

注射用硫普罗宁与不同输液溶媒配伍的稳定性考察

刘家宝^{1,2*}, 朱立勤^{3#}(1.天津医科大学,天津 300070;2.天津市南开医院,天津市 300100;3.天津市第一中心医院,天津 300192)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2073-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.21

摘要 目的:考察注射用硫普罗宁与不同输液溶媒配伍的稳定性。方法:检测注射用硫普罗宁用专用溶媒(5%碳酸氢钠溶液,pH 7.5~8.5)溶解后,分别与5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液配伍,于20℃放置12h内的外观、不溶性微粒、pH值的变化情况,并应用高效液相色谱法测定各输液溶媒中硫普罗宁在各时间点的含量。结果:在20℃、12h内,注射用硫普罗宁采用专用溶媒配制后扩容,其外观和不溶性微粒数均无明显变化,pH值逐渐增大,含量显著下降。结论:注射用硫普罗宁用专用溶媒配制后应尽早使用,以确保其质量的稳定。

关键词 注射用硫普罗宁;专用溶媒;5%葡萄糖注射液;0.9%氯化钠注射液;配伍稳定性

Study on the Compatible Stability of Tiopronin for Injection in Different Infusion Solvents

LIU Jia-bao^{1,2}, ZHU Li-qin³(1.Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China; 3. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the stability of Tiopronin for injection in different infusion solvents. METHODS: After dissolved in special solvent (5% sodium bicarbonate, pH 7.5-8.5), the changes in appearance, insoluble particles and pH of Tiopronin for injection in 5% Glucose injection and 0.9% sodium chloride injection at 20℃ for 12 h were observed or tested; the contents of tiopronin in infusion solvents were measured by HPLC at various test time. RESULTS: Tiopronin for injection prepared according to the instruction after the expansion, its appearance and the number of insoluble particles had no significant changes, pH value was gradually increased while their contents were significantly decreased in 12 h at 20℃. CONCLUSIONS: Tiopronin for injection prepared by special solvents should be used up as soon as possible for the stability of quality.

KEY WORDS Tiopronin for injection; Special solvent; 5% Glucose injection; 0.9% Sodium chloride injection; Compatible stability

硫普罗宁(Tiopronin)为20世纪60年代由日本研制的一种新型含游离巯基的甘氨酸衍生物,其侧链上的游离巯基被认为是人体新陈代谢的保护剂^[1],临床上广泛应用于治疗病毒性急慢性肝炎、早期肝硬化、脂肪肝等^[2]。临床用法多将注射用硫普罗宁用专用溶媒溶解后,稀释于5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液中静脉滴注。为此,笔者对其稳定性进行了考察,旨在为临床安全用药提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

安捷伦1100系列高效液相色谱仪(美国Agilent公司);FE20实验室pH计、AE240电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);ZDF-4D II型注射液微粒分析仪(天津市天河医疗仪器研制中心)。

1.2 药品与试剂

硫普罗宁对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100991-200901);注射用硫普罗宁(河南信谊药业股份有限公司,批号:101112-3);5%碳酸氢钠注射液(河南信谊药业股份有限公司,批号:101112-3,专用溶媒);5%葡萄糖注射液(天津百特医疗用品公司,批号:C1102172A,简称5%GS);0.9%氯

化钠注射液(山东鲁抗辰欣药业,批号:110723602,简称SC);甲醇为色谱纯,水为注射用水。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱:Zorbax C₁₈(150 mm×4.6 mm);流动相:甲醇-水(5:95,用磷酸调pH至2.5);柱温:室温;检测波长:205 nm;流速:1.0 ml/min;进样量:20 μl。理论板数按硫普罗宁计不低于2 000。

2.2 干扰因素的考察

按处方辅料配制阴性样品,按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果表明,辅料对硫普罗宁的测定无干扰。对照品溶液、供试品溶液及阴性样品色谱见图1。

2.3 线性关系考察

准确称取硫普罗宁对照品约250 mg,置于50 ml量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀;分别精密吸取上清液1.0、2.5、5.0、7.5、10.0 ml分别置于50 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,按“2.1”项色谱条件进样测定,记录色谱。以峰面积(y)为纵坐标、浓度(x)为横坐标,进行线性回归,得回归方程为: $y=1.5 \times 10^4 x + 308$ ($r=0.9997, n=5$)。结果表明,硫普罗宁的质量浓度在0.1~1.0 mg/ml范围内线性关系良好。

2.4 回收率试验

称取硫普罗宁对照品80、100、120 mg各3份,精密称定,分别置于100 ml量瓶中,按处方量分别加入辅料,加流动相溶

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:022-27435249。E-mail:jb1tour@163.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:z1q0713@yahoo.com.cn

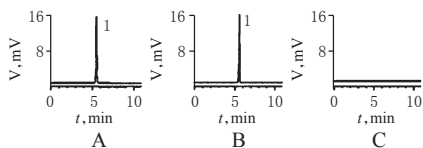


图1 高效液相色谱图

A. 硫普罗宁对照品溶液; B. 供试品溶液; C. 阴性样品溶液; 1. 硫普罗宁

Fig 1 HPLC chromatograms

A. tiopronin control; B. test sample; C. negative sample; 1. tiopronin 解并稀释至刻度, 摇匀, 配置成相当于80%、100%、120%浓度的供试品。按“2.1”项下色谱条件进样测定, 计算回收率, 结果分别为98.96% (RSD=0.52%)、99.13% (RSD=0.51%)、99.07% (RSD=0.48%), 平均值为99.05% (RSD=0.50%)

2.5 样品溶液的配制

取注射用硫普罗宁2支, 先加专用溶剂(5%碳酸氢钠溶液 pH 7.5~8.5) 2 ml 溶解, 分别扩容至250 ml 的5% GS 和 SC 中得到A、B样品溶液。

3 配伍溶液考察及结果

3.1 外观观察

取A、B样品溶液适量, 在20℃下, 各以5% GS 和 SC 为空白溶液, 分别于0、1、3、5、8、12 h 时观察其外观, 结果两种溶液均透明澄清、无颜色变化、无沉淀、无气体生成。

3.2 不溶性微粒测定

取5% GS、SC 及A、B样品溶液适量, 在20℃下, 以ZDF-4D II 型注射液微粒分析仪测定各自在0、1、3、5、8、12 h 时 $\geq 10 \mu\text{m}$ 及 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数。结果表明, 两种样品溶液的微粒数随着时间的变化未见明显增加, 结果见表1。

表1 两种溶液在不同时间、不同粒径的不溶性微粒数(个/ml, n=3)

Tab 1 The number of insoluble particles with different particle size in 2 kinds of solutions at different time (number/ml, n=3)

t, h	2种溶液不同粒径的不溶性微粒数			
	A		B	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
0	15.2	0.8	13.2	0.6
1	15.6	0.7	13.4	0.6
3	15.4	0.9	13.2	0.7
5	15.7	1.2	13.6	0.8
8	16.1	1.3	14.1	1.0
12	16.3	1.3	14.2	1.1

3.3 pH值的测定

取A、B样品溶液适量, 在20℃下测定各自在0、1、3、5、8、12 h 时的pH值, 结果两种溶液的pH值随着时间逐渐增大, 见表2。

3.4 两种溶液在不同时间的含量变化

取A、B样品溶液适量, 在20℃下测定各自在0、1、3、5、8、12 h 时的峰面积, 并以试验开始时的百分含量为100%, 计算各取样点的相对含量。结果表明, 两种溶液随着时间变化, 含量均明显减少, 见表3。

4 讨论

硫普罗宁是一种新型的含巯基甘氨酸衍生物, 化学名为N-(2-巯基丙酰基)-甘氨酸, 临床上主要用于改善各类急、慢性肝炎的肝功能、脂肪肝、酒精肝、药物性肝损伤及重金属的解

表2 两种溶液在不同时间的pH值变化(n=3)

Tab 2 Change of pH values in 2 kinds of solutions at different time(n=3)

样品溶液	pH					
	0 h	1 h	3 h	5 h	8 h	12 h
A	7.52	7.54	7.57	7.59	7.62	7.64
B	7.58	7.60	7.63	7.65	7.67	7.70

表3 两种溶液在不同时间的含量变化(n=3)

Tab 3 Change of the contents of 2 kinds of solutions at different time(n=3)

样品溶液	含量, %					
	0 h	1 h	3 h	5 h	8 h	12 h
A	100.0	96.7	95.9	92.9	90.3	87.9
B	100.0	94.3	92.1	90.6	89.2	85.4

毒、降低放疗的不良反应和预防放疗所致白细胞减少症等, 是一个很有前途的临床治疗药物。临床在使用硫普罗宁时, 要仔细阅读说明书, 正确使用该药^[9]。说明书和外包装上标明灭菌粉末的应先以专用溶剂溶解, 再扩容至5%~10%的GS或SC 250~500 ml 中, 而采用5%~10%的GS或SC 直接溶解注射用硫普罗宁则会大大降低硫普罗宁药液的pH值, 降低使用有效性和安全性, 增强药液输注时的局部刺激性, 增加患者的疼痛^[4]。

硫普罗宁的化学结构中含有巯基、羧基, 为酸性化合物, 而其中的巯基较容易被氧化。研究认为, 硫普罗宁在微酸性环境中较为稳定^[5-6]。本品与GS(pH 3.2~5.5)、SC(pH 4.5~7.0)配伍时, 当使用专业溶媒5%碳酸氢钠溶液(pH 7.5~8.5)预先溶解时, 硫普罗宁处于微碱性环境中, 即使以GS或SC进行扩容, 整个体系仍为微碱性, 所以硫普罗宁会以一定的速度氧化分解, 造成其含量不断降低。

取30 mg/L的硫普罗宁溶液, 同时配制空白溶液作对照, 于200~300 nm 波长处扫描, 在205 nm 波长处有最大吸收。故本试验选择205 nm 为本品的检测波长。

分别采用甲醇-水(5:95), 甲醇-水(5:95, 用磷酸调pH至3.0)流动相的选择、甲醇-水(5:95, 用磷酸调pH至2.5), 3种流动相试验, 结果表明甲醇-水(5:95, 用磷酸调pH至2.5)为流动相优于其他两种流动相, 故选择此流动相。

在本试验中, 注射用硫普罗宁用专用溶媒溶解并扩容至大输液中后, 其pH在12 h内虽呈上升趋势, 但总体在生理pH左右, 人体可以承受, 可以减轻患者的疼痛感, 增加了硫普罗宁使用的安全性。从表3可以看出, 注射用硫普罗宁样品溶液在12 h内, 其含量呈下降趋势, 而在8 h时含量已基本在下限(100%±10%)。所以为保证注射用硫普罗宁的安全性和有效性, 溶液按正确方法配制后, 应在8 h内用完。

参考文献

- [1] Xu LX, Lin YW. Clinical observation of tiopronin on treating hepatitis b liver cirrhosis [J]. *Med J Communications*, 2002, 16(6): 624.
- [2] 喻学林, 彭世聪, 黄建文. 静脉滴注硫普罗宁致过敏反应1例[J]. *中国药师*, 2005, 8(4): 341.
- [3] 严伟民. 硫普罗宁临床应用研究进展[J]. *上海医药*, 2010, 31(9): 411.
- [4] 韩容, 杜海涛, 朱乐亭. 不规范配制注射用硫普罗宁对药液pH值的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2008, 14(10): 1 208.

卡培他滨同步三维适形放疗治疗老年食管癌根治术后局部复发的临床观察

张学苗*, 薛惠, 邵艳萍(德州市中医院肿瘤内科, 山东德州 253013)

中图分类号 R979.1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2075-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.22

摘要 目的:观察卡培他滨同步三维适形放疗(3D-CRT)治疗老年食管癌根治术后局部复发的疗效及安全性。方法:采用回顾性分析方法,按照是否同步化疗将62例患者分为治疗组(卡培他滨同步3D-CRT)与对照组(3D-CRT),各31例。治疗组给予卡培他滨1 000 mg/m²,早晚2次,餐后30 min口服,d1~14,21 d为1个周期。评价完成2个周期的疗效、不良反应和远期疗效。结果:治疗组与对照组的有效率分别为83.87%、54.84%($P<0.05$),1~2度胃肠道反应发生率分别为48.39%、25.81%($P<0.05$),1~2度骨髓抑制发生率分别为35.48%、22.58%($P<0.05$),1年局部控制率分别为70.97%、45.16%($P<0.05$)。结论:卡培他滨同步3D-CRT治疗老年食管癌根治术后局部复发疗效确切,不良反应增加但均可耐受。

关键词 卡培他滨;同步三维适形放疗;老年;食管癌;根治术后;局部复发

Clinical Observation of Capecitabine Combined with 3D-CRT for Local Recurrence in the Elderly Patients after Esophageal Cancer Radical Surgery

ZHANG Xue-miao, XUE Hui, SHAO Yan-ping (Dept. of Oncology, Dezhou Hospital of TCM, Shandong Dezhou 253013, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the therapeutic effect and safety of capecitabine combined with 3D-CRT in the treatment of local recurrence in elderly patients after esophageal cancer radical surgery. **METHODS:** By retrospective study, 62 patients were randomly assigned into treatment group (capecitabine combined with 3D-CRT) and control group (3D-CRT) with 31 cases in each group. Patients in treatment group were given capecitabine 1 000 mg/m², bid, po, half an hour after dinner, d1-14, 21 days for a course. Therapeutic efficacy, adverse drug reaction and long-term efficacy were analyzed and compared after two courses. **RESULTS:** The effective rates of treatment group and control group were 83.87% and 54.84% ($P<0.05$); the incidence of gastrointestinal reaction were 48.39% and 25.81% ($P<0.05$); those of grade I - II bone marrow inhibition were 35.48% and 22.58% ($P<0.05$); 1 year local control rate were 70.97% and 45.16% ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Capecitabine combined with 3D-CRT has an exact curative effect on local recurrence in the elderly patients after esophageal cancer radical surgery, and the side effects are increasing but can be tolerated.

KEY WORDS Capecitabine; Combined with 3D-CRT; Elderly; Esophageal cancer; After radical surgery; Local recurrence

食管癌是一种侵袭性强、致死性高的难治性恶性肿瘤^[1],即使采用根治性手术治疗,局部复发率鳞癌仍高达34%~79%,腺癌高达50%以上^[2-3]。对于根治术后局部复发的治疗方式尚无统一意见,由于再次治疗后失败大多是远处转移,目前国内、外观点多倾向于放疗+化疗^[4-5]。我科于2009年10月至2010年9月以卡培他滨同步三维适形放疗(3D-CRT)治疗老年食管癌根治术后局部复发62例,以探讨其对老年患者术后复发的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析我院2009年10月至2010年9月收治的食管癌根治术后局部复发老年患者62例,术前无放化疗,术后病理

均为鳞癌,切缘阴性,分期pT₁N₀M₀ 38例、pT₂N₀M₀ 24例;术后仅给予PF方案(顺铂+氟尿嘧啶)化疗≥2个周期;复发时间9~16个月;经上消化道钡餐、CT证实,同时经B超、MRI、全身SPET-CT排除外侵与转移者;瘤体直径2.4~6.2 cm,平均肿瘤体积84 cm³;胸上段30例,胸中段32例;男性46例,女性16例;年龄65~72岁,中位年龄70岁;卡氏评分≥80分;预计生存3个月以上;62例患者或/和家属均拒绝再次手术治疗;均签署知情同意书。治疗前血、尿、便常规,肝、肾功能及心电图等检查正常。62例患者按照是否同步化疗,分为治疗组(卡培他滨同步3D-CRT)与对照组(3D-CRT),各31例,两组在术后分期、辅化方案及疗程、复发时间、性别、年龄、卡氏评分、瘤体大小等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

[5] 黄静,尹燕杰,黄海伟,等.HPLC测定硫普罗宁注射液含

量及其有关物质[J].中国药学杂志,2009,44(14):1 108.

[6] 陆妙.硫普罗宁注射液与常用葡萄糖注射液配伍的稳定性的考察[J].中国医院药学杂志,2008,28(15):1 311.

(收稿日期:2013-01-20 修回日期:2013-04-07)

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

*主治医师。研究方向:肿瘤内科化疗及肿瘤介入治疗。电话:0534-2725046。E-mail:hmllii@chinaren.com