

- institute *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*, M100, 31st edition [J]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59(12): e0021321.
- [15] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南第 2 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [16] GIBERT D N, CHAMLXORS H F, ELIOPOULOS G M, 等. 桑德福抗微生物治疗指南(新译第 48 版)[M]. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.
- [17] 李静静, 刘艺茜, 唐莲, 等. 新生儿万古霉素的群体药理学研究[J]. *中国药学期刊*, 2017, 52(16): 1434-1441.
- [18] RYBAK M J, LOMAESTRO B M, ROTSCHAFFER J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3): 325-327.
- [19] 林闯, 黄志毅, 陈瑶. 不同给药方案下新生儿万古霉素血药浓度分布特征及其影响因素[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(20): 4697-4699.
- [20] 葛洁, 丁一, 关月, 等. 低蛋白血症对儿童万古霉素血药浓度监测的影响分析[J]. *中国医院药学期刊*, 2020, 40(12): 1360-1363.
- [21] ENDO A, NEMOTO A, HANAWA K, et al. Index for the appropriate vancomycin dosing in premature neonates and infants [J]. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e14905.
- [22] 陶兴茹, 陈海燕, 裴保方, 等. 新生儿万古霉素不同血药浓度对肾功能的影响[J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(5): 628-631.
- [23] WENG X H, ZHU C Q, DUAN L F, et al. Vancomycin in neonatal sepsis: predictive performance of a Chinese neonatal population pharmacokinetic model and clinical efficacy evaluation [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2022, 29(2): 101-108.
- [24] DAO K, GUIDI M, ANDRÉ P, et al. Optimisation of vancomycin exposure in neonates based on the best level of evidence [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 154: 104278.
- [25] 寇晨, 李兆娜, 张亚南, 等. 应用蒙特卡罗模拟评价新生儿革兰阳性球菌晚发型败血症的药敏变迁[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(12): 1400-1406.
- [26] CHEN Q, WAN J, SHEN W, et al. Optimal exposure targets for vancomycin in the treatment of neonatal coagulase-negative *Staphylococcus* infection: a retrospective study based on electronic medical records [J]. *Pediatr Neonatol*, 2022, 63(3): 247-254.
- [27] 石璐, 钟桥, 唐莲, 等. 应用蒙特卡罗模拟优化肾功能亢进患者万古霉素给药方案的研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(4): 295-301.
- [28] HIDAYAT L K, HSU D I, QUIST R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(19): 2138-2144.
- [29] ZHANEL G G, CALIC D, SCHWEIZER F, et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin [J]. *Drugs*, 2010, 70(7): 859-886.
- [30] VELAZQUEZ D M, REIDY K J, SHARMA M, et al. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(19): 3209-3214.
- [31] NADA A, BONACHEA E M, ASKENAZI D J. Acute kidney injury in the fetus and neonate [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(2): 90-97.
- [32] GERMOVSEK E, OSBORNE L, GUNARATNAM F, et al. Development and external evaluation of a population pharmacokinetic model for continuous and intermittent administration of vancomycin in neonates and infants using prospectively collected data [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(4): 1003-1011.
- [33] COSTENARO P, MINOTTI C, CUPPINI E, et al. Optimizing antibiotic treatment strategies for neonates and children: does implementing extended or prolonged infusion provide any advantage? [J]. *Antibiotics(Basel)*, 2020, 9(6): 329.
- [34] GIRAND H L. Continuous infusion vancomycin in pediatric patients: a critical review of the evidence [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2020, 25(3): 198-214.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2023-03-06 修回日期:2023-07-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.008

· 论著 ·

利用自动粉剂分包机提高儿童药物分剂量的准确度

熊一岚, 陈泽彬, 刘微 (深圳市儿童医院, 广东深圳 518026)

[摘要]目的:总结自动粉剂分包机的使用经验,探讨其应用价值。方法:选取 3 种常需分剂量的药品分别进行人工和机器(自动粉剂分包机)分剂量至 1/5、1/8、1/10 各 3 批,每批各取 30 包精密称量并记录,计算并比较各批的相对标准偏差(RSD)与合格率。结果:粉剂分包机分剂量合格率高于人工分剂量($P < 0.05$)。其中,分包总量 > 3 g 的 1/5 粒熊去氧胆酸胶囊的分包机分剂量 RSD 低至 3.26%~4.21%,合格率达到 100%。结论:自动粉剂分包机分剂量大大提高了分剂量的准确度,用好自动粉剂分包机对推动儿童精准分剂量调剂工作的发展至关重要。

[关键词]儿童;分剂量;自动粉剂分包机;精准用药

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)04-0026-04

作者简介:熊一岚(1973.12-),女,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail:1814354872@qq.com。

通信作者:陈泽彬(1969.09-),男,大学本科,主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail:13602602625@126.com。

Application of Automatic Powder Dispensation Machine in Increasing Accuracy of Pharmaceutical Dose-Splitting

Xiong Yilan, Chen Zebin, Liu Wei (Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518026, China)

[Abstract] Objective: To summarize the application experiences of automatic powder dispensation machine, and probe into the application value. **Methods:** Three kinds of drugs that often need to be split for required dose were divided into 3 batches by manual and machine (automatic powder dispensation machine) to 1/5, 1/8 and 1/10 respectively, and 30 packets of each batch were accurately weighed and recorded. The relative standard deviation (RSD) and qualified rate of each batch were calculated and compared. **Results:** The qualified rate of dose-splitting by automatic powder dispensation machine was higher than that of manual dose-splitting ($P < 0.05$). The RSD of dose-splitting of 1/5 ursodeoxycholic acid capsules by automatic powder dispensation machine with a total weight > 3 g was reduced to 3.26% to 4.21%, and the qualified rate reached 100%. **Conclusion:** The accuracy of dose-splitting has been greatly improved by automatic powder dispensation machine. The application of automatic powder dispensation machine is critical to the advancement of accurate dose-splitting for children.

[Keywords] children; dose-splitting; automatic powder dispensation machine; precise medication

由于儿童药物剂型品规严重短缺,无法满足临床治疗需要,医院药房需要将固体制剂拆分或调配成医嘱剂量给患儿服用,尤其对于低龄儿童,此现象更加普遍。福棠儿童医学发展研究中心“国家重大新药创制”专项课题汇集了全国不同地区 30 家医疗机构的住院药房药品分剂量数据,共 17 类药的 284 种药品在拆分剂量使用,主要为片剂和胶囊剂,其中 81 种药品在国内外均无儿童适宜的剂型上市,必要时必须拆分^[1]。在分剂量使用频率最高的 20 种药品中,最常分剂量药品的最小拆分规格小于原规格的 1/20^[2]。目前国内儿童药品分剂量调配多通过手工操作,现有医院固体药物分剂量方式主要包括磨粉、分劈、固体药物液体化等,然而多项研究^[3-6]显示,即使是有一定工作经验的专业药师,现有手工分剂量方式都很难保证药物分剂量的准确性,且分剂量规格越小,准确率越低。儿童药品不足,导致精准给药困难,治疗效果大打折扣,风险却显著升高。随着近年来智慧药房构建及精准用药发展,自动药物粉末分包机在国内大型儿童医院的分剂量调剂工作中崭露头角,如何用好自动粉剂分包机并制定其分剂量标准操作流程(SOP),加强个性化给药的标准化管理和质量控制,对推动儿童精准分剂量调剂工作的发展至关重要。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

全自动粉末分包机(日本 TOSHO,型号 IO-9090ex4); MS-204TS 型电子天平(精密度 0.1 mg,瑞士梅特勒);片剂磨粉机(日本 DaiDo,型号 HTF-35);11 号手术刀(苏州医疗用品厂);螺内酯片(规格 20 mg,江苏正大药业,批号 2005101);呋塞米片(规格 20 mg,上海朝晖药业,批号 2006N05);熊去氧胆酸胶囊(规格 250 mg, Losan Pharma GmbH,批号 L21048A)。

1.2 方法

选取深圳市儿童医院住院药房常需分剂量至极小

剂量的 3 种药品(螺内酯片、呋塞米片、熊去氧胆酸胶囊),由 3 位摆药药师分别进行药房最常用片剂分剂量操作方法人工目测刀片分劈法和拆胶囊目测分装法分剂量至 1/5、1/8 和 1/10 片(粒)各 50 份,每种药品每种剂量各随机抽取 30 份。再由 2 位药师对片剂和胶囊剂内容物进行研磨机研磨后,利用自动粉剂分包机分剂量至相同剂量操作各 3 批,1/5 和 1/8 分剂量每种药品分包每批 50 份,1/10 分剂量每种药品分包每批 80 份(因剂量太小,需适当增加称样总量以提高准确度),并于每批中随机抽取 30 包作为试验样品。分剂量完成后对所有试验样品用同一台电子天平精密称量并记录。

1.3 合格率评价

1.3.1 分剂量指南和评价标准 目前《中国药典》还没有分剂量后质量差异的评价标准。在这方面,美国和欧洲较早地探索了片剂分剂量的相关模式,并制订出相关的政策法规。2017 年第 9 版《欧洲药典》规定片剂分剂量后的质量偏离在平均质量的 15% 范围内^[7]。2017 年 40 版《美国药典》提出带刻痕片剂分剂量后应与完整片剂一样满足其固有属性,要求片剂分剂量后的质量偏离在理论质量的 25% 范围内^[8]。另外,2011 年日本制药协会《调剂指南》第 13 次修订版规定,分包粉末药品,分包后质量变异系数(CV)应控制在 $< 6.1\%$,且药品总量的误差应 $< 2\%$ ^[9]。

1.3.2 质量合格率 本试验对象每种药品随机抽取 20 片(粒),分别由电子分析天平称量整片质量或胶囊内容物质量,取均值为平均质量。若整片/粒质量记为 W ,则 5、8、10 等分药品每份的理论质量为 $W/5$ 、 $W/8$ 、 $W/10$ 。由于分剂量后理论质量太小,无法参照《中国药典》的片质量差异限度和胶囊剂的装量差异限度,而自动粉剂分包机的精度及最小配置单位取决于不同药品的密度,故评价参照 2017 年第 9 版《欧洲药典》药片分剂量质量准确性判断标准:分剂量的质量差异限度为 $\pm 15\%$,在此范

围内表明分剂量后质量合格。

1.4 统计学方法

应用 Stata 10.0 软件,合格率采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 种分剂量药品拆分至 1/5、1/8、1/10 片(粒)时,分剂量后药品质量分别超出理论平均质量 15% 和 25% 范围的数据,见表 1。

表 1 两种方式分剂量超出理论质量 15%(25%) 的包数

| 药品 | 指标 | 人工 | | | 自动分包机 | | | χ^2 | P |
|------------|-------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|-------|
| | | 药师甲 | 药师乙 | 药师丙 | 第 1 批 | 第 2 批 | 第 3 批 | | |
| 1/5(30 包) | | | | | | | | | |
| 螺内酯片 | 不合格包数 | 18(8) | 12(6) | 12(0) | 0(0) | 1(0) | 1(0) | 51.363 | <0.05 |
| | RSD/% | 22.73 | 15.53 | 12.41 | 7.43 | 7.92 | 8.64 | | |
| | 合格率/% | 40.00 | 60.00 | 60.00 | 100.00 | 96.67 | 96.67 | | |
| 吠塞米片 | 不合格包数 | 11(2) | 3(0) | 6(1) | 1(0) | 0(0) | 1(0) | 16.778 | <0.05 |
| | RSD/% | 11.84 | 8.86 | 9.88 | 8.33 | 6.46 | 6.96 | | |
| | 合格率/% | 63.33 | 90.00 | 80.00 | 96.67 | 100.00 | 96.67 | | |
| 熊去氧胆酸胶囊 | 不合格包数 | 8(2) | 11(1) | 10(2) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 34.570 | <0.05 |
| | RSD/% | 12.35 | 11.80 | 12.13 | 3.26 | 3.82 | 4.21 | | |
| | 合格率/% | 73.33 | 63.33 | 66.67 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | | |
| 1/8(30 包) | | | | | | | | | |
| 螺内酯片 | 不合格包数 | 16(8) | 15(3) | 15(6) | 3(0) | 4(1) | 4(0) | 31.450 | <0.05 |
| | RSD/% | 21.22 | 17.98 | 16.03 | 9.62 | 11.23 | 10.23 | | |
| | 合格率/% | 46.67 | 50.00 | 50.00 | 90.00 | 86.67 | 86.67 | | |
| 吠塞米片 | 不合格包数 | 14(3) | 15(3) | 11(2) | 4(0) | 3(0) | 3(1) | 24.923 | <0.05 |
| | RSD/% | 15.95 | 14.80 | 11.91 | 8.74 | 7.82 | 9.17 | | |
| | 合格率/% | 53.33 | 50.00 | 63.33 | 86.67 | 90.00 | 90.00 | | |
| 熊去氧胆酸胶囊 | 不合格包数 | 5(1) | 15(3) | 8(2) | 4(0) | 3(0) | 3(1) | 10.808 | <0.05 |
| | RSD/% | 10.65 | 14.71 | 11.75 | 6.35 | 5.94 | 6.80 | | |
| | 合格率/% | 83.33 | 50.00 | 73.33 | 86.67 | 90.00 | 90.00 | | |
| 1/10(30 包) | | | | | | | | | |
| 螺内酯片 | 不合格包数 | 24(17) | 15(2) | 15(2) | 3(0) | 5(2) | 4(1) | 42.201 | <0.05 |
| | RSD/% | 23.48 | 14.63 | 16.69 | 10.81 | 12.74 | 11.46 | | |
| | 合格率/% | 20.00 | 50.00 | 50.00 | 90.00 | 83.33 | 86.67 | | |
| 吠塞米片 | 不合格包数 | 21(15) | 20(9) | 18(8) | 3(0) | 4(1) | 3(1) | 38.350 | <0.05 |
| | RSD/% | 23.57 | 21.80 | 17.77 | 7.19 | 9.86 | 7.84 | | |
| | 合格率/% | 30.00 | 33.33 | 40.00 | 90.00 | 86.67 | 90.00 | | |
| 熊去氧胆酸胶囊 | 不合格包数 | 10(1) | 9(1) | 13(2) | 7(1) | 6(1) | 5(1) | 5.428 | <0.05 |
| | RSD/% | 11.41 | 10.87 | 13.93 | 8.52 | 8.58 | 7.94 | | |
| | 合格率/% | 66.67 | 70.00 | 56.67 | 76.67 | 80.00 | 83.33 | | |

3 讨论

本实验结果显示,无论是传统人工分剂量还是自动粉剂分包机分剂量,随着分剂量的规格越小,合格率越低。且人工分剂量受到的干扰因素较多,三种药品不同规格人工分剂量相对标准偏差(RSD)范围为 8.86%~23.57%,不同药师之间 RSD 和合格率差异较大,特别是片剂的分劈,例如样品数据中药师甲的螺内酯片分劈,其 1/5 片分剂量后的最大质量为理论质量的 166.67%、1/8 片最大为理论质量的 162.22%、1/10 片最大达到理论质量的 172.22%,这样的分剂量操作使得儿童的用药安全风险显著增高。给药剂量错误是临床儿童给药错

误的常见原因之一^[10],特别是在常需分剂量的药品中,部分药品属于儿童高警示药品或治疗窗狭窄的药品如吠塞米片、苯巴比妥片等,对这类需严格控制给药剂量的药品,分剂量不准确可能导致血药浓度波动较大,由成人剂量分剂量导致的儿童用药错误更易发生。有研究^[5]发现,磨粉分包的质量差异较大,RSD 为 8.28%~35.60%,且分剂量份数越多,不合格率越高。何葵葵等^[6]调查了 10 名药师将药品进行 8 等分,发现分剂量合格率仅为 60%。林攸美^[11]对 5 种药片进行磨粉分剂量研究,人工磨粉分剂量 RSD 为 4.52%~51.49%。以上研究结果与本实验中的人工分剂量方式结果大致相符。

本研究显示,自动粉剂分包机分剂量大大提高了分剂量的准确度,RSD 范围缩小至 3.26%~12.74%。自动粉剂分包机合格率远高于人工分剂量合格率,差异有统计学意义($P<0.05$)。不难看出分包总量 $>3\text{ g}$ 的 1/5 粒熊去氧胆酸胶囊的分包机分剂量 RSD 低至 3.26%~4.21%,合格率达 100%。与林攸美^[11]采用粉剂分包机分包,RSD 降低至 3.6%~6.7%的结果一致。而两种片剂的分剂量即使增加分装包数到机器最大值,总量也不足 1 g,故分包合格率较低,必须添加辅料。不过未添加辅料的结果仍然优于人工分剂量,且机器分包稳定性相对较高,不同批次之间,RSD 与合格率差异不会太大,若没有更精准的分剂量方式,仍可择优选择。

自动化设备不仅有利于分剂量工作的标准化与同质化,还可以显著提高药品分剂量效率。浙江大学医学院附属儿童医院的研究证明,利用全自动粉剂分包机分剂量 80 包的操作时间从 35 min 缩短至 5 min,显著节省了人力成本,提高了工作效率^[12]。如能合理规划管理,使用院内“协定分剂量处方”,真正做到物尽其用,将使儿科药师分剂量调配工作的困境得到极大的缓解,儿童精准、安全用药得到保障。

建立确保分包药品品质的工作标准。首先,从本实验结果的实测质量与每组样品对应的 RSD 观察,笔者通过变量的概率分布规律分析发现,当分包药品质量呈正态分布并满足 90%以上在其平均质量值的 $\pm 10\%$ 范围内波动时,根据标准正态分布界值计算出其 RSD=6.08%,同时总量误差若在 2%以下,将使得分包药品平均质量更接近于理论质量,得到较高的准确度。按照以上统计学分析和计算结果,本院设定了粉剂分包机标准化工作的基础原则,也是设定分包机模板参数时应遵循的基本质量控制原则,即分包后质量 RSD $\leq 6.1\%$ 且总量的误差 $<2\%$ 。这个质控标准高于《欧洲药典》的分剂量准确性标准,且符合日本指南^[9],我们进行了精确的计算并验证。其次,本研究从实践中探寻与分包机分剂量准确度密切相关的影响因素,确定了不同药品的研磨时间(粉末粒度)、适宜的分包总量及分包机找补量(抵消药品损耗量)、分包环境、机器振动强度等技术标准,以此来制定具体药品分剂量调剂 SOP,把诸多变化因素标准化。重复性和重现性好是保证准确度的先决条件,认为机器模板一旦设定就无后顾之忧的想法是错误的,不排除新购买设备并使用一段时间后突然发现分割精度变差的情况,因此由相关药师定期核准机器稳定性,测定分包结果的 RSD 是必要的。另外,片剂、胶囊剂内容物研磨时间的把控非常关键,颗粒大小不均匀或研磨过细导致粉末流动性变差都会明显影响分包结果的准确性。根据分包机的工作原理,分包后每批首尾两包可能误差较大,应弃去。而对于极小剂量的分包,称量总量达不

到机器敏感度要求的下限导致分包准确性下降,需要考虑增大称样量或添加辅料分包的方法来提高分包准确度,本实验并未涉及后者,尚需要更全面的研究。再次,通过分包后抽样样品的物理性状分析、含量测定和含量均匀度及微生物稳定性的跟踪考察、高温高湿影响因素试验等建立分包后药品储存条件、使用期限等产品标准。最后,合理规划院内“分剂量协定处方”,建立分剂量药品的管理制度,包括分包机及称量天平定期核准制度、双药师核对制度、有效期和储存条件管理、机器清洁养护管理、质控检查制度和办法及药袋信息打印内容、人员培训计划等详细全面的防差错管理制度。

为了提高儿科医疗质量,保障儿童用药安全,做好儿童临床用药处方调剂等基础药学服务工作是儿科药师的基本职责。针对低龄儿童的药品调剂“剂量靠猜,分药靠掰”等人工分剂量问题,自动粉剂分包机作为可灵活调整剂量且准确性、安全性明显优于人工分剂量的新技术,将对儿童精准用药发挥重要作用。希望药学工作者将更多的临床迫切需求剂量的儿科药品纳入研究工作,更关注质量控制,并确保研究的科学合理性,制定儿科药品个体化分剂量 SOP 及相关指引。

参考文献:

- [1] 宋子扬,关玮伟,梅冬,等. 30 家医疗机构儿科用药临时调配现状的调查与思考[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(8): 764-768.
- [2] 李燕,孟瑶,王小川,等. 新生儿用药现状及思考[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(10): 1-4.
- [3] 胡利华,王晓玲. 我院片剂分剂量使用现状调查分析[J]. 儿科药学期刊, 2013, 19(3): 32-35.
- [4] 谭洁英,蔡育红. 小儿用药片不同分剂量方法的准确性研究[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(7): 936-939.
- [5] 林艳. 药片分剂量准确性考察及对儿童用药安全的影响[D]. 杭州:浙江大学, 2014.
- [6] 何葵葵,王珏. 儿科药师片剂分剂量均匀度调查[C]. 浙江:2011 年浙江省医学会临床药学会学术年会, 2011: 211-213.
- [7] EDQM. European Pharmacopoeia 9.0 [S]. 2017: 885.
- [8] The United States Pharmacopoeial Convention. United States pharmacopoeia 40 [S]. 2017: 587.
- [9] 日本药剂师会编. 第十三改订调剂指针[M]. 日本:药事日报社, 2011: 37-40.
- [10] 皮雪莹,王言,黄文生,等. 医院片剂分剂量使用现状调查分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3): 381-384.
- [11] 林攸美. 磨粉分包之品质及小儿用药成效之探讨[D]. 台北:台北医学院药学研究所, 2001: 72.
- [12] 洪诚韬,江周虹,周俊男,等. 儿科医院全自动粉剂分剂量工作体系的探索与实践[J]. 中华医院管理杂志, 2020, 36(12): 1029-1031.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2023-01-25 修回日期:2023-02-22)