



鞘内药物输注系统储药盒中氢吗啡酮浓度 稳定性与临床意义

史学莲¹ 高银粉¹ 宋姗姗¹ 梁平² 温丽丽¹ 刘小立 张书颖^{1△}

(河北医科大学第四医院¹疼痛科; ²药剂科, 石家庄 050011)

氢吗啡酮是吗啡的半合成衍生物, 属于 μ -选择性阿片受体激动剂, 已广泛用于顽固性癌痛的治疗。《难治性癌痛专家共识(2017版)》将氢吗啡酮和吗啡均作为鞘内药物输注系统的一线推荐用药^[1,2]。氢吗啡酮可安全有效地用于鞘内药物输注系统治疗难治性癌痛, 并可能成为吗啡耐受或出现严重不良反应时良好的替代药物^[3]。氢吗啡酮口服给药是吗啡等效剂量的5~7倍, 鞘内氢吗啡酮与吗啡等效转换系数为1:5^[4,5]。近年来, 鞘内药物输注系统在国内癌痛治疗方面应用越来越广泛^[3,6-8], 临床上应用鞘内药物输注系统镇痛时, 通常应用盐酸吗啡注射液配以盐酸布比卡因注射液, 应用0.9%氯化钠注射液配置成150 ml溶液应用15天左右(吗啡剂量多在10~20 mg)。本研究统计我院2020年1月至2022年2月期间139例应用鞘内药物输注系统情况, 发现94%病人应用吗啡剂量在40 mg以下, 如吗啡剂量超过40 mg或增量吗啡镇痛效果仍欠佳时, 建议更换为氢吗啡酮。

临床上, 鞘内药物输注系统中的储药装置(“泵盒”)配置后多应用10~15天, “泵盒”常置于室温(25℃)下, 当“泵盒”被贴身携带或对于活动受限的病人, 尤其是冬天, 可能将“泵盒”置于被子中, 那么, 在25℃和37℃(随身携带)条件下, 氢吗啡酮的浓度是否会有变化? 不同温度条件下浓度下降的趋势是否会有不同? 每隔半月更换一次药物浓度是否可以满足镇痛? 前期研究发现^[9]临床应用吗啡以“泵盒”为容器持续镇痛时, 应用时间可达15日, 在37℃放置时稳定性更好。因此, 本研究进一步研究氢吗啡酮在不同温度下储存在“泵盒”中15天的浓度变化情况, 为临床治疗提供依据和参考。

方 法

1. 材料

盐酸氢吗啡酮原料药(宜昌人福药业有限责任

公司, 批号: QM141201), 盐酸氢吗啡酮注射液(宜昌人福药业有限责任公司, 规格: 2 mg:2 ml, 批号: 1150601), 0.9%氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司, 规格: 500 ml:4.5 g, 批号: 5L84G4), 无线镇痛泵系统一次性专用储液药盒为PVC材质(江苏人先医疗科技有限公司, 药盒型号: REHN11-156, 产品批号: 14061101), Waters高效液相色谱仪: 515型泵, Waters 2487型紫外检测器(美国Waters公司), E-201-C型PH复合电极(上海仪电科学仪器股份有限公司), TC-100型恒温箱(天津市金洲科学仪器有限公司), AB104-S型电子天平(瑞士梅特勒-托利多)。甲醇、乙腈为色谱纯(赛默飞世尔科技有限公司), 醋酸、庚烷磺酸钠为分析纯, 蒸馏水自制。

2. 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C18柱(200 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 5 mmol·L⁻¹的庚烷磺酸钠水溶液: 甲醇: 醋酸 = 59:49:1 (V:V:V); 流速: 0.8 ml/min; 柱温: 30℃; 检测波长: 281 nm; 进样量: 20 μ l。

3. 试验方法

按氢吗啡酮总量 = 吗啡剂量/5 换算出氢吗啡酮注射液剂量(按照吗啡40 mg时, 换算为氢吗啡酮为8 mg, 临床应用时需配至150 ml, 氢吗啡酮浓度为0.05 mg/ml)。实验中, 于“泵盒”中加入0.9%氯化钠注射液38 ml、盐酸氢吗啡酮注射液2 mg(2 ml), 配成氢吗啡酮终浓度为0.05 mg/ml。所得混合溶液分别储存于恒温箱中, 保持25℃、37℃两种恒温条件, 并分别于第0、1、3、5、7、9、11、13、15天取样。

4. 观察指标

每次取样平行操作3次取平均值, 以高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定盐酸氢吗啡酮浓度, 同时观察盐酸氢吗啡酮注射液的外观变化。

[△] 通信作者 张书颖 m18531117280@163.com



5. 统计学分析

应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 采用完全随机设计两样本比较的 t 检验进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

储存于“泵盒”中的盐酸氢吗啡酮混合溶液在两种恒定温度 (25℃、37℃) 下, 随时间的变化其外观透明澄清无明显变化。两种药物在不同温度下的浓度变化情况见表 1。两种不同温度下, 第 0、1、3、5、7、9、11 天测定的盐酸氢吗啡酮混合溶液差别无统计学差异 ($P > 0.05$); 第 13、15 天时, 盐酸氢吗啡酮混合溶液的差别均存在统计学差异 ($t = -20.095$, $P < 0.05$; $t = -3.136$, $P < 0.05$)。为了更直观地观察不同药物浓度的变化情况, 本研究采用不同天数保留初始浓度百分数的方式进行比较。

高效液相色谱法检测结果显示, 储存于“泵盒”中的盐酸氢吗啡酮混合溶液分别放置在 25℃、37℃ 恒温条件下时, 盐酸氢吗啡酮的浓度在 1、3、5、7 天的浓度均保留初始浓度的 95% 以上 (见图 1)。

25℃ 条件下, 盐酸氢吗啡酮浓度自第 9 天开始呈下降趋势 (保留初始浓度的 93.05%), 但在 11、13、15 天盐酸氢吗啡酮浓度均可以保留初始浓度的 92% 以上 (分别为 92.76%; 93.60% 和 94.05%)。

37℃ 条件下, 盐酸氢吗啡酮浓度自初始直到第 15 天时浓度均相对稳定, 第 15 天时盐酸氢吗啡酮浓度可保留初始浓度的 98% 以上。

讨 论

晚期癌症病人通常寿命有限, 疼痛控制显得尤

为重要。选择合适的药物和给药方法对于疼痛的控制非常重要。尽管吗啡是病人自控镇痛治疗癌症疼痛的常用药物, 但它有其局限性^[10]。为进一步改善病人疼痛, 氢吗啡酮等其他镇痛剂可单独应用或与阿片类药物联合使用^[4,10,11]。在欧洲姑息治疗协会 (European Association for Palliative Care, EAPC) 关于在癌症疼痛管理中使用阿片类药物的建议中, 氢吗啡酮被认为是吗啡的有效替代品^[12]; 氢吗啡酮已被广泛用于治疗吗啡耐药的癌症相关性疼痛^[3,7,13], 同时张宇等^[3]亦认为, 在难治性癌痛病人中, 氢吗啡酮鞘内镇痛治疗的有效性与吗啡相当, 恶心、呕吐等消化道不良反应较吗啡低, 当出现吗啡增加剂量而镇痛效果不佳时, 氢吗啡酮药物轮换可缓解疼痛的程度。

我们的前期研究表明^[14], 与吗啡相比, 以注射器作为容器时, 25℃、37℃ 条件下盐酸氢吗啡酮的药物浓度稳定性较好, 可达 10 天以上, 这些研究提供了关于氢吗啡酮在 37℃ 条件下的体外稳定性的

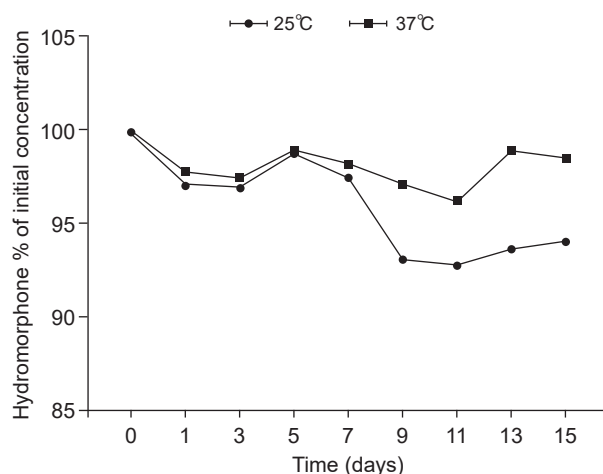


图 1 不同温度 (25℃、37℃), 不同天数储存于“泵盒”中的盐酸氢吗啡酮注射液占初始浓度的百分数
不同温度下, 盐酸氢吗啡酮的浓度在 1、3、5、7 天的浓度均保留初始浓度的 95% 以上。

表 1 “泵盒”中不同温度、不同天数的盐酸氢吗啡酮浓度 ($\bar{x} \pm SD$)

时间 (天)	25℃ (μg/ml)	37℃ (μg/ml)	t	P
初始浓度 (d0)	51.26±0.92	50.73±0.69	0.805	0.466
第 1 天 (d1)	49.73±1.10	49.60±0.96	0.155	0.884
第 3 天 (d3)	49.69±1.13	49.42±0.75	0.344	0.748
第 5 天 (d5)	50.65±0.28	50.21±0.47	1.390	0.237
第 7 天 (d7)	49.98±1.71	49.83±1.16	0.133	0.901
第 9 天 (d9)	47.70±1.11	49.27±0.70	-2.078	0.106
第 11 天 (d11)	47.55±2.05	48.77±0.57	-0.992	0.377
第 13 天 (d13)	47.98±0.16	50.18±0.10	-20.095	0.000
第 15 天 (d15)	48.22±0.74	49.98±0.63	-3.136	0.035



证据。临床上装有氢吗啡酮的容器通常放置在室温下,并且通常每隔半月更换一次鞘内药物输注系统中的储药装置(“泵盒”),为进一步证实氢吗啡酮在 25℃ 和 37℃ 两个温度下的稳定性,进行了本研究,也为下一步临床试验提供基础。

本研究结果显示,“泵盒”中的氢吗啡酮在不同温度下 1、3、5、7、9、11、13、15 天相对稳定,第 15 天时,37℃、25℃ 条件下氢吗啡酮浓度分别保留初始浓度的 98.51% 和 94.05%,可以保证临床应用的可靠性。临床上,有些病人会将“泵盒”放在衣服里面,或者有些病人为了方便起居而随身携带“泵盒”,或者有些癌症晚期卧床的病人会将“泵盒”随身放置以防脱落。本研究结果显示,在这些情况下,对氢吗啡酮的浓度基本没有影响,而且可能还有利于氢吗啡酮的临床应用。“泵盒”中氢吗啡酮浓度的降低可能是降解,也可能是贴壁附着,这需要进一步研究证实。

综上所述,鞘内药物输注系统中的储药装置(“泵盒”)中氢吗啡酮在 25℃ 和 37℃ 的条件下储存 15 天,药物浓度仍然维持在初始浓度的 94% 以上。鞘内输注系统中应用氢吗啡酮治疗癌痛,每隔半月更换 1 次泵盒,药物浓度稳定,不会影响镇痛效果。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ma K, Jin Y, Wang L, *et al.* Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter, randomized, single-blind, controlled non-inferiority trial[J]. *Pain*, 2020, 161(11):2502-2510.
- [2] 王昆,金毅. 难治性癌痛专家共识(2017 版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(16):787-793.
- [3] 张宇,唐铁珣,历欧,等. 氢吗啡酮鞘内药物输注系统用于难治性癌痛病人的研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(11):823-830.
- [4] Du Pen S, Pen A, Hillyer J. Intrathecal hydromorphone for intractable nonmalignant pain: a retrospective study[J]. *Pain Med*, 2006, 7(1):10-15.
- [5] Murray A, Hagen NA. Hydromorphone[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 29(5):57-66.
- [6] 胡阳,王海宁,林云凤,等. 氢吗啡酮联合鞘内输注系统治疗难治性癌痛的临床观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(10):789-792.
- [7] 王伟宁,陈晓彤,陈付强,等. 氢吗啡酮鞘内自控镇痛治疗难治性癌痛的临床研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7):517-521.
- [8] 田凯. 鞘内氢吗啡酮联合用药自控镇痛治疗难治性癌痛价值分析[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(2):142-144.
- [9] 史学莲,刘小立,陈丽,等. 盐酸吗啡在无线镇痛泵系统一次性专用储液药盒中不同温度下的稳定性[J]. *实用疼痛学杂志*, 2017, 13(4):266-268.
- [10] Chang AK, Bijur PE, Meyer RH, *et al.* Safety and efficacy of hydromorphone as an analgesic alternative to morphine in acute pain: a randomized clinical trial[J]. *Ann Emerg Med*, 2006, 48(2):164-172.
- [11] Bruera E, Pereira J, Watanabe S, *et al.* Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine[J]. *Cancer*, 1996, 78(4):852-857.
- [12] Hanks GW, Conno F, Cherny N, *et al.* Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(5):587-593.
- [13] Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):471-477.
- [14] 史学莲,刘小立,陈丽,等. 注射器中盐酸氢吗啡酮和盐酸吗啡在不同温度下的稳定性[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(2):103-106, 111.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址:北京市海淀区学院路 38 号,北京大学医学部

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志(cjpm1712)

