

鸦胆子油乳注射液及配置后静脉输液的室温稳定性研究

虞希晨, 寿军, 宋萍, 王志宇, 颜小锋, 周权^{*} (浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 考察说明书中贮存条件要求冷藏, 且须临用前即配即用的鸦胆子油乳注射液的原液和稀释后的静脉输液在室温(25℃)下的稳定性, 为该药品的临床管理与使用提供依据。方法 模拟临床给药剂量和给药时间, 考察性状、pH、渗透压、颗粒细度和油酸含量在室温下放置不同时间点的变化。结果 在室温下, 鸦胆子油乳注射液原液放置 72 h 质量稳定, 配置后静脉输液(30 mL : 250 mL 0.9%生理盐水)在 24 h 内各项理化指标均无明显变化。结论 鸦胆子油乳注射液在医院内部的短时间药物配送无需严格实施冷链管理; 配置后静脉输液室温放置 24 h 稳定, 无需“即配即用”。

关键词: 鸦胆子油乳注射液; 稳定性; 输液; 温度; 冷链; 静脉加药混合

中图分类号: R943.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)10-1234-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.10.019

Stability Studies of *Brucea javanica* Oil Emulsion Injection and Diluted Infusion in Non-PVC Infusion Bag at Room Temperature

YU Xichen, SHOU Jun, SONG Ping, WANG Zhiyu, YAN Xiaofeng, ZHOU Quan^{*} (The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the stability of *Brucea javanica* oil emulsion injection and diluted infusion in non-PVC infusion bags at room temperature(25℃), because the package insert of this product notifies that it should be stored at a refrigerator and should be extemporaneously prepared prior to medication administration. **METHODS** Pharmaceutical analysis was performed on *Brucea javanica* oil emulsion injection and its diluted infusion prepared with 30 mL undiluted injection and 250 mL 0.9% sodium chloride injection in non-PVC infusion bags in a simulated clinical situation. The character, pH, osmotic pressure, particle fineness and content of oleic acid in the admixture were determined at different time at room temperature. **RESULTS** Undiluted *Brucea javanica* oil emulsion injection could keep stable for at least 72 h under 25℃, and its diluted infusion remained stable 24 h in non-PVC infusion bag under 25℃. **CONCLUSION** In clinical practice, it is appropriate to escape the strict cold chain requirements on *Brucea javanica* oil emulsion injection during drug dispensing and logistics distribution. And it is unnecessary to extemporaneously prepare the infusion of *Brucea javanica* oil emulsion just before intravenous administration.

KEY WORDS: *Brucea javanica* oil emulsion injection; stability; infusion; temperature; cold chain; intravenous admixture service

鸦胆子油乳注射液(*Brucea javanica* oil emulsion injection)为鸦胆子油与乳化剂制成的灭菌乳状液体, 用于肺癌、肺癌脑转移及消化道肿瘤的治疗^[1]。未启封的鸦胆子油乳注射液的贮存要求为“密闭, 避光, 置冷暗处保存”。在大多数医院内整个“药物流”过程(配送、调剂)中, 严格执行冷链管理还有一定的困难。因此, 需要知道室温(本研究特指 25℃)下未启封的鸦胆子油乳注射液的稳定性。国内吴春芬等^[2]研究了不同温度下保存 3 d 后鸦胆子油乳注射剂的稳定性, 认为应按说

明书要求在 4℃左右冷藏保存, 禁止冷冻, 而室温放置 3 d 不会明显影响其质量, 但该文献未报道不同时间内的各质量检测指标的动态变化。

另外, 鸦胆子油乳注射液的用法用量为“静脉注射, 每天 1 次, 1 次 10~30 mL, 使用时加生理盐水 250 mL, 稀释后立即使用”。按照说明书中“临用前即配即用”的描述, 静脉用药调配中心应该要以打包(即一包输液+注射剂+输液标签的独立包装)形式发往病房, 由病房护士自行冲配。然而, 笔者曾用四甲基偶氮苯唑盐法(MTT)试验,

基金项目: 浙江省教育厅项目(N20140209); 浙江大学科研项目(H20130629); 浙江省中医药科技计划项目(2011ZA057)

作者简介: 虞希晨, 男, 医院药师, 硕士生 Tel: (0571)87783665 E-mail: 1812024465@qq.com *通信作者: 周权, 主任药师, 博士, 硕导 Tel: (0571)87784615 E-mail: zhouquan142602@zju.edu.cn

证明了鸦胆子油乳注射液的稀释液在临床使用浓度(0.4~1.2 mg·mL⁻¹, 按油酸计)下具有一定的细胞毒性, 建议其冲配在生物安全柜内进行, 操作时建议按照化疗药物管理的要求执行^[3]。在病房护理单元治疗室内“开放”状态下配置鸦胆子油乳静脉输液, 可能具有潜在的职业暴露风险。在有条件的医院内, 应尽可能在静脉用药调配中心集中配置鸦胆子油乳静脉输液。然而又有冲配后静脉输液不稳定、药物配送需要花费一定的时间、存在质量安全风险的顾虑, 因此, 极需对鸦胆子油乳注射液冲配后输液的稳定性进行考察。本研究旨在解决鸦胆子油乳注射液在医院内药品管理与使用中存在的稳定性相关的系列科学问题。

1 仪器与材料

1.1 仪器

马尔文 MS2000 激光粒度仪(英国马尔文仪器公司); STY-1 渗透压测定仪(天津市天大天发科技有限公司); Agilent 7890A 气相色谱仪(美国 Agilent 公司); Mettler Toledo 320 pH 计(瑞士 Mettler)。

1.2 药品与试剂

鸦胆子油乳注射液(浙江九旭药业有限公司, 规格: 每支 10 mL, 批号: 20130413、20130414、20130415); 十六酸(美国 FLUKA, 批号: BCBF-3332V, 纯度: 100%); 油酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 111621-201004, 纯度: 100%); 氯化钠注射液(六安市华源制药有限公司, 规格: 每瓶 0.9%×250 mL, 批号: 121013052)。

2 方法

2.1 色谱测定

2.1.1 色谱条件与系统适用性试验 以键合/交联聚乙二醇为固定相的 SUPELCO WAXTM-10 石英毛细管柱(柱长 30 m, 内径 0.25 mm, 膜厚度 0.25 μm), 氢火焰离子化检测器, 载气高纯氮气, 分流比为 5:1, 进样口温度为 250 °C, 检测器温度为 280 °C, 流速为 1.0 mL·min⁻¹; 采用程序升温, 初始温度为 150 °C, 以 5 °C·min⁻¹ 的速率升温至 250 °C, 保持 10 min, 理论板数按油酸峰计算, 应≥10 000, 油酸峰与相邻峰的分离度应>2。

2.1.2 校正因子测定 取十六酸适量, 精密称定, 加正己烷制成每 1 mL 含 1.2 mg 的溶液, 摇匀, 作为内标溶液。另取油酸对照品适量, 加正己烷制成每 1 mL 含 1.5 mg 的溶液, 作为对照品溶液。精密量取对照品溶液 1 mL, 混匀, 置 100 °C 加热 8 h,

冷却至室温后, 精密加入正己烷 4 mL, 振摇 2 min, 400 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液 1 μL 注入气相色谱仪, 计算校正因子, 即得。色谱图见图 1。

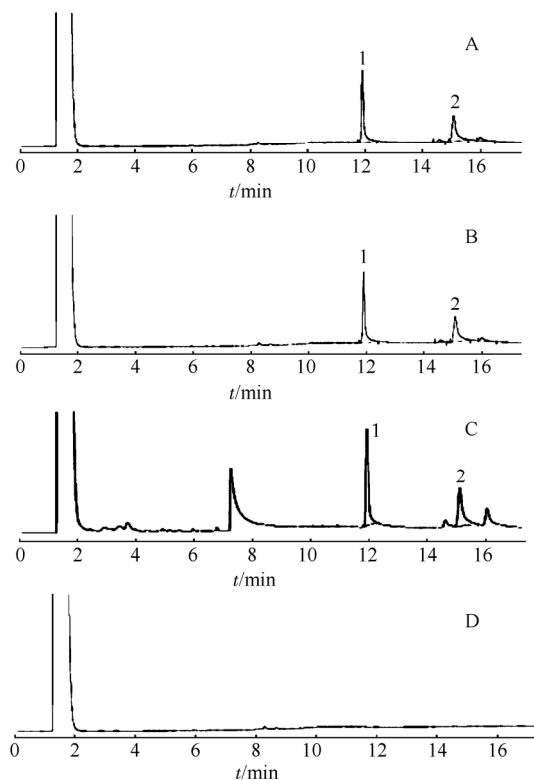


图1 鸦胆子油乳中油酸的气相色谱图

A—十六酸(内标)和油酸对照品; B—0 h 时鸦胆子油乳注射液原液; C—0 h 时鸦胆子油乳注射液冲配后的稀释液; D—阴性样品溶液; 1—十六酸; 2—油酸。

Fig. 1 Gas chromatograms of oleic acid in *Brucea javanica* oil emulsion

A—reference substance of hexadecanoic acid (internal standard) and oleic acid; B—original *Brucea javanica* oil emulsion injection at initial time; C—diluted infusion of *Brucea javanica* oil emulsion at initial time; D—blank sample solution; 1—hexadecanoic acid; 2—oleic acid.

2.1.3 加样回收率试验 取已知油酸含量的鸦胆子油乳注射液(批号: 20130413), 精密量取 0.5 mL, 共 9 份。每 3 份分别精密加入油酸对照品溶液 0.4, 0.5, 0.6 mL(相当于样品含量的 80%、100%和 120%), 精密加入内标溶液 1 mL, 摇匀, 按“2.1.2”项下“置 100 °C 加热 8 h”起操作, 测定, 计算平均加样回收率为 98.3%, RSD 为 2.1%。

2.1.4 实际样品测定 取室温下放置不同时间的鸦胆子油乳注射液原液, 精密量取 1 mL, 置具塞试管中, 精密加入内标溶液 1 mL, 摇匀, 按“2.1.2”项下“置 100 °C 加热 8 h”起操作, 测定, 计算, 即得。参考浙江九旭药业有限公司鸦胆子油乳注射液质量标准(YBZ12472004), 鸦胆子油乳注射液

每 1 mL 含油酸 $C_{18}H_{34}O_2$ 不得 <1.3 mg。

配置后静脉输液：取鸦胆子油乳注射液 3 支(每支 10 mL)，按无菌操作模式用注射器注入到 0.9%氯化钠注射液 250 mL(非 PVC 材质)内，摇匀，注入后拔出针头，瓶口塞入输液器，倒置(模拟临床输液悬挂方式)。在室温下放置不同时间，测定时每次滴注出所需量进行项目检测。含量测定时，精密量取 10 mL，置具塞试管中，精密加入内标液 1 mL，摇匀，按“2.1.2”项下“置 100 ℃加热 8 h”起操作，测定，计算，即得。本品每 10 mL 含油酸 $C_{18}H_{34}O_2$ 不得 <1.4 mg。

2.2 其他质量检测指标测定

在室温下放置不同时间，参考浙江九旭药业

有限公司鸦胆子油乳注射液质量标准(YBZ12472004)，测定 3 个批次鸦胆子油乳注射液的性状、pH、渗透压和颗粒细度。

3 结果

3.1 鸦胆子油乳注射液原液室温下的稳定性

通过 3 批(批号分别为 20130413、20130414、20130415)鸦胆子油乳注射液原液稳定性试验考察可以看出，鸦胆子油乳注射液在室温下放置 72 h 不发生分层，pH 值、渗透压摩尔浓度、颗粒细度和含量等均不发生明显变化，且每 1 mL 含油酸均 ≥ 1.3 mg(符合质量标准要求)。72 h 时油酸含量与 0 h 时的油酸含量相比，经 t 检验分析，差异无统计学意义。结果见表 1。

表 1 鸦胆子油乳注射液室温下放置不同时间的质量检测指标变化($n=3$)

Tab. 1 Changes in quality indicators of *Brucea javanica* oil emulsion injection at room temperature at different time($n=3$)

时间/ h	性状	pH 4~6	渗透压/ mOsmol·kg ⁻¹	颗粒细度(1 μm 以下 $\geq 95\%$ ，5 μm 以上不得检出)				油酸含量/ mg·mL ⁻¹
				$d=0.5\ \mu\text{m}$	$d=0.9\ \mu\text{m}$	$d\leq 2\ \mu\text{m}$	$d\geq 5\ \mu\text{m}$	
0	乳白色均匀 乳状液体	5.67 $\pm$ 0.18	418.7 $\pm$ 1.2	0.149 $\pm$ 0.002	0.228 $\pm$ 0.006	100%	0	2.10 $\pm$ 0.10
4		5.68 $\pm$ 0.17	416.3 $\pm$ 0.6	0.149 $\pm$ 0.001	0.225 $\pm$ 0.007	100%	0	2.30 $\pm$ 0.10
8		5.66 $\pm$ 0.17	419.3 $\pm$ 0.6	0.149 $\pm$ 0.001	0.227 $\pm$ 0.006	100%	0	2.40 $\pm$ 0.30
12		5.66 $\pm$ 0.18	417.0 $\pm$ 1.0	0.149 $\pm$ 0.001	0.227 $\pm$ 0.006	100%	0	2.40 $\pm$ 0.20
24		5.66 $\pm$ 0.18	414.7 $\pm$ 1.2	0.149 $\pm$ 0.002	0.228 $\pm$ 0.006	100%	0	2.60 $\pm$ 0.20
48		5.65 $\pm$ 0.19	416.7 $\pm$ 0.6	0.149 $\pm$ 0.002	0.228 $\pm$ 0.006	100%	0	2.30 $\pm$ 0.10
72		5.63 $\pm$ 0.18	412.3 $\pm$ 1.5	0.149 $\pm$ 0.001	0.227 $\pm$ 0.006	100%	0	2.20 $\pm$ 0.20

3.2 鸦胆子油乳注射液冲配后输液的稳定性考察

用 0.9%氯化钠注射液冲配 3 批(批号分别为 20130413、20130414、20130415)鸦胆子油乳注射液，结果显示在 24 h 内稳定，输液的性状、pH 值、渗透压摩尔浓度和颗粒细度均没有发生明显变

化，且每 10 mL 含油酸均 ≥ 1.4 mg(以原液质量标准要求的最低限要求，计算稀释后静脉输液中油酸的最低限)。24 h 油酸含量与 0 h 时的油酸含量相比，经 t 检验分析，差异无统计学意义。结果见表 2。

表 2 鸦胆子油乳注射液冲配后室温下放置不同时间的质量检测指标变化($n=3$)

Tab. 2 Changes in quality indicators of diluted infusion of *Brucea javanica* oil emulsion at room temperature at different time($n=3$)

时间/ h	性状	pH 4.5~7.0	渗透压/ mOsmol·kg ⁻¹	颗粒细度(1 μm 以下 $\geq 95\%$ ，5 μm 以上不得检出)				油酸含量/ mg·(10 mL) ⁻¹
				$d=0.5\ \mu\text{m}$	$d=0.9\ \mu\text{m}$	$d\leq 2\ \mu\text{m}$	$d\geq 5\ \mu\text{m}$	
0	乳白色均匀 乳状液体	5.28 $\pm$ 0.04	297.3 $\pm$ 0.6	0.149 $\pm$ 0.001	0.227 $\pm$ 0.006	100%	0	1.74 $\pm$ 0.03
2		5.34 $\pm$ 0.09	291.0 $\pm$ 1.0	0.149 $\pm$ 0.001	0.228 $\pm$ 0.006	100%	0	1.70 $\pm$ 0.03
4		5.31 $\pm$ 0.10	296.3 $\pm$ 0.6	0.149 $\pm$ 0.001	0.226 $\pm$ 0.005	100%	0	1.68 $\pm$ 0.01
8		5.34 $\pm$ 0.10	293.7 $\pm$ 3.1	0.152 $\pm$ 0.002	0.230 $\pm$ 0.003	100%	0	1.68 $\pm$ 0.03
12		5.31 $\pm$ 0.10	295.7 $\pm$ 0.6	0.147 $\pm$ 0.003	0.229 $\pm$ 0.002	100%	0	1.81 $\pm$ 0.09
24		5.31 $\pm$ 0.10	295.7 $\pm$ 1.2	0.151 $\pm$ 0.001	0.236 $\pm$ 0.001	100%	0	1.87 $\pm$ 0.11

4 讨论

本研究证明了鸦胆子油乳注射液冲配后的稀释液在室温下 24 h 内各项理化指标均无明显变

化，在 24 h 内质量稳定，为该产品在静脉用药调配中心集中配置提供了科学依据；打破了“临床护士必须在临用前才能稀释”的要求，减少了临

床护理人员的工作压力；初步证明鸦胆子油乳注射液原液在室温下放置 72 h(3 d)，其 pH、渗透压、颗粒细度及油酸含量均没有明显的变化，在医院内部的药物流(药库→各调剂部门、调剂部门→病房、护理单元治疗室内短暂的放置、病房退药→调剂部门)中，不一定需要完全控制在冷链状态下，打破了“在说明书中贮存条件是冷藏”的要求。

本研究的缺点：①仅研究了浙江九旭药业有限公司生产的鸦胆子油乳注射液的稳定性，没有对其他厂家生产的产品进行研究，结论可否推广到其他产品，尚需要进一步的考察。②本研究没有测试鸦胆子油乳冲配后静脉输液的微生物稳定性(即无菌)，但是笔者医院静脉用药调配中心的输液配置质量控制表明，在规范执行无菌操作的前提下，冲配后的静脉输液在室温下一周内微生物稳定。③本研究所用含量测定方法没有考虑检测可能的降解产物，未能从降解产物的角度证明鸦胆子油是稳定的。虽然法定的质量标准无有关物质测定项，但是质量标准可能只保证说明书中的贮存(冷藏)与使用方法(即配即用)下的质量，因此，需要进一步采用其他分析手段例如薄层色谱、气质联用等技术来探究鸦胆子油乳注射液室温暂时

存放以及冲配后的稳定性。

温度与药品质量密切相关，化学反应速率通常可增加到原来的 2~4 倍，因此，实施冷链工作十分重要。资料表明，一些说明书中贮存条件要求冷藏的药品，被证明在室温下可以短期存放。例如，顺阿曲库铵、阿替普酶注射冻干粉和甘精胰岛素说明书均要求冷藏，但在室温下可分别稳定存放 3 周、4 个月和 4 周^[4]。考虑到国内大多数医院尚未有条件实施院内冷链或还不能完全无缝隙冷链，今后需要加大对说明书要求冷藏的药品的室温稳定性进行研究。

REFERENCES

- [1] LYU C J, ZHANG R R, ZHOU J, et al. Preparation of borneol and *Brucea javanica* oil nanoemulsion and tumor suppression effect on glioma in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(7): 780-786.
- [2] 吴春芬, 胡毅坚. 不同保存温度下鸦胆子油乳注射剂稳定性研究[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(4): 266-268.
- [3] 宋萍, 章燕君, 何萍, 等. 鸦胆子油乳注射液的临床药物利用研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 268-270.
- [4] COHEN V, JELLINEK S P, TEPERIKIDIS L, et al. Room-temperature storage of medications labeled for refrigeration [J]. Am J Health-Syst Pharm, 2007, 64(16): 1711-1715.

收稿日期: 2015-04-06

血糖水平对阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者疗效的影响

傅军霞, 张霞燕, 田伟强, 华俊彦^{*}(浙江大学丽水医院, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 研究血糖水平对阿替普酶(Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓治疗急性脑梗死患者疗效的影响。方法 选择 2013 年 1 月—2014 年 12 月急诊符合 rt-PA 静脉溶栓标准的 84 例脑梗死患者, 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分, 以 rt-PA 溶栓后 24 h NIHSS 分值减少 ≥ 4 分或神经功能缺损症状完全消失视为有效, 观察溶栓前随机血糖, 入院 7 d 后空腹血糖、餐后 2 h 血糖和 HbA1c 等对溶栓疗效的影响。结果 rt-PA 溶栓后 24 h 有效组溶栓前随机血糖、入院 7 d 后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 平均值都比无效组低, 其中空腹血糖平均值有显著性差异($P < 0.05$)。溶栓疗效随 HbA1c 值升高而逐渐降低。糖尿病组或糖耐量异常组比血糖正常组溶栓疗效降低。溶栓前随机血糖在 7~9 mmol·L⁻¹ 时疗效佳。结论 阿替普酶静脉溶栓疗效与血糖水平密切相关, HbA1c 值越高, rt-PA 溶栓后 24 h 疗效越差, 溶栓前控制患者血糖在 7~9 mmol·L⁻¹ 有助于提高 rt-PA 溶栓疗效。

关键词: 2 型糖尿病; 血糖; 血栓溶解

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)10-1237-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.10.020

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2014ZYY33)

作者简介: 傅军霞, 女, 副主任药师 Tel: (0578)2285707 E-mail: fujx1030@163.com *通信作者: 华俊彦, 男, 主任药师 Tel: (0578)2681490 E-mail: tankhua@126.com