

5 种临床常用静脉维持药物再配制后的稳定性

王燕琼, 张春, 陈敏玲, 张顺国, 李岚, 姜华 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

摘要 目的:研究多巴胺、多巴酚丁胺、咪达唑仑、维库溴铵、吗啡等需持续给药的药物再配制后的稳定性。**方法:**检索 1966 ~ 至今 PubMed 数据库, 搜集有关药物再配制后的稳定性及与容器载体材料的相容性数据。**结果与结论:**各种药物再配制后由于浓度、溶媒、保存条件、容器载体材料的不同, 对其稳定性影响很大。研究药物再配制后的稳定性对保证临床用药的安全性、有效性有着及其重要的指导意义。

关键词 多巴胺; 多巴酚丁胺; 咪达唑仑; 维库溴铵; 吗啡; 稳定性; 相容性

中图分类号:R94 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2008)06-0420-03

在我国的实际应用中多巴胺、多巴酚丁胺、咪达唑仑、维库溴铵、吗啡等药物以微泵维持或静滴持续给药的方法居多。但药物经再配制后由于其自身持续的、不可逆的一些化学反应, 如: 氧化、分解等; 或与容器载体材料的相容性问题可导致药效降低, 甚至引发更多毒性反应。如何保证药物再配制后的安全性、有效性已成为人们日益关注的问题。查阅国内外文献, 发现上述几种药物再配制后的安全性、稳定性等相关内容仅在国外文献有所报道, 现综述如下。

1 资料与方法

以 dopamine, dobutamine, midazolam, vecuronium, morphine, stability, compatibility, sorption 等为关键词, 检索 1966 ~ 至今 PubMed 数据库, 搜集有关多巴胺、多巴酚丁胺、咪达唑仑、维库溴铵、吗啡等药物配制后的稳定性及与容器载体材料相容性的数据。

2 结果

2.1 多巴胺 是去甲肾上腺素生物合成的前体, 存在于去甲肾上腺素神经、神经节和中枢神经系统, 为黑质-纹状体通路的递质。临床主要用于治疗各种休克, 如心源性休克、感染中毒性休克和出血性休克等。对于伴有心肌收缩力减弱及尿量减少者较为适宜, 本药尚可与利尿药合用治疗急性肾衰竭。

溶液的 pH 是影响多巴胺稳定性的关键因素。当多巴胺与其它相适宜的药物混合于 5% 葡萄糖注射液时, 在 pH 4 ~ 6.4 范围内, 多巴胺是保持其稳定性^[1], 尤以 pH ≤ 5 时为佳。200 mg/50 mL

浓度的多巴胺的 5% 葡萄糖注射液, 在 25 °C 条件下保存于 60 mL 聚丙烯针筒中存放 24 h, 未发现肉眼可见变化; 以 HPLC 分析也未发现多巴胺浓度变化^[2]。当存放于 50 mL 聚丙烯针筒中的 4 mg/mL 浓度的多巴胺的 5% 葡萄糖注射液, 在 4 °C 和 24 °C 条件下, 分别以避光和暴露于日光下的条件存放 48 h 后, 以 HPLC 分析发现多巴胺浓度降低 < 10%^[3]。72 mg/mL 浓度的多巴胺的 0.9% 氯化钠注射液在 15 ~ 20 °C 条件下存放于 PVC 输液袋中放置 1 周, 未发现 PVC 材质的输液袋对多巴胺有吸附作用^[4]。4 mg/mL 浓度的多巴胺的 5% 葡萄糖注射液, 在 24 °C 条件下经 PVC 或聚乙烯材质输液器连续 12 h 微泵给药, 以 HPLC 分析也未发现药物浓度变化^[3]。

2.2 多巴酚丁胺 为 β_1 受体激动剂, 临床上主要用于治疗心肌梗死并发心力衰竭。多巴酚丁胺注射液为澄清、无色溶液。随着存放时间延长, 在轻微氧化作用下溶液可呈粉红色, 但在有效期内此变化不引起明显的药效降低。

250 mg/50 mL 浓度的多巴酚丁胺的 5% 葡萄糖注射液在 25 °C 条件下, 存放于聚乙烯材质的 60 mL 针筒中 24 h, 未发现外观有明显变化, 以 HPLC 检测也未发现药物浓度降低^[2]。5 mg/mL 浓度的多巴酚丁胺的 5% 葡萄糖注射液, 存放于 50 mL 聚丙烯针筒中, 在 4 °C 和 24 °C 条件下分别以避光和暴露于日光下两种条件放置 48 h 后以 HPLC 检测, 药物浓度降低均 < 10%^[3]。5 mg/mL 浓度的多巴酚丁胺的 5% 葡萄糖注射液, 在 24 °C 条件下经 PVC 或聚丙烯材质输液器连续 12 h 微泵给药, 以 HPLC 分析未发现明显的药物浓度变化^[3]。在 4 °C 或 22 °C 条件下, 0.5 mg/mL 浓度的多巴酚丁胺的 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液在 PVC、聚丙烯和玻璃材质容器中避光放置 24 h 未发生因容器材质的吸

副作用而致的药物浓度变化^[5]。

2.3 咪达唑仑 为镇静催眠药,可代替硫喷妥钠用于危重病人作为静脉诱导麻醉。

咪达唑仑针剂需在避光条件下保存。如将针剂暴露于日光下,1个月后溶液颜色将变黄;4个月后咪达唑仑的浓度将下降8%^[5]。但是稀释后的咪达唑仑溶液在使用和短时存放过程中无需避光^[6],2 mg/mL浓度的咪达唑仑的0.9%氯化钠注射液,在5和30℃条件下存放于聚丙烯材质针筒中10 d,以HPLC分析未发现显著药物浓度变化^[7]。

3 mg/mL浓度的咪达唑仑的0.9%氯化钠注射液分别在20℃、32℃条件下在聚丙烯材质针筒中保存13 d后药物浓度分别下降6.5%和8.7%;在32℃条件下在玻璃针筒中放置13 d后,药物浓度下降8.9%^[8]。40 mcg/mL浓度的咪达唑仑的0.9%氯化钠注射液在21℃、避光条件下保存于PVC、玻璃和聚丙烯材质的容器中24 h,未观察到因容器材料的吸附作用而致的药物浓度降低^[9]。0.03 mg/mL浓度的咪达唑仑的0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液在20℃条件下保存于PVC材质容器中72 h后以紫外分光光度法分析,未见因容器材料的吸附而致的药物浓度变化。但如果用磷酸盐缓冲液将pH调高至7,可在1 h内导致药物浓度下降8%;6 h内下降20%;24 h内下降46%^[10]。

2.4 维库溴铵 为中效非去极化型肌松药,常用于气管插管,也可用于各种手术中肌松的维持。

维库溴铵不能与碱性药物混合于同一容器,也不能与碱性药物连续使用同一输液管。维库溴铵与注射用水混合后置于针筒中,在室温或冷藏条件下可保持稳定性48 h。尽管如此,一般推荐在24 h内使用为佳^[6]。

以灭菌注射用水溶解的1 mg/mL浓度的维库溴铵溶液,在23℃~25℃或3℃~5℃条件下保存于聚丙烯材质的针筒中21 d,药物浓度未见明显减少^[11]。

2.5 吗啡 本药为阿片受体激动剂,有强大的镇痛作用,在镇痛的同时有明显镇静作用,并有镇咳作用。

未经稀释的10 mg/mL浓度的吗啡注射液如在23℃条件下存放于PVC或玻璃材质的容器中30 d,未发现药物浓度降低^[12]。以灭菌注射用水稀释的15和2 mg/mL浓度的吗啡注射液如在4℃或24℃条件下在PVC材质的容器中存放15 d,都只有极少或无药物浓度变化^[13]。

当吗啡注射液的浓度>20 mg/mL时,冷藏保存的方法可导致不可逆的沉淀产生。当温度>40℃,

吗啡注射液的颜色由无色逐渐转变为淡黄色、深黄色、棕色。虽然以HPLC分析在22℃条件下存放3个月的30 mg/mL浓度的吗啡水溶液,未发现其成分有任何分解,但因可导致沉淀的产生,不推荐使用冷藏保存的方法。此外,保存在PVC容器中的吗啡注射液可能因水分通过PVC材质输液袋挥发而导致溶液浓度逐渐上升。在22℃存放一个月或40℃存放1周,溶液浓度可上升至原来的105%。因此不推荐长期使用PVC材质的容器存放吗啡注射液^[14]。

3 讨论

强心、肌松、镇痛类药物在临床应用时往往需要微泵维持持续给药。而药物的配制方法、保存条件和容器载体材料的选择对药物再配制后的安全性、有效性起着至关重要的作用。选择合理的配制方法、适宜的保存条件、安全的容器载体材料对保证药物的效价和治疗作用有着积极的意义。

参考文献:

- [1] Gardella LA, Kesler H, Amann A, et al. Intropin (dopamine hydrochloride) intravenous admixture compatibility, part 3: stability with miscellaneous additives [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1978, 35: 581.
- [2] Pramari Y, Gupta VD, Gardner SN, et al. Stabilities of dobutamine, dopamine, nitroglycerin, and sodium nitroprusside in disposable plastic syringes [J]. *J Clin Pharm Ther*, 1991, 16: 203.
- [3] Sautou-Miranda V, Gremeau I, Chamard I, et al. Stability of dopamine hydrochloride and of dobutamine hydrochloride in plastic syringes and administration sets [J]. *Am J Health - Syst Pharm*, 1996, 53: 186.
- [4] Kowaluk EA, Roberts MS, Blackburn HD, et al. Interactions between drugs and polyvinyl chloride infusion bags [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1981, 38: 1308.
- [5] Andersin R, Tammelehto S. Photochemical decomposition of midazolam, part iv: study of pH-dependent stability by high-performance liquid chromatography [J]. *Int J Pharm*, 1995, 123: 229.
- [6] McEvoy GK, ed. *AHFS drug information 2005* [M]. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2005: 84.
- [7] Stiles ML, Allen LV Jr. Stability of deferoxamine mesylate, floxuridine, fluorouracil, hydromorphone hydrochloride, lorazepam, and midazolam hydrochloride in polypropylene infusion-pump syringes [J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 1996, 53: 1583.
- [8] Peterson GM, Khoo BHC, Galloway JG, et al. A preliminary study of the stability of midazolam in polypropylene syringes [J]. *Aust J Hosp Pharm*, 1991, 21: 119.
- [9] Martens HJ, De Goede PM. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1990, 47: 369.

(下转第458页)

取淫羊藿苷、黄芪甲苷对照品,加甲醇制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法试验,吸取上述三种溶液各 5 μ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以氯仿-甲醇-水(13:7:3)的下层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 10% 硫酸乙醇溶液,在 105 $^{\circ}$ C 加热至斑点显色清晰。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。见图 2。

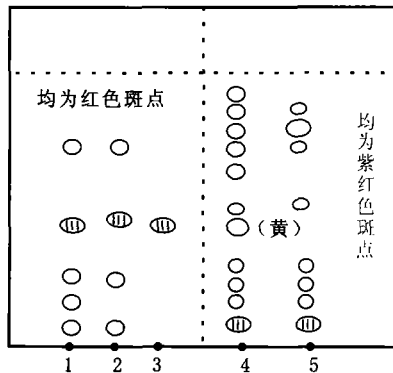


图 1 前列康舒胶囊与虎杖、大黄素、莪术的 TLC 图谱
1,4-供试品;2-虎杖;3-大黄素;5-莪术

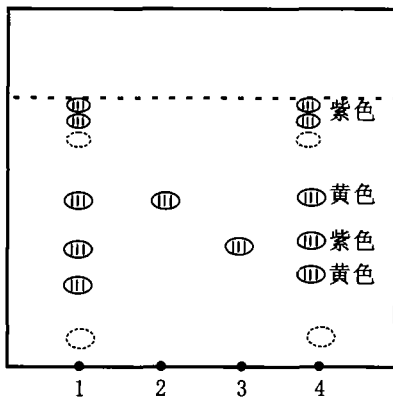


图 2 前列康舒胶囊与淫羊藿苷、黄芪甲苷的 TLC 图谱
1,4-供试品;2-淫羊藿苷;3-黄芪甲苷

3 小结与讨论

(上接第 421 页)

- [10] Bianchi C, Airaudo CB. Sorption studies of dipotassium clorazepate salt (Tranxene) and midazolam hydrochloride (Hypnovel) in polyvinyl chloride and glass infusion containers [J]. J Clin Pharm Ther, 1992, 17: 223.
- [11] Johnson CE, Cober MP. Stability of vecuronium in sterile water for injection stored in polypropylene syringes for 21 days [J]. Am J Health Syst Pharm, 2007, 64(22): 2356.
- [12] Walker SE, Coons C, Matte D, et al. Hydromorphone and mor-

phine stability in portable infusion pump cassettes and minibags [J]. Can J Hosp Pharm, 1988, 41: 177.

[13] Duafala ME, Kleinberg ML, Nacov C, et al. Stability of morphine sulfate in infusion devices and containers for intravenous administration [J]. Am J Hosp Pharm, 1989, 42: 195.

[14] Vermeire A, Remon JP. The solubility of morphine and the stability of concentrated morphine solutions in glass, polypropylene syringes and PVC containers [J]. Int J Pharm, 1997, 146: 213

3.1 在实验过程中,曾将原有的 4 种展开剂对应试用于改进后的 2 个 TLC 中,并不断改变其原有组分与比例,经反复摸索筛选,最终确定上述两种展开剂为优。即以正己烷-醋酸乙酯-甲酸(41:0.1)适用于虎杖、大黄素与莪术的同时展开,以氯仿-甲醇-水(13:7:3)的下层溶液为展开剂适用于淫羊藿苷、黄芪甲苷的同板展开,目标成分及对照药材均能得以有效分离。

3.2 由于虎杖所含蒽醌类成分与莪术所含芳香物质均属脂溶性成分,可共溶于乙醚液中,所以其乙醚提取液可与大黄素同条件展开。展开后先用氨气熏使虎杖和大黄素斑点变为红色,然后取出薄层板,挥尽氨气,再喷以 5% 香草醛硫酸溶液使莪术显色。此外,也可通过半掩盖方式分次显色。即先用一玻璃板遮盖半边薄层板,进行第一次显色,然后遮盖另半边作第二次显色,以此交替更换不同的显色剂。

3.3 淫羊藿苷与黄芪甲苷均能溶于含水正丁醇而难溶于乙醚,因此,可用同一方法提取制备所用的供试液。此时,恰可取用 2.2.1 项下经乙醚脱脂后的水溶液,用水饱和的正丁醇提取这两种苷类,然后以 1% 氢氧化钠溶液洗涤,以除去内酯类或有机酸类杂质,再以正丁醇饱和的水溶液洗除多余的碱液。之后将正丁醇液蒸干,残渣转溶于甲醇即可。如此,2 个 TLC 只需一份供试品和先后制备的两份供试液即可满足原来的 4 个 TLC 检测需要,既节约了供试品与试剂用量,又省去了多次提取多次展开的麻烦,正可谓事半功倍。显然,改进后的方法相对简便,省时省料,而且斑点清晰,背景无干扰,结果可靠,认为可作为前列康舒胶囊鉴别方法,建议国家药典会修订该药标准时予以参考。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局标准. [(试行) WS-5071(B-0071)-2002].
- [2] 中国药典. 2005 年版. 一部. 2005. 附录 VI B.

收稿日期:2008-03-13

phine stability in portable infusion pump cassettes and minibags [J]. Can J Hosp Pharm, 1988, 41: 177.

- [13] Duafala ME, Kleinberg ML, Nacov C, et al. Stability of morphine sulfate in infusion devices and containers for intravenous administration [J]. Am J Hosp Pharm, 1989, 42: 195.
- [14] Vermeire A, Remon JP. The solubility of morphine and the stability of concentrated morphine solutions in glass, polypropylene syringes and PVC containers [J]. Int J Pharm, 1997, 146: 213

收稿日期:2008-06-17