

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)配制流程优化的研究

宋萍^a, 胡敏^{a*}, 张佳丽^b, 俞凌燕^b(浙江大学医学院附属第二医院, a.护理部, b.药学部, 杭州 310003)

摘要: 目的 探讨智能称重仪应用于配制注射用紫杉醇(白蛋白结合型)流程优化的效果。方法 对注射用紫杉醇(白蛋白结合型)说明书中配制流程进行优化, 具体的优化措施包括不限制溶媒注入速度、运用智能称重仪简化静止瓶身 5 min 和手工摇晃 2 min 2 个操作步骤, 收集流程优化前后对照组和实验组药物溶解后产生的泡沫高度、药物配制耗时、药物稳定性 3 个结局指标, 进行统计学分析。结果 实验组药物溶解后泡沫高度为 2.80 mm, 对照组为 3.05 mm, 实验组明显低于对照组($P < 0.05$); 2 组数据统计结果显示, 实验组平均每份化疗输液药物配制耗时 539.79 s, 对照组 537.94 s, 差异无统计学意义; 实验组单位时间配置总量高于对照组; 2 组配制的药物稳定性差异无统计学意义。结论 智能称重仪应用于注射用紫杉醇(白蛋白结合型)配制, 能确保药品配置质量, 提高配置效率。

关键词: 注射用紫杉醇(白蛋白结合型); 流程优化; 药物配制

中图分类号: R944 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)22-2991-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.013

引用本文: 宋萍, 胡敏, 张佳丽, 等. 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)配制流程优化的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 2991-2994.

Study on Optimization of Preparation Process of Paclitaxel(Albumin Binding Type) for Injection

SONG Ping^a, HU Min^{a*}, ZHANG Jiali^b, YU Lingyan^b(The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, a.Department of Nursing, b.Department of Pharmacy, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the optimization effect of intelligent weighing instrument in preparing paclitaxel for injection(albumin binding type). **METHODS** Optimize the preparation process of paclitaxel for injection(albumin binding type) in the instruction manual, the specific optimization measures included no limit on the speed of solvent injection, simplify the static bottle for 5 min by using intelligent weighing instrument and manual shaking for 2 min. The foam height, drug preparation time and drug stability of the control group and the experimental group after drug dissolution were collected for statistical analysis before and after process optimization. **RESULTS** The foam height after drug dissolution was 2.80 mm in the experimental group and 3.05 mm in the control group, which was significantly lower in the experimental group than in the control group($P < 0.05$). The statistical results of two groups of data showed that average preparation time of each chemotherapy infusion drug was 539.79 s in the experimental group and 537.94 s in the control group, the difference was not statistically significant. The total amount per unit time was higher in the experimental group than in the control group. There was no significant difference in drug stability between the two groups. **CONCLUSION** The intelligent weighing instrument is applied to the preparation of paclitaxel for injection(albumin binding type), which can ensure the quality of drug configuration, improve the efficiency of configuration.

KEYWORDS: paclitaxel for injection(albumin binding type); process optimization; pharmacy preparation

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)是一种细胞毒类抗肿瘤药物, 因其良好的生物相容性, 可生物降解, 无免疫原性以及更好的抗肿瘤效果, 为临床上癌症的控制与治疗提供了有效的解决方案, 在癌症的治疗中发挥越来越重要的作用^[1]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在分散溶解前是一种无菌冻干状粉物或粉末, 按照说明书配制方法, 过程繁琐, 并且容易产生泡沫, 对配制人员的技术水平要求高, 且输液成品质量与配制操作有直接相

关性^[2]。笔者尝试简化配制流程, 借助设备杜绝人为操作的不可控制性因素来提高药物配制的水平和质量。配置中心常用的震荡仪用于难溶性药物的速溶, 其震荡频率为每分钟 300~3 000 次, 震荡幅度大, 药物溶解过程中极易产生泡沫, 而紫杉醇是药物活性成分, 人血白蛋白作为辅料具有分散、稳定微粒和运载主药作用^[3], 剧烈震荡不利于白蛋白的稳定, 故震荡仪不适合于注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的配制。智能称重仪(JP-YLS-12A

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY406)

作者简介: 宋萍, 女, 副主任护师 E-mail: 2188029@zju.edu.cn
zju.edu.cn

*通信作者: 胡敏, 女, 硕士, 主管护师 E-mail: humin513952763@

型号)作为一种血液采集时常用的设备,其应用于质量管控更严谨的血液制品采集,安全性有保障,利用其已设定的摆动角度 $13^{\circ}\pm 2^{\circ}$, 摆动频次每分钟30~32, 摆动幅度小, 动作轻柔, 见图1。该功能可以替代手工操作来摇晃注射用紫杉醇(白蛋白结合型)。为此, 笔者将智能称重仪应用于药物配制, 并分析其对药物配制质量和配制效率的影响。



图1 智能称重仪(JP-YLS-12A 型号)
Fig. 1 Intelligent weighing instrument(JP-YLS-12A model)

1 方法

1.1 药品

2020年10月—11月静脉药物集中调配中心共配制注射用紫杉醇(白蛋白结合型)化疗输液401袋, 共计注射用紫杉醇(白蛋白结合型)1057支(石药集团欧意药业有限公司, 批号: B042001238)。

1.2 仪器与耗材

JP-YLS-12A型智能称重仪(上海旌派仪器有限公司); 30 mL 一次性无菌注射器、7号针头均购自浙江龙德医药有限公司; 16号侧孔针头(山东威高集团医用高分子制品股份有限公司); 游标卡尺(宁波得力有限公司); 秒表(深圳市惠波工贸有限公司)。

1.3 药物配制

随机分组, 分为对照组和实验组, 对照组按照优化前传统的说明书方法配制注射用紫杉醇(白蛋白结合型)化疗输液200袋, 共计528支, 实验组采用优化后的流程配制注射用紫杉醇(白蛋白结合型)化疗输液201袋, 共计529支。过程见图2(虚线内容为改进的流程)。

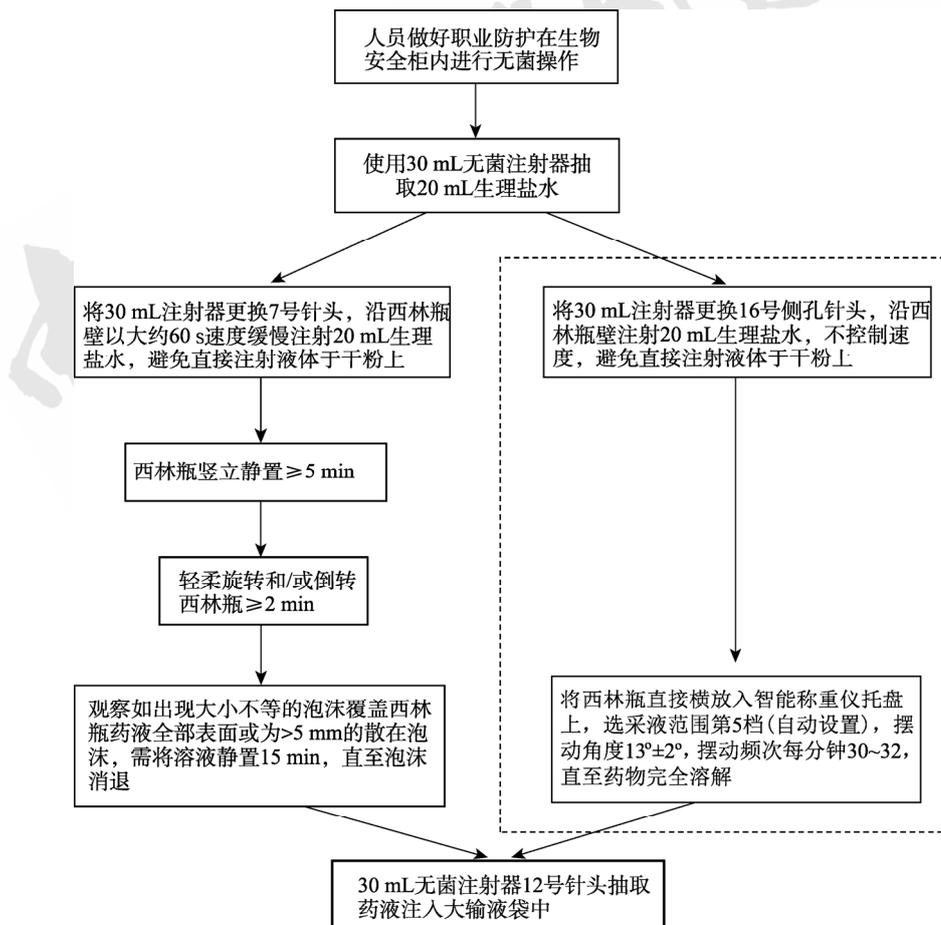


图2 配制流程图
Fig. 2 Preparation flow chart

1.4 判断标准

1.4.1 泡沫高度 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)溶解后液平面产生的泡沫,肉眼可见大小不等的泡沫覆盖药液表面,用厘米卡尺可测量,贴在液面小泡沫视为无泡沫,忽略不计。

1.4.2 配制耗时 从开始将 0.9%氯化钠注射液 20 mL 注入注射用紫杉醇(白蛋白结合型)西林瓶内为起点计时,直至药物充分溶解后无泡沫。

1.4.3 药物稳定性 HPLC 对 2 种方法配制的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)输液成品进行性质、含量、pH 值、渗透压摩尔浓度进行检测。

1.5 数据处理

所有数据资料采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,正态分布的连续性变量采用 t 检验, $\bar{x} \pm s$ 描述;偏态分布的连续性变量采用 Mann-Whitney U 检验,中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)描述。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 泡沫高度比较

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)溶解后液平面产生的泡沫,肉眼可见大小不等的泡沫覆盖药液表面,见图 3。对照组和实验组各取注射用紫杉醇(白蛋白结合型)100 支,溶解后产生的泡沫高度分别为 3.05, 2.80 mm,对 2 组配制方法泡沫高度数据进行统计分析, P 值为 0.017($P < 0.05$),具有统计学意义。表明实验组的药物泡沫高度比对照组低。

对 2 组配制方法泡沫高度数据进行统计分析,结果表明实验组的药物泡沫高度比对照组低($P < 0.05$),差异具有统计学意义。

2.2 药物配制耗时比较

对照组和实验组 2 组方法配制单份药物耗时分别为 537.94, 539.79 s, P 值为 0.072,表明 2 种方法配制单份药物耗时无统计学意义,但是实验

表 1 2 种配制方式对成品药物稳定性影响结果

Tab. 1 Results of the influence of two preparation methods on the stability of finished drugs

检测项目	样品名称	0 h	10 h	相同配伍方式 不同时间点偏/%	是否符合要求
性状	实验组	乳白色, 无可见颗粒的匀质液体	乳白色, 无可见颗粒的匀质液体	/	是
	对照组	乳白色, 无可见颗粒的匀质液体	乳白色, 无可见颗粒的匀质液体	/	是
	是否符合要求	是	是	/	/
含量/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	实验组	5 447.78	5 746.90	5.49	是
	对照组	5 372.23	5 822.68	8.39	是
	是否符合要求	是	是	/	/
pH 值	实验组	6.92	6.91	0.15	是
	对照组	6.92	6.91	0.15	是
	是否符合要求	是	是	/	/
渗透压摩尔浓度/ $\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$	实验组	341	339	0.59	是
	对照组	338	339	0.30	是
	是否符合要求	是	是	/	/



图 3 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)溶解后产生的泡沫
A-对照组溶液; B-实验组溶液。

Fig. 3 Foam produced after dissolution of paclitaxel for injection(albumin binding type)
A-control group solution; B-test group solution.

组在配制过程中操作者可节约注水 1 min 和旋转西林瓶 2 min, 共节约 3 min, 并且等待溶解的西林瓶不存放在操作台面, 操作台面可以用来继续配制下一份药物。根据以上数据, 配置 1 份药物平均耗时约 9 min, 计算对照组单位时间内(按照 1 h 计算)可配置 6.67 份, 实验组单位时间内(按照 1 h 计算)可配置 10 份, 换算成单位时间内实验组比对照组可多配制 30%的份数, 明显提高了工作效率。

2.3 药物稳定性

经检测, 2 种配制方式, 相同时间点的紫杉醇含量、性状、pH 值和渗透压摩尔浓度无显著差异, 见表 1, 2 种配制方式对成品药物稳定性无显著区别。

3 讨论

3.1 提升药物配制质量

按说明书配置规范, 溶媒注入药物静止 5 min 后需手工摇晃药物 2 min, 摇晃幅度和强度取决于个体把控, 手势轻重、动作幅度会导致泡沫大量产生。JP-YLS-12A 智能称重仪应用于质量管控更严谨的血液制品采集(确定采血设备与之吻合), 安全性有保障, 利用其已设定的摆动角度 $13^\circ \pm 2^\circ$, 摆动频次每分钟 30~32, 替代手工摇晃注射用紫杉醇(白蛋白结合型), 将药瓶横向放置于仪器托盘上, 溶媒

与药粉接触面增大,摇晃幅度均衡、角度一致。药瓶平放于托盘内,托盘边沿起到保护药物防掉落的功能,托盘底部颗粒部件固定药瓶,防止震荡过程中药物的倾覆。实验组液面泡沫产生量小或无,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)是紫杉醇的新剂型,是紫杉醇和白蛋白结合的纳米微粒,该药药效(或单位)与其微观上的空间三维结构和形状有关,如因稀释手法不当而出现气泡,会导致药物纳米微粒被拉长,空间结构发生变化,从而导致药效下降,影响治疗效果^[4]。药物稳定性是评价药物质量、有效性和安全性的重要指标,也是判定药物保存有效期的重要依据,在期限内药物维持其性质和活性的稳定,不影响其原有的药理作用和安全性^[5]。所以配制过程中,应尽可能减少或避免泡沫产生,确保药物疗效,提升患者用药安全是配制人员追求的目标。

3.2 提升工作效率

药物配制耗时 2 组无明显统计学意义。在溶媒沿瓶壁注入环节,对照组为确保注射溶媒时间 1 min,需更换 7 号针头,人为手动控制速度,确保达到药物说明书的时长要求;实验组采用 16 号侧孔针头,利用药物自带的负压自行吸取溶媒,配制人员无需刻意控制注入速度;静止 5 min 后,对照组又需人工手动摇晃药物 2 min,此时,要求配制人员手摇动作轻柔、缓慢,手势基本一致,目的是尽量减少泡沫产生;实验组将静止和手摇步骤用智能称重仪直接取代,操作简便、省力,在等待药物完全溶解过程中,实验组借助智能称重仪腾出更多空间,使得操作台面空间宽敞,布局不受限制;相比对照组,配制人员可以腾出双手和空间,等待过程可继续配置其他化疗药物。按照配置 1 份药物平均耗时约 9 min,对照组 60 min 内可配置 6.67 份,实验组 60 min 可配置 10 份,换算成单位时间内实验组比对照组可多配制 30%的份数。因此单位时间内,药物配置总量,实验组比对照组提升约 30%。且配制人员省去手控动作,无需考虑多支药物的静止、摇晃时间安排,且台面布局 and 物品放置均宽敞,操作体验满意度高。

3.3 确保药物稳定性

药物稳定性是评价药物质量、有效性和安全性的重要指标,也是判定药物保存有效期的重要依据,在期限内药物维持其性质和活性的稳定,不影响其原有的药理作用和安全性。表 3 可以看出,实验组和对照组成品输液药物外观均为乳白色,无可见颗粒的匀质液体且含量($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、pH 值、渗透

压摩尔浓度($\text{mOsm}\cdot\text{kg}^{-1}$)一致,均符合要求,差异无统计学意义。说明改进配制流程后的方法对药物稳定性不产生影响,可以代替传统说明书的配制方法。

根据《医疗机构药事管理规定》,危害药品静脉用药应当实行集中调配和供应^[6]。随着中国医疗卫生水平不断提高,静脉用药集中调配中心推广,化疗药物集中配置,化疗药物冲配工作量逐渐上升,冲配人员既要保障输液成品的质量,又要保证配制的速度。目前医院引进智能配药机器人主要用于化疗药物的配制,但是一些特殊的化疗药,如注射用紫杉醇(白蛋白结合型),目前是机器人无法操作的^[7-8]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)说明书配置方法过程复杂,耗时耗力,严重影响工作的效率,因此需要从人工配制流程进行改进,来提升药物配制速度和药物配制的质量。本研究介绍了注射用紫杉醇(白蛋白结合型)配制流程优化的应用,既能保障药物配制的质量,改进的流程方法不影响药物的稳定性,又能降低配置者的工作强度,提升工作效率,随着肿瘤患者发病率的升高,肿瘤的治疗方式更加全面,肿瘤患者需求越来越大,PIVAS 面临的化疗药物配制工作量也随之增加。PIVAS 必须通过不断的优化工作流程,提高工作的效率,为患者提供高效率的服务,才能满足不断增长的患者需求。

REFERENCES

- [1] CHEN D X, ZHANG J M, LI J Y, et al. Research status and progress of paclitaxel albumin nanoparticles[J]. J Henan Univ Med Sci(河南大学学报: 医学版), 2017, 36(4): 296-300.
- [2] HOU X M, SUN X S, YUAN S S, et al. Effect of fine operation on improvement of preparation outcome of paclitaxel (albumin-binding) intravenous infusion for injection[J]. Chin J Pract Nurs(中国实用护理杂志), 2020, 36(14): 1092-1096.
- [3] LEE H, PARK S, KANG J E, et al. Efficacy and safety of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based taxanes for metastatic breast cancer: A meta-analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 530.
- [4] WU B. Preparation and *in vitro* activity of BSA docetaxel targeting nanoparticles for lung cancer[D]. Harbin: Northeast Forestry University, 2021.
- [5] ZHAO N. Discussion on the technical requirements and methods of in-use stability testing of drug products[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2021, 37(15): 2108-2112.
- [6] 余波, 翟青, 张艳华, 等. 医疗机构静脉用细胞毒性药物调配质量管理规范[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(1): 77-80.
- [7] CHEN W, KANG L, HU R. Study on application effect of dispensing robot in pharmacy intravenous admixture services[J]. Chin Nurs Res(护理研究), 2021, 35(14): 2625-2626.
- [8] JIN T H, SHAN Q Q, WANG Y, et al. Application of dispensing robot in pharmacy intravenous admixture services[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(13): 1656-1660.

收稿日期: 2022-02-21
(本文责编: 陈怡心)