

丙泊酚中/长链脂肪乳注射液与小剂量盐酸利多卡因注射液的配伍稳定性考察

马爱玲*, 赵宁民, 赵红卫, 张伟, 秦玉花[#](河南省人民医院药学部, 郑州 450003)

中图分类号 R969.2; R971[†].6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3603-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.16

摘要 目的:考察丙泊酚中/长链脂肪乳注射液与小剂量盐酸利多卡因注射液的配伍稳定性。方法:分别将盐酸利多卡因注射液0.25、0.5、1 ml(含盐酸利多卡因5、10、20 mg)加入丙泊酚中/长链脂肪乳注射液20 ml中,考察6 h内配伍溶液的外观、pH值以及两种药物的含量变化。结果:丙泊酚中/长链脂肪乳注射液中加入盐酸利多卡因注射液,6 h内利多卡因与丙泊酚含量变化均<3%,外观、pH值均无显著变化。结论:丙泊酚与小剂量的利多卡因配伍后6 h内含量、外观、pH值稳定。

关键词 丙泊酚;利多卡因;配伍;高效液相色谱法;稳定性

Compatibility Stability of Propofol Medium and Long Chain Fat Emulsion Injection Mixed with Small Dose of Lidocaine Hydrochloride Injection

MA Ai-ling, ZHAO Ning-min, ZHAO Hong-wei, ZHANG Wei, QIN Yu-hua (Dept. of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatibility stability of Propofol medium and long chain fat emulsion injection mixed with small dose of Lidocaine hydrochloride injection. METHODS: Lidocaine hydrochloride injection 0.25, 0.5 and 1 ml (containing lidocaine hydrochloride 5, 10 and 20 mg) were added into 20 ml Propofol medium and long chain fat emulsion injection. The appearance, pH value and content variation of mixture were investigated within 6 h. RESULTS: The content changes of lidocaine and propofol were less than 3% within 6 hours after the compatibility solution prepared. No significant change in appearance and pH value was observed. CONCLUSIONS: The appearance, pH and content of compatibility solution are stable within 6 h after the propofol mixed with small dose of lidocaine.

KEYWORDS Propofol; Lidocaine; Compatibility; HPLC; Stability

丙泊酚由于在体内代谢较快、蓄积少、苏醒快而被广泛用于临床静脉麻醉,但是该药具有注射疼痛的缺点,临床中克服这一缺点最常用的方法是注射时加入不同量的利多卡因。虽已有大量临床试验^[1-2]采用了丙泊酚与利多卡因的混合溶液,但丙泊酚与利多卡因的配伍稳定性研究较少。关于两药配伍后含量的变化,仅有1篇采用气相色谱法的报道^[3]。本文首次建立同时测定丙泊酚与利多卡因含量的高效液相色谱(HPLC)法,并考察了小剂量利多卡因与丙泊酚中/长链脂肪乳注射液的配伍稳定性,旨在为临床合理配伍用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

P680 HPLC仪(美国戴安公司);雷磁PHS-25酸度计(上海仪电科学仪器股份有限公司);AUW120D电子天平(日本岛津公司);WH-866涡旋混合器(广州永程实验仪器有限公司);雷勃尔LG16型高速离心机(北京雷勃尔离心机有限公司)。

1.2 药品与试剂

丙泊酚对照品(江苏恩华药业股份有限公司,批号:20110826,含量:100.06%);利多卡因对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100342-200402);丙泊酚中/长链脂肪乳注射液(费森尤斯卡比医药有限公司,批号:J20110058,规格:20 ml:

0.2 g);盐酸利多卡因注射液(北京朝晖药业有限公司,批号:1309B15,规格:5 ml:0.1 g);中/长链脂肪乳注射液(C8~24)(辽宁海思科制药有限公司,批号:121115,规格:250 ml);甲醇为色谱纯;水为双重蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent TC-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:磷酸盐缓冲液(取1 mol/l磷酸氢二钠溶液0.26 ml与0.5 mol/l磷酸二氢钠6.5 ml,加水稀释至400 ml,摇匀)-乙腈(40:60);流速:1.0 ml/min;检测波长:254 nm;柱温:25 °C;进样量:20 μl。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液:精密量取丙泊酚对照品26 μl(密度0.962 g/ml, 25 °C),置于100 ml量瓶中,用甲醇稀释并定容,制备成质量浓度为250 μg/ml的丙泊酚对照品贮备液。准确称取利多卡因对照品5 mg,置于10 ml量瓶中,用甲醇稀释并定容,制备成质量浓度为500 μg/ml的利多卡因对照品贮备液。

2.2.2 配伍溶液:分别精密量取盐酸利多卡因注射液0.25、0.5、1 ml(含利多卡因5、10、20 mg)加入丙泊酚中/长链脂肪乳注射液20 ml中,记作配伍溶液A、B、C。

2.3 样品处理方法

丙泊酚中/长链脂肪乳注射液和盐酸利多卡因注射液按“2.2.2”项方法配伍后,精密吸取配伍溶液0.2 ml,加入甲醇0.8 ml,涡旋混合1 min,以离心半径为8 cm、14 000 r/min离心10 min,精密吸取上清液0.1 ml,加甲醇稀释至1 ml,进样分析。

* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析。电话:0371-65897521。E-mail: ma_ailing@126.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0371-65897521。E-mail: qinyuhua399@163.com

2.4 专属性考察

取中/长链脂肪乳注射液(C8~24)作为阴性对照溶液,按“2.3”项下方法处理后进样,记录色谱(见图1A);取丙泊酚与利多卡因对照品混合溶液直接进样作为对照品色谱(见图1B);取配伍溶液C,按“2.3”项下方法处理后进样,记录色谱(见图1C)。结果表明,在该色谱条件下,阴性对照溶液无干扰,丙泊酚与利多卡因峰形良好,保留时间分别为6.8、10.2 min。

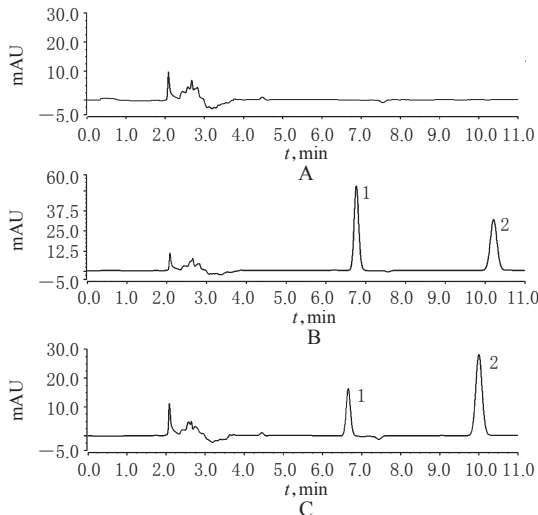


图1 高效液相色谱图

A. 阴性对照品溶液; B. 对照品溶液; C. 配伍溶液; 1. 利多卡因; 2. 丙泊酚

Fig 1 HPLC chromatograms

A. negative control; B. reference substance; C. compatibility solution; 1. lidocaine; 2. propofol

2.5 线性关系考察

依次量取250 μg/ml的丙泊酚对照品贮备液适量,用甲醇稀释成25、50、100、150、200、250 μg/ml的系列标准溶液,按“2.1”项色谱条件进行测定,记录色谱。以峰面积(y)对质量浓度(x)进行线性回归,得线性回归方程为 $y=0.0431x-0.0969$ ($r=0.9992$)。结果表明,丙泊酚检测质量浓度在25~250 μg/ml范围内线性关系良好。依次量取500 μg/ml的利多卡因对照品贮备液适量,用甲醇稀释成1、5、10、20、50、100 μg/ml的标准系列溶液,按“2.1”项色谱条件进行测定,记录色谱。以峰面积(y)对质量浓度(x)进行线性回归,得线性回归方程为 $y=0.0376x-0.0037$ ($r=0.9993$)。结果表明,利多卡因检测质量浓度在1~100 μg/ml范围内线性关系良好。

2.6 精密度试验

精密量取盐酸利多卡因注射液1 ml,加入丙泊酚中/长链脂肪乳注射液20 ml中,按“2.3”项下方法处理后,连续进样6次测定。结果丙泊酚和利多卡因峰面积的RSD分别为0.35%、0.44%,表明精密度良好。

2.7 重复性试验

精密量取盐酸利多卡因注射液1 ml,加入丙泊酚中/长链脂肪乳注射液20 ml中,平行制备6份上述配伍溶液,按“2.3”项下方法进行处理,进样后记录色谱图。结果丙泊酚峰面积的RSD为0.41%,利多卡因峰面积的RSD为0.72%,表明方法重复性良好。

2.8 回收率试验

精密量取中/长链脂肪乳注射液(C8~24)10 ml,共9份,按低、中、高不同质量浓度精密加入丙泊酚对照品与利多卡因对照品适量,每个质量浓度各3份,按“2.3”项下方法处理后进样测定,计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果

药品	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	RSD,%
利多卡因	3.75	3.67	97.87	1.64
	3.75	3.69	98.40	
	3.75	3.79	101.07	
	7.50	7.65	102.00	
	7.50	7.49	99.87	
	7.50	7.60	101.33	
	15.00	15.30	102.00	
	15.00	15.08	100.53	
	15.00	15.40	102.67	
	15.00	15.30	102.00	
丙泊酚	40.00	38.89	97.23	1.21
	40.00	40.07	100.18	
	40.00	39.20	98.00	
	80.00	79.37	99.21	
	80.00	77.68	97.10	
	80.00	78.12	97.65	
	120.00	117.96	98.30	
	120.00	118.20	98.50	
	120.00	115.44	96.20	
	120.00	115.44	96.20	

2.9 含量考察

按“2.2.2”项下方法制备配伍溶液,室温(25±1)℃放置,分别于0、1、2、4、6 h时测定配伍溶液中两种药物的含量,以0 h药物含量为100%计算,结果6 h内两种药物的含量变化分别见表2、表3。结果显示,配伍溶液室温放置6 h,丙泊酚与利多卡因含量均无明显变化。

表2 配伍溶液中利多卡因的含量变化

Tab 2 Content variation of lidocaine in compatibility solution

时间,h	配伍溶液A,%	配伍溶液B,%	配伍溶液C,%
0	100	100	100
1	99.31	101.23	101.42
2	98.87	101.07	98.98
4	99.52	99.51	98.65
6	99.34	98.89	98.84

表3 配伍溶液中丙泊酚的含量变化

Tab 3 Content variation of propofol in compatibility solution

时间,h	配伍溶液A,%	配伍溶液B,%	配伍溶液C,%
0	100	100	100
1	99.82	99.97	100.88
2	100.11	98.72	98.19
4	99.85	100.83	99.68
6	98.41	97.62	100.41

2.10 外观及pH值考察

按“2.2.2”项下方法制备配伍溶液,室温(25±1)℃放置,肉眼观察6 h内配伍溶液的外观。该配伍溶液为乳白色的均一乳剂,肉眼观察无絮状物,无乳剂分层或脂肪凝聚现象,6 h内颜色未见改变。另测定配伍溶液的pH值,6 h内无明显变化,结果见表4。

表4 配伍溶液的pH值变化情况

Tab 4 pH value of compatibility solution

时间,h	配伍溶液A	配伍溶液B	配伍溶液C
0	6.85	6.57	6.35
1	6.87	6.56	6.37
2	6.86	6.57	6.36
4	6.87	6.56	6.37
6	6.85	6.55	6.35

3 讨论

Masaki Y等^[9]采用气相色谱法检测丙泊酚与利多卡因的含量,方法较为烦琐。本试验首次建立了同时测定丙泊酚与利多卡因含量的HPLC法,方法建立时最初采用了《中国药典》(2010年版)中利多卡因注射液的含量测定方法,由于丙泊酚

莫西沙星片联合青霉素经验性治疗非重症社区获得性肺炎的疗效观察[△]

董雪芬^{1*}, 康志浩², 梁小飞³, 陈保红⁴, 邓在春^{5#}(1.浙江省象山县丹城中心卫生院, 浙江象山 315700; 2.浙江省象山县石浦镇中心卫生院, 浙江象山 315731; 3.浙江省象山县石浦台胞医院, 浙江象山 315731; 4.宁波市第四医院, 浙江宁波 315700; 5.宁波大学附属医院, 浙江宁波 315020)

中图分类号 R978.1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3605-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.17

摘要 目的:观察莫西沙星片联合青霉素经验性治疗非重症社区获得性肺炎的疗效及安全性。方法:137例门诊非重症社区获得性肺炎患者随机分组,试验组69例,给予莫西沙星片400 mg、qd、口服,联合青霉素480万单位、静脉滴注、bid,疗程6 d;对照组68例,给予莫西沙星氯化钠注射液400 mg、静脉滴注、qd,联合青霉素480万单位、静脉滴注、bid,疗程6 d。观察两组患者的疗效和不良反应。结果:试验组与对照组的治愈率分别为56.52%、60.29% ($\chi^2=0.125, P>0.05$),有效率分别为91.30%、94.12% ($\chi^2=0.213, P>0.05$)。结论:莫西沙星片联合青霉素经验性治疗门诊非重症社区获得性肺炎是一种既有效又经济的治疗方案。

关键词 社区获得性肺炎;莫西沙星;疗效

Efficacy of Moxifloxacin Tablet Combined with Penicillin in Empirical Treatment of Non-severe CAP

DONG Xue-fen¹, KANG Zhi-hao², LIANG Xiao-fei³, CHEN Bao-hong⁴, DENG Zai-chun⁵(1. Xiangshan County Dancheng Central Clinic of Zhejiang Province, Zhejiang Xiangshan 315700, China; 2. Shipu Township Central Clinic in Xiangshan County of Zhejiang Province, Zhejiang Xiangshan 315731, China; 3. Shipu Taiwanese Compatriot Hospital in Xiangshan County of Zhejiang Province, Zhejiang Xiangshan 315731, China; 4. Ningbo Forth Hospital, Zhejiang Ningbo 315700, China; 5. The Affiliated Hospital of Ningbo University, Zhejiang Ningbo 315020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Moxifloxacin tablet combined with penicillin in the empirical treatment of non-severe community-acquired pneumonia (CAP). METHODS: 137 patients of non-severe CAP were randomized into 2 groups. 69 patients in the trial group were treated with Moxifloxacin tablet 400 mg orally, qd combined with penicillin 480 ten thousand U intravenously, bid for 6 days. 68 patients in control group were treated with Moxifloxacin injection 400 mg intravenously, qd combined with penicillin 480 ten thousand U intravenously, bid for 6 days. Clinical efficacies and ADR were observed in 2 groups. RESULTS: The cure rates of trial group and control group were 56.52% and 60.29% ($\chi^2=0.125, P>0.05$), and the total effective rates were 91.30% and 94.12% ($\chi^2=0.213, P>0.05$), respectively. CONCLUSIONS: Empirical treatment of Moxifloxacin tablet with penicillin is effective and economical for non-severe CAP.

KEYWORDS Community-acquired pneumonia; Moxifloxacin; Therapeutic efficacy

出峰时间较晚,所以在该流动组基础上增加了乙腈的比例;但是当流动相中乙腈比例从50%增加到60%时,磷酸盐大量析出,所以适当降低了磷酸盐的浓度。改进后的流动相条件下,丙泊酚与利多卡因出峰时间快、峰形好、分离度高。故本试验建立的HPLC法适用于两药的配伍稳定性研究。由于条件所限,本试验未考察两药配伍后的乳剂粒径、 ζ 电位等,还有待后续进一步更全面的考察。

参考文献

[1] Kim HS, Cho KR, Lee JH, et al. Prevention of pain dur-

ing injection of microemulsion propofol: application of lidocaine mixture and the optimal dose of lidocaine[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 59(5): 310.

[2] Borazan H, Sahin O, Kececioglu A, et al. Prevention of propofol injection pain in children: a comparison of pre-treatment with tramadol and propofol-lidocaine mixture [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(6): 492.

[3] Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(6): 1 646.

(收稿日期:2013-12-28 修回日期:2014-04-21)

△ 基金项目:浙江省医学会科研课题(No. 2008ZYC40)

* 主治医师。研究方向:普通内科。电话:0574-65761922。E-mail: xsdcw@sina.com

通信作者:主任医师,副教授。研究方向:呼吸科基础与临床。E-mail: dzc631526@qq.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