

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/185

A61K 9/08

A61P 31/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410102830.1

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1650851A

[22] 申请日 2004.12.28

[21] 申请号 200410102830.1

[71] 申请人 乔 杰

地址 102500 北京市房山区向阳里 27 号楼 1
门 106 室

[72] 发明人 乔 杰

权利要求书 1 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 一种可直接静脉输液的注射液

[57] 摘要

本发明提供了一种新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液,其 pH 值为约 3.0 ~ 7.0,以每 1 000ml 计,其中含有 20 ~ 400mg 新鱼腥草素钠、0.1 ~ 6.5g 吐温 - 80、40 ~ 250g 调渗剂、适量注射用水加至 1000ml。本发明的注射液具有良好的稳定性和生物学安全性,可直接用于静脉输液。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液，其 pH 值为约 3.0~约 7.0，以每 1000ml 计，其中含有：

新鱼腥草素钠	20~400mg
吐温-80	0.1~6.5g
调渗剂	40~250g
注射用水	适量，加至 1000ml。

2. 按权利要求 1 的注射液，其 pH 值为约 3.0~约 6.5，以每 1000ml 计，其中含有：

新鱼腥草素钠	40~300mg
吐温-80	0.5~5g
调渗剂	50~200g
注射用水	适量，加至 1000ml。

3. 按权利要求 1 的注射液，其 pH 值为约 3.5~约 6.0，以每 1000ml 计，其中含有：

新鱼腥草素钠	40~200mg
吐温-80	1~4g
调渗剂	50~100g
注射用水	适量，加至 1000ml。

4. 按权利要求 1~3 任一项的注射液，所述的调渗剂为选自葡萄糖、麦芽糖、果糖、木糖醇、山梨醇、甘露醇中的一种或多种的混合物。

5. 按权利要求 4 的注射液，所述的调渗剂为选自葡萄糖、麦芽糖、果糖中的一种或多种的混合物。

6. 按权利要求 5 的注射液，所述的调渗剂为选自葡萄糖、果糖中的一种或多种的混合物。

7. 按权利要求 1 的注射液，其中还进一步含有 pH 值调节剂。

8. 按权利要求 1 的注射液，其中还进一步含有助溶剂。

9. 按权利要求 8 的注射液，所述的助溶剂为选自泊洛沙姆、多羟基醇、聚维酮中的一种或多种。

10. 按权利要求 1 的注射液，其中还进一步含有稳定剂。

一种可直接静脉输液的注射液

技术领域：

本发明属医药技术领域，涉及一种可直接静脉输液的注射液，特别是涉及一种由新鱼腥草素钠制备的可直接静脉输液的注射液。

背景技术：

新鱼腥草素钠是近几年来在中国批准上市的一种新的消炎药，它是三白草科植物蕺菜（*Houttuynia sulfite*）全草挥发油中提取的一种醛类成分，并经化学合成而得。

中国已上市销售的新鱼腥草素钠注射液为小容量注射液，可用于肌肉注射，也可以用葡萄糖注射液稀释后直接静脉注射，其处方和制备方法已有专利文献公开报道（CN1404825A，中国专利申请号 02135030.2）。目前批准上市的新鱼腥草素钠注射液的使用说明书（中国《国家药品监督管理局国家药品标准第 4-323~4-324 页》）中明确规定：“【注意事项】在低温时可能析出乳白色小点或结晶，在热水中浸溶后，仍可应用”。由于新鱼腥草素钠在水中的溶解度小，以该专利方法制备的新鱼腥草素钠注射液在贮藏运输的过程中容易析出结晶，而且在注射液使用的稀释过程中，也容易析出结晶，这是非常危险的，特别是注射液与较少量的稀释液稀释时，更容易析出结晶，而且，该注射液在较低温度下也非常容易析出结果，一旦析出结晶，要重新溶解不但麻烦，而且比较困难，因此该注射液不适合直接用于静脉输液注射。

另外，为了使新鱼腥草素钠获得可以接受的溶解度，该专利报道的新鱼腥草素钠注射液中使用吐温-80 作为增溶剂。但使用的吐温-80 的浓度较高，远超过静脉输液剂使用的安全浓度，对于静脉注射用药剂来说，存在安全隐患，也就是说，按照该专利方法制备的新鱼腥草素钠注射液并不能直接用于静脉输注使用。

中国专利文献（CN1539414A，中国专利申请号 200310104940.7）报道，将重量比为 1：99-99：1 的新鱼腥草素钠和吐温-80 溶于注射用水中，调节 pH4.9-6.1，再按现有技术制备成新鱼腥草素钠冻干粉针或无菌粉针。但该文献并没有对粉针产品的复溶性以及复溶后新鱼腥草素钠的溶解性进行考察，这对于注射药剂来说是极其重要的，因为很难保证该粉针产品在用注射溶媒稀释后能顺利复溶而直接静脉注射。

本发明人意外地发现，用较低的、人体可耐受的浓度的吐温-80 为增溶剂，可以制备出一种以新鱼腥草素钠为药理活性成分制成的，稳定的、安全性良好的，可直接用于静脉输液的注射液，这是现有技术所不能导教的。从而完成了本发明。

因而，本发明的目的在于提供一种以新鱼腥草素钠为药理活性成分制成的，稳定的、安全性良好的，可直接用于静脉输液的注射液。

发明内容：

本发明提供了一种以新鱼腥草素钠为药理活性成分制成的，稳定的、安全性良好的，可直接用于静脉输液的注射液。

本发明的新鱼腥草素钠的英文名为 Sodium New Houttuynfonate，化学名为十二酰乙醛的亚硫酸氢钠加成物，分子式为 $C_{14}H_{27}NaO_5S$ 。

本发明提供的一种新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液，具体地说，其 pH 值为约 3.0~约 7.0，以每 1000ml 计，其中含有：

新鱼腥草素钠	20~400mg
吐温-80	0.1~6.5g
调渗剂	40~250g
注射用水	适量，加至 1000ml。

优选地，本发明提供的一种新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液，具体地说，其 pH 值为约 3.0~约 6.5，以每 1000ml 计，其中含有：

新鱼腥草素钠	40~300mg
吐温-80	0.5~5g
调渗剂	50~200g
注射用水	适量，加至 1000ml。

更优选地，本发明提供的一种新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液，具体地说，其 pH 值为约 3.5~约 6.0，以每 1000ml 计，其中含有：

新鱼腥草素钠	40~200mg
吐温-80	1~4g
调渗剂	50~100g
注射用水	适量，加至 1000ml。

可以理解，上述 pH 值的“约”所定义的范围应可以有 ± 0.2 的波动。

上述的调渗剂，用于调节注射液的渗透压，以便使注射液获得可直接静脉注射的渗透压，为选自葡萄糖、麦芽糖、果糖、木糖醇、山梨醇、甘露醇中的一种或多种的混合物。而且，混合物的比例可以是任意的。

优选地，上述的调渗剂，为选自葡萄糖、麦芽糖、果糖中的一种或多种的混合物。而且，混合物的比例可以是任意的。

更优选地，上述的调渗剂，为选自葡萄糖、果糖中的一种或多种的混合物。而且，混合物的比例可以是任意的。

根据本发明的精神，本发明提供的新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液中，还可以加入 pH 值调节剂、助溶剂、稳定剂。

上述的 pH 值调节剂可选自盐酸、枸橼酸、氢氧化钠等。

上述的助溶剂可选自泊洛沙姆、多羟基醇、聚维酮等。所述的多羟基醇如甘油、丙二醇、PEG300、PEG400等。

上述的稳定剂可选自硫酸钠、硫酸氢钠、亚硫酸钠、亚硫酸钾、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾、焦亚硫酸钠、焦亚硫酸钾等。

本发明提供的新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液，其制备方法，具体地说，按制备 1000ml 注射液计，含有 20~400mg 新鱼腥草素钠、0.1~6.5g 吐温-80、40~250g 调渗剂、适量注射用水加至 1000ml 的处方，包括以下步骤：

- a. 取 20~400mg 新鱼腥草素钠，加 0.1~6.5g 吐温-80，充分混合均匀；
- b. 再加入温热至 50~100°C 的注射用水 100~900ml，搅拌使药物溶解；
- c. 加入 40~250g 调渗剂，搅拌溶解，加注射用水至近全量，调节溶液的 pH 值至 3.0~7.0，补加注射用水至 1000ml，用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤；
- d. 注射液灌装，每瓶分装量可以是 50~1000ml 的任意容量，灭菌，即得。

以上过程均在注射液配制要求的生产条件下进行。

本发明提供的新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液，其制备方法，具体地说，按制备 1000ml 注射液计，含有 20~400mg 新鱼腥草素钠、0.1~6.5g 吐温-80、40~250g 调渗剂、适量注射用水加至 1000ml 的处方，还可以按包括以下步骤制备：

- a. 取 20~400mg 新鱼腥草素钠，加 0.1~6.5g 吐温-80，充分混合均匀；
- b. 取 100~900ml 注射用水溶解 40~250g 调渗剂，按体积加入 0.01~0.5% 的活性炭，调节 pH 值，加热至 50~90°C，搅拌，过滤脱炭；
- c. 将上述 b 项温热的溶液加至 a 项混合物中，搅拌溶解，加注射用水至近全量，调节溶液的 pH 值至 3.0~7.0，补加注射用水至 1000ml，用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤；
- d. 注射液灌装，每瓶分装量可以是 50~1000ml 的任意容量。

以上过程均在注射液配制要求的生产条件下进行。

对本发明的新鱼腥草素钠注射液与按照现有技术制备的对照品（见后述对照实施例）进行比照试验。试验方法和试验结果见后述具体实施方式下。从研究结果可见，依照本发明制备的新鱼腥草素钠注射液具有更好的稳定性和更好的安全性，适用于直接以静脉输液的方式用药，可以减少临床用药受污染的机会，方便用药。从而完成了本发明。

具体实施方式：

用新鱼腥草素钠作为药理活性物质，以下通过实施方式进一步详述本发明，但并非限制本发明。

实施例 1

（1）新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液处方（按 1000ml 计）：

新鱼腥草素钠	400mg
吐温-80	6.5g
葡萄糖	40g
注射用水	适量，加至 1000ml。

(2) 制备方法 (按 1000ml 计):

- 取 400mg 新鱼腥草素钠，加 6.5g 吐温-80，充分混合均匀；
- 再加入温热至 70℃ 的注射用水 500ml，搅拌使药物溶解；
- 加入 40g 葡萄糖，搅拌溶解，加注射用水至近全量，调节溶液的 pH 值至 6.5，补加注射用水至 1000ml，用 0.22μm 微孔滤膜过滤；
- 注射液灌装，每瓶可按 50ml、100ml、250ml 或 500ml 分装，115℃ 灭菌 20 分钟，即得。

实施例 2

(1) 新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液处方 (按 1000ml 计):

新鱼腥草素钠	200mg
吐温-80	3g
葡萄糖	50g
注射用水	适量，加至 1000ml。

(2) 制备方法 (按 1000ml 计):

- 取 200mg 新鱼腥草素钠，加 3g 吐温-80，充分混合均匀；
- 取 500ml 注射用水溶解 50g 葡萄糖，按体积加入 0.05%(w/v) 的活性炭，调节 pH 值至 4.5，加热至 80℃，搅拌 3 小时，过滤脱炭；
- 将上述 b 项温热的溶液加至 a 项混合物中，搅拌溶解，加注射用水至近全量，调节溶液的 pH 值至 4.5，补加注射用水至 1000ml，无菌条件下，用 0.22μm 微孔滤膜过滤；
- 注射液灌装，每瓶可按 50ml、100ml 或 250ml 分装，即得。

实施例 3

(1) 新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液处方 (按 1000ml 计):

新鱼腥草素钠	20mg
吐温-80	0.1g
PEG400	5g
果糖	100g
注射用水	适量，加至 1000ml。

(2) 制备方法 (按 1000ml 计):

- 取 20mg 新鱼腥草素钠，加 0.1g 吐温-80 和 5g PEG400，充分混合

均匀；

b. 取 800ml 注射用水溶解 100g 果糖，按体积加入 0.1%(w/v)的活性炭，调节 pH 值至 5.0，加热至 80℃，搅拌 3 小时，过滤脱炭；

c. 将上述 b 项温热的溶液加至 a 项混合物中，搅拌溶解，加注射用水至近全量，调节溶液的 pH 值至 4.5，补加注射用水至 1000ml，无菌条件下，用 0.22μm 微孔滤膜过滤；

d. 注射液灌装，每瓶可按 500ml 或 1000ml 分装，即得。

实施例 4

(1) 新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液处方（按 1000ml 计）：

新鱼腥草素钠	80mg
吐温-80	4g
山梨醇	250g
亚硫酸氢钠	40mg
注射用水	适量，加至 1000ml。

(2) 制备方法（按 1000ml 计）：

a. 取 80mg 新鱼腥草素钠，加 4g 吐温-80，充分混合均匀；

b. 再加入温热至 50℃ 的注射用水 850ml，搅拌使药物溶解；

c. 加入 250g 山梨醇和 40mg 亚硫酸氢钠，搅拌溶解，加注射用水至近全量，调节溶液的 pH 值至 3.5，补加注射用水至 1000ml，用 0.22μm 微孔滤膜过滤；

d. 注射液灌装，每瓶可按 100ml、200ml、250ml 或 500ml 分装，100℃ 灭菌 30 分钟，即得。

实施例 5

(1) 新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液处方（按 1000ml 计）：

新鱼腥草素钠	300mg
吐温-80	6g
麦芽糖	100g
丙二醇	10g
注射用水	适量，加至 1000ml。

(2) 制备方法（按 1000ml 计）：

a. 取 300mg 新鱼腥草素钠，加 6g 吐温-80 和 10g 丙二醇，充分混合均匀；

b. 取 300ml 注射用水溶解 100g 麦芽糖，按体积加入 0.25%的活性炭，调节 pH 值至 6.0，加热至 80℃，搅拌 2 小时，过滤脱炭；

c. 将上述 b 项温热的溶液加至 a 项混合物中，搅拌溶解，加注射用水

至近全量，调节溶液的 pH 值至 3.0，补加注射用水至 1000ml，无菌条件下，用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤；

d. 注射液灌装，每瓶可按 50ml、100ml 或 200ml 分装，即得。

实施例 6

(1) 新鱼腥草素钠的可直接静脉输液的注射液处方（按 1000ml 计）：

新鱼腥草素钠	200mg
吐温-80	2g
泊洛沙姆	1g
木糖醇	100g
注射用水	适量，加至 1000ml。

(2) 制备方法（按 1000ml 计）：

a. 取 200mg 新鱼腥草素钠，加 2g 吐温-80，充分混合均匀；

b. 再加入温热至 100°C 的注射用水 600ml 和 1g 泊洛沙姆，搅拌使药物溶解；

c. 加入 100g 木糖醇，搅拌溶解，加注射用水至近全量，调节溶液的 pH 值至 4.5，补加注射用水至 1000ml，用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤；

d. 注射液灌装，每瓶可按 50ml、100ml 或 250ml 分装，121°C 灭菌 15 分钟，即得。

对照实施例 1

按照市售的新鱼腥草素钠注射液的规格（2mg/ml），并依照中国专利 CN1404825A 公开的方法，按以下处方制备对照品 1。

对照品 1：

新鱼腥草素钠	20mg
吐温-80	0.3g
5%葡萄糖溶液	适量，加至 10ml。

制备方法见中国专利 CN1404825A。

对照实施例 2

按照市售的新鱼腥草素钠注射液的规格（2mg/ml），并依照中国专利 CN1404825A 公开的方法，按以下处方制备对照品 2。

对照品 2：

新鱼腥草素钠	20mg
吐温-80	0.1g
注射用水	适量，加至 10ml。

制备方法见中国专利 CN1404825A。

实验例 1：新鱼腥草素钠注射液的稳定性考察

1. 试验样品：

实施例 1 样品；
实施例 2 样品；
实施例 3 样品；
对照品 1；
对照品 2。

2. 考察项目与测定方法：新鱼腥草素钠注射液的稳定性试验主要从样品的性状、澄明度、pH 值、含量等指标考察。

(1) 性状：肉眼观察样品的性状。

(2) 澄明度：按中国卫生部标准 WS1-362 (B121) -91“澄明度检查细则和判断标准”的方法进行。

(3) pH 值：取样品直接测定 pH 值。

(4) 含量：按中国国家药品标准 WS₁-10001-(HD-0391)-2002 中的方法测定样品的主药含量（以理论标示百分含量计）。

3. 试验方法：

(1) 高温试验：取各样品置 80℃ 烘箱中放置 10 天，分别于 0 天、10 天取样测定。结果见表 1。

(2) 冻融试验：取各样品，置 -20℃ 的冰箱中冷冻 24 小时，再置 25℃ 烘箱中放置 24 小时，如此循环冻融 10 天，分别于 0 天、10 天取样测定。结果见表 2。

(3) 加速试验：将各样品置于 40℃ 的烘箱中，放置 6 个月，分别于 0 月、3 月、6 月取样，按规定考察项目及测试方法进行检查。结果见表 3。

4. 试验结果：

试验结果分别见表 1、表 2 和表 3。

从表中结果可见，高温试验和加速试验时，本发明样品稳定；本发明样品在冻融条件下仍具有良好的稳定性，而现有技术的产品在冻融条件下的稳定性不理想。这一结果是现有技术所不能导教的。

表 1 高温试验考察结果

样品	取样时间	性状	澄明度	pH 值	含量
实施例 1	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	6.44	101.2%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	6.41	100.9%
实施例 2	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.68	99.9%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.72	100.6%
实施例 3	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.96	99.4%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.92	99.6%

对照品 1	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.75	101.3%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.72	101.7%
对照品 2	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	5.09	100.6%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	5.46	100.1%

表 2 冻融试验考察结果

样品	取样时间	性状	澄明度	pH 值	含量
实施例 1	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	6.44	101.2%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	6.47	101.4%
实施例 2	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.68	99.9%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.70	99.8%
实施例 3	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.96	99.4%
	10 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.95	99.7%
对照品 1	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.75	101.3%
	10 天	无色澄清液体	有鳞片状结晶析出，加热溶解	4.56	98.7%
对照品 2	0 天	无色澄清液体	无白块、白点及异物	5.09	100.6%
	10 天	无色澄清液体	有鳞片状结晶析出，加热溶解，冷却后又析出	5.37	97.5%

表 3 加速试验考察结果

样品	取样时间	性状	澄明度	pH 值	含量
实施例 1	0 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	6.44	101.2%
	3 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	6.43	100.7%
	6 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	6.47	100.9%
实施例 2	0 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.68	99.9%
	3 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.65	99.3%
	6 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.67	99.5%
实施例 3	0 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.96	99.4%
	3 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.94	99.1%
	6 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.97	99.5%
对照品 1	0 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.75	101.3%
	3 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.81	100.7%
	6 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	4.79	100.8%
对照品 2	0 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	5.09	100.6%
	3 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	5.03	100.9%
	6 月	无色澄清液体	无白块、白点及异物	5.08	100.5%

实验例 2：新鱼腥草素钠注射液的混溶性考察

(1) 试验样品：实施例 1~6 样品；对照实施例 1、2 样品。

(2) 试验方法：取 2 份样品各 10ml，其中一份加 5%葡萄糖注射液 10ml 做 2 倍稀释，另一份加 5%葡萄糖注射液 240ml 做 25 倍稀释。观察稀释过

程中药液的性状变化。

(3) 试验结果：试验结果见表 4。从结果可见，本发明的新鱼腥草素钠注射液具有良好的混溶性，适合直接静脉输液用。

表 4 新鱼腥草素钠注射液的混溶性考察试验结果

样品	2 倍稀释	25 倍稀释
实施例 1	无色澄清液体，澄明度合格	无色澄清液体，澄明度合格
实施例 2	无色澄清液体，澄明度合格	无色澄清液体，澄明度合格
实施例 3	无色澄清液体，澄明度合格	无色澄清液体，澄明度合格
实施例 4	无色澄清液体，澄明度合格	无色澄清液体，澄明度合格
实施例 5	无色澄清液体，澄明度合格	无色澄清液体，澄明度合格
实施例 6	无色澄清液体，澄明度合格	无色澄清液体，澄明度合格
对照实施例 1	无色澄清液体，澄明度合格	稀释瞬间有少许结晶析出，振摇不能溶解
对照实施例 2	有少许鳞片状结晶析出，振摇不能溶解	稀释瞬间有少许结晶析出，振摇不能溶解

实验例 3：新鱼腥草素钠注射液的安全性考察——溶血性试验

(1) 试验方法

① 2%兔红细胞混悬液制备：无菌操作自兔耳动脉取血 20 ml 置于烧杯内，用玻璃棒轻轻搅动，数分钟后，除去纤维蛋白，取出血液，加等量生理盐水离心(1500rpm, 10min)，除去上清液；沉淀的红细胞再加生理盐水清洗、离心(2500rpm, 10min)。如此重复直至上清液透明。按红细胞的容量用生理盐水配成 2%的混悬液。

② 取干净试管 14 个（每剂量 2 个平行管），分别编号，按下表配比依次加入 2%兔红细胞混悬液和生理盐水，混匀后，置于 37℃恒温箱中 0.5 小时，然后分别加入不同量药液，摇匀，6 号管不加受试药作为空白对照，7 号管不加受试药以蒸馏水代替生理盐水作为完全溶血对照，置于 37℃恒温箱中，分别于 0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、6 小时和 24 小时，观察是否有溶血现象及凝聚现象。

(2) 试验样品

- ① 实施例 2：系实施例 2 样品；
- ② 对照品 1：系对照实施例 1 样品。

(3) 结果判定：

全溶血：溶液澄明红色，管底无细胞残留。

部分溶血：溶液澄明红色或棕色，管底有少量红细胞残留。

无溶血：红细胞全部下沉，上层液无色澄明。

凝聚：虽不溶血，但溶液中有棕红色絮状沉淀，凝聚物在试管振摇后

不能均匀分散或凝聚物放在载玻片上，在盖玻片边滴加 2 滴生理盐水，显微镜下观察，凝聚物红细胞不能分散。

(4) 溶血性试验结果：

① 实施例 2 样品的溶血试验结果见表 5。

② 对照实施例 1 样品的溶血试验结果见表 6。

表 5 实施例 2 样品的溶血试验结果

试管编号	1	2	3	4	5	6	7
实施例 2(ml)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.0	2.5ml 蒸馏水
生理盐水(ml)	2.4	2.3	2.2	2.1	2.0	2.5	0.0
2%红细胞悬液(ml)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
试验结果	0.25h	—	—	—	—	—	+
	0.5h	—	—	—	—	—	+
	1.0h	—	—	—	—	—	+
	2.0h	—	—	—	—	—	+
	3.0h	—	—	—	—	—	+
	4.0h	—	—	—	—	—	+
	6.0h	—	—	—	—	—	+
	24.0h	—	—	—	—	—	+

表 6 对照实施例 1 样品的溶血试验结果

试管编号	1	2	3	4	5	6	7
对照品 1(ml)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.0	2.5ml 蒸馏水
生理盐水(ml)	2.4	2.3	2.2	2.1	2.0	2.5	0.0
2%红细胞悬液(ml)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
试验结果	0.25h	—	—	—	—	—	+
	0.5h	—	—	—	—	—	+
	1.0h	—	—	—	—	—	+
	2.0h	—	—	—	—	—	+
	3.0h	—	—	—	+	—	+
	4.0h	—	—	—	+	—	+
	6.0h	—	—	+	+	—	+
	24.0h	—	—	±	+	—	+

—：平行 2 管均无溶血； +：平行 2 管均溶血； ±：平行 2 管中一管无溶血，一管溶血。表 5 表示的意思相同。

可见，本发明的新鱼腥草素钠的静脉输液药剂不会发生溶血现象及红细胞凝聚现象，说明本发明的产品可直接用于静脉输液。

实验例 4：新鱼腥草素钠注射液的安全性考察——过敏性试验

(1) 试验样品：实施例 2 样品

(2) 过敏试验方法：试验前，豚鼠预先饲养一周以观察其表现，试验时剔除不合格动物，动物室温度 21—23℃，湿度 40—60%，试验时取 18 只豚鼠随机分为 3 组，其中 1 组为阳性对照，另 2 组为受试药，每组 6 只。

阳性对照组动物皮下注射 30% 蛋清无菌生理盐水 0.5ml 一次，受试药组隔日腹腔注射新鱼腥草素钠注射液（实施例 2 样品）0.5ml，连续 3 次。

然后，受试药组(1)于首次给药后 14 日由腹腔注射实施例 2 样品 2.5ml；受试药组(2)于首次给药后 21 日由腹腔注射实施例 2 样品 2.5ml；阳性对照组于首次给药后 21 日由腹腔注射 30% 蛋清无菌生理盐水 2.5ml。

15 分钟内观察三组动物有无用爪搔鼻、喷嚏、竖毛、蜷缩、抽搐、大小便失禁和死亡等指标。

(3) 过敏试验结果：

样品 3 次给药后，于第 14 日和 21 日再次用药后，受试药组(2)组有一个动物短暂用爪搔鼻，其他动物无过敏反应症状。而阳性对照动物有明显过敏反应症状，反应率 100%，并在 30 分钟内全部死亡。结果见表 7。

表 7 实施例 2 样品对豚鼠的过敏试验观察

组别	动物 序号	观察指标						
		爪搔鼻	喷嚏	竖毛	蜷缩	抽搐	便失禁	死亡
30% 蛋清 盐水	1	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+	+
	4	+	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+	+
受试 药组 (1)	1	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—	—
受试 药组 (2)	1	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	—
	5	+	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—	—

—：无反应； +：反应

可见，本发明的新鱼腥草素钠注射液对豚鼠无过敏反应，其安全性符合静脉输液剂的要求。

实验例 5: 新鱼腥草素钠注射液的安全性考察——血管刺激性试验

(1) 材料:

药物: 新鱼腥草素钠注射液(实施例 2 样品); 0.9%灭菌氯化钠注射液。

动物: 雄性大耳白兔 2.2-2.6 kg。

(2) 血管刺激性试验方法:

实验开始前, 动物预先饲养一周以观察动物活动表现, 动物室温度 22—24℃, 湿度 40—60%。

试验时取大耳白兔 7 只, 于一侧耳缘静脉注射药物, 另一侧耳缘静脉注射等量的氯化钠注射液。药物剂量按动物体重给予(5ml/kg 体重)。每天给药一次, 连续 3 天。末次给药后 24h 处死动物, 以耳缘静脉注射点至向心方向, 连续取 3 段血管连同周围组织, 每段 1cm, 共 3 块。经福尔马林固定后, 常规脱水, 石蜡包埋, 切 5 μ m 薄片, HE 染色, 光镜下做组织学检查, 另一侧对照血管也同样处理。

(3) 试验结果:

病理组织学检查发现: 比较氯化钠注射液对照动物的组织病理学变化, 兔耳缘静脉注射新鱼腥草素钠注射液(实施例 2 样品), 动物血管内皮无损伤, 也未见其他异常改变。说明本发明的新鱼腥草素钠注射液对血管壁没有刺激性, 其安全性符合静脉输液剂的要求。