

# 丙泊酚注射液与依托咪酯注射液的配伍稳定性考察<sup>Δ</sup>

廖勇\*,游艳(三峡大学仁和医院药学部,湖北宜昌 443001)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)30-2826-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.16

**摘要** 目的:考察丙泊酚注射液与依托咪酯注射液的配伍稳定性。方法:取丙泊酚注射液和依托咪酯注射液一定量按20 mg:2 mg的比例混合,分装成5份后分别在37℃恒温水浴箱中放置0、4、8、12、24 h,采用核磁共振波谱(NMR)法检测二者混合后是否生成新的物质,使用二甲基亚砜(DMSO)-d<sub>6</sub>溶剂溶解后分别进行H<sup>1</sup>-NMR的图像采集。结果:通过与标准品谱图对比及对不同水浴时间下混合样品间谱图峰面积积分可知,丙泊酚、依托咪酯二者混合后在上述条件下表现出良好的化学稳定性。结论:所建方法简便、快速、准确;丙泊酚注射液与依托咪酯注射液混合后无化学性质的变化,配伍稳定,可在临床联合应用。

**关键词** 丙泊酚注射液;依托咪酯注射液;核磁共振波谱法;配伍;稳定性

## Compatible Stability of Propofol Injection and Etomidate Injection

LIAO Yong, YOU Yan (Dept. of Pharmacy, Renhe Hospital of Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Propofol injection and Etomidate injection. METHODS: Propofol injection and Etomidate injection were mixed according to 20 mg : 2 mg and divided into 5 parts with water bath for 0 h, 4 h, 8 h, 12 h or 24 h at 37 °C. New substance was detected by NMR after mixing. Then the solutions had been dissolved by DMSO-d<sub>6</sub> and H<sup>1</sup>-NMR image captured. RESULTS: The comparison of H<sup>1</sup>-NMR and spectrum peak area of samples with water bath for different time showed good chemical stability of samples after mixing under above conditions. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid and accurate for detecting the stability of Propofol injection and Etomidate injection and the stability of chemical property after mixing, and the results show they can be combined in the clinic.

**KEYWORDS** Propofol injection; Etomidate injection; NMR; Compatible; Stability

静脉麻醉剂丙泊酚和依托咪酯,均具有起效快、苏醒快、应用方便的特点,但两药也具有各自的不良反应和副作用<sup>[1-2]</sup>。丙泊酚在注射时易致肌肉痛<sup>[3-4]</sup>,而依托咪酯易致肌震颤。国内外已有文献报道,将两药混合后联合应用于全身麻醉诱导<sup>[5]</sup>和门诊短小手术与操作的全身麻醉<sup>[6]</sup>,发现能在保持各自优势的同时副作用较单用时相对减轻。尽管临床上两药联用显示出许多优点,但关于两药混合使用时是否发生化学变化仍是让麻醉师无据可依的问题。本研究利用核磁共振波谱(NMR)法检测丙泊酚和依托咪酯混合后是否生成新的物质,为两药混合后应用于静脉麻醉这种临床应用方法提供试验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

恒温三用水浴锅(金坛市医疗仪器厂);涡旋混合仪(上海沪西分析仪器厂);移液枪;WILMAD核磁管(d=5 mm,美国Wilmad-Labglass公司);Bruker-ARX-400核磁共振光谱仪(瑞士Bruker公司)。

### 1.2 药品与试剂

丙泊酚标准品(国家标准物质网,纯度:99.8%);依托咪酯标准品(国家标准物质网,纯度:99.8%);丙泊酚注射液(西安立邦制药有限公司,国药准字:H19990282,批号:1212301);依托咪酯注射液(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字:

H20020511,批号:20130805);二甲基亚砜(DMSO)-d<sub>6</sub>溶剂。

## 2 方法

### 2.1 样品制备

取一定体积的丙泊酚标准品、依托咪酯标准品,按质量20 mg : 2 mg<sup>[6]</sup>的比例混合,分装成5份后分别在37℃恒温水浴箱中放置0、4、8、12、24 h,每一个时间点上的混合样品备样3份。

### 2.2 重复性试验

取同一浓度丙泊酚标准品溶液连续进样6次,各样品峰重现性良好。

### 2.3 核磁共振谱图的采集

将丙泊酚标准品、依托咪酯标准品及不同水浴时间下的二者纯品化合物水浴充分后各取DMSO-d<sub>6</sub>溶剂0.5 ml溶解完全,分别进行H<sup>1</sup>-NMR的图像采集。

## 3 结果

### 3.1 丙泊酚及依托咪酯单单一维氢谱采集结果

丙泊酚及依托咪酯化学结构式分别见图1A、图1B。丙泊酚的H<sup>1</sup>-NMR在低场区给出1个酚羟基信号δ7.99(s, 1-OH), 3个苯环氢信号δ6.96(d, 7.6 Hz, 3, 5-CH)、δ6.78(t, 7.6 Hz, 4-CH);在高场区给出2个杂化次甲基信号δ3.31(m, 7, 10-CH), 4个甲基信号δ1.15(d, 6.87 Hz, 8, 9, 11, 12-CH<sub>3</sub>)。依托咪酯的H<sup>1</sup>-NMR给出的信号包括2个杂环次甲基信号δ8.31(s, 5-CH)、δ7.68(s, 5-CH), 5个苯环氢信号δ7.32(m, 9, 12-CH)、δ7.25(m, 11-CH), δ7.17(m, 8, 13-CH), 1个连芳香环的次甲基信号δ6.25(q, 7.2 Hz, 7-CH), 1个连氧亚甲基信号δ

Δ 基金项目:湖北省宜昌市科技局重大项目(No.A13301-40)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学及药事管理。电话:0717-6551830。E-mail:308220846@qq.com

4.19(q, 7.2 Hz, 7-CH<sub>2</sub>), 2个甲基信号δ1.83(d, 7.2 Hz, 14-CH<sub>3</sub>)、δ1.20(t, 7.2 Hz, 16-CH<sub>3</sub>)。两种药物的核磁共振谱图上不存在信号重叠(见图2)。

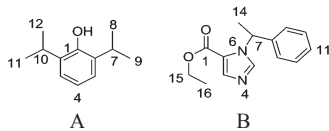


图1 化学结构式

A. 丙泊酚; B. 依托咪酯

Fig 1 The chemical structure

A. propofol; B. etomidate

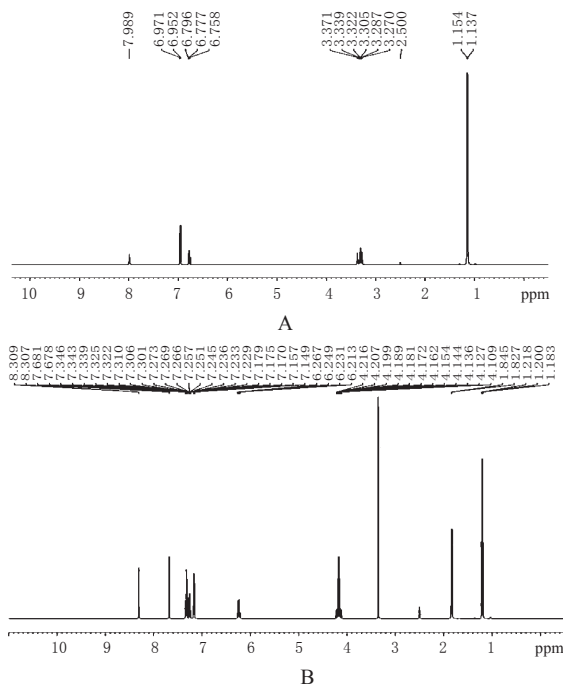


图2 核磁共振谱图

A. 丙泊酚标准品; B. 依托咪酯标准品

Fig 2 NMR spectrum

A. standard substance of propofol; B. standard substance of etomidate

### 3.2 不同水浴时间下丙泊酚、依托咪酯混合品一维氢谱采集结果

取一定量的丙泊酚注射液与依托咪酯注射液按 20 mg:2 mg 比例混合后, 分成 5 份后分别在 37 °C 恒温水箱中放置 0、4、8、12、24 h 的样品分别记为样-0 h、样-4 h、样-8 h、样-12 h、样-24 h。其中与依托咪酯单品标准品谱图进行比较(如图 3 A)发现, 混合品水浴 0 h 时氢谱中涵盖了丙泊酚、依托咪酯所有的氢信号, 且除了水的氢谱外并未发现新的氢信号产生。水峰的存在是由于 DMSO 具极强吸水性, 在溶解药品过程中吸入少量水分而成。这一结果初步说明两种药物最初混合时并没有新物质生成。

将样-4 h、样-8 h、样-12 h、样-24 h 的一维氢谱信号与丙泊酚、依托咪酯单品标准品谱图及样-0 h 谱图进行对比(见图 3B、C、D、E)发现, 所有谱图除信号强度略有差别外, 信号峰的化学位移基本保持一致。这一结果说明水浴时间的长短对两种药物的稳定性影响很小, 混合品在外界环境为 37 °C 时显示出良好的化学稳定性。

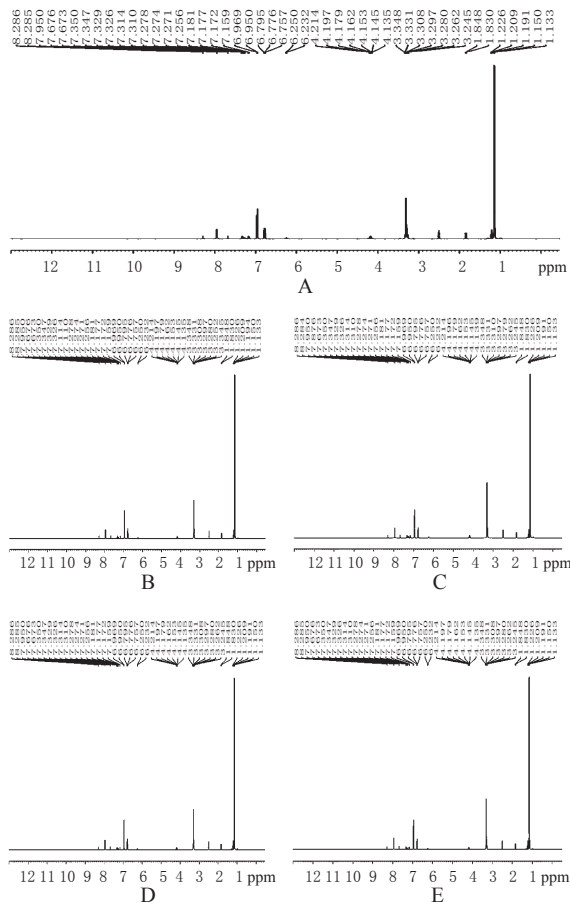


图3 样品谱图

A. 样-0 h; B. 样-4 h; C. 样-8 h; D. 样-12 h; E. 样-24 h

Fig 3 Sample spectrum

A. sample 0 h; B. sample 4 h; C. sample 8 h; D. sample 12 h; E. sample 24 h

### 3.3 不同水浴时间下的丙泊酚、依托咪酯混合品一维氢谱信号峰面积积分

对各组丙泊酚 4-H 的信号峰及依托咪酯 5-H 的信号峰进行峰面积计算, 峰面积代表化合物的量。丙泊酚 4-H 的信号峰出现在 6.775 ppm 处, 依托咪酯 5-H 的信号峰出现在 8.285 ppm 处(见图 4)。将各组 4-H 的信号峰及 5-H 的信号峰叠放后发现这两处信号峰面积基本相等。试验结果以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示(见表 1), 采用 SPSS 19.0 软件作统计分析, 采用单因素方差分析(One-way analysis of variance, ANOVA)进行显著性检测。P < 0.05 为差异有统计学意义。

对表 1 数据进行分析发现, 不同水浴时间下丙泊酚 4-H 信号峰及依托咪酯 5-H 信号峰面积几乎无变化(P > 0.05), 组间差异无统计学意义。说明各组混合样品的量在水浴前后无变化, 进一步说明二者混合水浴后无新物质生成, 在外界环境为 37 °C 时表现出良好的化学稳定性。

## 4 讨论

丙泊酚和依托咪酯都是各具优缺点的静脉麻醉药, 二者的联合应用为临床全身麻醉诱导提供了新的用药方式, 解决了单独使用时血压剧烈下降、肌阵挛、呼吸抑制及注射疼痛等一系列不良反应问题<sup>[7]</sup>。核磁共振是由原子核的自旋运动引起, 当 <sup>1</sup>H 在分子中处于不同化学环境时, 将会在相同照射频率

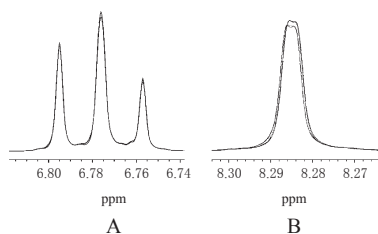


图4 信号峰

A.丙泊酚4-H的信号峰(6.775 ppm);B.依托咪酯5-H的信号峰(8.285 ppm)

Fig 4 Signal peak

A. signal peak of propofol 4-H (6.775 ppm); B. signal peak of etomidate 5-H (8.285 ppm)

表1 不同水浴时间下丙泊酚4-H和依托咪酯5-H信号峰面积计算( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 1 The calculation of signal peak area of propofol (4-H) and etomidate (5-H) under different water bath time ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

水浴时间, h	信号峰面积	
	丙泊酚4-H	依托咪酯5-H
0	105 298 553.72 ± 58 553.92	16 728 058.66 ± 3 918.68
4	105 266 645.74 ± 25 582.52	16 727 909.87 ± 20 473.65
8	105 306 802.50 ± 6 969.07	16 726 672.94 ± 15 308.79
12	105 228 560.55 ± 51 540.38	16 729 022.59 ± 16 467.40
24	105 231 721.26 ± 55 498.51	16 725 465.71 ± 19 671.96

下、在不同的共振磁场下显示吸收峰,也即出现不同的化学位移。同时,共振峰下的面积与产生峰的质子数成正比,即峰面积比为不同类型质子数的相对比值。积分曲线的总高度与分子中的总质子数成正比,各个峰的阶梯曲线高度与该峰面积成正比,即与产生该吸收峰的质子数成正比。笔者采用丰度及灵敏度都极高的氢谱,通过测定不同碳原子上氢的化学位移来初步确定新物质生成情况。进一步计算不同水浴时间下的峰面积,比较水浴前后物质相对含量的变化情况。从而说明混合物前后的量无变化,无新物质生成。

与高效液相色谱法相比,NMR法用于定量分析的基础是各化学环境中不同的质子吸收峰的面积只与所包含的质子数有关,不需引进任何校正因子就可直接根据各共振峰的积分

值推算所代表的自旋核的数量;且高效液相色谱法只能检测出有紫外吸收的物质,如果产生了无紫外吸收的产物则无法测到了。因此,NMR法在本试验检测两种药物混合时是否有新物质生成上更准确。本试验证明了丙泊酚注射液、依托咪酯注射液在37℃条件下混合后化学性质稳定,在临床上可安全配伍。笔者将在现有研究的基础上,进一步研究二者联合注射后在体内环境中的化学稳定性,为二者混合后的联合应用的临床安全性、合理性提供更多的试验依据。

#### 参考文献

- [1] Patten D, Foxon GR, Martin KF, et al. An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology Physiology*, 2001, 28(5/6): 451.
- [2] Weiss-Bloom LJ, Reich DL. Haemodynamic responses to tracheal intubation following etomidate and fentanyl for anaesthetic induction[J]. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1992, 39(8): 780.
- [3] Schaub E, Kern C, Landau R. Pain on injection: a double-blind comparison of propofol with lidocaine pretreatment versus propofol formulated with long and medium-chain triglycerides[J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2004, 99(6): 1 699.
- [4] Canbay O, Celebi N, Arun O, et al. Efficacy of intravenous acetaminophen and lidocaine on propofol injection pain[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2008, 100(1): 95.
- [5] Saricaoglu F, Uzun S, Arun O, et al. A clinical comparison of etomidate-lipuro, propofol and admixture at induction[J]. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 2011, 5(1): 62.
- [6] 邹学军,简道林,罗兴军,等.依托咪酯脂肪乳剂与丙泊酚混合用于无痛人流产麻醉[J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(11): 7.
- [7] Nyman Y, von Hofsten K, Ritzmo C, et al. Effect of a small priming does on myoclonic movements after intravenous anaesthesia induction with etomidate-lipuro in children.[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2011, 107(2): 225.

(收稿日期:2014-03-13 修回日期:2014-04-13)

## 国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽一行在辽宁调研

本刊讯 2014年7月10-12日,国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽一行在辽宁调研,实地考察了沈阳市信访大厅、沈阳市合众人口文化传媒中心、沈阳市第四医院、鞍山市妇儿医院、海城市中心医院、大连市燕窝岭人口与家庭文化传播基地、大连市中心医院,召开了座谈会,与群众、基层卫生计生工作者和患者进行了深入交流,并听取了辽宁省有关部门卫生计生工作汇报。

崔丽副主任充分肯定了辽宁省卫生计生工作,认为辽宁省卫生计生信访工作抓得实,人口与家庭文化建设创新性强,公立医院监管有力,不断提高服务质量,充分体现辽宁医改的实践成果。她指出,当前信访形势和任务发生了很大变化,希望辽宁进一步深入学习领会中央关于信访工作制度改革的精神,落实化解信访突出问题工作会议要求,在总结化解积案经验的基础上,进一步着力解决卫生计生信访突出问题,引导群

众通过法律渠道维护自身权益,把问题解决在基层。她同时强调,深化医改工作的落脚点是让患者满意,对医疗服务满意。要在医药卫生体制改革中,在完善计划生育政策当中给予群众关怀和支持。各级卫生计生部门对医护人员要关心关爱,调动医护人员投身医改的积极性。地方政府在医疗服务体系建设中要承担投入和规划责任,要充分发挥信息化的支撑作用。人口文化引领风尚、教育人民、服务社会、推动发展,在卫生计生工作全局中发挥着不可替代的重要作用,要继续加强人口文化基地建设,注重与自然风光、人文景观、人口与家庭文化等融合。要宣传身边的典型,传递正能量,树立卫生计生新形象。

国家卫生和计划生育委员会办公厅、宣传司,辽宁省卫生和计划生育委员会有关人员陪同调研。