

塑料输液瓶和输液器对地西洋的吸附性考察

夏清荣*, 梁俊, 曹银(合肥市第四人民医院药剂科, 合肥 230022)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2564-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.41

摘要 目的:考察塑料输液瓶和输液器对地西洋的吸附性。方法:以玻璃瓶装的5%葡萄糖注射液为对照,采用高效液相色谱(HPLC)测定地西洋加入塑料瓶装的5%葡萄糖注射液后放置不同时间的质量浓度变化;并连接一次性塑料输液器模拟静滴状态,于不同时间收集流出液体测定其中地西洋的质量浓度变化。结果:玻璃瓶组地西洋质量浓度高于塑料瓶组,两组溶液经过输液器15~20 min时吸附性最强,玻璃瓶组流出液体质量浓度约为初始浓度的80%,塑料瓶组约为67%;随着时间的延长,到60 min时吸附渐渐达到饱和状态,质量浓度回升;到80 min时玻璃瓶组流出液体质量浓度恢复到初始浓度的95%,塑料瓶组约为初始浓度的75%。结论:塑料输液瓶和输液器对地西洋均有较强的吸附作用,建议在使用塑料瓶装的5%葡萄糖注射液作为溶剂静脉滴注地西洋时,应增加25%~33%的用量。

关键词 塑料输液瓶;一次性塑料输液器;地西洋;吸附性;高效液相色谱法

Adsorbability Study of Plastic Transfusion Bottle and Infusion Set to Diazepam

XIA Qing-rong, LIANG Jun, CAO Yin (Dept. of Pharmacy, Hefei Fourth People's Hospital, Hefei 230022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the adsorbability of plastic transfusion bottle and infusion set to diazepam. METHODS: With the reference of plastic-bottled 5% glucose injection, HPLC was used to determine the changes of mass concentration of diazepam adding into plastic-bottled 5% glucose injection at different time; disposable plastic infusion set was connected to simulate intravenous infusion and determine the changes of mass concentration of diazepam in the liquid effluent at different time. RESULTS: The mass concentration of diazepam in glass infusion bottles group was higher than in plastic transfusion bottles group. The adsorbabilities of solutions showed the strongest at the time of 15-20 min. The mass concentration of the effluent liquid from the glass bottle group was about 80% of the original concentration and plastic bottle group was about 67%. As the time went on, the adsorbability was gradually saturated at 60 min and the concentration rose again; the mass concentration of the effluent liquid from the glass bottle group returned to 95% of the original concentration at 80 min and the plastic bottle group was about 75% of the original concentration. CONCLUSIONS: Both plastic infusion bottle and infusion set have strong adsorbability to diazepam. It is suggested that the dosage of diazepam should be increased by 25% to 33% while plastic-bottled 5% glucose injection is used as solvent for intravenous drip.

KEYWORDS Plastic infusion bottle; Disposable plastic infusion set; Diazepam; Adsorbability; HPLC

地西洋(Diazepam)是临床上常用的镇静催眠、抗焦虑、抗惊厥药,对酒精戒断所引起的震颤谵妄具有较好的疗效,在体

内主要经肝脏细胞色素P₄₅₀酶作用进行氧化代谢^[1]。每年大约有18%~25%的饮酒患者患有酒精戒断综合征,而震颤谵妄

痹湿颗粒的质量控制方法。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:283-284, 643-644.
- [2] 董红红, 张丽增, 郭小青, 等. HPLC-蒸发光散射检测法测定贞芪扶正颗粒中黄芪甲苷的含量[J]. 中国药房, 2008, 19(6):444.
- [3] 唐露, 李希, 冯建安, 等. HPLC-ELSD法测定舒络颗粒中黄芪甲苷、三七皂苷R₁、人参皂苷R_g和人参皂苷R_b₁的含量[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(11):964.
- [4] 满莹, 宋铁兵, 王玉华, 等. HPLC-ELSD法测定通迪胶囊中三七皂苷R₁和人参皂苷R_g、R_b₁的含量[J]. 中医药信

息, 2010, 27(3):31.

- [5] 吴怡, 邹桂欣, 王光函, 等. 化胃舒颗粒供试品制备方法对其黄芪甲苷含量的影响[J]. 中国药师, 2014, 17(1):29.
- [6] 易小兰, 彭艳梅, 姜新宇. 高效液相色谱法蒸发光散射检测器测定贞芪泡腾片中黄芪甲苷的含量[J]. 中南药学, 2006, 4(3):194.
- [7] 高建, 夏泉, 黄赵刚, 等. HPLC-ELSD同时测定当归补血总苷中黄芪甲苷和黄芪皂苷II[J]. 中成药, 2012, 34(2):268.
- [8] 张金红, 周晶, 吴志丽, 等. HPLC-ELSD法测定黄芪及金芪降糖片中黄芪甲苷的含量[J]. 天津医科大学学报, 2010, 16(1):26.

(收稿日期:2014-06-27 修回日期:2014-09-11)

(编辑:余庆华)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0551-63616022。E-mail:xiaqingrong519@hotmail.com

是其主要表现,严重时病死率可达25%~50%^[2]。用地西洋治疗该病见效快,可获得较为满意的临床效果,所以临床上常将其作为治疗该病的一线药物。但地西洋的推荐用法较复杂,而患者个体差异又较大,临床上不易掌握,剂量过小则不足以控制戒断症状,剂量过大则容易产生毒副作用^[3]。临床上经常出现在推荐用法用量下疗效不佳的现象,所以对其剂量的准确把握显得至关重要。

目前,临床常用的5%葡萄糖注射液的包装都是塑料输液袋、输液瓶,这些塑料制品的原材料多数为聚氯乙烯(PVC)。文献报道,PVC可对地西洋等一些药物产生吸附作用^[4-5],从而对其实际给药剂量产生影响,但试验方法主要为静置吸附试验,不符合临床实际,且确切的吸附程度并未见报道。本试验通过模拟临床静脉滴注状态,采用高效液相色谱(HPLC)法,以玻璃瓶为对照考察了塑料输液瓶和输液器对地西洋的吸附性,以期为临床治疗提供依据。

1 仪器与试剂

1260型HPLC仪,包括G1315D二极管阵列检测器(DAD)、G1329B自动进样器、G1311C输液泵、G1316A可调柱温恒温箱和色谱化学工作站(美国Agilent公司);电子分析天平(上海奥豪斯仪器有限公司);KLO4A型高速离心机(湖南凯达科学仪器有限公司);一次性塑料输液器(江苏苏云医疗器材有限公司,批号:140508);10 ml玻璃注射器(上海注射器厂,批号:14C519);KH5200B型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司)。

地西洋对照品(中国食品药品检定研究院,批号:GD025-130223);地西洋注射液(上海旭东海普药业有限公司,批号:AH131106,规格:10 mg:2 ml);5%葡萄糖注射液(玻璃瓶,安徽丰原药业有限公司,批号:14050365);5%葡萄糖注射液(塑料瓶,安徽丰原药业有限公司,批号:14050365);甲醇(色谱纯,美国Tedia公司,批号:WXBB4298V);四甲基乙二胺(色谱纯,Sigma公司,批号:BCBL5612V);冰醋酸(色谱纯,天津市光复精细化工研究所,批号:140306);其余试剂均为分析纯,试验用水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 测定方法建立与验证

2.1.1 色谱条件 色谱柱:SB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水-四甲基乙二胺-冰醋酸(670:330:2.2:1.76,V/V/V/V);流速:0.8 ml/min;柱温:40℃;检测波长:254 nm;进样量:20 μl。

2.1.2 溶液的制备 (1)对照品溶液。精密称取地西洋对照品10.0 mg,置于10 ml量瓶中,用5%葡萄糖注射液超声(频率:40 kHz,功率:200 W)溶解并定容,配制成质量浓度为1 mg/ml的贮备液于4℃冰箱中保存备用,临用时稀释成10 μg/ml的对照品溶液。(2)供试品溶液。取地西洋注射液2 ml(含地西洋10 mg),用10 ml玻璃注射器抽取5%葡萄糖注射液配制成质量浓度为1 mg/ml的贮备液,过0.22 μm微孔滤膜后于4℃冰箱中保存备用,临用时稀释成10 μg/ml的供试品溶液。(3)空白溶液。取5%葡萄糖注射液,定容于10 ml容量瓶中,作为空白溶液,过0.22 μm微孔滤膜后于4℃冰箱中保存备用。

2.1.3 系统适用性试验 取“2.1.2”项下制备的对照品、供试品和空白溶液各20 μl进样,记录色谱,详见图1。结果,在“2.1.1”项下色谱条件下,理论板数以地西洋计不低于5 000,分离度大于1.5。

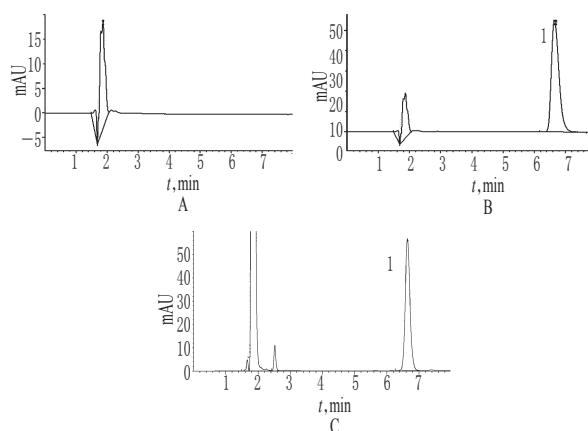


图1 高效液相色谱图

A.空白溶液;B.标准品溶液;C.供试品溶液;1.地西洋

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank solution; B. standard solution; C. test sample solution; 1. diazepam

2.1.4 线性关系考察 取地西洋对照品适量,用5%葡萄糖注射液分别配制5、10、20、30、40、50、60、70 μg/ml的系列对照品溶液,分别按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱。以地西洋的峰面积(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标,进行线性回归,得回归方程 $y=80.952x-0.9315$ ($r=0.9999$)。结果表明,地西洋质量浓度在5~70 μg/ml范围内与其峰面积呈良好的线性关系。

2.1.5 精密度试验 按“2.1.4”项下方法配制高、中、低(60、30、5 μg/ml)3种质量浓度的对照品溶液各适量,分别进样测定,记录色谱峰面积,并同时在单日内重复5次和1周内重复5次测定地西洋的含量,考察其日内、日间精密度,结果详见表1。由表1可见,方法精密度良好。

表1 地西洋日内、日间精密度试验结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 1 Results of precision tests of diazepam between day and within-day ($\bar{x} \pm s, n=5$)

配制浓度	日内		日间	
	实测值, μg/ml	RSD, %	实测值, μg/ml	RSD, %
5	5.31±0.02	0.87	4.95±0.03	0.82
30	30.48±0.16	0.45	30.68±0.19	0.73
60	60.85±0.45	0.79	59.57±1.25	0.56

2.1.6 稳定性试验 按“2.1.2(2)”项下方法配制供试品溶液(质量浓度10 μg/ml)适量,分别于放置0、0.5、1、2、3、4、5 h时进样测定,记录色谱峰面积。结果,地西洋峰面积的RSD为0.97%($n=7$),表明供试品溶液在5 h内稳定性良好。

2.1.7 重复性试验 取地西洋注射液2 ml(含地西洋10 mg)适量,按“2.1.2(2)”项下方法配制供试品溶液,共6份,分别按“2.1.1”项下色谱条件进样测定并计算质量浓度。结果,地西洋的平均质量浓度为9.985 μg/ml, RSD=1.98%($n=6$),表明本方法的重复性良好。

2.1.8 加样回收率试验 取已知质量浓度(5 mg/ml)的地西洋注射液适量,按“2.1.2(2)”项下方法配制供试品溶液,共9份,每份约0.5 ml,分别加入低、中、高质量浓度(8、10、12 μg/ml)的地西洋对照品溶液各0.5 ml,混匀,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定并计算加样回收率,结果详见表2。

2.2 吸附性考察

2.2.1 塑料输液瓶对地西洋的吸附性 将地西洋注射液2 ml(含地西洋10 mg)注入塑料瓶装的5%葡萄糖注射液250 ml

表2 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 2 Results of recovery test(n=9)

编号	样品含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
1	5.000	4.000	9.022	100.55		
2	5.000	4.000	9.015	100.38		
3	5.000	4.000	8.986	99.65		
4	5.000	5.000	10.008	100.16		
5	5.000	5.000	10.013	100.26	100.09	0.29
6	5.000	5.000	9.997	99.94		
7	5.000	6.000	11.005	100.08		
8	5.000	6.000	10.987	99.78		
9	5.000	6.000	10.998	99.97		

中,使其质量浓度为40 μg/ml;同时采用玻璃瓶装的5%葡萄糖注射液以同法配制作为对照。两组液体在室温下静置,分别于0、15、30、60、120、240、360、720 min时取适量进样测定其质量浓度,结果详见表3。

表3 地西洋在塑料和玻璃输液瓶中放置不同时间的质量浓度变化(μg/ml)

Tab 3 Mass concentration changes of diazepam in glass bottle and plastic bottle for different time(μg/ml)

组别	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	720 min
塑料瓶组	38.76	37.55	36.65	35.98	34.81	34.21	33.32	31.66
玻璃瓶组	42.54	41.89	43.05	42.76	42.96	42.28	42.68	42.57

2.2.2 一次性塑料输液器对地西洋的吸附性 取地西洋注射液2 ml(含地西洋10 mg)注入玻璃瓶装的5%葡萄糖注射液250 ml中,使其质量浓度为40 μg/ml,再将液体经一次性塑料输液器按滴速约60滴/min进行模拟静脉滴注,于0、2、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 min时收集流出的液体约0.5 ml,依法测定,观察地西洋质量浓度的变化,结果详见表4。

表4 地西洋在玻璃/塑料输液瓶加输液器中模拟静脉滴注不同时间的质量浓度变化(μg/ml)

Tab 4 Mass concentration changes of diazepam in glass bottle/plastic bottle and infusion set for different time(μg/ml)

时间, min	玻璃瓶组	塑料瓶组
0	35.84	29.07
2	34.22	28.29
5	33.93	27.96
10	32.75	26.78
15	31.98	27.32
20	31.52	27.45
30	32.07	27.99
35	32.54	28.47
40	33.28	28.56
50	34.43	29.52
60	35.84	29.98
70	36.64	30.40
80	37.61	30.18

2.2.3 塑料输液瓶加输液器对地西洋的吸附性 取地西洋注射液2 ml(含地西洋10 mg)注入塑料瓶装5%葡萄糖注射液250 ml中,使其质量浓度为40 μg/ml,再将液体经一次性塑料输液器按滴速约60滴/min进行模拟静脉滴注,于0、2、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80 min时收集流出的液体约0.5 ml进样测定,观察地西洋质量浓度的变化,结果详见表4。

3 讨论

目前,国内外静滴地西洋的溶剂有0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液。文献报道,地西洋在0.9%氯化钠注射液中被吸附的量略低于在5%葡萄糖注射液中^[5],但多数研究中选择的溶剂还是5%葡萄糖注射液,而我院临床上也常以5%葡萄糖注射液作为溶剂静脉滴注地西洋注射液。因此,本试验选用5%葡萄糖注射液作为溶剂。另据有关文献报道,采用HPLC法测定地西洋,选择性高、特异性好、快速准确^[6-7],故本试验采用HPLC法进行测定。

由表3可知,玻璃瓶对地西洋无吸附作用,而塑料瓶对地西洋吸附作用明显。在刚加入地西洋时吸附作用最小;随着放置时间的延长,吸附增加,质量浓度逐渐下降;静置720 min(12 h)时,可被吸附21%。两组数据经t检验比较差异有统计学意义(P<0.05)。

由表4可知,在模拟静脉滴注状态下,两组溶液经过输液器15~20 min时吸附性最强,玻璃瓶组流出液体质量浓度约为初始浓度的80%,塑料瓶组约为67%。随着时间的延长,到60 min时吸附渐渐达到饱和状态,质量浓度回升,到80 min时玻璃瓶组流出液体质量浓度恢复到初始浓度的95%,塑料瓶组约为初始浓度的75%左右。两组数据经t检验比较差异有统计学意义(P<0.05)。这表明塑料输液瓶和输液器对地西洋均有较强的吸附作用,这也很好解释了临床许多患者疗效不佳的原因。

本试验结果表明,塑料输液瓶加输液器对地西洋的最大吸附比为33%,最小吸附比为25%。因此,为了保证临床疗效,建议在使用塑料瓶装的5%葡萄糖注射液作为溶剂静脉滴注地西洋时应增加25%~33%的剂量。

参考文献

- [1] 潘玲珍,闫智勇,左长英,等.长期使用地西洋对神经活性配体受体相互作用信号通路的影响[J].中国药科大学学报,2011,42(5):443.
- [2] Duby JJ, Berry AJ, Ghayem P, et al. Alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: protocolized versus nonprotocolized management[J]. *J Trauma Care Surg*, 2014, 77(6):938.
- [3] 闫社因,龙瑞芳,牛艳,等.不同剂量地西洋治疗酒依赖戒断综合征疗效和副作用比较[J].中国药物依赖性杂志,2011,20(5):359.
- [4] 黄晨,诸林俏.聚氯乙烯输液袋及一次性输液器对帕珠沙星的吸附测定[J].中国药物与临床,2009,9(8):719.
- [5] 张毅兰,杨敏,俞春伟.聚氯乙烯输液袋增塑剂的释出和对药物的吸附[J].中国医药工业杂志,2008,39(1):52.
- [6] 黄义昆,马善祥.聚氯乙烯、聚丙烯和玻璃3种输液包装材料对5种药物吸附性考察[J].中国药师,2007,10(10):987.
- [7] Sabia R, Ciogli A, Pierini M, et al. Dynamic high performance liquid chromatography on chira stationary phases. Low temperature separation of the interconverting enantiomers of diazepam, flunitrazepam, prazepam and tetrazeepam[J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1 363:144.

(收稿日期:2015-02-10 修回日期:2015-05-08)

(编辑:周 箐)