

奥扎格雷钠氯化钠(葡萄糖)注射液评价性抽验结果及分析

张迪*,于明,李沫,孙苓苓[#](辽宁省药品检验检测院,沈阳 110023)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1976-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.19

摘要 目的:评价奥扎格雷钠氯化钠注射液和奥扎格雷钠葡萄糖注射液的质量情况。方法:按照国家评价性抽验计划总体要求,采用法定检验方法结合探索性研究对来自5个厂家的53批样品进行检验,统计分析检验结果,并对2种注射液的质量现状进行评价。结果:法定检验显示奥扎格雷钠氯化钠(葡萄糖)注射液样品合格率分别为97.9%、100.0%;探索性研究显示产品中普遍存在两个杂质(杂质I和杂质II);灭菌工艺对产品质量无影响;渗透压摩尔浓度测定结果均在等渗范围内;细菌内毒素及无菌均符合规定。气-质联用法测定邻苯二甲酸酯类17种增塑剂的含量,样品中均含有微量的DIBP、DBP、DPP,但均在国家限度内。建立聚类分析模型,各厂家样品均能通过验证,并可与其他品种进行区分。结论:2种注射液按各执行标准检验,总体合格率较好,但存在如细菌内毒素限度及无菌检查方法需要规范统一等问题。建议改进并统一现行质量标准,进一步加强对奥扎格雷钠氯化钠(葡萄糖)注射液的监管。

关键词 奥扎格雷钠氯化钠注射液;奥扎格雷钠葡萄糖注射液;评价性抽验;质量评价

Sampling Results and Analysis of Ozagrel Sodium and Sodium Chloride(Glucose) Injections

ZHANG Di, YU Ming, LI Mo, SUN Ling-ling(Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality of Ozagrel sodium and sodium chloride injection and Ozagrel sodium and glucose injection. METHODS: According to the general requirements of national evaluation programs, 53 batches of samples from 5 manufacturers were detected by using statutory test methods combined with the exploratory research. The quality of 2 kinds of injections was evaluated by analyzing statistical results. RESULTS: 97.9% of Ozagrel sodium and sodium chloride injection and all batches of Ozagrel sodium and glucose injection met the requirements of current specifications. Exploratory studies showed that there were two specific impurities (impurity I and impurity II) in samples generally; the quality of product was not influenced by sterilization test; osmotic pressure of all the samples were all in the range of isosmotic pressure; bacterial endotoxin and sterility test were all up to the regulations. The contents of 17 kinds of phthalate plasticizers were determined by GC-MS, and the samples also contained traces of DIBP, DBP and DPP within the national limits. Successful verification of all samples from various manufacturers could be obtained through establishing clustering analysis model and could be identified from other types. CONCLUSIONS: The quality of 2 kinds of injections can meet the current specifications. There are still some problems in few enterprises, such as the test methods of bacterial endotoxin and sterility should be unified. It suggests to improve and unife current quality standard and further strengthen the supervision of 2 kinds of injections.

KEYWORDS Ozagrel sodium and sodium chloride injection; Ozagrel sodium and glucose injection; Evaluative testing; Quality evaluation

奥扎格雷钠(Sodium ozagrel)化学名为反式-3-[4-(1*H*-咪唑-1-甲基)苯基]-2-丙烯酸钠,是日本小野药品工业株式会社于1989年以商品名Cataclot投放市场的首个血栓素合成酶(TX)抑制剂。本品能抑制前列腺素H₂(PGH₂)生成血栓素A₂(TXA₂),用于治疗脑血栓及伴随的运动障碍。注射用奥扎格雷钠于1995年由沈阳药科大学和丹东制药厂联合研制成功并批准生产,原料药为奥扎格雷。1999年奥扎格雷原料药及其注射剂由长春精优药业有限公司研制成功并批准上市。

在原国家食品药品监督管理局加强对国家基本药物质量监督管理的统一安排下,根据《关于印发2011年全国药品评价

抽验实施方案的函》(食药监稽函[2011]49号)的有关要求,奥扎格雷钠氯化钠注射液和奥扎格雷钠葡萄糖注射液被列入2011年度全国评价性抽验计划。按照工作部署,我所化学室对48批奥扎格雷钠氯化钠注射液及5批次奥扎格雷钠葡萄糖注射液进行了评价抽验。现将此次法定检验结果进行统计分析,结合探索性研究结果对现行质量标准以及不同生产工艺的2种奥扎格雷钠注射液的质量现状作出评价,以期今后的监督管理提供参考。

1 抽样基本信息

本次评价性抽验共涉及5个厂家(代号A、B、C、D、E),共计53批次样品,包括奥扎格雷钠氯化钠注射液48批次(100 ml、250 ml两种规格分别为33和15批次),奥扎格雷钠葡萄糖注射液5批次(100 ml、250 ml两种规格分别为1和4批次)。

本次评价性抽验中奥扎格雷钠氯化钠注射液在使用单

* 主管药师。研究方向:化学药品质量标准。E-mail: zhang-di820112@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药品标准。E-mail: sunll@vip.163.com

位、经营单位、生产企业的抽样数分别为11、29、8批,分别占22.9%、60.4%和16.7%;奥扎格雷钠葡萄糖注射液在使用单位、经营单位、生产企业的抽样数分别为0、3、2批,分别占0、60.0%和40.0%。

本次评价性抽验涉及全国20个省(市、自治区)。平均每个省(市、自治区)抽验2.6批,平均百分率5.0%。抽样数量前3位分别为吉林省、辽宁省和河北省,分别占总批次的15.1%、9.4%和7.5%;后3位分别为广东省、贵州省和新疆维吾尔自治区,均占总批次的1.9%。

2 检验标准

本次抽验涉及5个奥扎格雷钠氯化钠注射液检验标准(YBH01202003、YBH02962004、YBH24012005、YBH06662003、YBH00102010)和2个奥扎格雷钠葡萄糖注射液标准(YBH00382003、YBH02042003),现行检验标准均为试行标准。现行版的国外药典(《英国药典》2011年版、《欧洲药典》2011年版、《美国药典》35版、《日本药局方》17版)均未收载这2个品种。

3 结果与分析

3.1 法定检验结果

按现行标准对所有样品进行了全检,共有合格样品52批次,合格率为98.1%;不合格样品1批次(奥扎格雷钠氯化钠注射,不合格项目为装量检查项),不合格率为1.9%。

采用SPSS软件,对该品种的质量标准中与药品安全性、有效性、稳定性有直接关联、明显影响药品质量的检验项目的结果进行了分析,包括pH、有关物质、重金属、细菌内毒素、无菌和含量测定。

3.1.1 pH。与现行标准中pH的限度不一致。从厂家自身控制分析可知,绝大部分的结果在控制界限之内,证明该生产步骤可控性强,产品质量稳定。其中B厂家有1批样品超出控制界限,应作为今后动态监督的重点。

3.1.2 有关物质。通过厂家间比较可知,C厂家的有关物质普遍较高,应进行进一步研究,找出产生差距的原因,提高产品质量。5个厂家的有关物质检查结果见图1,A厂家32批次产品有关物质检查结果见图2。

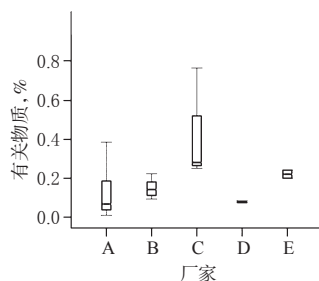


图1 5个厂家有关物质检查结果比较

Fig 1 Comparison of the determination of related substance among 5 manufacturers

3.1.3 含量测定。各厂家含量控制结果均较好,未发现涉嫌低限投料的厂家。各数据均呈正态分布,未发现异常数据,限度设定合理,产品数据均在控制界限以内。但D厂家样品的含量均值低于标准中间值(100.0%)2%左右,应作为今后监督的重点。A、B厂家各批次产品中奥扎格雷钠和氯化钠含量分布结果分别见图3、图4。

3.1.4 其他。重金属、细菌内毒素和无菌项目均为限度检查,本

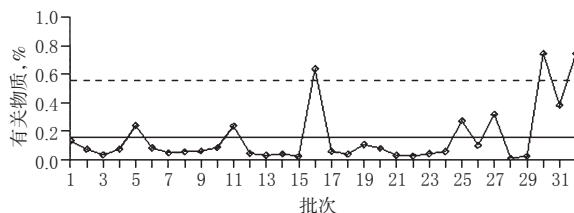


图2 A厂家有关物质检查结果

Fig 2 Determination of related substance in manufacturer A

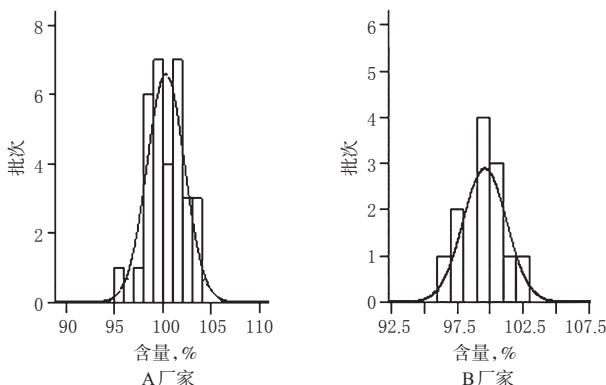


图3 各批次产品奥扎格雷钠含量分布结果

Fig 3 Distribution of the contents of ozagrel sodium in each batch of products

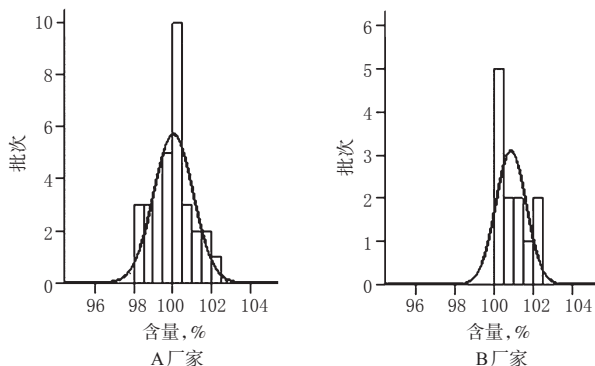


图4 各批次产品氯化钠含量分布结果

Fig 4 Distribution of the contents of sodium chloride in each batch of products

次评价的53批样品的上述检验项目均符合规定(YBH02962004标准中缺少重金属检查项)。

从上述各主要检验项目的分析结果可知,各厂家均能较好地控制产品质量,各检验项目的结果一致性较好。有的厂家个别批次的样品数据出现较小偏差,但均在安全限度范围内。就此次评价抽验的样品测定结果来看,2种注射液的质量较好,安全性较高。

3.2 探索性研究结果

3.2.1 有关物质^[1]。利用高效液相色谱(HPLC)二极管阵列检测器测定了目标杂质的紫外最大吸收波长,其次利用HPLC-飞行时间质谱仪测定了目标杂质的准确分子量及确定了目标杂质的裂解碎片。杂质I为原料合成工艺中的副产物。同一厂家的奥扎格雷钠氯化钠注射液中杂质II的含量呈现数据离散状态,与杂质I不同,杂质II为制剂中产生的降解产物,可能与制剂中接触到空气中的氧,加入的酸、碱以及温度

有关。

3.2.2 灭菌工艺对产品质量的影响。考察了不同灭菌工艺(115 °C湿热灭菌30 min及121 °C湿热灭菌10 min)对本品稳定性的影响,分别对灭菌前后2种注射液进行了检查,包括pH、有关物质、无菌、细菌内毒素及含量测定等主要检验项目,并对结果进行了对比。试验结果表明,2种注射液灭菌前、后样品中各项重要质量参数均未见变化,有关物质略有增加,但均符合标准规定的限度,灭菌后样品的细菌内毒素及无菌检验均符合规定。综上所述,厂家采用的灭菌工艺均能很好的杀灭样品中的微生物,且对产品的物理化学特性无明显影响,详见表1、表2(“-”表示未做)。

表1 奥扎格雷钠氯化钠注射液灭菌前、后各指标检查结果

Tab 1 Determination of Ozagrel sodium and sodium chloride injection before and after sterilization

检验项目	115 °C湿热灭菌30 min		121 °C湿热灭菌10 min	
	灭菌前	灭菌后	灭菌前	灭菌后
pH	6.7	6.7	6.7	6.7
有关物质, %	0.11	0.14	0.11	0.15
细菌内毒素	-	符合规定	-	符合规定
无菌	-	符合规定	-	符合规定
奥扎格雷钠含量, %	100.4	100.3	100.4	100.4
氯化钠含量, %	99.7	99.8	99.7	99.6

表2 奥扎格雷钠葡萄糖注射液灭菌前、后各指标检查结果

Tab 2 Determination of Ozagrel sodium and glucose injection before and after sterilization

检验项目	115 °C湿热灭菌30 min		121 °C湿热灭菌10 min	
	灭菌前	灭菌后	灭菌前	灭菌后
pH	5.0	5.0	5.0	5.0
有关物质, %	0.68	0.74	0.68	0.72
糠醛量, μg	0.3	0.4	0.3	0.4
细菌内毒素	-	符合规定	-	符合规定
无菌	-	符合规定	-	符合规定
奥扎格雷钠含量, %	100.7	100.7	100.7	101.3
葡萄糖含量, %	99.2	99.5	99.2	99.0

3.2.3 统计过程控制法评价厂家的工艺过程控制能力^[2]。对A厂家和B厂家过程控制指数结果进行分析,从结果看,两个厂家的控制能力基本一致,二者对含量测定的控制能力较强,但对检查项目的控制能力还有待提高。A厂家的有关物质有3批超出控制界限,控制能力不足,由于有关物质为影响药品安全性的重要指标,故综合判断,B厂家的生产工艺过程控制能力较A厂家强。

3.2.4 渗透压摩尔浓度的测定。采用冰点下降法测定^[9]。结果奥扎格雷钠氯化钠(葡萄糖)注射液的渗透压摩尔浓度分别为280~290、260~270 mOsmol/kg,53批样品的测定结果均在等渗范围内。

从渗透压计算公式可知,2种注射液中,奥扎格雷钠产生的渗透压摩尔浓度仅为3 mOsmol/kg(规格为250 ml)或6 mOsmol/kg(规格为100 ml),仅占总渗透压摩尔浓度的2%左右,对注射液的总渗透压摩尔浓度的影响很小。对53批样品的氯化钠(葡萄糖)含量和渗透压摩尔浓度进行统计学研究,结果表明,二者显著相关,详见图5。

综上所述,2种注射液的渗透压摩尔浓度可通过氯化钠(葡萄糖)的含量控制,因此质量标准中可以暂不增加摩尔渗透压浓度的检查。但厂家可将该项检查制订在内控标准中,

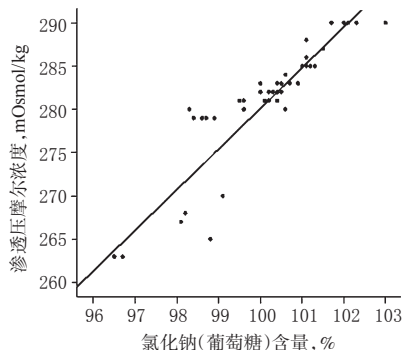


图5 渗透压摩尔浓度与氯化钠(葡萄糖)含量相关性示意图

Fig 5 Relationship of osmotic pressure molar concentration and the contents of sodium chloride(glucose)

使在保证产品质量的同时,又可及时发现生产过程中的异常现象,并可验证氯化钠(葡萄糖)的含量。

3.2.5 细菌内毒素检查。细菌内毒素干扰试验预试验及正式试验结果表明,该品种可使用鲎试剂进行细菌内毒素检查。取本品,依法检查^[3],每1 ml中含细菌内毒素的量应小于0.5 EU。经检验,53批样品的细菌内毒素均符合规定。

3.2.6 无菌。培养基的适用性检查、无菌性检查、灵敏度检查及方法的选择及方法验证试验结果表明,建立的方法可以作为奥扎格雷钠氯化钠(葡萄糖)注射液的无菌检查标准:取规定量的供试品,采用薄膜过滤法,用pH 7.0无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液500 ml冲洗。以金黄色葡萄球菌为阳性对照菌,依法检查^[10]。经检验,53批样品的无菌均符合规定。

3.2.7 注射液中邻苯二甲酸酯类增塑剂的测定^[4-6]。采用气质联用法对供试品进行测定。DB-5毛细管色谱柱(30 m×0.25 mm×0.25 μm);升温程序:初始温度100 °C保持1 min,以10 °C/min的升温速率升至240 °C,保持10 min,再以10 °C/min的升温速率升至285 °C,保持7 min;检测器及进样口温度260 °C,进样体积2 μl。离子源:EI源;能量:70 eV;离子源温度:230 °C;接口温度:285 °C;检测器电压:0.8 kV;检测方式:选择离子监测;溶剂延迟时间:5 min。各类邻苯二甲酸酯在绝对进样量为0.1~10 ng范围内与峰面积值线性关系良好,进样量与峰面积的相关系数在0.999以上;样品(0.5、5 μg)的加样回收率良好。验证结果表明,该方法的灵敏度及准确性良好,适合于大输液中邻苯二甲酸酯类增塑剂的测定。

用微萃取固相柱对样品中的邻苯二甲酸酯进行富集后,用丙酮进行洗脱后进行测定,测定结果表明,样品中均含有微量的邻苯二甲酸二异丁酯(DIBP)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)及邻苯二甲酸二苯酯(DPP),经折算,各规格样品每瓶增塑剂的含量均小于0.1 μg。

3.2.8 近红外聚类分析模型和一致性模型的建立^[7-8]。使用OPUS软件,以仪器内置背景为参比,扫描范围为12 000~4 000 cm⁻¹,分辨率为4 cm⁻¹,每张光谱的累积扫描次数为3次。随机选取本品1瓶(袋),用仪器的漫反射光纤探头,取平均光谱作为样品光谱。选取全谱段(12 000~4 000 cm⁻¹),采用一阶导数方法作为图谱的预处理方法,将一阶导数图谱作为样本,建立聚类分析模型;同时绘制0.9%氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、盐酸三甲唑啉滴眼液、氟康唑注射液、替加氟注射液等样品图谱作为验证组样本。

通过对其他品种验证样本进行预测,各厂家样品均能通

国产注射用法莫替丁的质量分析研究

邱蕴琦*,雷毅,黄艳婷,胡碧波(广东省食品药品检验所,广州 510180)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1979-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.20

摘要 目的:评价国内注射用法莫替丁的质量状况及存在的问题。方法:通过对27个厂家生产的53批次注射用法莫替丁的性状、鉴别、溶液澄清度与颜色、酸度、有关物质、干燥失重、细菌内毒素、无菌和含量测定等项目的标准化检验和探索性研究,考察其质量状况和含水量、酸度、贮藏温度等因素对产品质量的影响。结果:依据现行标准检验,该产品合格率仅为34%。通过探索性研究发现,含水量、酸度对产品质量有较大影响。国内产品目前尚未建立统一的较为完善的标准,而是存在多个水平参差不齐的质量标准。结论:该品种质量状况较差,现行标准亟待修订;生产工艺与质量密切相关,工艺亟需改进。

关键词 注射用法莫替丁;质量分析;标准建立

Analysis Study of the Quality of Domestic Famotidine for Injection

QIU Yun-qi, LEI Yi, HUANG Yan-ting, HU Bi-bo (Guangdong Institute for Food and Drug Control, Guangzhou 510180, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality and problems of domestic Famotidine for injection. METHODS: 53 batches of Famotidine for injection from 27 manufacturers were tested in terms of property, identification, clarity and color of solution, acidity, related substance, loss on drying, bacterial endotoxin, asepsis and content determination according to official standards and the exploratory research method, to investigate their quality and the influencing factor of quality as water content, pH and storage temperature. RESULTS: Through the test with current standards, we found that its passing rate is 34%. Through the exploratory study, we found that water and pH had great impact on quality. Uniform perfect standard is absent in China at present, while there are many quality standards at different levels. CONCLUSIONS: The quality is poor and current standards need to be revised. The production technology is closely related with the quality, so that the technology needs to be improved urgently.

KEYWORDS Famotidine for injection; Quality analysis; Standard establishment

过验证,并可与其他品种进行区分。分别以其中一个厂家的一阶导数图谱为对照光谱,以其他厂家的一阶导数图谱作为测试光谱,进行一致性分析。采用该模型,可将各厂家的样品进行区分和归类。

4 结语

通过检验以及探索性研究工作,笔者认为现行质量标准中应进行适当的修订,以使同品种的质量标准统一,如pH检查限度、有关物质检查方法、细菌内毒素检查方法及限度、无菌检查方法、含量测定方法(包括色谱系统及对照品、供试品浓度)等。

对于任何一批灭菌物品而言,无菌检验实际只能说明少量样品中未检测到污染,但不意味着整个批次都是无菌的,绝对无菌既无法保证也无法用试验来证实,因此仍属于高风险、关键的工艺步骤。检验只是最终的检查,检验结果的可信性是建立在良好的药品生产质量管理规范体系下的,如产品质量设计、生产过程控制、验证、记录和零差错等。

统计过程控制与产品检验有着本质的区别。检验是事后把关;统计过程控制则是通过样本数据分布状态估计总体分布状态的变化,从而达到预防异常因素造成的不正常质量波动,消除质量隐患的目的,是事先预防。建议厂家将试验结果分项进行统计学研究,可以及时地从合格的检验结果中发现

异常数据,并对该结果产生的原因进行分析,以便及时发现生产过程中的偏差及需要重点监测的工艺步骤。

参考文献

- [1] 于明,张迪,李沫,等.奥扎格雷钠氯化钠注射液中特定杂质的研究[J].中国药师,2012,15(10):1 421.
- [2] 张迪,宋建英,孙宽,等.统计过程控制法评价奥扎格雷钠氯化钠注射液的工艺过程控制能力[J].中国药师,2012,15(11):1 660.
- [3] 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:附录75,99,103.
- [4] 郭毅,王雪芹,吕雯.口服固体制剂中20种邻苯二甲酸酯类化合物的GC-MS法测定[J].药物分析杂志,2012,32(12):2 221.
- [5] 李樾,王峰,孙会敏.聚氯乙烯静脉留置针中邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯含量测定方法的建立及在3种药物中的迁移研究[J].药物分析杂志,2012,32(11):2 012.
- [6] 付步芳.静脉营养输液袋中DEHP的溶出量研究[J].药物分析杂志,2011,31(10):2 005.
- [7] 易珍奎,范琦,王丽琼,等.近红外漫反射光谱法结合CP-ANN和PLS高通量分析草麻黄药材[J].药物分析杂志,2012,32(8):1 402.
- [8] 邢俊生,张学博.近红外漫反射光谱法快速测定氨苄西林胶囊的含量[J].药物分析杂志,2010,30(12):2 048.

(收稿日期:2013-11-25 修回日期:2014-02-27)

* 博士。研究方向:食品药品检测。电话:020-81853845。E-mail: qiuyunqi@foxmail.com