

输液药物配

周维书 编

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书从近代化学的某些观点出发,对临床常用注射药在输液中的相互作用和稳定性予以总结和讨论,对广大药学人员的业务学习和指导医院临床用药有参考价值。

输液药物配伍化学

周维书 编著

*

中国医药科技出版社 出版

中国医药科技出版社激光照排室 排版

(北京西外北礼士路甲 38 号)

北京昌平精工印刷厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

*

开本 787×1092mm^{1/32} 印张 10^{1/2}

字数 226 千字 印数 1—3200

1990 年 4 月第 1 版 1990 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-0132-4/R·0133

定价 7.00 元

序

在输液中加入其它药物混注，能减少给药手续，显效快，临床上广泛采用。如果缺乏试验数据而任意扩大药物品种和剂量，必带来药物在输液中相互作用的复杂性，是目前临床药学研究的重要课题。

“混注”处方来自医嘱，医生根据治疗需要并以药理学和治疗学为依据拟定处方，往往忽视因药物之间可能产生的化学配伍变化而带来的不良后果。因此，临床药师审查处方时，应考虑到输液药物的配伍化学，放松严格把关，难以保证用药安全。

目前各医院广泛使用的××种药物配伍变化表作为审查处方的参考，内容简单扼要，医护人员也容易掌握，但其缺点是缺乏药物剂量与配伍变化关系、不能反应感觉不到的变化和难以找到变化的原因和规律性。国外的类似配伍变化表，已逐渐被相应的手册所代替。手册上记载的内容有许多来自实验报告和药厂生产时的有关测试，有的也对配伍变化原因作扼要介绍。但从化学观点将临床常用药物在输液中的配伍变化和稳定性作系统讨论的专著还比较少见。

作者根据平日在教学、科研和实践中的经验，结合目前我国临床用药习惯，参考国内外有关资料，撰写本书，作为临床药师、医护等人员参考。

国外生产的输液和注射剂与我国同类产品的生产条件和

质量标准不尽相同；为了讨论方便，书中还列举部分国外产品的部分内容供读者参考。每章后都列参考文献。

由于作者水平所限，书中失误之处难免，尚祈广大读者批评指正。

周维书

1987年4月于北京

目 录

第一章 输液系统中药物相互作用的特点

.....	(1)
一、大输液概述	(1)
(一) 基本营养	(1)
(二) 恢复电解质平衡	(4)
二、“混注”概念.....	(5)
三、药物在输液中化学变化的复杂性	(7)
(一) 反应类型	(7)
(二) 反应条件	(10)
四、药物稳定性研究方法	(14)
(一) 配伍变化和稳定性试验	(15)
(二) 化学测定法	(17)
(三) 微生物测定法	(18)
(四) 仪器分析法	(20)
五、有机药物分子的稳定性	(22)
(一) 药物分子的不稳定结构	(23)
(二) 热力学函数与稳定性	(24)
(三) 离子反应与稳定性	(27)

第二章 葡萄糖和药物相互作用 (34)

一、葡萄糖的理化特性 (35)

(一) 物理性质 (35)

(二) 变旋光性 (37)

(三) 葡萄糖的结构和立体化学 (39)

(四) 在水溶液中的异构化 (40)

二、影响输液中葡萄糖稳定性的因素 (47)

(一) 温度影响——热力学因素 (48)

(二) 浓度影响——动力学因素 (50)

(三) 溶液的介电常数 (51)

(四) 离子强度 (52)

三、葡萄糖输液的化学反应 (55)

(一) 葡萄糖注射液的酸性 (56)

(二) 葡萄糖功能基的反应 (57)

第三章 药物在输液中的酸碱反应 (63)

一、药物酸碱性的基本概念 (63)

(一) 酸碱概念 (63)

(二) 酸碱药物的分类 (69)

二、有机药物的酸碱性和结构关系 (78)

(一) 酸性有机药物 (78)

(二) 碱性有机药物 (81)

三、对药物分子 pK_a 值的预测 (88)

(一) 温度影响 (88)

(二) 对 pK_a 的预测 (91)

四、有机酸、碱药物的盐类	(9 6)
(一) 成盐的目的	(9 7)
(二) 盐类药物在输液中的性质	(9 8)
第四章 药物在输液中的水解反应	(1 0 9)
一、酯类药物	(1 1 0)
(一) 酯类药物的分类	(1 1 0)
(二) 水解反应	(1 1 1)
(三) 酯的结构与化学稳定性	(1 1 4)
(四) 酯类药物在输液中的相互作用	(1 1 6)
二、酰胺类药物	(1 3 1)
(一) 酰胺类药物的分类	(1 3 1)
(二) 水解反应	(1 3 2)
(三) 酰胺的结构与化学稳定性	(1 3 4)
(四) 酰胺类药物在输液中的相互作用	(1 3 6)
第五章 药物在输液中的立体化学改变	(1 5 4)
一、有机药物分子的构型及其化学稳定性	(1 5 5)
(一) 顺反异构	(1 5 5)
(二) 手性分子	(1 5 6)
二、药物分子的优势构象及其化学稳定性	(1 5 7)
三、药物分子的光学异构	(1 5 9)
(一) 药物分子的旋光性与结构关系	(1 5 9)
(二) 药物在输液中旋光性的改变	(1 6 2)

第六章 药物在输液中的氧化还原 (171)

一、氧化还原概念 (171)

(一) 氧的存在和结构 (171)

(二) 药物的自动氧化作用 (174)

二、影响药物自动氧化的诸因素 (182)

(一) 结构因素 (183)

(二) 环境因素 (188)

三、药物的氧化变色原理 (194)

(一) 光波与颜色 (194)

(二) 药物的结构与颜色 (197)

(三) 药物的氧化变色 (197)

四、药物在输液中的氧化变色 (198)

(一) 烯类 (199)

(二) 烯醇类 (203)

(三) 酚类 (208)

(四) 芳香胺类 (220)

(五) 吩噻嗪类 (226)

(六) 二氮杂萘类 (229)

第七章 药物在输液中的溶解与沉淀 (233)

一、液-液溶解 (234)

(一) 介电常数 (235)

二、固-液溶解 (237)

(一) 理想溶液 (237)

(二) 非理想溶液 (239)

(三) 弱电解质溶解度受 pH 影响的计算	(240)
(四) 溶剂对药物溶解度的影响	(242)
(五) 溶剂和 pH 的合并影响	(242)
三、药物的结构和溶解度	(243)
(一) 有机药物分子的四大稳定体系	(244)
(二) 含杂原子的分子水溶性增加	(247)
四、药物在输液中的沉淀	(261)
(一) 盐析	(261)
(二) 形成难溶性无机盐	(262)
(三) 游离出大分子有机酸或碱	(262)
 第八章 配合与缩合	 (264)
一、配合现象	(264)
(一) 配合物的分类	(264)
(二) 配合现象的确定	(269)
(三) 药物在输液中的配合	(275)
二、缩合现象	(280)
(一) Maillard 反应	(280)
(二) 分子内缩合	(285)
 第九章 药物被输液系统吸附	 (288)
一、物理吸附与化学吸附	(289)
二、输液系统对药物的吸附作用	(292)
(一) 安定	(292)
(二) 胰岛素	(293)
(三) 硝酸甘油	(295)

(四) 盐酸丙嗪	(296)
(五) 三氟拉嗪	(296)
(六) 维生素 A	(297)

参考文献	(299)
------------	-------

推荐参考书	(305)
-------------	-------

附表 1 药物的 pK_a 值	(306)
-------------------------	-------

附表 2 正常体液的 pH 值	(319)
-----------------------	-------

附表 3 $(pH - pK_a)$ 值与离子化百分数	(320)
-----------------------------------	-------

表 1-1 供静脉注射的常用大体积溶液

注射液名	浓度(%)	pH 范围	用途	
右旋糖 (葡萄糖)	2.5	3.2~5.5	补充体液 供热量	
	5		补充体液 供热量	
	10		胰岛素休克 供热量	
	20		胰岛素休克 供热量	
	50		胰岛素休克 供热量	
			胰岛素休克 供热量	
氯化钠 (生理盐水, NSS)	0.9	4.5~7.0	代替细胞间液脱水	
	0.45			
	($\frac{1}{2}$ 生理 盐水)			
林格氏液 KCl NaCl 氯化钙	0.03	5.0~7.0	供电解质和体液	
	0.86			
	0.033			
碳酸氢钠	1.4	8.0	代谢酸中毒 同上	
	5			
乳酸林格氏液 (哈特曼液) NaCl KCl 氯化钙 乳酸钠	0.6	6.0~7.5	供电解质和体液	
				0.03
				0.02
				0.3
氯化铵	2.14	4.5~6.0	代谢碱中毒	
乳酸钠				

续表

注射液名	浓度(%)	pH 范围	用途
mol/6 乳酸钠	1/6mol	6.0~7.3	代谢酸中毒
果糖(左旋糖)	10	3.6~6.5	供热量及体液
转化糖水解蛋白	5	4.0	供热量及体液营养
	10		
	5		
甘露醇或与葡萄糖 或氯化铵合用	5	5.0~7.0	渗透利尿
	10		
	15		
	20		
乙醇与 5% 葡萄糖	5	4.5	催眠、镇痛、供热量
乙醇与 5% 葡萄糖 的生理盐水	5	4.5	同上
右旋糖苷 40 的生理 盐水液	10	5.0	改善循环
右旋糖苷 40 的 5% 葡萄糖液	10	4.0	同上
右旋糖苷 70 的 5% 葡萄糖液	6	4.0	同上
多种电解质溶液		5.5	代替体液和电解质

口愈合所需要的热量)。当患者不能满足饮食需要,必须静脉输注营养物,以满足身体需要,其中以输注水解蛋白和糖类最为常见。

作为健康成人每日可补充约 0.9g/kg 体重的蛋白质,对正常生长的健康儿童和婴儿,每天大约补充 1.4~2.2g/kg 体重的蛋白质。而外伤性患者,蛋白质需要量将更高一些,可

代谢酸中毒。

输注氯化钠和葡萄糖注射液，能大量补给体液，可用于严重脱水病人。但应用时要防止过量，以免造成水肿或水中毒。与此相反，静脉注射大体积甘露醇注射液，能产生渗透压利尿作用，间接地调节了体内水的代谢，而且该药不经体内代谢几乎全部被清除。

甘露醇对预防因尿少而导致的肾小管坏死、治疗脑水肿和促进利尿作用等都具有一定临床价值。

从表1-1所列大体积输液的应用可知，如果仅仅是为了补充营养、电解质和水分，或用于脱水利尿作用的单方用药；只要输液剂本身符合药典规定的质量标准，并不存在药物在输液中的相互作用。如果把这些输液当作媒介，加入其它注射药，进行多药混注，则有可能产生药物相互作用，或由此而引起毒副作用。

二、“混注”概念

“混注”是临床混合用药方式之一，即在大体积输液中加入其它小体积静脉注射液或粉针剂，组成混合药液进行静脉注射。

由于“混注”的药（有时称作重配药液）是由多种物质组成，属于化学不稳定性的多元体系。因此，在输液中加入其它2种以上药物应有试验依据，否则不允许。输液配方中药物品种多，化学变化的多样性和复杂性也随之增加。故药师应严格把关输液药物的配伍化学问题，至少应当从以下几个方面考虑：

1. 掌握常用输液的组成和性质。如最常用的葡萄糖输液（浓度、pH 值、批号、出厂、包装等）、电解质溶液类（如氯化钠、氯化钾、氯化钙等）、氨基酸类、糖醇类（木糖醇、甘露醇等）、右旋糖苷等的基本化学组成、结构和性质，以及输液的组成和 pH 范围。

2. 掌握配伍药物的组成、配方、赋形剂、pH 范围、主要成分对光和热的稳定性及最大稳定性 pH，与输液剂或其它配伍药物之间有否化学变化。特别要注意药物在输液中的化学变化与 pH 关系。

3. 加入粉针剂或其它注射剂，不仅要掌握加入药物的溶解度，更应了解所含赋形剂在其中有否化学变化。

例如，许多注射液需加入抗氧化剂亚硫酸盐，但它能与肾上腺素的苯醇羟基发生磺化反应，产生有毒物质。为掩蔽金属离子，常在注射液中加入络合剂 EDTA 二钠盐，以减少金属离子对药物的催化氧化，但它能与钙、镁等盐络合，失去了 EDTA 二钠盐的应有效果。

怎样判断药物在输液中的变化？

输液系统中的化学反应有以下特点：反应物的浓度低、反应温度接近室温、pH 值的变动不大，以及时间较短（一般为几小时至十几小时）。在多数情况下为部分反应，得到部分分解产物。即使产生沉淀，也常常是先变混浊、再析出沉淀。由于输液量较大，故为部分溶解及部分析出沉淀，不易检查出来。

判断输液中的化学变化，有的可看其有否变色、变浑或沉淀等。例如水溶性巴比妥类及磺胺类钠盐，当与酸性药物如维生素 C、有机碱性药物（如生物碱类、吩噻嗪类等）的强酸

盐、四环素类的强酸盐等混配容易出现沉淀。但在输液中无法观察到的配伍变化是大量的，例如混配时药液的 pH 改变、酯类药物的水解、药物分子的立体化学改变等，肉眼无法判断，须采用化学方法并借助于仪器分析或生物测定法加以判定。

有时，在初配时变化很小，但经过一段时间因 pH 改变及光照使反应加速，最后（几小时以后）能观察到变色或沉淀。尤其对结构复杂的药物，如维生素类（B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、K₁、K₂等）及抗生素类等，变化较为复杂。因此，不能因为在初配时未能观察到变色或沉淀就认为没有变化。

近年来，在输液过程中常采用“壶加”（即经毛菲氏滴管加药），如果两药相遇能立即出现沉淀，“壶加”也往往难以改变药物间化学反应的本性。

应当提倡国外药厂的好经验，即药厂出厂一个药，附有配伍实验表，报告他们的实验结果及配伍范围，对临床用药起到指导作用。因为药品与其它商品不同，生产单位应当与临床实际相结合，以确保用药安全^[1]。

三、药物在输液中化学变化的复杂性

药物在输液中的化学反应类型是复杂多样的，而且与反应条件有密切关系。

（一）反应类型

由于输液中的化学反应具有温和的特点，即反应条件在室温、浓度稀、pH 近中性及时间较短，实验证明有以下几类反应：

1. 酸碱反应

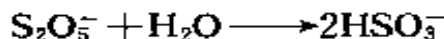
酸碱中和反应极易在水溶液中进行，但游离型酸和游离碱的直接反应，在输液中并不多见。大量的是强酸弱碱盐与强碱弱酸盐之间的反应，也可以看成是复分解反应。

2. 氧化还原反应

药物在输液中的氧化还原反应主要以自动氧化作用为主，即在光和金属离子的催化下，大气中的氧分子对药物的氧化破坏，而且是自由基反应。例如酚类药物的自动氧化作用，能强烈地受紫外光线、碱性 pH(OH⁻)、重金属离子(Co²⁺、Cu²⁺、Fe²⁺、Mn²⁺、Ni²⁺、Zn²⁺)及温度升高的催化作用。为防止或减少药物的自动氧化作用，可采用下列手段：

①加络合剂以掩蔽金属离子，如 EDTA 二钠盐(0.01~0.1%)或1%的枸橼酸盐或酒石酸盐。

②加抗氧化剂消耗安瓿中残留氧，但在输液中不起作用。常用的抗氧剂有亚硫酸氢钠(NaHSO₃)、焦亚硫酸钠(用量0.1~1%)和0.02~0.1%抗坏血酸。焦亚硫酸钠在水溶液中也能水解并产生亚硫酸氢根[Na₂S₂O₅，焦亚硫酸钠]，起到还原作用；



③通入惰性气体，如氮气或二氧化碳。

关于紫外光对药物的催化氧化作用，可参见本书第六章。

3. 水解反应：

酯类(包括内酯)、酰胺(包括内酰胺)以及某些亚胺类能在输液中发生水解反应，但反应速度各有不同，受酸、碱催化的影响，或与温度有密切关系。例如琥钠氯霉素、氢可琥钠、甲基多巴、大环内酯类抗生素等酯类，易受碱催化水解；

酰胺类如氯霉素、 β -内酰胺抗生素、1,4-苯并二氮杂卓等对酸催化水解则更容易一些；有关内容将在各论中详细讨论。

4. 缩合反应

含醛基的药物如葡萄糖及其分解产物5-羟甲基呋喃甲醛(5-HMF)、链霉素、吡多醛等能与含伯氨基的药物如氨基酸类、普鲁卡因等发生脱水缩合，形成席夫(Schiff)碱，并出现黄或棕色，称为变棕反应或 Maillard 反应。

5. 络合反应

在一定 pH 及浓度下，某些有机配位基如 EDTA、枸橼酸、四环素类抗生素(含 β -烯醇酮结构)等能与金属离子 Al^{3+} 、 Fe^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等形成螯合物(Chelates)；某些大分子醇、多元醇、酚类能在水溶液中与某些大分子药物形成氢键络合物而降低溶解度。

6. 盐析

有些分子量较大的中性分子药物，如两性霉素 B、安定等，遇强电解质，因盐析作用而产生沉淀。这些强电解质包括：氯化钠、氯化钾、氯化钙等无机盐，强亲水性的有机物离子如枸橼酸根离子等。

盐析现象与盐的种类、药物浓度、温度及 pH 有关。临床上经常发生盐酸氯丙嗪在生理盐水或林格氏液中，或红霉素在电解质溶液中的盐析现象。

应当指出，有些药物在输液中的变化包括多种反应，如自动氧化、水解并聚合(如维生素 K_1 、E)或水解后的氧化等。