

药液效期的时间控制研究

尤楠

原子高科 北京

【摘要】 注射用亚锡亚甲基二膦酸盐、注射用亚锡甲氧异腈、注射用亚锡喷替酸都是冻干粉针药盒，它们与 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器配套使用，用于制备锝 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] 亚甲基二膦酸盐注射液、锝 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] 甲氧异腈注射液、锝 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] 喷替酸注射液。掌握药液配制完成后至药液预冻前，氯化亚锡组分氧化状况，就可以控制处方组分，保证产品质量。

【关键词】 注射用亚锡亚甲基二膦酸盐；注射用亚锡甲氧异腈；注射用亚锡喷替酸；氯化亚锡氧化

Study on time control of effective period of liquid medicine

Nan You

HTA CO.LTD Beijing

【Abstract】 Methylene diphosphonate and Stannous Chloride for Injection (MDP kit), Methoxy Isobutyl Isonitrile and Stannous Chloride for Injection (MIBI kit), Pentetate Acid and Stannous Chloride for Injection (DTPA kit), it's all freeze-dried needle cartridges. They are used with ^{99}MO - $^{99\text{m}}\text{TC}$ generators, Used for the preparation of Technetium [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] Methylene diphosphonate Injection ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP), Technetium [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] Sestamibi Injection ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), Technetium [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] Pentetate Injection ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA). Master from preparation to pre-freezing, oxidation status of stannous chloride components, that you can control the composition of the prescription, final guarantee of product quality.

【Keywords】 Methylene diphosphonate and Stannous Chloride for Injection (MDP kit); Methoxy Isobutyl Isonitrile and Stannous Chloride for Injection (MIBI kit); Pentetate Acid and Stannous Chloride for Injection (DTPA kit); Stannous chloride oxidation.

1 引言

注射用亚锡亚甲基二膦酸盐(以下简称 MDP)，它与高 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] 锝酸钠注射液结合后就会得到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP，它可用于人全身骨显像及癌症骨转移显像。如大家所知，各种肿瘤细胞通过淋巴管和静脉播散转移到淋巴结和全身各处是肿瘤的特性之一，肿瘤细胞侵蚀到骨髓后，会破坏骨皮质，而骨皮质在被破坏(溶骨)的同时一般多发生很强的反应性成骨过程，而我们的产品 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 就会沉积在这个部位，产生热区。直观的帮助医生判断病人是否有骨方面的癌变倾向；有无转移和转移的范围；以及反映病理的严重程度，这些都将直接影响到预后和治疗决策。而这种显像更可贵的是它可以比 X

线摄片提前 3-6 个月表现出骨髓病变，特别是对无症状转移性骨肿瘤的早期诊断非常敏感。

注射用亚锡甲氧异腈(以下简称 MIBI)，它与高 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] 锝酸钠注射液结合后就会得到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI，首先它可用于冠状动脉疾患(心肌缺血，心肌梗塞)的诊断与鉴别诊断，并指导治疗，有助于了解溶栓治疗后的效果。采用门电路控制显像软件，可同时测定全心和局部射血分数，评估局部室壁运动，较全面地了解心脏功能。其次它还用于甲状腺腺增生腺瘤的定位诊断。甲状腺癌的定位(如髓样癌，淋巴瘤，Hurthle 细胞癌)。

注射用亚锡喷替酸(以下简称 DTPA)，它与高 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] 锝酸钠注射液结合后就会得到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA，

它可用于适应症为肾动态显像、肾功能测定、肾小球滤过率测量和监测移植肾等。

众所周知,发现病变的时间及病变的程度对于疾病的诊治有着非常重要的意义,药品是一种特殊商品,与人民群众的健康和生命安全息息相关。品质优良、疗效准确的药品是去除病害缓解痛苦的“健康之友”,而假药、劣药则是“隐形杀手”,轻则义务兵器,重则致人死亡。一瓶小小的药剂,拯救的却是成百上千的患者以及他们背后成千上万的家人。

产品的质量至关重要,而主要成分的活性则是重中之重,故此药品的质量对它主要成分的活性有效性的研究是非常有必要的。

2 实验的前期准备

实验进行前,对3种药品成分进行分析,确定测量目标为氯化亚锡。氯化亚锡(stannous chloride),化学式 SnCl_2 ,是一种无机化合物,为无色或白色斜晶系结晶。相对密度2.710。熔点 37.7°C 。在熔点下分解为盐酸和碱式盐。在空气中逐渐被氧化成不溶性氯氧化物。溶于醇、乙醚、丙酮、冰醋酸中,在浓盐酸中溶解度大大增加。遇水则分解。

氯化亚锡投入进药液后,会逐渐氧化直至失去化学性质。故此监测氯化亚锡的有效性是确定该药品的有效性的准确办法。由于三种药品其他成分的不同,化学检验方法也会略有不同。

3 药液的配制及样品准备

在A级送风环境背景下按基准配方配制MDP、MIBI、DTPA三种产品的药液各1L。投入氯化亚锡物料后,记录投入时间。随后快速使用氢氧化钠溶液调节药液pH值,配制完成后,分装出0小时的样品进行化学检验。

随后将药液在A级环境下转移至储液罐中,由传递窗及层流小车转移至洗烘灌联动线内,连接分装管路。模拟实际生产过程,启动联动线装置,将药液分装1ml至玻璃管制注射剂瓶内,半压塞后静止存放于A级层流下,并在记录的配制时间后0.5h; 1h; 1.5h; 2h; 2.5h及3h时全压塞后进行化学检验。

4 氯化亚锡含量的测定

4.1 MDP 氯化亚锡的含量检测

(1) 标定 $0.25\mu\text{g}/\mu\text{L}$ Sn(II) 工作标准溶液浓度

首先标定 $0.25\mu\text{g}/\mu\text{L}$ Sn(II) 工作标准溶液浓度,具体操作方式如下:称取约 $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 50mg 于小烧杯中,用经氮气饱和的 0.2mol/L HCl 溶解,转入 100ml 容量瓶中,并稀释至刻度,摇匀,即得。

在 10ml 小烧杯中,加入 1mol/L 盐酸溶液 2.5ml, $0.25\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的 $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶液 1.0ml,插入铂电极,甘汞电极,开动磁力搅拌器,用 0.001667mol/L 的 KIO_3 滴定液滴定;根据消耗的 KIO_3 滴定液的体积计算亚锡 Sn(II) 溶液浓度: $V \times 0.594 / 1000 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ (V, 消耗的 KIO_3 滴定液的体积 μl)。

(2) 测定标准工作曲线

在五个 5ml 容量瓶中,各加入上述 4.1.1 中所配 Sn(II) 工作标准溶液适量体积,使含 Sn(II) 的量分别为 0、5、10、15、20 μg ,再分别加 0.1mgMo/ml 钼酸钠溶液 0.5ml、 1.5mol/L 的 KSCN 溶液 0.5ml、 6mol/L 盐酸溶液 1.75ml,加水稀释至刻度,显色 15 分钟,用 1cm 比色杯于 460nm 处测定吸光度,绘制工作曲线。

(3) 样品测定

取(2)中不同时间获得的各 1ml 样品溶液,加水 9ml,混匀。取 0.6 ml 于 5ml 容量瓶中,加 0.1mg Mo/ml 钼酸钠溶液 0.5ml、 1.5mol/L KSCN 溶液 0.5ml、 6mol/L 盐酸溶液 1.75ml 用水稀释至刻度,以空白溶液为参比,测吸光度值。

亚锡含量=标准曲线上查得值 $\div 0.526 \div 0.6 \times 10(\mu\text{g}/\text{支})$

(4) 合格标准

每 1ml 样品溶液中的亚锡含量应不低于 0.3mg。

4.2 MIBI 氯化亚锡含量检测

(1) 标定 $0.1\mu\text{g}/\mu\text{L}$ Sn(II) 工作标准溶液

首先标定 $0.1\mu\text{g}/\mu\text{L}$ Sn(II) 工作标准溶液,称取 $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 20.0mg 于小烧杯中,用经氮气饱和的 0.1mol/L HCl 溶液溶解,转入 100ml 容量瓶中,用 0.1mol/L HCl 溶液稀释至刻度。

在 10ml 小烧杯中,加入 1mol/L 盐酸溶液 2.5ml, $0.2\mu\text{g}/\mu\text{L}$ $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶液 1.0ml,插入铂电极,甘汞电极,开动磁力搅拌器,每次加入 KIO_3 滴定液 1 $0\mu\text{l}$,记录电位;至突跃点已过,仍继续滴加几次滴定液,并记录电位和消耗。

根据消耗的 KIO_3 滴定液的体积计算亚锡溶液百分含量= $(V \times 0.594 / C \times 1000) \%$, V-消耗的 KIO_3 滴定

液的体积 μl , $\text{C-SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 工作标准溶液配制浓度/ $\mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$ 。

(2) 标准曲线的测定

加 1mg/ml Sn(V) 溶液 2.0ml , 甲氧异腈基体溶液 1ml 于 10ml 小烧杯中, 插入铂电极、甘汞电极, 开动磁力搅拌器, 通氮气保护。连续 5 次加入上述 4.2.1 配制的 $0.1\mu\text{g}/\mu\text{l}$ Sn(II) 工作标准溶液 $20\mu\text{l}$, 用直流数字电压表测得电位 E_3 、 E_4 、 E_5 、 E_6 、 E_7 。

(3) 样品测定

取 1ml 样品加 9.0ml 氮气饱和的纯化水。在 10ml 小烧杯中, 加入 1.0mg/ml Sn(V) 溶液 2.0ml , 甲氧异腈样品溶液 1.0ml , 插入铂电极, 甘汞电极, 开动磁力搅拌器, 通氮气保护, 用直流数字电压表测得电位 E_1 。再加入 Sn(II) 工作标准溶液 $20\mu\text{l}$, 测得电位 E_2 。

(4) 计算

工作曲线的回归方程 $E = b - S \lg[\text{Sn}^{2+}]$

E —电位; b —截距; S —斜率; $[\text{Sn}^{2+}]$ —亚锡的量 (μg)

样品中氯化亚锡量 ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 的计算公式为

氯化亚锡含量 = $40f(10(E_1 - E_2) / S - 1)^{-1} / 0.526$

(5) 合格标准

每 1ml 样品溶液中的亚锡含量应不低于 $45\mu\text{g}$ 。

4.3 DTPA 氯化亚锡含量检测

(1) 氯化亚锡含量测定方法

取本品 5 瓶, 分别加经氮气饱和的 1mol/L 盐酸溶液 3ml 使溶解, 插入铂电极、甘汞电极, 开动磁力搅拌器, 通氮气保护。用碘酸钾滴定液 (0.001667mol/L) 滴定。

(2) 合格标准

每瓶消耗碘酸钾滴定液量不得少于 0.02ml 。如有 1 瓶不符合, 另取 5 瓶复试, 应全部符合规定。

5 结果及讨论

以上实验同条件、同设备、同物料的情况下, 连续进行 3 批次验证。实验结果表明注射用亚锡亚甲基二膦酸盐 (MDP) 药液在第三批验证中 3 小时的药液均符合每 1ml 样品溶液中的亚锡含量不低于 0.3mg 的标准, 且远高于最低标准。故此每批次产品在 3 小时前进入冻干机, 就可保证 MDP 产品的药液有效性。

注射用亚锡甲氧异腈 (MIBI) 药液在第三批验证中 3 小时的药液也均符合且高于每 1ml 样品溶液中的亚锡含量不低于 $45\mu\text{g}$ 的标准。故此每批次产品在 3 小时前进入冻干机, 就可保证 MIBI 产品的药液有效性。

注射用亚锡喷替酸 (DTPA) 药液在 3 批验证中, 2 小时样品不合格 1 次, 合格 2 次, 且合格标准均徘徊在每瓶消耗碘酸钾滴定液量不得少于 0.02ml 的标准线附近。故此确认每批次产品在 1.5 小时前进入冻干机, 方可保证 DTPA 产品药液的有效性。

6 结论

经实验获悉, 注射用亚锡亚甲基二膦酸盐药液在配制完成后, 应在 3 小时内进行预冻步骤; 注射用亚锡甲氧异腈药液在配制完成后, 应在 3 小时内进行预冻步骤; 注射用亚锡喷替酸药液在配制完成后, 应在 1.5 小时内进行预冻步骤; 可以控制处方组分, 保证产品质量。

7 结束语

还记得注明的管理专家桑德霍姆教授曾经说: “质量是打开世界市场的要是”。由此可借鉴质量对于一个企业的重要性, 而就质量管理来说, 应当注重于产品质量和工作质量。中国刚刚完成了全面建成小康社会的第一个百年奋斗目标。全面建设社会主义现代化强国, 是中国共产党的第二个百年奋斗目标。实现中国梦, 就是实现中华民族伟大复兴、就是中华民族近代以来最伟大的梦想。中国梦是一个极富多义性的象征性理念, 也是一个有着特定所指的复合型理念。它体现着中国政治、中国哲学、中国文化、中国社会的当代关切, 是中国人的民族集体记忆和中国历史、特别是近代苦难史和民族解放史的集中表述; 是全体人民当下生存实践、生活现实、发展状况和社会变革的生动写照; 是中国发展目标、民族共识、未来前景和中国道路的新的规划蓝图; 是中国思想、中国精神、中国智慧的高度凝练的形象化展现; 是中国当前经济、政治、文化、社会和生态文明五位一体的总括性理念。中国梦是充满辉煌、苦难与胜利的民族集体记忆, 是中国文化精神、哲学基础和理想色彩的集中展现。中国梦具有多元汇一的丰富内涵, 具有鲜明的实践特征。新一届中央领导, 习近平同志提出“中国梦”的总体理念, 乃恰逢其时, 意义深远。通过中国梦这一

高度凝练的象征性理念激励全国人民团结一心、发奋图强、和衷共济，实现中华民族伟大复兴的未来梦想。

而这个“中国梦”它不仅包含了国家富强、社会和谐，同时也应包含保障和改善民生以及提升全社会幸福指数。而在我们的医药领域，药品质量安全可以说是“中国梦”的重要基石，保障药品质量安全，也成为了我们每个制药人持之以恒、不懈奋斗的永恒目标！

参考文献

- [1] 刘长辉、李宁远，《浅谈药品生产的过程质量控制》2016.
- [2] 国家食品药品监督管理局组织编写《药品生产验

证指南》2003.

收稿日期: 2022年3月8日

出刊日期: 2022年5月23日

引用本文: 尤楠, 药液效期的时间控制研究[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(1): 22-25.

DOI: 10.12208/j.imrf.20220006

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS