

TPE 输液器药物相容性探讨

辛凤鲜 薛云燕 山东威高集团医用高分子制品股份有限公司 (威海 264209)

内容提要: 分别用TPE输液器和PVC输液器模拟临床输液操作,发现硝酸甘油、尼莫地平和单硝酸异山梨酯注射液经PVC输液器后药液成分有明显丢失现象,而这三种药液经TPE输液器后几乎没有丢失现象。两种材料的输液器对盐酸多巴酚丁胺和呋塞米都没有吸附现象。试验证明, TPE输液器药物相容性优于PVC输液器。

关键词: 药物相容性 TPE输液器 PVC输液器 吸附 紫外吸光度

Discussion on the Medicine Compatibility of the TPE Infusion Set

XIN Feng-xian XUE Yun-yan Shandong Weigao Medical Polymer Co.,Ltd (Weihai 264209)

Abstract: Simulated clinical infusion operation by using separately TPE and PVC infusion set ,It have been discovered that Nitroglycerine, Nimodipine and Isosorbide Mononitrate have the obvious loss phenomenon after flowing the PVC Infusion Set. However,Those drugs has not nearly the loss phenomenon after flowing the TPE Infusion Set. In addition, The dobutamine hydrochloride and furosemide have not been both adsorbed after flowing the TPE and PVC Infusion Set.It is proved that the TPE Infusion Set have an advantage over the PVC Infusion Set at the Medicine compatibility.

Key words: medicine compatibility, TPE infusion set, PVC infusion set, adsorption, UV absorbance

文章编号: 1006-6586(2011)02-0034-04 中图分类号: R197.39 文献标识码: A

1 背景

目前,在我国一次性使用医用高分子耗材市场上的输液器绝大多数都是采用邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(以下简称DEHP)增塑的PVC材料制成的。近几年来,不断有PVC输液器对某些药物具有吸附作用导致疗效降低已及DEHP增塑剂在输液过程中析出对人类健康带来风险的相关报导,这个问题已经引起了医疗器械监管部门的高度重视。因此,开发替代材料,消除或降低药物吸附的影响和增塑剂毒性的潜在危害应该是医疗器械研究者们的一项新任务。

山东威高集团医用高分子制品股份有限公司开发了一种聚烯烃热塑弹性体(简称“TPE”)材料的输液器。由于TPE不含饱和双键,因此具有良好的稳定性、耐老化性,又因为它不含极性基团和酯类增塑剂,不会存在对某些药物的吸附性和增塑剂迁移,大大增强了药物的相容性。

为验证TPE输液对药物的相容性,本文欲开展这方面的探索。

收稿日期: 2010-11-08

作者简介: 辛凤鲜,高级工程师,山东威高集团医用高分子制品股份有限公司技术部副经理;薛云燕,工程师,山东威高集团医用高分子制品股份有限公司齿科研发主管

2 试验设计

2.1 药物相容性分析

在临床输液药物与输液器接触的过程中,如果输液器材质与药物的某种组份发生了作用,其作用方式可能有以下几种情况^[1]:

- (a) 物理吸附作用——药物组份以分子的形式吸附在输液器管壁上。这种作用会导致输液器流出的药液组分浓度降低,发生药液丢失。浙江丽水市中医院的胡志浩^[2]等人在《PVC输液器对硝酸甘油吸附性的试验研究》一文中已经证明了这一点,他们将硝酸甘油注射液配成临床需要的浓度,模拟临床输液操作,发现输液器流出液中有硝酸甘油丢失现象,且滴速越慢丢失现象越严重。
- (b) 化学反应——药物与输液器材料的某种成份发生化学反应。这种作用一方面会造成药液丢失,使疗效降低,另一方面会使的组成发生改变,会有新的物质产生。
- (c) 迁移作用——在输液的过程中,输液器材料中的某种组分(如增塑剂)被药液洗脱下来以分子的形式进入到

药液中。第三军医大学新桥医院药剂科张恩娟^[3]等人的《紫杉醇注射液配套输液器中邻苯二甲酸二辛酯的溶出性考察》和第三军医大学新桥医院药剂科陈琳^[4]等人的《3种输液器对紫杉醇注射液的吸附性考察》研究中都证明了这一点。他们认为,紫杉醇注射液与PVC输液器不相容,模拟临床输液能够将PVC输液器中的增塑剂DEHP溶出,且紫杉醇与PVC输液器之间的不相容现象不是吸附。

综上所述,如果输液器材料在与药物的接触过程中发生了作用,无论哪一种作用方式,都可以使得流出药物的浓度发生变化,表现为紫外吸光度值或峰面积值发生改变。因此,只要模拟输液操作,检测药液经过输液器前后的紫外吸光度值或者峰面积,比较其改变情况,就可以得到药物相容性的判定结果。

2.2 试验药物的选取

对于DEHP增塑的PVC输液器,不断有对药物吸附的相关报道。本文选取与PVC输液器有吸附作用呼声较高的几种药物如:硝酸甘油、尼莫地平、单硝酸异山梨酯进行试验,比较TPE输液器与PVC输液器在药物相容性方面所具有的优势。另一方面,为扩大药物的考察范围,另选取盐酸多巴酚丁胺(酸性药物)和呋塞米(碱性药物)进行试验,考察药物在两种材质的输液器中的吸附情况。

2.3 试验方案

模拟输液操作制备供试液,检验流经输液器前后药物浓度的变化,对药物的吸附情况进行分析判断。

将选取的药物按说明书的要求配成临床使用的浓度,分别用TPE输液器和DEHP增塑的PVC输液器进行模拟输液试验,将输液流速调至临床要求的滴数,模拟输液操作,参照《中华人民共和国药典》检测方法,测定不同时间流出药液的吸光度值。

3 药物相容性试验

3.1 试验仪器、药品及试验样品

紫外分光光度计,日本岛津UV2401。

①硝酸甘油注射液,北京益民药业有限公司生产,国药准字H11020289,规格:1ml,5mg,批号:20100803,有效期至2012年7月;②尼莫地平注射液,江苏济川制药有限公司生产,批号:100423,有效至2012年3

月,规格:100ml:20mg,国药准字H20000682;③单硝酸异山梨酯注射液,瑞阳制药有限公司生产,批号:10031006,有效至2012年2月,规格:50mg,国药准字H20060653;④盐酸多巴酚丁胺注射液,上海第一生化药业有限公司生产,规格:2ml:20mg,批号:100201,有效至2012年1月,国药准字H31021904;⑤呋塞米注射液,天津金耀氨基酸有限公司生产,规格:2ml:20mg,批号0905083,有效至2011年4月。

①一次性使用TPE输液器带针(以下简称“TPE输液器”),5微米精密型0.7#,2009060102,山东威高集团医用高分子制品股份有限公司;②一次性使用输液器带针(以下简称“PVC输液器”),5微米精密型0.7#,2010081201,山东威高集团医用高分子制品股份有限公司。

3.2 供试液的制备

①硝酸甘油临床用药浓度一般为5%^[5]。将硝酸甘油注射液10支注入1000ml生理盐水中;

②尼莫地平临床给药最大速度为2mg/h,为进行试验,配制成40μg/ml浓度进行滴注。取2瓶尼莫地平注射液溶于1000ml生理盐水中;

③单硝酸异山梨酯临床用药浓度一般为40μg/ml^[5]。将2支干粉剂样品开盖后,用注射器注入少量5%葡萄糖注射液将其溶解,然后全部转移至1000ml5%葡萄糖注射液中混匀;

④按说明书给出的常用剂量配制。将10支盐酸多巴酚丁胺注射液注入到1000ml生理盐水中;

⑤按说明书给出的常用剂量配制。取8支呋塞米注入到1000ml生理盐水中。

模拟临床输液操作。分别将上述配制的药液悬挂于输液架上,每种药液同时插入两个输液器,一个是TPE输液器,另一个是PVC输液器。将输液速度调节为1ml/min(即20滴/min),分别收集0min、5min、10min、30min、60min、120min的流出液作为供试液。

注:0min供试液指的是生理水瓶中的药液,未经过输液器直接测试,作为药物吸附试验的空白对照液。

3.3 供试液的吸光度测试

测试波长:①硝酸甘油215nm;②尼莫地平237nm;③单硝酸异山梨酯225nm;④盐酸多巴酚丁胺

278nm ; ⑤ 呋塞米 271nm。

供试液上机前稀释：硝酸甘油、单硝酸异山梨酯供试液无需稀释，上机直接测试；尼莫地平 and 盐酸多巴酚丁胺供试液上机前需稀释 5 倍；呋塞米供试液上机前需稀释 10 倍。

参比溶液：硝酸甘油和尼莫地平的参比液为 0.9% 的生理盐水；单硝酸异山梨酯参比液为 5% 葡萄糖注射液；盐酸多巴酚丁胺的参比液为 0.1mol/l 的盐酸溶液；呋塞米的参比液为 0.4% 的氢氧化钠溶液。

在上述条件下，用 1cm 的比色皿分别测试 5 种药品不同流出时间下供试液的吸光度值，平行测试结果取平均值，见表 1。

表 1 两种输液器与 5 种药物的相容性试验数据表

流出时间	输液器样品	供试液吸光度平均值				
		硝酸甘油	尼莫地平	单硝酸异山梨酯	盐酸多巴酚丁胺	呋塞米
0min	TPE 输液器	0.812	0.853	0.123	0.566	0.967
	PVC 输液器	0.812	0.853	0.123	0.566	0.967
5min	TPE 输液器	0.800	0.848	0.120	0.568	0.962
	PVC 输液器	0.431	0.528	0.096	0.567	0.966
10min	TPE 输液器	0.802	0.847	0.124	0.564	0.964
	PVC 输液器	0.510	0.599	0.107	0.563	0.962
30min	TPE 输液器	0.803	0.845	0.121	0.567	0.970
	PVC 输液器	0.557	0.632	0.116	0.564	0.971
60min	TPE 输液器	0.807	0.849	0.124	0.562	0.967
	PVC 输液器	0.599	0.662	0.115	0.567	0.965
120min	TPE 输液器	0.804	0.851	0.121	0.564	0.962
	PVC 输液器	0.602	0.666	0.116	0.568	0.958

4 数据处理及问题讨论

4.1 数据处理

将表 1 试验数据代入以下公式，计算出各药液在不同浸提条件下得到的吸附率，计算的结果列入表 2 中。

吸附率 % = [(0min 供试液的吸光度值 - 各时间供试液的吸光度值) / (0min 供试液的吸光度值)] × 100%

4.2 问题讨论

4.2.1 硝酸甘油注射液

由表 1 可以看出，硝酸甘油在 TPE 输液器中的吸附作用不显著，而在 PVC 输液器中有较强的吸附作用，最高吸附率可达到 46.9%，发生在输液器 5min 的供试液中，且随着流出时间的延长吸附作用有所减弱。这与张恩娟等人《PVC 与 TPE 输液器对 3 种药物的吸附

表 2 两种输液器与 5 种药物的相容性试验结果

流出时间	输液器样品	药物吸附率(%)				
		硝酸甘油	尼莫地平	单硝酸异山梨酯	盐酸多巴酚丁胺	呋塞米
5min	TPE 输液器	1.5	0.6	0.2	-0.3	0.5
	PVC 输液器	46.9	38.1	21.9	-0.2	0.1
10min	TPE 输液器	1.2	0.7	-0.8	0.4	0.3
	PVC 输液器	37.2	29.8	13.0	0.5	0.5
30min	TPE 输液器	1.1	0.9	1.6	-0.2	-0.3
	PVC 输液器	31.4	25.9	5.7	0.4	-0.4
60min	TPE 输液器	0.6	0.5	-0.8	0.7	0
	PVC 输液器	26.2	22.4	6.5	-0.2	0.2
120min	TPE 输液器	1.0	0.2	1.6	0.4	0.5
	PVC 输液器	25.9	21.9	5.7	-0.3	0.9

研究》^[5] 的研究结果相吻合。

4.2.2 尼莫地平注射液

由表 1 可知，尼莫地平在 PVC 输液器中也有吸附作用，最高吸附可达到 38.1%，这与瞿天利^[6]等人《不同静脉给药方法对尼莫地平注射液稳定性影响》、韦曦^[7]等人《尼莫地平输液配伍稳定性及输液器对其吸附性试验》以及李元春^[8]等人《药液终端过滤器滤膜及输液器对常用静注药物吸附作用的实验研究》的研究结果相吻合，他们的研究认为，尼莫地平与 PVC 输液器有较强的吸附作用，平均可达到 24.5%。而尼莫地平在 TPE 输液器中几乎没有吸附。

4.2.3 单硝酸异山梨酯注射液

由表 1 可知，单硝酸异山梨酯与 PVC 输液器有吸附作用，但不如硝酸甘油和尼莫地平那样显著，最高仅有 21.9%，随着时间的延长，吸附作用明显下降；而 TPE 输液器与单硝酸异山梨酯几乎没有吸附作用。这与张恩娟等人《PVC 与 TPE 输液器对 3 种药物的吸附研究》^[5] 的研究结果相吻合。他们比较了硝酸甘油和单硝酸异山梨酯的结构，硝酸甘油有 3 个硝基 (—NO₂)，而单硝酸异山梨酯中有 1 个硝基，认为药物中硝基越多，被吸附的作用越大。但这仅仅是推测，目前尚无定论，还需要进一步探讨。

4.2.4 盐酸多巴酚丁胺注射液和呋塞米注射液

由表 1 可以看出，PVC 输液器和 TPE 输液对盐酸多巴酚丁胺注射液和呋塞米注射液都没有明显的吸附作用。盐酸多巴酚丁胺注射液的 PH 值为 2.5-5.0，属于酸性药物，而呋塞米注射液的 PH 值为 8.5-9.5，输液弱碱性药物，

由此看来, 酸碱性对药物吸附的影响不明显, 药物的结构组成和输液器的材质才是干扰药物兼容性的主要因素。

5 结论

通过对 TPE 输液器和 PVC 输液器对药物的吸附性研究试验可以得到以下结论:

- (1)TPE 输液器对硝酸甘油注射液没有明显的吸附作用, 而 PVC 输液对硝酸甘油注射液和有很强的吸附性, 药液丢失率最高可达到 46.9%。
- (2)TPE 输液器对尼莫地平注射液没有明显的吸附作用, 而 PVC 输液器对尼莫地平注射液有吸附性, 药液丢失最高为 38.1%。
- (3)TPE 输液器对单硝酸异山梨酯注射液没有明显的吸附作用, 而 PVC 输液器对单硝酸异山梨酯有吸附作用, 但吸附作用没有硝酸甘油和尼莫地平那么强, 最高吸附只有 21.9%, 随着输注时间的延长, 吸附作用明显减弱。
- (4)TPE 输液器和 PVC 输液器对酸性药物盐酸多巴酚丁胺注射液和碱性药物呋塞米注射液的吸附作用都不显著, 可认为这两种输液器对这两种药物都相容。

综上所述可以认为, TPE 输液器在药物兼容性方面优于 PVC 输液器。

参考文献

- [1] 辛凤鲜等, 避光输液器药物相容性探讨,《中国医疗器械信息》2009 年第 15 卷第 2 期。
- [2] 胡志浩、武丽慧等, PVC 输液器对硝酸甘油吸附性研究,《药物研究》2003 年第 12 卷第 9 期。
- [3] 张恩娟、陈林等, 紫杉醇注射液配套输液器中邻苯二甲酸二辛酯的溶出考察,《中国药房》2008 年第 19 卷第 9 期。
- [4] 陈琳、江敏等, 3 种输液器对紫杉醇注射液的吸附性考察,《中国药房》2008 年第 19 卷第 12 期。
- [5] 张恩娟等, PVC 与 TPE 输液器对 3 种药物的吸附性研究,《中国药房》2007 年第 18 卷第 7 期。
- [6] 瞿天利、王德望等, 不同静脉给药方法对尼莫地平注射液稳定性影响,《江苏药学与临床研究》2006 年第 14 卷第 5 期。
- [7] 韦曦、谭强等, 尼莫地平输液配伍稳定性及输液器对其吸附性实验,《中国新药杂志》2002 年第 11 卷第 1 期。
- [8] 李元春、王世岭等, 药液终端过滤器滤膜及输液器对常用静注药物吸附作用的实验研究,《中国生物医学工程学报》2000 年第 19 卷第 2 期, P228-231。

(上接第 27 页)

标准、应用软件。

远程会诊系统建设项目。项目的目标是以建设国家级的综合医院和中西部省级医院为核心, 实现远程会诊, 远程预约, 通过远程会诊的方式, 把国家级的医疗机构和医疗资源引入了中西部的边远地区, 特别是中西部的基层地区, 提高疑难重症的监护水平。项目范围也是河北、山西、内蒙古等 22 个中西部地区的省区市, 还有新疆生产建设兵团。首先选 12 家代表最高水平的三级甲等综合信息医院, 对应的是西部的 12 个省区市的三级甲等医院和偏远的地市的医院, 建立一个国家级的高端远程会诊系统。在资金安排上, 中央财政按照每个省级医院 61 万元、每个县级医院 35 万元的标准, 补助基层远程会诊系统建设 5428 万元。按照每个省级和地市级医院各 125 万元的标准, 补助西部 12 个省份高端远程会诊系统建设 3000 万元。

公立医院的改革联系试点城市医院管理信息系统

建设项目远程会诊系统建设项目。项目目标是通过国家政策指导、技术支持和资金引导, 在 16 个国家联系试点城市中建立与区域卫生信息平台连接、以电子病历和医院管理为重点的医院信息化网络。项目的内容是要建设公立医院数据中心。推进检验系统与影像系统建设。完善医院经济运营系统。建设便民惠民信息平台。优化医院收费结算系统, 并实现与城镇居民医疗保险和新农合系统对接, 实现即时结算。实现区域内公立医院间信息共享, 开展远程会诊。在资金安排上, 坚持中央、地方和医院共同筹资的原则, 中央财政的资金主要是引导性资金, 地方政府安排配套资金, 医疗机构根据具体的收入, 按照一定的比例在信息化建设上投入一些配套资金。这个项目中央财政安排的资金是 2.9 亿元。

国家的临床重点专科的建设。中央财政拿了 12 个亿来支持 300 多家三级甲等医院的建设, 每家医院是 500 万元, 内容也涵盖一部分的医疗设备的购置。