

REFERENCES

- [1] 孟江平. 抗抑郁新药琥珀酸去甲文拉法辛的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(10): 927-929.
- [2] LIEBOWITZ M R, TOURIAN K A, HWANG E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder [J]. BMC Psychiatry, 2013, 13(1): 1-9.
- [3] TELLA S H, GALLAGHER J C. Efficacy of desvenlafaxine succinate for menopausal hot flashes [J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(16): 2407-2418.
- [4] ARCHER D F, DUPONT C M, CONSTANTINE G D, et al. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety [J]. Am J Obstet Gynecol, 2009(200): 238. e1-238.e10.
- [5] KRISHNA K, NIMBARGI V, PANDA B. Desvenlafaxine succinate: Is it a new promise and hope for management of vasomotor symptoms in postmenopausal women?[J]. Apollo Med, 2013, 10(2): 146-151.
- [6] WANG Y, WANG J, GUO J N, et al. Preparation and *in vitro* release of lacosamide gel-matrix tablets [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2015, 24(5): 499-505.
- [7] HE Y, ZHANG X X, PAN W S. Study on breviscapin hydrophilic matrices sustained release tablets [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2006, 41(2): 119-122.
- [8] DODDA S R, BOGGRAPU P R. Development and *in vitro-in vivo* evaluation of controlled release matrix tablets of desvenlafaxine [J]. Pharmacol Pharm, 2012, 3(1): 15-19.
- [9] AN F R, CUI L. A new drug for treatment of major depressive disorder-desvenlafaxine succinate [J]. Pharm Care Res(药学服务与研究), 2010, 10(1): 47-50.
- [10] SOPKO M A J R, EHRET M J, GRGAS M. Desvenlafaxine: another "me too" drug? [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(10): 1439-1446.
- [11] HE Z Y, TAN Y H, ZHANG H H, et al. Preparation of venlafaxine hydrochloride matrix tablets and study of release behavior *in vitro* [J]. J Guangdong Pharm Coll(广东药学院学报), 2012, 28(2): 111-116.
- [12] LIU Y, HUANG Z M, YANG Y J, et al. Preparation of diltiazem hydrochloride sustained-release tablets and the factors influencing drug release from matrix tablets [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2007, 24(8): 457-460.
- [13] DONG Z C, JIANG X T. Effect of physico-chemical properties of hydroxypropylmethylcellulose on dissolution from hydrophilic matrix tablets [J]. Acta Pharm Sin(药理学杂志), 1994, 29(12): 920-924.
- [14] GONG W, ZHAO L L, ZHU S S. Effects of the properties of several excipients on the *in vitro* release rate of sustained/controlled-release preparations [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2006, 41(18): 1370-1373.
- [15] WANG X L, YUAN R J, GAO Y L, et al. Study on 6 kinds of framework materials on sustained-release effect of verapamil [J]. J China Pharm(中国药房), 2014, 25(37): 3481-3483.
- [16] ZHENG J J, SHEN H F. Application survey of carbopol in oral sustained-release preparations [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2002, 37(2): 84-86.

收稿日期: 2015-11-28

地佐辛、酮咯酸氨丁三醇、盐酸托烷司琼与 0.9%氯化钠注射液配伍在硅橡胶材料镇痛泵储药囊中的稳定性研究

沈安^{1,2}, 陈志禹³, 颜小锋⁴, 周权^{4*} (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.宁波市中医院, 宁波 315012; 3.宁波市药品检验所, 宁波 315040; 4.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 研究地佐辛、酮咯酸氨丁三醇、盐酸托烷司琼 3 种注射液和 0.9%氯化钠配伍在硅橡胶材料镇痛泵储药囊中的稳定性。方法 应用 pH 计、微粒分析仪、高效液相色谱仪分别测定 4, 25, 35 ℃下硅橡胶储药囊中配伍溶液在 72 h 内 pH 值、不溶性微粒数和各成分含量的变化。结果 4, 25, 35 ℃下硅橡胶储药囊中配伍溶液的外观和 pH 值在 72 h 内均未见明显变化, 不溶性微粒符合药典要求; 地佐辛、酮咯酸氨丁三醇与托烷司琼的相对含量均在 96%~102%。结论 地佐辛、酮咯酸氨丁三醇、托烷司琼注射液与 0.9%氯化钠配伍在硅橡胶材料镇痛泵储药囊中 72 h 内稳定。

关键词: 地佐辛; 酮咯酸氨丁三醇; 盐酸托烷司琼; 硅橡胶; 镇痛泵; 静脉患者自控镇痛; 稳定性; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0917-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.020

基金项目: 浙江省教育厅项目(N20140209); 浙江大学科研项目(H20150895、H20151562)

作者简介: 沈安, 男, 硕士生, 主管药师 Tel: (0574)87089102 E-mail: 106923107@qq.com *通信作者: 周权, 男, 博士, 硕士, 主任药师 Tel: (0571)87784615 E-mail: zhouquan142602@zju.edu.cn

Stability Studies of Dezocine, Ketorolac Tromethamine and Tropisetron Hydrochloride in 0.9% Sodium Chloride Infusion Stored in the Silicone Rubber Material Based Analgesia Pump Reservoir

SHEN An^{1,2}, CHEN Zhiyu³, YAN Xiaofeng⁴, ZHOU Quan^{4*} (1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Ningbo Municipal Hospital of TCM, Ningbo 315012, China; 3.Ningbo Institute For Drug Control, Ningbo 315040, China; 4.The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the stability of the mixture of dezocine, ketorolac tromethamine and tropisetron hydrochloride in 0.9% sodium chloride infusion stored in the silicone rubber material based analgesia pump reservoir.

METHODS The admixture was stored at 4, 25, 35 °C separately for 72 h. The changes of pH value, insoluble particles and the relative contents were studied with pH meter, particle analyzer and high performance liquid chromatography. **RESULTS** No significant changes were found in appearance and pH value of the solution in the silicone rubber material analgesia pump reservoir under 4, 25, 35 °C within 72 h. The number of insoluble particles was complied with Chinese Pharmacopoeia requirements. The relative contents of dezocine, ketorolac tromethamine and tropisetron hydrochloride were retained in 96%–102%. **CONCLUSION** Dezocine, ketorolac tromethamine and tropisetron hydrochloride are stable in 0.9% sodium chloride infusion stored in the silicone rubber material based analgesia pump reservoir within 72 h under 4, 25, 35 °C.

KEY WORDS: dezocine; ketorolac tromethamine; tropisetron hydrochloride; silicone rubber; analgesia pump; patient controlled intravenous analgesia, stability; HPLC

静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)已广泛应用于各类术后镇痛, 配方中往往采用阿片类药物配伍非甾体抗炎镇痛药或止吐药, 2 种镇痛药起到协同镇痛作用, 可以减少各自用量, 降低不良反应发生。联用止吐药可降低术后恶心、呕吐的发生, 也可以防范阿片类药物恶心、呕吐的不良反应。

地佐辛是一种强效阿片类镇痛药, 属于阿片受体混合激动-拮抗剂, 其特点是以镇痛作用为主, 依赖性较小, 呼吸抑制作用较弱, 目前作为第二类精神药品进行管理。地佐辛能缓解术后疼痛, 其镇痛强度、起效时间和作用持续时间与吗啡相当, 但药物滥用倾向低于吗啡^[1-3]。酮咯酸氨丁三醇是临床上第一个可供注射的非甾体类抗感染药, 适用于术后急性疼痛的治疗^[4]。托烷司琼是外周神经元和中枢神经系统内 5-HT₃ 受体的高选择性抑制剂^[5], 是临床常用止吐药。文献报道地佐辛联合酮咯酸氨丁三醇注射液镇痛效果好, 起效时间短, 作用时间长, 不良反应小, 可安全有效用于术后镇痛^[6-7], 张露婷等比较了 3 种配方行 PCIA 治疗, 发现与舒芬太尼-酮咯酸氨丁三醇-雷莫司琼三联配方和舒芬太尼-雷莫司琼二联配方相比, 地佐辛-酮咯酸氨丁三醇-雷莫司琼三联配方的镇痛效果确切, 患者术后恶心、呕吐、头晕及瘙痒的发生率明显降低^[8]。临床也有四联配方(舒芬太尼+酮咯酸氨丁三醇+昂丹司琼+利多卡因)行 PCIA 治疗术后疼痛^[9]。

由于镇痛泵使用一般需至术后 48 h, 个别使用至 72 h, 泵中的药物可能会出现氧化、分解、吸附等一系列反应, 使药物浓度下降, 杂质增加, 不良反应增多, 故有必要对其稳定性进行研究。有人研究了注射用氯诺昔康配伍阿片类镇痛药或止吐药在镇痛泵中的稳定性, 发现氯诺昔康配伍盐酸吗啡在 72 h 内保持稳定^[10], 配伍盐酸曲马多在 15 d 内保持稳定^[11], 配伍芬太尼或盐酸托烷司琼出现含量显著降低且出现少量沉淀^[12-13]。地佐辛-酮咯酸氨丁三醇-托烷司琼三联 PCIA 是宁波市中医院镇痛的常用方法, 在 2009 年 10 月—2013 年 2 月期间, 占有 PCIA 的 1/3。为了探究该配方在常用的硅橡胶材料镇痛泵储药囊中的稳定性, 笔者综合研究了 3 种不同温度下混合液的外观、pH、微粒数和 3 种主药含量变化。

1 药品与仪器

1.1 仪器

Acquity 液相系统(美国 Waters 公司, 包括四元输液泵、自动进样器、柱温箱和脱气机); GWF-8JC 微粒分析仪(天津天河); PP-15-P11 型 pH 计(德国 Sartorius 公司); CP225D 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多); 一次性注射器(浙江玉升医疗器械有限公司); MMM Climacell 222 培养箱(德国 MMM 公司); WZ-6522-2 型一次性使用输注泵(硅橡胶储药囊, 珠江福尼亚医疗设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸托烷司琼对照品(中国食品药品检定研究

院,批号:100683-200401,含量:100.0%);地佐辛对照品(扬子江药业集团有限公司,批号:RS20140711,含量:100.0%);酮咯酸氨丁三醇对照品(USP,批号:H0I305,含量:100.0%);0.9%氯化钠注射液(浙江国镜药业有限公司,批号:B13062002);地佐辛注射液(扬子江药业集团有限公司,1 mL:5 mg,批号:13081421);酮咯酸氨丁三醇注射液(山东新时代药业有限公司,1 mL:30 mg,批号:035131206);托烷司琼注射液(浙江震元药业有限公司,5 mL:5 mg,批号:131105)。乙腈、磷酸、三乙胺为色谱纯,磷酸二氢钾为分析纯,水为纯化水。

2 方法

2.1 色谱条件

采用 CAPCELL MG II C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 3.5 μm);流动相:磷酸盐缓冲液(pH 3.0)-乙腈(70:30);流速:0.8 mL·min⁻¹;柱温:35℃,检测波长:地佐辛为 281 nm,托烷司琼为 285 nm,酮咯酸氨丁三醇为 254 nm,进样量:10 μL。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品储备液的制备 精密称取地佐辛对照品 19.60 mg、酮咯酸氨丁三醇对照品 101.88 mg 和托烷司琼对照品 22.40 mg,分别以 0.9%氯化钠注射液配置成浓度为 0.98, 10.19, 1.12 mg·mL⁻¹ 对照品储备液,置于 4℃冰箱中冷藏保存,备用。

2.2.2 配伍溶液的制备 模拟临床静脉自控镇痛的浓度,取地佐辛注射液(1 mL:5 mg)5 支,酮咯酸氨丁三醇注射液(1 mL:30 mg)6 支,托烷司琼注射液(5 mL:5 mg)3 支,置于一次性自控镇痛泵储药囊中,用 0.9%氯化钠稀释至 150 mL,摇匀,即得,分别在 4, 25, 35℃保存,以备测定。

2.3 标准曲线的制备

精密吸取地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和托烷司琼对照品储备液适量,用 0.9%氯化钠注射液配制系列质量浓度溶液(地佐辛:9.8, 19.6, 49.0, 98.0, 196.0, 490.0 μg·mL⁻¹;酮咯酸氨丁三醇:101.9, 203.8, 305.6, 509.4, 1 018.8, 2 037.6 μg·mL⁻¹;托烷司琼:5.6, 11.2, 28.0, 56.0, 112.0, 224.0 μg·mL⁻¹),每个浓度溶液各取 10 μL 进样。按外标法以峰面积(Y)对浓度(X)作线性回归。

2.4 仪器精密度试验

分别精密吸取标准曲线制备用 196.0 μg·mL⁻¹

地佐辛溶液、1 018.8 μg·mL⁻¹ 酮咯酸氨丁三醇溶液和 112.0 μg·mL⁻¹ 托烷司琼溶液 10 μL,进样,测定峰面积,于日内不同时间点测定 5 次和日间连续测定 5 d。

2.5 加样回收率试验

取地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和托烷司琼注射液,分别用 0.9%氯化钠稀释配制溶液,进样 10 μL 分析,以标准曲线计算,测得浓度分别为 1.175, 1.301, 1.158 mg·mL⁻¹。分别取 1.175 mg·mL⁻¹ 地佐辛溶液 1 mL, 1.301 mg·mL⁻¹ 酮咯酸氨丁三醇 2.5 mL 和 1.158 mg·mL⁻¹ 托烷司琼溶液 0.5 mL 加至 10 mL 量瓶中,精密加入高、中、低 3 种不同量的地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和托烷司琼对照品,混匀,用 0.9%氯化钠注射液稀释定容(3 种药物的浓度为镇痛泵实际样品混合液中各药物浓度的 50%~200%),进样测定,以标准曲线计算加样后浓度,求出加样后药物总量,减去加样前药物量,再除以对照品加入量,求得加样回收率。

2.6 配伍稳定性考察

2.6.1 外观、pH 值 在 0, 4, 10, 24, 48, 72 h 时,分别吸取“2.2.2”项下置于 4, 25, 35℃保存的镇痛泵中配伍液适量,用纳氏比色管观察有无颜色变化,有无沉淀或气泡产生,并测定配伍液 pH 值。

2.6.2 不溶性微粒测定^[14] 在 0, 4, 10, 24, 48, 72 h 时,分别吸取“2.2.2”项下置于 4, 25, 35℃保存的镇痛泵中的配伍液适量,用微粒分析仪测定配伍液中>10 μm 和>25 μm 的不溶性微粒数。

2.6.3 含量测定 在 0, 4, 10, 24, 48, 72 h 时,分别吸取“2.2.2”项下置于 4, 25, 35℃保存的镇痛泵配伍液 1 mL,用微孔滤膜过滤,精密吸取 10 μL 进样,全波长扫描测定,一个样品测定 3 次,计算地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和托烷司琼的含量,以 0 h 含量为 100%,计算不同温度下各时间点的相对百分含量。

3 结果

3.1 系统适应性试验

在“2.1”项色谱条件下,地佐辛,托烷司琼和酮咯酸氨丁三醇的保留时间分别为 2.99, 3.42, 16.40 min,结果见图 1,理论板数分别为 6 127, 7 230, 8 084,地佐辛与托烷司琼的分离度为 2.2,托烷司琼与酮咯酸氨丁三醇的分离度为 24.6。

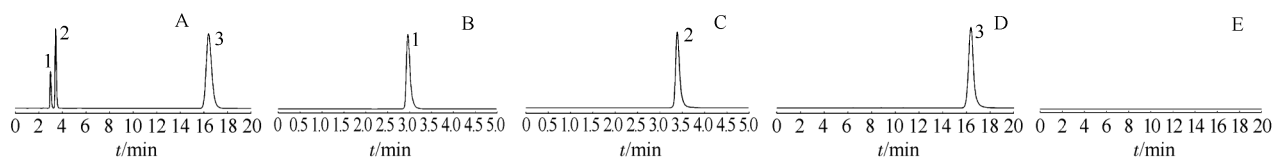


图1 高效液相色谱图

A-镇痛泵配伍液; B-地佐辛标准溶液($196.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); C-盐酸托烷司琼标准溶液($112.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); D-酮咯酸氨丁三醇标准溶液($1018.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); E-空白溶剂; 1-地佐辛; 2-盐酸托烷司琼; 3-酮咯酸氨丁三醇。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-sample solution; B-dezocine standard solution ($196.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); C-tropisetron standard solution ($112.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); D-ketorolac tromethamine standard solution ($1018.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); E-Blank solution; 1-Dezocine; 2-Tropisetron hydrochloride; 3-Ketorolac tromethamine.

3.2 标准曲线

地佐辛线性回归方程为 $Y_{\text{地}}=8477.5X+6618.3$ ($r=1.0$), 线性范围为 $9.8\sim490.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 酮咯酸氨丁三醇线性回归方程为 $Y_{\text{酮}}=15634X+12912$ ($r=1.0$), 线性范围为 $101.9\sim2037.6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 盐酸托烷司琼的线性回归方程为 $Y_{\text{托}}=33579X+31974$ ($r=0.9999$), 线性范围为 $5.6\sim224.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

3.3 精密度和加样回收率

地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和盐酸托烷司琼的精密度的结果见表1, 加样回收率结果见表2。

表1 地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和盐酸托烷司琼的精密度的结果($n=5, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Results of precision of dezocine, ketorolac tromethamine and tropisetron hydrochloride($n=5, \bar{x} \pm s$)

药 物	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内		日间	
		实测浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/ %	实测浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/ %
地佐辛	196.00	196.53 ± 0.36	0.2	196.03 ± 0.50	0.3
酮咯酸氨丁三醇	1018.80	1010.75 ± 5.10	0.1	1008.61 ± 6.01	0.1
盐酸托烷司琼	112.00	113.63 ± 0.28	0.1	112.56 ± 0.42	0.3

表2 地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和盐酸托烷司琼的加样回收率

Tab. 2 Results of recovery test of dezocine, ketorolac tromethamine and tropisetron hydrochloride

药 物	样品含 量/mg	对照品 加入量 /mg	测得 量/mg	加样回收 率/%	平均回 收率/%	RSD/ %
地佐辛	1.175	0.098	1.272	98.97		
	1.175	0.490	1.669	100.81	100.57	1.49
	1.175	0.980	2.174	101.93		
酮咯酸氨 丁三醇	3.253	0.509	3.756	98.82		
	3.253	2.547	5.803	100.11	99.82	0.89
	3.253	5.094	8.374	100.53		
盐酸托烷 司琼	0.579	0.112	0.689	98.21		
	0.579	0.560	1.140	100.17	99.43	1.07
	0.579	1.120	1.698	99.91		

3.4 配伍稳定性考察结果

地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和盐酸托烷司琼配伍液在4, 25, 35℃下各时间点的外观、pH值、微粒数及其相对百分含量见表3。结果显示, 在4, 25, 35℃温度下保存72h, 镇痛泵中的配伍液颜色为无色澄清, 未发生肉眼可见的气泡、沉淀和其他颜色变化; $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒 <25 粒, $\geq 25 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒 <3 粒, 符合药典规定标示装量为100mL以上静脉注射液的微粒要求; 配伍液中地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和盐酸托烷司琼的含量、pH值均未发生明显变化; 配伍液中3种主成分的HPLC图谱峰型、保留时间都和对照品一致。

4 讨论

多模式镇痛是近年来提出的一种新的镇痛观念, 它使用一种以上的镇痛药物, 实现镇痛的协同或相加作用。但是, 将2种或2种以上的药物混合在一起, 可能会发生物理或化学反应, 使疗效下降, 产生的降解产物还可能造成严重的不良反应。例如, 氯诺昔康-芬太尼配方在镇痛泵中配置后2h时芬太尼剩余药量 $<75\%$, 168h时 $<10\%$ ^[15]。因此, 对多模式镇痛配伍液进行药物配伍稳定性研究对保障临床用药安全尤为重要。目前国内外尚未见3种药物配伍在镇痛泵中的稳定性报道。笔者研究显示, 4, 25, 35℃下地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和盐酸托烷司琼与0.9%氯化钠配伍在硅胶橡胶材料镇痛泵储药囊中72h内的质量检测指标未明显变化。在配伍稳定性考察研究中, 在关注主药含量变化的同时最好应关注降解杂质的变化。在色谱分析过程中, 采用全波长扫描测定法, 未发现杂质峰。因此, 判定在本实验考察条件下配伍稳定。

表3 不同温度保存下配伍液在不同时间点的 pH 值、外观、微粒数和相对含量变化($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes of pH, appearance, number of insoluble particles and relative content at different time to solution stored at different temperature($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

药物	温度/℃	0 h	4 h	10 h	24 h	48 h	72 h
pH 值	4	4.39±0.01	4.40±0.00	4.39±0.01	4.42±0.00	4.39±0.02	4.38±0.01
	25	4.38±0.01	4.41±0.01	4.40±0.00	4.44±0.02	4.42±0.01	4.40±0.00
	35	4.39±0.01	4.42±0.01	4.38±0.02	4.43±0.01	4.41±0.00	4.40±0.01
外观	4	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
	25	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
	35	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
≥10 μm 不溶性微粒/个·mL ⁻¹	4	3.3	15.9	8.6	24.0	5.6	13.6
	25	5.6	12.3	9.7	8.6	11.0	8.0
	35	10.1	7.5	10.2	2.6	12.3	9.6
≥25 μm 不溶性微粒/个·mL ⁻¹	4	0.0	1.3	1.0	2.0	0.6	1.3
	25	0.9	1.8	1.1	1.6	0.6	1.6
	35	1.0	2.1	1.7	0.0	1.3	1.0
地佐辛相对含量/%	4	100	99.90±0.71	100.30±0.96	100.10±0.65	100.40±0.53	100.09±0.01
	25	100	100.19±0.06	100.19±0.15	99.70±1.02	100.24±0.08	100.40±0.89
	35	100	100.10±1.23	100.50±0.89	99.70±0.77	99.50±0.74	98.70±0.88
酮咯酸氨丁三醇相对含量/%	4	100	98.80±0.77	98.64±0.23	98.70±0.35	96.40±0.62	98.50±1.22
	25	100	97.30±0.81	96.80±0.93	98.99±0.09	96.73±0.04	99.20±0.87
	35	100	97.10±0.70	98.20±0.04	99.25±0.16	96.30±1.01	98.80±0.81
盐酸托烷司琼相对含量/%	4	100	99.80±1.08	100.30±0.55	100.10±0.52	99.30±0.92	100.50±0.95
	25	100	99.34±0.03	100.60±0.06	99.98±0.05	98.60±0.39	102.00±1.15
	35	100	100.31±0.16	98.80±1.42	99.10±0.81	99.60±0.97	98.90±0.91

曹汉忠等^[16]应用 HPLC 测定枸橼酸芬太尼在玻璃、硅胶、非 PVC(聚氯乙烯)和 PVC 为材质的镇痛泵储药囊中 72 h 内药物浓度的变化,结果表明芬太尼在各储药囊内浓度均随时间延长而下降,其中硅胶囊下降最明显($P<0.05$),达 63%;其次为非 PVC($P<0.05$),达 27%;而 PVC 与玻璃瓶内下降分别只有 1.5%及 1.2%,说明不同材质对药物有不同的吸附效应。在临床使用镇痛泵时不但要考虑药物配伍问题,还需考虑材料对药物的吸附作用,以确保治疗质量和患者安全。地佐辛、酮咯酸氨丁三醇和盐酸托烷司琼配伍液在其他材质储药囊中的稳定性尚不清楚,有待进一步的研究。

REFERENCES

[1] 徐建国, 罗爱伦, 吴新民, 等. 地佐辛术后镇痛专家建议[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(9): 921-922.
[2] LIU R, HUANG X P, YELISEEV A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications [J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 714-723.

[3] SUN L, XU G Z, SHEN L M, et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of dezocine injection for analgesia [J]. Chin Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2014, 30(4): 312-314.
[4] GUO X L, LIU H P. Research on analgesia of ketorolac tromethamine combined with sufentanil for total hysterectomy [J]. Chin Med Her(中国医药导报), 2010, 7(21): 38-40.
[5] HUANG L J, LIU W, LI L. *In vitro* stability of tropisetron hydrochloride with representative infusion solutions [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(5): 595-598.
[6] ZHANG Z Y, HU J, LIU G, et al. Efficacy of patient-controlled intravenous analgesia with dezocine and ketorolac tromethamine and its effect on serum 5-HT and P substance [J]. J Clin Anesthesiol(临床麻醉学杂志), 2013, 29(9): 863-866.
[7] HE Z Q, LAI L Z. Application effect of dezocine combined with ketorolac tromethamine in thoracic postoperative patient-controlled intravenous analgesia [J]. Chin Mod Med(中国当代医药), 2015, 22(2): 73-75.
[8] ZHANG L T, LIU J H. Clinical effect of dezocine and ketorolac tromethamine on postoperative analgesia after general anesthesia [J]. Strait Pharm J(海峡药理学), 2012, 24(1): 86-88.
[9] 陆叶兰, 徐洲, 陈海亚, 等. 舒芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在断指再植术后中的镇痛效果观察[J]. 现代实用医学, 2015, 27(4): 538-539.
[10] LI P, CHEN F C, FANG B X, et al. Stability and compatibility

- of lornoxicam and morphine hydrochloride in 0.9% sodium chloride [J]. Med Her(医药导报), 2012, 31(4): 518-521.
- [11] 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.
- [12] 陈富超, 张滔, 李鹏, 等. 注射用氯诺昔康与芬太尼注射液配伍的稳定性[J]. 医药导报, 2011, 30(9): 1233-1234.
- [13] MIN P, CHEN F C, YANG X M, et al. Stability of lornoxicam for injection combined with tropisetron hydrochloride injection in patient controlled analgesia solution [J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2015, 30(1): 95-98.
- [14] 中国药典. 二部[S]. 2010: 71, 76.
- [15] CHEN F C, FANG B X, LI P. Compatibility and stability of lornoxicam with morphine, tramadol or fentanyl in infusion solutions [J]. African J Pharm Pharmacol, 2012, 6(27): 2055-2060.
- [16] CAO H Z, CHEN X H. Adsorption of fentanyl in different materials of analgesia pump reservoir [J]. J Clin Anesthesiol (临床麻醉学杂志), 2010, 26(12): 1065-1066.
- 收稿日期: 2015-12-03

HPLC 测定毛叶香茶菜中迷迭香酸和冬凌草甲素含量

毛思浩¹, 陈碧莲^{2*}, 李文庭², 唐登峰² (1.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定毛叶香茶菜中迷迭香酸和冬凌草甲素含量的方法。方法 采用 Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以甲醇-0.1%磷酸为流动相, 梯度洗脱, 流速: 1 mL·min⁻¹, 检测波长: 239 nm, 柱温 30 ℃。结果 迷迭香酸和冬凌草甲素的线性范围分别为 9.53~4 765 ng 和 13.66~6 830 ng, 平均加样回收率分别为 103.3%和 95.8%, RSD%分别为 1.4%和 1.9%。结论 该法简便、稳定、可靠、耐用性良好, 可用于毛叶香茶菜的质量控制。

关键词: 毛叶香茶菜; 迷迭香酸; 冬凌草甲素

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0922-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.021

Determination of Rosmarinic Acid and Oridonin in *Rabdosia Japonica* (Burm.f.) Hara by HPLC

MAO Sihao¹, CHEN Bilian^{2*}, LI Wenting², TANG Dengfeng² (1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2.Zhejiang Provincial Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a reversed phase high performance liquid chromatography method for simultaneous determination of rosmarinic acid and oridonin in *Rabdosia japonica* (Burm.f.) Hara. **METHODS** The separation of rosmarinic acid and oridonin were performed on a Kromasil C₁₈ analytical column(250 mm×4.6 mm, 5 μm) with methanol(A)-0.1% phosphoric acid(B) as mobile phase in a gradient elution program at a flow rate of 1 mL·min⁻¹. The column temperature was maintained at 30 ℃. The detection wavelength was 239 nm. **RESULTS** Rosmarinic acid and oridonin had a good linearity ranging in 9.53–4 765 ng and 13.66–6 830 ng, respectively. The average recoveries of were 103.3% and 95.8%, RSDs were 1.4% and 1.9%, respectively. **CONCLUSION** The developed method is accurate with high simplify, stability, and reliability which is helpful to the quality control of *Rabdosia japonica* (Burm.f.) Hara.

KEY WORDS: *Rabdosia japonica* (Burm.f.) Hara; rosmarinic acid; oridonin

毛叶香茶菜[*Rabdosia japonica* (Burm. f.) Hara] 为唇形科(Labiatae)香茶菜属植物, 主要产地为江苏、河南、山西南部、陕西南部、甘肃南部及四川北部等地区, 民间称四稜杆、山苏子、猛一撒(河南)^[1], 主要有抗菌消炎、抗氧化、细胞毒活性、

抗肿瘤等作用^[2-3], 日本传统用作健胃药^[1]。关于毛叶香茶菜化学成分的研究已有许多报道, 毛叶香茶菜中主要的活性成分为二萜和酚酸类^[4-6], 其中冬凌草甲素和迷迭香酸含量较高, 是其指标性成分, 两者均具有良好的清热解毒、抗氧化、抑

作者简介: 毛思浩, 男, 硕士生 Tel: (0571)87180345 E-mail: 154650804@qq.com
(0571)86459402 E-mail: zsyonly@hotmail.com

*通信作者: 陈碧莲, 女, 主任中药师 Tel: