与 pH 变化。结果: 酒石酸布托啡诺注射液、盐酸曲马多注射液及盐酸昂丹司琼注射液的配伍液在 72 h 内三种药物含量未见明显变化, 配伍液外观澄清, pH 值保持稳定。结论: 酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼在 0.9% 氯化钠注射液中室温条件下、72 h 内保持稳定。

[关键词] 布托啡诺; 曲马多; 昂丹司琼; 配伍; 稳定性

[中图分类号] R942

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0029-04

Stability of in Vitro Compatibility of Butorphanol Tartrate, Tramadol Hydrochloride and Ondansetron Injection

Feng Yunxia, Li Peng, Fang Baoxia, Shi Xiaoya, Chen Fuchao (*Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442008, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate the compatible stability of butorphanol tartrate, tramadol hydrochloride and ondansetron hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection. **Methods:** HPLC method was adopted to determine the content of 3 drugs in the compatibility solution. The content changes of 3 injections in 0.9% sodium chloride injection at room temperature for 72 hours were investigated, and changes of appearance and pH values were observed and tested. **Results:** The compatibility of butorphanol injection, tramadol hydrochloride injection and ondansetron hydrochloride injection did not change significantly in the content of 3 drugs within 72 hours. The appearance of the compatibility solution was clarified and the pH values remained stable. **Conclusion:** Butorphanol tartrate injection, tramadol hydrochloride injection and ondansetron hydrochloride injection were stable in 0.9% sodium chloride injection at room temperature for 72 h.

[Keywords] butorphanol; tramadol; ondansetron; compatibility; stability

酒石酸布托啡诺是人工合成的混合型阿片受体部分激动-拮抗剂, 具有镇痛作用强、作用时间持久、对呼吸抑制作用小、药物依赖性低等特点^[1-3]。盐酸曲马多是人工合成的非阿片类中枢性镇痛药, 作用于 μ -阿片类受体以及去甲肾上腺素和血清张力素系统。盐酸昂丹司琼是高度选择性的 5-羟色胺 3(5-HT₃) 受体拮抗剂, 具有强镇吐作用, 对预防放化疗、术后恶心呕吐及阿片类药物相关性恶心呕吐有良好效果。联合用药是临床治疗疾病的重要手段, 为增强术后镇痛效果及减少术后恶心呕吐的发生, 临床上有文献报道将布托啡诺、盐酸曲马多及昂丹司琼药物混合于术后镇痛泵中用于病人自控镇痛^[4]。目前, 临床上术后患者自控镇痛的给药时间为 24~72 h, 上述配伍液在自控镇痛泵中是否能保持稳定, 未见文献报道。因此, 本文对酒石酸布托啡诺注射液、盐酸曲马多注射液与盐酸昂丹司琼注射液在体外配伍的稳定性进行考察, 旨在保障临床用药安全。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

DIONEX 3000 高效液相色谱仪(德国戴安公司, 包

括 Ultimate 3000 四元低压泵, UltiMate 3000 二极管阵列检测器, Chromeleon 色谱工作站); pHs-3C 型酸度计(上海仪电科学仪器股份有限公司); 梅特勒 MS105DU 电子分析天平(瑞士, 精密度为万分之一)。

1.2 试剂

酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼对照品均购自中国食品药品检定研究院; 酒石酸布托啡诺注射液(江苏恒瑞医药有限公司, 批号 13090432, 规格 1 mg/1 mL); 盐酸曲马多注射液(德国格兰泰有限公司, 批号 930C01, 规格 100 mg/2 mL); 盐酸昂丹司琼注射液(齐鲁制药有限公司, 批号 30330091EH, 规格 8 mg/4 mL); 0.9% 氯化钠注射液(湖南科伦制药有限公司, 批号 E140418J1); 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱: phenomenex-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液: 乙腈(72:28); 流速: 0.8 mL/min; 布托啡诺、盐酸曲马多及昂丹司

基金项目: 湖北省卫生计生科研基金项目, 编号 WJ2015MB290; 十堰市科学技术研究与开发计划项目, 编号 16Y60。

作者简介: 冯云霞(1980.04-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事医院药学工作, E-mail: 54007679@qq.com。

通讯作者: 陈富超(1981.11-), 男, 博士, 副主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: dfyycfc@163.com。

琼的检测波长分别为 280 nm、271 nm 与 306 nm；柱温：25 ℃；进样量：20 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品储备溶液的制备 精密称取酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼对照品各适量，置于 25 mL 容量瓶中，用流动相配制布托啡诺(0.16 mg/mL)、盐酸曲马多(8.06 mg/mL)、盐酸昂丹司琼(0.16 mg/mL)对照品贮备液，置于 4 ℃ 冰箱中保存备用。

2.2.2 样品溶液的制备 取布托啡诺注射液、盐酸曲马多注射液、盐酸昂丹司琼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中的配伍液适量，用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中，用流动相稀释并定容，混匀，即得样品测定溶液；另取 0.9% 氯化钠注射液适量，同样品溶液的制备方法，即得空白对照溶液。

2.3 标准曲线的绘制

分别精密吸取盐酸曲马多(8.06 mg/mL)、盐酸昂丹司琼(0.16 mg/mL)对照品储备液 0.1、0.2、0.5、1.0、1.5、2.0 mL，另取酒石酸布托啡诺(0.16 mg/mL)对照品储备液 0.05、0.25、0.50、1.00、2.00、3.00 mL，分别置于 10 mL 量瓶中，用流动相稀释并定容，混匀，配制成不同浓度的对照品混合溶液，按照上述的色谱条件，进样 20 μL，测定 3 次，计算各色谱峰的峰面积均值，以峰面积为纵坐标，各药物浓度为横坐标，计算标准曲线。

2.4 精密度实验

分别取标准曲线项下布托啡诺(8.0 μg/mL)、盐酸曲马多(0.806 mg/mL)与盐酸昂丹司琼(16.0 μg/mL)对照品混合溶液 20 μL，重复进样 6 次，记录各色谱峰的峰面积，计算相对标准偏差(RSD)，考察仪器精密度。

2.5 稳定性实验

取布托啡诺注射液、盐酸曲马多注射液、盐酸昂丹司琼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中的配伍液适量，按照 2.2 项下溶液制备方法，制备供试品溶液，分别在不同时间点(0、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 h)室温条件下，进样分析，记录各色谱峰的峰面积，依据回归方程，计算各药物的含量，考察样品溶液在 8.0 h 内的稳定性。

2.6 重复性实验

取布托啡诺注射液、盐酸曲马多注射液、盐酸昂丹

司琼注射液在 0.9% 氯化钠注射液中的配伍液适量，用微孔滤膜过滤，取续滤液 2 mL 置于 10 mL 量瓶中，用流动相稀释并定容，混匀，平行制备 6 份样品测定溶液，分别进样测定，记录各色谱峰的峰面积，考察各药物含量的 RSD。

2.7 加样回收率实验

取已知含量的酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼配伍液适量，加入高、中、低不同浓度的酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼对照品溶液适量，置于 10 mL 量瓶中，混合均匀，用流动相稀释并定容，取上述混合溶液 20 μL，在 2.1 项色谱条件下分别进样测定，记录各色谱峰的峰面积，依据回归方程，计算各药物的含量，考察加样回收率。

2.8 配伍液的制备与稳定性考察

2.8.1 配伍液的配制 依据临床患者术后自控镇痛的临床治疗用药方案^[4]，用无菌注射器分别抽取盐酸曲马多注射液 4 支(400 mg)，酒石酸布托啡诺注射液 4 支(4 mg)、盐酸昂丹司琼注射液 1 支(8 mg)，置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，混匀，25 ℃ 下避光保存。

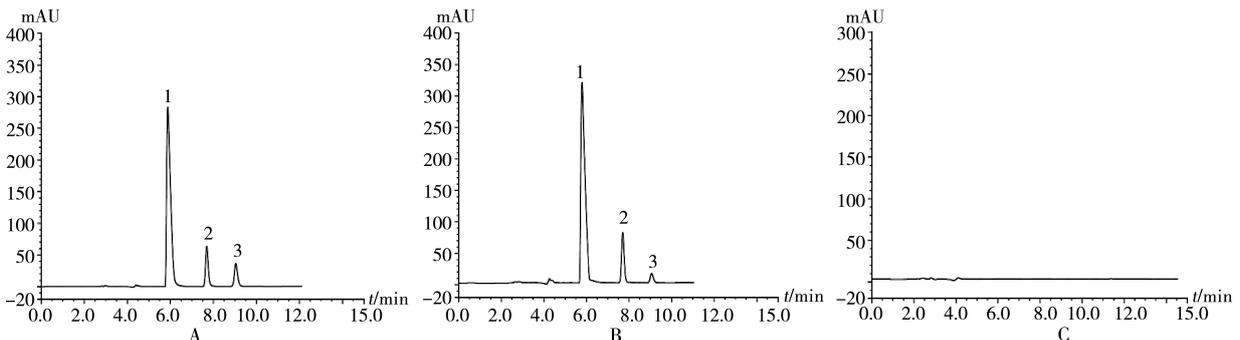
2.8.2 配伍液外观与 pH 测定 分别取酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼配伍液适量，在室温条件下，分别在不同时间点(0、8.0、24.0、48.0 与 72.0 h)，以生理盐水为对照，观察配伍外观是否变化，同时采用 pH 计测定配伍液的 pH 值。

2.8.3 配伍液的药物含量测定 精密吸取上述 3 种药物的配伍液适量，用微孔滤膜过滤，取续滤液 2 mL 置于 10 mL 量瓶中，用流动相稀释并定容，混匀，进样 20 μL，记录各色谱峰的峰面积，计算配伍液中布托啡诺、盐酸曲马多与昂丹司琼的含量以 0 h 药物含量为 100%，计算各时间点各药物的相对百分含量。

3 结果

3.1 系统适应性实验

在 2.1 项的色谱条件下，盐酸曲马多、盐酸昂丹司琼与酒石酸布托啡诺色谱峰保留时间分别为 5.7、7.6 与 8.9 min，各色谱峰的理论塔板数均大于 3 000，未见明显杂质峰出现，分离度均大于 1.5。色谱图见图 1。



A. 对照品溶液; B. 配伍液样品溶液; C. 空白对照溶液; 1. 盐酸曲马多; 2. 盐酸昂丹司琼; 3. 酒石酸布托啡诺

图 1 HPLC 色谱图

3.2 标准曲线

酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多及盐酸昂丹司琼的标准曲线方程分别为 $Y_{布} = 110.75X_{布} - 0.042 (r = 0.9998)$; $Y_{曲} = 122.72X_{曲} + 4.616 (r = 0.9995)$; $Y_{昂} = 1487.6X_{昂} - 2.394 (r = 0.9996)$; 线性范围分别为 0.8 ~ 48.0 μg/mL、80.6 ~ 1 612.0 μg/mL 与 1.6 ~ 32.0 μg/mL。

3.3 精密度实验

酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多和盐酸昂丹司琼色谱峰的峰面积 RSD 分别为 1.02%、0.68% 与 0.85%，表明仪器的精密度良好。

3.4 稳定性实验

样品溶液放置 8.0 h，酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多和盐酸昂丹司琼色谱峰的峰面积 RSD 分别为 1.24%、1.06% 和 1.63%，表明由配伍液制备的样品溶液在 8.0 h 内能保持稳定。

3.5 重复性实验

重复性实验结果显示：酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼三种药物的含量 RSD 分别为 1.02%、0.97% 与 1.21%。

3.6 回收率实验

加样回收率实验结果，酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼的平均回收率分别为 99.5%、100.2% 与 100.8%，RSD 平均值分别为 1.8%、1.2% 与 1.4%，表明该方法的回收率良好。

3.7 配伍稳定性实验

在室温条件下，酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼配伍液在静脉镇痛泵输液袋内 72 h 内均无色澄明，未见气体、沉淀生成。配伍液在不同时间点外观、相对百分含量与 pH 值结果见表 1。

表 1 酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼配伍液稳定性试验结果

时间	相对百分含量/%			pH	外观
	布托啡诺	曲马多	昂丹司琼		
0 h	100.0	100.0	100.0	5.15	无色澄清、无沉淀产生
8 h	98.3	98.1	98.9	5.15	无色澄清、无沉淀产生
24 h	99.3	99.9	102.5	5.14	无色澄清、无沉淀产生
48 h	101.9	98.7	100.4	5.16	无色澄清、无沉淀产生
72 h	100.7	100.6	100.9	5.17	无色澄清、无沉淀产生

4 讨论

多模式镇痛(平衡镇痛)是将两种或以上不同镇痛机制的药物或镇痛方法进行联合使用以增强镇痛效果,减少不良反应发生的镇痛模式和技术手段^[5]。随着临床医学技术的不断进步与发展,多模式镇痛已逐渐成为术后镇痛的一种趋势。基于多模式镇痛理论,目前国内临床医师为了追求最佳的镇痛效果,将 2~3 种药物联合使用进行多模式术后镇痛的现象非常普遍^[2,6]。但是,由于不同镇痛机制的物化性质存在一定差异,

因此在术后多模式镇痛应用过程中不同药物之间可能会发生物理化学反应,甚至产生有毒物质,对人体健康造成危害^[7]。因此,加强药物在镇痛泵中的配伍稳定性研究,可提高临床配伍用药的安全性和有效性。

在临床术后自控镇痛液的配制与使用中,镇痛液主要由麻醉科护士负责配制,而患者术后镇痛时间一般为 1~3 d。为保证多模式镇痛的临床适用性,因此,本研究对储存于镇痛泵输液袋中的配伍液,在室温条件下 72 h 内的稳定性进行了研究。依据临床患者术后自控镇痛的临床治疗用药方案^[4,8-10],镇痛液的药物浓度应遵循文献与临床浓度。

前期课题组对布托啡诺与盐酸曲马多术后多模式镇痛配伍液的稳定性进行了相关研究,结果表明酒石酸布托啡诺在生理盐水中^[11]及与硫酸镁^[12]在镇痛泵中保持稳定;而与氯诺昔康配伍后,氯诺昔康药物含量不断下降并析出沉淀^[13]。而盐酸曲马多与罗哌卡因^[14]、氟哌利多^[15]、布比卡因^[16]、甲氧氯普胺^[17]、芬太尼^[18]、氯诺昔康^[19]及布托啡诺^[20]配伍后,两种药物均能在镇痛泵中保持稳定。

为保障临床配伍用药的安全性和有效性,本文采用 HPLC 法对酒石酸布托啡诺、盐酸曲马多与盐酸昂丹司琼在氯化钠注射液中外体的配伍稳定性进行研究,结果表明三种药物在室温条件下、72 h 内药物的含量基本保持稳定,pH 值未见明显变化,配伍液的外观无色澄明,未见颜色改变、气泡产生及沉淀生成。综合配伍稳定性实验结果,酒石酸布托啡诺注射液、盐酸曲马多注射液及盐酸昂丹司琼在 0.9% 氯化钠注射液中,室温条件下、72 h 内保持稳定。

参考文献:

- [1] 黄宇光, 黄文起, 李刚, 等. 酒石酸布托啡诺镇痛专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(10): 1028-1029.
- [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): 734-736.
- [3] 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): 2294-2297.
- [4] 李熙雯. 布托啡诺与曲马多联合用于剖宫产后静脉自控镇痛[J]. 江西医药, 2011, 46(2): 171-172.
- [5] 郭建荣. 急性疼痛治疗发展趋势-多模式镇痛[J]. 现代实用医学, 2010, 22(2): 129-135.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 陈剑, 刘才堂, 郭耀军, 等. 布托啡诺复合曲马多用于开胸术后患者自控镇痛的临床观察[J]. 中国医药指南, 2009, 7(18): 70-71.
- [9] 黄芳, 程平瑞, 彭惠华, 等. 布托啡诺复合曲马多用于乳腺癌术后静脉自控镇痛的临床研究[J]. 岭南现代临床外科, 2007, 7(5): 358-359.

[10] 程平瑞,董静毅,黄雁,等. 布托啡诺配伍曲马多用于腰椎手术后静脉自控镇痛的可行性[J]. 中国临床实用医学, 2007, 1(4): 44-45.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 陈富超,方宝霞,李鹏,等. 酒石酸布托啡诺注射液在氯化钠注射液中的稳定性考察[J]. 中国药师, 2012, 15(11): 1618-1620.

[14] 王坚,方宝霞,陈富超,等. 盐酸曲马多注射液与甲磺酸罗哌卡因注射液配伍的稳定性考察[J]. 中南药学, 2013, 11(8): 580-582.

[15] 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.

[16] 张滔,方宝霞,陈富超,等. 盐酸曲马多注射液与盐酸布比卡因注射液在镇痛泵中的稳定性研究[J]. 中国医药, 2013, 8(7): 1011-1012.

[17] 阮斌,方宝霞,彭林,等. 盐酸曲马多与盐酸甲氧氯普胺在静脉镇痛泵中的稳定性考察[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(3): 35-38.

[18] 方宝霞,陈富超,李春雷,等. 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[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(5): 348-351.

[19] 方宝霞,陈富超,时晓亚,等. 盐酸曲马多注射液与注射用氯诺昔康在 0.9%氯化钠注射液中稳定性考察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(33): 3723-3725.

[20] 方宝霞,陈富超,杨兴明,等. 布托啡诺、盐酸曲马多及氟哌利多注射剂在 0.9%氯化钠注射液中配伍的稳定性研究[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(10): 40-43.

(编辑:王乐乐)
(收稿日期:2017-06-28 修回日期:2017-12-04)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 09. 011

• 论著 •

307 例头孢菌素致 16 岁以下儿童不良反应文献分析

范铭 (上海市闵行区中心医院,上海 201199)

[摘要] **目的:**了解头孢菌素致 16 岁以下儿童不良反应(ADR)的情况,探究其发生规律。**方法:**检索《万方数据》中有关头孢菌素引起 ADR 的文献资料(1998-2016),筛选收集 16 岁以下儿童 ADR 的案例报告,按年龄、性别、给药途径、原患疾病、ADR 发生时间及表现进行统计分析。**结果:**引起 ADR 的头孢菌素共有 26 种,居前 3 位的品种为头孢曲松(23.78%)、头孢拉定(17.92%)、头孢噻肟(14.01%)。ADR 在 3~6 岁的儿童中发生较多;多表现为全身性损害(31.92%)、血液系统损害(28.01%)、皮肤及其附件损害(12.05%);过敏性休克(26.06%)、血尿(19.54%)是主要的临床表现;发生时间主要为用药后 30 min 内(36.81%)。过敏性休克多发于用药后 10 min 内(62.50%)。引起过敏性休克的主要药物是头孢曲松(23.75%)和头孢噻肟(22.50%)。引起血尿的主要药物是头孢拉定(80.00%)。307 例病例中有 12 例(3.91%)死亡。**结论:**临床应重视头孢菌素在儿童中引起的 ADR,警惕其严重 ADR(如过敏性休克、溶血)的发生,以确保用药安全。

[关键词] 头孢菌素;药物不良反应;青少年;儿童;文献分析

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0032-04

Literature Analysis of 307 Cases of Cephalosporin-Induced Adverse Drug Reactions in Children under 16 Years Old

Fan Ming (Central Hospital of Shanghai Minhang District, Shanghai 201199, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the situation of cephalosporin-induced adverse drug reactions (ADR) in children under 16 years old, and to probe into the occurrence regularities. **Methods:** Literature related to cephalosporin-induced ADR in Wanfang database (from 1998 to 2016) were retrieved, and the case reports of ADR in children under 16 years old were screened and collected. Statistical analysis was conducted on age, gender, route of administration, original disease, occurrence time and performance of ADR. **Results:** There were 26 types of cephalosporins-induced ADR, and the top three varieties were respectively ceftriaxone (23.78%), cefradine (17.92%) and cefotaxime (14.01%). ADR occurred more frequently in children aged 3 to 6 years, mainly performed as systemic damage (31.92%), blood system damage (28.01%) and skin and attachment damage (12.05%); anaphylactic shock (26.06%) and hematuria (19.54%) were the main clinical manifestations. The occurrence time was mainly within 30 min after administration (36.81%). Anaphylactic shock mostly occurred within 10 minutes after administration (62.50%). Anaphylactic shock was mainly induced by ceftriaxone (23.75%) and cefotaxime (22.50%). Hematuria was mainly induced by cefradine (80.00%). And 12 cases (3.91%) died. **Conclusion:** Clinical attention should be paid to cephalosporins-induced ADR in children, and the occurrence of severe ADR (such as anaphylactic shock, hemolysis) should be guarded to ensure the safety of medication.

[Keywords] cephalosporins; adverse drug reactions; adolescents; children; literature analysis

作者简介:范铭(1975.10-),男,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: ming787@126.com。