

% 种输液调配的注射用尖吻蝥蛇血凝酶成品输液稳定性研究

童彤¹ 徐光宏² 丁海文¹ 沈爱宗¹ 刘圣¹ (¹ 中国科学技术大学附属第一医院² 安徽省立医院 药学部 安徽 合肥 " ,%%! ; " # 北京康辰药业股份有限公司 北京 ! % "" % \$)

[摘要] 目的: 探究 % (d 氯化钠注射液(6M)) d 葡萄糖注射液() d 7M)、葡萄糖氯化钠注射液(76M)、乳酸钠林格注射液(MP') 和灭菌注射用水(M ;) 调配注射用尖吻蝥蛇血凝酶成品输液的稳定性。方法: 用上述) 种输液调配注射用尖吻蝥蛇血凝酶 , 考察室温条件下 ! " D 内成品输液的外观性状(颜色、丁达尔效应)、A5 值、渗透压、浊度、不溶性微粒数和紫外吸光度值的变化。结果:) 种输液调配的成品输液的外观均澄清透明 , 未产生丁达尔效应; 除 76M 调配的成品输液 A5 在 ! " D 为 , # 1\$, 其余各组的 A5 值均在《中国药典》输液标准范围; 除 M ; 调配的成品输液渗透压接近 % , 其余各组渗透压符合相关要求; 浊度变化符合要求; 不溶性微粒符合《中国药典》规定; 紫外吸光度值变化不超过 ! % d 。结论: 注射用尖吻蝥蛇血凝酶可以使用 6M)、d 7M、76M、MP' 和 M ; 调配 , 76M 调配的成品输液应在 \$ D 内使用 , MP' 调配的成品输液应在 1 D 内使用。

[关键词] 注射用尖吻蝥蛇血凝酶; 丁达尔效应; 不溶性微粒; 浊度; 渗透压; 紫外吸光度值

[中图分类号] ' (- [文献标识码] * [文章编号] ! % ! ! " ! , (" % ,) %) !) % & . / 0 : ! % # ! , " 1\$ 23# ! % ! ! " ! , # " % , # %) # % 1

> . * 6" , \$ / \$ 3 , # , " / \$ 3 . - 4 ' * . % . " 2) 0 " # ' " 2P\$, & . 1 . + - . & \$ + N ' % , \$. + 5\$, 4) \$ + -) # \$. + # . 0) , \$. + #

U / 67 U > ? @ ! , 8 < 7 : E ? @ > ? @ " , . 067 5E9 + YB ? ! , M5] 6 * 9 + > ? @ ! , P0 < MDB ? @ ! (! # . BAEFIGB ? I > L CDEFGHX , * ? D : 9 CF > K9 ? H9EJ 5 > SA9IEJ 2 c9FSI * LL9J9EIBQ 5 > SA9IEJ > L < ? 9KBF9IX > L MH9B ? HB E ? Q UBHD ? > J > @ X > L OD9 ? E , * ? D : 9 5BLB9 " , % % ! ! , OD9 ? E ; " # TB939 ? @ N > ? F : ? S CDEFGHEB : I9HEJ O > # PIQ# , TB939 ? @ ! % "" % \$, OD9 ? E)

; ! : < = ; > < : C ! F @ > < GH @ U > BVAJ > FB IDB SIE \ 9JIX > L DBG > H > E @ : JESB E @ Z9SIF > Q > ? L > F 9 ? 3BHI9 > ? FBSABHI9KBJX 9 ? % # (d S > Q9 : G HDJ > F9QB 9 ? 3BHI9 > ? (6M) ,) d QBVIF > SB 9 ? 3BHI9 > ? () d 7M) , QBVIF > SB S > Q9 : G HDJ > F9QB 9 ? 3BHI9 > ? (76M) , S > Q9 : G JEHI9BQ F9 ? @ BF' S 9 ? 3BHI9 > ? (MP') E ? Q SIBF9JB YEIBF (M ;) # I @ < ECD : UDB E \ > KB) Z9 ? QS > L 9 ? L : S9 > ? S YBFB FBSABHI9KBJX : SBQ I > AFBAEFB DB + G > H > E @ : JESB E @ Z9SIF > Q > ? L > F 9 ? 3BHI9 > ? , IDB HDE ? @ BS 9 ? EAABEFE ? HB (H > J > F , UX ? QEJJ BLBHI) , A5 KEJ : B , > SG > I9H AFBSS : FB , I : F \ 9Q9 + IX , ? : G \ BF > L 9 ? S > J : \ JB AEFI9HJS E ? Q : JIFEK9 > JBI E \ S > F \ E ? HB KEJ : B > L IDB L9 ? 9SDBQ 9 ? L : S9 > ? S > J : I9 > ? YBFB 9 ? KBSI9 @ EIBQ Y9ID9 ? ! " D EI F > > G IBGABFEI : FB # = @ : JK < : UDB EAABEFE ? HB > L IDB L9 ? 9SDBQ 9 ? L : S9 > ? AFBAEFBQ \ X IDB L9KB 9 ? L : S9 > ? S > J : I9 > ? S YES HJBEF E ? Q IFE ? SAEFB ? I , E ? Q IDBFB YES ? > UX ? QEJJ BLBHI ; BVHBAI IDB L9 ? 9SDBQ 9 ? L : S9 > ? AFBAEFBQ \ X 76M , YD9HD YES , # 1\$ EI ! " D , IDB A5 KEJ + : BS > L IDB > IDBF @ F > : AS YBFB EJJ Y9ID9 ? IDB SIE ? QEFQ FE ? @ B > L 9 ? L : S9 > ? QBSHF9 \ BQ 9 ? IDB OD9 ? BSB CDEFGHEH > A > B9E ; IDB > SG > I9H AFBSS : S : FB > L IDB L9 ? 9SDBQ 9 ? L : S9 > ? S > J : I9 > ? AFBAEFBQ \ X M ; YES HJ > SB I9 > % , E ? Q IDEI > L IDB > IDBF @ F > : AS GBI IDB FBJBKE ? I FBW : 9FBGB ? IS ; IDB I : F \ 9Q9IX HDE ? @ BS GBI IDB FBW : 9FBGB ? IS ; IDB 9 ? S > J : \ JB AEFI9HJS GBI IDB FBW : 9FBGB ? IS > L IDB OD9 ? BSB CDEFGHEH > A > B9E , E ? Q IDB KEF9EI9 > ? > L : JIFEK9 > JBI E \ S > F \ E ? HB KEJ : B YES ? > G > FB IDE ? ! % d # > CL > KJ : GC L 5BG > H > E @ : JESB E @ Z9SIF > Q > ? L > F 9 ? 3BHI9 > ? HE ? \ B AFBAEFBQ \ X 6M ,) d 7M , 76M , MP' E ? Q M ; , E ? Q IDB L9 ? 9SDBQ 9 ? L : S9 > ? AFBAEFBQ \ X 76M SD > : JQ \ B : SBQ Y9ID9 ? \$ D , E ? Q IDB L9 ? 9SDBQ 9 ? L : S9 > ? AFBAEFBQ \ X MP' SD > : JQ \ B : SBQ Y9ID9 ? 1 D # ? @ A B C = D : : DBG > H > E @ : JESB E @ Z9SIF > Q > ? L > F 9 ? 3BHI9 > ? ; UX ? QEJJ BLBHI ; 9 ? S > J : \ JB AEFI9HJS ; I : F \ 9Q9IX ; > SG > I9H AFBSS : FB ; : JIFEK9 > JBI E \ S > F \ E ? HB KEJ : B

尖吻蝥蛇血凝酶是一类蛇毒类止血药 , 其药理作用是通过水解纤维蛋白原而增强机体的凝血功能 , 临床上常用于外科手术浅表创面渗血的止血。注射用尖吻蝥蛇血凝酶说明书中“用法用量”规定: 每次 " 个单位(" 瓶 , 每瓶为 ! <) , 每瓶用 ! GP 注射用水溶解 , 缓慢静脉注射。但说明书中“注意事项”又规定: 本品推荐静脉滴注给药 , 静脉滴注时不宜与其他药物混合 , 其与输液配伍稳定性研究未见报道。

为了保证临床用药安全 , 提高成品输液质量 , 本研究分别使用 % (d 氯化钠注射液(6M)) d 葡萄糖注射液() d 7M)、葡萄糖氯化钠注射液(76M)、乳酸钠林格氏注射液(MP') 和灭菌注射用水(M ;) 调配注射用尖吻蝥蛇血凝酶 , 考察室温条件下 ! " D 内成品输液的外观性状(颜色、丁达尔效应)、A5 值、渗透压、浊度、不溶性微粒数和紫外吸光度值的变化 , 为提高注射用尖吻蝥蛇血凝酶成品

[作者简介] 童彤 , 男 , 硕士 , 副主任药师 , 研究方向: 医院药学和静脉药物调配技术 [通信作者] 刘圣 , 男 , 本科 , 主任中药师 , 硕士生导师 , 研究方向: 中药制剂和静脉药物调配技术

输液质量提供参考。

! 材料

!#! 仪器 7; c14_ * 微粒分析仪(天津天河分析仪器有限公司); MRO ,%O 渗透压摩尔浓度测定仪(天津斯格瑞科技有限公司);]"%!+O 酸度检测仪(杭州齐威仪器有限公司); !2"%2)% GP 一次性配药用注射器(漯河莲花医疗用品有限公司); ; 74+"%T 型浊度计(上海仪电物理光学仪器有限公司) 、<[+ "\$%% 型紫外可见分光光度计(日本岛津仪器有限公司); =T+" 型澄明度检测仪(天津天大天发科技有限公司) 。

!#" 药品与试剂 注射用尖吻蝮蛇血凝酶(北京康辰药业股份有限公司, 规格: ! <, 批号 ""!!!%&"); %# (d 氯化钠注射液(规格: !%% GP , 批号, !""%&%(%)) , d 葡萄糖注射液(规格: !%% GP , 批号, !""%&!"\$%) , 葡萄糖氯化钠注射液(规格:)%% GP , 批号, !""%&!"%!) , 乳酸钠林格注射液(规格:)%% GP , 批号 ""%, !, ' "\$) 均购自安徽丰原药%

成品输液在 !" D 测得 A5 为 ,#1\$(可能是因为 76M 自身 A5 为 ,#) j)#)随着放置时间延长 A5 值有所下降)其余时间点)种输液调配的成品输液 A5 均在 & j (; 人体能耐受的渗透压范围为 !&% j 1,% G/SG>J•Z@^{a1} ,而人体血浆渗透压正常范围为 "1) j ,!% G/SG>J•Z@^{a1} ,美国《静脉输液实践标准指南》建议渗透压大于 \$%% G/SG>J•Z@^{a1} ,应选用中心静脉给药 ,避免高渗溶液使细胞内水分子外流 ,导致血管内膜脱水而暴露于刺激性溶液而受损 ,从而引起静脉炎、静脉痉挛或血栓^[1,]。本研究结果显示 ,除 76M 组成品输液测定的渗透压偏高(因为 76M 自身的渗透压为)"% j)(% G/SG>J•Z@^{a1}) ,其余 & 组成品输液渗透压值均在 "1) G/SG>J•Z@^{a1} 左右 ,为人体耐受范围 ,未达到高渗的标准 ,表示室温 !" D 内)种输液调配的成品输液 A5 值和渗透压相对稳定 ,可安全使用。

目前 ,许多研究以浊度变化作为判定溶液与药物或药物与药物之间相容性的重要依据 ,如果浊度变化小于 %#) 6U< 视为物理性状相容 ;反之则不相容^[1&]。本研究使用的)种输液调配的注射用尖吻蝮蛇血凝酶成品输液 ,在室温下 !" D 内浊度变化均小于 %#) 6U< ,表明输液与药物相容性好。成品输液中不溶性微粒过多会造成血管堵塞 ,甚至导致静脉炎、肉芽肿、过敏反应、热源反应等。《中国药典》对输液的不溶性微粒有着严格的要求。在室温条件下 ,!" D 内测定)种成品输液的不溶性微粒数 ,参照 "%%" 版《中国药典》四部不溶性微粒检测法(光阻法) ,标示装量为 !%% GP 以下的静脉注射用无菌粉末的每个供试品容器中 $\geq 1\%$ #G 以上的微粒数不超过 \$ %%% 粒 , $\geq 1\%$ #G 的微粒数不超过 \$%% 粒 ,测得的不溶性微粒数符合药典要求 ,表明调配的成品输液治疗相对安全。此外 ,为了进一步验证)种成品输液的稳定 ,本研究采用了紫外分光光度法考察 !" D 内的吸光度值变化 ,程速远等^[1]认为注射用尖吻蝮蛇血凝酶在 "1% ?G 处有最大吸收 ,因此本实验选用 "1% ?G 作为检测波长。结果表明 ,室温条件下 M; ;) d 7M 和 6M 调配的注射用尖吻蝮蛇血凝酶成品输液在 !" D 内相对含量稳定 ;唐祯等^[1\$]研究显示含量变化超过) d 视为含量不稳定 ,本实验研究结果显示 76M 调配的成品输液在 1 D 相对含量为 ("# (1d ,MP' 调配的成品输液在 !" D 相对含量为 (%#)% d 。提示 76M 调配的成品输液 \$ D 内相对含量稳定 ,MP' 调配的成品输液 !" D 内相对含量稳定。

综上 ,注射用尖吻蝮蛇血凝酶可以使用 6M、) d 7M、76M、MP' 和 M; 进行调配 ;76M 调配的注射用

尖吻蝮蛇血凝酶成品输液应在 \$ D 内使用 ,MP' 调配的成品输液应在 1 D 内使用。

参考文献:

- [1] R>?>:B RP , *JGEF^>ZX * \:D:SSE9? MM , N:19_P , % , /&# CDXS9HEJ H>GAEI9\939IX >L L>SL>GXH9? L>F 9?3BH19>? Y9ID SBJBHI 9# K# QF:@S Q:F+ 9?@ S9G:JEIBQ =+9IB EQG9?9SIFE19>?[_]# *G _ 5BEJD MXSI CDEFG , "%!1 , -)(!): B,\$#&&#
- ["] 吴森,吕晓君,韩玮,等# 注射用复合辅酶渗透压摩尔浓度考察与肌肉刺激实验研究[_]# 中南药学, "%"" , "%(&): 1!"-4!\$#
- [,] C>:SDBB _ * , RFBQ9ID C , c>V PR % , /&# =+9IB ADXS9HEJ H>GAEI9+ \939IX >L DXQF>H>F19S>?B H>?19?>:S 9?L:S9>?S Y9ID EQG9VI:FBS :SBQ 9? HF919HEJX 93 AEI9B?IS[_]# *G _ 5BEJD MXSI CDEFG , "%"" , -- (!&): !!&&+!&1#
- [&] 陈进永,邓岳凤,许志明,等# 尖吻蝮蛇血凝酶联合酚妥拉明或垂体后叶素治疗支气管扩张伴咯血的疗效对比[_]# 临床医学工程, "%!" , "1()): \$(!-4"%"#
- [] 张逸强,宋红杰,王振东# 尖吻蝮蛇血凝酶联合生长抑素和埃索美拉唑治疗上消化道出血的疗效观察[_]# 现代药物与临床, "%!- , "(,): &))&#
- [\$] 蔡科科# 尖吻蝮蛇血凝酶联合垂体后叶素治疗经皮肾镜碎石取石术后出血的临床疗效[_]# 天津药学, "%!" , ,(\$): "(+,"#
- [-] 王威丽,赵玉林,张阳,等# 注射用尖吻蝮蛇血凝酶与复方右旋糖酐 &% 注射液连续输注致严重过敏样反应 !例[_]# 中国药物评价, "%!" , ,1("): !,1+&%"#
- [1] P: _ , P9: m , N:A9BH UO , % , /&# CDXS9HEJ H>GAEI9\939IX >L HBL9QB9H>J Y9ID SBJBHIQ 9?IFEK9?>:S QF:@S Q:F9?@ S9G:JEIBQ =+9IB EQG9?9SIFE19>?[_]# 0?I _ CDEFG O>GAQ , "%!" , "(!):)"-4!\$#
- [(] .B TESE9>919 * , NEIS:G919 * , * \ESHEJ M , % , /&# CDXS9HEJ H>GAEI9+ \939IX >L EJAF>SIEQ9 Y9ID SBJBHIQ QF:@S H>GG>?JX :SBQ 9? IDB ?B+>?EIEJ 9?IB?S9KB HEFB :?9IS[_]#]:F _ CBQ9EIF , "%!" , !1%(&): !!\$(+!-4"%"#
- [!%] 5>JXZ ** , P9?Q?BF * 5 , P9?Q?BF M , % , /&# CDXS9HEJ H>GAEI9\939IX >L 6>FG>S>J+ ' Y9ID HF919HEJ HEFB GBQ9HEI9>?S :SBQ 9? AEI9B?IS Y9ID O/ [0. + (Q:F9?@ S9G:JEIBQ =+9IB EQG9?9SIFE19>?[_]# *G _ 5BEJD MXSI CDEFG , "%"" , -((!): B"-+B , #
- [!!] 周传亭# 药物致输液性静脉炎的原因及防治研究进展[_]# 实用临床护理学电子杂志, "%"" ,)("): !(-+ (1#
- [!"] 童彤,丁海文,沈爱宗,等# 智能机器人调配注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠技术参数的优化[_]# 中国医院药学杂志, "%"" , &"(!-): !-(&+(- , !1!\$#
- [! ,] 7FBB?D9JJ N , 5>F?S\X] , 7>FGE? 7# 0?KBS19@E19>?S >L ADXS9HEJ H>GAEI9\939IBS >L H>GG>?JX :SBQ 9?IFEK9?>:S GBQ9HEI9>?S Y9ID E?Q Y9ID>:! AEFB?IBFEJ ? :IF919>? 9? ABQ9EIF9H HEFQ9>KESH:JEF 9?IB?S9KB HEFB :?9I AEI9B?IS[_]# CDEFGHEB:19HEJS (TESBJ) , "%!(, !" ("): \$-#
- [!&] .:@E? M , PB _ , _BY ' N# REV9G:G I>JBFEIBQ >SG>JEF9IX L>F ABF9AD+ BFEJ EQG9?9SIFE19>? >L AEFB?IBFEJ ? :IF919>? 9? ABQ9EIF9H AEI9B?IS[_]# _ CEFB?IBF]?IBFEJ 6:IF , "%!& , ,1(-): 1&-4!\$#
- [!]] 程速远,王超众,李晶,等# 注射用尖吻蝮蛇血凝酶含量测定方法研究[_]# 中国生化药物杂志, "%!" , ,(\$): -)>+ , #
- [!\$] 唐祯,徐兰,陶晓璇,等# 注射用辅酶 *、三磷酸腺苷二钠及肌苷注射液配伍稳定性考察[_]# 中国药师, "%!- , "%(!): !1&+1\$#

[收稿日期]"%" "-4"%"