

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

法莫替丁为基本药物,在临床上应用广泛。其是一种强效、竞争性的H₂受体拮抗药,活性是西咪替丁的50倍,选择性强,能持久抑制胃酸分泌,剂量小,安全范围广,无抗雄性激素作用和抑制药物代谢酶的作用,并且对胃黏膜有保护作用,其拮抗作用是可逆的;临床上主要用于治疗十二指肠吻合部溃疡、胃溃疡和佐-埃-二氏综合征^[1]。

法莫替丁在临床上的主要不良反应(ADR)表现有过敏反应、中枢神经系统紊乱、心血管系统功能损害、皮肤紫癜、白细胞减少等^[2-5]。据法莫替丁片说明书标示,法莫替丁常见的ADR主要是口干、头晕、失眠、便秘、腹泻、皮疹、面部潮红、白细胞减少等^[6]。通过分析2000年1月至2010年5月广东省法莫替丁ADR统计数据^[7],比较国内外ADR信息发现,我国法莫替丁ADR表现与国外有显著差异,除个体差异的因素外,给药途径、质量问题也是主要影响因素。法莫替丁在欧美主要以口服制剂使用,其中枢神经系统损害可能更多地与长期用药和超剂量用药有关;而我国所报道的法莫替丁ADR主要为过敏反应,且多起为过敏性休克,所涉及的剂型主要为法莫替丁注射液和注射用无菌粉末。由于注射剂是直接注入静脉使用,临床风险加大,因此对产品质量的要求也更高。

本文主要对2010年国家药品评价抽验中抽取的53批注射用法莫替丁样品按法定标准检验的所有项目进行检验,比较探索性研究中拟定方法的有关物质检查结果,对其进行质量分析和评价,并探讨了含水量、酸度、贮藏条件等因素对注射用法莫替丁质量的影响。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A 高效液相色谱(HPLC)仪(日本 Shimadzu 公司); 1200 HPLC 仪(美国 Agilent 公司); 2695/2487 HPLC 仪(美国 Waters 公司); 色谱柱: Kromasil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、YMC C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Welch Ultimate C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)。

1.2 药品与试剂

法莫替丁对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100163-200405,纯度:100%);法莫替丁系统适用性对照品(欧洲药品质量管理局,《欧洲药典》对照品,批号:009EV5,为法莫替丁和杂质A、杂质B、杂质C、杂质D、杂质F和杂质E等6种杂质的混合物,含量未标示);注射用法莫替丁原研品[阿斯泰来制药(中国)有限公司,批号:A027G01,生产日期:2008.11,规格:每支20 mg];乙腈为色谱纯,冰醋酸、氢氧化钠均为分析纯。

目前国产注射用法莫替丁共有27个生产企业、27个批准文号。本次共抽取样品53批次,遍布全国20个省份,其中在企业抽取17批次。抽取的样品生产企业主要来自四川、海南、北京、上海、黑龙江、江西、山西、辽宁、河北、浙江、山东等地,规格均为每支20 mg。抽样时样品剩余效期:2个月(1批),4个月(1批),6个月(2批),9个月(3批),10个月(5批),11个月(2批),12个月(4批),14个月(1批),15个月(4批),16个月(8批),17个月(4批),18个月(6批),19个月(1批),20个月(1批),21个月(2批),22个月(1批),24个月(2批),25个月(2批),26个月(1批),29个月(2批)。试验样品皆为2010年9月前配制。

2 方法

2.1 法定检验方法

《中国药典》2005年版和2010年版均未收载该品种,法定

标准为国家药品标准WS1-(X-040)-2004Z^[8]。主要检验项目为【性状】、【鉴别】HPLC法、【含量测定】HPLC法、【检查】溶液澄清度与颜色、酸度(pH应为4.5~6.0)、有关物质[薄层色谱(TLC)法,应≤2.0%]、干燥失重(不得过5.0%)、细菌内毒素、无菌和其他。此外,还有多个企业标准:YBH00792004、YBH14872004、YBH00022005、YBH33772005、YBH01242005和YBH01582005^[9-14]。

2.2 探索性研究方法

多国药典均收载了法莫替丁原料及其制剂。截至2010年,《美国药典》(USP)32版收载了法莫替丁原料、注射液、口服液和片剂;《英国药典》(BP)2010年版收载了法莫替丁原料和片剂;《日本药局方》(JP)15版收载了法莫替丁原料、注射用粉末、颗粒和片剂;《欧洲药典》6.0版收载了法莫替丁原料;《中国药典》2005年版和2010年版收载了法莫替丁原料、胶囊、片剂和注射液。

安全性是评价注射剂质量的关键。注射用法莫替丁的探索性研究参考USP32-国家处方集(NF)27^[15]和BP2010年版^[16],考察有关物质、细菌内毒素、无菌、干燥失重、酸度、贮藏条件、含量测定、近红外光谱快速检测方法等项目,比较国产注射用法莫替丁与原研厂注射用法莫替丁的检验结果。其中,重点关注有关物质、干燥失重、酸度和贮藏条件等对安全性影响重大、亟需提高的项目。

3 依据现行标准检验结果与分析

3.1 检验结果

按法定标准检验,18批合格,合格率为34%,样品分别按照国家标准和企业标准检验,未发现结果判定出现明显差异的情况。

3.2 不合格批次可能的不合格原因分析

不同有效期注射用法莫替丁产品数量与不合格情况见表1。

表1 不同有效期注射用法莫替丁产品数量与不合格情况

Tab 1 The number of Famotidine for injection in different period of validity and unqualified product

有效期	总批数	不合格批数	有效期	总批数	不合格批数
2个月	1	1	17个月	4	3
4个月	1	0	18个月	6	4
6个月	2	2	19个月	1	0
9个月	3	3	20个月	1	1
10个月	5	2	21个月	2	0
11个月	2	2	22个月	1	1
12个月	4	3	24个月	2	1
14个月	1	0	25个月	2	0
15个月	4	4	26个月	1	0
16个月	8	8	29个月	2	0

表1结果显示,近效期样品的不合格率明显高于远效期的样品。剩余效期在18个月以内的35批样品的合格率为20%,剩余效期在18个月以上的18批样品的合格率为61%。表明法莫替丁稳定性较差,随贮存时间变长,产品质量明显降低。

不合格项目主要为性状、溶液的澄清度、有关物质、可见异物、装量、干燥失重等项目,其中溶液的澄清度问题较为严重。不合格情况如下:(1)性状:不合格样品15批。(2)溶液的澄清度与颜色:不合格样品31批,涉及绝大部分厂家。国家药品标准WS1-(X-040)-2004Z规定为“取本品5支,分别加水2

ml使溶解,溶液应澄清无色”,不合格样品的浊度21批为“大于0.5号浊度标准液,小于1号浊度标准液”,9批为“大于1号浊度标准液”,1批与1号浊度标准液相当。法莫替丁在水中几乎不溶,而且稳定性差,需要加入适量的助溶剂和稳定剂,因此稳定性差可能与各企业生产工艺如冻干曲线等有关。(3)有关物质:不合格样品1批。(4)干燥失重:不合格1批。(5)可见异物:不合格样品5批,涉及3个厂家。(6)装量:不合格样品2批。

4 探索性研究及结果

4.1 有关物质

《中国药典》2010年版、USP32-NF27版和BP2010年版均未收录注射用法莫替丁,仅JP15版收录^[15-18]。我国注射用法莫替丁现行国家标准WS1-(X-040)-2004Z^[9]的有关物质检查方法为TLC法。本文参考USP32-NF27版和BP2010年版,通过对各国方法进行试验比较,在USP口服液有关物质检查方法的基础上进行优化,建立了新的法莫替丁各种剂型通用的有关物质检查和含量测定方法。法莫替丁系列产品有关物质检查的不同液相色谱条件比较见表2。

表2 法莫替丁系列产品有关物质检查的不同液相色谱条件比较

Tab 2 Comparison of LC methods for the determination of related substance in Famotidine preparations

方法	BP	中国药典	BP/USP(拟定条件)	USP
缓冲盐	己烷磺酸钠	庚烷磺酸钠	乙酸钠-三乙胺	乙酸钠
流动相比例 (甲醇-乙腈-缓冲盐)	6:94:900 梯度洗脱	3:19:78	0:7:93 梯度洗脱	0:7:93 梯度洗脱
流速,ml/min	1→2	1	1.4	1.5
柱温,℃	50	35	40	35
检测波长,nm	265	254	275	268
采集时间/保留时间,min	54/27	20/11.3	15/8.6	45/9.4
色谱柱	C ₁₈	C ₁₈	ODS-2	L1

按照拟定方法对53批样品进行检验,并与原研厂样品进行比较。结果53批样品的平均总杂质含量为1.2%(最小0.5%,最大4.7%),而原研厂样品的总杂质含量仅为0.2%。按照拟定方法,若拟定限度为“最大杂质不得超过1.0%,总杂质不得过1.5%”,则53批样品的检验结果有13批样品不符合规定,不合格率为24.5%。

4.2 干燥失重

比较国内外标准可以发现,含水量可能对注射用法莫替丁的稳定性有较大影响,如JP15版规定含水量不得过1.5%。笔者分析了注射用法莫替丁干燥失重检查结果与新方法测定的有关物质检查结果之间的规律,考察注射用法莫替丁中水含量与杂质产生之间的相关性,结果见表3。

表3 含水量对注射用法莫替丁杂质含量的影响

Tab 3 Effects of water content on the content of impurities in Famotidine for injection

干燥失重,%	杂质总量平均值,%	出厂日期	批次	杂质总量,%
≤2.0	1.0	2009.1-2009.12	14	0.8
		2010.1-2010.3	16	0.9
>2.0	1.5	2008.6-2009.12	15	1.7
		2010.1-2010.4	6	0.9

以干燥失重2.0%为界,考察干燥失重≤2.0%和>2.0%的样品在新有关物质检查方法下的结果。结合效期因素可以发

现,在2010年内生产的样品,试验时由于出厂时间较短,含水量对杂质含量影响不显著,均约为0.9%;但在2008年和2009年生产的样品,含水量高的样品杂质总量显著高于含水量低的样品,分别为1.7%和0.8%。提示含水量对有关物质含量有显著影响,尤其随效期临近,影响程度加剧,因此应严格控制注射用法莫替丁的含水量。若干燥失重的限度为2.0%,则53批样品中有20批样品不符合规定,不合格率为37.7%。

4.3 酸度

JP15版的酸度检查方法为“取本品约0.02g,加1ml水,所得溶液pH值应为4.9~5.5”,但供试品溶液的浓度与我国法定标准不同。用原研厂的样品按照法定标准测定,pH为5.2。对酸度与有关物质新方法测定结果进行比较和分析,考察酸度与杂质之间的相关性,结果见表4。

表4 酸度对注射用法莫替丁杂质含量的影响

Tab 4 Effects of acidity on the content of impurities in Famotidine for injection

酸度(pH)	杂质总量平均值,%	出厂时间	批次	杂质总量平均值,%
≤5.1	1.1	2008.6-2009.12	8	1.2
		2010.1	4	1.0
5.2~5.4	1.0	2008.6-2009.12	22	1.0
		2010.1-2010.3	13	1.1
≥5.5	1.9	2009.7-2009.12	2	2.4
		2010.2-2010.4	4	1.6

由表4可见,当pH≤5.1时,酸度的影响不明显;当pH≥5.5时,随着贮藏时间的延长,酸度的影响明显,杂质含量明显增加。而同时进行的pH对法莫替丁注射液稳定性影响的研究显示,在pH4.5条件下,随着贮藏时间的延长,杂质含量显著增加;在pH6.0条件下,随着贮藏时间的延长,杂质含量未见显著差异。由于pH≥5.5的样品批次较少,代表性不够,待收集更多的样品进行验证。

4.4 贮藏温度

贮藏温度与有关物质新方法测定的杂质含量的统计结果见表5。

表5 贮藏温度对注射用法莫替丁杂质含量的影响

Tab 5 Effects of storage temperature on the content of impurities in Famotidine for injection

出厂时间	贮藏温度,℃	批次	平均杂质总量,%
2008.6-2009.12	>15	7	1.4
	<15	21	1.2
2010.1-2010.4	>15	2	0.6
	<15	23	1.1

由表5可以看出,贮藏温度对杂质的影响不大。该品种原研厂的使用说明书中贮藏条件为“密闭,室温保存”。

4.5 检验方法的具体比较

4.5.1 探索性研究方法对样品的检验结果与依据现行标准检验结果的比较。注射用法莫替丁的有关物质按法定标准的TLC法检验,53批样品的不合格率为0.2%;按探索性研究方法的HPLC法检验,若总杂质限度为1.5%,则不合格率为24.5%。

两种方法的结果比较有明显差异,表明国家标准的TLC法不能有效检出杂质。如以探索性研究方法结果结合其他未修订项目,本次评价性抽验的不合格批数为37批,不合格率为

69.8%。

4.5.2 探索性研究发现的主要问题及对药品质量评价结果的影响。注射用法莫替丁的探索性研究主要考察了无菌、细菌内毒素、有关物质、干燥失重、酸度、贮藏条件、含量测定等内容。无菌和细菌内毒素的研究目的是建立和规范检验方法,防范于未然;干燥失重、酸度、贮藏条件主要是通过提高质量标准来规范企业的生产工艺和样品保存条件,这是提高产品质量最经济、最简单的方法。因为法莫替丁本身不稳定,杂质的生成与原料、处方和生产工艺等紧密相关,所以用有关物质检验结果作为探索性研究中判断样品是否合格的主要依据。

增加探索性研究方法检验后,有关物质的不合格率明显增加,反映出原标准对产品质量的控制力不够。53批样品的平均杂质总量为1.2%(最小0.5%,最大4.7%),而1批原研厂样品的杂质总量仅为0.2%,国内产品的质量与原研厂间存在较大差距。

通过比较发现,探索性研究方法法定标准方法的检验结果差异较大,对药品质量评价影响较大。但是由于该品种按标准检验不合格项目较多,各项目之间存在相关性,对药品质量的总体评价结果影响不大。

5 讨论

注射用法莫替丁的法定标准为国家药品标准 WS1-(X-040)-2004Z,另有多个企业标准,这些质量标准均不完善,不能有效控制产品质量,与 JP 15 版标准相比存在明显差距。特别是未设置有关物质检查项或有关物质的检查方法和限度不合理,以及无菌和细菌内毒素方法不完善,pH、干燥失重、贮藏条件等设置不合理。如 JP 15 版规定的有关物质检查采用 HPLC 法,限度为不得过 1.0%,而我国的国家药品标准 WS1-(X-040)-2004Z 规定的有关物质检查采用的是 TLC 法,限度为不得过 2.0%,方法和限度上都不能很好地控制注射用法莫替丁的杂质含量;又如,干燥失重对产品质量(杂质生成)影响较大,JP 15 版规定含水量不得过 1.5%,但我国现行标准的干燥失重限度为不得过 5.0%,过于宽松,大大增加了杂质的生成。根据该品种的 ADR 监测结果和按标准检验与探索性研究方法检验的结果进行评价,我国的注射用法莫替丁总体质量很差,按法定标准检验,不合格率达 66%;增加探索性研究检验后,不合格率可达 69.8%;而且企业内和企业间产品均存在较大的质量差异。《中国药典》2005 年版和 2010 年版均未收载注射用法莫替丁,表明该品种的质量存在一定问题,但这也使得国内产品目前尚无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。

国外法莫替丁以口服制剂的应用为主,而广东省 2000—2010 年的法莫替丁 ADR 监控数据显示,我国报道的法莫替丁 ADR 表现与国外有显著差异,注射剂的 ADR 远比口服制剂多,而且症状更加严重^[7],提示该药品可能存在注射剂不合理使用的情况。

注射用产品对处方和生产工艺的要求很高,既需要原辅料质量能够达到注射剂的无菌和热原要求,又需要冻干粉未溶解后能够达到澄清度和颜色要求。法莫替丁在水中几乎不溶,而且稳定性差,需要加入适量的助溶剂和稳定剂,溶液澄清度和颜色的不合格率高可能与主要生产工艺如冻干曲线

的再干燥温度和时间等有关^[9]。这提示生产企业需进一步改进生产工艺,提高产品质量。

参考文献

- [1] 仇文升,李安良.药物化学[M].北京:高等教育出版社,2000:404.
- [2] 王奇志,杜文民,朱光辉,等.法莫替丁不良反应的回顾性分析[J].中国新药与临床杂志,2005,24(7):582.
- [3] 胡波,俞雅娟.34例法莫替丁不良反应报道病例分析[J].海峡药学,2006,18(6):175.
- [4] Baxter Healthcare Corporation. Famotidine-famotidine injection, solution[EB/OL].(2013-07)[2013-10-11].http://www.drugs.com/pro/famotidine-injection.html?printable=1.
- [5] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Drug analysis print-drug name: famotidine[EB/OL].(2012-05-13)[2013-09-05].http://www.mhra.gov.uk/Safety%20information/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Drug-analysisprints/index.htm?secLevelIndexChar=Fa%20-%20Fd#retainDisplay.
- [6] 安斯泰来制药(中国)有限公司.法莫替丁片说明书[S].2006-11-06.
- [7] 泛珠三角不良反应网络管理平台.2000年1月1日至2010年5月1日泛珠三角法莫替丁不良反应监测报表[EB/OL].(2010-05-10)[2010-06-12].http://www.fzadr.cn/adrareams/jsp/Login.xhtml.
- [8] 国家食品药品监督管理局.WS1-(X-040)-2004Z 注射用法莫替丁[S].2004.
- [9] 国家食品药品监督管理局.YBH00792004 注射用法莫替丁[S].2004.
- [10] 国家食品药品监督管理局.YBH14872004 注射用法莫替丁[S].2004.
- [11] 国家食品药品监督管理局.YBH00022005 注射用法莫替丁[S].2005.
- [12] 国家食品药品监督管理局.YBH33772005 注射用法莫替丁[S].2005.
- [13] 国家食品药品监督管理局.YBH01242005 注射用法莫替丁[S].2005.
- [14] 国家食品药品监督管理局.YBH01582005 注射用法莫替丁[S].2005.
- [15] 美国药典委员会.美国药典[S].32版.华盛顿:美国药典委员会,2009:2342-2344.
- [16] 英国药品与保健品管理局.英国药典[S].2010年版.伦敦:英国药品与保健品管理局,2010:860-864.
- [17] 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,2010:498.
- [18] 日本药局方编辑委员会.日本药局方[S].15版.东京:日本厚生省,2006:656-657.
- [19] 唐小波,章瑾,王建文,等.提高注射用法莫替丁澄清度的探讨[J].中南药学,2009,7(3):201.

(收稿日期:2013-08-15 修回日期:2013-10-16)