

# 医院常用冷藏药品和冷冻药品的稳定性及贮藏条件

李宵<sup>1,2\*</sup>, 安静<sup>2</sup>, 董占军<sup>1,2#</sup> (1.河北医科大学研究生学院2014级, 石家庄 050017; 2.河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R954 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0983-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.36

**摘要** 目的:为规范医院贮藏冷藏药品和冷冻药品提供参考。方法:搜集医院常用冷藏药品和冷冻药品目录及每个药品的使用说明书,以每种药品名称以及“贮藏”“稳定性”“Medicines”“Stability”“Temperature”等为关键词,组合检索1990—2014年在PubMed、Metstr、中国知网、万方、读秀等数据库,对医院常用冷藏药品和冷冻药品的稳定性及贮藏条件进行归纳和总结。结果:共查阅到相关文献122篇,其中有效文献39篇。大多数冷藏药品和冷冻药品对温度敏感、稳定性差;对贮藏条件的温度要求苛刻,冷藏药品基本要求在2~8℃贮藏,冷冻药品在-10~-20℃贮藏。结论:相关部门应加强对相关人员进行这类药品稳定性及贮藏条件的培训学习,使相关负责人清楚掌握这类药品的贮藏条件、使用操作过程需注意的温度要求,并严格按照药品使用说明书及相关规定的贮藏条件进行贮藏管理。

**关键词** 冷藏药品;冷冻药品;贮藏;稳定性;温度

药品稳定性易受温度、光照、pH、电解质、空气、湿度、放置时间等因素的影响,冷藏药品和冷冻药品稳定性受温度影响严重,贮藏温度过高或过低都会影响这些药品的质量,如含有挥发性成分的药品或乳剂制剂等<sup>[1]</sup>。如果贮藏不当,极有可能会发生用药不良事件,后果不堪设想。笔者以医院常用冷藏药品和冷冻药品名称以及“贮藏”“稳定性”“Medicines”“Stability”“Temperature”等为关键词,组合检索1990—2014年PubMed、Metstr、中国知网、万方、读秀等数据库。结果,共查阅到相关文献122篇,其中有效文献39篇。现结合药品的使用说明书,对医院常用冷藏药品和冷冻药品的稳定性及对贮藏条件的要求进行综述,以利于医院对这些药物的熟知及妥善管理。

医院中常用的冷藏药品和冷冻药品很大一部分是蛋白质多肽类药物,包括冻干粉剂剂和注射剂。与小分子药物比较,多肽及蛋白质类大分子药物极易受温度影响,稳定性差。因此,笔者对蛋白质多肽类药物与非蛋白质多肽类药物的冷藏药品和冷冻药品的稳定性及对贮藏条件的要求分别进行阐述。

## 1 蛋白质多肽类药物

蛋白质多肽类药物对贮藏条件要求苛刻,温度是影响蛋白质和多肽稳定性的最重要的因素。一般来说,温度越高,药物稳定性越差。蛋白质类药物通常都必须以冻干的形式或是在低温条件下保存,才能保证疗效。医院常用的蛋白质多肽类药物大概有以下几类。

### 1.1 代谢及内分泌系统用药

胰岛素是小分子蛋白质,稳定性易受温度影响。马学礼等<sup>[2]</sup>认为维持胰岛素效能不变的最佳贮藏温度是2~8℃,贮藏温度小于2℃容易导致胰岛素药液失活,降糖作用变差;贮藏温度大于8℃,胰岛素的有效期限会大大缩短。国外有试验证明,胰岛素在较高温度(32℃和37℃)贮藏28d时,效价下降14%~18%,与在5℃时贮藏相比不能显著降低家兔血糖水平<sup>[3]</sup>。研究表明高温贮藏胰岛素会丧失药效和生物活性,冷藏贮藏是胰岛素最理想的贮藏方法,如果不能确保在冷藏条件下贮藏,则开启的胰岛素须在2周内用完。有些胰岛素的使用

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0311-85988998。E-mail:379346168@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学。电话:0311-85988604。E-mail:13313213656@126.com

说明书上注明开启后在规定温度下4周或6周内使用完毕,贮藏时间的长短可能与药品成分中添加抑菌剂等辅料有关。

短效胰岛素赖脯胰岛素注射液与重组人胰岛素注射液,中效胰岛素精蛋白重组人胰岛素(预混30/70)注射液、精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液、甘精胰岛素注射液与谷赖胰岛素注射液,以及长效胰岛素地特胰岛素注射液的药品使用说明书上均规定,注射液在开始使用前应贮藏于2~8℃冰箱内,不得冷冻,不能放置于过热或阳光直射的地方;其中谷赖胰岛素注射液规定使用之前在室温放置1~2h,以发挥最大疗效。刘丽娜<sup>[4]</sup>对医院正在使用中的地特胰岛素贮藏方法以及护士对此药液正确贮藏及使用方法知晓程度进行调查分析后发现,34%护士对地特胰岛素注射液使用方法不当,这种现象很可能导致不良医疗事故的发生,应该尽量避免。有的医院对胰岛素的贮藏条件给予足够重视,例如宁夏医科大学总医院静脉配液中心规定:药品管理员每天上下班需检查胰岛素冷藏柜电源并记录温度以保证冷藏柜内的温度在2~8℃,以确保胰岛素效能稳定<sup>[5]</sup>。

### 1.2 免疫系统用药

医院需要冷藏的免疫系统增强药包括重组人干扰素 $\alpha$ 1b注射液、重组人干扰素 $\alpha$ 2b注射液、注射用胸腺法新、英夫利西单抗、静注人免疫球蛋白以及破伤风人免疫球蛋白等。

重组人干扰素 $\alpha$ 1b适用于治疗病毒性疾病和某些恶性肿瘤。邱淑华等<sup>[6]</sup>研究认为重组人干扰素 $\alpha$ 1b在不同温度、相同时间内,随放置温度升高和在同一温度、不同时间内,随放置时间延长,效价损失率均增加;在4℃及-20℃,冻干制品效价相对稳定,不易发生变质;而其注射液说明书规定在2~8℃避光贮藏即可,无需冷冻贮藏。

受到广泛认可的是重组人干扰素 $\alpha$ 2b。倪晓燕等<sup>[7]</sup>对重组人干扰素 $\alpha$ 2b注射液进行稳定性研究,结果表明若在(37±2)℃的条件下贮藏3个月,效价至少降低20%;而在(6±2)℃的贮藏条件下,其活性能保持2年左右;且在2~8℃贮藏2年后的质量也符合2010年版《中国药典》(三部)的质量要求,其说明书也规定在2~8℃避光贮藏运输的条件下可稳定贮藏2年,与文献报道<sup>[8]</sup>一致。

胸腺法新是治疗慢性乙型肝炎的一种免疫增强药。陈家香等<sup>[7]</sup>对注射用胸腺法新进行高温破坏性实验,结果显示该自制样品、原料、原料加辅料和被仿制品在室温条件下的降解产物均较多,在低温贮藏可减少副产物的产生,故其说明书规定

在2~8℃下贮藏。

李罗红等<sup>[8]</sup>认为注射用英夫利西单抗需在2~8℃低温避光干燥贮藏,不可冷冻,且配制完的药液必须立即使用;未用完的弃用,以减少污染并保证患者用药安全。

江砚芳等<sup>[9]</sup>对静注人免疫球蛋白进行质量稳定性考察,发现在2~8℃条件下存放2年后的静注人免疫球蛋白各项指标均无明显变化;但在20~25℃条件下存放2年后,其乙肝表面抗体水平下降,蛋白单体和二聚体含量下降4.4%,样品浊度值上升,故其最佳贮藏温度是2~8℃。

### 1.3 血液系统用药

1.3.1 促白细胞药 王妍等<sup>[10]</sup>早在2000年采用XTT法,以TF-1细胞为依赖细胞株对重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)进行了稳定性考察。结果显示rhGM-CSF随放置温度降低稳定性增加:37℃放置的rhGM-CSF到4个月时活性明显下降;22℃放置的rhGM-CSF到7个月时活性明显下降;4℃放置的rhGM-CSF在48个月后外观均正常、活性不变。

赵华南等<sup>[11]</sup>对重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子喷雾剂在2~8℃条件下进行了24个月的长期稳定性考察,其理化性质和生物活性均未发生明显变化,其说明书和聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液说明书规定其可在2~8℃避光贮藏2年。

1.3.2 血浆蛋白类 人血白蛋白注射液对温度条件要求较高,在温度过低或过高时均会变质,影响人血白蛋白的生理活性。冷冻贮藏会引起蛋白质变性,而在室温避光贮藏的有效期可达3年,在2~8℃可有效贮藏5年,可见其最适贮藏温度为2~8℃,与其说明书规定的贮藏条件一致。

### 1.4 肿瘤用药

需要冷藏贮藏的抗肿瘤药包括胸腺五肽注射液、注射用门冬酰胺酶、重组人血管内皮抑制素注射液、利妥昔单抗注射液和抗肿瘤药重组人白细胞介素2注射液等。

尹雅姝等<sup>[12]</sup>采用反相高效液相色谱法,分别考察了冷冻、冷藏、37℃、60℃时胸腺五肽溶液的稳定性,结果发现胸腺五肽在冷冻条件下30d内、冷藏条件下7d内、37℃下48h内、60℃下24h内含量无明显变化、稳定性良好;并建议将其水溶液冷冻保存。不过胸腺五肽注射液说明书规定在2~8℃可暂定保存24个月,无需冷冻贮藏,可能是由于药品中的辅料能延长胸腺五肽的保存期限。

门冬酰胺酶主要用于治疗白血病。门冬酰胺酶在50℃下放置15min后活力降低30%,在60℃下放置1h失活,其冻干品在2~5℃可稳定保存数月,但其溶液只能保存数日<sup>[13]</sup>;陈新峰等<sup>[14]</sup>研究认为低温避光保存门冬酰胺酶可有效延长其输液开始浑浊的时间,注射用门冬酰胺酶说明书规定在2~10℃可贮藏24个月,但其稀释液需在8h内使用。

重组人血管内皮抑制素(rh-Endo)有抑制肿瘤血管内皮细胞生长的作用。王明娟等<sup>[15]</sup>对rh-Endo进行聚集稳定性考察,结果表明在4℃和25℃条件下放置108h后,溶液稳定性良好;在37℃水浴条件下放置36h后,溶液发生聚集,稳定性变差。rh-Endo注射液说明书规定于2~8℃避光贮藏和运输可暂定保存18个月,以确保rh-Endo注射液稳定性良好,质量保持不变。

药品说明书写道:配制好的化疗药利妥昔单抗注射液在室温下可稳定保持12h,如配制好的溶液在未受室温影响的条件下,在2~8℃可保存24h,未开封的利妥昔单抗注射液瓶装制剂可在2~8℃避光贮藏30个月。用于肿瘤生物治疗的重组人白细胞介素2注射液在2~8℃避光贮藏、常温下运输不超过7d的情况下有效期为24个月;且药品一经开启,必须一

次性用完。

### 1.5 神经系统用药

抗胆碱药A型肉毒毒素应放置在-5~-20℃的冰箱中贮藏,应用前才将其取出。使用和操作过程尽可能保持低温环境,以减少其生物学活性的损失。用生理盐水稀释后4h以内用完,否则影响效价。注射用A型肉毒毒素说明书规定贮藏于2~8℃,并未规定放置于-5~-20℃下,可能与包装材料、辅料成分等因素有关。

注射用鼠神经生长因子是一种神经营养剂。沈心亮等<sup>[16]</sup>将提纯的鼠神经生长因子冻干制剂分别放置于4、25、27、56℃下,采用留样观察法检测其稳定性。在不同时间检测的活性结果显示,鼠神经生长因子冻干制品在4℃保存48个月稳定性良好,其外观、生物活性及水分含量不变,其他温度均会影响冻干制品的稳定性,与其说明书规定贮藏于2~8℃的条件基本一致。

### 1.6 其他蛋白多肽类

其他需要低温冷藏的蛋白多肽类药品包括抗炎抗风湿药注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、托珠单抗注射液,促血小板增生药重组人血小板生成素注射液、注射用重组人白细胞介素11,抗变态反应药屋尘螨变应原制剂以及其他生物制品如注射用重组人生长激素、外用冻干重组人酸性成纤维细胞生长因子、重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶、胎盘组织注射液、注射用重组人尿激酶原、注射用生长抑素等。

王国华等<sup>[17]</sup>对经热处理的胎盘组织注射液进行稳定性实验的结果显示,经<sup>60</sup>Co照射后的胎盘组织提取物于4℃下的细胞增殖率与-20℃下的细胞增殖率均大于80%,且无明显差异,故胎盘组织注射液在4℃低温下贮藏即可。这与人胎盘组织注射液说明书规定的2~8℃贮藏条件基本一致。

重组人尿激酶原(rhPro-UK)主要用于治疗急性心肌梗死的溶栓治疗。高丽华等<sup>[18]</sup>采用S-2444发色底物法测定rh-Pro-UK冻干产品的稳定性,试验证明在4℃下保存3年的rh-Pro-UK冻干产品其单双链比例和总活性未发生变化。但是贮藏时间越长,产品越易发生降解,如贮藏5年以上的样品,其活性降低9%以上;贮藏温度越低,产品越稳定,在-20℃下可稳定保存78个月。高丽华等<sup>[18]</sup>推荐如下运输和保存条件:重组人尿激酶原冻干产品运输时或对于3~6个月等较短时间的保存可在4℃下进行,而贮藏最好保持在-20℃。其说明书规定于2~8℃可避光贮藏18个月,并未要求在-20℃贮藏,可能与制剂的包装材料、辅料成分甘露醇等因素有关。

生长抑素是一种消化系统用药,陈旭照等<sup>[19]</sup>对注射用生长抑素在输液中配伍进行稳定性考察,结果显示配制的输液分别在4、25、37℃下放置,随放置温度的升高,溶液外观颜色加深、药物百分含量下降;同一温度下,随放置时间延长,药物百分含量仍然下降。其冻干剂的说明书规定贮藏于2~10℃,最大程度避免了药品的变质。

## 2 非蛋白质多肽类药

### 2.1 麻醉用药及麻醉辅助用药

需要低温冷藏的麻醉类用药包括注射用苯磺顺阿曲库铵、罗库溴铵注射液、盐酸丙美卡因滴眼液等。

苯磺顺阿曲库铵在室温下储存时每月药效损失5%,一般建议在4℃贮藏<sup>[20]</sup>;其说明书规定于2~8℃贮藏。然而国外文献提出,阿曲库铵贮藏温度可能对其起效时间造成影响,并对此影响进行了临床试验研究<sup>[20]</sup>。结果发现服用室温下贮藏的阿曲库铵的患者与服用4℃下贮藏的阿曲库铵的起效时间并没有差异,这使阿曲库铵在室温下贮藏不能超过21d的说

法产生了争议。

郑晓娟<sup>[21]</sup>认为温度降低使罗库溴铵的效价增强,温度升高使罗库溴铵的效价减弱。夏磊铭等<sup>[22]</sup>在研究低温体外循环对罗库溴铵肌松效应的影响后,认为低温会延长罗库溴铵的作用时间和自主呼吸的恢复时间,使得罗库溴铵的维持量有减少趋势,与罗库溴铵注射液说明书规定的2~8℃贮藏条件基本相符。

## 2.2 子宫收缩及引产药

妊娠终止药卡前列甲酯为具有旋光性的酯类药物,易受光、热等外界因素影响发生差向异构,受潮、吸水会导致该药物水解。卡前列甲酯栓系用脂肪性基质制备的栓剂,遇热易软化变形,甚至融化,故要求本品在低于-5℃保存,与说明书规定的温度一致。卡贝缩宫素注射液则需冷藏,说明书规定于2~8℃保存,不能冻存。栓剂地诺前列酮阴道栓说明书规定需贮藏于-10~-20℃冷冻室中。

## 2.3 肿瘤用药

2.3.1 抗肿瘤辅助药 右丙亚胺可对抗阿霉素在乳腺癌治疗中的心脏毒性。陈祥峰等<sup>[23]</sup>研究认为,由于右丙亚胺中间体溶液对温度和光照极为敏感,故要求配样要迅速,从配制到灌装完成应在6h内;配制好的溶液应于2~8℃避光贮藏,与其说明书规定的贮藏条件一致。

2.3.2 影响DNA结构与功能药物 一般烷化剂和亚硝胺类药物最不稳定<sup>[24]</sup>。苯丁酸氮芥制成药液后在1h内有5%发生降解,故贮藏温度应尽可能低,但也不是越低越好。苯丁酸氮芥片是为数不多的一种需要冷藏的片剂,其说明书规定贮藏于2~8℃,勿冷冻。

环磷酰胺临时制备的糖浆剂和口服制剂能在冷藏条件下贮藏至少2个月且无明显降解产物。室温下,环磷酰胺口服制剂比在4℃时的降解速度快10%<sup>[25]</sup>,但说明书并未要求在4℃贮藏,可能与制剂中辅料成分有关。

异环磷酰胺在高于35℃的温度下可能液化,制备的溶液在30℃能稳定保存7d,冷藏至少能稳定保存3周<sup>[26]</sup>。注射用异环磷酰胺说明书规定其粉末制剂贮藏于2~10℃的有效期为36个月,配制的水溶液不稳定,须现配现用。

注射用达卡巴嗪对光和热极不稳定,遇光和热易变红;其水溶液不稳定,放置后溶液变浅红色,需现配现用,并尽量避光。其说明书规定其粉末制剂于2~8℃贮藏。

需要冷藏的软胶囊制剂也较为少见。依托泊苷软胶囊需在2~10℃遮光密闭保存。

2.3.3 干扰转录过程和阻止RNA合成药物 多柔比星是一种高效的抗肿瘤药,有研究证明高浓度的多柔比星比低浓度的稳定性好,这取决于混合液的pH和溶剂成分而不是贮藏温度;低浓度时容易生成心脏毒性更强的柔红霉素<sup>[27]</sup>。潘弘等<sup>[28]</sup>对多柔比星脂质体进行了初步稳定性考察,药物泄漏试验表明多柔比星在4℃贮藏7d时药物泄漏率少于3%,而在25℃贮藏7d的泄漏率超过10%,明显高于4℃时的泄漏率,说明多柔比星脂质体对温度较敏感,低温有利于其稳定贮藏。盐酸多柔比星脂质体注射液说明书规定需避光密闭于2~8℃贮藏,避免冷冻;稀释后供静脉滴注的药液不立即使用时应贮藏于2~8℃下,且不超过24h内用完。

2.3.4 微管蛋白活性抑制药 需冷藏贮藏的微管蛋白活性抑制药包括多西他赛注射液、酒石酸长春瑞滨注射液与注射用紫杉醇脂质体、注射用硫酸长春地辛与注射用硫酸长春新碱等。

杜洪全等<sup>[29]</sup>探讨多西他赛的稳定性时提到,随着温度的升高和时间的延长,其稳定性会受到不同程度影响,配制后尽量放在冰箱低温贮藏。

罗春等<sup>[30]</sup>对酒石酸长春瑞滨进行影响因素试验及长期稳定性试验。影响因素研究结果表明,酒石酸长春瑞滨对温度较敏感,在2~8℃条件下贮藏30d的产品中杂质很可能会增多,但仍在2010年版《中国药典》(二部)标准规定范围内。

紫杉醇是至今所知的最好的治疗卵巢癌和乳腺癌的药物。国外对紫杉醇制成的肠外营养冻干制品的稳定性研究显示,该药在4℃下贮藏14d要比在室温下贮藏14d稳定<sup>[31]</sup>。杨涛<sup>[32]</sup>考察了温度对紫杉醇脂质体的稳定性作用,结论是在4℃的培养条件下,紫杉醇泄漏率为1.19%,完全可以忽略;而在37℃的培养条件下,紫杉醇的泄漏率为7.82%,明显高于4℃时的泄漏率。因此4℃的条件更有利于脂质体的稳定性,减少紫杉醇的泄漏,与其说明书规定遮光密闭贮藏于2~8℃的条件基本相符。

## 2.4 钙调节药

鲑鱼降钙素用于治疗高钙血症。王玉等<sup>[33]</sup>采用HPLC法研究认为鲑鱼降钙素在低温条件下是稳定的,在8℃以下放置10d未见其含量下降或杂质质量明显增多,而在高温条件下加热时间延长其含量不断下降,降解产物不断增多。庄少雄等<sup>[34]</sup>也是采用HPLC法测定出鲑鱼降钙素鼻喷剂在2~8℃条件下的含量及有关物质未发生明显变化,而在40℃和25℃条件下均发生明显变化,故2~8℃可能为鲑鱼降钙素的最佳贮藏温度。鲑鱼降钙素鼻喷剂说明书规定贮藏于2~8℃,且不能冷冻;鼻喷瓶一旦开启使用,必须直立放置于不超过25℃的室温条件下,最长可使用4周。为确保药效,应严格按照规定操作。

## 2.5 心血管系统用药

利多卡因常用于治疗心律失常和局麻。国外有文献报道注射用利多卡因导致患者感染葡萄球菌,原因很可能是使用的多剂量瓶装利多卡因在冷藏条件下贮藏时被葡萄球菌污染,而厂家规定其在室温下贮藏。这项研究强调需严格加强冷藏条件下的无菌操作过程,同时应仔细按照厂家说明书使用<sup>[35]</sup>。

前列地尔是一种周围血管扩张药,注射用前列地尔可在阴凉处贮藏<sup>[36]</sup>。前列地尔注射液说明书上要求0~5℃贮藏,避免冻结;在稀释后2h内必须使用,残留液不能再用;不能使用冻结的药品。韦敏<sup>[37]</sup>运用HPLC考察验证了这一点:前列地尔在输液配伍后2h内的含量变化小于5%,2h后前列地尔含量迅速下降,原因可能与温度等因素有关。由此指导临床应用前列地尔静脉滴注或输液泵给药时均应现用现配、及时给药,从而避免其发生降解。

## 2.6 维生素类

注射用脂溶性维生素(Ⅱ)中的维生素A和维生素K对温度敏感,因此在常温下容易降解,故该产品在包装和贮藏中应考虑在2~10℃低温保存<sup>[38]</sup>。维生素C和B族维生素属于水溶性维生素,稳定性更差,遇热容易遭到破坏。注射用脂溶性维生素(Ⅱ)、注射用水溶性维生素说明书规定于15℃以下贮藏,且使用前1h内配制,24h内使用完。

## 3 结语

温度对冷藏药品和冷冻药品的稳定性影响极大:温度过高时,很可能会加快这类药物氧化、分解、水解、差向异构化等化学反应速度,使易挥发的药物更易挥发,熔点低的药物更易熔化,甚至加速寄生虫、微生物等的生长导致药物霉变腐败;对于冷藏药品,温度过低,可能使药物溶液沉淀、毒性变异,而且任何药效的损失都是永久性不可逆的。由此可见,不论是生产商还是使用商,甚至包括运输商,都应采取有效措施来尽可能避免药物的变质,比如改善药品的包装来保护药品的质量、加强冷藏药品和冷冻药品的冷链管理和药品分库管理等<sup>[1]</sup>。

有调查数据显示,药品贮藏条件符合药品经营管理规范的合格率为84.1%,其中温度问题占比最大,为11.8%,其余的问题包括光照、湿度、空气等<sup>[39]</sup>。冷藏药品和冷冻药品安全可靠的贮藏管理是药品流通过程中一个重要环节,不容小觑。相关部门应加强对相关人员进行这类药品稳定性及贮藏条件的培训学习,提高对药品合理贮藏重要性的认识,使相关负责人清楚掌握这类药品的贮藏条件、使用操作过程需注意的温度要求,当然还要避免非温度因素造成的不良影响。

保证药品质量是每位药师应尽的义务,药品合理的贮藏条件是确保药品质量的有力保障。无论是蛋白质多肽类药物还是化学药品,无论是价格高昂的“救命药”还是价位低廉的普通药品,无论是特殊条件贮藏药品还是稳定性较好的常规药品,都要严格按照药品使用说明书及相关规定的贮藏条件贮藏管理,从细节出发,以确保药物的质量与疗效。

## 参考文献

[1] 董占军,赫立恩,张黎媛.对加强医院药品分库管理和冷链管理的探讨[J].中国药房,2008,19(13):989.

[2] 马学礼,马全武,范玉涵,等.我院静脉药物调配中心胰岛素的安管理与使用[J].海峡药学,2014,26(10):164.

[3] Vimalavathini R, Gitanjali B. Effect of temperature on the potency & pharmacological action of insulin[J]. *Indian J Med Res*, 2009,130(2):166.

[4] 刘丽娜.医院使用中的地特胰岛素注射液贮藏方法的研究与探讨[J].内蒙古医学杂志,2012,44(19):87.

[5] 邱淑华,单可人,孙明,等.纯化人白细胞 $\alpha$ -干扰素热稳定性试验的研究[J].中国生化药物杂志,1992,13(4):57.

[6] 倪晓燕,王荣海,宋礼华,等.重组人干扰素 $\alpha$ 2b注射液稳定性研究[J].安徽医药,2014,18(3):433.

[7] 陈家香,王书兰,张海燕,等. RP-HPLC法测定注射用胸腺法新中有关物质的含量[J].现代医药卫生,2014,30(22):3390.

[8] 李罗红,骆欧,唐莉,等.英夫利昔单抗治疗克罗恩病的输注护理管理体会[J].华西医学,2013,28(8):1247.

[9] 江砚芳,贺娟,苏志芬,等.蓉生静注人免疫球蛋白(pH4)质量稳定性考察[J].中国生物制品学杂志,2006,19(5):509.

[10] 王妍,张秀霞,隋宝真,等.冻干重组rhGM-CSF的稳定性[J].中国生物制品学杂志,2000,13(2):101.

[11] 赵华南,王忠,李会成,等.重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子喷雾剂的制备及药效研究[J].西北药学杂志,2013,28(1):72.

[12] 尹雅姝,陈大为,乔明曦,等. RP-HPLC法测定胸腺五肽溶液的稳定性[J].沈阳药科大学学报,2007,24(2):89.

[13] 丁浩.中国化工产品大全:中卷[M].4版.北京:化学工业出版社,2012:387.

[14] 陈新峰,杨菁,王晓华,等. L-门冬酰胺酶的稳定性研究[J].海峡药学,2006,18(6):18.

[15] 王明娟,张翻,鲁莹,等.重组人血管内皮抑制素的聚集稳定性及其PLGA缓释微球的制备与体外释放[J].第二军医大学学报,2009,30(1):28.

[16] 沈心亮,应莲芳,翟雷,等.注射用鼠神经生长因子研制[J].医学研究通讯,2003,32(2):27.

[17] 王国华,程往太,马红燕,等.胎盘提取物促淋巴细胞增殖活性及稳定性实验初探[J].中国生化药物杂志,2001,22(3):137.

[18] 高丽华,张正光,胡显文,等.重组人尿激酶原冻干产品的

稳定性[J].生物技术通讯,2008,19(3):394.

[19] 陈旭照,卢红文.注射用生长抑素在5种输液中配伍稳定性考察[J].中国药师,2006,9(7):641.

[20] Lorne E, Nuzzo D, Suzanne S, *et al*. Storage at room temperature does not change cisatracurium onset time: a prospective, randomized, double-blind controlled study[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012,31(10):783.

[21] 郗晓娟.温度变化对罗库溴铵药效的影响[D].石家庄:河北医科大学,2008:4.

[22] 夏磊铭,姚尚龙.低温体外循环对罗库溴铵肌松效应的影响[J].医学新知杂志,2011,21(3):175.

[23] 陈祥峰,赵砚荣,刘留成.注射用右丙亚胺制备、质量控制及稳定性考察[J].中国实用医药,2010,5(13):9.

[24] Bosanquet AG,陈建平.抗癌药液在体外试验中制备及贮藏的稳定性问题:亚硝酸类及烷化剂[J].国外医学药学分册,1986(2):98.

[25] Kennedy R, Groepper D, Tagen M, *et al*. Stability of cyclophosphamide in extemporaneous oral suspensions[J]. *Ann Pharmacother*, 2010,44(2):295.

[26] Trissel LA.药品注射剂使用指南[M].上海:上海科学技术出版社,2008:348.

[27] Benaji B, Dine T, Luyckx M, *et al*. Stability and compatibility studies of zorubicin in intravenous fluids and PVC infusion bags[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1996,14(6):695.

[28] 潘弘,王恬力,陆伟跃.chTNT-3-空间稳定脂质体的制备及理化性质考察[J].中国医药工业杂志,2006,37(5):318.

[29] 杜洪全,方英立.抗肿瘤药物配制后稳定性探讨[J].药品评价,2014,11(16):31.

[30] 罗春,黄建军,李咏华,等.酒石酸长春瑞滨稳定性研究[J].广东药学院学报,2011,27(4):354.

[31] Kadam AN, Najlah M, Wan KW, *et al*. Stability of parenteral nanoemulsions loaded with paclitaxel: the influence of lipid phase composition, drug concentration and storage temperature[J]. *Pharm Dev Technol*, 2014,19(8):999.

[32] 杨涛.紫杉醇长循环免疫脂质体的制备和评价[D].沈阳:沈阳药科大学,2007:74.

[33] 王玉,LI Ying-sing,张正行,等.高效液相色谱法测定鲑鱼降钙素及其注射液中含量[J].安徽大学学报:自然科学版,2000,24(4):85.

[34] 庄少雄,苏玉枝.鲑降钙素喷雾剂稳定性考察[J].广东药学院学报,2010,26(2):123.

[35] Kirschke DL, Jones TF, Stratton CW, *et al*. Outbreak of joint and soft-tissue infections associated with injections from a multiple-dose medication vial[J]. *Clin Infect Dis*, 2003,36(11):1369.

[36] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:614.

[37] 韦敏.前列地尔维持给药的稳定性考察[J].中国药师,2008,11(1):68.

[38] 黄社文.注射用脂溶性维生素(II)与常用输液配伍的稳定性考察[J].医学信息,2011,24(3):992.

[39] 李卓,毕津莲,李湘斌.某地区医疗机构药品储存条件的现状调查[J].中国药房,2011,22(4):296.

(收稿日期:2015-09-01 修回日期:2015-10-08)

(编辑:余庆华)