

· 综述 ·

注射用制剂关键理化属性的研究进展

靳倩^{1,2} 龚伟² 苏志德³ 王玉丽² 高春生^{1,2}

(1 河南大学药学院, 开封 475000; 2 军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850;

3 潍坊市人民医院药剂科, 潍坊 261000)

[摘要] 在临床用药中, 当口服给药不易吸收时, 通常选择注射给药。注射用制剂多以溶液型制剂为主, 其最重要的理化参数是液体的 pH 值和渗透压, 这些参数的范围受到多方面因素的影响。因此, 在研究过程中, 应该综合多方面的因素对注射用制剂的理化参数进行考量。本文以机体耐受性作为评估指标, 同时综合给药途径、给药方法以及注射体积等参数的影响, 探讨液体制剂合适的 pH 值、缓冲强度和渗透压范围, 以期为处方开发提供合理的依据, 提高产品开发的成功率。

[关键词] 注射用制剂; pH 值; 渗透压; 给药途径; 给药方法; 注射体积

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2019)09-1075-06

Research progress on key physical and chemical properties of injection

JIN Qian^{1,2}, GONG Wei², SU Zhi-de³, WANG Yu-li², GAO Chun-sheng^{1,2}

(1 Pharmacy College Henan University Kaifeng 475000, China; 2 Institute of Pharmacology and Toxicology,

Academy of Military Medical Science Beijing 100850, China; 3 Department of Pharmacy,

Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China)

[Abstract] During clinical application, injection is a commonly used route of administration while oral administration is difficult to absorb. Most of the injection preparations are solution preparation, the pH and osmolality are the key physicochemical parameters, whose range is affected by various factors. Therefore, in the process of research, various factors should be taken into account for physical and chemical parameters of injection preparation. Considering the influence of administration route, administration method, injection volume and other parameters, the definition of acceptable pH, buffer strength, and osmolality of formulations were discussed using the local tolerance of the body as an evaluation index. It will provide a reasonable basis for prescription development and increase the success rate of product development.

[Key words] injectables; pH; osmotic pressure; administration route; administration method; injection volume

药品上市之前都要进行非临床安全性和临

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目——应急药物特种制剂创新及产业化关键技术(2018 ZX09711003-008-001)

[作者简介] 靳倩, 女, 硕士研究生, 研究方向为创新药物早期药剂学。联系电话: (010) 66931638, E-mail: jinqian160@163.com。并列第一作者: 龚伟, 男, 助理研究员, 研究方向为生物药剂学。联系电话: (010) 66931638, E-mail: usnitro2004@126.com。

[通讯作者] 苏志德, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药学。联系电话: (0536) 8192251, E-mail: 13583623456@163.com。王玉丽, 女, 助理研究员, 主要从事缓控释制剂及新药制剂学研究。联系电话: (010) 66931638, E-mail: wangyuli764@126.com。

床试验研究。I 期临床试验通常从少数健康志愿者开始, 目的是为了降低临床研究安全性方面的风险性^[1]。除了药品监管和药典要求之外, 非临床和临床研究还需要考虑制剂的物理和化学稳定性、可生产性以及局部耐受性。对于非胃肠道给药的液体制剂而言, 制剂的物理化学参数(如 pH 值、渗透压、缓冲液浓度等)的可接受标准及其对稳定性的影响是制剂开发过程中需要重点关注的内容。但是, 上述参数的参数值却不好制定一个明确的可接受的范围和标准。



对于输液型液体制剂,鉴于必须考虑到药物的溶解性或稳定性,注射液处方合适的 pH 值或渗透压浓度有可能会偏离生理 pH 值或渗透压范围,特别是小分子注射用制剂,通常 pH 值和渗透压会显著偏离生理范围。例如,抗体通常在 pH 5.5~6.5 左右配制;G-CSF 重组蛋白 pH 值约为 3~4;生物制剂通常含有缓冲液,因此也需要考虑与 pH 值有关的缓冲能力。Shire 等^[2]研究表明,高浓度抗体制剂在较少体积重构的情况下,渗透性也可以选择高渗性。此时,只有足够了解注射部位和输注给药时的生理学、解剖学、物理和化学机制,才能够为非临床和临床研究提供依据。

一般来说,非胃肠道给药的液体制剂若不能达到等渗,并且 pH 值不在生理 pH 值范围内,为了防止局部血管内皮细胞的损伤,制剂处方应尽可能避免极端的 pH 值和渗透压值。鉴于机体的局部耐受性和制剂的稳定性,还应考虑其他参数,例如,给药部位和给药途径、静脉选择、相关静脉血流量、注射体积、输注时间、输注持续时间、皮下或肌肉组织输注时药物从注射部位扩散到周围组织中的停留时间^[3]等。因此,本文以局部耐受性作为评价指标,综合多方面参数,讨论液体制剂合适的 pH 值、缓冲强度和渗透压合理范围,以期能为处方开发提供合理的依据,提高产品开发的成功率。

1 注射用制剂的 pH 范围

对于大容量静脉输液剂,为防止静脉输液时的血管损伤,美国静脉输液护理学会总结了不同给药部位静脉血液的 pH 和渗透压值的范围(见表 1^[4])。

表 1 美国静脉输液护理学会给出的药液 pH 值和渗透压值建议

输液部位	血流量 /mL·min ⁻¹	渗透压 /mOsm·L ⁻¹	溶液 pH 值
上腔静脉	2 000	>900	<5 或 >9
锁骨下静脉和腋静脉近端	800	500~900	<5 或 >9
上臂的头静脉和肱内静脉	40~95	<500	5~9

上腔静脉或锁骨下静脉和腋静脉近端血管都属于中心静脉,血流量较大。当输注高渗溶液或强酸强碱类药物时,有血液快速稀释作用,可减少静脉炎的产生。而上臂的头静脉和肱内静脉属于外周静脉,血流量较小,缺乏血流稀释作用,所以注射药液的 pH 值应避免强酸强碱。

小容量静脉注射液(<100 mL) pH 值范围比较宽,文献报道的有 pH 4~9^[5],3~10.5^[6]或 3~11^[7]。但是,在注射时若不能排除皮下组织浸润的风险,建议尽可能选择较窄的 pH 范围,如 5.5~8.5^[8],以避免造成组织损伤。由于药物本身的溶解度或者稳定性原因,也有一些市售药品的 pH 值偏离生理范围,约 2.55~11.15(见表 2)。

表 2 产品 pH 值偏离生理范围的部分市售药品^[1]

商品名	活性成分	公司	给药途径	pH
多西环素	盐酸多西环素	Mylan	<i>iv</i>	1.8~3.3
双嘧达莫注射液(USP)	双嘧达莫	百特医疗保健公司	<i>iv</i>	2.2~3.2
咪达唑仑	盐酸咪达唑仑	West-ward Pharmaceutical Crop	<i>iv, im</i>	2.5~3.7
硫酸吗啡	硫酸吗啡	Hospira 公司	<i>iv</i>	2.5~4.0
美满霉素	盐酸米诺环素	Rempex 公司	<i>iv</i>	2.5~4
骁悉	吗替麦考酚酯	罗氏	<i>iv</i>	2.4~4.1
盐酸尼卡地平	盐酸尼卡地平	恩科药业	<i>iv</i>	~3.5
昂丹司琼	盐酸昂丹司琼	Remedyrepack	<i>iv</i>	3.3~4.0
盐酸多巴胺	盐酸多巴胺	Hospira 公司	<i>iv</i>	2.5~4.5
立必复	甲磺酸多拉司琼	赛诺菲-安万特	<i>iv</i>	3.2~3.8
万古霉素	盐酸万古霉素	辉瑞实验室	<i>iv</i>	2.5~4.5
来得时	甘精胰岛素	赛诺菲-安万特	<i>sc</i>	~4
异丙肾上腺素	盐酸异丙肾上腺素	Hospira 公司	<i>iv, im, sc</i>	3.5~4.5
琥珀酸舒马曲坦	琥珀酸舒马曲坦	Teva Parenteral Medicines, Inc	<i>sc</i>	4.2~5.3
戊巴比妥钠	戊巴比妥钠	West-ward Pharmaceutical Crop	<i>iv, im</i>	9.2~10.2
泮托拉唑钠	泮托拉唑钠	Akron 公司	<i>iv</i>	9.0~10.5
艾美拉唑钠注射液	艾美拉唑钠	太阳药业有限公司	<i>iv</i>	9~11
苯妥英钠	苯妥英钠	West-ward Pharmaceutical Crop	<i>iv</i>	10.0~12.3

pH 值来源在线药品数据库“DailyMed”(<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>)

由此可见,如果过度限定制剂的 pH 值范围,将可能限制药物的可用性。通常,注射液若有极端 pH 值,更可能引起血管刺激、炎症反应或疼痛。但是,表 2 中列出的药品包装说明上并没有关于疼痛或刺激性的警告,因为生理学局部级联反应取决于太多因素,例如注射体积、输注速率、局部血液速率、输注持续时间、针直径、注射深度、缓冲能力、药液黏度、活性成分、助溶剂等。在所有其他因素保持不变,以 pH 值和局部刺激作为直接相关性进行试验,在低缓冲容量、低注射量、慢注射速率的条件下,即使非刺激性药物具有极高或极低 pH 值,也可具有良好的局部耐受性。相反,盐酸异丙嗪注射液虽具有相对安全的 pH 4.0 ~ 5.5,但因为盐酸异丙嗪本身具有刺激性,所以它的药品说明上也提及了一定的不良反应。

对于小剂量注射剂,时间因素也是局部耐受性的重要影响因素。相对于高浓度共溶剂存在时会引起脂质细胞膜组分的瞬间溶解,脂质细胞膜组分在酸或碱性溶液条件下的水解则需要一定的时间。Kuwahara 等^[9]通过动物实验结果证明,当在短时间几分钟内给药时,pH 为 3 ~ 11 的注射液不会引起明显的静脉炎变化。同时,Hessov 等^[10]的研究表明,当通过外周血管输注 6 h,局部耐受性则高度依赖于 pH。Kuwahara 也通过实验验证,当溶液 pH 值为 4.5 时会导致 100% 的受试动物产生严重静脉变化,当 pH 值为 5.9 会引起 50% 的受试动物发生轻到中度的静脉变化,而 pH 值为 6.3 的溶液仍然引起 20% 的受试动物的静脉血管发生轻度损伤,溶液 pH

值为 6.5 时则没有引起显著的损害^[11]。

为了降低局部刺激的风险,注射液的 pH 值应尽可能控制在 3.5 ~ 9.0(根据 DailyMed 数据库)范围内,尤其要避免碱性溶液,因为 pH 值较高的碱性注射液更容易引起静脉炎^[7]。如果药物溶液的 pH 值在临界值,就可以选择较慢的输注速率,有助于克服或降低局部刺激和静脉损伤的风险,例如 5 min 推注代替 1 min 推注。

2 血液和输液的渗透压限制

血浆渗透压指的是溶质分子通过半透膜的一种吸水力量,其大小取决于溶质颗粒数目的多少,而与溶质的分子量、半径等特性无关,与每千克溶剂中的颗粒数成正比,它表示为 $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$,SI 单位为 $\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$,但 $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 仍然广泛使用。人体血液的摩尔渗透压浓度在 285 ~ 310 $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。平均生理渗透压约 297.5 $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

Frank^[12]研究表明,高渗注射液(渗透压大于 600 $\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$)更可能引起红细胞的萎缩和显著的疼痛,而低渗溶液(渗透压低于 150 $\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$)则可能会引起注射部位溶血和疼痛。目前普遍认可的是,欧洲药典针对单克隆抗体提出的渗透压值 240 $\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 是渗透压安全值的最低限度^[13]。但是在某些情况下也会使用低渗溶液,例如在脱水时可以在静脉内给予 0.45% 氯化钠低渗溶液或 5% 葡萄糖溶液,低渗特征可使其快速渗透入细胞。所以,5% 葡萄糖溶液既是等渗又是低渗。

一些药品的说明书中提及的渗透压值(623 ~ 2 018 $\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$)显著超出“正常范围”(见表 3)。

表 3 部分具有显著高渗性的市售药品

商品名	活性成分	公司	给药途径	渗透压 / $\text{mOsmol} \cdot \text{L}^{-1}$	参考
7% HBC-氨基酸	氨基酸	Hospira	<i>iv</i>	623	a
5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠	5% 一水葡萄糖和 0.9% 氯化钠	百特医疗保健公司	<i>iv</i>	585	c
力肽	N(2)-L-丙氨酸-L-谷氨酰胺	Fresenius Kabi	<i>iv</i>	921	b
Aminoven 10%	Aminoven 10%	Fresenius Kabi	<i>iv</i>	990	b
20% 甘露醇水溶液	20% 甘露醇	百特医疗保健公司	<i>iv</i>	1 098	a
15% 氨基酸	氨基酸	Fresenius Kabi	<i>iv</i>	1 505	b
N1 氨基酸	氨基酸	Fresenius Kabi	<i>iv</i>	1 826 ~ 2 018	b

a: 药品产品数据库“DailyMed”(USA) (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>); b: 药品产品数据库“Arzneimittelkompendium der Schweiz”(CH) (<http://compendium.ch/home/de?nocookie=true>); c: 药品数据库“Electronic Medicines Compendium”(UK) (<http://www.medicines.org.uk/EMC/AdvancedSearch-Page.aspx>)

渗透压大于 800 $\text{mOsmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[14] 或大于 850 $\text{mOsmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[15] 的高渗溶液应由中心静脉途径输注,这是胃肠外营养常见的给药方法。渗透压小于 600

$\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 而且接近生理 pH 的输液被认为具有低至中度的静脉炎风险^[16]。然而,渗透压的大小不仅与静脉的选择和输注体积有关,还与输注持续时间

有密切的关系。Kuwahara 等^[17]研究发现,血流量低的外周静脉内皮细胞可以耐受渗透压为 $820 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的溶液持续输注 8 h,渗透压为 $690 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的溶液持续输注 12 h。而当溶液渗透压为 $550 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,可持续输注 24 h。

3 小容量注射时的体积

小容量注射剂一般在较短的时间输注,此时溶液中药物的最小溶解度(S_{\min})可以用目标剂量(D)除以最大注射体积(V_{inj})来计算。表 4 根据不同的给药部位,依据成年人通常推注的体积范围,总结计算了儿科用药典型的注射体积。

表 4 儿科用小容量注射时典型的推注体积

给药途径	注射体积/mL
皮下	≤ 3
静脉	≤ 5
肌内	≤ 5 (大腿); ≤ 2 (三角肌)
皮内	≤ 0.5

目前市场上的产品中,通过皮下注射给药的体积一般不超过 2 mL。也有研究表明,注射体积可以达到 3 mL,并且注射没有增加疼痛^[18]。皮下注射的体积很可能受到组织反压和注射部位硬结的影响,特别应该注意注射时药液渗漏的问题^[19]。

在预先或同时给予重组人透明质酸酶的情况下,这种酶可以临时水解覆盖在皮下结缔组织的透明质酸,从而降低组织反压并确保注射后药液的扩散,这实际上相当于增加了皮下注射体积,使注射体积可以达到数十或者数百毫升^[20]。不同给药途径的最大注射体积不是绝对的,但必须根据在非临床和临床研究中机体的局部耐受性和疼痛感,而特异性地去调整药物产品的注射体积,同时要考虑药物的最小溶解度是否满足条件。

4 局部耐受性与给药途径

注射药物能否成功地用于临床中,临床前和临床研究中局部耐受性的评估也是一个关键因素。该评估依赖于多方面因素,例如注射体积、输注速率、注射部位的选择,以及注射时间、给药途径和给药频率等^[21]。另外,活性成分本身也会对局部耐受性和注射性疼痛产生影响,也是要考虑的关键因素。

局部耐受性评估中,给药途径起重要作用。一方面,由于皮下注射和肌内注射给药缺少血液稀释作用,因此给药后注射部位的组织损伤、炎症和疼痛与物理因素(如药液渗透压)和化学因素(如药液 pH

值、表面活性剂浓度、溶剂浓度等)都有关系。另一方面,静脉注射可能导致静脉炎症,引发凝血级联反应,形成修复性血栓,并涉及局部炎症以及全身炎症反应,使白细胞水平和血浆 C 反应蛋白显著增加^[22]。

从生化的角度看,注射液偏酸或偏碱对细胞膜都是有害的,会引起细胞膜的损伤或溶解。细胞膜的损伤或溶解会导致细胞中的成分释放到血浆、疼痛、血管刺激、坏死和静脉炎等^[23]。而注射碱性溶液,则可能会引起化学损伤,使细胞膜脂肪酸发生皂化反应,导致细胞破裂和细胞死亡^[24]。Dafny 等^[25]总结出一些主要的引起疼痛的作用机制:① 组织损伤释放球蛋白和蛋白激酶,这被认为是产生疼痛最主要的物质之一,例如几分钟皮下注射球蛋白就会引起严重的疼痛感。② 组织损伤刺激肥大细胞将组胺释放到周围区域,组胺刺激痛觉感受器。③ 大多数组织损伤导致细胞外钾离子浓度增加,疼痛强度也随着局部钾离子浓度的增加而增加。④ 药物诱导的肌肉组织损伤后,受损的肌肉细胞会漏出肌红蛋白^[26]。

4.1 静脉注射 在紧急情况下,静脉注射给药起效快,具有 100% 的生物利用度。但相对于其他给药途径,过敏性药物经静脉注射具有较高的不良反应风险。可通过降低输注速率或减小具有过敏性的辅料的用量来降低这种风险。静脉给药的主要优点是局部血流稀释作用,所以肌内或皮下途径给药刺激性强时,选择静脉给药,例如酚苄明。

小容量注射(体积小于 5 mL)时,可以采用短时间内直接推注的方式,但要随时关注在注射部位有无不良反应。当注射体积在 50 ~ 500 mL 时,一般采用输液方式。在临床使用中,大多数药物体积都是 100 mL,并选择输液的时间较长,例如 20 ~ 30 min。表 5 总结了一些静脉给药方式和注射时应该考虑的一些要点。

表 5 静脉注射时需要考虑的因素

注射方法	常规输注速率和考虑要点
静脉快推	输注速率 = $6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,持续时间: $\leq 1 \text{ min}$,最大体积约 5 mL;无需插管
静脉慢推	低输注速率 = $0.6 \sim 1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,超过 5 ~ 8 min,最大体积约 5 mL;为了避免由于针头引起的注射部位的疼痛或损伤,需要使用导管和短管
输液	输注速率 = $3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,延长灌注时间,15 ~ 60 min (或更长);输注速率由滴液袋或通过输液泵或注射泵控制。

随着药用辅料应用的日益广泛,临床上的一些不良反应有时是由辅料引起的,所以还应考虑辅料的性质。聚合物表面活性剂如 Cremophor EL^[27] 或聚山梨酯类^[28] 容易引起过敏反应。这种超敏反应不涉及免疫球蛋白 IgE,不需要任何抗原预先致敏,而是由于赋形剂的剂量依赖使补体系统活化产生的。因此,为了确保非胃肠道给药制剂中表面活性剂的安全使用,以及良好的局部耐受性,不仅应考虑赋形剂的剂量及其浓度,还应注意赋形剂的输注速度($\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$)。

对于某些赋形剂,如助溶剂或蔗糖,还应该注意赋形剂的输注速率。1999年,美国FDA关于静脉注射免疫球蛋白(IVIG)向医生提出了安全性的警告,比如,对于连续服用IVIG(含蔗糖),FDA建议最大输注速率为 $3\text{ mg 蔗糖}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[29]。

4.2 肌肉注射 肌肉给药途径吸收相对较快。然而,肌肉注射也有限制,如在注射部位有硬结、感染时不宜做肌肉注射治疗。肌肉注射主要适用于不宜或不能做静脉注射,且要求比皮下注射更迅速发生疗效以及注射刺激性较强或药量较大的药物时。此外,相比于静脉注射,肌肉注射有延迟作用而且生物利用度也有差异。

为了确保药物能准确到达肌肉给药注射部位,足够的针头长度至关重要,肌肉注射需要比皮下途径更长的针头,以便于注射达到所需的肌肉组织。针径通常选择22~25 G规格。虽然普遍认为较大的针头意味着患者较大的疼痛感,然而有结果显示更细的针头会产生更高的喷射压力,所以针孔(25 G)太小反而会会引起更大的疼痛感^[30]。为了减轻压力引起的疼痛和肌肉创伤,肌肉注射一般应缓慢给药,例如10 s或20 s内注射1 mL^[31]。据报道,当肌肉注射高渗溶液时,导致钠与钾的含量升高和肌肉压增加,激活骨骼肌疼痛感。因此,肌肉注射的疼痛感不仅与针的长度和大小有关,还与注射部位药液的浓度有关^[21]。

4.3 皮下注射 皮下给药吸收比肌肉给药慢,但是也可以满足及时给药。例如,胰岛素和肝素钠由该途径给药。刺激性药物不适合皮下给药,因为它们可能导致组织坏死或无菌脓肿。研究表明,皮下注射的疼痛感不仅与注射体积的增加有关,而且与溶液的缓冲强度或缓冲液的选择都有密切关系^[32]。

5 结语

注射用制剂的关键理化指标,如渗透压、pH值、

离子强度等,应该符合人体的生理值范围。但是往往基于其他的一些考虑,一些指标会偏离可接受的生理值范围。本文通过从多个角度阐释了关键理化属性偏离生理值范围时机体可耐受的程度。这种评估是综合了多方面的考量结果,比如传统属性、参数计算以及体外化学与生理学评价的实验数据等。综合考量结果可以为注射用制剂的处方开发提供合理的依据,有助于获得更稳定的处方,同时可以提高临床前及临床研究时机体的耐受性,提高产品开发的成功率。

[参 考 文 献]

- [1] ROETHLISBERGER D, MAHLER HC, ALTENBURGER U, et al. If euhydric and isotonic do not work, what are acceptable pH and osmolality for parenteral drug dosage forms? [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(2): 446-456.
- [2] SHIRE SJ, SHAHROKH Z, LIU J. Challenges in the development of high protein concentration formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(6): 1390-1402.
- [3] SWEETANA S, AKERS MJ. Solubility principles and practices for parenteral drug dosage form development [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1996, 50(5): 330-342.
- [4] Intravenous Nurses Society. Intravenous nursing standards of practice [S]. 2000.
- [5] LEE YC, ZOCHARSKI PD, SAMAS B. An intravenous formulation decision tree for discovery compound formulation development [J]. *Int J Pharm*, 2003, 253(1-2): 111-119.
- [6] SHI Y, PORTER W, MERDAN T, et al. Recent advances in intravenous delivery of poorly water-soluble compounds [J]. *Expert Opin Drug Deliv* 2009, 6(12): 1261-1282.
- [7] SIMAMORA P, PINSUWAN P, ALVAREZ JM, et al. Effect of pH on injection phlebitis [J]. *J Pharm Sci*, 1995, 84(4): 520-522.
- [8] DEPARTMENT UCL HP. UCL Hospitals injectable medicines administration guide [M]. Wiley-Blackwell, 2010.
- [9] KUWAHARA T, ASANAMI S, KAWAUCHI Y, et al. Experimental infusion phlebitis: tolerance pH of peripheral veins [J]. *J Toxicol Sci*, 1999, 24(2): 113-121.
- [10] HESSOV I, BOJSEN-M LLER M. Experimental infusion thrombophlebitis. Importance of the infusion rate [J]. *Eur J Intensive Care Med*, 1976, 2(2): 103-105.
- [11] KUWAHARA T, ASANAMI S, TAMURA T, et al. Effects of pH and osmolality on phlebitic potential of infusion solutions for peripheral parenteral nutrition [J]. *J Toxicol Sci*, 1998, 23(1): 77-85.
- [12] FRANK. The Osmosis Unit [EB/OL]. [2016-11-11]. 26 Cotlands Park, Longmidry East Lothian Scotland, <http://www.osmosis-unit.co.uk/osmolality%20what%20is%20osmolality.htm>.
- [13] PhEur. Monoclonal antibodies for human use, Tests: Osmolality (2.2.35) [S]. 2016.
- [14] Fresenius Kabi New Zealand Limited. Dipeptiven Fresenius Kabi [EB/OL]. [2016-11-11]. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/Dipeptiveninf.pdf>.
- [15] PITTIRUTI M, HAMILTON H, BIFFI R, et al. Guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters [J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(4): 365-377.
- [16] WANG W. Tolerability of hypertonic injectables [J]. *Int J Pharm*, 2015, 490(1-2): 308-315.
- [17] KUWAHARA T, ASANAMI S, KUBO S. Experimental infusion

- phlebitis: tolerance osmolality of peripheral venous endothelial cells[J]. *Nutrition* ,1998 ,14(6) :496 - 501.
- [18] NG P , INCEKOL D , LEE R , *et al.* Tolerability of Velcade (Bortezomib) subcutaneous administration using a maximum volume of 3mL per injection site[J]. *J Oncol Pharm Pract* 2015 ,21(4) :285 - 292.
- [19] ALLMENDINGER A , MUELLER R , SCHWARB E , *et al.* Measuring tissue backpressure-*in vivo* injection forces during subcutaneous injection[J]. *Pharm Res* 2015 ,32(7) :2229 - 2240.
- [20] BOOKBINDER LH , HOFER A , HALLER MF , *et al.* A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics[J]. *J Control Release* ,2006 ,114(2) :230 - 241.
- [21] BRAZEAU GAYLE A , COOPER B , SVETIC KA , *et al.* Current perspectives on pain upon injection of drugs[J]. *J Pharm Sci* , 1998 ,87(6) :667 - 677.
- [22] SYRJÄLÄ H , HAUKIPURO K , KIVINIEMI H. Acute phase response and deep lower limb venous thrombosis [J]. *J Clin Pathol* ,1990 ,43(6) :519 - 520.
- [23] KRZYZANIAK JF , RAYMOND DM , YALKOWSKY SH. Lysis of human red blood cells Part 2: effect of contact time on cosolvent induced hemolysis[J]. *Int J Pharm* ,1997 ,152(2) :193 - 200.
- [24] ADEPOJU FG , ADEBOYE A , ADIGUN IA. Chemical eye injuries: presentation and management difficulties[J]. *Ann Afr Med* , 2007 ,6(1) :7 - 11.
- [25] DAFNY N. Pain principles , neuroscience online: an electronic textbook , section 2 ,sensory systems. In: Pain modulation and mechanisms. Chapter 8 [EB/OL]. Houston ,Tex: The University of Texas Health Science Center at Houston ,2014 [2016 - 11 - 11]. <http://neuroscience.uth.tmc.edu/toc.htm>.
- [26] REEDER BJ , WILSON MT. Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: from molecular mechanisms to disease States [J]. *Curr Med Chem* ,2005 ,12(23) :2741 - 2751.
- [27] 高鹏 涂家生. 聚氧乙烯蓖麻油及其安全性研究进展[J]. *药学与临床研究* 2010 ,18(1) :59 - 63.
- [28] 张嘉 李怡奎 李连达 等. 补体系统激活在吐温 80 导致过敏反应中的作用[J]. *毒理学杂志* 2009 ,23(6) :457 - 459.
- [29] CHAPMAN SA , GILKERSON KL , DAVIN TD , *et al.* Acute renal failure and intravenous immune globulin: occurs with sucrose-stabilized , but not with D-sorbitol-stabilized , formulation [J]. *Ann Pharmacother* ,2004 ,38(12) :2059 - 2067.
- [30] MAYON-WHITE RT. Immunizing children—a practical guide[M]. Oxford: Radcliffe Medical ,1997.
- [31] SVENDSEN O. Intramuscular injections and local muscle damage: an experimental study of the effect of injection speed [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* ,1983 ,52(4) :305 - 309.
- [32] FRANSSON J , ESPANDER-JANSSON A. Local tolerance of subcutaneous injections [J]. *J Pharm Pharmacol* , 2011 ,48(10) :1012 - 1015.

编辑: 罗娟/接受日期: 2018 - 11 - 25