

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)03-0046-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.011



109种注射液的溶剂选择探讨*

王洋¹, 尹晓玉², 庞国勋^{2Δ}

(1. 华北医疗健康集团邢台总医院, 河北 邢台 054099; 2. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨静脉药物调配中心(PIVAS)注射液溶剂的选择,以提高成品输液质量。方法 收集华北医疗健康集团邢台总医院PIVAS中调配的109种注射液的药品说明书,采用计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、PubMed等数据库中的相关文献,分析溶剂种类和用量对溶剂选择的影响。结果 109种注射液中,36种注射液提及溶剂用量及范围,22种注射液限制了成品输液的浓度,56种注射液对溶剂种类有明确要求。其中,可以选择1种、2种、3种及以上溶剂的分别有28种、23种、5种。结论 临床应慎重选择注射液的溶剂,保证成品输液稳定,减少不良反应,保障静脉用药的治疗效果。

关键词:注射液;溶剂;成品输液;稳定性

Selection of 109 Kinds of Solvents for Injection

WANG Yang¹, YIN Xiaoyu², PANG Guoxun²

(1. Xingtai General Hospital, North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China 054099; 2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the selection of solvents for injection in the Pharmacy Intravenous Admixture Services (PIVAS), and to improve the quality of finished infusion products. **Methods** The drug instructions of 109 kinds of injections in the PIVAS from the North China Medical and Health Group Xingtai General Hospital were collected, and the relevant literature was searched from databases such as CNKI, WanFang, and PubMed to analyze the effects of kinds and dosages of the solvent on the selection of solvent. **Results** Among the 109 kinds of injections, 36 kinds of injections mention solvent dosage and range, while 22 kinds of injections limit the concentration of finished infusion products; 56 kinds of injections have clear requirements on the type of solvent, among which 28, 23, and 5 kinds of injections are designated to choose one, two, three, or more solvents respectively. **Conclusion** In clinical practice, the solvent for injection should be carefully selected to ensure the stability of the finished infusion, reduce adverse drug reactions, and ensure the therapeutic effect of intravenous medication.

Key words: injection; solvent; finished infusion; stability

注射用药物多为粉剂或浓溶液剂型,使用前必须溶解、稀释。注射用药物溶解、稀释是否得当,关系到药物的稳定性,以及用药的安全性和有效性^[1]。由静脉药物调配中心(PIVAS)药师首先对医师用药医嘱进行适宜性审核,专业技术人员按无菌操作要求,在百级洁净环境下对静脉用药进行混合调配。为保证PIVAS的高效运行,为临床提供合格的成品输液,前期研究中开展了注射用无菌粉末集中调配溶剂选择的相关研究^[2]。相比于冻干粉,注射液浓度均匀、稳定,使用前无须溶解,且不溶性药物导致的血管刺激和输液反应风险也较小^[3]。研究表明,溶剂种类和用量均会影响注射液成品输液的质量和静脉用药的治疗效果^[4]。为此,本研究中探讨了PIVAS注射液溶剂的选择,为保证静脉用药的治疗效果提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料收集

参考华北医疗健康集团邢台总医院(以下简称我院)PIVAS中配制的109种注射液药品说明书及2020年版《中国药典》《注射药物相容性手册》《中药注射剂临床使用基本原则》《新编药理学(2017年版)》等。

1.2 方法

以“注射液+稳定性”“药品名称+溶剂选择”为主题词,采用计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、PubMed等数据库。对检索的文献进行整理与分析。在前期无菌粉末溶剂选择的研究基础上,根据药品说明书和循证证据增加了注射液溶剂选择的相关数据,采用超然静脉用药调配中心V4.0管理系统统计2017年至2022年注射液溶剂选择不适宜的医嘱改善情况。

*基金项目:河北省2022年度医学科技研究课题[20220054]。

第一作者:王洋,男,大学本科,主管药师,研究方向为药物稳定性与医院药事管理,(电子信箱)13393196652@163.com。

Δ通信作者:庞国勋,男,大学本科,主任药师,研究方向为临床药理学与药事管理学,(电子信箱)13503291608@163.com。

2 结果

2.1 溶剂用量

109种注射液中,对溶剂用量有要求的药物共36种,其中23种明确溶剂用量,13种仅限定溶剂的用量范围;其余对溶剂用量没有要求。部分注射液限制了成品输液的浓度,应换算为溶剂用量,详见表1。

2.2 溶剂种类

109种注射液中,对溶剂种类有明确要求的药物共56种。其中,可以选择1种、2种、3种及以上的溶剂分别有28种、23种、5种。详见表2。

2.3 部分注射液溶剂精准选用的循证证据

通过整理注射液溶剂精准选用的循证和修订医嘱审核规则库,发现部分药品说明书中规定的溶剂与循证证据相悖。如痰热清注射液药品说明书中指出,可以使用葡萄糖注射液(GS)或0.9%氯化钠注射液(NS)作为溶剂;而《中国药典》规定GS的pH为3.2~5.5;唐文明^[5]的研究表明,当痰热清注射液与pH小于3.5的GS配伍时,会产生浑浊。故建议临床选择NS(pH为4.5~7.0)作为痰热清的溶剂。采用计算机检索CNKI, WanFang, PubMed等数据库,发现部分注射液溶剂选择的最新证据。详见表3。

表1 22种限制成品输液浓度的注射液

Tab. 1 Twenty - two kinds of injections with limited concentrations of finished infusion

药品名称	成品输液浓度	药品名称	成品输液浓度
盐酸胺碘酮注射液	静脉滴注时间超过1 h,浓度≤2 mg/mL	注射用盐酸苯达莫斯汀	0.2~0.6 mg/mL
15%氯化钾注射液	≤3.4 g/L	多西他赛注射液	≤0.9 mg/mL
盐酸乌拉地尔注射液	≤4 mg/mL	紫杉醇注射液	0.3~1.2 mg/mL
盐酸右美托咪定注射液	4 μg/mL	盐酸多柔比星脂质体注射液	50 mg/mL
缩宫素注射液	0.01 U/mL	丙氨酰谷氨酰胺注射液	≤3.5%
布洛芬注射液	≤4 mg/mL	盐酸尼卡地平氯化钠注射液	0.1~0.2 mg/mL
盐酸利托君注射液	100 mg/500 mL (0.2 mg/mL)	替雷利珠单抗注射液	1~5 mg/mL
盐酸氨溴索注射液	0.03~0.34 mg/mL	特瑞普利单抗注射液	1~3 mg/mL
盐酸伊立替康注射液	0.12~2.8 mg/mL	帕妥珠单抗注射液	起始剂量3.0 mg/mL,后续剂量1.6 mg/mL
硝酸异山梨酯注射液	100 μg/mL (0.01%), 200 μg/mL (0.02%)	利妥昔单抗注射液	1 mg/mL
碳酸氢钠注射液	1.5%~8.4%	贝伐珠单抗注射液	1.4~16.5 mg/mL

表2 部分注射液溶剂种类选择

Tab. 2 Selection of solvents for injection in partial injections

可选择溶剂	品种数	药品名称
1种	0.9%氯化钠注射液(NS)	14 盐酸右美托咪定注射液,缩宫素注射液,帕妥珠单抗注射液,布洛芬注射液,依达拉奉右莛醇注射用浓溶液,西妥昔单抗注射液,信迪利单抗注射液,贝伐珠单抗注射液,巴曲酶注射液,去氨加压素注射液,尼妥珠单抗注射液,替雷利珠单抗注射液,特瑞普利单抗注射液,蔗糖铁注射液
	5%葡萄糖注射液(GS)	7 盐酸胺碘酮注射液,盐酸多巴胺注射液,盐酸利托君注射液,精氨酸注射液,盐酸多柔比星脂质体注射液,左西孟旦注射液,参麦注射液
	10% GS	5 肾康注射液,小儿复方氨基酸注射液(18AA-I),舒肝宁注射液,榄香烯注射液,复方氨基酸注射液(6AA)
	5%~10% GS	1 复方氨基酸注射液(3AA)
	脂肪乳注射液	1 脂溶性维生素注射液II
2种	NS,5% GS	15 盐酸多巴酚丁胺注射液,痰热清注射液,利妥昔单抗注射液,热毒宁注射液,心脉隆注射液,疏血通注射液,银杏内酯注射液,盐酸伊立替康注射液,多西他赛注射液,酒石酸长春瑞滨注射液,纤溶酶注射液,单硝酸异山梨酯注射液,唑来膦酸注射液,伊班膦酸钠注射液,利巴韦林注射液
	5% GS,葡萄糖氯化钠注射液(GNS)	1 重酒石酸去甲肾上腺素注射液
	NS,5% GS	2 硝酸甘油注射液,重酒石酸间羟胺注射液
	NS,GS	2 盐酸尼卡地平氯化钠注射液,盐酸法舒地尔注射液
	NS,5%~10% GS	1 艾迪注射液
	氨基酸溶液或含有氨基酸的输液	1 丙氨酰谷氨酰胺注射液
	复方氨基酸注射液,GS	1 多种微量元素注射液(II)
3种及以上	NS,5% GS,10% GS	3 异甘草酸镁注射液,氨基己酸注射液,盐酸乌拉地尔注射液
	NS,5% GS,GNS,5% GS林格液	1 紫杉醇注射液
	复方氨基酸注射液,5% GS,10% GS	1 甘油磷酸钠注射液

表3 13种注射液溶剂精准选用的循证证据

Tab. 3 Evidence - based results of precise selection of solvents for 13 kinds of injections

药品名称	规格	药品说明书中规定溶剂	溶剂精准选用的循证证据
热毒宁注射液	10 mL	NS, 5% GS	与NS、5% GS配伍稳定性良好,且与NS配伍的不良不良反应发生率低于与5% GS配伍 ^[5] 。建议选择NS作为溶剂
痰热清注射液	10 mL	NS, 5% GS	与pH < 3.5的GS配伍时产生浑浊 ^[6] 。建议选择NS作为溶剂
疏血通注射液	2 mL	NS, 5% GS	与NS、5% GS配伍后8 h内稳定性良好,但与NS配伍后不溶性微粒不稳定,不良不良反应发生率较高 ^[7] 。建议选择5% GS;如果必须选择NS,应尽量选择较大的溶剂量
伊立替康注射液	0.1 g:5 mL	NS, 5% GS	辅料中含有乳酸、甘露醇等,经溶剂稀释,导致pH变化。当pH > 6时,伊立替康有析出风险,而NS的pH为4.5~7.0 ^[8] 。建议选择5% GS作为溶剂
多西他赛注射液	20 mg:1 mL	NS, 5% GS	在酸性条件下发生开环或重排,传统溶剂NS、5% GS的pH均小于5.5,与多西他赛注射液配伍后的稳定性差 ^[9] 。建议选择脂肪乳注射用作为替换溶剂
紫杉醇注射液	30 mg:5 mL	NS, 5% GS, GNS	在5% GS中的稳定性较在NS中好 ^[10] 。建议选择5% GS作为溶剂
血必净注射液	10 mL	NS	在5% GS、10% GS、NS 3种溶剂中,10% GS所含粒径不小于10 μm的微粒数最少 ^[11] 。建议选择10% GS作为溶剂
舒肝宁注射液	2 mL	10% GS	与10% GS配伍6 h内的不溶性微粒数不符合2020年版《中国药典》规定,而与NS配伍6 h内稳定 ^[12] 。建议选择NS作为溶剂
胺碘酮注射液	0.15 g:2 mL	5% GS	与NS、木糖醇注射液在室温下配伍5 h内含量稳定,外观和pH无明显变化,可配伍 ^[13]
艾迪注射液	10 mL	NS, 5%~10%GS	在与NS配伍后产生的微粒数不符合《中国药典》规定 ^[14]
榄香烯注射液	20 mL	10%GS	与4种溶剂配伍后6 h内颜色、外观、pH值和含量无明显变化 ^[15]
多种微量元素注射液(II)	2 mL	复方氨基酸注射液、GS	加入GS中,溶液变色,pH值下降明显;加入氨基酸注射液中,pH值变化较小。建议选择氨基酸注射液 ^[16] 作为溶剂
细辛脑注射液	5 mL	5%GS, 10%GS	宜用5%GS调配为低、中质量浓度的成品输液,也可用NS或GNS调配为低质量浓度的成品输液 ^[17]

2.4 注射液溶剂选择医嘱审核规则库的建立及临床实践

通过2017年至2022年的持续监控及反馈,注射液溶剂选择的不适宜医嘱率持续下降。详见图1。

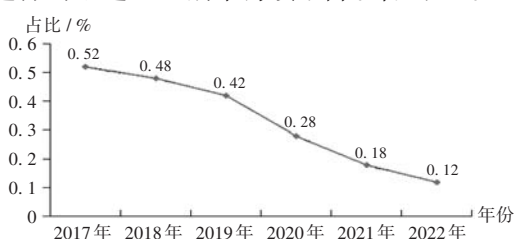


图1 2017年至2022年PIVAS注射液溶剂选择不适宜医嘱占比
Fig.1 Proportion of inappropriate medical orders of solvent selection for injection in the PIVAS from 2017 to 2022

3 讨论

3.1 溶剂种类对成品输液稳定性的影响

和无菌粉末溶剂选择的原则一样,pH值是注射液溶剂选择需要考虑的首要因素。成品输液的pH值明显变化提示理化改变的存在,间接反映配伍药物含量的改变^[18]。由表1可知,布洛芬注射液、巴曲酶注射液、蔗糖铁注射液、贝伐珠单抗注射液等药物偏中性或碱性,只能使用NS(pH 4.5~7.0)作为溶剂;多巴胺注射液、盐酸利托君注射液、胺碘酮注射液等药物偏酸性,只能使用GS(pH 3.2~6.5)作为溶剂。中药注射剂复方苦参碱注射液、灯盏细辛注射液等只能用NS作为溶剂^[19]。如灯盏细辛注射液使用偏酸性的GS作为溶剂,可能导

致酚酸类成分分离析出,影响成品输液的稳定性。

除pH值外,溶剂中电解质成分是影响药物稳定性的主要因素,可影响药物的溶解度,导致药物降解和氧化还原反应,以及影响药液的吸收和给药途径^[20]。由于电解质会破坏脂肪乳及含脂质体药物的结构,多柔比星脂质体只能使用GS作为溶剂。溶剂及注射液的理化性质会影响成品输液的稳定性,如5% GS可使蛋白聚集变性,不能用作曲妥珠单抗注射液的溶剂;顺铂注射液在氯离子浓度大于0.3% NS中,可保持24 h,应选择含有氯离子的NS和GNS作为溶剂。多巴胺、间羟胺、去甲肾上腺素等注射液含有酚羟基结构,在碱性溶剂下易氧化成醌或其他产物而失去药理活性,应选择pH较低的GS作为溶剂。

3.2 溶剂用量对成品输液质量的影响

溶剂用量可影响成品输液的浓度、输注时间及滴速,与静脉用药的治疗效果及不良反应关系密切^[21-22]。由表2可知,细胞毒性药物(紫杉醇注射液、伊立替康注射液等)具有强烈的骨髓抑制作用,成品输液都有浓度限制;偏酸性的胺碘酮注射液对静脉血管的刺激性较强,当外周血管输注浓度大于2 mg/mL、中心静脉输注浓度大于6 mg/mL时,极易导致静脉炎的发生^[23]¹⁰⁶⁹,而且浓度过高导致单位时间内输入患者体内的药物剂量增加,可致室性心律失常、尖端扭转性室性

心动过速或急性肝功能损伤^[24]。除浓度外,溶剂用量还会影响成品输液的输注时间。如果滴速固定,溶剂用量和输注时间成正比,部分注射液限制了输注时间,输注时间过长或过短,不但影响静脉用药的治疗效果,会导致药物的毒性增加。如酒石酸长春瑞滨注射液要求在15~20 min内输完,需要较少的溶剂(50 mL)稀释;阿米卡星为浓度依赖性抗菌药物,较少的溶剂量/快速滴注可快速达到最大血药浓度(C_{max}),增强抗菌活性,减少药物在肾脏的滞留,减轻肾毒性^[25];依达拉奉右旋酞醇、吉西他滨等注射液要求在30 min内快速输注,应使用较小的溶剂量(100 mL);某些单抗类药物如信迪利单抗注射液规定输注时间为30~60 min,故应使用较小的溶剂量;硝酸异山梨酯注射液、复方氨基酸注射液(3AA)、复方氨基酸注射液(6AA)、舒肝宁、艾迪、痰热清等均需使用较大的溶剂量(250~500 mL),在较长时间慢速滴注,否则会出现严重不良反应^[26-27];多种微量元素注射液(II)及甘油磷酸钠注射液渗透压高,需慢速滴注,故应使用较大的溶剂量。溶剂用量还与注射液的微粒数相关。郑雪^[28]分析了中药注射剂成品输液微粒数和溶剂体积间的关系,发现高浓度成品输液微粒数略多于常用浓度。微粒进入血管后,可引起机体局部栓塞性损伤和坏死,如肉芽肿、炎症反应、微血管阻塞等^[23]¹¹⁴。

3.3 结语

溶剂的种类和用量都会影响注射液成品输液的稳定性,进而影响静脉用药的治疗效果。我院PIVAS 109种注射液中,仅56种注射液对溶剂的种类作规定。随着溶剂选择最新研究证据的出现,需及时更新药品说明书。溶液的质量分数与溶液体积相关,溶剂量对成品输液稳定性有一定影响。溶液体积与药物输注时间成正相关,注射液可输注的时间与溶解后的稳定时间呈正相关,溶液体积应与稳定时间相匹配^[12]。未来研究中应对无明确溶剂用量的注射液开展相关研究,提高静脉用药的治疗效果。

参考文献

[1] 孙 艳. 新形势下全程化静脉用药调配中心的药学服务[J]. 医药导报, 2017, 36(8): 843-846.
[2] 鹿国勋, 谭久燕. 122种注射用无菌粉末集中调配溶媒的选择[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(24): 2682-2686.
[3] 李晓光, 翟所迪, 李 珍, 等. 3种注射用盐酸表柔比星溶液的稳定性考察[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(8): 615-620.
[4] 刘地发, 方 礼, 刘明颖, 等. 喜炎平注射液与溶剂及四种注射剂的配伍稳定性考察[J]. 中国医药科学, 2021, 11(17): 65-69.
[5] 唐文明. 分析研究痰热清注射液与常用输液药物配伍后的变化[J]. 中国实用医药, 2014, 9(30): 167-168.
[6] 崔海霞. 热毒宁注射液与3种溶剂配伍后稳定性考察分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(20): 3622-3624.
[7] 谢佳蓉, 马旭彤, 闫宏丽, 等. 疏血通注射液与2种常用溶剂配伍的稳定性研究[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(4):

336-340.

[8] 马银玲, 赵 锋, 庞国勋, 等. 6种易解离药物配液稳定性分析[J]. 中国药师, 2019, 22(4): 767-772.
[9] 刘广宣, 赵 茜, 齐先福, 等. 多西他赛注射液与不同溶剂配伍的稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(1): 76-79.
[10] 段 辉, 钟亮星, 吴锦秋. 紫杉醇注射液在两种输液中的稳定性比较[J]. 海峡药学, 2004, 16(3): 27-28.
[11] 高声传, 王童超. 血必净注射液与多种溶剂配伍的稳定性研究[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(3): 180-182.
[12] 林小明, 黄 敏, 谢培德. 舒肝宁注射液与3种注射液配伍稳定性研究[J]. 中南药学, 2019, 17(5): 734-737.
[13] 张炳镰, 陈绍芳. 胺碘酮在0.9%氯化钠、5%葡萄糖和木糖醇注射液中的稳定性考察[J]. 今日药学, 2019, 29(10): 681-683.
[14] 杨丽丽, 康玉斌. 配置后的8种中药注射液在不同温度及放置时间下的微粒变化[J]. 护士进修杂志, 2010, 25(23): 2117-2119.
[15] 宁 萍, 饶晓黎, 胡 玉. 榄香烯注射液配伍不同溶剂的稳定性变化探讨[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(19): 3041-3042.
[16] 徐丽华, 卞晓洁. 安达美在不同溶液中的稳定性研究[J]. 护理学杂志, 2010, 25(13): 90-92.
[17] 唐 祺, 吴 妍, 邓晓媚, 等. 细辛脑注射液与6种常见输液配伍质量及稳定性考察[J]. 中国药业, 2015, 24(21): 96-99.
[18] 韩彦琪, 孟凡翠, 许 浚, 等. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究[J]. 中草药, 2017, 48(3): 526-532.
[19] 朱春梅, 吴 氏, 陈爱荣. 4种中草药注射液在生理盐水中的稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(3): 183-187.
[20] 徐丽华, 卞晓洁. 安达美在不同溶液中的稳定性研究[J]. 护理学杂志, 2010, 25(13): 90-92.
[21] 徐 明. 溶剂选择对药物疗效与安全性的影响分析与干预[D]. 济南: 山东大学, 2015.
[22] 王晓然, 刘春丽. 静脉药物配置中心基于JCI标准对于静脉用药滴注速度的审核管理[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(23): 2405-2409.
[23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
[24] 杨 欣, 袁世加, 周 杭, 等. 胺碘酮注射液致急性肝衰竭1例[J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31(1): 64-66.
[25] 崔玉娟, 屠春林. 应用阿米卡星时不同剂量溶剂对老年患者血药浓度及肾功能的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(21): 2846-2850.
[26] DAS D, SEN S, BHAKTA S, et al. Preclusion of methemoglobinemia caused by nitrate drugs in diabetics and nondiabetics: Possible role of Vitamin C[J]. Blood Cells Mol Dis, 2022, 94: 102643.
[27] 石浩强, 吴 燕, 张立群. 合理控制不同药物的静脉滴速以保证用药安全[J]. 上海医药, 2011, 32(9): 431-434.
[28] 郑 雪. 4种常用中药注射液不同浓度对不溶性微粒的影响[J]. 中国药师, 2017, 20(2): 374-376.

(收稿日期: 2023-03-21; 修回日期: 2023-11-01)