

不同配置方法对地西洋注射液澄明度的影响

王丽昕¹, 张茜¹, 施彬彬²

(1. 南京医科大学附属苏州医院, 江苏 苏州 215008; 2. 南京医科大学药学院, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 考察在不同溶剂、稀释度条件下,地西洋注射液的澄明度和不溶微粒数量,规范配置方法。方法 将A厂、B厂地西洋注射液(分别简称A药、B药)分别用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液按1:5,1:10,1:20,1:30,1:40,1:50,1:100的比例稀释,在光学显微镜下计数不溶性微粒数量,分别在0,0.5,1,2,4 h时肉眼观察并记录溶液澄明度变化。结果 A药按1:5和1:10倍稀释后分别在0.5 h和4 h出现白色浑浊,B药按1:5和1:10倍稀释后立刻生成肉眼可见白色浑浊,且随静置时间增加浑浊程度逐渐增加,A药、B药按1:20~1:100倍稀释后溶液澄清且静置后无沉淀生成。同种药物使用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释后,未观察到两者的澄明度变化有明显差异。A药、B药的氯化钠稀释液在光学显微镜下都有不溶微粒的存在,其不溶微粒数随稀释度变大而减少。结论 采用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液高浓度稀释的地西洋注射液会出现浑浊现象,且溶液澄明度随静置时间延长而降低。

关键词:地西洋注射液;澄明度;稀释度;溶剂;配伍稳定性

中图分类号:R942;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)23-0012-03

Influence of Different Configuration Methods on Clarity of Diazepam Injection

Wang Lixin¹, Zhang Qian¹, Shi Binbin²

(1. Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, China 215008; 2. College of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210029)

Abstract: Objective To investigate the clarity and the number of insoluble particles in Diazepam Injections with different solvents and dilution, in order to standardize the configuration method. **Methods** Diazepam Injections from A manufacturer(A drug) and B manufacturer(B drug) were diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection and 5% Glucose Injection at ratio of 1:5, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:100. Insoluble particles of sodium chloride dilution were counted by optical microscope. The degree of turbidity was observed by naked eye at 0, 0.5, 1, 2, 4 h. **Results** The A drug was diluted in 5 times and 10 times volume of solvents, the white turbidity appeared after placing for 0.5 h and 4 h, respectively. The B drug was diluted in 5 times and 10 times volume of solvents, the white turbidity

第一作者:王丽昕,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电话)0512-62363316(电子信箱)wlxyjk@163.com。

- 医学研究生学报,2016,29(1):29-33.
- [3] 赵经文. 姜黄素调控抗肿瘤相关细胞转录因子及信号转导通路的研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2016,35(5):351-355.
- [4] 杨燕,胡万福. MTT法检测复方大果木姜子软胶囊抗肿瘤作用[J]. 三峡大学学报(自然科学版),2017,39(S1):15-17.
- [5] 蔡文涛. MTT法和CCK-8法检测中药抗病毒活性成分细胞毒性的比较[J]. 湖北大学学报(自然科学版),2017,39(3):305-310.
- [6] 何亚洲,温桂兰. 原癌基因Pim-1在非小细胞肺癌中的表达及与细胞凋亡的关系[J]. 广东医学,2014,35(19):3085-3088.
- [7] 范晶炎,程忠平. 肿瘤相关中性粒细胞蛋白酶在肿瘤增殖、侵袭及转移病机中的作用[J]. 医学综述,2017,23(20):4018-4022.
- [8] 任丽平,李先佳,金少举. 基于caspase-3/bcl-2/bax信号通路的槐定碱诱导胰腺癌细胞株capan-1凋亡机制研究[J]. 中国现代应用药学,2017,34(3):325-328.
- [9] 杨畅,冯燕,王新卫,等. 吉非替尼诱导p27核转位并激活半胱天冬酶8促进NSCLC细胞凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志,2017,37(23):5771-5774.
- [10] 邹佳运,赵明芳. EGFR基因靶向治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 实用药物与临床,2017,20(7):835-839.
- [11] 金明兰,陈莹莹,赵博,等. survivin及P53和P27在非小细胞肺癌组织中的表达[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(4):349-351.
- [12] 杨海虹,徐小明,张晨婷,等. 钙池操纵性钙内流在非小细胞肺癌中的作用[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(5):413-417.
- [13] 于泽奇,程世翔,涂悦,等. Ki-67、Bcl-2、Bax和Caspase-3在脑胶质瘤组织中的表达及临床意义[J]. 中国医药导报,2017,14(5):9-12.
- [14] 张伟,方子乔,吉化春,等. 结肠腺癌组织MTDH和MMP-9表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(10):786-791.
- [15] 李会宣,杨虹,张红兵,等. 姜黄素通过MAPK信号通路诱导人肝癌SMMC-7721细胞凋亡[J]. 天然产物研究与开发,2014,26(3):329-334.

(收稿日期:2017-12-28;二次修回日期:2018-07-20)

appeared immediately, the turbidity increased gradually with the increasing time. After dilution of A drug and B drug by 20–100 times, the solution was clarified and there was no precipitation after placement. There was no significant difference in the clarity after the same drug diluted by 0.9% Sodium Chloride Solution and 5% Glucose Solution. Both sodium chloride diluent of two drugs had insoluble particles through counting by optical microscope, and the number of insoluble particles decreased with the dilution. **Conclusion** Diazepam Injection with high concentration, which diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Glucose Injection may has turbidity, and the clarity of the solution decreases with the placement time.

Key words: Diazepam Injection; clarity; dilution; solvent; compatible stability

地西洋是长效苯二氮䓬类药物,具有镇静、催眠、抗癫痫、抗惊厥、抗焦虑等作用,临床应用广泛。但实际用药过程中,发现某种地西洋注射液用0.9%氯化钠注射液10倍稀释后出现白色沉淀。文献也曾报道,地西洋注射液与0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液混合后会出现白色絮状物^[1-4]。为了给临床提供安全规范的地西洋注射剂配置方法,本研究中考察了在不同溶剂、稀释度条件下,南京医科大学附属苏州医院两种地西洋注射液的澄明度和不溶微粒数量,以期临床安全合理地应用地西洋注射液提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器: ECLIPSE 55i 型光学显微镜(尼康公司), F3 型移液枪(Thermo Fisher); 1 mL 塑料注射器, 5 mL 塑料注射器。

试剂: 地西洋注射液(A药, 上海旭东药业有限公司, 国药准字 H31021864, 批号为 AH160907, 规格为每支 10 mg : 2 mL); 地西洋注射液(B药, 济川药业有限公司, 国药准字 H32021652, 批号为 1601022, 规格为每支 10 mg : 2 mL); 0.9% 氯化钠注射液; 5% 葡萄糖注射液。

1.2 方法

澄明度观察方法: 在干燥透明的玻璃试管内, 用溶剂将药物稀释, 肉眼密切观察其外观色泽变化, 是否有白色浑浊或是雾状物的形成。

不溶性微粒计数法: 用移液枪取样品 20 μ L, 将其滴于载玻片上, 涂布为 1.0 cm $\times$ 1.0 cm 大小, 置显微镜载物台上, 选用 10 $\times$ 2.5 倍目镜视野, 计数视野下不溶

颗粒个数。每组样品测定 3 次, 计算平均值。

2 结果

2.1 稀释度对地西洋溶液澄明度的影响

将 A 药、B 药分别用 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液, 在干燥的玻璃试管内按 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40, 1 : 50, 1 : 100 的比例稀释为 5 mL 溶液, 观察药液澄明度变化。结果见表 1。用 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释, B 药在 5 倍、10 倍稀释时溶液立即出现白色浑浊, 且随着稀释度的增加, 溶液由浑浊逐渐变为澄清; A 药按 5 ~ 100 倍稀释, 未观察到浑浊现象。对于同一厂家的药物, 采用 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释, 肉眼未观察到溶液有明显差异。

2.2 静置时间对地西洋溶液澄明度的影响

观察 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释的两种地西洋溶液在静置后的变化, 发现 A 药的 5 倍、10 倍稀释溶液分别在静置 0.5 h, 4 h 后出现白色浑浊, B 药的 10 倍稀释溶液静置 2 h 后白色浑浊明显增加, A 药、B 药的 5 ~ 10 倍稀释溶液随静置时间的增加澄明度逐渐降低, 两药的 20 ~ 100 倍稀释溶液静置后澄明度无明显变化, 同种药物使用 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释, 静置后未观察到两者的澄明度变化有明显差异。结果见表 1。

2.3 稀释度对地西洋溶液不溶微粒数量的影响

取 0.9% 氯化钠注射液稀释的两种地西洋注射液溶液, 在光学显微镜下观察, 可见药物不溶微粒数量随药物浓度降低而减少。同一浓度下, B 药的不溶颗粒数量较 A 药多。结果见表 2。

表 1 不同溶剂、稀释倍数下地西洋溶液澄明度观察结果

稀释倍数	0.9% 氯化钠					5% 葡萄糖				
	静置 0 h	静置 0.5 h	静置 1 h	静置 2 h	静置 4 h	静置 0 h	静置 0.5 h	静置 1 h	静置 2 h	静置 4 h
5	A -, B + +	A +, B + +	A +, B + +	A +, B + +	A +, B + +	A -, B + +	A +, B + +	A +, B + +	A +, B + +	A +, B + +
10	A -, B +	A -, B +	A -, B +	A -, B + +	A +, B + +	A -, B +	A -, B +	A -, B +	A -, B + +	A +, B + +
20	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -
30	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -
40	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -
50	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -
100	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -	A -, B -

注: “-”表示溶液外观无变化; “+”表示溶液出现少许沉淀或浑浊; “+ +”表示溶液出现大量沉淀或明显浑浊。

表2 两药不同稀释度溶液的不溶性微粒数量

稀释 倍数	A药(个/视野)				B药(个/视野)			
	视野1	视野2	视野3	平均值	视野1	视野2	视野3	平均值
5	112	104	122	113	123	140	122	128
10	86	90	95	90	102	110	103	105
20	58	48	60	55	78	72	70	73
30	40	47	49	45	66	58	54	59
40	33	38	42	38	46	42	40	43
50	26	30	29	28	35	30	31	32
100	17	13	19	16	20	25	22	22

3 讨论

3.1 药物配伍对地西洋溶液澄明度的影响

《306种注射剂临床配伍应用检索表》^[5]《400种中西药注射剂临床配伍应用检索表》^[6]中明确指出,地西洋注射液可与葡萄糖注射液(5%和10%)、氯化钠注射液进行药物配伍。但《432种静脉注射剂临床配伍应用检索表》中指出,地西洋注射液和5%葡萄糖注射液可以配伍,与10%葡萄糖注射液配伍不明确,与0.9%氯化钠注射液存在配伍禁忌^[7]。本研究结果显示,用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液直接稀释A药时未观察到浑浊现象,B药在20~100倍稀释时未观察到浑浊现象,但随着时间增加,A药、B药5~10倍稀释溶液浑浊程度逐渐增加。地西洋呈白色或类白色结晶样粉末,微溶于水,其注射液中含有丙二醇、乙醇、苯甲酸和苯甲醇等有机溶剂,以及少量注射用水。当加入其他溶剂时,可能因溶液配比变化,导致原溶解平衡被打破,从而出现白色浑浊。而不同厂家的地西洋注射液与葡萄糖注射液和氯化钠注射液稀释后溶液澄明度变化不同,考虑可能与不同注射剂的成分及比例相关。

3.2 稀释度对地西洋溶液澄明度的影响

地西洋注射液和小剂量的5%葡萄糖溶液混合后,有白色浑浊产生,若将地西洋稀释20倍后,则无肉眼可见的浑浊现象^[8]。有研究表明^[9],将2mL地西洋注射液加入5%的葡萄糖溶液60mL和80mL中,溶液呈现澄清透明状态,置检查灯下观察时无微粒和淡黄色悬浮物。本研究中,用0.9%氯化钠注射液稀释的B药,在5倍、10倍稀释时浑浊较明显,而随着稀释度的增加,试管中的溶液由浑浊逐渐变为澄清。结合文献资料,考虑地西洋注射液与小剂量氯化钠和葡萄糖注射液高浓度稀释后出现浑浊现象,可能与没有达到地西洋注射液的溶解值有关。有研究报道,采用5%、10%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液稀释地西洋注射液,当稀释倍数大于30倍时,溶液静置4h未出现浑浊,可以配伍^[10]。而本研究也发现增加B药的稀释倍数,溶液可由浑浊逐渐变为澄清。

3.3 静置时间对地西洋溶液澄明度的影响

将地西洋注射液100mg置0.9%氯化钠注射液泵内注射,随着加药的进行,注射器内迅速出现白色絮状物,静置2h后,白色浑浊较前明显,药物沉淀随着静置时间的延长而加重^[11]。本研究中,用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液5~10倍稀释的地西洋溶液,随着静置时间增加,溶液浑浊程度逐渐增加。提示地西洋注射液在配置完成后需尽快使用,长时间静置,可能导致沉淀物增加。

3.4 合理用药对策

参考文献[5-12],并结合医院地西洋注射液的临床使用目的和方法,制订了医院地西洋注射液临床应用方法:需要紧急控制症状时,推荐直接缓慢静脉推注给药,但需严格控制注射速度并密切注意患者的呼吸情况;不需要紧急控制症状时,可使用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液按30倍以上稀释后静脉滴注,且室温静置不宜超过4h。输液过程应加强巡视,发现异常,及时处理,减少不良反应发生的概率。通过规范地西洋注射液的使用方法,保证患者的用药安全。

参考文献:

- [1] 张建怀,魏友霞,李珂,等.地西洋注射液从莫非管加入5%葡萄糖注射液的配伍变化[J].医药导报,2004,23(9):689-690.
- [2] 卢佳燕.地西洋注射液与生理盐水及5%葡萄糖注射液之间的配伍禁忌[J].医学信息(中旬刊),2011,24(7):3313.
- [3] 熊燕.地西洋注射液与浓氯化钠注射液存在配伍禁忌[J].激光杂志,2013,34(2):45.
- [4] 张婷婷,尹安春,张端凤.地西洋注射液与多种注射液存在配伍禁忌的分析与思考[J].护理实践与研究,2015(11):27-28.
- [5] 宗希乙.306种注射剂临床配伍应用检索表[M].第2版.北京:中国医药科技出版社,2004:1.
- [6] 汤光.400种中西药注射剂临床配伍应用检索表[M].第3版.北京:中国医药科技出版社,2008:1.
- [7] 宗希乙,沈建平.432种注射剂临床配伍应用检索表[M].第4版.北京:中国医药科技出版社,2011:1.
- [8] 冯雁,谢文忠,陈灿辉.小剂量地西洋静脉注射方法实验研究[J].齐鲁护理杂志,2011,17(13):123-124.
- [9] 张艳玲.地西洋注射液稀释顺序不同的效果观察[J].当代护士,2011(2):188.
- [10] Parker WA, Morris ME, Shearer CA. Incompatibility of diazepam injection in plastic intravenous bags[J]. American Journal of Hospital Pharmacy, 1979, 36(4): 505-507.
- [11] 蔡美蓉.地西洋注射液与生理盐水存在配伍禁忌[J].当代护士,2011(10):179.
- [12] 李光耀,刘维,朱锦萍,等.循证制定地西洋注射液给药规范[J].临床药物治疗杂志,2017,15(2):53-56.

(收稿日期:2018-05-29)