

注射用丹参多酚酸冲管液安全剂量测定

李莉^{1,2}, 苏智刚³, 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. 天津天士力医药商业有限公司, 天津 300410

摘要: 目的 测定注射用丹参多酚酸(SAFI)冲管液的安全剂量。方法 以SAFI为研究对象,以0.9%氯化钠注射液为稀释剂和冲管溶液,建立紫外-可见分光光度法测定冲管液中丹参多酚酸(SA)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;在冲管液中加入盐酸左氧氟沙星注射液,采用不溶性微粒检查法对冲管液安全剂量进行验证。结果 SA溶液和SAFI溶液的波长-吸收曲线一致性较好;SA溶液特征吸收波长为285、338和354 nm,3个波长下浓度-吸收趋势拟合显示线性良好;SAFI 0.9%氯化钠溶液在0~240 min内稳定性较好。静滴过程中所用输液器中剩余的静滴液的容积约为13.3 mL,SAFI冲管速度为40滴/min(2 mL/min)时,SAFI的冲管液安全剂量为32.0 mL,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SAFI冲管液用剂量应不少于32.0 mL。

关键词: 注射用丹参多酚酸;丹参多酚酸;冲管液;盐酸左氧氟沙星注射液;呋塞米注射液;紫外-可见分光光度法;不溶性微粒

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)05-0860-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.011

Determination of flushing fluid safe dosage of Salvianolic Acids for Injection

LI Li^{1,2}, SU Zhigang³, LI Dekun^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

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

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

3. Tianjin Tasly Pharmaceutical Commercial Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To determine the safe dosage of flushing fluid for Salvianolic Acids for Injection (SAFI). **Methods** Taking SAFI as the research object, 0.9% Sodium Chloride Injection as the diluent, the residual SA 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 (levofloxacin Hydrochloride Injection). **Results** The wavelength absorption curves of SA solution and SAFI solution were in good agreement. The characteristic absorption wavelengths of SA solution are 285, 338 and 354 nm, and the fitting of concentration absorption trend at three wavelengths shows good linearity. SAFI 0.9% sodium chloride solution has good stability in 0 - 240 min. The volume of the remaining intravenous drip in the infusion set used in the intravenous drip process is about 13.3 mL, 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 SAFI flushing fluid should not be less than 32.0 mL.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; salvianolic acids; flushing fluid; Levofloxacin Hydrochloride Injection; Furosemide Injection; ultraviolet-visible spectrophotometry; insoluble particles

收稿日期: 2019-10-13

基金项目: 天津市科技重大专项与工程(18ZXXYSY00120)

第一作者: 李莉, 女, 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, 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

注射用丹参多酚酸(SAFI)是以丹参的水溶性有效部位丹参多酚酸(SA)为活性成分,以甘露醇为骨架材料制备而成的冻干粉针,具有活血通络功效,可用于中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证,症见半身不遂、口舌歪斜、舌强言謇、偏身麻木等症状。该药药品说明书项下规定为静脉滴注,1次1支(100 mg),临用前先以适量0.9%氯化钠注射液溶解,再用0.9%氯化钠注射液稀释至250 mL,1次/d。用药期间需严格控制滴速,不高于40滴/min。

周岩等^[1-2]研究结论提示,SAFI应避免与4种溶剂配伍使用,与6种临床常用注射剂配伍使用时可能会对药物疗效和安全性产生隐患。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^[3-7]。为确保SAFI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,SAFI在临床使用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SAFI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 仪器

DR5000型紫外可见分光光度计(HACH公司);电子分析天平(美国Mettler Toledo公司,型号XS105 DualRange);电子分析天平(美国Mettler Toledo公司,型号ME104/02);智能微粒分析仪(天津市天大天发科技有限公司,型号GWJ-6);超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,型号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0.010~0.100 mL、0.100~1.000 mL、0.5~5.0 mL和1~10 mL)等。

1.2 试药和材料

SAFI(天津天士力之骄药业有限公司,规格:每支装0.13 g,含SA 100 mg,批号20170102);SA(天津天士力之骄药业有限公司,批号20181203);甘露醇(北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号F838B);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,规格250 mL:2.25 g、500 mL:4.5 g,批号1809083402、1708163202);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);盐酸左氧氟沙星注射液(扬子江药业集

团有限公司,规格100 mL:0.3 g/瓶,批号18110352)。

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、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,针头:0.7×32 mm,批号171116-3);容量瓶(德国BLAU BRAND,规格2、5、10、25和50 mL)。

2 方法

2.1 SAFI及其处方成分在氯化钠注射液中的紫外可见吸收考察

分别按下述要求配制3种供试品溶液:①精密称取甘露醇29.9 mg,用0.9%氯化钠注射液稀释至50 mL,混合均匀;②精密称取SA 20.7 mg,用0.9%氯化钠注射液稀释至50 mL,混合均匀;③取SAFI 1支,用0.9%氯化钠注射液稀释至50 mL,混合均匀,精密吸取10 mL,用0.9%氯化钠注射液稀释至50 mL,混合均匀。

以0.9%氯化钠注射液作为空白,在190~700 nm波长范围内进行调零,波长间隔1 nm,石英比色皿厚度1 cm;将上述配制好的3种溶液,在该条件下进行扫描,记录相应波长下紫外可见吸收,绘制相应波长-吸收曲线。通过对比图1可知,辅料甘露醇的0.9%氯化钠注射液溶液吸收在0.001~0.002范围内波动,对SAFI吸收影响小,可以忽略;SA溶液和SAFI溶液的波长-吸收曲线一致性较好。

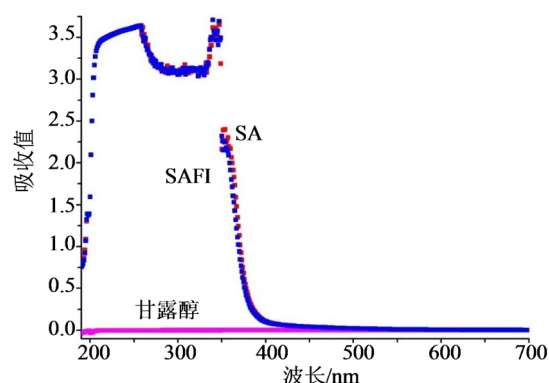


图1 SAFI及其处方成分在0.9%氯化钠注射液中的波长-吸收曲线

Fig. 1 Wavelength-absorption curve of SAFI and components in 0.9% sodium chloride injection

2.2 SAFI 0.9%氯化钠溶液线性考察

①静滴液的配制 取SAFI 1支,加0.9%氯化钠注射液使成250 mL,混合均匀。

②线性溶液的配制 取SAFI适量,加0.9%氯化钠注射液分别配成质量浓度为0.002 0、0.004 0、

0.008 0、0.020 0和0.040 0 mg/mL的溶液(以SA质量浓度计)。以0.9%氯化钠注射液作为空白,将上述溶液在190~700 nm的波长范围内进行扫描。绘制其波长-吸收曲线,确定其特征吸收波长,并对其在特征吸收波长下的浓度-吸收进行趋势拟合。由图2可知,SA溶液特征吸收波长为285、338和354 nm,3个波长下浓度-吸收趋势拟合显示线性良好,趋势拟合方程依次为: $Y = 20.541 X (R^2 = 0.999 9)$ 、 $Y = 15.354 X (R^2 = 0.999 9)$ 和 $Y = 7.978 8 X (R^2 = 0.999 9)$ 。

2.3 SAFI 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前提下,分别于0、30、60、90、120、150、180、210和240 min对质量浓度为0.040 mg/mL的SAFI 0.9%氯化钠溶液在190~700 nm的波长范围内进行扫描,并绘制其波长-吸收曲线和时间-吸收曲线。如图3所示,SAFI 0.9%氯化钠溶液在0~240 min内稳定性较好。

2.4 一次性输液器容积考察

研究表明^[8-9],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容积,为保证冲管液的代表性和提高冲管研究的效率,确保冲管研究结果的实用性,针对同品牌同规格的2个批次的一次性输液器进行了相关容积的考察。数据见表1。同批次输液器其上管路容积、滴斗上1/2容积、滴斗下1/2容积、下管路容积、输液器容积差分别为0.028

1、0.133 7、0.116 2、0.074 9、0.110 7 mL;不同批次的输液器其上管路容积、滴斗上1/2容积、滴斗下1/2容积、下管路容积、输液器容积差分别为0.112 2、0.133 7、0.130 3、0.184 2、0.124 7 mL;该品牌该规格一次性输液器容积为16.0~16.2 mL,其挂壁容积为0.14~0.19 mL,静滴过程中输液器中剩余的静滴液的容积约为13.3 mL(包括上管路容积、滴斗下1/2容积、下管路容积和挂壁容积)。

2.5 SAFI冲管液考察

2.5.1 方法 取1支SAFI,先以适量0.9%氯化钠注射液溶解,再用0.9%氯化钠注射液稀释至250 mL,以哈娜好一次性使用输液器带针(批180509)模拟静滴不少于60 min,且一次性输液器中残留体积为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%氯化钠注射液作为冲管液,冲管速度为40滴/min(2 mL/min)。根据“2.2”和“2.4”项考察结果,分别按表2规定体积收集冲管液。以0.9%氯化钠注射液作为空白,将上述冲管液适当稀释后在190~700 nm的波长范围内进行扫描,绘制冲管液溶液波长-吸收曲线,并利用其在285、338和354 nm处吸收值计算冲管液中残留的SA浓度。

2.5.2 结果 由表2和图4可知,当冲管液累计收集至26.0 mL(9号样品)时,冲管液中SA的浓度相当于静滴液中SA浓度的1%;冲管液累计收集至

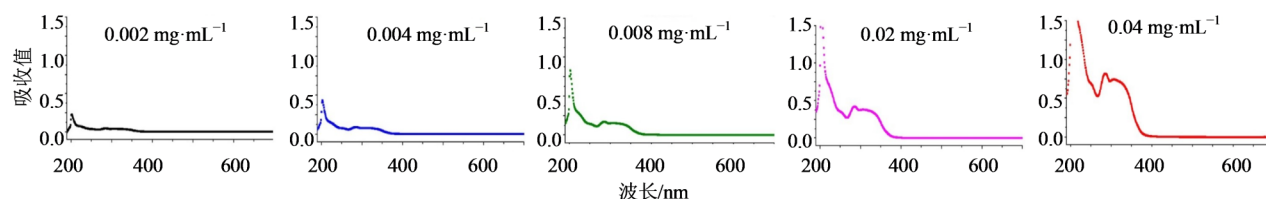


图2 不同浓度SAFI溶液波长-吸收曲线

Fig. 2 Wavelength-Absorption Curve for different concentrations of SAFI solutions

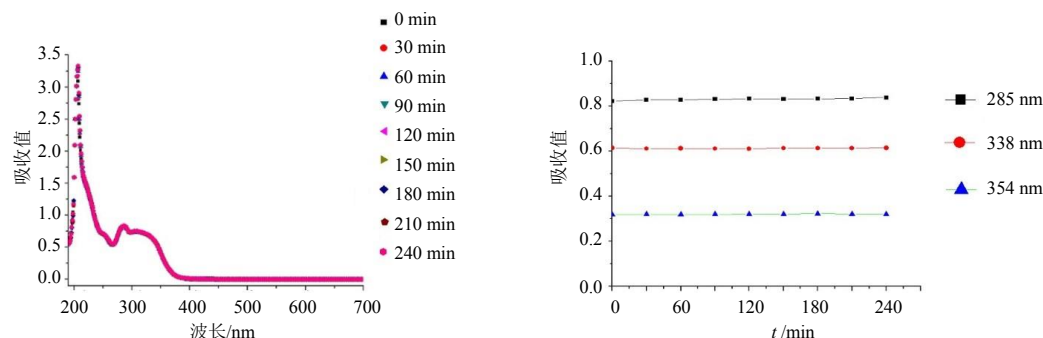


图3 SAFI波长-吸收和时间-吸收曲线

Fig. 3 Wavelength-absorption and time-absorption curve of SAFI solution

表1 一次性输液器容积考察

Table 1 Measurement on volume of disposable infusion device

批号	项目	样1/mL	样2/mL	样3/mL	均值/mL	RSD/%
批180509	上管路容积	2.283 3	2.311 4	2.309 3	2.301 3	0.7
	滴斗上1/2容积	3.036 6	3.141 1	3.007 4	3.061 7	2.3
	滴斗下1/2容积	2.838 8	2.722 6	2.783 9	2.781 8	2.1
	下管路容积	8.006 9	7.932 0	7.954 3	7.964 4	0.5
	输液器容积	16.165 6	16.107 1	16.054 9	16.109 2	0.3
	挂壁容积	0.144 7	0.193 1	0.162 0	0.166 6	—
批170825	上管路容积	2.203 3	2.199 9	2.199 2	2.200 8	0.1
	滴斗上1/2容积	3.009 4	3.014 4	3.014 7	3.012 8	0.1
	滴斗下1/2容积	2.852 9	2.849 1	2.849 9	2.850 6	0.1
	下管路容积	8.100 0	8.116 2	8.089 0	8.101 7	0.2
	输液器容积	16.150 6	16.179 6	16.152 8	16.161 0	0.1
	挂壁容积	0.159 0	0.138 8	0.152 1	0.150 0	—

表2 SAFI冲管液考察

Table2 Determination of flushing fluids of SAFI

编号	冲管液收集体		质量浓度/ (mg·mL ⁻¹)		
	V _{收集}	V _{累计}	285 nm	338 nm	354 nm
1	10.0	10.0	0.334 0	0.332 0	0.330 2
2	2.0	12.0	0.249 0	0.245 2	0.242 9
3	2.0	14.0	0.186 2	0.185 8	0.187 2
4	2.0	16.0	0.116 2	0.115 5	0.111 4
5	2.0	18.0	0.063 8	0.063 5	0.064 8
6	2.0	20.0	0.032 2	0.031 8	0.032 0
7	2.0	22.0	0.017 5	0.017 1	0.017 1
8	2.0	24.0	0.008 8	0.008 4	0.007 1
9	2.0	26.0	0.004 5	0.003 8	0.003 2
10	2.0	28.0	0.001 5	0.001 0	0.000 0
11	2.0	30.0	0.000 2	*	*
12	2.0	32.0	*	*	*
13	2.0	34.0	*	*	*
14	2.0	36.0	*	*	*
15	2.0	38.0	*	*	*
16	2.0	40.0	*	*	*
17	2.0	42.0	*	*	*
18	2.0	44.0	*	*	*
19	2.0	46.0	*	*	*

*:因其吸收值略低于0,无法用于冲管液计算浓度,可认为其浓度接近于0。

*: absorption value is slightly lower than 0, so it can not be used to calculate concentration of flushing liquid, so it can be considered that concentration is close to 0.

28.0 mL(10号样品)时,冲管液中SA的浓度相当于静滴液中SA浓度的0.37%;当冲管液累计收集至

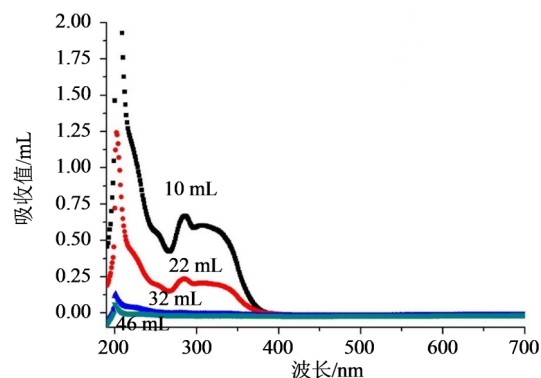


图4 SAFI不同段冲管液波长-吸收曲线

Fig. 4 Wavelength-absorption curve of SAFI different flushing fluids

32.0 mL(12号样品)时,冲管液中SA的浓度接近于0;因此认为此时输液器中剩余的SAFI已冲洗干净。

2.6 应用常用配伍药物对冲管效果进行验证

根据临床上常与SAFI配伍使用药物,选择以呋塞米注射液作为配伍药物,通过配制SAFI静滴液,模拟静滴,以0.9%氯化钠注射液进行冲管,收集各段冲管液,在冲管液中加入一定浓度的配伍药物,利用紫外-可见分光光度法考察验证溶液波长-吸收情况,从而对冲管液安全剂量进行验证。以0.9%氯化钠注射液作为空白,在0~700 nm波段范围内对上述验证溶液、呋塞米溶液(0.016 7 mg/mL)和SAFI溶液(0.267 mg/mL,以SA计)进行扫描,绘制相应的波长-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SAFI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

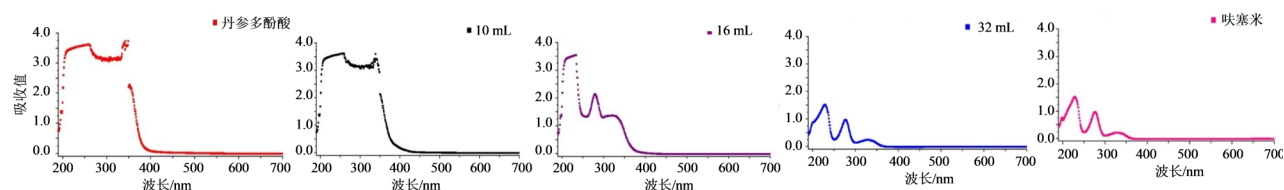


图5 验证溶液、SAFI溶液和呋塞米溶液波长-吸收曲线

Fig. 5 Wavelength-absorption curve of verification solution, SAFI solution and furosemide solution

管液体积达到32.0 mL时,其吸收曲线与呋塞米溶液曲线重合,此时验证溶液、同浓度呋塞米溶液在3个特征波长下的吸收基本相同,说明此时验证溶液中的SA未检出,从而验证了冲管液安全剂量不少于32.0 mL的结果。

2.7 通过不溶性微粒进行验证

2.7.1 方法 根据周岩等^[1-2]报道,SAFI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,研究选择以盐酸左氧氟沙星注射液作为配伍药物,通过配制SAFI静滴液,模拟静滴,以0.9%氯化钠注射液进行冲管,收集各段冲管液,在冲管液中加入的配伍药物(3 mg/mL),观察验证溶液沉淀发生情况,并对未见明显沉淀和浑浊的验证溶液,应用智能微粒分析仪进行不溶性微粒检测,从而对冲管液安全剂量进行验证。

2.7.2 结果 当冲管液体积为0~16.0 mL时,肉眼观测验证溶液有明显的沉淀或浑浊产生;当冲管液体积为16.0~20.0 mL时,肉眼观测验证溶液未见浑浊产生;当冲管液体积为22.0~28.0 mL时,验证溶液的微粒数随冲管液体积的增加而明显减小;当冲管液体积为30.0、32.0、34.0 mL时,验证溶液中 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒分别为13.0、9.3和10.3个/mL, $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒分别为1、1和0个/mL,该结果与0.9%氯化钠注射液或盐酸左氧氟沙星注射液的均值接近($\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒:11.5个/mL, $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒分别为0个/mL),从而验证了冲管液安全剂量为不少于32.0 mL。

3 讨论

本研究通过一次性输液器容积的考察,确定静滴过程中输液器中剩余的静滴液的容积范围为13.3(输液器容积-滴斗上1/2容积)~16.2 mL(输液器容积),确定收集冲管液的起始体积,减小了收集样品数量,提高了研究的效率。

通过对比甘露醇溶液、SA溶液和SAFI溶液的波长吸收曲线可知,辅料甘露醇溶液在190~700 nm波长范围内几乎无吸收,而SA溶液与SAFI溶液的波长-吸收曲线相一致。通过对不同质量浓度SAFI的0.9%氯化钠溶液线性考察可知其主药成

分SA的质量浓度在0.002 0~0.040 0 mg/mL范围内,3个特征波长下浓度-吸收线性关系良好。通过对SAFI 0.9%氯化钠溶液波长-吸收曲线和其主药成分SA在3个特征波长下吸收可知,SAFI 0.9%氯化钠溶液及其主药成分SA在0~240 min内稳定性较好。因此研究拟选择以SAFI 0.9%氯化钠溶液中SA的3个特征波长下吸收对应的SA浓度作为冲管效果评价的指标。

通过综合对比SAFI溶液、呋塞米溶液和验证溶液的波长-吸收曲线以及验证溶液、同浓度呋塞米溶液在SA特征波长下的吸收可知,当冲管液体积达到32.0 mL时,验证溶液中的未检出SA,从而验证了冲管液安全剂量不少于32.0 mL的结果。选择盐酸左氧氟沙星注射液作为配伍药物,观察配伍液体的沉淀、浑浊情况,并对未见明显沉淀和浑浊的验证溶液进行不溶性微粒检测的研究,也同样验证了冲管液安全剂量不少于32.0 mL的结果。

因SAFI目前临床配制方法和配制浓度只有一种,因此未开展针对其他稀释溶剂和浓度的冲管液安全剂量研究。SAFI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,冲管液体积较小。本研究对SAFI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液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] 周岩,李德坤,周大铮,等.注射用丹参多酚酸与12种常用注射剂的配伍稳定性[J].中成药,2018,40(2):494-498.
- [2] 周岩,李德坤,周大铮,等.注射用丹参多酚酸与8种常用溶剂的配伍稳定性考察[J].中国药房,2017,28(17):2350-2356.
- [3] 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,2013,11(10):188-189.

- [4] 连芬萍, 高飞, 杨爱英, 等. 两种冲管方法对3种药物冲管液量的影响[J]. 护理研究, 2018, 32(4): 655-657.
- [5] 侯新, 牟稷征, 王丽霞. 丹参类注射液冲管液安全剂量探索[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(9): 28-31.
- [6] 常琦, 卢熙奎, 张晓玲, 等. 痰热清注射液用法与安全性评估[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(3): 500, 502.
- [7] 温宇凤, 毛斌妹, 申桂兰, 等. 冲管对中西药之间药品不良反应发生率的影响[J]. 华夏医学, 2013, 26(5): 967-969.
- [8] 李静. 输液组间生理盐水冲管可降低药物不良反应的发生[J]. 医学信息: 下旬刊, 2011, 24(9): 5918.
- [9] 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.
- [10] 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.

(上接第828页)

- [17] Rodgers T, Leahy D, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases [J]. J Pharmaceut Sci, 2005, 94(6): 156-159.
- [18] 刘运忠, 龚宝勇, 罗甜仪, 等. Beagle 犬的基础数据 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(3): 60-63.
- [19] 刘启德, 许庆文, 欧卫平. Beagle 犬的生物学特性及在药理毒理试验中的应用 [J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(2): 91-94.
- [20] FDA. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations [S]. 2013.
- [21] FDA. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence [S]. 2011.