

# 静脉用药集中调配中心难溶性药物调配策略及实验方法研究进展<sup>Δ</sup>

王登\*, 闫抗抗, 叶丹, 王新, 杨海凌, 王媛, 曹青<sup>#</sup>(西北大学附属医院/西安市第三医院药剂科, 西安 710018)

中图分类号 R942 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)14-1789-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.14.22

**摘要** 目的: 为建立静脉用药集中调配中心(PIVAS)难溶性药物调配规范提供参考。方法: 检索相关文献, 对PIVAS难溶性药物的调配策略及实验方法(微粒、残留量检测方法和调配策略优化方法)的研究进展进行综述。结果与结论: 目前, 业内尚无针对难溶性药物静脉用药集中调配的统一标准, 各医疗机构均以经验性操作为主。解决难溶性药物调配的策略主要包括振荡溶解、增加溶媒量、提高配置温度、更换溶媒、负压溶解、配置前预振等方法。主要采用光阻法、显微计数法、光子相关光谱法等测定不溶性微粒数及其分布; 采用残留液体体积测定、成品输液和药瓶残留液浓度测定等方法测定难溶性药物残留量。调配策略优化方法多采用正交试验设计法。现阶段, 有必要尽快制定PIVAS难溶性药物调配的操作规范, 以提高临床用药的有效性和安全性。

**关键词** 难溶性药物; 静脉用药调配中心; 调配策略; 实验方法

静脉用药集中调配中心(PIVAS)是指受过专门培训的药学技术人员在洁净的操作环境下, 按照标准的操作程序对静脉药物进行集中配置, 是为临床提供可直接输注的成品输液的功能部门<sup>[1]</sup>。实行静脉用药集中调配, 不仅能确保成品输液质量、促进合理用药、优化人力资源配置、提升护理工作品质, 而且也有助于医务人员的职业保护, 是我国静脉用药调配发展的必然趋势<sup>[2]</sup>。据不完全统计, 目前我国约有2 000余家PIVAS, 服务床位约300万~400万张<sup>[3]</sup>。PIVAS的优势之一就是严格地对药品调配全过程进行质量控制, 以此提高成品输液的质量, 其中微粒控制和药品残余量是较为关键的两个质量控制指标, 而这两个指标都与药品溶解的难易程度密切相关。在实际调配工作中, 难溶性药物不仅可能增加污染风险和输液微粒数、延长调配时间, 而且还可能导致药物使用剂量不足, 从而影响患者合理安全用药。目前对于难溶性药物的调配, 各PIVAS仍以各自经验性实践为主, 缺乏统一的应对策略、规范以及研究方法。所以, 在现有药品生产工艺和质量稳定的前提下, 在不影响药物原有治疗方案的基础上, 积极寻求改善难溶性药物的调配策略和相关实验研究方法至关重要。故笔者检索相关文献, 对难溶性药物的调配策略及实验方法的研究进展进行综述, 以期建立PIVAS难溶性药物调配规范提供参考。

## 1 PIVAS中常见的难溶性药物

据统计, 全球上市药品中约40%的药物的主要成分属于难溶性成分<sup>[4]</sup>。Rodriguez-aller等<sup>[5]</sup>的研究显示, 美国药典中33%的药物为难溶性药物, 且处于药品研发阶段的75%的化合物具有难溶性, 增加难溶性药物的溶解度与溶出速度已经成为药学领域的研究热点<sup>[5]</sup>。难溶性药物在混合调配过程中, 常出现难以在短时间内充分溶解、操作复杂、耗时较长或容易产生泡沫等问题。常见的难溶性药物多为注射用无菌粉末、黏性较大的注射液等, 主要品种包括抗菌药物、化疗药物以及部分配置时容易产生泡沫的药物等。PIVAS中常见的难溶性药物见表1。

表1 PIVAS中常见的难溶性药物

分类	药物	文献出处
抗菌药物	注射用美洛西林钠舒巴坦钠、注射用亚胺培南西司他丁钠、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠、注射用头孢孟多酯钠、注射用头孢吡辛钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢硫脒、注射用氨苄西林钠、注射用盐酸头孢替安、注射用替考拉宁	[6-9]
化疗药物	多西他赛注射液、注射用盐酸表柔比星、注射用环磷酰胺、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、注射用顺铂	[10-12]
易产生泡沫的药物	注射用复方甘草酸苷、注射用七叶皂苷钠、多西他赛注射液、注射用盐酸头孢替安、注射用替考拉宁	[9, 12-14]
其他	注射用多索茶碱、注射用还原型谷胱甘肽、注射用奥拉西坦、注射用门冬氨酸鸟氨酸、注射用门冬氨酸钾镁、葡萄糖酸钙注射液、注射用盐酸溴己新、注射用丙氨酰谷氨酰胺、注射用左卡尼汀、注射用血栓通(冻干)	[7, 15]

## 2 难溶性药物的调配策略

### 2.1 振荡

振荡可改变液体的流型, 增加动力学能量, 改变溶出速率; 同时, 振荡可降低药物在溶剂中扩散层的厚度, 增大溶出速度<sup>[16]</sup>。PIVAS常用的振荡方式包括振荡器振荡和手工振摇。振荡器振荡可减轻配置劳动强度, 节省

Δ 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(No.2019SF-198)

\* 主管中药师, 硕士。研究方向: 临床药学与中药药理。电话: 029-61816246。E-mail: wangdeng333@163.com

<sup>#</sup> 通信作者: 副主任药师。研究方向: 药事管理与临床药学。电话: 029-61816246。E-mail: carlosq@163.com

时间,适合于PIVAS成批药品的配置。研究发现,相比于手工振摇,振荡器振荡在相同室温下可显著缩短注射用环磷酰胺的配置时间(285 s vs. 40 s,  $P < 0.01$ ),且省时省力,可提高工作效率<sup>[17]</sup>。但振荡器振荡存在不耐磨材料机械性微粒脱落等风险<sup>[18]</sup>。陈瑞芳<sup>[15]</sup>研究发现,相较于手工振摇,注射用血栓通(冻干)、注射用灯盏花素经振荡器加速溶解后产生的微粒数更多,故建议避免使用振荡器溶解这两种药物。靳会欣等<sup>[6]</sup>对比了振荡器振荡和手工振摇对注射用头孢硫脒输液微粒的影响,结果显示,经手工振摇溶解后的注射用头孢硫脒在0、2 h两个时间点2、5、10  $\mu\text{m}$ 等3种大小的微粒数都少于振荡器振荡溶解。此外,并非所有的药物都可以通过振荡来提高配置效率,有时振荡反而会使某些药物产生大量的泡沫,从而延长配置时间、影响输液质量。例如,注射用复方甘草酸苷加入溶媒后振荡会产生大量的泡沫,造成药液损失,可能导致患者用药时剂量不足<sup>[9]</sup>。

## 2.2 增加溶媒量

溶媒量越小,药物浓度越高,越容易形成饱和溶液,影响药物溶解速率,延长药物配置时间,进而降低配置的质量与效率。适当增加溶媒量可加速药物溶解。方静等<sup>[7]</sup>通过改变溶媒体积考察了注射用门冬氨酸鸟氨酸溶解时间的变化情况,结果发现,当溶媒量由5 mL增加为10 mL后,其平均溶解时间显著降低,由(246  $\pm$  35) s降至(42  $\pm$  5) s。

## 2.3 提高配置温度

温度升高会增强大部分药物的溶解度,提高扩散系数,降低黏度,加快药物溶解。但温度升高可能会导致部分热敏性药物稳定性变差,药效降低<sup>[19]</sup>。所以,在通过提高配置温度增加药物溶解度的过程中,应考虑药物的热稳定性。韩江敏等<sup>[10]</sup>研究发现,随着温度的升高,注射用环磷酰胺的溶解速度加快、耗时缩短;在40  $^{\circ}\text{C}$ 条件下,注射用环磷酰胺的溶解时间较20  $^{\circ}\text{C}$ 时缩短了3/4,且药物含量保持稳定;在60  $^{\circ}\text{C}$ 条件下,虽然药物溶解更快,但其含量明显下降,仅为20  $^{\circ}\text{C}$ 时含量的85%~90%,因此作者推荐注射用环磷酰胺的加热溶解温度以40  $^{\circ}\text{C}$ 为宜。

## 2.4 更换溶媒

溶媒的种类直接影响药物的扩散系数,进而影响药物的溶出速度。不同种类的溶剂分子与药物分子间的相互作用力不同,若药物分子间的作用力小于药物分子与溶剂分子间的作用力,则药物溶解度较大<sup>[20]</sup>。所以,合适的溶媒对药物的溶解至关重要。但是在选择溶媒的过程中,需要充分考虑药物间的相互配伍禁忌及患者的病情治疗需要,溶媒不能随意更换,若病情需要更换溶媒,则应在药品说明书推荐的范围内选择,且应与医

师沟通并经其同意,由医师更改处方后方可实施。中药注射剂成分较复杂,易受浓度、pH值等因素影响,与溶媒混合后容易发生性状改变、产生不溶性微粒等。王燕俊等<sup>[4]</sup>对13种中药注射剂与不同溶媒配置后的不溶性微粒进行测定,结果发现,丹红注射液、艾迪注射液、苦碟子注射液、银杏达莫注射液、川芎嗪注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液配伍后,溶液中的不溶性微粒相对较少;而热毒宁注射液、参麦注射液与0.9%氯化钠注射液配伍所得溶液中的不溶性微粒多于其与葡萄糖注射液配伍所得的溶液,舒血宁注射液与10%葡萄糖注射液配伍所得溶液中的不溶性微粒较多,灯盏细辛注射液与葡萄糖注射液配伍所得溶液中的微粒数多于其与0.9%氯化钠注射液配伍所得溶液。部分难溶性药物在研发时为保证药物配置时的溶解性,在产品中附带有专属溶媒,有助于加快药物溶解,如注射用奥美拉唑、多西他赛注射液、注射用丁二磺腺苷蛋氨酸等,可使用产品附带的溶媒迅速溶解。方静等<sup>[7]</sup>使用专用溶媒和氯化钠注射液分别溶解注射用奥美拉唑,结果发现,专用溶媒的平均溶解时间为5 s,显著低于氯化钠注射液的溶解时间10 s( $P < 0.05$ )。

## 2.5 负压法

药物储存过程中晶体表面有大量的气体吸附,当注入溶媒后,回抽空气成负压,可使晶体内部的空气由于压力差的关系而被释放出来,使大晶体解吸后成为小晶体,从而使药物与溶媒接触的面积增大,药物的溶解速度加快。王丽芬等<sup>[21]</sup>采用回抽气体的方法,考察了压力改变对环磷酰胺溶解速度的影响,发现在同一配置温度和溶媒体积条件下,回抽15 mL气体造成药瓶内负压时,环磷酰胺的溶解速度会显著加快,其平均溶解时间由429.9 s降至312.6 s。

## 2.6 预振法

无菌粉末类药物因长期存放会使瓶内的粉末聚集,粉末之间间隙越小、静电越大,则聚集越紧密。采用预振法在配置前先给予敲打、振荡或摇动,可使聚集于底部的药物粉末预先呈分散状。预振可使药物粉末分散、表面积增大、溶出面积增加,从而大大提高药物的溶出速度<sup>[7]</sup>。

## 2.7 多种策略组合

在PIVAS的药物混合调配过程中常将多种调配策略进行组合,以寻求最佳配置方法;同时,多种策略的组合应用也是目前解决难溶性药物配置问题的重要手段。陈小萍<sup>[9]</sup>采用不同配置方法考察了注射用哌拉西林钠的溶解时间,结果显示,预振负压法的药物溶解速度较快,溶解所需时间显著短于单纯负压法所需时间(5.89 s vs. 7.2 s,  $P < 0.01$ )。王超等<sup>[11]</sup>发现,在配置注射

用盐酸表柔比星时,先用0.9%氯化钠注射液溶解,再通过抽取瓶内负压、振荡器充分振荡后,所得溶液中粒径 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数显著减少。

### 3 实验方法

目前尚无针对难溶性药物的静脉用药集中调配标准,各医疗机构均以经验性操作为主,迫切需要建立科学的研究方法和质量评价方法进行配置条件的探索。目前,针对难溶性药物的调配质量评价主要集中于微粒检测、药物残留量、溶解时间等,而试验设计多采用随机对照、正交试验设计等方法。

#### 3.1 微粒检测

国内外不溶性微粒检测技术有显微计数法、光阻法、光子相关光谱法、电阻法、光散射法等<sup>[22]</sup>。其中,光阻法和显微计数法是2020年版《中国药典》(四部)规定的静脉用注射剂中不溶性微粒的检查方法<sup>[23]</sup>。

3.1.1 光阻法 光阻法是目前开展微粒检测应用较多的方法,其是利用液体中微粒对入射光的阻挡而产生信号传导的原理来测定粒子数及其大小,该方法具有灵敏度高、适用范围广、操作简便且快速等优点,但同时存在微气泡、静电凝集等假阳性结果的干扰<sup>[24]</sup>。王超等<sup>[11]</sup>使用光阻法以微粒检测仪对注射用盐酸表柔比星输液中的不溶性微粒进行了检测,发现注射用盐酸表柔比星在溶媒0.9%氯化钠注射液5 mL、抽成负压、振荡器振荡6 min、复溶溶媒0.9%氯化钠注射液30 mL的配置条件下,溶解效果最好,不溶性微粒数最少。陈瑞芳<sup>[15]</sup>也使用光阻法对临床常见的5种难溶抗菌药物(注射用青霉素钠、注射用磷霉素钠、注射用头孢唑林钠、注射用乳糖酸阿奇霉素、注射用去甲万古霉素)和5种难溶中药注射剂[注射用血栓通(冻干)、注射用双黄连(冻干)、注射用灯盏花素、注射用红花黄色素、注射用丹参多酚酸盐)的不溶性微粒进行了测定。可见,该方法应用较为广泛。

3.1.2 显微计数法 显微计数法是2020年版《中国药典》(四部)规定的不溶性微粒检测方法之一,可直观地获得微粒数。《中国药典》规定,当光阻法测定结果不符合规定或供试品不适于用光阻法测定时,应采用显微计数法进行测定,并以显微计数法的测定结果作为判定依据<sup>[23]</sup>。倪祥浚等<sup>[25]</sup>使用CK21型显微镜,按照2010年版《中国药典》(四部)“不溶性微粒检查法”项下的显微计数法对痰热清注射液在5种溶媒中的不溶性微粒进行了检测,结果发现,除0.9%氯化钠注射液外,痰热清注射液与其余4种溶媒(10%葡萄糖、果糖、木糖醇、5%葡萄糖注射液)配伍后,随放置时间的延长其不溶性微粒均逐渐增多。

3.1.3 光子相关光谱法 光子相关光谱法也称动态光散射法,是利用单色激光光束照射到分散体系,在某一

角度连续测量由颗粒散射的光的原理来测量溶液或悬浮液中微粒粒径分布的方法。该法具有操作简便、快捷等优点,可有效测量微粒的平均大小、质量、带电量和多分散性等重要参数<sup>[26]</sup>。梁慧慧等<sup>[27]</sup>采用光子相关光谱法检测了4个厂家的盐酸氨溴索注射液中不溶性微粒的数量和分布情况,结果发现,在0.5~50  $\mu\text{m}$ 的粒子扫描范围内,4种氨溴索注射液中不溶性微粒数虽然都符合2010年版《中国药典》的规定,但小粒径(0.5~2.5  $\mu\text{m}$ )不溶性微粒数组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 3.2 残留量测定

张惠霞等<sup>[12]</sup>对使用微量注射器抽取配置完成后多西他赛注射液瓶底及瓶盖上的残留药液,并记录残留液体积;再根据标示量和专用溶剂体积推算浓度,计算每瓶残留液中的药物残留量。结果发现,按照药品说明书要求的标准操作方法,放置15 min再抽取时的平均残留液体积及药物残留量均较临床通用操作方法(即将多西他赛注射液横向放置,并手工摇动混匀)明显降低。张懋媛等<sup>[13]</sup>采用高效液相色谱法对不同配置方法下替考拉宁成品输液和药瓶中的残留药液浓度进行了测定,并计算残留量,结果发现,采用灭菌注射用水(3 mL)溶解和输液溶媒(5 mL)冲洗的序贯操作方法配置所得的替考拉宁成品输液的药物利用率最高。

#### 3.3 难溶性药物调配方案的优化

现有研究针对PIVAS难溶性药物配置方案的优化大多采用正交设计法。齐雷等<sup>[28]</sup>采用 $L_6(2^3)$ 正交试验设计表,探讨了注射用美洛西林钠舒巴坦钠的调配策略,选定溶媒类型、溶媒体积和溶药针类型等3个因素,每个因素确定2个水平进行考察,最终确定注射用美洛西林钠舒巴坦钠的最优配置方案为以灭菌注射用水8 mL溶解,以侧孔溶药针注射器调配。杨婷等<sup>[29]</sup>采用 $L_8(2^4)$ 正交试验设计表,探讨了不同因素(时间、光照、初溶溶媒、西林瓶内压力)对注射用雷贝拉唑钠成品输液中不溶性微粒数的影响,发现注射用雷贝拉唑钠成品输液的最优配置模式如下:以10 mL的0.9%氯化钠注射液作为初溶溶媒,配置时西林瓶内压力为负压75 kPa,避光条件下配置并于配置后1 h内使用。

### 4 结语

PIVAS是在符合国际标准和依据药物特性设计的操作环境下,依据经过职业药师审核的处方,由药学专业技术人员按照标准操作程序进行全静脉营养、细胞毒性药物和抗菌药物等静脉用药物的配置,为临床提供优质产品和药学服务的机构。PIVAS工作的核心目标是防范用药风险,确保成品质量,保障合理用药。在实际调配工作中,难溶性药物的调配不仅存在污染风险、不溶性微粒增加的可能,而且还可能出现药物使用剂量不

足、调配时间延长等情况,从而影响患者用药的有效性和安全性。解决难溶性药物调配的策略主要包括振荡溶解、增加溶媒量、提高配置温度、更换溶媒、负压溶解、配置前预振等方法;目前主要采用光阻法、显微计数法、光子相关光谱法等测定不溶性微粒数及其分布,采用残留液体积测定、成品输液和药瓶残留液浓度测定等方法测定难溶性药物残留量;同时,可采用正交试验设计等方法优化配置条件。目前,业内尚无针对难溶性药物静脉用药集中调配的标准,有必要尽快制定 PIVAS 难溶性药物调配的操作规范,以提高临床用药的有效性和安全性。

## 参考文献

- [1] 杨春松,张天一,张伶俐,等.我国静脉用药集中调配中心成本测算现状及系统评价[J].中国药房,2019,30(19):2707-2711.
- [2] 米文杰,陈迹,李林.静脉用药集中调配基础操作指南[S].北京:人民卫生出版社,2017:30-31.
- [3] 吕红梅,吴永佩.我国静脉用药集中调配模式的创建与现状[J].中国药房,2021,32(6):641-646.
- [4] 胡海燕.促进难溶性药物溶出专栏[J].药学学报,2019,54(1):15-16.
- [5] RODRIGUEZ-ALLER M, GUILLARME D, VEUTHEY J L, et al. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs[J]. J Drug Deliv Sci Tec, 2015, 30: 342-351.
- [6] 靳会欣,庞国勋,姚孟颖.头孢硫脒两种不同溶解方法溶液所含输液微粒的对比研究[J].护士进修杂志,2016,31(21):1971-1972.
- [7] 方静,李彬,娄晨,等.缩短静脉用药集中调配时难溶性药物溶解时间的方法[J].医学研究生学报,2015,28(4):420-422.
- [8] 陈小萍.难溶性抗生素粉剂不同溶解方法比较分析研究[J].解放军护理杂志,2003,20(12):11-12.
- [9] 柳娜,伍媚.易产生泡沫类药物溶解和抽吸方法的改良[J].继续医学教育,2015,29(10):112-113.
- [10] 韩江敏,林能明,方罗.温度对环磷酰胺注射液配制及配伍后稳定性的影响[J].医药导报,2007,26(4):435-436.
- [11] 王超,谭喜莹,陈树.两种难溶性药物的输液调配规范[J].药学与临床研究,2017,25(5):400-402.
- [12] 张惠霞,周珺,李茂星,等.不同操作方法对多西他赛药物残留量的影响[J].中国药房,2016,27(1):142-144.
- [13] 张媛媛,孙腾云,朱猛,等.注射用替考拉宁不同配置方法对成品输液含量的影响[J].中国医院药学杂志,2015,35(24):2200-2204.
- [14] 王燕俊,陈婷,王建平,等.静脉药物配置环境下13种中药注射剂配置后不溶性微粒的测定[J].中华中医药学刊,2012,30(12):2663-2666.
- [15] 陈瑞芳.不同条件下几种抗菌药物和中药注射粉针不溶性微粒的实验研究[D].长沙:中南大学,2013.
- [16] 李丽,周振旗.影响药物制剂溶出度实验的因素[J].西北药学杂志,2010,25(6):479-480.
- [17] 杜新香,朱妮,高红,等.环磷酰胺快速溶解方法的临床研究[J].农垦医学,2013,35(3):267-269.
- [18] 闫红丽,张金立,李月,等.不同配液方式对安灭菌输液剂中微粒变化的影响[J].医学研究与教育,2011,28(2):62-65.
- [19] 许晓云,万红,王翠琴.压力与温度对粉剂药物溶解速度的影响[J].中华护理杂志,2011,46(10):999-1000.
- [20] 刘帅,侯宁.静脉用药调配中心抗肿瘤药物的溶媒配伍分析[J].医药导报,2017,36(2):208-212.
- [21] 王丽芬,汤水琴,陈建华,等.压力对环磷酰胺溶解速度的影响[J].护理学报,2012,19(18):53-54.
- [22] 韩敏,张爱琴.不溶性微粒分析在临床注射剂质量控制中的应用[J].中国药学杂志,2006,41(24):1917-1918.
- [23] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:122-129.
- [24] 吕长淮,吴玮,胡丹.光阻法检查注射液中不溶性微粒影响因素分析[J].中国医药导报,2010,7(26):14-15.
- [25] 倪祥浚,汤慧.痰热清注射液与5种输液配伍后的澄明度及不溶性微粒考察[J].现代中药研究与实践,2014,28(1):67-69.
- [26] 郭永彩,王远,高潮,等.基于动态光散射法的亚微米级微粒粒度测量[J].重庆大学学报(自然科学版),2006,29(2):35-37.
- [27] 梁慧慧,陈昕怡,钱江辉,等.注射剂中不溶性微粒的测定及其对微循环功能的影响[J].中国药房,2015,26(10):1369-1372.
- [28] 齐雷,高婕,吕昌亮,等.应用正交试验减少静脉用药集中调配中心难溶性抗菌药物残留量[J].儿科药学杂志,2019,25(2):49-51.
- [29] 杨婷,高申.减少雷贝拉唑钠输液中不溶性微粒的配制方法优化[J].药学服务与研究,2018,18(2):114-116.

(收稿日期:2020-10-23 修回日期:2021-06-20)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅