

氯化钾注射液质量综合评价分析^Δ

张振兴^{1*}, 刘娜², 高媛¹, 陈佳佳¹, 马晓昱¹, 刘云云¹, 张振巍^{3#} (1. 济南军区联勤部药品仪器检验所, 济南 250022; 2. 兰州军区联勤部药品仪器检验所, 兰州 730060; 3. 解放军第155中心医院, 河南开封 475003)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0118-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.38

摘要 目的: 考察国内氯化钾注射液质量状况。方法: 依据《中国药典》相关标准对23个生产厂家的132批次氯化钾注射液进行质量检测, 并对各批次氯化钾注射液pH、微粒及含量进行综合评价分析。结果: 所检测的132批次氯化钾注射液全部合格, 不同厂家生产的氯化钾注射液中氯化钾含量、平均装量和pH检查结果无统计学差异, 但微粒检查结果具有统计学差异($P < 0.01$)。结论: 不同生产厂家对氯化钾注射液的质量监控水平参差不齐, 氯化钾注射液生产工艺有待改善。

关键词 氯化钾注射液; 质量检测; 综合评价

Comprehensive Evaluation and Analysis of the Quality of Potassium Chloride Injection

ZHANG Zhen-xing¹, LIU Na², GAO Yuan¹, CHEN Jia-jia¹, MA Xiao-yu¹, LIU Yun-yun¹, ZHANG Zhen-wei³ (1. Institute for Drug and Instrument Control, Joint Logistics Department, Jinan Military Command, Jinan 250022, China; 2. Institute for Drug and Instrument Control, Joint Logistics Department, Lanzhou Military Command, Lanzhou 730060, China; 3. No. 155 Central Hospital of PLA, Henan Kaifeng 475003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To inspect and analyze the quality of Potassium chloride injection in China. METHODS: According to related standard of *Chinese Pharmacopeia*, the quality of 132 batches of Potassium chloride injection from 23 manufacturers was detected, and these batches of injections were evaluated comprehensively in terms of pH, particle and content. RESULTS: All the tested 132 batches of Potassium chloride injection met the quality requirement, but there was no statistical difference in the content of potassium chloride, average load capacity and pH of Potassium chloride injection from different manufacturers; there was statistical significance in results of particle test ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: There is uneven quality control level of Potassium chloride injection from different manufacturers, and the production process of Potassium chloride injection needs to be improved.

KEYWORDS Potassium chloride injection; Quality test; Comprehensive evaluation

氯化钾注射液(Potassium chloride injection, PCI), 属于调节水、盐、电解质平衡及酸碱平衡类药物。该药物在临床应用广泛, 主要用于治疗各种原因引起的低血钾症状, 如洋地黄中毒引起的频发性、多源性早搏, 快速心律失常等低血钾症状。为了加强对各部队基层单位外购的PCI的质量监察, 笔者在对2013年度济南军区50多家基层医疗单位外购的132批次PCI进行质量分析时发现, 不同厂家生产的PCI质量状况存在一定的差别, 各厂家生产工艺有待进一步改善, 现将质量评价结果汇总并分析如下。

1 材料

1.1 仪器

PHS-25型数显pH计(上海傲磁仪器有限公司); GWJ-5型微粒检测仪(天津大学天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

根据国家食品药品监督管理局官方网站公布数据^[1], 全国共有80家PCI生产企业, 89个生产批准文号, 覆盖全国50个市级城市。由于PCI生产企业主要集中分布在华东、华中地区,

因此, 此次抽检的132批次PCI主要以华中、华东为多; 涉及全国23家企业的23个批准文号, 企业覆盖率达到27.50%, 批准文号覆盖率达到24.70%; 此次评价性检验的抽样地点分布在14个省(市、自治区), 省份覆盖率为45.2%。各厂家编号1~23, 批号略, 规格均为每支10 ml。本试验所用试剂均为分析纯。

2 质量检测结果及分析

2.1 性状

2010年版《中国药典》(二部)PCI“性状”项下规定^[2]: “应为无色的澄明液体”。经检验, 所有送检样品均符合规定。

2.2 鉴别

经检验, 所有送检样品均符合规定^[2]。

2.3 检查

经检验, 所有送检样品均符合可见异物项下规定^[2]。

pH检查、装量检查及不溶性微粒检查, 按规定^[2]进行检查, 结果见图1。

由图1可知, 23个生产厂家的样品平均含量均在95.0%~105.0%之间, 符合规定^[2]; 平均装量也都符合规定^[2]。但是, 从不同厂家含量曲线图中可以看出, 大部分厂家生产的PCI中氯化钾含量虽均在98.0%~100.0%之间, 仍有部分厂家的氯化钾含量偏高或者较低, 如12号厂家氯化钾含量低于97%。各厂家PCI平均装量除了6号和12号厂家装量稍多, 以及16号厂家装量偏低外, 其余厂家装量均为10.20 ml左右。

^Δ 基金项目: 济南军区后勤科研计划(No. CJN12L078)

* 药师。研究方向: 药品质量检测方法与控制。E-mail: zzz19872008@qq.com

通信作者: 药师。研究方向: 中药新药及质量标准。E-mail: zhenwei_981@163.com

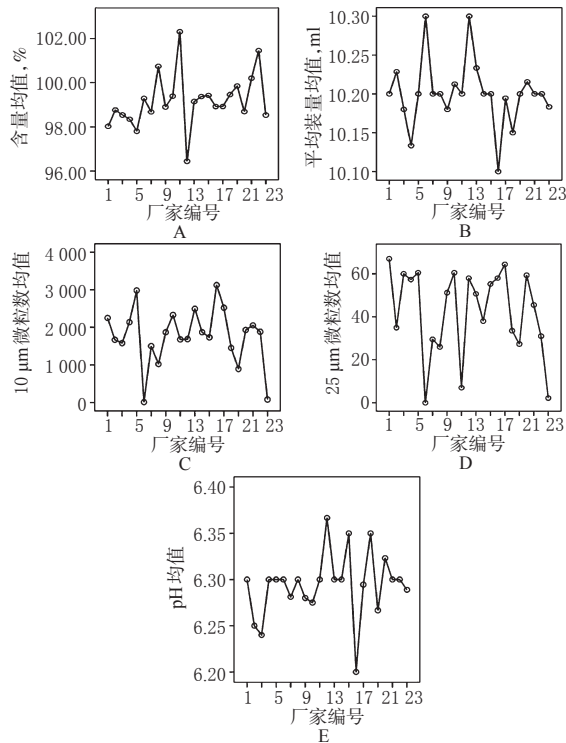


图1 不同厂家检品相关指标检查结果

A.含量;B.装量;C.10 μm微粒数均值;D.25 μm微粒数均值;E.pH

Fig 1 Examination results of related indicators of samples from different manufacturers

A. content; B. load capacity; C. average value of 10 μm particle size; D. average value of 25 μm particle size; E. pH

由图1C、D可以看出,所有厂家的检品不溶性微粒均符合规定^[2]。从不溶性微粒的检测数据上看,有部分厂家生产的检品中,10 μm粒径的检测个数已经超过了《美国药典》^[9]要求的每支3 000个,如5号和16号厂家。据统计,共计7家生产企业的部分批次不溶性微粒超过《美国药典》的要求,所占抽检企业的1/3,表明国内部分注射液生产企业质量工艺不够完善,注射液生产过程中外源性干扰太大。

2010年版《中国药典》中对PCI pH规定范围为5.0~7.0,考虑到溶液的等渗作用,因此笔者对所有厂家检品的pH进行检测,结果均符合要求,见图1E。

2.4 PCI综合质量评价与分析

2.4.1 各检品综合指标聚类分析。将PCI的各项检测指标进行汇总,并采用平方欧氏距离为聚类方法,以最大方差法作为主成分分析依据。首先将各检测指标数据进行标准化处理,再通过主成分的降维分析,从指标中抽取方差最大者作为评价成分(即主成分),结果见图2(图中“-”表示矩阵间的数据关联虚线;“+”表示矩阵间关联折点,在该折点处对应的是此矩阵的平方欧氏距离值,组内折点越多代表组内矩阵间差异性越大)。

平方欧式距离反映了数据矩阵之间的不相似程度,即矩阵间的关联程度。将PCI所有检测指标进行汇总,以矩阵间的平方欧式距离为评价依据,进行聚类分析。根据质量评价的相对优劣程度被分为两类:第一类中各批次的PCI组内偏差稍大,组内矩阵再连接点较多;第二类中各批次之间偏差较小,矩阵之间相关程度一致,平方欧式距离值相差不大。从图2可

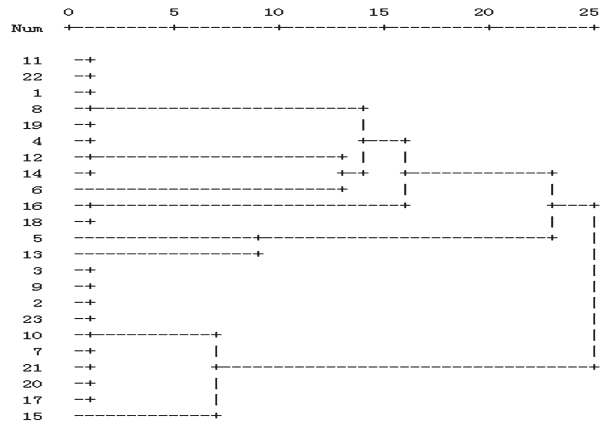


图2 不同厂家检品综合质量评价聚类分析图

Fig 2 Clustering analysis of comprehensive quality evaluation of samples from different manufacturers

以看出,编号为3、9、2、23、10、7、21、20、17、15的10个厂家所生产的PCI各检测指标相近,被分为第一类;其余厂家的PCI各项指标偏差较大,以最大方差法聚类时,以矩阵空间距离衡量数据间关联时,被分为第二类。在第二类组别中,组内差异较大,各厂家关联数据再次分类,表明该组别中各厂家的各项检测指标差异性较大。

2.4.2 各检品综合指标降维分析。为检查主成分分析方法对PCI标准化数据的适用性,笔者对数据矩阵进行适用性检验,结果见表1。

表1 主成分分析法适用性检验

Tab 1 Applicability test of the principal component analysis

项目	指标	结果
KMO 检验样品容量值		0.501
Bartlett 球形对称检验	近似卡方值	136.689
	显著性	0.000

KMO和球形 Bartlett 检验用于因子分析的适用性检验。因子分析是主成分分析方法的延伸,可更精确地分析数据间的内在联系。由KMO检验来判断变量间的偏相关是否较小,Bartlett球形检验判断相关阵是否是单位矩阵。矩阵间数据不能用主成分的降维分析来解释。由表1检验结果可以看出,KMO检验统计量为0.501<0.7,表明个变量间信息的重叠程度不高,不适合因子分析;Bartlett球形检验拒绝个变量间独立的假设,即部分变量间具有较强的相关性,适用于主成分分析;当提取2个主成分时,数据解释的总方差累计值为58.99%<70%,由此可以看出,该数据阵列不适合因子分析,与矩阵检验结果相一致。

从对原始数据的预分析来看,各成分间的关联意义不是很明显,为了使各成分之间关联系数更加显著,笔者对初始矩阵进行空间旋转,使各成分因子和原始变量之间的关系重新分配,相关系数向0~1分化,即得到主成分的空间旋转图,结果见图3。

通过主成分的降维分析,将PCI的5项检测指标降至2个成分,此2个主成分只是数据的抽象分类,方便矩阵间关联分析,没有实际意义。从图3中可以看出,“含量”“pH”“平均装量”3个检测指标与成分2关联紧密(相关系数>0.5),即此3个检测指标的量化矩阵为成分2;“微粒10 μm”“微粒25 μm”2个检测指标重合且与成分1关联紧密(相关系数>0.8),即此2个

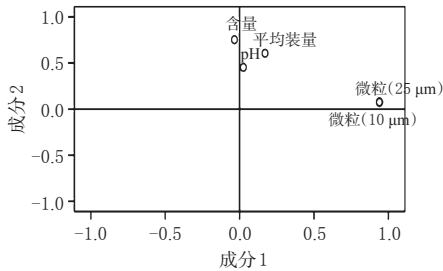


图3 主成分空间旋转图

Fig 3 Space rotation figure of principal component

检测指标的量化矩阵为成分1。

在《美国药典》中对PCI各项检测指标规定均较国内标准严格,为此,笔者对2个标准的各项检测指标进行比较,结果见表2。

表2 《中国药典》与《美国药典》中PCI检测指标的差异比较
Tab 2 Comparison of PCI indicator between Chinese Pharmacopoeia and USP

检测项目	2010年版《中国药典》	《美国药典》USP35-NF30
不溶性微粒	≥25 μm,每支<600个 ≥10 μm,每支<6000个	≥25 μm,每支<300个 ≥10 μm,每支<3000个
pH	5.0~7.0	4.0~8.0
氯化钾含量	滴定法(间接法)	原子吸收法(直接法)

PCI旨在补钾,其中钾离子含量高低对实际临床疗效更具有指导意义。由表2可以看出,对比《中国药典》与《美国药典》PCI检测指标发现部分检测指标范围有所差异:《美国药典》中对注射液不溶性微粒的检查更为严格,而对pH范围要求宽松;《中国药典》关于不溶性微粒的要求仅为《美国药典》要求的一半;《美国药典》中氯化钾的含量测定采用原子吸收法,使得含量测定更为准确、直接,而《中国药典》中采用滴定法,通过测定氯离子的含量间接得到钾离子含量,方法相对粗略。

2.4.3 PCI质量控制检测指标综合方差分析。将PCI所检测的各项数据指标汇总,采用SPSS17.0数据处理系统对各厂家进行组间方差分析,结果见表3。

表3 各检品部分检测指标组间方差分析

Tab 3 Variance analysis of some detection indicators among those samples

检测项目	离均差平方和	均方	F	P
氯化钾含量	31.312	2.409	0.670	0.789
装量	0.035	0.003	0.354	0.981
10 μm微粒数	6.56 × 10 ⁷	5.05 × 10 ⁶	8.105	0.000
25 μm微粒数	4.75 × 10 ⁴	3.65 × 10 ³	5.074	0.000
pH	0.051	0.004	0.786	0.674

由表3可以看出,在PCI中检测数值型变量的指标中,微粒数(10 μm和25 μm)在组间呈显著性差异,其余3个检测指标方差统计量P均大于0.05,因此所检测的132批次的PCI中氯化钾含量、平均装量和溶液pH各批次之间无显著性差异,表明PCI的配制原料纯度较高。

3 讨论

3.1 不溶性微粒

不溶性微粒肉眼不可见,但其随血液流动却不能被代谢,可对人体造成潜在的严重危害。据报道^[4],其可造成的危害有过敏反应、静脉炎、血管栓塞、动脉硬化、微循环堵塞、动脉硬化、肉芽肿、肺栓塞等。

通过对PCI不溶性微粒检测发现,部分企业对不溶性微粒的控制还不是很成熟,部分批次不溶性微粒10 μm以上检测值接近上限(每支6000个)。通过前期研究发现,不溶性微粒在不同温度下检测数值亦不相同,如在温度15℃时检测数值最低,分析原因应与气泡在溶液中的溶解度有关。笔者注意到,所有塑料瓶包装的PCI不溶性微粒检测值均低于安瓿瓶包装的不溶性微粒数(塑料瓶装18批次,安瓿瓶装114批次),估计与注射液生产线与封装方法有关。在实际生产过程中,在封装前要对采购的空安瓿瓶进行清洗,而清洗过程就是影响安瓿瓶内不溶性微粒含量的一个因素;而采用塑料瓶包装的生产企业则不同,其生产线有生产塑料瓶环节,其封装方法为生产塑料瓶后及时装入PCI并立即封装,避免了外源性干扰,由此可最大限度降低不溶性微粒数量。另有相关文献报道^[5],氯化钾原料中的高锰酸钾和溴化物的残留量可导致PCI中烟雾状颗粒的产生。

3.2 含量测定

《美国药典》采用原子吸收法直接测定钾离子的含量,目前国内标准还未增订此方法。究其原因,原子吸收仪器昂贵、操作烦琐;而国内采用滴定法控制PCI质量^[2,6],虽简便有效,但也有不足之处。首先,滴定法操作在判定终点时因人而异,往往存在1~2滴的判断误差。其次,现有质量标准含量测定方法不够完善。在国家药品标准工作手册中,对容量分析法有明确规定:为满足精度要求,一般消耗滴定液约20 ml,非水滴定法约8 ml;按照现有标准进行检验,消耗滴定液约为12.60 ml,达不到20 ml的体积要求。因此可在现有标准中增大1倍取样量以减小误差值。第三,当PCI中含有部分其他卤化物或氯化盐(主要为氯化钠)时,采用间接测定钾离子的方法则误差偏大。

通过对PCI质量评价模式的建立可以看出,国内PCI的质量监控范围宽泛,分析定量不够精确,各项检测指标组内偏差较大,表明各生产厂家对PCI的质控水平参差不齐。建议各生产企业对所生产的PCI建立长期稳定的质量监控模式,以方便、有效、科学地对PCI进行质量监管。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局.数据查询系统[EB/OL].(2013-01-01) [2013-07-25].<http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bcId=124356560303886909015737447882>.
- [2] 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,2010:1014、附录IXH.
- [3] U.S. Pharmacopoeial Convention.USP28-NF23[EB/OL]. [2013-07-25].http://www.newdruginfo.com/pharmacopoeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m67340.htm.
- [4] 楼亚敏,林海丹.药物输液配制后不溶性微粒的观察研究[J].药物分析杂志,2005,25(9):1125.
- [5] 周长城.氯化钾注射液中出现烟雾状颗粒的原因分析[J].中国医药导报,2010,7(25):147.
- [6] 丁惠萍,龙丽萍,黄平.四苯硼钠容量法测定复方氯化钠注射液中氯化钾的含量[J].中国药房,2005,16(14):1102.

(收稿日期:2014-02-25 修回日期:2014-08-08)

(编辑:刘萍)