

失 效 期 限 的 调 整

T. Taylor (英国, 伦敦哈默史密斯和夏洛特皇后医院主任药师)

在医院药房里, 当冰箱无意之中断电时, 药师面临的一个问题是冰箱里贮存的药品怎么办。遇到这种情况, 可应用下列公式解决:

$$t_s(T_2) = \frac{t_s(T_1)}{Q_{10}(\Delta T/10)}$$

式中, T_1 及 T_2 分别为冰箱温度和室内温度 (0°C);

t_s 为贮存期;

$\Delta T = T_2 - T_1$;

Q_{10} 为已知药物分解常数, 相当于温度每升高 10°C , 其反应速度增加的倍数。

对大多数药物的分解反应来说, 其 Q_{10} 值范围为 $2 \sim 4$ 。设以 Q_{10} 值为 4 代入上式, 则可得到药物因温度升高而分解量的最大估计值。因此只要知道药厂规定的冰箱内贮存期限, 就可以计算出该药品在冰箱断电后的安全而合理的有效贮存期限。

举例: 冰箱内某药品的失效期为 1987 年 3 月, 1986 年 6 月 30 日冰箱偶然断电, 过了 4 天才发现这一失误。如继续贮于冰箱内, 该药还能用多久?

已知 $T_1 = 5^\circ\text{C}$ $T_2 = 25^\circ\text{C}$

$t_s^{(5)} = 8$ 个月 (从 1986 年 7 月 1 日至 1987 年 2 月 28 日)

如某药品从 1986 年 6 月 29 日已贮于 25°C , 则其贮存期限 $t_s^{(25)}$ 应为

$$\frac{8}{4^{\frac{25-5}{10}}} = \frac{8}{4^2} \text{ (月)};$$

而 $\frac{8}{4^2}$ (月) (25°C) \equiv 8 月 (5°C)

$\therefore 4$ 天 (25°C) $\equiv \frac{8 \times 4^2}{8} \times 4$ (天) (5°C)

$\equiv 64$ (天)

因此偶然保存在 25°C 经过的 4 天相当于冰箱内 (5°C) 64 天。那末冰箱贮存的期限应按原来的失效期减去此数 (即 8 个月减去 64 天。大约为 5 个月)。所以某药品如继续贮存在冰箱内, 则可安全用到 1986 年 11 月底。

上述公式只能用于两种贮存温度发生同样化学分解的情况。例如, 此公式不适用于有物理变化存在的情况, 如胰岛素或疫苗的意外冰冻。

[British J of Pharmaceutical Practice 《英国药学实践杂志》8 (8) : 242, 1986 (英文)]

蔡琼英译 张紫洞校

冰 箱 内 正 常 贮 藏 药 品 的 温 度 稳 定 性

C R Duncton (英国沃信医院药师)

制药厂常碰到的一个问题是答复有关药品在不同温度下 (尤其是室温下) 的稳定性的咨询, 这些药品通常要求在冰箱内 $4 \sim 8^\circ\text{C}$ 贮藏。咨询主要来自医院和公共护理人

员, 他们想知道在冰箱发生故障的不同时间后, 药品是否还能够继续适于应用。药师的责任之一就是在这种情况下就药品能否使用问题提出建议。

当然最简便不过的建议是只要贮藏温度稍有疑问就将该药弃去不用，可是这种做法未免过于浪费，特别是当药品还很可能继续适用时更是如此。关于这个问题曾有人考虑过，但是这些文献只限于美国产品，而与英国生产的药品无关。还有人详细列举了在医院控制温度下药品的贮藏情况，但没有足够的情报能作出全面的结论。

因此，人们对各地区的药物情报中心提出了要求，询问是否有成功的情报可用。结果决定将已收集到的各制药厂的产品资料加以汇总，列成表格以供参考。

方法

本表包括西苏塞克斯医院内所有冰箱贮藏的药品（不管药品是否需要在此冰箱内贮藏），据信可以对在4~8℃贮藏的药品提供合理的选择。此表由制药厂分类归纳而成，经发信向47家药品公司征询有关意见，即他们所生产的药品当贮藏于0℃以下、8~15℃和15~25℃经过24小时、48小时和1周时其保存期尚余多少，以及其它证明有用的资料。

结果与结论

一旦收到咨询信的答复后，即可以明显地看出全部制药厂并不总是进行不同温度下药品稳定性的常规实验，因为一个药品在申请许可证时对完成这一实验程序并不作要求。不过，有一个非常有用的方法可回答这个问题，调查的结果参见下表。在表中所有的数据都是有关原装药品的，而当这些药品重新配制时也适用。

表中的数据并没有表明每一种药品的试样都在规定温度下贮藏一定时间后又加以试验。同时也必须指出，批准的贮藏期包括了正常情况下药品在搬运途中冰箱外的时间，因此实际的贮藏期就要根据运输的情况少于规定的贮藏期。

以前还没有关于在不同温度下冰箱内贮藏药品的校正贮藏期的完整文件。因此本文提供一个不同情况下决定药品稳定性的基本依据。应该牢记，这些基本依据并非是“一成不变”的结论，在任何情况下都应保持职业上的慎重，必要时对个别情况可向有关制药厂查询。

正常贮藏于冰箱内的药品的温度稳定性

产 品	公 司	不正确贮藏温度	贮 藏 期
Acthar 凝胶(促皮质肾上腺素注射液)	Armour	0℃以下	N
Acthar 凝胶(促皮质肾上腺素注射液)	Armour	RT 12小时	N
Acthar 凝胶(促皮质肾上腺素注射液)	Armour	RT 超过12小时	3周
Addiphos	Kabi Vitrum	5~25℃	N
Addiphos	Kabi Vitrum	5℃以下	弃去
Alavac-P(吸附性退敏疫苗)	Bencard	0℃以下或8℃以上	弃去
Alavac-S(吸附性退敏疫苗)	Bencard	0℃以下或8℃以上	弃去
两性霉素注射剂	Squibb	任何情况	CM
亚硝酸异戊酯安瓿吸入剂	Evans	RT	18个月
Ancrod 注射剂	Armour	0℃以下	弃去
Ancrod 注射剂	Armour	RT 24小时	N
Ancrod 注射剂	Armour	RT 超过24小时	弃去
Ancrod 解毒剂	Armour	任何情况	弃去
抗淋巴细胞球蛋白	Hoechst	任何情况	弃去
抗破伤风免疫球蛋白	Wellcome	任何情况	CM
8-精氨酸加压素注射剂	Parke-Davis	0℃以下或30℃以上	弃去
8-精氨酸加压素注射剂	Parke-Davis	8℃以上与30℃以下	7天
左旋天冬酰胺酶	CAMR	15~25℃	20天
阿司匹林栓剂	Macarthys	0℃以下或25℃以上	弃去
阿司匹林栓剂	Macarthys	20℃	N
阿司匹林栓剂	Macarthys	25℃ 1周	N
Atracurium 注射剂	Calmic	25℃	2天

续表

Calcisorb 磷酸纤维素钠	Riker	0~2°C	2年
Calcisorb 磷酸纤维素钠	Riker	8~25°C	1月
降钙素	Armour	0°C以下	弃去
降钙素	Armour	RT	24小时
降钙素 (钙通宁)	Armour	直到25°C	3年
羧苄青霉素注射剂	Beecham	直到25°C	24小时
卡氮芥注射剂	Bristol-Myers	8°C以上	弃去
苯丁酸氮芥片剂	Wellcome	25°C	3月
氯霉素滴眼剂	Parke-Davis	0°C以下或30°C以上	弃去
氯霉素滴眼剂	Parke-Davis	8°C以上或30°C以下	7天
氯霉素量滴	Smith & Nephew	RT	1月
氯甲噻唑注射剂	Astra	0°C以下	N (1)
氯甲噻唑输液	Astra	RT	2周
Coparvax	Calmic	任何情况	弃去
氮烯唑胺注射剂	Bayer	任何情况	CM (2)
硝苯呋海因注射剂	Norwich Eaton	直至30°C	出厂日期后3年
正定霉素注射剂	May & Baker	RT	48小时 (3)
醋酸后叶加压素注射剂	Ferring	0°C以下	N (4)
醋酸后叶加压素注射剂	Ferring	8~25°C	1周 (5)
醋酸后叶加压素鼻用溶液	Ferring		1周
去铁胶粉	Ciba	8~15°C	4年 (6)
前列腺素 I ₂ 注射剂	Wellcome	25°C	2天
麦角新碱注射剂	Enquiry to Sandoz	直至22°C	N
雌二醇氮芥胶囊	Lundbeck	RT	N
三甘醇二缩水甘油醚注射剂	ICI	RT	N
第八凝血因子浓缩注射剂	Immuno	RT	6个月
高血糖素注射剂	Novo	RT	2年
Haelomid 注射剂	Pharmacia	RT 直至1个月	N
Histoacryl	Davis+Geck	RT	3周 (7)
人体正常免疫球蛋白	Kabi Vitrum	18~25°C	2周
疱疹净滴眼剂	Allergan	RT	N
疱疹净眼膏	Allergan	RT	N
人胰岛素	Lilly	18~25°C	1个月
胰岛素, MU	Novo	15°C	N
胰岛素, MC	Novo	25°C	1个月
胰岛素, MU	Novo	0°C以下	弃去
干扰素	Wellcome	4~8°C	N
干扰素	Wellcome	RT	弃去
静脉滴注用脂肪乳剂	Kabi Vitrum	0°C以下	弃去
静脉滴注用脂肪乳剂	Kabi Vitrum	18~25°C	数天

续表

乙二胺四乙酸二钴注射剂	Lipha	RT 3年	} 贮藏不超过规定期限
乙二胺四乙酸二钴注射剂	Lipha	37°C 1年	
光神霉素	Pfizer	PT 12小时	N (8)
氮芥注射剂	Boots	8~15°C	1周
氮芥注射剂	Boots	15~25°C	24小时
硫酸新霉素滴眼剂	Calmic	25°C	1周
Norisen	Merck	8~22°C	1周
羟甲硫脲	Geistlich	0°C以下	N
羟甲硫脲	Geisalich	直至25°C	N
毛果芸香眼膜	May & Baker	RT	数周 (9)
Ophthaine 滴眼剂	Squibb	任何情况	CM
Otosporin 滴耳剂	Calmic	25°C	1周
氧化纤维素	AHS	RT	1周
催产素注射剂	Sandoz	直至22°C	N
催产素鼻腔喷雾剂	Sandoz	0°C以下	弃去
催产素鼻腔喷雾剂	Sandoz	直至22°C	CM
催产素/麦角新碱注射剂	Sandoz	直至22°C	N
双呱雄酯注射剂	Organon Teknika	0°C以下	弃去
双呱雄酯注射剂	Organon Teknika	15~25°C	6周 (10)
Parentrovite 浓注射剂	Bencard	直至15°C	N
Parentrovite 浓注射剂	Bencard	15~20°C	18个月
Parentrovite 浓注射剂	Bencard	20°~30°C	6个月
Ped-el	Kabi Vitrum	RT	数天
五肽促胃酸激素注射剂	ICI	25°C 2天	立即使用, 否则弃去
Pergonal 注射剂	Serono	0°C以下	N
Pergonal 注射剂	Serono	RT	3年
Pharmalgen veroms	Pharmacia	直至30°C	8周
碘化二氧磷酸酰硫胆碱滴眼剂	Ayerst	RT	N
酪氨酸-吸附性疫苗	Bencard	0°C以下	弃去
酪氨酸-吸附性疫苗	Bencard	其它任何情况	CM
Polybactrin soluble GU	Calmic	25°C	1周
多粘菌素粉	Calmic	25°C	1周
甲基吡啶醛肟注射剂	Ayerst	RT	N
免疫法早期妊娠诊断剂	Organon Teknika	0°C以下	弃去
免疫法早期妊娠诊断剂	Organon Teknika	15~25°C	4周 (11)
免疫法早期妊娠诊断剂	Organon Teknika	15~25°C	48小时 (12)
绒毛膜促性腺激素注射剂	Serono	0°C以下	N
绒毛膜促性腺激素注射剂	Serono	RT	3年
前列腺素E ₁ 注射剂	Upjohn	任何情况	弃去
前列腺素E ₂ 注射剂	Upjohn	任何情况	CM
前列腺素E _{2α} 注射剂	Upjohn	RT	N

续表

特种退敏疫苗	Bencard	任何情况	CM
皮试液	Bencard	0°C以下	弃去
皮试液	Bencard	RT	数天
皮试液	Merck	0°C以下	弃去
皮试液	Merck	22°C	10天
抗蛇毒血清	—	5°C	? (13)
抗蛇毒血清	—	20°C	? (14)
磷酸纤维素钠	Whatman	RT	3月
Solivito	Kabi Vitrum	RT	数天
Somatonorm 注射剂	Kabi Vitrum	任何情况	弃去
花粉提取物冰冻干燥制品	Pharmacia	RT	1周
链激酶注射剂	Kabi Vitrum	任何情况	CM
琥珀胆碱注射剂	DF	20°C	3月
琥珀胆碱注射剂	DF	30°	1月
琥珀胆碱注射剂	DF	0°C以下	弃去
合成促皮质素注射剂	Ciba	23°C	1月
噻替哌注射剂	Lederle	任何情况	CM
凝血激酶注射剂	Consolidated	21°C	3年
百里胺浓缩注射剂	Warner	0°C以下	弃去
百里胺浓缩注射剂	Warner	直至30°C	7天
百里胺量滴	Smith & Nephew	RT	1月
甲碘安注射剂	Glaxo	25°C	18月
阿方那特注射剂	Roche	RT	2周 (15)
筒箭毒碱注射剂	DF	0°C以下	弃去
筒箭毒碱注射剂	DF	RT	N
尿激酶注射剂	Serono	任何情况	CM
菌 苗	Wellcome	0°C以下	弃去
菌 苗	Wellcome	其它任何情况	CM
病毒疫苗	Wellcome	25°C	7天
双链酶	Lederle	0°C以下	弃去
双链酶	Lederle	RT	7天
Vecuronium 注射剂	Organon Taknika	8~25°C	N
长春碱注射剂	Lilly	RT	24小时
长春新碱注射用粉剂	Lilly	RT	1月
长春新碱注射剂	Lilly	RT	8天
长春花碱酰胺注射剂	Lilly	RT	1月
维生素E混悬剂	Roche	25°C	N
静脉滴注脂肪乳剂	Kabi Vitrum	RT	数天

缩写: CM = 与制药厂联系 DOM = 制造日期 N = 正常贮藏期 RT = 室温

注: (1): 除非为油样物沉淀, 否则弃去。

(2): 样品RT贮藏1年无显著效价损失。

(3): 现有数据指重新调配溶液。

- [4]: 解冻时有沉淀除外。
- [5]: 样品15~25°C贮藏3个月无显著效价损失。
- [6]: 若在溶液中则只有3天。
- [7]: 只要保持液态则可用。
- [8]: 保证首先使用。
- [9]: 若产品变粘则不用。
- [10]: 若以后贮藏4~8°C则为N。
- [11]: 若包装未打开。
- [12]: 若包装已打开。
- [13]: 每年效价损失5%。
- [14]: 每年效价损失20%。
- [15]: 检查pH, 若大于4.9可用。

[Brit J of Pharma Prac 《英国药学实践杂志》, 8(8), 237~242, 1986(英文)]

徐峰译 蔡琼英校 张紫洞审

药物水溶液颜色变化的动力学

北村 智等(日本, 藤泽药品工业公司)

一般说来, 药物要求有严格的质量, 假若能确认药物的颜色变化, 就能保持药物一定的质量。因此, 变色现象常是表示药物质量的一个重要因素。

最近对固体制剂颜色变化的动力学解析已作了尝试, 采用色差仪预测药物稳定性的试验也有报道。

可是药物不仅是固体制剂, 而很多是作为液体剂型来使用。通常液体剂型由于不稳定而容易发生颜色变化, 不过目前尚无采用动力学分析溶液状态颜色变化的例子。本文为了确认溶液状态的变色, 选择抗坏血酸(VC)和头孢菌素类抗生素头孢噻肟(CZX)和头孢唑啉(CEZ)的水溶液, 用色差仪测定其颜色变化, 试用动力学加以分析, 进而做出颜色变化的预测报告。

理论部分

颜色变化(ΔE)根据(1)式中所表示的Hunter色差公式算出。

$$\Delta E = [(\Delta a)^2 + (\Delta b)^2 + (\Delta L)^2]^{1/2}$$

式中, a和b是色度指数, L是亮度指数。

ΔL , Δa , Δb 分别表示变色试样与变色前各指数的差。

此外松田等为了按动力学处理变色过程, 假定根据(2)式测定颜色的经时变化再将其积分后得(3)式。

$$d\Delta E/dt = k(\Delta E)^n \quad (2)$$

$$\log \Delta E = \frac{1}{1-n} \log(1-n)k$$

$$+ \frac{1}{1-n} \log t \quad (n \neq 1) \quad (3)$$

式中n为变色反应级数, k是变色速度常数, t表示时间。

换言之, 设颜色变化(ΔE)的经时过程按(3)式测定, $\log \Delta E$ 与 $\log t$ 之间的直线关系成立, 再由直线方程的斜率与截距求出变色反应级数(n)和速度常数(k)。

实验部分

1. 材料

取头孢去甲噻肟钠、头孢唑啉钠、抗坏血酸分别配成5% (W/V)的溶液即为供