

一次性留置针在输注过程中对药物的吸附研究

龚玉珍

(河南驼人医疗器械研究院有限公司 河南长垣 453400)

摘要: 临床使用时输注药物与输液器具直接接触, 它们之间的作用会影响到药物浓度, 从而影响最终的治疗效果。本文模拟临床输液的使用过程, 选择酸性、碱性、中性三种不同性质的代表性药物, 通过比较留置针输液前、后的药物浓度变化来真实地反映产品的药物吸附性。试验结果表明留置针对此三种药物都没有发生明显的吸附。

关键词: 留置针; 药物吸附

1 引言

本文模拟临床输液的实际情况对药物吸附进行研究, 通过比较留置针输液前、后的药物浓度变化情况来真实地反映产品的药物吸附性^[1-2]。

2 原料

2.1 仪器

高效液相色谱仪(HPLC):戴安U-3000, Agilent 1260;

电子天平:上海良平仪器仪表有限公司 PZ-D-5。

2.2 药品与试剂

法莫替丁标准品(批号100305-201304, 规格100mg/支);

头孢他啶标准品(批号130484-201205, 规格100mg/支);

甲硝唑标准品(批号100191-201507; 规格100mg/支);

法莫替丁氯化钠注射液(批号 1605302; 规格 100ml:法莫替丁20mg 与氯化钠 0.9g; 福建天泉药业股份有限公司)

注射用头孢他啶(批号1607051, 规格0.5g/瓶, 海南海灵化学制药有限公司);

甲硝唑氯化钠注射液(批号 1608021803, 规格 100ml: 甲硝唑0.5g 与氯化钠 0.8g, 石家庄四药有限公司);

甲醇、乙腈均为色谱纯。

2.3 输液器具

3 批次一次性留置针、1 批次输液器。

3 试验方法

实验组: 留置针与输液器连接, 药物通过, 测试3组;

对照组: 药物单独通过输液器, 测试1组。

3.1 法莫替丁注射液

色谱条件: 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 醋酸盐缓冲液-乙腈为流动相; 检测波长270nm, 流速1.5ml/min, 柱温35℃。

量取试液用0.9%氯化钠注射液稀释为每1ml中含法莫替丁0.05mg的溶液。量取20 μ l注入并记录色谱图; 取法莫替丁标准品, 用流动相稀释为每1ml中含约0.05mg的标准品溶液, 同法测定。计算药物各时间点的相对百分含量。

3.2 注射用头孢他啶

色谱条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 乙腈-pH7.0磷酸盐缓冲液-水为流动相, 流速1.5ml/min, 检测波长254nm。

量取试液用0.9%氯化钠注射液制成每1ml中含头孢他啶0.15mg的溶液, 量取20 μ l注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取头孢他啶标准品, 用流动相稀释, 同法测定。按外标法以峰面积计算, 以起始浓度含量为100%, 计算药物各时间点的相对百分含量。

3.3 甲硝唑氯化钠注射液

色谱条件: 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 甲醇-水为流动相; 检测波长320 nm。

量取试液用0.9%氯化钠注射液制成每1ml中含甲硝唑0.25 mg的溶液, 量取10 μ l注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取甲硝唑标准品, 用流动相稀释, 同法测定, 按外标法以峰面积计算。以起始浓度含量为100%, 计算药物各时间点的相对百分含量。

4 试验步骤

4.1 药物含量检测方法学验证

4.1.1 法莫替丁注射液

标准品贮备液制备: 称定法莫替丁标准品25mg, 置于25ml容量瓶中, 用流动相溶解并定容。

(1) 专属性试验: 取标准品溶液, 在药典规定色谱条件下进行测定, 保留时间约为7.4min。

(2) 检出限: 以信噪比3:1时的浓度为检出限, 则检出限为0.15 μ g/ml。

(3) 定量限: 以信噪比10:1时的浓度为定量限, 则定量限为0.5 μ g/ml。

(4) 线性试验: 取标准品贮备液, 稀释至120、90、60、30、12 μ g/ml 浓度, 分别进样进行 HPLC 测定。线性方程为 $y = 0.5385x + 0.0537$ ($R = 99.9996\%$)。结果证明法莫替丁在12 μ g/ml-120 μ g/ml 范围内线性良好。

(5) 精密度试验: 取一定浓度的标准品溶液, 进样量为20 μ l, HPLC测定, 重复进样6次, 测定RSD, 结果见表1:

表1 精密度 (μ g/ml, n=6)

1	2	3	4	5	6	均值	SD	RSD (%)
59.9252	60.0145	60.0583	60.079	59.999	60.097	60.0291	0.06	0.11

(6) 回收率试验: 制备一定浓度的法莫替丁溶液, 分别加入低、中、高浓度的标准液, HPLC测定加标回收率。回收率结果见表2:

表2 回收率

样品含量(μ g)	加入量(μ g)	测得量(μ g)	回收率(%)
54.7374	14	14.1109	100.79
	28	28.0448	100.16
	42	41.9991	100.00

4.1.2 注射用头孢他啶

标准品贮备液制备: 称定头孢他啶标准品25mg, 置于25ml容量瓶中, 用流动相溶解并定容。

(1) 专属性试验: 取标准品溶液, 在药典色谱条件下进行测定, 保留时间约11.2min。

(2) 检出限: 以信噪比3:1时的浓度为检出限, 则检出限为0.3 μ g/ml。

(3) 定量限: 以信噪比10:1时的浓度为定量限, 则定量限为1.0 μ g/ml。

(4) 线性试验: 取标准品贮备液, 稀释至0.30、0.225、0.15、0.075、0.03mg/ml浓度, 分别进样进行 HPLC 测定。头孢他啶的线性方程为 $y = 521.9010x - 0.3608$ ($R = 99.9901\%$)。结果表明头孢他啶在0.03mg/ml-0.30mg/ml 范围内线性良好。

(5) 精密度试验: 取一定浓度的标准品溶液, 进样量为20 μ l, HPLC测定, 重复进样6次, 测定RSD, 结果见表3:

表3 精密度 (mg/ml, n=6)

1	2	3	4	5	6	均值	SD	RSD (%)
0.1518	0.1517	0.1514	0.1507	0.1508	0.1511	0.1512	4.6E-4	0.30

(6) 回收率试验: 制备一定浓度的头孢他啶溶液, 分别加入低、中、高浓度的标准液, HPLC测定加标回收率。回收率结果见表4:

表4 回收率

样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)
146.85	25	24.80	99.20
	50	50.26	100.52
	75	75.13	100.04

4.1.3 甲硝唑氯化钠注射液

标准品贮备液制备：称定甲硝唑标准品约25mg，置于25ml容量瓶中，用流动相溶解并定容。

(1)专属性试验：取标准品溶液，规定色谱条件下进行测定，保留时间约为3.9min。

(2)检出限：以信噪比3:1时的浓度为检出限，则甲检出限为0.1 $\mu\text{g/ml}$ 。

(3)定量限：以信噪比10:1时的浓度为定量限，则定量限为0.3 $\mu\text{g/ml}$ 。

(4)线性试验：取甲硝唑标准品贮备液，稀释至0.56、0.42、0.28、0.14、0.056mg/ml浓度，分别进样进行HPLC测定。甲硝唑的线性方程为 $y=512.1071x-0.3370$ ($R=99.9985\%$)。结果表明甲硝唑在0.056mg/ml-0.56mg/ml 范围内线性良好。

(5)精密度试验：取一定浓度的标准品溶液，进样量为10 μl ，HPLC测定，重复进样6次，测定RSD，结果见表5：

表5 精密度 (mg/ml , $n=6$)

1	2	3	4	5	6	均值	SD	RSD (%)
0.27 93	0.27 80	0.27 89	0.2 771	0.2 780	0.2 770	0.27 80	9.27 E-4	0.33

(6)回收率试验：制备一定浓度的甲硝唑溶液，分别加入低、中、高浓度的标准液，HPLC测定加标回收率。回收率结果见表6：

表6 回收率

样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)
251.25	65	64.86	99.78
	130	129.61	99.70
	195	193.03	98.99

4.2 试验结果

4.2.1 法莫替丁注射液结果见表7：

表7 法莫替丁注射液

类别	时间(min)/浓度(%)					
	0	15	30	60	90	120
1	100	99.76	99.89	100.1	99.51	99.92
2	100	99.87	99.95	100.3	100.3	99.93
3	100	99.78	99.53	99.98	99.97	99.95
平均值	100	99.80	99.79	100.17	99.93	99.93
对照组	100	99.51	100.01	100.06	99.89	99.67
留置针	0	0.29	-0.22	0.11	0.04	0.26

4.2.2 注射用头孢他啶结果见表8：

表8 注射用头孢他啶

类别	时间(min)/浓度(%)					
	0	15	30	60	90	120
1	100	99.66	99.28	99.73	99.62	99.55
2	100	99.79	99.59	99.90	99.76	99.65
3	100	99.72	99.55	99.79	99.72	99.55
平均值	100	99.72	99.47	99.81	99.70	99.58
对照组	100	99.72	99.58	99.76	99.65	99.48
留置针	0	0	-0.11	0.05	0.05	0.10

4.2.3 甲硝唑氯化钠注射液结果见表9：

表9 甲硝唑氯化钠注射液

类别	时间(min)/浓度(%)					
	0	15	30	60	90	120
1	100	100.0	100.1	100.1	100.1	99.96
2	100	100.0	99.9	99.76	99.9	100.0
3	100	99.9	99.9	100.0	99.9	100.1
平均值	100	99.99	100.01	99.98	100.0	100.05
对照组	100	100.2	100.1	100.1	99.9	100.1
留置针	0	-0.03	-0.09	-0.12	0.1	-0.05

5 结果分析

通过输液器和留置针组合后药物浓度变化以及单独使用输液器结果的差值，即是留置针的药物吸附。《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》中规定，药物含量与初始值相差超过5%，被认为属于制剂质量的“显著变化”，整个药物浓度的最大变化都在3%的范围内，结果表明一次性留置针在输注过程中没有发生明显的药物吸附。

6 结论

选择三种典型的临床输注药物，包括法莫替丁注射液、注射用头孢他啶、甲硝唑氯化钠注射液。模拟临床条件进行药物吸附试验，结果表明一次性留置针对三种药液都没有发生明显的药物吸附，能保证临床使用过程中药物的有效性。

参考文献

1. 郑卫 .PVC输液器与药物相容性研究综述，《中国食品药品监管》2010年08期；
2. 魏嫣 黄元礼 王丽 马立群 艾鸣哲 .DEHP和TOTM增塑的PVC一次性输液器与脂肪乳注射液药物相容性研究，《北京生物医学工程》2016年 第1期 P41-45。

作者简介：龚玉珍，工程师，河南驼人医疗器械有限公司产品研发。