

# 注射用丙帕他莫单药及与 $\beta$ -内酰胺类药、质子泵抑制剂的配伍稳定性考察<sup>△</sup>

林淑瑜\*, 杨昌云, 潘丹婷, 甘惠贞\*(解放军第180医院, 福建泉州 362000)

中图分类号 R969.3;R973\*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4358-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.14

**摘要** 目的:考察注射用丙帕他莫与 $\beta$ -内酰胺类药、质子泵抑制剂(PPI)的配伍稳定性。方法:采用高效液相色谱(HPLC)法测定丙帕他莫48 h内的含量变化,考察其pH值变化,并观察与 $\beta$ -内酰胺类药及PPI配伍后各溶液的外观变化。结果:丙帕他莫的水溶液不稳定,药物含量在7 h内可降解至90%以下,pH值在3 h内从5.37降至3.52,48 h后pH值降至1.87。丙帕他莫与 $\beta$ -内酰胺类药配伍3 h时肉眼可观察到液体乳光,配伍12 h时可观察到白色沉淀;与PPI配伍立即发生颜色的变化并逐渐形成深色沉淀。结论:丙帕他莫的水溶液稳定性差,与 $\beta$ -内酰胺类药物及PPI存在配伍禁忌。丙帕他莫临床上应现配现用,尽量在配伍1 h内用完且不与其他药物进行配伍,输液前后应冲管。

**关键词** 高效液相色谱法;丙帕他莫; $\beta$ -内酰胺类药;质子泵抑制剂;配伍禁忌

## Stability of Propacetamol for Injection Single-Agent and Compatible with $\beta$ -lactam Drugs or Proton Pump Inhibitors

LIN Shu-yu, YANG Chang-yun, PAN Dan-ting, GAN Hui-zhen (No. 180 Hospital of PLA, Fujian Quanzhou 362000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Propacetamol for injection with  $\beta$ -lactam drugs or proton pump inhibitors (PPI). METHODS: The contents of propacetamol were detected by HPLC within 48 h. The appearance of the solutions that propacetamol compatible with  $\beta$ -lactam drugs or PPIs was observed. RESULTS: Propacetamol solution was not stable, and the content of propacetamol was less than 90% within 7 h. The pH of propacetamol solution decreased from 5.37 to 3.52 within 3 h, and to 1.87 after 48 h. The opalescent solution could be observed 3 h after propacetamol compatible with  $\beta$ -lactam drugs, and white precipitation was found 8 h later. The color of propacetamol changed immediately after being compatible with PPI, and gradually formed dark precipitation. CONCLUSIONS: Propacetamol solution is unstable. There is incompatibility for Propacetamol injection with  $\beta$ -lactam drugs or PPI. Propacetamol should be used immediately after configured and used up in one hour, moreover, can not compatible with other drug. The infusion tube should be washed before and after using propacetamol.

**KEYWORDS** HPLC; Propacetamol;  $\beta$ -lactam drugs; Proton pump inhibitors; Incompatibility

盐酸丙帕他莫为对乙酰氨基酚(扑热息痛)的前体药物<sup>[1]</sup>,其制备成注射用无菌粉末静脉滴注给药后在体内可被血浆酯酶迅速水解而完全转变为对乙酰氨基酚起作用。临床上主要用于急需静脉给药治疗、其他给药方式不适合情况下的高度发热,以及中度疼痛的短期治疗,尤其是外科手术疼痛,其可代替度冷丁,具有不成瘾、不依赖的特点。近年来有许多文献报道,在临床上应用过程中发现了丙帕他莫与多种药物(注射用美洛西林钠/舒巴坦钠、注射用头孢匹胺钠、泮托拉唑钠、奈普生钠注射液、夫西地酸钠、注射用头孢哌酮/他唑巴坦钠)存在着配伍禁忌<sup>[2-9]</sup>。这些报道都只是陈述了应用过程发现了此配伍禁忌,而产生配伍禁忌的原因未见详细介绍。近期发现我院的几例外科手术患者手术后使用丙帕他莫与 $\beta$ -内酰胺类药(美洛西林钠/舒巴坦、五水头孢唑林钠等)、质子泵抑制剂(PPI,如奥美拉唑、泮托拉唑等)在多通道输液管中配伍时出现配伍禁忌。因此,本文采用高效液相色谱法测定48 h内丙帕

他莫的含量的变化,考察其pH值变化并测定在不同时间点上丙帕他莫与 $\beta$ -内酰胺类药及PPI配伍后各溶液的外观变化;并从丙帕他莫的理化性质、化学结构、分解产物的变化来分析其与 $\beta$ -内酰胺类药或PPI之间存在配伍禁忌的本质原因。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

Ultimate 3000 高效液相色谱仪(戴安中国有限公司);JA 2003 电子分析天平(上海方瑞仪器有限公司);PHS-3C 型实验室 pH 计(上海诚宁环保科技有限公司);移液枪(100~1 000  $\mu$ l)。

#### 1.2 药品与试剂

丙帕他莫标准品(中国食品药品检定研究所,纯度 $\geq$ 98%,批号:101027-200801);对乙酰氨基酚对照品(中国食品药品检定研究所,纯度 $\geq$ 98%,批号:100018-200408);4-氨基苯酚对照品(中国食品药品检定研究所,纯度 $\geq$ 98%,批号:100802-201203);注射用丙帕他莫(安徽威尔曼制药有限公司,规格:1.0 g,批号:1211025);注射用青霉素(石药集团中诺药业有限公司,规格:0.48 g,批号:017120857);注射用美洛西林/舒巴坦钠(山西仟源制药股份有限公司,规格:2.5 g,批号:20111004);注射用哌拉西林/舒巴坦钠(湘北威尔曼制药股份有限公司,规格:1.5 g,批号:121215);注射用氟氯西林钠(山

<sup>△</sup> 基金项目:南京军区医药卫生科研项目(No.10MA085)

\* 药师。研究方向:静脉用药调配。电话:0595-28919443。E-mail: yidalsy2005@163.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:药房管理。电话:0595-28919451。E-mail: 13599220436@139.com

西振东泰盛制药有限公司,规格:0.5 g,批号:1209111);注射用头孢唑林钠(西南药业股份有限公司,规格:0.5 g,批号:120302);注射用五水头孢唑林钠(深圳华润九新药业有限公司,规格:1.0 g,批号:1301413);注射用奥美拉唑(阿斯利康制药有限公司,规格:40 mg,批号:1206B11);注射用泮托拉唑(国药集团荣生制药有限公司,规格:40 mg,批号:13042404);注射用泮托拉唑(马鞍山深原制药有限公司,规格:80 mg,批号:130413-3);注射用兰索拉唑(山东罗欣药业股份有限公司,规格:30 mg,批号:513073142);注射用埃索美拉唑钠(阿斯利康制药有限公司,批号:TALY1306039);5%葡萄糖注射液(GS,四川沱牌药业有限责任公司,规格:100 ml,批号:B1207301);0.9%氯化钠注射液(四川沱牌药业有限责任公司,规格:100 ml,批号:B1210104);甲醇、辛烷磺酸钠、磷酸二氢钾、磷酸为色谱纯;水为超纯化水(本院消毒供应室提供)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Acclaim C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相<sup>[10]</sup>:乙腈-水(含10 mmol/L辛烷磺酸钠,醋酸调pH=3.0)(30:70);流速:1.0 ml/min;柱温:30 ℃;检测波长:246 nm;进样量:10 μl。在该色谱条件下,丙帕他莫(5.160 min)与分解产物对乙酰氨基酚(3.440 min)、4-氨基苯酚(2.234 min)及其他色谱峰可达基线分离,分离度>1.5。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液:取丙帕他莫标准品10 mg,置于10 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度。

2.2.2 供试品溶液:取注射用丙帕他莫1.0 g,置于100 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度。

2.2.3 配伍溶液:模拟临床用药质量浓度,取注射用丙帕他莫1.0 g用0.9%氯化钠注射液100 ml溶解,混匀,常温下避光放置。

### 2.3 标准曲线的制备

取丙帕他莫对照品溶液2 ml,置于10 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度;再分别精密吸取一定量,稀释成质量浓度为0.002 5、0.005、0.01、0.02、0.04 mg/ml的系列溶液。按“2.1”项色谱条件进样10 μl,每种质量浓度重复进样3次,记录色谱。以浓度(c)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标,进行线性回归,得标准曲线方程为 $A=1.3967c+0.1405$ ( $r=0.9999$ )。结果表明,丙帕他莫检测浓度在0.002 5~0.04 mg/ml范围内线性关系良好。

### 2.4 专属性试验

(1)酸破坏:取本品适量,加盐酸调pH<3,放置3 h,用氢氧化钠溶液调pH=7;(2)碱破坏:取本品适量,加氢氧化钠溶液调pH>8,放置3 h,用盐酸调pH=7;(3)光照破坏:取本品适量,强光(4 500 lx)照射3 h;(4)加热破坏:取本品置适量,80 ℃水浴加热3 h,冷却。分别将以上破坏后的样品溶液用流动相配制成一定质量浓度溶液,按“2.1”项色谱条件进样测定。由破坏试验结果可知,本品经酸、碱、光照、高温破坏后,大部分药物转化成了降解产物并且降解速度极快,所产生的杂质峰均在2.0 min处,与5.1 min处的丙帕他莫峰分离度良好,因此本试验条件可很好地监测丙帕他莫中的有关物质。

### 2.5 精密度试验

分别制备高、中、低(0.4、0.2、0.1 mg/ml)3种质量浓度的丙帕他莫对照品溶液各5份,同日测定并连续测定5 d,计算峰面积,得日内RSD为0.45%和日间RSD为1.31%,结果表明精

密度良好。

### 2.6 重复性试验

按“2.2.1”项下方法,制备质量浓度均为0.1 mg/ml的丙帕他莫对照品溶液6份,进样测定,测得峰面积RSD为0.136%,结果表明重复性良好。

### 2.7 加样回收率试验

精密量取已知含量、不同体积(300、500、1 000 μl)的配伍液,分别加入到丙帕他莫对照品溶液(0.05 mg/ml)500 μl中,取10 μl进样测定,计算平均方法回收率分别为100.73%、100.90%、100.49%。

### 2.8 含量、外观、pH值考察

在不同时间点取样进行药液pH值和丙帕他莫的含量测定,结果见图1;并观察药液外观、色泽及澄明度,结果见表1。

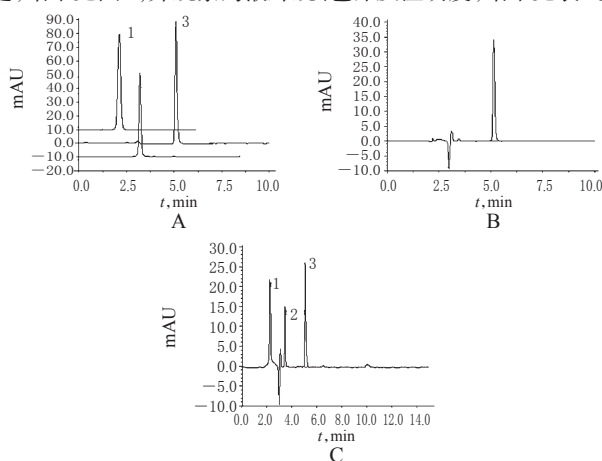


图1 高效液相色谱图

A. 丙帕他莫对照品溶液;B.丙帕他莫与0.9%氯化钠注射液100 ml配伍(0 h);C.丙帕他莫与0.9%氯化钠注射液100 ml配伍(24 h);1.4-氨基苯酚;2.对乙酰氨基酚;3.丙帕他莫

Fig 1 HPLC chromatograms

A. propacetamol control; B. propacetamol compatible with NS 100 ml (0 h); C. propacetamol compatible with NS 100 ml (24 h); 1. 4-aminophenol; 2. acetaminophen; 3. propacetamol

表1 注射用丙帕他莫的含量及pH值结果

Tab 1 Content and pH value of Propacetamol for injection

| 时间, h | 对照品溶液 |      | 供试品溶液 |      | 0.9%氯化钠配伍溶液 |      |
|-------|-------|------|-------|------|-------------|------|
|       | 含量, % | pH值  | 含量, % | pH值  | 含量, %       | pH值  |
| 0     | 100   | 5.37 | 100   | 5.41 | 100         | 5.68 |
| 1     | 96.46 | 4.86 | 97.12 | 4.91 | 99.37       | 4.97 |
| 2     | 95.54 | 4.11 | 95.02 | 4.22 | 95.51       | 4.12 |
| 2     | 94.77 | 3.87 | 94.56 | 3.75 | 94.98       | 3.69 |
| 3     | 94.20 | 3.52 | 94.01 | 3.47 | 94.23       | 3.21 |
| 4     | 92.96 | 3.01 | 93.32 | 2.98 | 93.98       | 2.89 |
| 5     | 92.04 | 2.87 | 92.71 | 2.74 | 91.85       | 2.58 |
| 6     | 90.94 | 2.71 | 90.56 | 2.65 | 90.26       | 2.51 |
| 7     | 89.22 | 2.56 | 89.98 | 2.46 | 89.87       | 2.36 |
| 8     | 85.34 | 2.54 | 85.01 | 2.43 | 84.98       | 2.21 |
| 12    | 80.11 | 2.45 | 81.12 | 2.33 | 78.45       | 2.17 |
| 24    | 63.52 | 2.12 | 63.52 | 2.18 | 65.18       | 2.01 |
| 36    | 54.34 | 1.98 | 55.24 | 2.01 | 56.31       | 1.91 |
| 48    | 24.12 | 1.87 | 31.12 | 1.96 | 28.15       | 1.78 |

### 2.9 丙帕他莫与β-内酰胺类药、PPI配伍稳定性试验

取若干份注射用丙帕他莫1.0 g,分别用100 ml 0.9%氯化钠注射液溶解,在不同时间点取10 ml溶液于试管中,在试管

中加入等量的配伍药物,观察药液外观、色泽及澄明度,结果见表2、表3。

表2 丙帕他莫与β-内酰胺类药物配伍后在48 h内的外观变化  
Tab 2 Appearance of the compatibility of propacetamol with β-lactam drugs within 48 h

| 配伍药物      | 0 h | 2 h | 3 h | 3.5 h | 4 h | 5 h | 8 h | 12 h | 24 h | 48 h |
|-----------|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|------|------|------|
| 青霉素       | -   | -   | -   | -     | +   | +   | ++  | ↓    | ↓    | ↓    |
| 美洛西林/舒巴坦钠 | -   | -   | +   | +     | +   | +   | ++  | ↓    | ↓    | ↓    |
| 氟氯西林      | -   | -   | +   | +     | +   | +   | ++  | ↓    | ↓    | ↓    |
| 哌拉西林/舒巴坦钠 | -   | -   | +   | +     | +   | +   | ++  | ↓    | ↓    | ↓    |
| 头孢唑林钠     | -   | -   | -   | -     | -   | -   | +   | ++   | *    | *    |
| 五水头孢唑林钠   | -   | -   | -   | -     | -   | -   | +   | ++   | *    | *    |

注:“-”表示澄清透明;“+”表示浑浊;“++”表示重度浑浊;“\*”表示针状结晶;“↓”表示白色沉淀

Note:“-” means clear and transparent; “+” means turbid; “++” means heavily turbid; “\*” means acicular crystal; “↓” means white precipitation

表3 丙帕他莫与PPI在配伍后6 h内的外观变化

Tab 3 Appearance of the compatibility of propacetamol with proton pump inhibitors within 6 h

| 配伍药物        | 0 h | 1 h | 1.5 h | 2 h | 2.5 h | 3 h  | 4 h | 5 h | 6 h |
|-------------|-----|-----|-------|-----|-------|------|-----|-----|-----|
| 奥美拉唑        | 微红  | 紫红  | 深红    | 棕红+ | 棕红++  | 棕黑↓  | 棕黑↓ | 棕黑↓ | 棕黑↓ |
| 埃索美拉唑       | 微黄  | 黄色  | 黄色+   | 紫黄+ | 紫黄++  | 棕红↓  | 棕红↓ | 棕红↓ | 棕红↓ |
| 泮托拉唑(40 mg) | 微黄  | 浅黄  | 黄色    | 黄色  | 黄色+   | 紫黄++ | 棕红↓ | 棕红↓ | 棕红↓ |
| 泮托拉唑(80 mg) | 微黄  | 微黄  | 微黄+   | 浅黄+ | 黄色+   | 紫黄++ | 棕红↓ | 棕红↓ | 棕红↓ |
| 兰索拉唑        | 微红  | 橘红色 | 橘红色   | 深紫  | 深紫+   | 深紫++ | 棕黑↓ | 棕黑↓ | 棕黑↓ |

注:“-”表示澄清透明;“+”表示浑浊;“++”表示重度浑浊;“\*”表示针状结晶;“↓”表示白色沉淀

Note:“-” means clear and transparent; “+” means turbid; “++” means heavily turbid; “\*” means acicular crystal; “↓” means white precipitation

配制不同梯度pH值的酸碱缓冲盐溶液,取不同pH值的缓冲溶液各若干份于试管中,再加入等量的配伍药物,观察药液外观、色泽及澄明度。试验结果显示,当pH≤3或pH≥8时,β-内酰胺类药物(青霉素、美洛西林、美洛西林/舒巴坦钠、氟氯西林、哌拉西林/舒巴坦钠)均发生沉淀反应。当pH≤7时,PPI(奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑)均发生变色反应,随时间延长,进而形成深色沉淀。

### 讨论

由图1A可知,在保留时间5.160 min处是丙帕他莫的色谱峰,2.234 min处是4-氨基苯酚的色谱峰,3.440 min处是对乙酰氨基酚的色谱峰。丙帕他莫是乙酰氨基酚的前体,结构中含有酚酯键和酰胺键,水溶液中该结构易水解而形成对乙酰氨基酚及N,N-二乙基甘氨酸,对乙酰氨基酚会继续水解成为有较大毒性的4-氨基苯酚。图1B为丙帕他莫与0.9%氯化钠注射液100 ml配伍0 h的色谱图,图1C为丙帕他莫与0.9%氯化钠注射液配伍24 h的色谱图。两色谱图对比可知,丙帕他莫与0.9%氯化钠注射液配伍24 h的色谱图在2.2、3.4、5.1 min处均出现了强吸收峰,即说明丙帕他莫分解成对乙酰氨基酚及4-氨基苯酚。从表1可知出,丙帕他莫随着配伍时间延长而含量下降,在配伍7 h后含量<90%;人体最耐受静脉输液pH值在4.0~9.0之间,而丙帕他莫水溶液的pH值为5.37,并随着配伍时间延长而降低,在配伍2.5 h后pH<4,配伍48 h后pH=

1.87。因此,丙帕他莫的水溶液极不稳定,临床用于静脉滴注时应该现配现用,且不可与其他药物配伍。

β-内酰胺类药物、PPI两类药物在溶液中的稳定性都容易受配伍溶液pH值的影响。β-内酰胺类药物都有一个共同的不稳定的β-内酰胺环,遇酸、碱即可发生β-内酰胺环开环而失去活性。当pH≤3或pH≥8时,β-内酰胺类药物(青霉素、美洛西林、美洛西林/舒巴坦钠、氟氯西林、哌拉西林/舒巴坦钠)均发生沉淀反应。PPI水溶性差,理化性质不稳定,尤其是对酸不稳定。当pH≤7时,PPI(奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑)均发生变色反应,随时间延长,溶液中有深色沉淀形成。

由于丙帕他莫的水溶液极不稳定性,随着水溶液放置时间的延长,丙帕他莫快速的分解并引起溶液pH值的变化。丙帕他莫与β-内酰胺类药物配伍随时间的延长而变化(见表2),当配伍2.5 h后pH<4,氟氯西林等β-内酰胺类药物的配伍液开始发生浑浊,最终变成白色沉淀。当其PPI配伍立即发生颜色变化(见表3),配伍4 h后变成了深棕色沉淀。因此,丙帕他莫与β-内酰胺类药物和PPI均存在着配伍禁忌。

丙帕他莫通过静脉给药,起效快、镇痛作用强,适用于中、重度术后镇痛,具有非成瘾性、不良反应少的特点,是较好的替代或联合阿片类镇痛药行多模式镇痛的药物<sup>[10-11]</sup>。但是由于其水溶液不稳定、容易在体外分解而降低含量,同时与多种药物如β-内酰胺类药物、PPI等存在配伍禁忌,临床应用应该现配现用,尽量在1 h内用完且与其他药物混合配伍,输液前后用生理盐水冲管。

### 参考文献

- [1] 严国胜,刘泽文,刘会长.新型非甾体类镇痛药盐酸丙帕他莫的临床应用进展[J].实用临床医药杂志,2013,17(11):168.
- [2] 张润平,韩蕊艳.注射用盐酸丙帕他莫与注射用美洛西林钠舒巴坦钠存在配伍禁忌[J].中国误诊学杂志,2010,10(6):1492.
- [3] 赵晓燕.注射用美洛西林钠与注射用盐酸丙帕他莫存在配伍禁忌[J].解放军护理杂志,2009,26(5B):4.
- [4] 刘春格.盐酸丙帕他莫和泮托拉唑钠的配伍禁忌[J].山西医药杂志,2012,41(6):559.
- [5] 张伟.注射用头孢匹胺钠与注射用盐酸丙帕他莫有配伍禁忌[J].中国误诊学杂志,2009,9(20):4791.
- [6] 张帅.注射用盐酸丙帕他莫与奈普生钠注射液配伍禁忌[J].山西医药杂志,2011,40(8):832.
- [7] 宋启慧.注射用盐酸丙帕他莫与注射用头孢匹胺存在配伍禁忌[J].当代护理,2010,6(7):206.
- [8] 黎金梅,孙菊.夫西地酸钠与盐酸丙帕他莫等多种药物存在配伍禁忌[J].贵阳中医学院学报,2010,32(4):832.
- [9] 张丽娟,战海艳,李雪薇.注射用盐酸丙帕他莫与注射用头孢哌酮他唑巴坦钠存在配伍禁忌[J].解放军护理杂志,2011,28(9B):61.
- [10] 孙红英,孙晋瑞.盐酸丙帕他莫有关物质的HPLC测定[J].食品与药品,2009,11(3):46.
- [11] 纪宏新,柯昌禄,何世琼.盐酸丙帕他莫的药理学原理与临床应用[J].中国医药指南,2011,9(4):36.

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-08-26)