

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.027
文章编号: 1005-8982 (2019) 14-0122-03

临床报道

顺铂配置过程中的残留量分析*

许微微¹, 彭竹竹¹, 刘刚²

(中南大学湘雅医院 1. 药学部静脉配置中心; 2. 肝胆胰外科, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 通过检测顺铂配药过程中细胞毒性药物的残留情况, 指导有效的个人防护措施。**方法** 选取配置人员的手套、口罩及残留环境空气, 以高效液相色谱法检测残留化疗药物的浓度。**结果** 在 1 ~ 200 $\mu\text{g/ml}$ 范围内, 顺铂的质量浓度与峰面积呈线性关系 ($r=0.999$)。配置顺铂注射液的支数越多, 外层手套上顺铂的残留量越大。外层口罩上的顺铂残留量较小, 仅当支数为 120 支时检测出微量残留。内层手套和空气中残留浓度检测均低于下限。**结论** 该文为静脉配置中心集中化疗配置过程提供了有效个人防护的方法, 检测过程灵敏有效且干扰小。

关键词: 色谱法, 高速液相; 顺铂; 药物, 疗法联合

中图分类号: R332.123

文献标识码: B

静脉药物配置中心配置项目主要包括肠外营养液、抗肿瘤药物及抗生素等静脉用药, 而临床上抗肿瘤药物多为细胞毒性药物, 在对抗肿瘤细胞的同时, 对正常的人体组织细胞也具有一定的杀伤作用^[1-2]。静脉药物配置中心的配置人员必须经过正规的培训才能上岗, 并且严守操作规程, 尽量防止因操作不当导致意外发生。本研究以配置顺铂为例, 了解化疗药物配置过程中的药物残留情况。

1 资料与方法

1.1 仪器与试剂

LC-10A 高效液相色谱仪 (日本岛津公司), 包括二极管阵列式检测器、CLASS-VP 色谱软件、旋涡混合器、台式离心机及 ATX324 分析天平; C-R7Ae Plus 色谱数据处理系统 (日本岛津公司); 避光袋 (银胶涂层尼龙材料, 北京富尔特医疗科技有限公司); BSC-1600IIA2 型生物安全柜 (百级净化级别, 苏州安泰空气技术有限公司), 配置间为拥有万级净化能力的操作间。配置化疗药物的人员要求有 3 年以上的相关经验且责任心强, 经过处理突发事件能力的培养,

在配置过程中使用双层手套和双层口罩。医用外科口罩 (黄冈市稳健医疗用品有限公司)。注射于顺铂冻干粉针 (8M0514B02, 10 mg, 山东齐鲁制药有限公司), 乙腈为色谱纯, 水为纯化水 (自制)。250 ml 0.9% 氯化钠注射液 (A19032003-2, 湖南科伦制药有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱: Brava NH2 柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μm); 检测波长: 210 nm; 流动相: 乙腈-水 (85 : 15); 流速: 1.0 ml/min; 进样量: 10 μl ; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$ 。按《中国药典》附录进行系统适用性实验^[3]。

1.2.2 样品制备 精密称取顺铂对照品适量, 置于 100 ml 棕色容量瓶中, 加二甲基甲酰胺 (dimethyl formamide, DMF) 溶解并稀释至刻度, 摇匀并制成质量浓度为 1 mg/ml 的溶液, 摇匀作为储备液。再精密量取 1 ml, 置于 100 ml 容量瓶中, 制成质量浓度为 10 $\mu\text{g/ml}$ 的储备液溶液。临用前量取 1 ml 样品加入 100 ml 棕色容量瓶, 制备质量浓度为 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 的溶液。按照设定的色谱条件进样 10 μl , 记录谱图做后续分析, 在保留时间为 4.1 min 处有明显谱峰, 峰形尖锐无杂峰干扰 (见图 1)。

收稿日期: 2019-02-03

* 基金项目: 湖南省自然科学基金 (No: 2019JJ40512)

[通信作者] 刘刚, Tel: 13755063549; E-mail: 9735436@qq.com

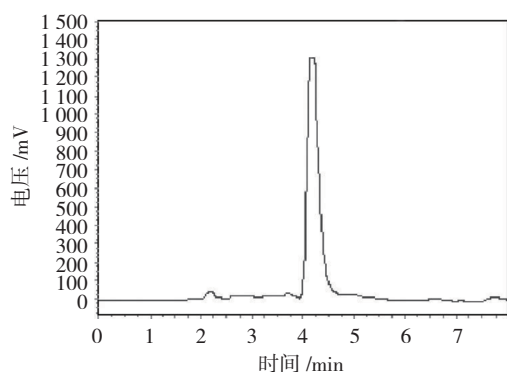


图 1 顺铂样品色谱图

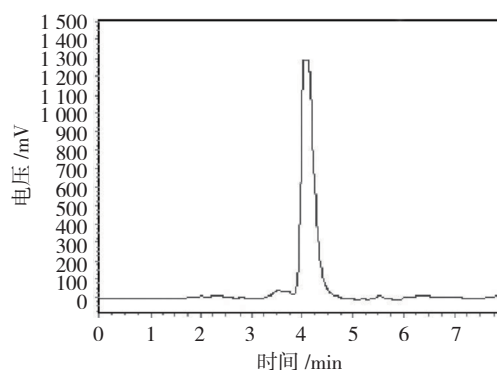


图 2 配置 120 支顺铂注射液外层手套色谱图

2 结果

2.1 线性关系考察

精密量取顺铂 0.005 g, 置于 50 ml 容量瓶中, 再加入 0.9% 氯化钠溶液超声溶解, 并且定容, 充分摇匀。再取 0.9% 氯化钠溶液将其分别稀释成质量浓度为 1、5、10、50、100 及 200 $\mu\text{g/ml}$ 的顺铂标准储备溶液, 分别过微孔滤膜后避光保存。立即取 10 μl 注入液相色谱仪, 记录色谱图。按照 1.2.2 色谱条件进行测定, 重复 2 次, 记录各个样品测定结果及色谱图。以顺铂的质量浓度 (A) 为横坐标, 以其峰面积 (Y) 为纵坐标进行线性回归分析, 得到回归方程 $Y=1423.5A+3528.8$ ($r=0.9999$), 说明在 1 ~ 200 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好。

2.2 重复性考察

取同一批次顺铂, 按照 1.2.2 方法配制并制成质量浓度为 1 mg/ml 的标准溶液, 平行 6 份, 按 1.2.1 色谱条件测定, 每个样品重复测定 2 次并以峰面积计算, 结果显示 6 个样品的相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 为 0.12%, 表明该方法重复性良好。

2.3 外层手套上顺铂残留量

分别收集静脉药物配置中心同一人员配置不同数量的顺铂注射液后的手套并且密封保存, 分别设为 10、20、40、60、80 及 120 支, 外层手套残留量分别为 83.4、235.6、662.7、1109.8、1854.6 及 2987.5 $\mu\text{g/双}$ 。各组外层手套加入 0.2 mol/L、pH 8.00 醋酸-醋酸钠缓冲溶液, 超声 15 min, 溶液加入旋转蒸发仪浓缩至 4 ml 左右。见图 2。

2.4 内层手套对比实验

对每组内层手套采用前述方法测定顺铂残留药量, 结果显示各组内层手套色谱图像均未检测到顺铂吸收峰, 即表明内层手术上顺铂残留药量未达检测下限。

2.5 口罩上顺铂残留量

分别收集静脉药物配置中心同一人员配置不同数量顺铂注射液后的口罩并且密封保存, 分别设为 20、40、80 及 120 支, 考虑到内层口罩顺铂残留量较少, 本研究仅考察配置不同数量顺铂注射液化疗药物对外层口罩残留药量的关系。将配置了不同数量顺铂注射液的外层口罩置于烧杯, 剪碎, 超声后旋转蒸发, 测定顺铂残留量的实验和前述方法相同, 仅在配置 120 支顺铂注射液时检测到特征性吸收峰, 其口罩残留量为 1.2 587 $\mu\text{g/双}$, 说明外层口罩有微量顺铂残余。

2.6 空气中顺铂残留量

将 FQC-1000 空气采样器放置于生物安全柜内, 测定流速为 1 L/min, 采用蒸馏水为吸收液, 取 10 ml 的 0.2 mol/L、pH 8.00 醋酸-醋酸钠缓冲溶液至气泡吸收管。然后以 1 L/min 的流速采集配置 120 支顺铂注射液过程中的空气, 时长为 60 min。并且设定 5 个采样点循环采样以保证测试结果的可靠性和有效性。采集后的空气样品立即用前述方法测定顺铂的残留量。结果表明顺铂残留量均未达到检测下限。

3 讨论

静脉药物配置中心使临床药师的职业潜能得到有效激发, 也使医疗废弃物得到有效的集中处理, 避免污染周边环境, 而且提供了生物安全柜等无菌层流设备, 在药物配制时, 减少了药物微粒、粉尘的吸入, 提高了医护人员的职业防护技能^[3]。静脉药物配置中心与生物安全柜的操作使用有严格的规章制度与操作规范, 配置前 30 min 提前启动柜内循环风机并打开紫外灯。配置人员需先按照七步洗手法清洁双手, 戴双层手套, 双层口罩和帽子, 使用化学防护眼镜、穿防护服及鞋套入内。

有研究报道 C18 柱的分离效果并不理想^[4]。笔者

通过对文献的进一步挖掘决定采用氨基柱^[5]。顺铂微溶于水,易溶于DMF,配置时常留下黄色沉渣。因此,要求进仓的护理人员操作尽量熟练。在溶解化疗药物时,溶媒应缓慢注入防止粉末、药液溢出。若操作中发现有化疗药物溅出,应该及时更换外层手套和口罩^[6]。使用生物安全柜能有效降低化疗药物配置过程对人体的危害。

本研究结果显示,随着配置顺铂注射液数量的增加,外层手套的顺铂残留量也逐渐增多。外层手套上的残留量与配置过程中注射液的偶然性溅出有关。外层口罩的顺铂注射液残留量较低,在配置数量为20、40及80支时均检测到明显的顺铂注射液残留,当配置数量为120支时,检测到微量的顺铂注射液残留,这主要与配置过程中的偶然喷溅有关。可能是因为配置人员长期处于密闭环境里重复劳动引起的注意力下降。通过对操作人员加强岗前培训、以老带新,以及设置合理的工作时间与轮岗制度,尽量避免单人长时间重复劳动,能减少化疗药物配置带来的环境污染。

本文通过建立高效液相色谱法检测顺铂注射液配置过程药物残留量,方法灵敏度高,重复性好,结

果可靠,操作简单易行。不仅可以用来检测顺铂配置过程中药物残留量,而且可以用于其他化疗药物残留的检测及空间污染分析,并针对不同的污染程度制定恰当的处理规范,以此全面提高静脉配置中心医务人员的安全防护水平。

参 考 文 献:

- [1] 郑燕. 优化质量管理流程应用于静脉配置中心的效果 [J]. 医疗装备, 2018, 31(24):75-76.
- [2] MUKHERJEE S, MITRA I, MAHATA S, et al. Hydrolysis mechanism of anticancer drug lobaplatin in aqueous medium under neutral and acidic conditions: a DFT study[J]. Chemical Physics Letters, 2016, 663: 115-122.
- [3] 陈丽芳. 静脉药物配置中心对临床安全用药的影响分析 [J]. 实用医技杂志, 2018, 25(12):1422.
- [4] 黎远冬, 唐东平, 黎丹戎, 等. HPLC 测定肿瘤细胞中顺铂浓度及其在筛选耐药逆转剂中的应用 [J]. 广西医科大学学报, 1997, 14(4): 94-95.
- [5] 张翠莲, 王彪, 佟勐. 临床输注条件下顺铂的光稳定性研究 [J]. 药学杂志, 2009, 44(20): 1578-1581.
- [6] 钱珊, 刘建军, 季文军. 浅谈某院静脉药物配置中心抗肿瘤药物集中配置的标准化操作规程 [J]. 中国卫生产业, 2018, 15(27): 9-11.

(李科 编辑)