

· 药事管理 ·

浅谈时间-温度指示器在温敏型军队药品质控工作中的应用

王伯阳¹, 李杰¹, 高锦¹, 王子东^{1,2} (1. 中国人民解放军联勤保障部队药品仪器监督检验总站, 北京 100071; 2. 军事科学院军事医学研究院卫生勤务与血液研究所, 北京 100039)

[摘要] 为保证温度敏感型军队药品的安全性和有效性, 监控其从生产、运输、储存、分发到使用全过程的温度变化十分必要。通过对各类商业化时间-温度指示器(TTI)原理特性进行剖析, 浅谈 TTI 技术在温敏型军队药品质控工作中的应用, 为实现温敏型军队药品的精准保障及质量安全问题的预警溯源提供切实举措。

[关键词] 时间-温度指示器; 疫苗瓶温度指示标签; 温敏型药品

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)03-0282-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.201912088

Application of TTI in quality control of the military thermo-sensitive drugs

WANG Boyang¹, LI Jie¹, GAO Jin¹, WANG Zidong^{1,2} (1. General Station for Drug & Instrument Supervision and Control Joint Logistic Support Force, Chinese People's Liberation Army, Beijing 100071, China; 2. Institute of Health Service and Transfusion Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100039, China)

[Abstract] To ensure the safety and efficacy of the military thermo-sensitive drugs, it is necessary to monitor the temperature changes through the whole process of production, transportation, storage, distribution and application. The characteristics of various commercial TTI were analyzed. The applications of TTI technology in the quality control for military thermo-sensitive drugs were reviewed in order to provide accurate quality assurance for those drugs.

[Key words] time-temperature indicator (TTI); vaccine vial monitor (VVM); thermo-sensitive drug

药品是军队供应保障的重要战略物资, 在运输、携行和存储过程中, 可能受到高温、高压、潮湿等特殊环境因素的影响。在军队药品质量控制工作中, 药品的效期管理尤为重要, 直接影响到相关药品的供给时间、调配周期以及质量稳定性。然而, 仅以药品外包装上标注的保质期来判定药品效期是不准确的。保质期是指包装完好的药品在适当温度下储存可实现的货架寿命, 但在药品的运输、存储过程中, 外部环境对其质量的影响具有不可预测性, 标注的保质期并不能准确显示药品的实际质量。为了保证温度敏感型军队药品的稳定性, 监视其从生产、运输、储存、分发到使用全过程的温度变化十分必要。时间-温度指示器(time-temperature indicator, TTI)可以随时间和温度的增加发生不可逆的显色反应, 指示外环境的温度变化情况, 将时间和温度要素与温度敏感型药品的稳定

性联系起来, 对药品的储运温度进行全程监控, 保障药品使用的安全性和有效性。

1 TTI 研究现状

TTI 具有时间、温度的累积记忆效应, 在药品包装领域具有重要的应用价值。早在 20 世纪 60 年代, 国外就进行了相关研究并开始商业化应用, 到了 20 世纪 70 年代, 美国政府就将 TTI 应用于某些特殊药品。目前, 国外相关领域已相继开发出较成熟的商业化 TTI, 如瑞典 Vitsab 公司的 Vitsab Check Point, 美国 Lifelines 公司的 Fresh Check, DeltaTRAK 公司的 WarmMark, 3M 公司的 Monitor Mark 和 Freshness Check, TEMPTIME 的 VVM、FREEZEmarker、LIMITmarker I 和 LIMITmarker F^[1-2]。近年来, 针对 TTI 的研究主要集中于扩散型、聚合型、酶型和微生物型 4 个类别^[3-4]。

扩散型 TTI 的原理较简单, 该项技术也较成熟, 其基本原理是利用物质的扩散特性, 如有色酯质染料, 其指示范围和指示效期取决于酯质类型。

[作者简介] 王伯阳, 博士, 主管药师, 研究方向: 药品质量安全监管, Tel: (010)66949012, Email: wangboyang19860820@163.com

[通讯作者] 王子东, 硕士研究生, 药师, Tel: (010)66949012, Email: 341610268@qq.com

当环境温度低于指示剂熔点时,TTI无响应;随着环境温度的升高,TTI的热熔性指示剂开始熔化,并沿毛细纤维扩散,且温度越高,扩散速度越快,以此来判断药品的剩余效期。扩散型TTI可在低温环境下长期保存,世界卫生组织(WHO)曾将其用于船运冷冻疫苗的监测,是最早研发的TTI之一。在商业化TTI中,美国3M公司的Monitor Mark和Freshness Check是典型的扩散型TTI^[5],Monitor Mark的扩散剂为酯质染料,可用于药品、疫苗和血液制品的储存温度监测,使用前需存储于低于酯质熔点的环境下;Freshness Check则根据无定型材料沿多孔基质扩散,改变了多孔基质的透光率的原理制成,可用于食品的储存温度检测,可存储于室温环境下。艾志录等^[6]研制了一种采用水杨酸甲酯、 γ -己内酯和着色剂作为指示剂的扩散型TTI,通过调节水杨酸甲酯和 γ -己内酯的配比即可改变指示器的临界温度,以适应不同使用需求,但混合指示剂的凝固需要在-80℃下进行,制作难度较大。谢新华等^[7]在此基础上进行了改进,采用月桂酸乙酯、 ϵ -己内酯和着色剂作为扩散指示剂,有效提高了指示精确度。

聚合型TTI是利用聚合单体发生聚合反应,生成有色固态聚合物,在反应过程中,颜色逐渐加深至可识别,指示时间-温度变化。最常见的是以丁二炔为指示剂的聚合型TTI,当外界环境温度变化时,指示剂激活,开始聚合反应,形成聚合物,指示区随着聚合反应的进行,颜色逐渐变深^[8]。美国Lifelines公司的Fresh Check就是一款商业化的聚合型TTI,活性中心的无色双取代丁炔单体,随时间-温度变化发生聚合反应,生成聚合物而逐渐变黑^[9]。Lee等^[8]把4,4'-双(2-苯并噁唑基)二苯乙烯引入到乙烯和降冰片烯中形成共聚物,温度升高至共聚物玻璃化转变温度(Tg)时,发生相分离,染料随即聚集变色。王斌等^[10]研制的一种聚合型TTI,其反应活化能与军用食品的质变活化能相近,反应速度较慢,可用于指示保质期较长的食品效期。

酶型TTI实质是一种pH值指示器,通过酶促反应产生酸,致使整个体系的pH值变化,致使pH指示剂的颜色改变,且温度越高,体系反应速率越快,通过指示剂颜色变化即可判断产品的剩余效期^[5,11]。瑞典Vitsab公司的Vitsab Check Point就是一种基于酶促水解反应的TTI。冯钦等^[12]研制出了以碘为指示剂,基于淀粉酶促反应的TTI。吴秋明^[13]研制出了基于脲酶反应的TTI。宁鹏等^[14]研制出了基于碱性脂肪酶的TTI。谷雪莲等^[15]研

制出了用于预测牛乳货架期的TTI。王琳等^[16]研究了一种固定化糖化酶TTI,并将其应用于酸奶的质量监测。Kim等^[17]还研究了一种基于漆酶的酶型TTI。

微生物型TTI的产酸原理则是基于无害细菌的新陈代谢,亦是由pH值的降低发生指示剂颜色变化。由于食品腐败主要由微生物的新陈代谢引起,因此,微生物型TTI就是模仿食物的变质过程,常用于指示食品效期,能够更加真实地反映食品的质量^[18]。法国Cryolog公司的eO和TRACEO是典型的微生物型TTI,主要用于食品质量监测^[12],eO是一种比色标签,利用乳酸菌分解培养基中的碳源,产生乳酸致使pH值下降,致使指示剂变色的原理制成;TRACEO则是一种条形码标签,随时间-温度变化标签透明处逐渐变色至条形码被遮住,指示食品过期。常用于该类型TTI的微生物包括乳酸菌、弧菌、芽孢杆菌和清酒乳酸杆菌等^[19]。闫文杰等^[20]采用大肠杆菌、美蓝指示剂和液体培养基研制了一种微生物型TTI,用于食品在冷链流通过程中的质量监测。卢立新等^[21]采用乳酸菌、甲基红和溴甲酚绿研制了一种低温TTI。张小栓等^[22]采用副干酪乳杆菌、溴甲酚绿和肉汤培养基研制了一种用于指示鲜食葡萄品质的微生物型TTI。

2 疫苗热标签(VVM)的性能用途

一些温度敏感型军队药品如疫苗、血清、注射液等,在运输和存储过程中对环境温度有着更加严格的要求。以疫苗类药品为例,其主要成分为灭活病毒、蛋白类或多糖类物质,从疫苗生产企业到疫苗接种现场之间的每一环节,都有可能因温度过高致使疫苗失效。为了保证疫苗在运输、储存过程中的安全,确保接种疫苗的有效性,可在疫苗标签上印刷或粘贴时间-温度指示标签,全程监控其质量稳定性^[23]。

2007年,在日内瓦联合会议上,WHO和联合国儿童基金会(UNICEF)推荐所有成员国将时间-温度指示标签最大程度地用于疫苗管理。TTI技术现已得到各国政府大力支持,如印度明确要求政府采购的疫苗必须使用时间-温度指示标签,我国成都生产的乙脑疫苗也使用了时间-温度指示标签^[24]。在卫生部和国家食品药品监督管理局印发的《疫苗储存和运输管理规范(2017年版)》中明确要求,对招标的疫苗制品加贴温度控制标签^[25]。目前,美国TEMPTIME公司是唯一能符合WHO严格规程标准的时间-温度指示标签生产商,其研制的疫苗

热标签 (vaccine vial monitor, VVM) 广泛运用于各国疫苗的包装运输中。2010年, WHO 发表了白皮书草案, 即“对 WHO 资格预认证候选疫苗的适应性评估”, 其中 VVM 被作为资格预认证的关键特性。

VVM 是一款典型的聚合性时间-温度指示标签, 利用经取代的丁二炔单体固态聚合反应, 发生不可逆的颜色变化来指示时间-温度变化, 颜色随聚合反应的进行由浅变深。如图 1 所示, 指示器中间的方框是含有热敏性物质的活性部分, 未激活前颜色很浅, 随时间-温度的变化颜色不可逆的逐渐变深(从左至右), 且温度越高颜色变得越快。当方框内颜色与圆环参照颜色一致时到达终点, 指示药品至效期, 疫苗不可用^[26]。该过程可根据阿列纽斯聚合化学反应方程式(arrhenius equation)来实现。

$$k = A_0 e^{-\left(\frac{E_a}{RT}\right)} \quad (1)$$

式中, k : 变化数值; A_0 : 频率因子; e : 自然常数; E_a : 活化力 (J/mol); R : 通用气体常数 (8.314×10^{-3} kJ/mol·K); T : 绝对温度 (K)



图 1 疫苗瓶温度指示标签

VVM 系列包括 VVM2、VVM7、VVM14 和 VVM30 共 4 种类型, 后缀数字代表了在 37 °C 时指示效期终点所需的最高天数, 几乎涵盖了不同热稳定性疫苗, 如 VVM2 适用于热稳定性最敏感的口服脊髓灰质炎病毒活疫苗(OPV)^[27], 而 VVM30 则适用于热稳定性最强的乙肝疫苗和破伤风疫苗^[28], 具体参数详见表 1。

表 1 不同温度条件下不同种类 VVM 的性能参数

种类	性能	到达指示终点所需时间		
		37 °C (t/d)	25 °C (t/d)	5 °C (t/y)
VVM30	高稳定性	30	193	>4
VVM14	中等稳定性	14	90	>3
VVM7	一般稳定性	7	45	>2
VVM2	最小稳定性	2	—	45/73

注: “—”表示未获得。

3 WarmMark 的性能用途

美国 DeltaTRAK 公司的 WarmMark 时间温度标签是一种扩散型时间-温度指示标签, 用于指示药品所处环境温度是否高于适宜保存温度, 并显示出高温存放情况持续的时间。如图 2 所示, 当标签暴露于指示温度以上的环境时, 垫片内的红色化学剂开始融化, 并沿内管下流; 当环境温度低于指示温度时, 指示剂停止移动。



图 2 WarmMark 时间温度标签

WarmMark 根据指示温度的不同分为-18、0、5、8、10、20、25、30 和 37 °C 共 9 种类型, 指示精确度在(标识温度±1)°C 内, 且温度记录不可逆。每张标签设计有 3 个显示窗口, 用于指示响应暴露时间, 具体参数详见表 2。

WarmMark 的可指示温度范围较广, 显示的反应时间也更明确, 适用于大部分对储运温度有明确要求的药品包装, 如需阴凉条件下(不超过 20 °C) 储存的注射液等, 为不同军队温敏型药品的质量监控提供了更多选择。

4 临界温度指示器

相对于长期暴露于高温环境中造成的药品效期缩短问题, 短期暴露于极端温度环境中的药品质量安全同样不容忽视。美国 TEMPTIME 公司针对此类问题相继开发了一系列临界温度指示器, 用于显示药品短期暴露于极端温度环境情况, 包括 FREEZEmarker 冷冻指示器、LIMITmarker I 过热立即反应指示器和 LIMITmarker F 延时高温指示器。

FREEZEmarker 冷冻指示器用于显示药品是否曾暴露于冷冻环境中, 以识别低温导致的药品变质、失效问题。如图 3 所示, 当指示器所在环境温

表2 不同种类 WarmMark 的性能参数

种类	指示温度	不同窗口变色时间		
		窗口1	窗口2	窗口3
51034	-18 °C/0 °F	1 h±5 min	(2.5±0.4)h	(12±0.75) h
51013	0 °C/32 °F	(2±0.4) h	(12±1) h	(48±2) h
51014	5 °C/41 °F	(20±5) min	(2±0.4) h	(8±0.75) h
51022	8 °C/46 °F	(2±0.4) h	(12±1) h	(48±2) h
51017	10 °C/50 °F	(2±0.4) h	(12±1) h	(48±2) h
51018	20 °C/68 °F	(2±0.4) h	(12±1) h	(48±2) h
51035	25 °C/77 °F	(30±5) min	(2±0.4) h	(8±0.75) h
51020	30 °C/86 °F	(20±5) min	(2±0.4) h	(8±0.75) h
51021	37 °C/99 °F	(20±5) min	(2±0.4) h	(8±0.75) h

注: 变色时间是指当标签暴露于指示温度2°以上环境时, 标签各窗口完全变色所需时间。



图3 FREEZEmarker 冷冻指示器

度高于指示温度时, 可以看见绿色圆圈中的白色勾号; 当暴露在低于指示温度的环境时, 绿色圆圈将呈现白色不透明状。FREEZEmarker 根据指示温度分为 0、-1 和 -6 °C 3 种类型, 反应时间均在 30 min 内。

LIMITmarker I 过热立即反应指示器(图4)和 LIMITmarker F 延时高温指示器(图5), 均用于显示药品是否曾暴露于超高温环境中, 以识别超高温导致的药品质量安全问题。两种指示器都是基于热熔性材料在指定温度下融化, 产生颜色变化的原理。当暴露于高于指示温度的环境时, LIMITmarker I 颜色从灰色变为黑色; LIMITmarker F 颜色从无色变为红色。其中, LIMITmarker I 根据指示温度分为 40、44 和 50 °C 3 种类型, 反应立即发生, 时间在 15 s 内; LIMITmarker F 根据指示温度分为 9、17.5、25 和 31 °C 共 4 种类型, 反应时间均为 2 h。



图4 LIMITmarkerI 过热立即反应指示器



图5 LIMITmarker F 延时高温指示器

5 结语

目前, 酶型和微生物型 TTI 因反应时间较短, 多用于指示食品效期, 扩散型和聚合型 TTI 指示时间与药品效期较为接近, 在药品效期判定方面更有优势, 适用于不同种类温敏型军队药品的效期控制。军队药材保障是卫生勤务的重要组成部分, 应符合卫生勤务保障规律。在温敏型军队药品外包装上加贴时间-温度指示标签, 可通过标签上承载的效期信息, 对温敏型军队药品在生产、流通、储存过程中各环节进行监控和管理, 通过了解药品的温度暴露情况, 区分失效药品与有效药品, 掌握相应药品的保障情况, 减少药品报废数量, 及时进行调配和补给, 实现温敏型军队药品的精准保障及质量安全问题的预警溯源。

【参考文献】

- [1] 贾增芹, 卢立新. 商业化时间-温度指示器的研究进展及应用[J]. 食品与机械, 2012, 28(1): 250-252.
- [2] 吕长鑫, 孙炳新, 冯叙桥. 时间温度指示器(TTIs)在食品包装中的应用研究现状[J]. 食品与营养科学, 2012(1): 5-9.
- [3] WU D, HOU S J, CHEN J C, et al. Development and characterization of an enzymatic time-temperature Indicator (TTI) based on *Aspergillus niger* lipase[J]. LWT - Food Sci Technol, 2015, 60(2): 1100-1104.

(下转第 288 页)