

氨茶碱注射液与5种常用输液的配伍稳定性考察

苏雪媚*, 巩晓宇, 黄伟东, 曾红(深圳市龙岗区人民医院, 广东 深圳 518172)

中图分类号 R969.2;R974.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3986-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.19

摘要 目的:考察氨茶碱注射液与5种常用输液配伍的稳定性。方法:采用高效液相色谱法测定氨茶碱注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、复方氯化钠注射液配伍后茶碱的含量,采用pH测定仪测定其酸碱度变化。结果:25℃下,24h内混合溶液的性质、pH值、含量均无显著性改变。结论:氨茶碱注射液与5种常用输液配伍在25℃下24h内稳定。

关键词 氨茶碱注射液;稳定性;配伍;高效液相色谱法

Compatible Stability of Aminophylline Injection with 5 Kinds of Commonly Used Infusions

SU Xue-mei, GONG Xiao-yu, HUANG Wei-dong, ZENG Hong (Shenzhen Longgang District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518172, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate compatible stability of Aminophylline injection with 5 kinds of commonly used infusions. METHODS: The content changes of Aminophylline injection were determined by HPLC after combined with 0.9% Sodium chloride injection, 5% Glucose injection, 10% Glucose injection, Glucose and sodium chloride injection and Compound sodium chloride injection. pH detector was used to determine the changes of pH value. RESULTS: At 25℃, there was no significant change in the property, pH value and content of mixture within 24 hours. CONCLUSIONS: At 25℃, Aminophylline injection combined with 5 kinds of commonly used infusions are stable within 24 hours.

KEY WORDS Aminophylline injection; Stability; Compatibility; HPLC

氨茶碱注射液是临床常用的平喘药,主要用于各种哮喘及急性心功能不全,效果显著。氨茶碱为茶碱与乙二胺的复盐,药理作用主要来自茶碱,乙二胺使其水溶性增强。茶碱安全范围较窄,毒性反应常出现在血清浓度为15~20 μg/ml时,特别是在治疗开始阶段,早期多见的有恶心、呕吐、易激动、失眠等;当血清浓度超过20 μg/ml时,可出现心动过速、心律失常;血清浓度超过40 μg/ml时,可发生发热、失水、惊厥等症状,严重的甚至引起呼吸、心跳停止致死^[1],故应严格控制其含量。本试验参考了茶碱的含量测定方法^[2],研究了25℃时氨茶碱注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、10%葡萄糖注射液、复方氯化钠注射液5种常用输液配伍的稳定性。

1 材料

1.1 仪器

1200 高效液相色谱仪,包括 1200 四元泵、1200DAD 检测器、AT-330 色谱柱恒温箱(美国 Agilent 公司);FA2004 型电子

天平(上海天平仪器厂);VGT-1006 威固特全系列超声波清洗器(深圳市威固特超声波科技开发有限公司)。

1.2 药品与试剂

茶碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100121-199903);氨茶碱注射液(河南润弘制药股份有限公司,批号:1301211,规格:2 ml:0.25g);0.9%氯化钠注射液(贵州天地药业有限公司,批号:A13060302);5%葡萄糖注射液(四川科伦药业有限公司,批号:A13042001-2);葡萄糖氯化钠注射液(四川科伦药业有限公司,批号:T13012820);10%葡萄糖注射液(四川科伦药业有限公司,批号:T13012920);复方氯化钠注射液(四川科伦药业有限公司,批号:M12121617);水为灭菌注射用水,甲醇为色谱纯,其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(25:75);流速:1.0 ml/min;柱温:25℃;检测波

调合理用药的今天,药物配伍稳定性的考察在医院药学范畴内正逐步受到重视。试验结果显示,常温条件下,以0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释的配伍溶液在24h内,其外观、pH值、不溶性微粒以及含量变化不大。因此我们认为单硝酸异山梨酯注射液与米力农注射液可以同时使用,并在配制后24h内用完;使用时需要注意患者因输液低pH而可能引起的输液性静脉炎。

参考文献

[1] 蒋冉,唐超,张孝飞,等.米力农联合单硝酸异山梨酯治疗肺心病急性期30例[J].医学信息,2011,24(3):1085.

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-28932833-6006。E-mail:745935926@qq.com

[2] 王凤,王继征,于平,等.米力农联合单硝酸异山梨酯治疗重度充血性心衰近期疗效观察[J].山东医药,2006,46(19):56.

[3] 张明香,张莉,张锦云.单硝酸异山梨酯与两种药物配伍的稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2001,21(10):635.

[4] 杨毅恒,王晴,周勇,等.注射用七叶皂苷与地塞米松注射液配伍稳定性研究[J].中国药学杂志,2010,45(17):1348.

[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录36、附录58.

[6] Simamora P, Pinsuwan S, Alvarez JM, et al. Effect of PH on injection phlebitis[J]. J Pharm Sci, 1995, 84(4):520.

(收稿日期:2013-06-05 修回日期:2013-08-07)

长:273 nm;柱温:25 ℃;进样量:20 μl。外标法以面积计算。

2.2 线性关系考察

准确称取茶碱对照品 20 mg,置 100 ml 量瓶中,加流动相定容,摇匀,超声 30 min,作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 2、3、4、5、6 ml 分别置于 10 ml 量瓶中,加流动相定容对照品,摇匀,超声 30 min,制得质量浓度为 40、60、80、100、120 μg/ml 的对照品溶液,分别精密吸取上述对照品溶液 20 μl,注入高效液相色谱仪,记录峰面积。以峰面积积分值(A)为纵坐标,茶碱对照品浓度(c)为横坐标,进行线性回归,得回归方程为: $A=44.439\ 488c-0.179\ 905\ 5(r=0.999\ 99)$ 。结果表明,茶碱检测质量浓度在 40~120 μg/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.3 专属性考察

供试品溶液制备:精密量取氨茶碱注射液 0.2 ml,置 25 ml 量瓶中,加流动相定容,作为供试品贮备液;精密吸取此溶液 1 ml,置于 10 ml 量瓶中,加流动相定容,摇匀,超声 30 min,制备成 100 μg/ml 的供试品溶液。阴性样品溶液为不含茶碱的样品溶液。对照品溶液为“2.2”项下 100 μg/ml 的对照品溶液。取对照品溶液、供试品溶液、阴性样品溶液适量,按照“2.1”项色谱条件进样,进样量为 20 μl,记录色谱图(见图 1)。茶碱的保留时间约为 3.588 min,阴性对照溶液在茶碱峰处未见峰。结果表明在此色谱条件下,阴性样品溶液中其他成分对茶碱的测定无干扰。

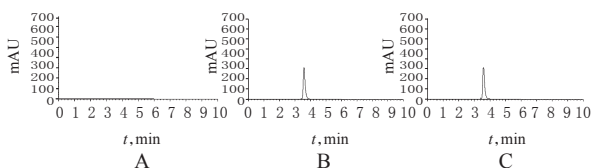


图 1 高效液相色谱图

A. 阴性样品溶液; B. 茶碱对照品溶液; C. 供试品溶液

Fig 1 HPLC chromatograms

A. negative sample without aminophylline; B. aminophylline control; C. test sample

2.4 精密度试验

精密吸取茶碱对照品溶液 20 μl,连续进样 6 次,分别测定色谱峰面积,计算 RSD 为 0.21%,结果表明该法精密度良好。

2.5 重复性试验

取同一批氨茶碱注射液样品(批号:1301211),依照“2.3”项下方法制备供试品溶液 6 份,分别精密吸取 20 μl 进样,测定色谱峰面积。结果氨茶碱注射液中无水茶碱的平均含量为 96.725 mg/ml,为氨茶碱注射液标示量的 77.38%,符合《中国药典》2010 年版要求^[2]。其峰面积测量值的 RSD 为 0.41%,结果表明该法重复性良好。

2.6 稳定性试验

取同一批氨茶碱注射液样品(批号:1301211),依照“2.3”项下方法制备供试品溶液,室温放置,分别在 0、2、4、6、8、24 h 时精密吸取 20 μl 进样,记录峰面积,计算得 RSD 为 0.76%,结果表明氨茶碱注射液在 24 h 内基本稳定。

2.7 加样回收率试验

精密吸取“2.3”项下供试品贮备液各 0.5 ml,共 9 份,置于 10 ml 量瓶中,按“2.5”项下方法计算相当于茶碱质量浓度为 38.69 μg/ml;加“2.2”项下对照品贮备液 0.5、1.0、2.0 ml 各 3 份,配制高、中、低浓度的溶液,每一浓度 3 份,分为 3 组,加流动相稀释至刻度,摇匀,超声 30 min,按外标法测定茶碱的含量并计算回收率。结果茶碱平均回收率为 99.94%,RSD 为

0.59%(n=9)。回收率试验结果见表 1。

表 1 回收率试验结果(n=9)

Tab 1 Results of recovery tests(n=9)

供试品中茶碱浓度, μg/ml	茶碱对照品加入量, μg/ml	茶碱测得量, μg/ml	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
38.69	10	48.89	100.41		
38.69	10	48.55	99.71		
38.69	10	48.21	99.01		
38.69	20	58.58	99.81		
38.69	20	58.83	100.24	99.94	0.59
38.69	20	58.46	99.61		
38.69	40	78.19	99.36		
38.69	40	79.18	100.62		
38.69	40	79.26	100.72		

2.8 氨茶碱注射液与 5 种常用输液配伍的稳定性

2.8.1 外观、pH 变化情况:模拟临床常用浓度,配制 250 mg/250 ml 的氨茶碱与上述 5 种输液的混合溶液,室温放置 0、2、4、6、8、24 h 时观察溶液外观并测定 pH 值。结果外观均无色澄明,在观察时间内 5 种输液 pH 变化均在 0.1 之内,pH 值测定值见表 2。

表 2 配伍液 24 h 内 pH 值测定结果

Tab 2 pH values of the mixture within 24 h

输液种类	pH 值测定结果					
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
0.9% 氯化钠注射液	8.99	9.00	9.01	9.00	9.02	8.98
5% 葡萄糖注射液	8.75	8.76	8.80	8.79	8.80	8.78
10% 葡萄糖注射液	8.69	8.70	8.70	8.70	8.65	8.68
葡萄糖氯化钠注射液	8.80	8.81	8.81	8.81	8.81	8.80
复方氯化钠注射液	8.91	8.91	8.91	8.92	8.89	8.88

2.8.2 含量及吸收曲线变化:精密吸取上述 5 种混合溶液 1 ml,置于 10 ml 量瓶中,加上上述 5 种输液定容,摇匀。按照“2.1”项色谱条件进样,进样量为 20 μl,记录色谱图,观察曲线变化并计算各时间茶碱的含量;并以 0 h 的含量为 100%,计算其他时间的含量。结果含量变化无显著性差异,见表 3。

表 3 配伍液 24 h 内含量测定结果

Tab 3 Content determination of the mixture within 24 h

输液种类	含量变化, %					
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
0.9% 氯化钠注射液	100	99.4	100.1	99.3	99.4	100.3
5% 葡萄糖注射液	100	99.8	100.2	99.9	100.6	100.5
10% 葡萄糖注射液	100	99.8	100.3	99.7	99.5	100.2
葡萄糖氯化钠注射液	100	99.6	99.9	100.6	100.4	99.9
复方氯化钠注射液	100	100.7	99.3	99.7	100.3	100.4

3 讨论

本试验的目的是考察氨茶碱注射液与 5 种常用输液配伍的稳定性,为临床用药提供依据。因此,配伍液均按临床实际在室温、不避光条件下配制。

静脉给药是药物直接进入血液循环,除了对药物的质量有严格的要求外,对药物进入人体之前即药物贮存、配制溶媒、配制浓度、配伍药物、特殊人群使用注意事项以及给药速度等也都作了严格规定。氨茶碱是作用于呼吸系统的平喘药,临床上广泛应用,但其注射液与常用输液配伍的稳定性未见文献报道。本试验参考了配伍稳定性的相关文章的研究^[1],用相关方法进行了此试验,并将稳定性考察时间延长到 24 h。结果显示氨茶碱注射液溶于 5 种常用输液,在 24 h 内外观均无色澄明,pH 值和含量基本变化不大,5 种配伍液在 25 ℃下 24 h 内是稳定的。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2005 年版.北京:人民卫生出版社

腰硬联合麻醉下右美托咪定自控镇静用于下肢手术的研究[△]

钱传沐*, 张兴安#, 毋楠, 任莉, 徐波, 邵伟栋(广州军区广州总医院麻醉科, 广州 510010)

中图分类号 R971⁺.2; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3988-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.20

摘要 目的:对比研究腰硬联合麻醉下右美托咪定自控镇静(PCS)与常规泵注方法用于下肢手术的镇静效果与安全性。方法:选择2012年7月—2013年6月广州军区广州总医院麻醉科160例下肢手术的患者作为研究对象,采用随机数字表法随机分为PCS组(82例)和常规组(78例)。腰硬联合麻醉完善后,对PCS组患者进行右美托咪定PCS(负荷量2 ml+背景输注量1.5 ml/h+单次剂量0.5 ml+锁定时间20 s),常规组患者按说明书泵注右美托咪定[负荷量1 μg/kg+维持量0.5 μg/(kg·h)]。记录两组患者泵药前(T₀)、泵药后1 min(T₁)、泵药后3 min(T₂)、泵药后5 min(T₃)、泵药后7 min(T₄)、泵药后10 min(T₅)、手术开始(T₆)、手术开始后10 min(T₇)、术毕(T₈)等时间点的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO₂)、气道评分、脑电双频指数(BIS)、药物剂量。观察PCS组患者的按压次数/有效次数。结果:两组患者HR、MAP比较差异无统计学意义(P>0.05)。与T₀比较,两组患者心率在T₁~T₈时间点均显著下降,MAP在T₁~T₃时逐渐升高,T₅~T₈时逐渐降低,气道评分和BIS值在T₃~T₇时显著下降(P<0.05)。与常规组比较,PCS组患者在T₁~T₈时间点的气道评分差异均无统计学意义,在T₃~T₇时间点的BIS值较高(P<0.05)。PCS组与常规组达到适宜镇静的时间分别为(7.4±1.6)min、(6.1±1.2)min,剂量分别为(9.9±3.1)ml、(10.8±2.7)ml。患者自控镇静过程中,平均按压次数为(112.09±65.72)次,平均有效次数为(21.00±9.06)次。术毕时,PCS组与常规组使用右美托咪定剂量分别为(16.1±3.0)ml、(26.7±4.6)ml,BIS值分别为95.6±3.2、93.3±2.7。结论:在下肢手术中,腰硬联合麻醉下右美托咪定PCS可实现个体化用药,临床应用安全、有效。

关键词 右美托咪定;自控镇静;腰硬联合麻醉;药动学

Research of Patient-controlled Sedation of Dexmedetomidine Combined with Spinal Anesthesia for Lower Limb Surgery

QIAN Chuan-mu, ZHANG Xing-an, WU Nan, REN Li, XU Bo, SHAO Wei-dong (Dept. of Anesthesiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effect and safety of patient-controlled sedation and conventional pumping of dexmedetomidine combined with spinal anesthesia for lower limb surgery. METHODS: 160 cases of lower limb surgery in a hospital during Jul. 2012—Jun. 2013 as subjects were randomly divided into PCS group (82 cases) and conventional group (75 cases). After combined spinal anesthesia, PCS group began patient-controlled sedation with dexmedetomidine (loading dose 2 ml, background infusion volume 1.5 ml/h, single dose 0.5 ml, lock time 20 s); conventional group was given pump infusion of dexmedetomidine [loading dose 1 μg/kg, maintenance dose 0.5 μg/(kg·h)] according to the instructions. HR, MAP, SpO₂, airway score, BIS and drug dosage were recorded in 2 groups before pump (T₀), 1 min (T₁), 3 min (T₂), 5 min (T₃), 7 min (T₄) and 10 min (T₅) after pumping, at the beginning of operation (T₆), 10 min after operation beginning (T₇), at the end of operation (T₈). The times of compressions and effective compressions were observed in PCS group. RESULTS: There was no statistical significance in HR and MAP between 2 groups (P>0.05). Compared with T₀, HR of two groups at T₁-T₈ were significantly decreased; MAP were gradually increased at T₁-T₃ while gradually reduced at T₅-T₈; airway score and BIS at T₃-T₇ were significantly decreased (P<0.05). Compared with conventional group, there was no significant difference in airway scores of PCS group at T₁-T₈, and BIS at T₃-T₇ was higher (P<0.05). The appropriate time of achieving sedation in PCS group and conventional group were (7.4±1.6) min and (6.1±1.2) min, and the doses were (9.9±3.1) ml and (10.8±2.7) ml, respectively. During PCS process, the average times of compressions was (112.09±65.72), the effective times was (21.00±9.06). At the end of surgery, the doses of dexmedetomidine in PCS group and conventional group were (16.1±3.0) ml and (26.7±4.6) ml, and BIS values were (95.6±3.2) and (93.3±2.7), respectively. CONCLUSIONS: For lower limb surgery, PCS of dexmedetomidine combined with spinal anesthesia achieves individual medication. It is relatively safe and effective.

KEY WORDS Dexmedetomidine; Patient-controlled sedation; Spinal anesthesia; Pharmacokinetics

社, 2005; 243.

[2] 王玉红, 郑凯. HPLC法测定氨茶碱注射液茶碱的含量[J]. 中国医药导报, 2010, 7(19): 71.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 837.

[4] 刘瑞琴, 杨继章. 注射用头孢硫脒与注射用阿昔洛韦的配伍稳定性考察[J]. 中国药房, 2012, 23(14): 1 293
(收稿日期: 2013-07-01 修回日期: 2013-09-13)

△基金项目: 广东省自然科学基金(2012B031800417)

*硕士研究生。研究方向: 静脉麻醉。E-mail: qianchuanmu@126.com

com

#通信作者: 主任医师, 硕士研究生导师。研究方向: 静脉麻醉。电话: 020-88653387。E-mail: zhangxingan01@gmail.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司