

溶血性试验供试品药物浓度的探讨

陈冬芬, 匡荣, 朱社敏^{*} (浙江省食品药品检验所, 杭州 310004)

摘要: 目的 对溶血性试验供试品药物浓度的设置提出参考性意见。方法 根据药物临床使用现状, 对溶血试验中供试品的浓度设置进行了分析。结果 当药物浓度高于临床使用浓度 16.7 倍时, 可采用药物原液按常规体外试管法进行评价与检查; 当药物浓度达不到临床使用浓度的 16.7 倍时, 建议采用在供试品溶液中加入少量红细胞的方法进行评价与检查, 提高临床用药的安全性。结论 现行溶血试验中的供试品药物浓度确定值得探讨。

关键词: 溶血性试验; 药物浓度

中图分类号: R969.11

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)04-0335-03

Investigation of Entrusted Test Sample's Concentration in Hemolytic Test

CHEN Dongfen, KUANG Rong, ZHU Shemin^{*} (*Zhejiang Provincial Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide a referenced suggestion for setting the sample concentration in the hemolytic test. **METHODS** Analysed the setting of the sample concentration in the hemolytic test according to the current situation used in clinic. **RESULTS** When the sample concentration is 16.7 times more than the clinical one, the original sample solution can be utilized for evaluation and investigation using the test tube method *in vitro*. When the sample concentration is 16.7 times less than or equal to the clinical one, the method that a few red cells should be added to the sample solution can be suggested for evaluation and investigation to improve the security in drug use. **CONCLUSION** The concentration of the sample used in the current hemolytic test deserves farther investigation.

KEY WORDS: hemolytic test; drug concentration

基金项目: 浙江省中医药管理局基金项目(2007CA104)

作者简介: 陈冬芬, 女, 副主任技师 Tel: (0571)86463876

E-mail: pays666@yahoo.cn

^{*}通信作者: 朱社敏, 女, 主任药师

Tel: (0571)86458378 E-mail: cnczsm@126.com

中国现代应用药学 2010 年 4 月第 27 卷第 4 期

Chin JMAP, 2010 April, Vol.27 No.4

• 335 •

溶血性试验(hemolytic test)是指考察药物体外作用于家兔红细胞后,红细胞是否发生溶血和凝聚等反应,是静脉注射药物安全性的重要检查项目之一。不能有溶血性是静脉注射剂生产的必要条件。

中国药典 2005 版一部附录“中药注射剂安全性检查法应用指导原则”中采用的常规体外试管法(肉眼观察法)的基本方法为:取供试品溶液 0.3 mL,加 0.9%氯化钠注射液 2.2 mL 混匀,再加 2.5 mL 的 2%红细胞混悬液混匀后置 37℃左右培养箱中温育 3 h,同时用 2.5 mL 的 0.9%氯化钠注射液或蒸馏水,与 2.5 mL 的 2%红细胞混悬液混匀后,同法操作,作为阴性或阳性对照,肉眼观察结果作为评定的依据。根据此试验方法,实验过程中,总溶液的体积相当于供试品溶液体积的 16.7 倍。这与 500 mL 输液输入体内后,在成人全身总血量中所占比例大致相当。

对供试品溶液的配制,药品标准各论中很多没有明确规定。2005 年中国药典一部附录“中药注射剂安全性检查法应用指导原则”中规定了受试物供试液的制备方法:“除另有规定外,临床用于非血管内途径给药的注射剂,以各受试物临床使用浓度,用 0.9%氯化钠溶液 1:3 稀释后作为供试品溶液;用于血管内给药的注射剂以受试物临床使用浓度作为供试品溶液。”^[1]但在具体试验时,如何确定供试品溶液浓度,值得探讨。

中药注射剂规格以小容量注射剂为主,临床血管内给药使用时,多为加入到葡萄糖注射液或氯化钠注射液中稀释后滴注。而非血管内途径给药常为药物原液,药物浓度远大于静脉给药浓度。以中国药典 2005 年版一部收载品种中药注射剂清开灵注射液为例,临床使用方法为:肌肉注射,一日 2~4 mL;静脉滴注,一日 20~40 mL,以 10%葡萄糖注射液 200 mL 或生理盐水注射液 100 mL 稀释后使用^[2]。药典收载的“溶血与凝聚”项下,对供试品溶液没有特别注明,只是说加入药液。按指导原则要求,本品如以肌肉注射确定供试品溶液浓度,则样品应做 1:3 稀释,如以静脉注射确定供试品溶液浓度,则样品应至少做 1:5 稀释,肌肉注射要求明显高于静脉注射要求。在执行标准时,采用何种药物浓度值得探讨。

药物制剂引起人体内溶血可分为免疫性溶血和非免疫性溶血两类。免疫性溶血是药物通过免疫反应产生抗体而引起的溶血,为 II 型(由 IgG 介导)

和 III 型(由 IgG、IgM 介导)过敏反应;非免疫性溶血是药物直接导致的溶血。用于非血管内途径给药的注射剂,临床上主要引起免疫性溶血,用于血管内给药的注射剂既可引起人体内免疫性溶血,也可引起非免疫性溶血。

药物非免疫性引起红细胞破裂的原因有很多:主要有①药液的渗透压。如果输入药物为低渗盐溶液,就有可能引起红细胞膨胀,甚至破裂,逸出血红蛋白,即产生溶血。②药液的等张性。除了等渗外,药物的等张也很重要。③药物直接与红细胞膜作用,改变脂质体膜的透过性,从而引起红细胞的破裂^[3]。药物对红细胞的影响与药物浓度的高低、接触时间的长短有关。

以 1 次输入药液 500 mL 计,药液进入体内后,不考虑分布过程,在全身血量的浓度为 10%(全身血量以 5 000 mL 计),常规体外试管法中,药液在终溶液中的浓度为 6%。

临床上,药液的输入多从浅静脉:如手背静脉网、足背静脉网或头皮静脉网(儿童)输入。在药液输入的静脉血管中,以药液为主,周围毛细血管或更细小静脉中的血液不断汇入到药液中。输液时间的长短、输入静脉离心的远近、心跳的快慢、心脏泵血功能的大小及血容量的大小等都对药液在体内达到在全身血量中均匀分布的时间有影响。达到均匀分布的时间越长,血液接触高浓度的药液时间就越长,药物对血细胞的影响就越大。又由于红细胞和血红蛋白的生成需要一定的周期,如果输注药物有一定的溶血性,则连续输注时间越长,药物对机体的损害也就越大。

因此,在溶血试验检查时,用于血管内给药的注射剂供试品浓度不仅应大于临床使用浓度,还必须确保加血后溶液中的药物终浓度不低于临床使用浓度,即供试品浓度应达到临床浓度的 16.7 倍以上;当供试品浓度达不到临床浓度的 16.7 倍,建议采用在与临床使用浓度相同的供试品溶液中加入少量血红细胞的方法,确保药物输入体内后不会对人体血红细胞产生影响,从而保证药物临床使用的安全性。

采用在供试品溶液中加入少量血红细胞的方法,还可通过最大不溶血浓度及一定浓度下溶血率的测定,比较同品种不同厂家、同一厂家不同批号以及同一批样品不同保存条件、保存时间等样品中所含溶血物质的情况。

综上所述,笔者认为现行溶血试验中的供试品药物浓度确定值得探讨,当药物浓度高于临床使用浓度16.7倍时,可采用药物原液按常规体外试管法进行评价与检查;当药物浓度达不到临床使用浓度的16.7倍时,建议采用在供试品溶液中加入少量红细胞的方法进行评价与检查,提高临床用药的安全性。

REFERENCES

- [1] Ch.P(2005)Vol I(中国药典 2005 年版.一部)[S]. 2005: Appendix 162.
- [2] The Clinical Guide to the Chinese Pharmacopoeia (中国药典临床用药须知)[S]. 2005: 471.
- [3] HUANG B S, SONG Q C. Chemical and bioactivities of saponins [J]. Foreign Med Sci(Pharm)(国外医学 药学分册), 1982, (4): 204-211.

收稿日期: 2009-08-06