

【质量评价】

注射用益气复脉(冻干)冲管液安全剂量测定

李 莉^{1, 2}, 文 旺^{2, 3}, 张 磊^{1, 2}, 李德坤^{1, 2*}, 鞠爱春^{1, 2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 211198

摘 要: 目的 测定注射用益气复脉(冻干)(YQFM)冲管液安全剂量。方法 以YQFM为研究对象, 以0.9%氯化钠注射液为稀释剂和冲管溶液, 采用紫外-可见分光光度法测定冲管液中主药成分残留, 确定冲管液的安全剂量; 收集各段冲管液, 在冲管液中加入常用配伍药物呋塞米注射液, 采用紫外-可见分光光度法对冲管安全剂量进行验证; 在冲管液中加入注射用环磷酰胺, 采用不溶性微粒检查法对冲管液安全剂量进行验证。结果 YQFM 0.9%氯化钠溶液特征吸收波长为203和283 nm, 浓度-吸收趋势拟合显示线性良好; 在0~300 min内稳定性较好; 冲管速度为40滴/min(2 mL/min)时, YQFM冲管液安全剂量为32.0 mL/min, 经验证冲管效果符合要求。结论 为保证临床用药的安全性, 建议YQFM冲管液用剂量应不少于32.0 mL。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 冲管液; 配伍应用; 呋塞米注射液; 注射用环磷酰胺; 紫外-可见分光光度法; 不溶性微粒

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1575-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.018

Determination of flushing fluid safe dosage of Yiqi Fumai Lyophilized Injection

LI Li^{1, 2}, WEN Wang^{2, 3}, ZHANG Lei^{1, 2}, LI Dekun^{1, 2}, JU Aichun^{1, 2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

3. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To determine the safe dosage of flushing fluid for Yiqi Fumai Lyophilized Injection(YQFM). **Methods** Taking YQFM as the research object, 0.9% sodium chloride injection as diluent., the residual main components in flushing fluid was determined by ultraviolet-visible spectrophotometry, and the safe dosage of flushing fluid was worked out. The safe dosage of flushing fluid was verified by ultraviolet-visible spectrophotometry with application of furosemide injection and insoluble particle test using an incompatible drug (Cyclophosphamide for Injection). **Results** The characteristic absorption wavelengths of SA solution are 203 and 283 nm, and the fitting of concentration absorption trend at three wavelengths shows good linearity. YQFM 0.9% sodium chloride injection has good stability in 0 — 300 min. The safety dosage of flushing fluid was 32.0 mL at the velocity intravenous drip 40 drop/min (2 mL/min). It is verified that the flushing effect meets the requirements. **Conclusion** In order to ensure the safety of clinical use, it is recommended that the dosage of YQFM flushing fluid should not be less than 32.0 mL.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; tube washing liquid; compatibility application; Furosemide Injection; Ifosfamide for Injection; ultraviolet-visible spectrophotometry

注射用益气复脉(冻干)(YQFM)由红参、麦冬和五味子3味主药组成, 具有益气复脉, 养阴生津功

效, 用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证^[1]。该药品说明书“用法用量”项下规定给药方式为静脉

收稿日期: 2019-12-18

基金项目: 天津市科技计划项目(18YFCZC00430)

第一作者: 李 莉(1975—), 女, 正高级工程师, 研究方向为药物制剂工艺研究和质量控制。Tel: (022)84498152 E-mail: lili4@tasly.com

*通信作者: 鞠爱春(1973—), 男, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

李德坤, 男, 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺研究、质量标准研究, 安全性及药物警戒研究。Tel: (022)26736712

E-mail: lidekun@tasly.com

滴注。每日1次,每次8瓶,用250~500 mL 5%葡萄糖注射液或生理盐水稀释后静脉滴注,40滴/min。

鞠爱春等^[2-5]研究结论提示,YQFM与9种临床常用注射剂(注射用辅酶A、注射用环磷酰胺、维生素C注射液、维生素B6注射液、奥扎格雷钠注射液、氨茶碱注射液、呋塞米注射液、注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑钠)不可配伍使用。邓文红^[6]研究表明,有配伍禁忌的药物在生理盐水冲管隔开时能极大降低在换药液时产生的药物不良反应发生率。

为确保YQFM的临床安全的使用,在其与其他药物配伍使用时,注射剂间应加入冲管操作,以避免两药序贯使用过程中发生混合,从而减少配伍禁忌现象的出现。目前,YQFM在临床中尚未明确有冲管操作且对冲管液安全剂量没有明确规定。本研究将结合临床实际工作需要,对YQFM冲管液安全剂量进行考察,为临床实际工作提供数据支持和指导建议。

1 材料

1.1 主要仪器

紫外可见分光光度计(HACH公司,DR5000型);智能微粒分析仪(天津市天大天发科技有限公司,型号GWJ-6);电子分析天平(美国Mettler Toledo公司,型号XS105);电子分析天平(美国Mettler Toledo公司,型号ME104/02);超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,KQ3200E型);超纯水仪(Millipore公司,型号Milli-Q Advantage A10);Research plus手动移液器(艾本德(上海)国际贸易有限公司,规格100~1 000 μ L、10~100 μ L、0.5~5 mL和1~10 mL)等。

1.2 试药和耗材

YQFM(规格:每瓶装0.65 g,批号20180201)、注射用麦冬提取物(批号20181001)、注射用红参提取物(批号20160304)、注射用五味子提取物(批号20181201),天津天士力之骄药业有限公司。甘露醇(北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号F838B);葡甲胺(西安力邦制药有限公司,批号151203B);氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,规格250 mL:0.9 g,批号1809083402);呋塞米注射液(天津金耀药业有限公司,规格:安瓿2 mL:20 mg/支,批号1709271);注射用环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,规格0.2 g/瓶,批号18051325)。

哈娜好一次性使用输液器 带针(天津哈娜好医材有限公司,规格H-06APD,针头0.7*20,批号170825);哈娜好一次性使用输液器 带针(天津哈娜

好医材有限公司,规格H-06APD,批号180509);一次性使用无菌注射器 带针(浙江华福医用器材有限公司,规格5 mL,批号171116-3);量瓶(德国BLAU BRAND,规格2、5、10、25和50 mL)等。

2 方法

2.1 YQFM及其处方成分在氯化钠注射液中的紫外可见吸收考察

分别精密称取葡甲胺约0.013 g、甘露醇约0.39 g、注射用红参提取物约0.05 g、注射用麦冬提取物约0.23 g、注射用五味子提取物约0.02 g和YQFM约0.65 g,分别加0.9%氯化钠注射液配制成31.25 mL。分别精密吸取2.0 mL,再分别用0.9%氯化钠注射液稀释至10 mL。

以0.9%氯化钠注射液作为空白,将上述配制好的6种溶液,在190~700 nm波段进行扫描(波长间隔1 nm),记录相应波长-吸收曲线。通过对比图1可知,辅料甘露醇和葡甲胺的0.9%氯化钠注射液溶液除200 nm附近有较强末端吸收外,其吸收值在0.001~0.002波动,对YQFM溶液吸收值干扰小,可以忽略;3个注射用提取物和YQFM溶液在203 nm处有较强末端吸收,在283、338和354 nm附近处均有强吸收,其中283 nm附近均有最大吸收。

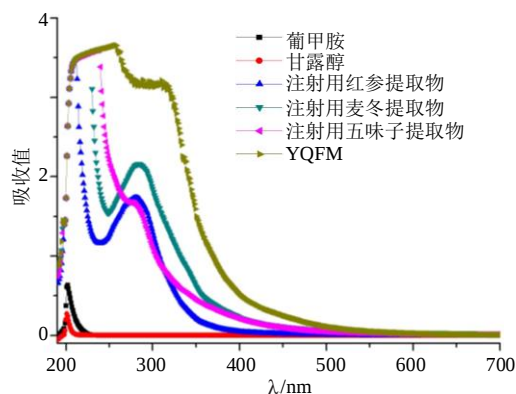


图1 YQFM及其处方成分在氯化钠注射液中的波长-吸收曲线
Fig. 1 Wavelength-absorption curve of YQFM and components in sodium chloride injection

2.2 YQFM 0.9%氯化钠溶液线性考察

(1)静滴液的配制 取YQFM 8瓶,加0.9%氯化钠使成250 mL,混合均匀(质量浓度20.8 mg/mL)。

(2)线性溶液的配制 分别吸取静滴液适量,分别加0.9%氯化钠注射液稀释配制成质量浓度为0.104、0.208、0.416、0.624、0.832 mg/mL的溶液。

以0.9%氯化钠注射液作为空白,将上述5个溶液在190~700 nm波段下进行扫描。绘制其波长-吸收曲线,并对其浓度与特征吸收波长下的吸收值

进行趋势拟合。由图2可知,YQFM 0.9%氯化钠注射液溶液在该波段范围内吸收值随溶液浓度的降低而降低,其特征吸收波长为203和283 nm。特征波长下浓度-吸收趋势拟合显示线性良好,283 nm下趋势方程为 $y=0.251\ 3x-0.003\ 2$, $R^2=0.999\ 4$;203 nm下趋势方程为 $y=1.069\ 9x-0.003\ 9$, $R^2=0.999\ 8$ 。

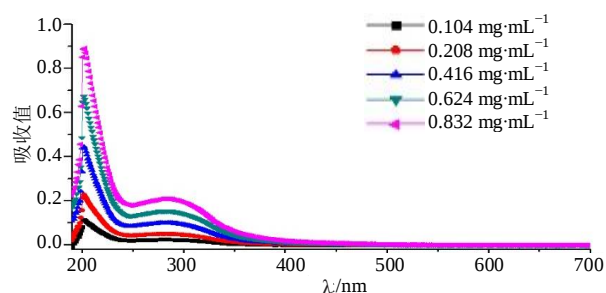


图2 不同浓度YQFM溶液波长-吸收曲线和线性拟合图
Fig.2 Wavelength-absorption curve and linear fit graph with different concentrations of YQFM solutions

2.3 YQFM 0.9%氯化钠溶液稳定性考察

以0.9%氯化钠注射液作为空白,分别于0~300 min内每隔30 min对质量浓度为0.104 mg/mL的YQFM 0.9%氯化钠溶液在190~700 nm波段下进行扫描,并绘制其波长-吸收曲线。由图3可知,该溶液在0~300 min内稳定性较好。

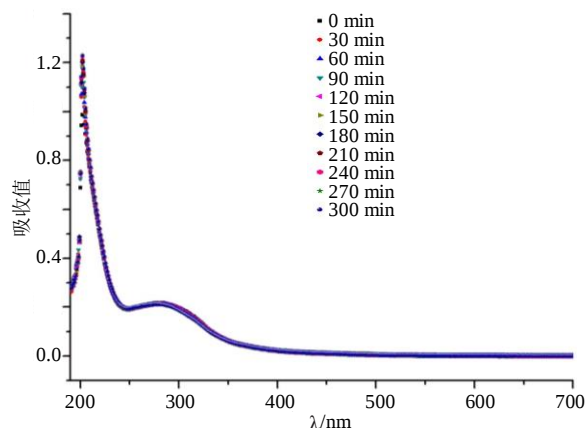


图3 不同时间点YQFM溶液波长-吸收曲线
Fig. 3 Wavelength-Absorption Curve for different time of YQFM solutions

2.4 一次性输液器各部分容积考察

据王新宇等报道^[7-8],一次性使用输液器管路长短同样影响输液器中上一静滴液的留存体积,为确保冲管研究充分性,鉴于试验条件的限制,选择一个品牌同一规格的2个批次的一次性输液器进行了相关容积的考察。该输液器上管路(输液器始端至滴斗上沿的管路)、滴斗上1/2(滴斗上沿至滴斗1/2

刻度线)、滴斗下1/2(滴斗1/2刻度线至滴斗下沿)、下管路(输液器末端至滴斗下沿的管路)、输液器容积(上述4部分容积之和)和挂壁(上述4部分挂壁容积之和)容积均值分别为2.25、3.04、2.82、8.03、16.14和0.16 mL。

2.5 冲管研究

取YQFM静滴液,模拟静滴,至结束时应使一次性输液器中处于如下状态:输液器上管路和下管路满载,滴斗中液面位于滴斗1/2刻度线处。以0.9%氯化钠溶液作为冲管液,按表1规定的体积收集冲管液。并依据表1“供试品溶液制备”精密吸取规定体积的冲管液和0.9%氯化钠注射液,混合均匀,作为供试品溶液。以0.9%氯化钠注射液做为空白,以静滴液0.5 mL与9.5 mL的0.9%氯化钠注射液混合溶液作为对照(S1),将对照溶液和上述供试品溶液(S2~S20)在190~700 nm波段下进行扫描,绘制冲管液溶液波长-吸收图,并利用其在203和283 nm处吸收值计算冲管液浓度。

由表1和图4可知,当冲管液累计收集至26.0 mL(S10)时,冲管液中YQFM的203 nm计算浓度不超过YQFM静滴液中浓度的1%;当冲管液累计收集至32.0 mL(S13)~46.0 mL(S20)时,其203和283 nm处吸收(0.003~0.004)接近空白溶液吸收,其波长-吸收曲线与基线基本重合,因此确定其时输液器中残留的YQFM已冲洗干净。

2.6 通过UV-Vis法对冲管效果进行验证

选择临床上常与YQFM临床配伍使用的呋塞米注射液做为其冲管效果考察用药。

以0.9%氯化钠作为溶剂,将呋塞米注射液配制相应质量浓度(0.4、1.2、2.8、3.2和4.0 μg/mL)的溶液。以0.9%氯化钠作为空白,对质量浓度为4.0 μg/mL的呋塞米溶液在190~700 nm波段下进行扫描,其特征吸收波长为229(最强)、277(次强)和329 nm(较弱)。在这2个强吸收波长处的浓度-吸收线性拟合趋势较好,229 nm下趋势方程为 $y=0.093\ 9x+0.028$, $R^2=0.997\ 7$;277 nm下趋势方程为 $y=0.0618x+0.006\ 1$, $R^2=0.990\ 3$ 。

依据“2.2”项下方法,配制YQFM静滴液,模拟静滴;以0.9%氯化钠注射液进行冲管,按表2收集编号1~13各段冲管液,并加入表中规定量的呋塞米母液和0.9%氯化钠注射液,混合均匀,既得验证溶液。以0.9%氯化钠注射液作为空白,在190~700 nm波段对上述验证溶液、呋塞米溶液(10.0 μg/mL)和YQFM溶液(2.08 mg/mL)进行扫描,绘制相应的

表1 YQFM冲管液考察

Table1 Measurement on flushing fluid concentrations of YQFM

编号	收集体积/mL		样品名称	供试品溶液配制		冲管液质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	
	冲管液	冲管液累计		冲管液量取 体积/mL	0.9%氯化钠注射液 量取体积/mL	203 nm	283 nm
1	10.0	10.0	S2	0.5	9.5	18.857	19.289
2	2.0	12.0	S3	0.5	9.5	12.251	12.711
3	2.0	14.0	S4	0.5	9.5	5.646	6.844
4	2.0	16.0	S5	1.0	9.0	3.440	4.044
5	2.0	18.0	S6	2.0	1.0	2.249	2.260
6	2.0	20.0	S7	2.0	1.0	1.178	1.247
7	2.0	22.0	S8	2.0	1.0	0.574	0.667
8	2.0	24.0	S9	2.0	1.0	0.247	0.360
9	2.0	26.0	S10	2.0	1.0	0.089	0.200
10	2.0	28.0	S11	2.0	1.0	*	0.107
11	2.0	30.0	S12	2.0	1.0	*	0.053
12	2.0	32.0	S13	2.0	1.0	*	*
13	2.0	34.0	S14	2.0	1.0	*	*
14	2.0	36.0	S15	2.0	1.0	*	*
15	2.0	38.0	S16	2.0	1.0	*	*
16	2.0	40.0	S17	2.0	1.0	*	*
17	2.0	42.0	S18	2.0	1.0	*	*
18	2.0	44.0	S19	2.0	1.0	*	*
19	2.0	46.0	S20	2.0	1.0	*	*

*吸收值接近空白溶液

*absorption value was close to blank solution

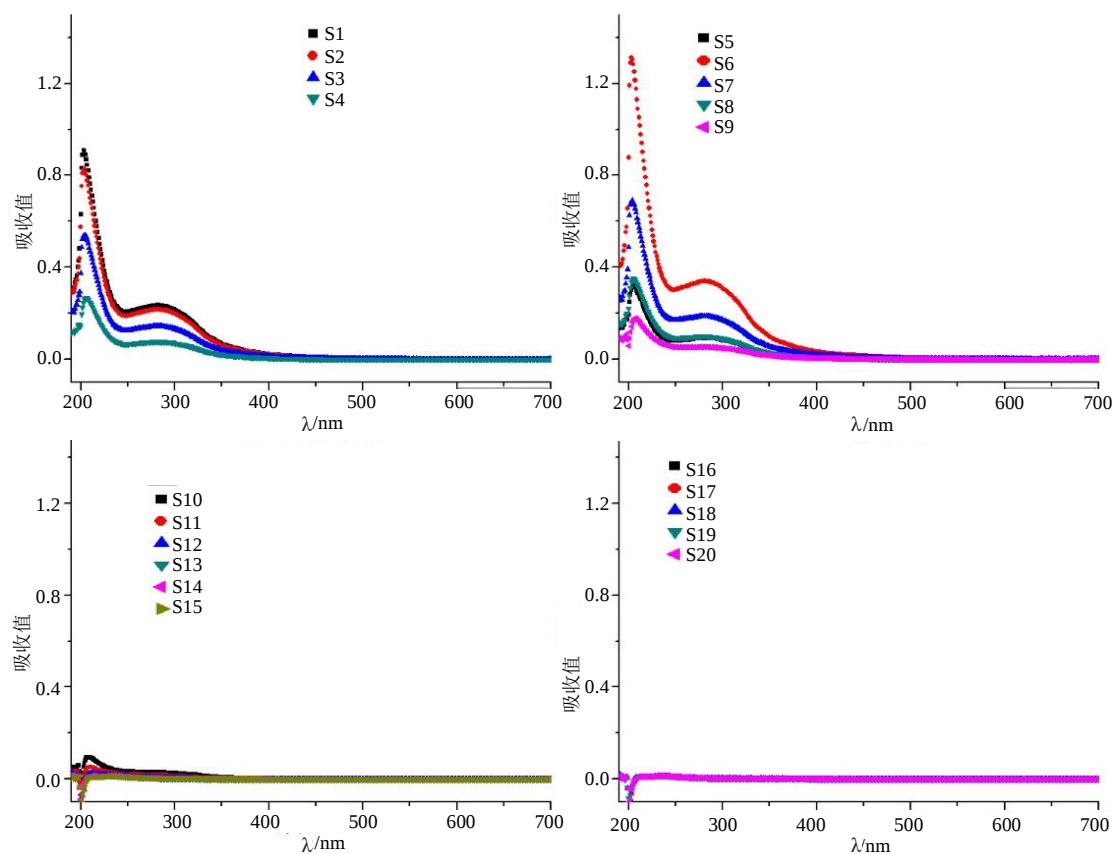


图4 YQFM不同段冲管液波长-吸收曲线

Fig. 4 Wavelength-Absorption Curve for different t flushing fluid of YQFM

表2 YQFM冲管验证溶液的制备
Table 2 Preparation of verification solutions for YQFM

编号	收集体积/mL	验证溶液的配制		
		冲管液/ mL	呋塞米母液/ mL	0.9%氯化钠注 射液/mL
S1	10.0	1.0	2.0	7.0
S2	2.0	1.0	2.0	7.0
S3	2.0	1.0	2.0	7.0
S4	2.0	2.0	0.6	0.4
S5	2.0	2.0	0.6	0.4
S6	2.0	2.0	0.6	0.4
S7	2.0	2.0	0.6	0.4
S8	2.0	2.0	0.6	0.4
S9	2.0	2.0	0.6	0.4
S10	2.0	2.0	0.6	0.4
S11	2.0	2.0	0.6	0.4
S12	2.0	2.0	0.6	0.4
S13	2.0	2.0	0.6	0.4

波长-吸收曲线。

由图5可知,随着冲管液体积的增加,验证溶液的吸收曲线与YQFM吸收曲线逐渐偏离,而与呋塞米溶液曲线逐渐趋于一致;当冲管液体积达到26.0 mL

时(S9),除190~200 nm处末端吸收外,其吸收曲线与呋塞米溶液曲线重合;当冲管液体积达到32.0 mL时,验证溶液曲线与呋塞米曲线完全重合,说明此时验证溶液中残留YQFM已无法检出。

2.7 通过不溶性微粒进行验证

根据鞠爱春等^[2]等报道,YQFM与某些药物配伍时发生不溶性微粒超标和沉淀生产等现象,试验选择以注射用环磷酰胺作为冲管效果验证用药。模拟YQFM进行静滴,依据表1收集各段冲管液。为了兼顾冲管液体积收集的精度、不溶性微粒检测样品用量和减小试验操作误差,采取平行操作收集冲管液3份。分别将平行操作得到的对应段冲管液各2.0 mL(累计6.0 mL),混合均匀,加入环磷酰胺静滴液(注射用环磷酰胺0.2 g以适量0.9%氯化钠注射液溶解,再用0.9%氯化钠注射液稀释至500 mL,混合均匀,作为环磷酰胺静滴液,备用)6.0 mL,混合均匀,作为验证溶液,静置5~10 min(减小混合过程中产生气泡对不溶性微粒测定的干扰),采用光阻法对其进行不溶性微粒测定(检测时限:自注射用环磷酰胺静滴液配制不得超过2.0 h),从而对冲管情况进行分析。

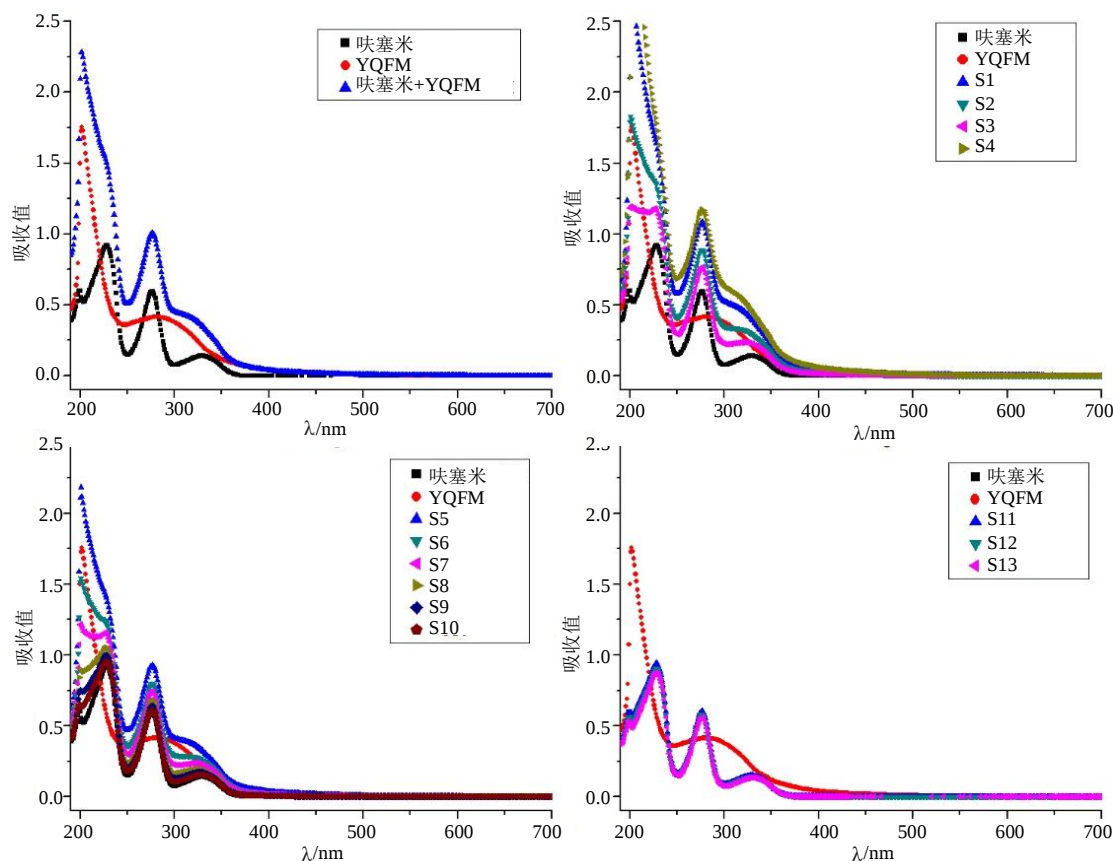


图5 验证溶液、YQFM溶液和呋塞米溶液波长-吸收曲线

Fig. 5 Wavelength-Absorption Curve of Verification solutions, YQFM solution and Furosemide solution

当冲管液体积为0~26.0 mL时,其 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数均值为11.7个/mL(YQFM静滴液为8个/mL), $\geq 25\ \mu\text{m}$ 不溶性微粒数均值0.4个/mL(YQFM静滴液为0个/mL);当冲管液体积为28.0~34.0 mL时,其 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 不溶性微粒数均值为2.8个/mL, $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数均值为0.2个/mL,数值接近环磷酰胺静滴液中不溶性微粒数($\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数均值为2.3个/mL, $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数均值为0个/mL);由此可见,最初验证溶液中主要为静滴后一次性输液器中残留的YQFM静滴液和环磷酰胺静滴液的混合溶液,其不溶性微粒数略高于YQFM和环磷酰胺注射液;随着冲管液体积的增加,验证溶液中的不溶性微粒数逐渐趋近与环磷酰胺静滴液,进而可以推断验证溶液中YQFM残留在减小,当冲管液体积达到32.0 mL时,冲管液中残留YQFM的量不足以引起验证溶液不溶性微粒增加。

3 讨论

本实验通过综合对比YQFM溶液和静滴后各段冲管液的波长-吸收曲线,根据各段冲管液特征波长下吸收,计算出各段冲管液中YQFM的浓度,进而确定其冲管液安全剂量为32.0 mL。选择常与注射用YQFM配伍使用的呋塞米注射液作为验证药物,将其一定浓度的溶液与YQFM各段冲管液进行混合,绘制其波长-吸收曲线,进而对冲管液安全剂量进行确认为32.0 mL。根据鞠爱春等^[2]报道选择与YQFM配伍应用中发生不溶性微粒增加的注射用环磷酰胺作为验证药物,将其静滴液与YQFM静滴后收集的各段冲管液进行混合作为验证溶液,测定其不溶性微粒数量:当冲管液体积 $\geq 32.0\ \text{mL}$ 时,其微粒数与环磷酰胺静滴液均值接近,进而从不溶性微粒角度对冲管效果进行了验证。通过上述3个方面的研究,以期减小单一方法研究的不足,当然更多角度的研究有待开发。

据姜姗等^[9]报道,因不溶性微粒引起的输液反应占中药注射剂输液反应的64%,彭姝等^[10]报道,输液中不溶性微粒可引起:静脉炎、肉芽肿、血管栓塞、热原反应;还可能导致肺动脉压升高、全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症综合征、器官衰竭和其他血管物理方面的改变、血浆生化水平的改变、不可逆的病理性改变等;部分动物试验的结果证明,输液中不溶性微粒还会导致肿瘤和癌症。国家药典委员会对不溶性微粒的危害给予了足够的重视,指出不溶性微粒的控制应该成为质量控制的关键

性指标。要加强输液产品全生命周期各个阶段的管理,不断完善和制定相关的标准与规范,严格防控来源于各个渠道的不溶性微粒,以提高临床输液的安全性,减少危害的发生。刘文清^[11]等报道,不溶性微粒产生或增加的原因主要有溶媒选择不当、药物配伍不当、药液配制操作不当等。因此研究在确定冲管液的安全剂量后,结合文献报道^[2]选择以不溶性微粒作为YQFM静滴后冲管效果验证考察指标具有一定的临床实用价值。

YQFM为水溶性药物,当使用水溶性注射液(0.9%氯化钠注射液)进行冲管时,较容易被洗脱,所用冲管时间较短,冲管液用量较小。本实验对YQFM静滴后使用的注射液(或/和其稀释溶剂)为悬浮液、乳浊液或非水溶性注射液情况并不适用。针对不同性质的药物应采用的冲管溶液种类和冲管安全剂量有待进一步开展,以确保静脉滴注药物临床应用的安全性。

参考文献

- [1] 刘晓光, 胡金芳, 宋美珍, 等. 注射用益气复脉(冻干)对环磷酰胺诱导小鼠免疫低下的改善作用[J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 962-965.
- [2] 鞠爱春, 褚延斌, 陈晓宇, 等. 注射用益气复脉(冻干)与17种常用注射剂的配伍稳定性考察[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 429-438.
- [3] 吕芳, 叶正良, 兰淑玲, 等. 注射用益气复脉(冻干)与木糖醇注射液的配伍稳定性研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1124-1126.
- [4] 吕芳, 叶正良, 李德坤, 等. 注射用益气复脉(冻干)与果糖注射液的配伍稳定性考察[J]. 天津中医药, 2013, 30(3): 175-178.
- [5] 赵彬琳, 乔化民. 注射用益气复脉与两种常规输液配伍的稳定性[J]. 医药导报, 2011, 30(10): 1363-1364.
- [6] 邓文红. 用生理盐水冲管隔开有配伍禁忌药物静脉输液的安全性研究[J]. 中国医药指南, 2013(10): 188-189.
- [7] 王新宇. 一次性使用输液器的抽验检验[J]. 医疗装备, 2016, 29(7): 107-108.
- [8] 朱波, 宋佳丽, 胡显峰. 一次性使用输液器质量检验分析[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(4): 778-780.
- [9] 姜姗, 倪健. 中药注射液不溶性微粒的研究现状与再认识[J]. 中国药师, 2009, 12(10): 1465-1468.
- [10] 彭姝, 张军, 李慧芬, 等. 输液中不溶性微粒的危害综述[J]. 中国药事, 2018, 32(8): 1058-1063.
- [11] 刘文清, 王玥, 杜守颖, 等. 不溶性微粒引发中药注射剂不良反应的原因及分析[J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 575-578.