

聚氯乙烯和超低密度聚乙烯延长管对盐酸多巴胺的吸附作用研究^Δ

任玲^{1*}, 陈学鑫²(1.徐州市儿童医院药学部, 江苏徐州 221006; 2.徐州市儿童医院护理部, 江苏徐州 221006)

中图分类号 R972[·]5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4248-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.09

摘要 目的:研究聚氯乙烯(PVC)和超低密度聚乙烯(ULDPE)延长管对盐酸多巴胺的吸附作用,为临床输液器材选择提供参考。方法:将盐酸多巴胺配制成临床用输注浓度,经2个不同厂家的一次性PVC延长管(PVC1、PVC2)和某一厂家的一次性ULDPE延长管微量泵出,收集0、2、4、8、12、24 h时的流出液,采用高效液相色谱法测定其峰面积,用外标法计算盐酸多巴胺浓度,并与0 h比较,计算吸附率。结果:PVC1、PVC2、ULDPE 3种延长管对盐酸多巴胺的吸附率分别为1.28%、-1.04%、-1.02%,3种延长管的吸附作用相比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:PVC和ULDPE延长管对盐酸多巴胺均无吸附作用。

关键词 聚氯乙烯;超低密度聚乙烯;延长管;盐酸多巴胺;吸附作用

Study on Absorbability of PVC and ULDPE Extension Sets to Dopamine Hydrochloride

REN Ling¹, CHEN Xue-luan²(1.Dept. of Pharmacy, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 2.Dept. of Nursing Administration, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the absorbability of polyvinyl chloride (PVC) extension set and ultra low density polyethylene (ULDPE) extension set to dopamine hydrochloride, and to provide reference for clinical choice of infusion sets. METHODS: Dopamine hydrochloride was prepared into suitable concentrations for injection, and flowed through PVC extension sets (PVC1, PVC2) from 2 different manufacturers and disposable ULDPE extension set from a manufacturer. The effluent liquid was collected at 0, 2, 4, 8, 12 and 24 h. The peak area of effluent liquid was determined by HPLC, and the concentrations of dopamine hydrochloride were calculated by external standard and compared with that at 0 h. The adsorption rate was calculated. RESULTS: The adsorption rates of 3 kinds of extension sets PVC1, PVC2, ULDPE were 1.28%, -1.04% and -1.02%; there was no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: PVC and ULDPE extension sets have no absorbability on dopamine hydrochloride.

KEY WORDS Polyvinyl chloride; Ultra low density polyethylene; Extension set; Dopamine hydrochloride; Absorbability

盐酸多巴胺(Dopamine hydrochloride)是去甲肾上腺素生物合成的前体,为中枢性递质之一,可兴奋心脏 β 受体、增加心肌收缩力、增加心输出量。我院心外病房重症监护室每年收治先天性心脏病婴幼儿300多人,患儿术后,由于心功能不稳定,常应用小剂量强心药物盐酸多巴胺来维持心功能。婴幼儿年龄较小、体质量轻、用药剂量小不易给药,因此普遍使用微量注射泵24 h维持给药。由于用药时间过长,输液延长管的吸附作用有可能导致药物含量降低^[1-2],在输注过程中也经常出现患儿心率不稳定的现象,可能会危及患儿生命。因此,笔者考察了不同材质延长管对盐酸多巴胺的吸附作用,为临床患儿安全用药提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器与管材

高效液相色谱仪,包括1525型分离系统(含二元梯度洗脱系统,柱温箱等)、717自动进样器、2487双波长紫外检测器、Empower色谱数据工作站(美国Waters公司);WZ-50F6双道微量注射泵(浙江史密斯医学仪器有限公司);UV-2401PC紫外分光光度计(日本岛津公司);FA1004B电子天平(均为上海精密科学仪器有限公司产品);一次性聚氯乙烯(PVC)延长管

[PVC1:山东威高集团医用高分子制品股份有限公司,批号:20120321;PVC2:贝朗医疗(上海)国际贸易有限公司,批号:2B15258G07];一次性超低密度聚乙烯(ULDPE)延长管(山东威高集团医用高分子制品股份有限公司,批号:20120721)。

1.2 药品与试剂

盐酸多巴胺对照品(天津一方科技有限公司,批号:20120204,纯度:99.5%);盐酸多巴胺注射液(上海禾丰制药有限公司,批号:120309,规格:2 ml:20 mg);10%葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司,批号:120313603);甲醇为色谱纯,磷酸二氢钾、十二烷基硫酸钠、乙二胺四醋酸二钠、冰醋酸均为分析纯,水为自制多重蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 对照品贮备液的制备

取盐酸多巴胺对照品适量,准确称定,置于250 ml量瓶中,加甲醇溶解稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度为97.22 μ g/ml的对照品贮备液。

2.2 波长的选择

称取适量盐酸多巴胺对照品贮备液,用流动相稀释制成溶液,置于紫外-可见分光光度计中,以流动相为空白对照,在200~400 nm波长范围内进行光谱扫描,记录紫外吸收光谱。光谱图见图1。

由图1可见,盐酸多巴胺在280 nm波长处有最大吸收,故确定盐酸多巴胺的检测波长为280 nm。

^Δ 基金项目:徐州市科技指导性计划项目(No.XZZD1139)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0516-85583565。

E-mail: zzeyrl@sina.com

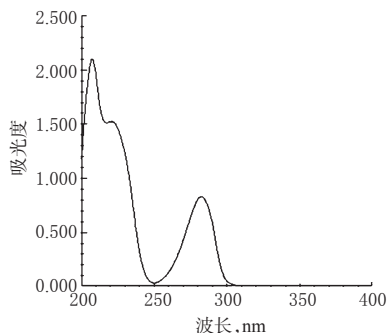


图1 紫外吸收光谱图

Fig 1 UV absorption spectrum of dopamine

2.3 色谱条件

色谱柱: Xterra®RP18 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.005 mol/L 十二烷基硫酸钠-乙腈-冰醋酸-0.1 mol/L 乙二胺四醋酸二钠(600:400:10:2), 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 25 °C; 检测波长: 280 nm; 进样量: 10 μl。在该色谱条件下, 模拟临床盐酸多巴胺常用量浓度, 用流动相稀释盐酸多巴胺对照品制成 20 μg/ml 对照品溶液, 以 10% 葡萄糖溶液为空白输液, 进样测定, 记录色谱。色谱图见图 2。

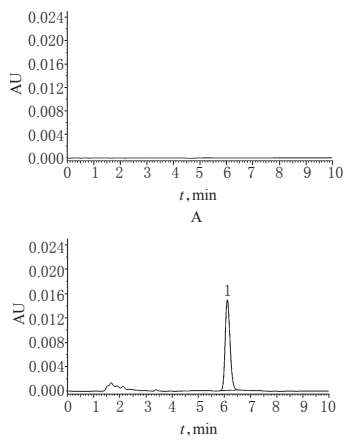


图2 高效液相色谱图

A. 空白输液; B. 对照品溶液; 1. 盐酸多巴胺

Fig 2 HPLC chromatograms

A. blank infusion; B. control solution; 1. dopamine hydrochloride

图 2 结果表明, 空白输液对盐酸多巴胺的测定无干扰。

2.4 线性关系考察

精密吸取适量的对照品贮备液, 分别用流动相稀释制成质量浓度分别为 4.86、9.72、19.44、29.16、38.89、48.61 μg/ml 的盐酸多巴胺系列标准溶液。按“2.2”项下色谱条件进样检测, 记录峰面积。以质量浓度(x)对峰面积(y)进行线性回归, 得回归方程为 $y = 9.21 \times 10^3 x - 1.24 \times 10^3$ ($r = 0.9999$)。结果表明, 盐酸多巴胺检测质量浓度的线性范围为 4.86~48.61 μg/ml。

2.5 精密度试验

2.5.1 日内精密度。分别吸取“2.4”项下质量浓度分别为 9.72、29.16、48.61 μg/ml 的 3 种溶液重复进样 5 次, 以外标法计算含量。结果含量的 RSD 分别为 0.25%、0.18%、0.30% ($n = 5$), 表明日内精密度符合要求。

2.5.2 日间精密度。分别吸取“2.4”项下质量浓度分别为

9.72、29.16、48.61 μg/ml 的 3 种溶液各进样 1 次, 连续进样测定 5 d, 以外标法计算含量。结果含量的 RSD 分别为 0.40%、0.82%、0.66% ($n = 5$), 表明日间精密度符合要求。

2.6 回收率试验

精密量取已知盐酸多巴胺浓度的供试品溶液 9 份, 分别加入配制好的一定质量浓度的盐酸多巴胺对照品溶液, 进样测定, 记录峰面积, 代入回归方程计算加样回收率, 结果见表 1。

表 1 加样回收率试验结果 ($n = 3$)

Tab 1 Results of recovery tests ($n = 3$)

样品量, mg	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
1.017	0.729	1.745	99.90	99.48	0.37
1.017	0.729	1.742	99.61		
1.017	0.729	1.735	98.92		
1.017	0.972	1.988	99.90	99.21	0.46
1.017	0.972	1.976	98.72		
1.017	0.972	1.979	99.02		
1.017	1.215	2.230	99.80	100.00	0.20
1.017	1.215	2.235	100.29		
1.017	1.215	2.231	99.90		

2.7 样品含量测定

将盐酸多巴胺配制成临床常用的 2 mg/ml 的 10% 葡萄糖注射液约 50 ml, 经 PVC1、PVC2、ULDPE 延长管用微量注射泵以 2 ml/h 的速度泵出, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 时接取适量泵出液, 以流动相稀释定量至质量浓度为 20 μg/ml, 立即按“2.2”项下色谱条件进样测定。记录峰面积, 代入回归方程计算浓度, 并以 0 h 时的盐酸多巴胺含量为 100%, 计算各时间点相对百分含量和吸附率[吸附率 = (0 h 时间的药物浓度 - 某时间的药物浓度) × 100%], 结果见表 2。

表 2 3 种延长管对盐酸多巴胺注射液的吸附能力 (% , $n = 3$)

Tab 2 The absorbability of 3 kinds of extension sets to dopamine hydrochloride injection (% , $n = 3$)

时间, h	PVC1		PVC2		ULDPE	
	相对百分含量	吸附率	相对百分含量	吸附率	相对百分含量	吸附率
0	100	0	100	0	100	0
2	100.02	-0.02	101.32	-1.32	99.24	0.76
4	98.75	1.25	99.15	0.85	99.54	0.46
8	98.91	1.09	98.54	1.46	98.68	1.32
12	98.11	1.89	99.27	0.73	98.98	1.02
24	98.72	1.28	101.04	-1.04	101.02	-1.02

3 讨论

参照 2010 年版《中国药典》高效液相色谱法^[3], 经调整流动相比例后得到了良好的分离效果和峰形。由表 2 结果显示, 3 种延长管对盐酸多巴胺的吸附率均在 ±2% 以内, 均可能由方法误差引起; PVC 和 ULDPE 延长管对盐酸多巴胺的吸附无统计学差异, 表明上述不同一次性材质延长管在 24 h 内对盐酸多巴胺均无吸附, 可用于临床长时间微量泵入给药。

目前, PVC 及 ULDPE 材料医用耗材应用十分普遍, PVC 材质中添加了增塑剂邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯 (DEHP), 该化合物在贮存和使用过程中会释放至输液中进入人体, 可致癌和影响儿童生殖系统的发育, 同时 PVC 对药物可能产生吸附作用^[4-5]。本研究结果表明, 盐酸多巴胺流经过 3 种延长管的药物浓度未见明显下降, 表明上述输液器材质对盐酸多巴胺无吸附作用, 药物与输液器材相容性较好, 因此可以安全用

奥昔布宁透皮贴剂的制备及其体外透皮性研究

仓惠*,任丽莉,陈国广#,刘雅娟(南京工业大学药学院,南京 211816)

中图分类号 R965;R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4250-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.10

摘要 目的:制备奥昔布宁透皮贴剂,并对其体外透皮性进行研究。方法:以奥昔布宁为主药,聚丙烯酸树脂E100为辅料,制备奥昔布宁透皮贴剂。采用高效液相色谱法,比较不同渗透促进剂(3%、5%氮酮,5%、10%、15%三醋酸甘油酯,5%、10%肉豆蔻酸异丙酯)对奥昔布宁透皮贴剂的稳态透皮速率(J_s)的影响,选出最佳渗透促进剂;采用正交试验法,以 J_s 和初黏力、持黏力为指标,考察增塑剂癸二酸二丁酯、交联剂丁二酸用量和载药量对贴剂透皮性的影响,优化最佳处方。结果:最佳渗透促进剂为15%三醋酸甘油酯;最优处方为增塑剂25%、交联剂6%、载药量25%;制备的奥昔布宁透皮贴剂的体外 J_s 为6.24 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,初黏力为22号钢球,持黏力为81 min。结论:制备的奥昔布宁透皮贴剂具有良好的透皮性。

关键词 奥昔布宁;透皮贴剂;渗透促进剂;透皮性;正交试验

Preparation of Oxybutynin Transdermal Patch and Its Percutaneous Permeability *in vitro*

CANG Hui, REN Li-li, CHEN Guo-guang, LIU Ya-juan (School of Pharmaceutical Science, Nanjing University of Technology, Nanjing 211816, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Oxybutynin transdermal patch, and to study percutaneous permeability *in vitro* of it. METHODS: Oxybutynin transdermal patch was prepared using oxybutynin as main components and Eudragit E100 as excipients. The effects of different penetration enhancer (3% and 5% azone, 5%, 10% and 15% triacetin, 5% and 10% isopropyl myristate) on steady permeation rate (J_s) of Oxybutynin transdermal patch were compared by HPLC, and finally the optimal penetration enhancers were selected. The effects of plasticizer dibutyl sebacate content, crosslinking agent succinic acid content and drug-loading amount on percutaneous permeability of the patch were investigated by orthogonal test using percutaneous permeation rate, initial adhesive ability and persistent adhesive ability as index to optimize the formulation. RESULTS: The optimal permeation enhancer was 15% triacetin. Optimal formulation was as follows: plasticizer of 25%, crosslinking agent of 6% and drug-loading amount of 25%. The J_s of the patch was 6.24 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$, initial and persistent adhesive ability were equal to No. 22 steel ball and 81 min. CONCLUSIONS: Prepared Oxybutynin transdermal patch shows good percutaneous permeability.

KEY WORDS Oxybutynin; Transdermal patch; Permeation enhancers; Permeability; Orthogonal test

膀胱过度活动症(Overactive bladder, OAB)是排尿功能障碍常见的临床表现之一,以尿急症状为特征,常伴有夜尿症和尿频,可伴有或不伴有急性尿失禁^[1]。奥昔布宁(Oxybutynin, OXY)兼具抗胆碱和抗平滑肌痉挛作用,是第3代治疗尿失禁的首选药物^[2]。膀胱中存在较多的M₂和M₃受体,其中M₂受体负责逼尿肌松弛,M₃受体控制膀胱收缩,奥昔布宁对于M₃受体的选择性强于M₂受体;而M₃受体亦存在于唾液腺中,故口服奥昔布宁会产生口干的副作用^[3]。经皮给药是药物通过皮肤经毛细血管吸收进入体循环产生药效的一种方法^[4]。

国外研究^[5]证实,奥昔布宁不同的给药途径产生不同的代谢模式,经皮给药可明显降低代谢产物,减少副作用。本试验旨在优化贴剂处方,制备性能良好的奥昔布宁透皮贴剂。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱(HPLC)仪(美国Waters公司);智能透皮试验仪(天津药典标准仪器厂);电子天平(德国赛多利斯股份公司)。

1.2 药品与试剂

聚丙烯酸树脂E100(Eudragit E100,德国Degussa公司,批

于临床。我院心外病房重症监护室患儿在术后出现心率不稳定的现象可能由其他原因所致,有待进一步的考察研究。

参考文献

- [1] 董振海,许红霞,董华军.聚氯乙稀输液器及玻璃制品对药物的吸附作用[J].中国医刊,2004,39(4):48.
- [2] 黄义昆.聚氯乙稀输液器对药物的吸附[J].中国医院药学

* 硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:025-58139399。E-mail:cang.hui@163.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:药物制剂新技术。电话:025-58139399。E-mail:guo Guangchen@163.com

杂志,2002,22(10):618.

- [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,2010:149.
- [4] Schneider JJ, Good P, Ravenscroft PJ. Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2006, 31(6): 563.
- [5] 张恩娟,刘同华,江敏,等.输液用塑料制品对药物的吸附[J].中国药房,2003,14(11):694.

(收稿日期:2013-07-17 修回日期:2013-09-05)