

大株红景天注射液在 PIVAS 集中配置后合理使用时间的研究

曹丽, 刘晓妍, 石岩硕, 庞国勋* (河北省人民医院药学部, 石家庄 050000)

摘要: 目的 研究大株红景天注射液与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液 2 种溶媒在静脉用药集中调配中心 (pharmacy intravenous admixture services, PIVAS)集中配置后的合理使用时间。方法 将大株红景天注射液与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液在 PIVAS 集中配置后, 观测其在常温下 0~6 h 内外观、pH 值、不溶性微粒的变化。利用高效液相色谱法测定其主要成分红景天苷、酪醇在 0~6 h 内的稳定性。结果 大株红景天注射液与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液配伍后, 在常温下 0~6 h 内其外观、pH 值、不溶性微粒均符合中国药典 2015 年版的要求。其主要成分红景天苷和酪醇的含量在 0~6 h 内稳定。结论 大株红景天注射液与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液 2 种溶媒在 PIVAS 集中配置后的合理使用时间为 6 h。

关键词: 大株红景天注射液; 静脉用药集中调配中心; 合理使用时间; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)19-2366-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.012

引用本文: 曹丽, 刘晓妍, 石岩硕, 等. 大株红景天注射液在 PIVAS 集中配置后合理使用时间的研究[J]. 中国现代应用药理学, 2020, 37(19): 2366-2370.

Study on the Reasonable Using Time of Sofren Injection After Drug Allocation in PIVAS

CAO Li, LIU Xiaoyan, SHI Yanshuo, PANG Guoxun* (Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the reasonable using time of Sofren injection with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection after drug allocation in pharmacy intravenous admixture services(PIVAS). **METHODS** Sofren injection was allocated with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride in PIVAS, and the changes were evaluated in appearance, pH values and insoluble particle in 6 h at room temperature. The stability of salidroside and tyrosol which were the main components of Sofren injection in 6 h was determined by HPLC. **RESULTS** After the allocation of Sofren injection with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection, its appearance, pH values and insoluble particles met the requirements of the Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition within 6 h at room temperature. Salidroside and tyrosol were stable within 6 h. **CONCLUSION** The reasonable using time of Sofren injection with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection after drug allocation in PIVAS is 6 h.

KEYWORDS: Sofren injection; PIVAS; the reasonable using time; HPLC

红景天为景天科红景天属草本或亚灌木植物, 多生长在我国西藏和青海等高海拔地段, 早在 2 000 多年前被广泛应用, 在《本草纲目》等多部专著中均有记载。大量现代医学研究揭示了红景天的多种活性, 如抗氧化、抗疲劳、抗衰老、抗辐射、调节生理机能等^[1]。大株红景天注射液具有活血化瘀、通脉止痛等功效, 其主要成分为红景天苷和酪醇等, 临床主要用于冠心病心绞痛的治疗^[2-3]。

河北省人民医院临床使用的静脉输注药物大多是通过静脉用药调配中心(pharmacy intravenous

admixture services, PIVAS)统一配置后发放到临床使用。由于配置和运送的时间, 从原药物到成品液再到患者使用往往需要 2~6 h 甚至更长^[4]。原静脉药物在 PIVAS 配置成成品液后再到患者使用期间理化环境发生了很大变化, 如 pH、溶媒、浓度、光照、温度等, 使得配置后的成品液在放置的过程中会随着时间的延长而产生一系列的变化, 如内在成分的降解、聚合、变色、沉淀、不溶性微粒的生成等^[5]。因此本研究考察大株红景天注射液在 PIVAS 集中配置到患者用药的合理使用时间, 以确保患者用药的安全和有效。

作者简介: 曹丽, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0311)85988076
(0311)85989016 E-mail: 13503291608@163.com

E-mail: 675627049@qq.com

*通信作者: 庞国勋, 男, 副主任药师 Tel:

根据药品说明书的规定和一些临床应用^[6], 本研究将大株红景天注射液分别与 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液 2 种溶媒在 PIVAS 进行配置后, 观测其在常温下 0~6 h 内的性状、pH、不溶性微粒的变化, 用高效液相色谱法测定 0~6 h 内其有效成分红景天苷和酪醇的含量, 以确定大株红景天注射液在 PIVAS 配置后的稳定性, 从而确定大株红景天的合理使用时间。

1 材料

1.1 仪器

e2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); Acclaim™ 120 C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm); GWJ-16 微粒检测仪(天津天大天发科技有限公司); 十万分之一电子天平、pH 计均来自北京赛多利斯科学仪器有限公司; SA-1800-1 水平层流洁净工作台(上海上净净化设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

大株红景天注射液(通化玉圣药业有限公司, 批号: 1001180902; 规格: 5 mL); 0.9%氯化钠注射液(石家庄四药, 批号: 1902113602; 规格: 250 mL); 5%葡萄糖注射液(华润双鹤, 批号: H201901261; 规格: 250 mL); 红景天苷对照品(中国食品药品检定研究所, 批号: 110818-201708; 纯度≥98%); 酪醇对照品(国家标准品网, 批号: 180927; 纯度≥98%); 乙腈(色谱纯, 美国 Fisher 公司); 水为超纯水。

2 方法

2.1 大株红景天注射液成品液性状、pH 和不溶性微粒的测定

根据中国药典 2015 年版 4 部通则 0902 澄清度检查法中一法(目视法), 观察大株红景天注射液与不同溶媒配伍后常温下 0~6 h 内颜色和澄清度的变化; 根据中国药典 2015 年版 4 部通则 0631 pH 值测定法测定 pH; 根据中国药典 2015 年版 4 部通则 0903 不溶性微粒检查法(光阻法)检测不溶性微粒。

2.1.1 大株红景天注射液成品液的配置 在 PIVAS 高效层流操作台上, 按照无菌操作要求将 3 批大株红景天注射液分别与 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液进行配置, 将大株红景天注射液 10 mL 放入 250 mL 的不同溶媒中。

2.1.2 时间点的设置 在 PIVAS 集中配置后并送

达病区通常要求≤2 h, 而患者输液所用时间通常在 1~4 h 内, 因此药物成品液稳定性研究时限应≥6 h。因此时间点设置为 0, 1, 2, 4, 6 h。

2.2 大株红景天注射液含量测定

2.2.1 色谱条件 Acclaim™ 120 C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水(8.5 : 91.5); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 275 nm; 柱温: 30 °C^[7]。色谱图见图 1。

2.2.2 对照品溶液的配制 精密称取红景天苷对照品 7.958 mg 和酪醇对照品 1.598 mg, 分置 10 mL 量瓶中, 用水溶解并稀释至刻度。

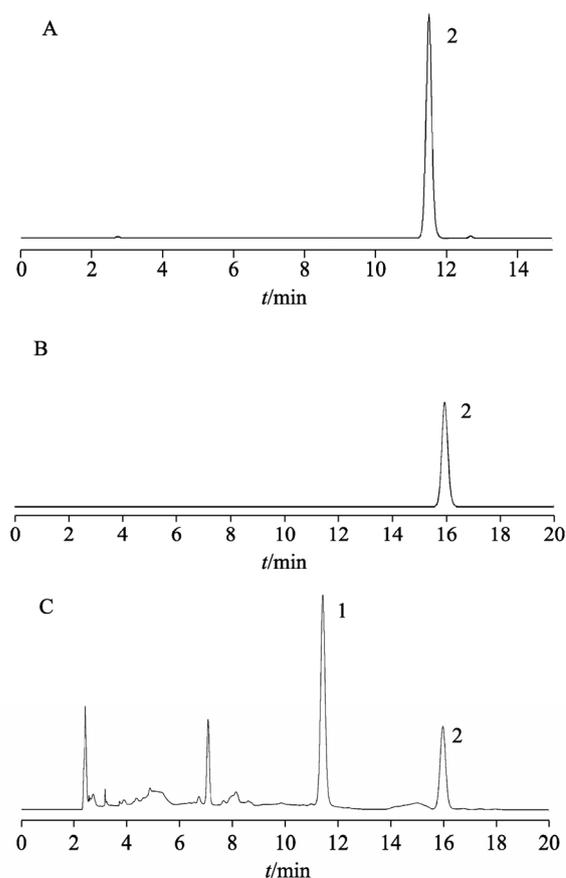


图 1 高效液相色谱图

A-红景天苷对照品; B-酪醇对照品; C-供试品; 1-红景天苷; 2-酪醇。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-salidroside control; B-tyrosol control; C-sample; 1-salidroside; 2-tyrosol.

2.2.3 供试品溶液的配制 精密量取大株红景天注射液 1 mL 至 25 mL 棕色量瓶中, 加水定容至刻度, 摇匀, 常温静置即得。

2.2.4 标准曲线的制备 精密称取红景天苷对照品和酪醇对照品适量, 用水溶解制成红景天苷为 800 μg·mL⁻¹ 溶液以及酪醇为 160 μg·mL⁻¹ 溶液各

1份。再采用逐级稀释法分别制取红景天苷为800, 600, 400, 200, 100, 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和酪醇为160, 80, 40, 20, 10, 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液。按“2.2.1”项下色谱条件, 分别进样10 μL , 记录色谱图。以峰面积积分值(Y)为纵坐标, 对照品溶液浓度(X, $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标, 进行线性回归, 得红景天苷和酪醇的回归方程分别为 $Y=2\ 752.5X+1\ 028.8$, $r=0.999\ 9$; $Y=4\ 447X+23\ 087$, $r=0.999\ 8$ 。

结果表明, 红景天苷在质量浓度50~800 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内, 酪醇在质量浓度5~160 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.5 重复性试验 取同一批注射液, 按“2.2.3”项下平行制备6份供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样分析。记录红景天苷和酪醇的峰面积, 并计算RSD值。测得红景天苷和酪醇峰面积的RSD值分别为2.02%和2.54%, 表明重复性良好。

2.2.6 加样回收率试验 取已知含量的同一批注射液, 分别加入红景天苷为4.13 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对照品溶液和酪醇为1.15 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对照品溶液适量, 按“2.2.3”项下方法制得供试品溶液6份, 进行HPLC色谱分析, 测定样品含量, 计算加样回收率。求得红景天苷的平均回收率为98.12%, RSD为2.63%。酪醇的平均回收率为97.69%, RSD为1.40%。表明测定方法加样回收率符合要求, 结果见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=6)

Tab. 1 Results of recovery test(n=6)

成分	样品含量/ mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均值/ %	RSD/ %
红景天苷	4.20	4.13	8.33	99.93	98.12	2.63
	4.17	4.13	8.16	98.32		
	4.24	4.13	8.26	98.63		
	4.31	4.13	8.34	98.80		
	4.25	4.13	8.25	98.38		
	4.18	4.13	8.35	100.37		
酪醇	1.19	1.15	2.34	99.77	97.69	1.40
	1.18	1.15	2.28	97.77		
	1.12	1.15	2.26	99.25		
	1.19	1.15	2.32	99.02		
	1.15	1.15	2.27	98.61		
	1.18	1.15	2.30	98.71		

3 结果

3.1 成品液的性状

观察大株红景天注射液与不同溶媒配伍后0~6 h内颜色和澄清度的变化, 结果显示, 药液为淡黄色澄明液体, 未见沉淀及变色, 溶液在常温下6 h内稳定, 结果见表2。

表2 大株红景天注射液成品液0~6 h外观变化情况

Tab. 2 Appearance changes of Sofren injection liquid within 6 h

溶媒	外观					标准
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	
5%葡萄糖注射液	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄
0.9%氯化钠注射液	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明

3.2 成品液的pH值

配伍后0~6 h内药液pH为5.0~5.5之间, RSD<0.5%, 表明配伍后常温下6 h内pH基本稳定, 结果见表3。

表3 大株红景天注射液成品液0~6 h pH数据表

Tab. 3 pH values of Sofren injection liquid within 6 h

溶媒	pH值					RSD/%
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	
5%葡萄糖注射液	5.33	5.31	5.27	5.30	5.27	0.49
0.9%氯化钠注射液	5.19	5.16	5.21	5.18	5.19	0.35

3.3 成品液的微粒数

配伍后0~6 h内, 在5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液中, 每1 mL中10 μm 微粒数量<25粒, 25 μm 的微粒数<3粒均符合标准, 结果见表4。

表4 大株红景天注射液成品液0~6 h不溶性微粒计数表

Tab. 4 Counts of insoluble particles of Sofren injection liquid within 6 h

溶媒	微粒大小/ μm	微粒数/粒				
		0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
5%葡萄糖注射液	≥ 10	22.0	20.9	21.0	18.5	15.6
	≥ 25	0.2	0.4	1.2	0.8	1.1
0.9%氯化钠注射液	≥ 10	12.7	10.8	11.0	7.3	5.4
	≥ 25	0	0	0.1	0.2	0.1

3.4 红景天苷含量测定

大株红景天注射液与5%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液配伍6 h内红景天苷含量稳定, 成品液含量测定结果见表5。

表5 供试品红景天苷含量测定结果

Tab. 5 Content determination results of salidroside test samples

时间/h	配伍 5%葡萄糖注射液		配伍 0.9%氯化钠注射液	
	含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	含量变化/%	含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	含量变化/%
0	171.25	100.00	173.06	100.00
1	166.11	97.00	166.05	95.95
2	163.42	95.43	165.62	95.70
4	161.66	94.40	163.71	94.60
6	163.67	95.57	163.89	94.70
RSD/%	2.25	-	2.30	-

3.5 酪醇含量测定

大株红景天注射液与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液配伍 6 h 内酪醇含量稳定,成品液含量测定结果见表 6。

表6 酪醇含量测定结果

Tab. 6 Content determination results of tyrosol

时间/h	配伍 5%葡萄糖注射液		配伍 0.9%氯化钠注射液	
	含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	含量变化/%	含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	含量变化/%
0	46.47	100.00	47.80	100.00
1	44.07	94.84	45.21	94.58
2	44.39	95.52	44.95	94.04
4	44.21	95.14	45.00	94.14
6	44.81	96.43	45.13	94.41
RSD/%	2.19	-	2.68	-

4 讨论

由实验数据分析可得,大株红景天注射液中红景天苷和酪醇的含量在 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射液中常温下 6 h 内都比较稳定。大株红景天注射液与 5%葡萄糖注射液和 0.9%氯化钠注射分别配置后,在常温下 6 h 内的外观性状、pH、不溶性微粒数量等检测项的数据有一定的波动,但都符合药典中注射液标准要求。

根据临床静脉输液的要求,一般输液速度为每分钟 40~60 滴^[8],250 mL 的大株红景天注射液成品液一般完成输注需要 60~90 min。成品液要求一定时间内药品成分稳定,药品降解 10%即为失效^[9],经测定大株红景天注射液成品液主要成分稳定,在实验时间内,测定组分基本未发生降解。因此笔者得出如下结论:①大株红景天注射液与 5%葡萄糖注射液 PIVAS 配置后的合理使用时间为 6 h;②大株红景天注射液与 0.9%氯化钠注射液 PIVAS 配置后的合理使用时间为 6 h。

在本实验中,成品液稳定性的考察是在药品配制环境中完成的,但在实际上成品液的运输和使用过程中温度、光线等环境会与配制环境有一定的差异。在这个过程中,药品成分和含量可能会发生变化,从而影响成品液的稳定性。

本研究发现,大株红景天注射液与不同溶媒配伍后,0.9%氯化钠注射液中的不溶性微粒数量<5%葡萄糖注射液的不溶性微粒数量,且有文献报道,使用说明书推荐的 5%葡萄糖注射液作为溶媒者不良反应发生率反而高于说明书未推荐的 0.9%氯化钠注射液^[10]。至于不良反应的发生与不溶性微粒的数量之间是否有关系,还需要进一步的研究。在河北省人民医院大株红景天注射液常在心内科使用,一些患者中常合并糖尿病,使得葡萄糖注射液作为溶媒在临床的使用很受限制,若能够证实 0.9%氯化钠注射液作为大株红景天注射液的溶媒,其安全性优于 5%葡萄糖注射液,或者与其相当,将会为大株红景天注射液的临床使用提供便利。

本研究主要以红景天苷和酪醇的含量变化判断成品液的稳定性,酪醇为红景天苷的苷元,随着时间的增加,红景天苷会逐渐水解,转化成酪醇^[11],从而影响药物的稳定性。大株红景天注射液中成分复杂,不仅有红景天苷、酪醇等糖苷类,还含有黄酮类、多糖类、有机酸类等多种有效成分^[12]。对于其他成分在成品液中的稳定性还需要进一步的研究。

有研究表明,大株红景天注射液发生不良反应的主要人群为>45 岁的中老年人群,以出现皮疹、瘙痒等过敏样反应为主。且不良反应出现的时间往往在用药 2 h 以内^[13]。因此在使用大株红景天注射液后 2 h 以内,应密切关注是否有不良反应发生。

综上所述,大株红景天注射液在 PIVAS 配置后应尽快使用,不宜放置过长时间。在使用过程中要密切关注不良反应的发生,尤其是出现皮疹、瘙痒、寒战等过敏样反应时,可能预示着不良反应的发生。使用时要严格控制滴速,对于老年人和心功能不全者滴速要减慢。最后要规范用药,根据药品说明书和《中药注射剂临床使用基本原则》的相关规定谨慎用药,确保患者安全用药,合理用药。

REFERENCES

- [1] LI C Y, FU Y S, LI T Y, et al. New research advance of salidroside [J]. J Jilin Med Univ(吉林医药学院学报), 2018, 39(3): 223-225.
- [2] LI Y J, ZHANG X Y, ZHOU W, et al. Analysis of the clinical use of Sofren injection [J]. Pract Pharm Clin Remed(实用药物与临床), 2015, 18(2): 199-201.
- [3] GUAN X Y, WANG T J, LI J, et al. Simultaneous determination of salidroside, tyrosol and Gallic acid in *Rhodiola crenulate* by HPLC [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2010, 27(5): 377-380.
- [4] CHEN J, MI W J, YANG H L. Using quality tools intervention finished transfusion using effect analysis in PIVAS of a hospital [J]. J Xinjiang Med Univ(新疆医科大学学报), 2014, 37(7): 910-912.
- [5] SUN X, FAN M Y, PEI Z J. Investigation of the effect time of Xingnaojing injection after drug allocation in PIVAS [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2019, 39(4): 340-343.
- [6] QUE Y, XIE Y M, LIAO X, et al. Systematic review on safety of Sofren injection [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2016, 41(20): 3866-3874.
- [7] SONG W, SHI X F, ZHANG R T, et al. Content determination of rhodioloside and tyrosol in Compound Rhodiola Buccal tablets by HPLC [J]. China Pharm(中国药房), 2011, 22(7): 621-622.
- [8] 梁连合. 静脉输液速度的确定与掌握[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(5): 810-811.
- [9] 郑淳, 黄敬景, 陈睿妍, 等. 药品有效期测算最佳方法的探讨[J]. 中国药业, 2004, 13(9): 27-28.
- [10] ZHANG X R, SUN X B, XIE L N, et al. Safety evaluation of 4476 cases of Sofren injection [J]. Chin J Drug Appl Monit(中国药物应用与监测), 2018, 15(5): 286-290.
- [11] 文检, 赵彩云, 唐策, 等. UPLC测定大花红景天中5种化学成分的含量[J]. 中药材, 2018, 41(1): 151-154.
- [12] ZHANG N. Study on the chemical constituents and their antioxidant activities from *Rhodiola wallichiana* [D]. Tianjin Medical University(天津医科大学), 2016.
- [13] WANG L D, XIE Y M, WANG L X, et al. Research on early warning of adverse drug reaction/event to Sofren Injection based on spontaneous reporting system data [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2019, 34(1): 95-99.

收稿日期: 2019-06-18

(本文责编: 曹粤锋)