

无针注射器对中性胰岛素注射液含量的影响

宋玉琴^{1*}, 蔡坤², 安佰平¹ (1.淄博市食品药品检验所, 山东淄博 255086; 2.青岛市市立医院, 山东青岛 266071)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4253-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.11

摘要 目的: 考察无针注射器对中性胰岛素注射液含量的影响。方法: 采用2010年版《中国药典》(二部)的方法, 分别测定中性胰岛素注射液经无针注射器注射前、后的含量以及中性胰岛素注射液经无针注射器通过模拟皮肤注射前、后的含量, 并进行统计分析。结果: 无针注射器注射前、后和无针注射器通过模拟皮肤注射前、后的含量比较差异无统计学意义(P 分别为0.090、0.054)。结论: 使用无针注射器对中性胰岛素注射液含量未见明显影响。

关键词 无针注射器; 中性胰岛素注射液; 含量; 模拟皮肤

Influence of Needle-free Injector on the Content of Neutral Insulin Injection

SONG Yu-qin¹, CAI Kun², AN Bai-ping¹ (1. Zibo Institute of Food and Drug Control, Shandong Zibo 255086, China; 2. Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266071, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the influence of the needle-free injector on the content of neutral insulin injection. **METHODS:** Using the method of *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition II), the content of neutral insulin injection was determined before and after injecting via needle-free injector. The content of neutral insulin injection was determined before and after injecting via needle-free injector through simulated skin. Statistical analysis was conducted. **RESULTS:** There was no statistical significance in the content difference of neutral insulin injection before and after injecting via needle-free injector ($P=0.090$) and needle-free injector through simulated skin ($P=0.054$). **CONCLUSIONS:** Needle-free injector has no significant influence on the content of neutral insulin injection.

KEY WORDS Needle-free injector; Neutral insulin injection; Content; Simulated skin

无针注射器是一种新型注射用具, 其利用机械装置产生瞬间高压, 可推动注射液经过一个很细的喷嘴形成高压射流, 使液体穿过皮肤直接弥散到皮下组织。与传统的有针注射方法相比, 无针注射具有刺痛小、药物吸收好、不会发生交叉感染、患者可以自行注射等优点^[1], 特别适用于需长期自我给药治疗的患者。然而无针注射器是否会影响注射液的生物活性和含量, 虽已有祝清芬等^[2]报道了GB-03无针注射器对重组人胰岛素注射液生物活性无明显影响, 但目前有关QS-M型无针注射器对注射液含量的影响未见文献报道。为此, 本文以中性胰岛素注射液为例进行了相关的研究。

1 材料

1.1 仪器与注射器

LC-20AT 高效液相色谱仪, 包括SIL-20A自动进样仪、SPD-20A紫外检测器(日本岛津公司); PHS-3D型pH计(上海雷磁仪器厂)

QS-M型无针注射器(北京快舒尔医疗技术有限公司, 批号: 20120203、20120402、20120812)。

1.2 药品与试剂

中性胰岛素注射液(纯猪胰岛素, 江苏万邦生化医药股份有限公司, 批号: 1206245、1208240、1210202, 规格: 400 u: 10 ml, 每1 u相当于纯胰岛素0.034 5 mg); 猪胰岛素对照品(中国

食品药品检定研究院, 批号: 140720-200901, 纯度: 以猪胰岛素和A₂₁脱氨胰岛素计为90.85%); 乙腈为色谱纯, 无水硫酸钠、磷酸、乙醇胺均为分析纯, 水为纯化水。

1.3 模拟皮肤

模拟皮肤, 北京远梓科技有限公司提供, 规格: 105 mm×50 mm, 厚度: 0.35 mm, 有效期至2013年10月22日。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.2 mol/L 硫酸盐缓冲液(取无水硫酸钠28.4 g, 加水溶解后, 加磷酸2.7 ml, 乙醇胺调节pH至2.3, 加水至1 000 ml)-乙腈(74:26), 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 40 ℃; 检测波长: 214 nm; 进样量: 20 μl。

2.2 系统适用性试验^[3]

精密称取猪胰岛素对照品8.72 mg, 置于5 ml量瓶中, 加0.01 mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 室温放置48 h, 制得系统适用性溶液, 取20 μl进样测定, 记录色谱。另取猪胰岛素对照品溶液和注射后供试品溶液(模拟皮肤注射后)进样测定, 记录色谱。色谱图见图1。

由图1可知, 胰岛素峰和A₂₁脱氨胰岛素峰的保留时间分别为24.235、36.180 min, 分离度为8.0, 拖尾因子分别为1.3、1.5, 均符合2010年版《中国药典》(二部)中的相关规定。

2.3 对照品溶液的制备

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药品检验。电话: 0533-3593275。

E-mail: zbdask@163.com

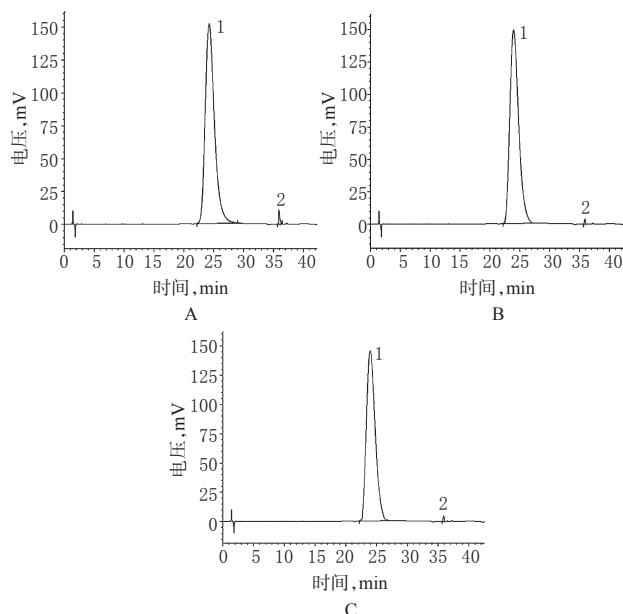


图1 高效液相色谱图

A. 系统适用性溶液; B. 对照品溶液; C. 供试品溶液; 1. 胰岛素; 2. A₂₁脱氨胰岛素

Fig 1 HPLC chromatograms

A. system suitability solution; B. control solution; C. sample solution; 1. insulin; 2. A₂₁ insulin deaminase

精密称取猪胰岛素对照品 66.24 mg, 置于 10 ml 量瓶中, 加 0.01 mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品贮备液, 再稀释成 1 656 μg/ml, 即得。

2.4 线性关系考察

配制质量浓度分别为 6 624、3 312、1 656、828、414 μg/ml 的猪胰岛素对照品溶液, 分别进样 20 μl, 记录色谱。以质量浓度(x)为横坐标、对照品峰面积(y)为纵坐标, 进行回归分析。得回归方程为 $y = 18\,759x + 658\,371$ ($r = 0.999\,9$), 猪胰岛素检测质量浓度的线性范围为 6 624~414 μg/ml。

2.5 精密度试验

取质量浓度为 1 656 μg/ml 的猪胰岛素对照品溶液 20 μl, 进样测定, 连续进样 5 次, 考察精密度。结果表明, 胰岛素峰与 A₂₁脱氨胰岛素峰面积之和分别为 31 253 994、31 261 051、31 256 738、31 251 747、31 254 235, 平均值为 31 255 553, RSD 为 0.01% ($n = 5$), 提示精密度良好。

2.6 加样回收率试验

精密量取中性胰岛素注射液(批号: 1206245) 1 ml, 精密加入 1 ml 质量浓度为 3 312 μg/ml 的猪胰岛素对照品溶液, 摇匀, 共制备 6 份, 分别取 20 μl 进样测定, 计算加样回收率, 结果见表 1。

表1 加样回收率试验结果($n = 6$)

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

样品量, μg/ml	加入量, μg/ml	测得量, μg/ml	回收率, %	RSD, %
1 439	3 312	4 711	98.8	0.4
1 439	3 312	4 733	99.5	
1 439	3 312	4 701	98.5	
1 439	3 312	4 715	98.9	
1 439	3 312	4 742	99.7	
1 439	3 312	4 730	99.4	

2.7 注射后供试品溶液的制备

按照无针注射器使用说明将中性胰岛素注射液吸入安瓿, 再将安瓿安装在无针注射器顶端, 按下注射器扳机, 药液从安瓿前面喷出, 将喷出液收集待测。

2.8 模拟皮肤注射后供试品溶液的制备

将模拟皮肤切割成 3 mm×3 mm 的小块, 固定在 10 ml 烧杯的上方, 用无针注射器紧贴模拟皮肤注射中性胰岛素注射液, 药液从模拟皮肤另一侧喷出, 收集 10 ml 于烧杯中待测。

2.9 含量测定

采用 2010 年版《中国药典》(二部) 的方法^[9], 分别测定中性胰岛素注射液通过无针注射器注射前、后的含量以及中性胰岛素注射液通过无针注射器通过模拟皮肤注射前、后的含量, 按外标法以胰岛素峰与 A₂₁脱氨胰岛素峰面积之和计算标示量的百分含量, 结果见表 2、表 3。

表2 无针注射器注射前、后含量测定结果(%)

Tab 2 Results of content determination of neutral insulin injection before and after injecting via needle-free injector(%)

注射器批号	注射液批号		
	1206245	1208240	1210202
20120203	95.57	96.76	95.21
20120402	95.63	96.64	95.63
20120812	95.62	96.94	95.46
无(注射前)	95.62	96.77	96.31

表3 无针注射器通过模拟皮肤注射前、后含量测定结果(%)

Tab 3 Results of content determination of neutral insulin injection before and after injecting via needle-free injector through simulated skin(%)

注射器批号	注射液批号		
	1206245	1208240	1210202
20120203	95.64	96.79	95.36
20120402	95.50	96.69	95.22
20120812	95.55	96.70	95.25
无(注射前)	95.62	96.77	96.31

采用配对样本 t 检验对无针注射器注射前、后的含量和无针注射器通过模拟皮肤注射前、后的含量进行统计分析, 统计分析结果 P 分别为 0.090、0.054, 均大于 0.05。按照统计学上 95% 的置信度, 可认为无针注射器注射前、后含量与无针注射器通过模拟皮肤注射前、后含量比较差异均无统计学意义, 提示无针注射器对中性胰岛素注射液的含量无明显影响。

3 讨论

无针注射器按动力装置划分, 有弹簧机械动力、CO₂ 气体动力和电力; 外观尺寸上有微型笔式和手持枪式。手持枪式主要是气动, 常用于群体的免疫注射; 微型笔式主要以弹簧为动力, 目前大量应用于胰岛素等小量液体药品的注射, 也适合个人家庭使用。本文中使用的 QS-M 型无针注射器为微型笔式, 该注射器与 GB-03 无针注射器相比, 因其具有剂量调节旋钮, 注射剂量更准确。

模拟皮肤采用市售注射针穿刺用模拟皮肤, 与自制凝胶^[14] 相比, 性能稳定, 更能代表实际皮肤的穿透性能; 而且厚度仅为 0.35 mm, 无针注射药液瞬间通过模拟皮肤, 只需从模拟皮肤另一侧收集中性胰岛素注射液即可, 操作简便、重现性好。

紫苏醇壳聚糖亚微乳在大鼠体内的药动学研究

刘琳*(郑州大学附属郑州中心医院, 郑州 450009)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4255-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.12

摘要 目的:研究紫苏醇(POH)溶液(POH-SL)、POH亚微乳(POH-SE)与POH壳聚糖亚微乳(POH-CSSE)在大鼠体内的药动学特征。方法:将大鼠随机分为POH-SL组、POH-SE组及PH-CSSE组,每组6只,尾静脉注射相应药物65 mg/kg,采用高效液相色谱法检测给药后5、10、15、30、45、60、120、240、360、480、600 min的血药浓度,Kinetica 4.4.1软件计算药动学参数。色谱条件:色谱柱为Agilent Zorbax XDB C₁₈,流动相为乙腈-水(40:60),流速为1.0 ml/min,检测波长为210 nm,柱温为30℃,进样量为20 μl。结果:POH检测质量浓度的线性范围为0.05~25 μg/ml($r=0.999\ 6$),平均方法回收率为 $(95.64\pm 0.03)\%$ ~ $(98.65\pm 0.09)\%$, $RSD\leq 8.62\%$ ($n=5$)。POH-SL、POH-SE、POH-CSSE的药动学参数分别为 $t_{1/2\beta}$ (81.65 ± 0.107)、(121.58 ± 0.021)、(130.69 ± 0.031) min, $AUC_{0-\infty}$ ($4\ 944.19\pm 0.024$)、($6\ 716.22\pm 0.044$)、($7\ 008.46\pm 0.035$) mg·min/L, K_{10} ($0.005\ 397\pm 0.012$)、($0.004\ 216\pm 0.012$)、($0.004\ 186\pm 0.013$) min⁻¹;其中与POH-SL比较,POH-SE和POH-CSSE的 $t_{1/2\beta}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 明显增加($P<0.05$)。结论:POH-CSSE在体内有较好的长循环作用,有助于延长POH的吸收。

关键词 紫苏醇;壳聚糖;亚微乳;大鼠;药动学

Study on Pharmacokinetics of Perillyl Alcohol Chitosan Submicron Emulsions in Rats

LIU Lin(Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics characteristics of Perillyl alcohol (POH) solution (POH-SL), Perillyl alcohol submicron emulsions (POH-SE) and Perillyl alcohol chitosan submicron emulsions (POH-CSSE) in rats. METHODS: Rats were randomly divided into POH-SL group, POH-SE group and POH-CSSE group with 6 rats in each group. They were given relevant medicines 65 mg/kg intravenously via tail vein. The plasma concentrations of POH were determined by HPLC 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 and 600 min after medication. The pharmacokinetic parameters of POH were calculated by Kinetica 4.4.1 software. The determination was performed on Agilent Zorbax XDB C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-water (40:60) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 210 nm and column temperature was 30℃. The sample size was 20 μl. RESULTS: The linear range of POH were 0.05-25 μg/ml ($r=0.999\ 6$) with average recovery of $(95.64\pm 0.03)\%$ ~ $(98.65\pm 0.09)\%$ ($RSD\leq 8.62\%$, $n=5$). The pharmacokinetic parameters of POH-SL, POH-SE and POH-CSSE were as follows: $t_{1/2\beta}$ (81.65 ± 0.107) min, (121.58 ± 0.021) min and (130.69 ± 0.031) min; $AUC_{0-\infty}$: ($4\ 944.19\pm 0.024$) mg·min/L, ($6\ 716.22\pm 0.044$) mg·min/L and ($7\ 008.46\pm 0.035$) mg·min/L; K_{10} : ($0.005\ 397\pm 0.021$) min⁻¹, ($0.004\ 216\pm 0.012$) min⁻¹ and ($0.004\ 186\pm 0.013$) min⁻¹. Compared with POH-SL, $t_{1/2\beta}$ and $AUC_{0-\infty}$ of POH-SE and POH-CSSE were increased significantly ($P<0.05$). CONCLUSIONS: POH-CSSE has a better long-circulating effect in rats, which can extend absorption of POH.

KEY WORDS Perillyl alcohol; Chitosan; Submicron emulsion; Rats; Pharmacokinetics

中性胰岛素注射液注射前溶液澄清无泡沫,经无针注射器注射后,产生浑浊和泡沫,这种变化是由于无针注射器高压喷射所致。高压喷射影响了药物的表现性质,会不会改变药物的含量呢?本着这个初衷笔者进行了本研究,结果表明无针注射器高压喷射并不会明显影响中性胰岛素注射液的含量;而且模拟皮肤注射也进一步证实了无针注射器对中性胰岛素注射液含量未见明显影响。然而无针注射器对中性胰岛素注射液其他方面的性质,如pH值、相关蛋白质、高分子蛋白质等有无影响,尚需进一步研究。

*主管药师。研究方向:临床药学。电话:0371-67690017。E-mail:liuliner9@126.com

参考文献

- [1] 刘琳.剂量可调型无针注射器的体内外评价[D].武汉:华中科技大学,2008:4.
- [2] 祝清芬,国明,魏霞.GB-03无针注射器对重组人胰岛素注射液生物活性的影响[J].中国现代应用药学,2011,28(8):707.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:846.
- [4] 罗远菊.无针注射器注射效果的药学评价[D].武汉:湖北中医药大学,2012:5.

(收稿日期:2013-02-01 修回日期:2013-06-12)