

安瑞克芬注射液与多模式镇痛 4 类常用药物 配伍的理化稳定性研究

栗攀¹, 刘晓娟², 潘霞², 陈娜^{2*}

(1. 湖南省胸科医院药剂科, 湖南 长沙 410205; 2. 长沙市妇幼保健院药剂科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] 目的 考察安瑞克芬(研发代号: HSK21542)注射液与多模式镇痛中常用药物(阿片类、 α_2 肾上腺素受体激动剂、非甾体抗炎药及 5-羟色胺 3 受体拮抗剂)的理化配伍稳定性, 为临床合理联合用药及安全提供实验依据。**方法** 将安瑞克芬(0.2 mg)分别与枸橼酸舒芬太尼、盐酸右美托咪定、氟比洛芬酯、盐酸托烷司琼等 11 种药物按临床常用剂量配伍, 用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 200 mL, 在 22~25 °C、避光、相对湿度 37% 条件下, 于 0、8、24、48、72 h 检测配伍溶液的外观性状、pH 值、不溶性微粒及安瑞克芬含量。实验设 8 组配伍方案, 含对照组(安瑞克芬单用, 以 0.9% 氯化钠注射液稀释至同体积)及不同药物组合, 每组平行制备 2 份样品。**结果** 所有配伍方案在观测期内外观稳定(含氟比洛芬酯时为白色乳状, 其余为无色澄明, 且无浑浊、无沉淀、无肉眼可见异物); pH 值均为 4.0~9.0; 不溶性微粒数量(直径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒: < 100 粒/200 mL; 直径 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒: < 10 粒/200 mL)远低于 2020 年版《中华人民共和国药典》(四部)限值。安瑞克芬在各配伍方案中的药物含量均维持在初始值的 90%~110%, 符合标准。**结论** 除不适用于某些检测的情况外, 安瑞克芬与术后镇痛泵中常见的配伍药物(包括枸橼酸舒芬太尼、盐酸右美托咪定、酮咯酸氨丁三醇、盐酸托烷司琼等)混合后, 可在 22~25 °C 避光条件下 72 h 内保持理化性质稳定, 可用于多模式镇痛方案。

[关键词] 安瑞克芬注射液; 多模式镇痛; 阿片类药物; 配伍; 稳定性

[中图分类号] R969.3; R927

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 04-0372-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202507180564

Study on the Physicochemical Stability of Anrikefon Injection in Compatibility with Four Types of Common Drugs for Multimodal Analgesia

SU Pan¹, LIU Xiaojuan², PAN Xia², CHEN Na²

(1. Pharmacy Department, Hunan Provincial Chest Hospital, Changsha 410205, China; 2. Pharmacy Department, Changsha Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] Objective This study aimed to investigate the physicochemical compatibility of anrikefon (HSK21542) injection with commonly used drugs for multimodal analgesia, including opioids, α_2 -adrenergic receptor agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists, so as to provide experimental basis for rational clinical combined medication and safe clinical application. **Methods** Anrikefon (0.2 mg) was combined with 11 drugs (such as sufentanil citrate, dexmedetomidine hydrochloride, flurbiprofen axetil, tropisetron hydrochloride, etc.) at clinically common doses. The mixtures were diluted to 200 ml with 0.9% sodium chloride injection. The appearance, pH value, insoluble particles, and the anrikefon content of the compatible solutions were detected at 0, 8, 24, 48, and 72 hours under conditions of 22~25 °C, darkness, and 37% humidity. Eight compatibility schemes were designed, including a control group (anrikefon used alone and diluted to the same volume with 0.9% sodium chloride injection) and various drug combination groups, with two parallel samples prepared for each group. **Results** All compatibility schemes showed stable appearance during the observation period, with flurbiprofen axetil-included samples appearing as white emulsions and the others as colorless and clear, without turbidity, precipitation, or visible foreign matter. All samples demonstrated pH values within the 4.0~9.0 range, and insoluble particle counts (particles with diameter $\geq 10 \mu\text{m}$: < 100 particles/200 mL; particles with diameter $\geq 25 \mu\text{m}$: < 10 particles/200 mL) were far below the thresholds defined in 2020 Edition of *Chinese Pharmacopoeia* (Volume IV). Anrikefon content in all compatibility schemes remained within 90%~110% of the initial concentration, meeting the stability standards. **Conclusion** Except for cases involving non-applicable tests, anrikefon demonstrated physicochemical stability for up to 72 hours when combined with common combination drugs in postoperative analgesic pumps (including sufentanil citrate, dexmedetomidine hydrochloride, ketorolac tromethamine, tropisetron hydrochloride, etc.) under conditions of room temperature 22~25 °C and darkness, suggesting its applicability in multimodal analgesia regimens.

[Key words] anrikefon injection; multimodal analgesia; opioid drugs; compatibility; stability

术后疼痛管理不佳, 易产生诸多身心不良影响, 甚至进展为慢性疼痛。研究显示^[1], 术后首日中度

至重度疼痛患者达 48.7%, 提示临床镇痛需求十分迫切。近年来, 多模式镇痛方案逐渐普及, 旨在通过药物联用以减少阿片类药物用量, 降低术后不良事件发生率, 促进患者快速康复^[2-3]。该镇痛模式涉及药物种类丰富, 主要涵盖阿片类镇痛药、 α_2 肾上腺素受体激动剂、非甾体抗炎药及 5-羟色胺 3 (5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃) 受体拮抗剂等。安瑞

接受日期: 2025-10-16

*通信作者: 陈娜, 副主任药师

研究方向: 临床药学研究

E-mail: 15274840649@163.com

克芬注射液作为全球首个高选择性外周 κ 阿片受体激动剂,不易透过血脑屏障,可有效规避 μ 受体激动剂相关的呼吸抑制和成瘾等中枢性不良反应,安全性高^[4]。该药在中国健康成年受试者中经单次静脉给药后,呈现良好的线性药代动力学特征:达峰迅速、体内消除快(半衰期 1.39~2.24 h),主要以原形经肾排泄,几乎不经代谢,且不同输注时长下暴露量相当,整体药代动力学行为稳定可控^[5-6]。目前,虽无该药与其他药物配伍的公开报道,但为多模式镇痛用药方案提供了新选择。因此,开展配伍稳定性研究对促进其临床合理应用具有重要意义。本研究旨在探索安瑞克芬与多种药物(包括阿片类药物、 α_2 肾上腺素受体激动剂、非甾体抗炎药及 5-HT₃ 受体拮抗剂)配伍后 0~72 h 的理化稳定性,模拟临床实际配伍场景,以期为临床用药配伍提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

高效液相色谱仪 (high-performance liquid chromatography, HPLC) (日本岛津公司, 型号: LC-2040C; 美国安捷伦公司, 型号: 1260 Infinity); 电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司, 型号: MS205 DU/A; 德国赛多利斯公司, 型号: QUINTIX224-1CN); pH 计 (瑞士梅特勒-托利多公司, 型号: S220); 不溶性微粒分析仪 (美国 Particle Sizing Systems 公司, 型号: Accusizer A200); 隔膜真空泵 (天津市津腾实验设备有限公司, 型号: GM-1.0A)。

1.2 试药

安瑞克芬注射液 (辽宁海思科制药有限公司, 国药准字 H20250014, 规格: 1 mL : 0.1 mg); 枸橼酸舒芬太尼注射液 (江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字 H20203653, 规格: 10 mL : 50 μ g); 盐酸氢吗啡酮注射液 (宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字 H20120100, 规格: 2 mL : 2 mg); 枸橼酸芬太尼注射液 (宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字 H20003688, 规格: 10 mL : 0.5 mg); 氟比洛芬酯注射液 [远大生命科学(武汉)有限公司, 国药准字 H20183054, 规格: 5 mL : 50 mg]; 盐酸右美托咪定注射液 (四川美大康华康药业有限公司, 国药准字 H20213533, 规格: 2 mL : 0.2 mg); 盐酸托烷司琼注射液 (康普药业股份有限公司, 国药准字 H20080779, 规格: 5 mL : 5 mg); 昂丹司琼注射液 [华润双鹤利民药业(济南)有限公司, 国药准字 H20054697, 规格: 4 mL : 8 mg]; 盐酸帕洛诺司琼注射液 (杭州九源基因生物医药股份有限公司, 国药准字 H20080811, 规格: 5 mL : 0.25 mg); 盐酸

阿扎司琼注射液 (南京正大天晴制药有限公司, 国药准字 H20113055, 规格: 2 mL : 10 mg); 酮咯酸氨丁三醇注射液 (四川美大康佳乐药业有限公司, 国药准字 H20143334, 规格: 1 mL : 30 mg); 甲磺酸多拉司琼注射液 (辽宁海思科制药有限公司, 国药准字 H20110067, 规格: 1 mL : 12.5 mg); 0.9% 氯化钠注射液 (四川科伦药业股份有限公司, 国药准字 H51021156, 规格: 100 mL : 0.9 g); 磷酸二氢钾 (四川西陇科学有限公司, 批号 2306061, 规格: 500 g, 分析纯); 醋酸钠 (四川西陇科学有限公司, 批号 2310231, 规格: 500 g, 无水分析纯); 冰醋酸 (四川西陇科学有限公司, 批号 2309111, 规格: 500 mL, 分析纯) 及乙腈 (国药集团化学试剂有限公司, 批号 20231206, 规格: 500 mL, 色谱纯)。

2 方法

2.1 实验方法

所有注射液的配伍均在超净工作台内完成,并于室温 22~25 $^{\circ}$ C、避光、相对湿度 37% 的条件下进行操作。所有配伍后的溶液在相同实验条件下进行检测。安瑞克芬说明书显示,本品与 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液配伍相容性良好,因此将方案 1 设为对照组 (见表 1)。

2.2 配伍溶液制备

取安瑞克芬注射液及其他试药注射液与 0.9% 氯化钠注射液于 200 mL 容量瓶中按照一定体积比进行混合并摇匀。各试药的用法用量均依据其药品说明书规定的静脉给药标准设定。随后将混合液转移至一次性使用镇痛泵药囊中,平行制备 2 份。分别于 0、8、24、48、72 h 取样,考察配伍溶液的外观性状、pH 值、不溶性微粒、安瑞克芬含量。具体配伍方案、考察项目如表 1 所示。各药品的配伍剂量设定依据临床 200 mL 总量镇痛泵的常用标准。为模拟临床给药场景,本研究以背景输注速率 2 mL $\cdot$ h⁻¹ 作为剂量折算依据,确保各组药物在持续输注状态下的每小时给药量符合临床专家共识^[7]。

2.3 测定方法

2.3.1 外观性状 依 2020 年版《中华人民共和国药典》(四部)^[8] 0901 溶液颜色检查法和 0902 澄清度检查法章程,分别在 0、8、24、48、72 h 对配伍溶液进行考察,观察溶液外观变化,包括浑浊、沉淀、颜色变化。方案 2 中,由于氟比洛芬酯注射液为白色的乳状液体,因此配伍后的溶液也应为白色的乳状液体。除方案 2 外,各配伍后溶液均应保持为无色的澄清液体,且无浑浊、无沉淀、无肉眼可见异物。

表1 安瑞克芬与其他药物配伍的制备方案

方案	配伍溶液药物类别	考察项目			
		外观性状	pH值	不溶性微粒	安瑞克芬含量
1	安瑞克芬 (0.2 mg)	√	√	√	√
2	安瑞克芬 (0.2 mg) 氟比洛芬酯 (200 mg) 盐酸托烷司琼 (10 mg)	√	√		
3	枸橼酸舒芬太尼 (0.2 mg) 安瑞克芬 (0.2 mg) 盐酸帕洛诺司琼 (1 mg)	√	√	√	√
4	盐酸氢吗啡酮 (20 mg) 安瑞克芬 (0.2 mg) 昂丹司琼 (16 mg)	√	√	√	√
5	枸橼酸芬太尼 (1 mg) 盐酸右美托咪定 (0.4 mg) 安瑞克芬 (0.2 mg) 盐酸阿扎司琼 (20 mg)	√	√	√	√
6	枸橼酸舒芬太尼 (0.2 mg) 安瑞克芬 (0.2 mg) 酮咯酸氨丁三醇 (120 mg) 甲磺酸多拉司琼 (50 mg)	√	√	√	
7	安瑞克芬 (0.2 mg) 盐酸托烷司琼 (10 mg)	√	√	√	√
8	枸橼酸舒芬太尼 (0.2 mg) 安瑞克芬 (0.2 mg) 酮咯酸氨丁三醇 (120 mg)	√	√	√	√

“√”代表考察项目；各药物的使用剂量均参照国家药品监督管理局核准的说明书；表中列出的各药物配伍剂量，均为用于配制总体积200 mL术后静脉自控镇痛泵的总用量。经换算（按常规持续泵注速率2 mL·h⁻¹计），各药物的理论实际输注速率（如舒芬太尼2 μg·h⁻¹、氢吗啡酮0.2 mg·h⁻¹等）均严格符合我国《成人术后疼痛处理专家共识》^[7]中推荐方案的安全范围。

2.3.2 pH值 分别在0、8、24、48、72 h取相应浓度配伍溶液进行pH测定。各配伍方案pH值保持在4.0~9.0时，符合人体最适宜溶液pH范围^[9]。

2.3.3 不溶性微粒 依据2020年版《中华人民共和国药典》（四部）^[8]0903不溶性微粒检查法中的光阻法，对不溶性微粒数量进行检测。方案2中氟比洛芬酯注射液为白色的乳状液体，不适用于不溶性微粒检验，故增加方案7（去掉氟比洛芬酯注射液）。其余7个配伍方案分别在0、8、24、48、72 h取相应浓度配伍溶液进行检测。光阻法通则有关注射液不溶性微粒数量明确规定：标示装量在100 mL以上的静脉注射液，每1 mL中直径≥10 μm的微粒不超过25粒，≥25 μm的微粒不超过3粒。本研究配伍后溶液体积为200 mL，根据2020年版《中华人民共和国药典》（四部）规定，配伍后溶液直径≥10 μm的微粒总数不能超过5 000粒，≥25 μm的微粒总数不能超过600粒。

2.3.4 安瑞克芬含量 药物含量只进行0、24、48、72 h的检测；并且药物含量仅进行安瑞克芬的含量检测，其他药品成分含量不进行考察。方案6中甲磺酸多拉司琼出峰时间与安瑞克芬主峰保留时间重叠，故方案6仅考察外观性状、pH值、不溶性微

粒，不检测安瑞克芬药物含量；增加方案8（去掉甲磺酸多拉司琼注射液）。由于方案2中氟比洛芬酯为白色乳状液体，干扰色谱检测，故此组亦不考察安瑞克芬含量。本研究建立了一种基于HPLC的安瑞克芬配伍后含量分析方法。含量测定时，需要润洗进样小瓶，单次检验用量需要10 mL。色谱条件：①仪器型号为LC-2040C和1260 Infinity，色谱柱填料为ChromCore C₁₈（4.6 mm×250 mm，5 μm）。②检测波长为210 nm，流速为1.0 mL·min⁻¹，柱温为室温（22~25℃），进样量为20 μL。③流动相为乙腈-磷酸二氢钾溶液（0.02 mol·L⁻¹），体积比5:95。其中，0.02 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液配制方法为称取磷酸二氢钾13.609 g至5 000 mL水中，用磷酸调节pH至3.0，经0.2 μm水系滤膜过滤后，摇匀即得。④稀释液：醋酸盐缓冲液（称取醋酸钠0.3035 g，冰醋酸0.4675 g，加水溶解并稀释至1 000 mL，摇匀即得）。标准规定：相对于0 h含量的90%~110%。

3 实验结果

安瑞克芬的各配伍溶液（除方案2外）在室温（22~25℃）放置72 h后，溶液均为无色的澄清液

体，且无浑浊、无沉淀、无肉眼可见异物；方案2为白色的乳状液体。方案1~8的配伍溶液pH值在0、8、24、48、72 h均处于4.0~9.0之间，符合规定。各配伍方案的不溶性微粒显示，每个供试品容器中直径≥10 μm的微粒均低于100粒，≥25 μm

的微粒均低于10粒，远低于2020年版《中华人民共和国药典》（四部）^[8]限值。各配伍方案中安瑞克芬含量在0、24、48、72 h检测时均保持在0 h含量的90%~110%，因此也符合标准。具体实验结果见图1、表2、表3。

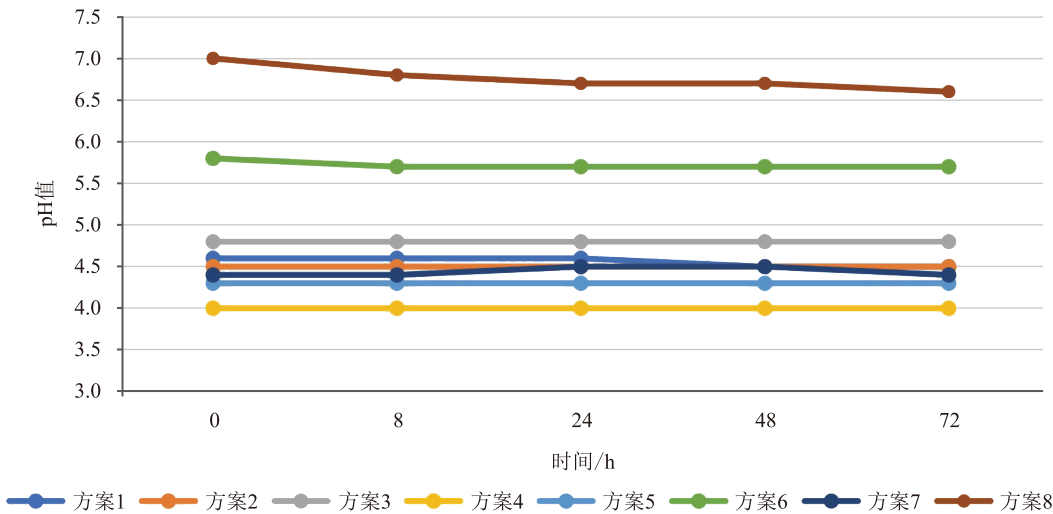


图1 安瑞克芬各配伍方案的pH值检测结果

表2 安瑞克芬各配伍方案下的不溶性微粒数量

方案	微粒直径/μm	微粒数量/粒				
		0 h	8 h	24 h	48 h	72 h
1	5~10（不包括10）	34	496	45	44	12
	≥ 10*	8	94	4	13	4
	≥ 25	0	1	0	0	0
3	5~10（不包括10）	472	342	426	227	192
	≥ 10*	70	49	98	62	39
	≥ 25	0	1	1	1	1
4	5~10（不包括10）	451	179	91	77	71
	≥ 10*	71	18	12	22	18
	≥ 25	0	0	1	0	1
5	5~10（不包括10）	425	247	182	85	71
	≥ 10*	74	29	39	12	18
	≥ 25	0	0	1	1	0
6	5~10（不包括10）	353	211	78	32	65
	≥ 10*	60	26	10	8	24
	≥ 25	0	1	0	0	1
7	5~10（不包括10）	32	264	47	150	15
	≥ 10*	5	42	3	43	5
	≥ 25	0	0	0	1	0
8	5~10（不包括10）	591	408	53	208	81
	≥ 10*	79	57	18	62	27
	≥ 25	0	1	8	2	1

* 按照2020年版《中华人民共和国药典》（四部）规定：微粒直径≥10 μm的数据已包含直径≥25 μm的微粒数量。两者在质控报告中属于典型的“大类包含小类”级联指标，而非并列关系

表3 安瑞克芬在各配伍方案中的含量检测结果

方案	含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$			
	0 h	24 h	48 h	72 h
1	1.06	1.05	1.03	1.01
3	1.15	1.11	1.07	1.08
4	1.04	1.07	1.04	1.02
5	1.04	1.05	1.04	1.09
7	1.09	1.05	1.04	1.06
8	1.05	1.10	1.07	1.04

4 讨论

随着加速康复外科理念在临床实践中的深入推广,多模式镇痛已成为术后疼痛管理的核心策略,不同镇痛药的联合应用则是该方案发挥效能的关键所在^[10]。药物配伍后的理化稳定性直接关系到药物临床疗效的发挥与用药安全,若出现沉淀、降解或微粒超标等问题,轻则导致镇痛效果减弱,重则引发静脉栓塞、过敏反应等严重并发症,这也是当前临床联用药物时面临的重要挑战。

安瑞克芬是一种对外周 κ 阿片受体具有高选择性的激动剂,广泛覆盖术后疼痛常见指征,且效果显著。一项针对 2 组 III 期多中心临床试验的分析表明,安瑞克芬在腹部手术后镇痛的效果显著优于安慰剂,与曲马多效果相当,同时具有较好的安全性,特别是术后恶心呕吐的发生率明显低于安慰剂和曲马多组^[11]。安瑞克芬凭借规避 μ 受体药物呼吸抑制和成瘾风险的独特优势,有望广泛应用于多模式镇痛方案。然而,鉴于安瑞克芬上市时间较短,目前关于与其他常用镇痛药配伍后的理化稳定性研究相对较少。因此,为深入理解安瑞克芬与其他镇痛药物的配伍风险以拓展多模式镇痛方案,本研究对安瑞克芬与阿片类药物、 α_2 肾上腺素受体激动剂、非甾体抗炎药及 5-HT₃ 受体拮抗剂等各类镇痛药配伍后的理化稳定性进行了系统评估。

尽管药物配伍在当前临床应用中已属成熟操作,但药物间的配伍复杂性不容忽视。郑欢等^[12]对不同阿片类药物在镇痛泵中储存长达 28 d 的稳定性进行考察,发现芬太尼和舒芬太尼随时间的延长其含量会发生一定程度的衰减,提示药物使用的时效性在维持药效中的重要作用。一项关于氯诺昔康与地佐辛配伍联用的稳定性研究证实了两者在 48 h 内能保持稳定,无理化性质变化^[9]。此外,姚漫漫等^[13]对 4 种注射液(包括盐酸艾司氯胺酮、枸橼酸舒芬太尼、酒石酸布托啡诺、甲氧氯普胺)配伍稳定性进行分析,发现不溶性微粒数超出规定标准,因此限制了其配伍使用。综合以往研究,药物配伍后的理化稳定性考察至关重要。

本研究综合采用外观性状、pH 值、不溶性微粒及安瑞克芬含量测定 4 种方法,对安瑞克芬与上述各类注射剂配伍后的理化性质稳定性进行表征。本研究证实了安瑞克芬与阿片类及其他镇痛药配伍后,在多模式镇痛方案中短期混合使用的即时安全性。此结果既补充了郑欢等^[12]研究中“仅关注阿片类单药长期储存”的局限,更是填补了“多药配伍场景下短期稳定性”的研究空白,为临床多样化镇痛需求提供更全面的实验依据。总之,安瑞克芬注射液与阿片类药物(枸橼酸舒芬太尼、枸橼酸芬太尼、盐酸氢吗啡酮)、 α_2 肾上腺素受体激动剂(盐酸右美托咪定)、非甾体抗炎药(酮咯酸氨丁三醇)及 5-HT₃ 受体拮抗剂(盐酸托烷司琼、盐酸帕洛诺司琼、昂丹司琼、盐酸阿扎司琼)在氯化钠溶液中 72 h 内配伍稳定性良好,可考虑联合用于临床多模式镇痛。

然而,本研究也存在一些局限性。首先,本研究仅在室温 22~25 °C 条件下评估了配伍稳定性;为进一步完善临床用药依据,后续工作需系统评估安瑞克芬配伍溶液的渗透压,并在 4 °C (冷藏储存)和 37 °C (模拟体内环境)条件下进行更全面的稳定性评价。其次,方案 2 中白色乳状的氟比洛芬酯注射液导致外观检测受限;尽管 pH 值合格,该乳状外观仍可能干扰配伍均一性、药物含量及输注稳定性,进而影响药效或带来安全隐患。此外,个别方案中不溶性微粒数量在检测时间内出现了一定程度的动态波动,如方案 1 (0~24 h) 和方案 8 (8~48 h) 中 5~10 μm (不含 10 μm) 的微粒计数呈现先异常升高后骤降的现象。这种短暂的波动主要与光阻法检测仪器的物理原理及方法学局限性有关。光阻法基于微粒对光束的遮挡或散射效应进行计数,但该技术无法有效区分固体微粒与微小液滴或气泡^[8,14]。2020 年版《中华人民共和国药典》(四部) 0903 通则中也明确指出测定前需脱气以消除气泡干扰^[8]。在本研究模拟临床多模式镇痛泵配制的过程中,多种药物的混合振摇,以及从 200 mL 镇痛泵药囊中反复穿刺取样,易在溶液内引入微气泡;微气泡的

折射率与溶液不同,光阻仪传感器极易将其误判为微粒,从而导致早期时间点的微粒计数出现“假阳性”的短暂飙升。随着静置时间的延长,微小气泡逐渐上浮、破裂并逸出消散,该物理光学干扰随之消除,微粒读数便呈现出断崖式回落并趋于真实的基准水平。同时,该现象也不排除是配伍后溶液微环境(如pH值、离子强度)改变,促使药物发生短暂、可逆的微观析出与再溶解所致^[13,15]。尽管存在上述检测过程中的动态方法学干扰,本研究中的所有配伍方案在各检测时间点的不溶性微粒最高峰值均远低于2020年版《中华人民共和国药典》(四部)规定的限度,表明其临床多药联合静脉输注的安全性整体处于可控范围内。最后,方案6中的甲磺酸多拉司琼出峰时间与安瑞克芬主峰保留时间重叠,干扰了安瑞克芬的含量测定;虽其余3项检测合格,但该干扰可导致安瑞克芬定量误差、掩盖其他潜在干扰物质,且难以可靠评估安瑞克芬配伍稳定性与

有效性,进而影响配伍适用性判断。后续研究将通过优化色谱条件(如调整流动相、更换色谱柱等)检测这一方案下安瑞克芬的含量,再考虑其配伍的适用性。总体来说,方案3、4、5、7、8在各时间点粒径范围均远低于药典限值,且整体数值平稳,无异常波动,同时外观形状、药物含量和pH值稳定,适用于术后短期镇痛,推荐作为多模式镇痛临床实践中的优先配伍方案。对于稳定性欠佳的配伍方案,建议在用药前加强质量检查,确保溶液符合规定后再行使用。

5 结论

安瑞克芬与术后镇痛泵中常见的配伍药物(包括枸橼酸舒芬太尼、盐酸右美托咪定、酮咯酸氨丁三醇、盐酸托烷司琼等)混合后,可在22~25℃避光条件下72h内保持理化性质稳定,为其跻身多模式镇痛联合用药清单提供了关键证据。

【参考文献】

- [1] Liu Y, Xiao S, Yang H, et al. Postoperative pain-related outcomes and perioperative pain management in China: a population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 39: 100822.
- [2] 何俊劭,邢爱敏. EXPAREL®可减少阿片类药物的使用[J]. *药学进展*, 2012, 36(12): 576.
- [3] Beloeil H, Laviolle B, Menard C, et al. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(6): e020873.
- [4] Gou X, Chen Y, Ye Q, et al. Preclinical evaluation of abuse potential of the peripherally-restricted kappa opioid receptor agonist HSK21542[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2024, 154: 105731.
- [5] Shao R, Wang H Y, Ruan Z R, et al. Phase I clinical trial evaluating the safety, tolerance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of HSK21542 injection in healthy volunteers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2024, 135(6): 743-754.
- [6] Yuan J J, Bian Y C, Ma S, et al. Pharmacokinetics, mass balance and metabolism of [¹⁴C] HSK21542, a novel kappa opioid receptor agonist, in humans[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48(6): 723-731.
- [7] 中华医学会麻醉学分会. 成人手术后疼痛处理专家共识[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(9): 911-917.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版): 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [9] 薛燕琴. 氯诺昔康联合地佐辛在临床手术超前镇痛用药配伍中的稳定性研究[J]. *中国医药指南*, 2025, 23(4): 51-53.
- [10] 赵欢喆, 李宽, 陈秋玲, 等. 基于加速康复外科理念的多模式镇痛在胸外科手术患者中的应用成效[J]. *中国医药指南*, 2025, 23(1): 28-31.
- [11] Zhong Y, Xu Y, Lei Q, et al. HSK21542 in patients with postoperative pain: two phase 3, multicentre, double-blind, randomized, controlled trials[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 4830.
- [12] 郑欢, 王茂莹, 康仪, 等. 不同阿片类药物长时间储存于镇痛泵中的稳定性分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(11): 873-875.
- [13] 姚漫漫, 江丹, 杨进国, 等. 艾司氯胺酮舒芬太尼布托啡诺甲氧氯普胺在0.9%氯化钠注射液中配伍稳定性考察[J]. *医药导报*, 2024, 43(12): 2033-2038.
- [14] Zölls S, Tantipolphan R, Wiggernhorn M, et al. Particles in therapeutic protein formulations, Part 1: overview of analytical methods[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(3): 914-935.
- [15] 时晓亚, 陈富超, 袁妮, 等. 酒石酸布托啡诺与甲磺酸罗哌卡因在镇痛泵中配伍稳定性考察[J]. *湖北医药学院学报*, 2015, 34(3): 250-253.

(责任编辑:姚思卉)