

• 研究报告 •

心包固定液的制备工艺改进及稳定性考察

孙 昕, 谷媛媛, 杨雪萍, 刘 卫(解放军88医院药剂科, 山东泰安 271000)

[摘要] 目的 改进心包固定液的制备工艺并考察其稳定性。方法 将心包固定液的制备分为A液(缓冲液)、B液(戊二醛液) 配制完成后置于冰箱冷藏备用, 临用前A、B两液等量混合均匀, 得到新鲜配制的心包固定液。采用酸度计和羟胺盐法, 以pH值和含量为指标, 对消毒前、后的A液与B液, 以及B液、心包固定液在常温放置、冷藏储存多种情况下进行稳定性考察。结果 消毒后A液、B液的pH值及含量均有所降低, 但降幅很小, 且在规定范围内。临用前将A液、B液混匀, 戊二醛处于碱性条件下, 具有强杀菌活性和心包固定作用; 稳定性考察表明, B液、心包固定液、AB混合液常温放置半年pH值和含量已不符合规定, 冷藏放置1年各项指标正常, 稳定性较好。结论 心包固定液制备工艺的改进合理、可行, 样品稳定性好, 保质期延长至1年。

[关键词] 心包固定液; 制备工艺; 溶液稳定性

[中图分类号] TQ460.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)04-0288-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.04.013

To improve the preparation process of pericardial fixation fluid and study its stability

SUN Xin, GU Yuanyuan, YANG Xueping, LIU Wei (Department of Pharmacy, No. 88 Hospital of PLA, Shandong Tai'an 271000, China)

[Abstract] **Objective** To establish a population pharmacokinetic (PPK) model of metformin in healthy Chinese subjects, and evaluate the effect of different physiological factors on pharmacokinetic parameters of metformin. **Methods** The preparation of pericardial fixation liquid is divided into solution A (buffer solution) and solution B (glutaraldehyde solution), which were reserved in the refrigerator before used. Before the experiment, solution A and B were mixed evenly to make fresh pericardial fixation fluid. Stability of solution A and B before and after disinfection, solution B, pericardial fixation fluid at room temperature and 4°C in the refrigerator were studied using pH meter and hydroxylamine salt method with pH value and the content as indexes. **Results** The decline of pH value and the content was slight after disinfection for both solution A and B within the prescribed scope. when glutaraldehyde was in alkaline condition after the mix of solution A and B, it was with strong bactericidal activity and pericardial fixation ability; stability study showed that pericardial fixation fluid was more stable in cold storage than at room temperature within one year. **Conclusion** The improved preparation process of pericardial fixation fluid is reasonable and feasible. The pericardial fixation fluid has good stability, and the quality guarantee period could be extended to one year.

[Key words] pericardial fixation fluid; preparation technology; solution stability

在心脏修补术中,为了便于手术缝合,往往先使用心包固定液将其硬化。将心包片用心包固定液固定后,可塑性良好,且能保持心包片的组织弹性和顺应性,有利于手术顺利进行。戊二醛碱性溶液^[1]为临床常用的心包固定液,既能凝固蛋白,固定心包,又能起消毒作用。戊二醛的水溶液在酸性(pH 4~5)环境下相对稳定,杀菌力较弱;在碱性(pH 7.5~8.5)条件下杀菌效果好,但稳定性下降^[2,3],配制的心包固定液放置时间不宜超过2周^[4],冷藏(4°C)

下的有效期能达87d^[5]。戊二醛碱性溶液的不稳定性,给制剂配制和临床使用带来很大不便。为解决这一难题,笔者对心包固定液的制备工艺^[6]进行改进,并对制剂进行稳定性考察,结果表明,其储存时间可延长至1年。该方法已在解放军88医院临床使用4年,取得满意效果。

1 仪器与试剂

PHS-3C 数字式酸度计(上海雷磁仪器厂); LHH-150 SD 药品稳定性试验箱(上海一恒科学仪器有限公司); 50% 戊二醛(医用级,天津市百世化工有限公司,批号20110709), 磷酸氢二钠(分析

[作者简介] 孙 昕, 副主任药师。Tel: (0538) 8839675, E-mail: s8839675@163.com.

纯,西安化学试剂厂,批号081121),磷酸二氢钾(分析纯,天津欧博凯化工有限公司,批号20101006)。

2 方法与结果

2 心包固定液的制备

2.1.1 缓冲液(A液)的制备 精密称取磷酸氢二钠 1.91 g、磷酸二氢钾 0.18 g 溶于适量注射用水中,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,并在滤器上添加注射用水至 50 ml,摇匀即得。

2.1.2 戊二醛溶液(B液)的制备 量取 50% 戊二醛 2.4 ml 溶于适量注射用水中,以孔径为 0.45 μm 微孔滤膜滤过,并在滤器上添加注射用水至 100 ml,摇匀即得。

2.1.3 心包固定液(AB混合液)的制备 将 A、B 两液分别分装于 50 ml 输液瓶中,每瓶装量均为 20 ml,严封后于 100℃ 流通蒸汽灭菌 30 min。将消毒后的样

品置于冰箱冷藏备用,且临用前将 A 液与 B 液混合均匀,即得到含 0.6% 戊二醛的心包固定液。

2.2 心包固定液的 pH 值测定 参考 pH 值 7.2 ~ 7.5^[7] 测定样品 3 批,其 pH 值分别为 7.42、7.38、7.46。

2.3 心包固定液的含量测定^[8] 采用羟胺盐法测定戊二醛含量。本品含戊二醛 0.54% ~ 0.66% 测定样品 3 批,其浓度分别为 0.57%、0.61%、0.62%。

2.4 稳定性考察 以 pH 值和戊二醛含量为指标,分别考察样品灭菌消毒前、后置于稳定性试验箱(温度 25℃,湿度 60%)、冰箱冷藏(4℃)于 1、3、6、12 月观察 pH 值及含量的变化情况。

2.4.1 消毒前、后稳定性考察 对 A 液、B 液及 AB 液考察消毒后 pH 值及含量变化。结果如表 1 所示,消毒后 A 液、B 液 pH 值及含量均有所减少,二者混合后所得的心包固定液 pH 值及含量亦有所降低,但均降幅较小,且在规定的范围内。

表 1 消毒前、后不同溶液的 pH 值及含量测定结果

组别	批号 090623		批号 110721		批号 120109	
	pH 值	含量(%)	pH 值	含量(%)	pH 值	含量(%)
消毒前						
A 液	7.54	-	7.50	-	7.59	-
B 液	3.58	1.22	3.53	1.16	3.70	1.17
AB 混合液	7.48	0.58	7.43	0.61	7.50	0.63
消毒后						
A 液	7.49	-	7.42	-	7.56	-
B 液	3.54	1.24	3.49	1.18	3.61	1.20
AB 混合液	7.42	0.57	7.38	0.61	7.46	0.62

2.4.2 常温放置不同时间固定液稳定性考察 将 A 液、B 液置于稳定性试验箱中,设定温度 25℃,湿度 60%。A 液为缓冲盐,性质稳定,重点考察 B 液及 AB 混合液在 1 年内的 1、3、6、12 月份戊二醛的 pH 值及含量变化情况。结果如表 2 所示,1 年内 B 液的 pH 值、戊二醛含量逐渐下降,至 12 月降至低线附近;AB 混合液在第 6 个月含量已不符合规定。

2.4.3 冷藏放置不同时间固定液稳定性考察 将 A 液、B 液置于冰箱中冷藏(4℃),分别考察 1 年内的 1、3、6、12 月份 B 液及 AB 混合液中戊二醛的 pH 值及含量变化情况。测定结果如表 3 所示,随着放置时间的增加,B 液及混合后的心包固定液中戊二醛的含量、pH 值有所下降,但在 1 年内,相对于室温放置降幅小,且在规定的范围内。

表 2 常温(25℃)放置 1 年戊二醛的 pH 值及含量测定结果

批号	种类	pH 值				含量(%)			
		1 月	3 月	6 月	12 月	1 月	3 月	6 月	12 月
090623	B 液	3.56	3.53	3.48	3.44	1.18	1.16	1.12	1.07
	AB 混合液	7.48	7.35	7.24	7.09	0.59	0.56	0.53	0.44
110721	B 液	3.48	3.46	3.41	3.37	1.23	1.19	1.13	1.10
	AB 混合液	7.42	7.33	7.21	6.89	0.62	0.58	0.52	0.41
120109	B 液	3.61	3.58	3.50	3.47	1.31	1.28	1.23	1.15
	AB 混合液	7.50	7.38	7.25	7.11	0.65	0.58	0.54	0.46

3 讨论

心包固定液中所含戊二醛在碱性条件下稳定性

较差,一般放置 2 周含量及 pH 值即超出规定范围,
(下转第 296 页)

表3 样品含量测定结果(n=6)

批号	称样量 (g)	含测编号	峰面积	测得量 (mg)	平均值 (mg)	含量
080301	0.199 9	HC11	271.6	0.191 2	0.191 2	0.095 7
		HC12	271.6	0.191 2		
		HC13	271.7	0.191 3		
080601	0.200 4	HC21	217.1	0.152 9	0.153 8	0.076 7
		HC22	217.7	0.153 3		
		HC23	220.1	0.155 0		
080901	0.200 3	HC31	240.5	0.169 4	0.169 4	0.084 6
		HC32	241.1	0.169 8		
		HC33	240.0	0.169 0		
090101	0.200 3	HC41	246.8	0.173 8	0.173 5	0.086 6
		HC42	246.7	0.173 7		
		HC43	245.7	0.173 0		
090102	0.200 3	HC51	248.2	0.174 8	0.174 0	0.086 9
		HC52	246.5	0.173 6		
		HC53	246.6	0.173 6		
090602	0.200 5	HC61	269.2	0.189 5	0.189 3	0.094 4
		HC62	268.7	0.189 2		
		HC63	268.7	0.189 2		

3.3 检测波长的选择 对葫芦素 B 进行 UV 测试,发现在 228 nm 处有最大吸收,故选择 228 nm 作为含量测定的检测波长^[4-10]。

【参考文献】

[1] 杨凯,郑刚. 葫芦素 BE 的药理作用研究进展[J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(1): 27.
 [2] 么焕开,刘鲁,王菊,等. 葫芦素的研究概况[J]. 齐鲁药事, 2005, 24(12): 737.
 [3] 吉宏,李宗友. 葫芦素及其药理学研究[J]. 国外医学: 中医中药分册, 1996, 18(6): 13.
 [4] 刘晓辉,刘欣荣,石莉,等. RP-HPLC 法测定半乳糖化肝靶向葫芦素 B 脂质体中药物含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(10): 816.
 [5] 黄璐琦,姚三桃. 高效液相色谱法测定异叶马交儿根中葫芦素 B 的含量[J]. 中草药, 1994, 25(10): 555.
 [6] 周涛,黄璐琦,江维克. 高效液相色谱法测定大方油栝楼药材中葫芦素 B 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(6): 4.
 [7] 李乐,邓意辉,石莉,等. RP-HPLC 法测定葫芦素 B 月桂酸酯纳米乳剂中药物的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(9): 720.
 [8] 冯雪松,王大成,蔡辉,等. 高效液相色谱测定苦味西葫芦中葫芦素的含量[J]. 中药材, 2007, 30(4): 418.
 [9] 张茂新,凌冰,曾玲,等. 六种植物叶片中葫芦素 B 对美洲斑潜蝇寄主选择性的影响[J]. 生态学报, 2004, 24(11): 2564.
 [10] 刘金丹,孙国祥,池剑玲. 毛细管区带电泳法测定甜瓜蒂药材中葫芦素 B 的含量[J]. 中成药, 2008, 30(4): 570.

[收稿日期] 2012-11-13 [修回日期] 2013-04-08
 [本文编辑] 李睿旻

(上接第 289 页)

表3 冷藏(4℃)放置1年戊二醛的 pH 值及含量测定结果

批号	种类	1月	3月	6月	12月	1月	3月	6月	12月
090623	B 液	3.53	3.51	3.51	3.50	1.22	1.21	1.20	1.20
	AB 混合液	7.45	7.42	7.42	7.40	0.62	0.61	0.61	0.60
110721	B 液	3.49	3.48	3.47	3.47	1.16	1.16	1.15	1.15
	AB 混合液	7.40	7.39	7.38	7.38	0.59	0.59	0.58	0.58
120109	B 液	3.60	3.60	3.58	3.57	1.17	1.16	1.16	1.16
	AB 混合液	7.50	7.50	7.48	7.45	0.60	0.60	0.59	0.59

且多次少量配制增加了配制的时间和成本。本实验对心包固定液的配制工艺进行了改进,将配好的缓冲盐溶液和戊二醛溶液消毒后分别置于冰箱中 4℃ 冷藏储存,使用前等量混合均匀,调节 pH 值在 7.4 左右,与血液 pH 值相近,且在碱性条件下,具有强杀菌活性,固定作用增强。此方法同时解决了碱性戊二醛溶液稳定性差、保质期短的难题,减少了过期试剂对环境的污染,避免了配制试剂给受试者带来的健康损害。

由本实验结果可见,笔者对制备方法的改进可行且可靠,1年内使用稳定性好,为心包固定液的储存及使用提供了依据。

【参考文献】

[1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药物学[M]. 17版. 北京:人民

卫生出版社, 2011: 839-840.

[2] 王莉,米志芬. 戊二醛类消毒剂国内临床应用现状[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(1): 99-100.
 [3] 陈卫国,肖桂珍,李长峰. 加强消毒液质量监控,确保临床消毒效果[J]. 中国药师, 2000, 3(5): 286.
 [4] 陈渝军,张少文,管红珍,等. 经典恒温法预测 0.5% 戊二醛溶液的稳定性[J]. 中国药房, 2010, 32: 3069-3070.
 [5] 徐莅. 2% 碱性戊二醛溶液的稳定性考察[J]. 传染病学, 1998, 8(3): 24-26.
 [6] 黄兴兰. 心包固定液的制备及质量控制[J]. 职业与健康, 2003, 19(2): 119-120.
 [7] 孔福明. 戊二醛含量测定及稳定性验证[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 12(11): 94-95.
 [8] 中华人民共和国卫生部药政司. 中国医院制剂规范(西药制剂)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1995: 16.

[收稿日期] 2013-07-10 [修回日期] 2013-12-18
 [本文编辑] 李睿旻