

腺苷钴胺片的质量评价

杨桂英*, 官晓平, 董 琨, 崔璐璐, 武莉莉, 陈佳琛(张家口市食品药品检验中心, 河北 张家口 075000)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2751-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.21

摘要 目的:通过省级基本药物评价性检验评价腺苷钴胺片的质量现状及存在问题。方法:按照2010年版《中国药典》二部腺苷钴胺片项下相关方法对5个生产厂家的33批样品进行法定检验和探索性研究(溶出度试验)以考察其质量状况。结果:依据法定标准检验产品合格率为97.0%;通过增加溶出度对比的探索性研究,结果54.5%的样品溶出度低于70%。结论:该品种的质量基本符合现行法定标准的要求,但在溶出度方面各厂家间差异较大。提示本品在处方及生产工艺方面需要提高,现行检验标准尚有待修订之处。

关键词 腺苷钴胺片;评价性检验;质量评价;法定标准;溶出度

Quality Evaluation of Cobamamide Tablets

YANG Gui-ying, GONG Xiao-ping, DONG Kun, CUI Lu-lu, WU Li-li, CHEN Jia-chen (Zhangjiakou Institute for Food and Drug Control, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality and existing problems of Cobamamide tablets through provincial essential medicine evaluation. METHODS: According to related determination methods of Cobamamide tablets stated in the second part of *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition), the quality of 33 batches of samples from 5 manufacturers was investigated through prescribe examination and the exploratory research. RESULTS: The results of prescribe examination showed that pass rate of samples was 97.0%. Through the exploratory research on dissolutions to test samples, the dissolution of 54.5% samples was lower than 70%. CONCLUSIONS: The quality of the tablet is up to the present requirements mostly, but there is great difference in dissolution of samples from different manufacturers. The formulation and production process needs to be improved. Current standard should be revised.

KEYWORDS Cobamamide tablets; Evaluative test; Quality evaluation; Prescribe examination; Dissolution

腺苷钴胺,又称腺苷辅酶维生素B₁₂,是维生素B₁₂的活性辅酶形式之一。其于1958年由美国科学家贝克等人发现,我国20世纪70年代开始生产,临床上主要用于巨幼红细胞贫血、妊娠期贫血、多发性神经炎、神经根炎、三叉神经痛、坐骨神经痛、神经麻痹的治疗,也可用于营养性疾患以及放射线和药物引起的白细胞减少症的辅助治疗^[1]。腺苷钴胺片现收载于2010年版《中国药典》二部中^[2],为糖衣片,是2012年度河北省药品质量评价性抽验计划品种。按评价性抽样工作的要求,对抽验品种除按法定标准进行常规的全检外,还应对检验结果进行统计分析^[3],再根据分析结果,对检验中发现问题有针对性地开展探索性研究工作。本文主要对现行标准合理

性及国内同品种产品的质量差异性进行分析,针对《中国药典》中未规定的溶出度测定方法进行探索性研究。溶出度试验是口服固体制剂质量评价的重要指标^[4]。笔者按照建立的溶出度试验方法,对国内多厂家多批次样品进行考察,以了解市场上流通的腺苷钴胺片的质量,从而为有关部门进行监管、提高药品的有效性、安全性提供一定的技术支撑,也为药品生产企业改进工艺指出方向。

1 材料

1.1 仪器

e2695-2998型高效液相色谱仪(美国Waters公司); LC-20AT型液相色谱仪(日本岛津公司);RCZ-8M型智能溶出

液的有效期,保证硫酸锌滴眼液在保存期间不会变质。

第五步进行了初步刺激性实验,结果初步认为改进后处方对眼无刺激性。

综上,改进后处方与原处方相比更能保证制剂质量。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1 068.

*高级工程师。研究方向:药物分析、药品质量标准。电话:0313-4061038-813。E-mail:ygy5901688@126.com

[2] 卫生部药政局.中国医院制剂规范:西药制剂[S].2版.北京:中国医学科技出版社,1995:183.

[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,2010:1 000,附录 I G、VI G、IX G、IX H、X IX C.

[4] 庆贻慧,鲁纯素.药物稳定性预测方法的简化:初匀速法[J].药学报,1982,17(3):207.

[5] 江波,侯世祥,孙立立.初匀速法预测中药复方注射剂的有效期[J].中国药学杂志,2000,25(2):91.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-11-14)

试验仪、RZQ-8D取样收集系统(天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

腺苷钴胺对照品(批号:140658-200501,纯度:98.5%)购自中国食品药品检定研究院。腺苷钴胺片样品全部为省级评价性抽验品种,该药品的生产厂家数及批准文号数均为9个,本次共抽取了5个生产厂家的33批样品,分别为厂家A 9批,厂家B 7批,厂家C 3批,厂家D 5批,厂家E 9批,文号及企业的覆盖率为55.6%;抽检的33批样品中有4批抽自生产厂家,其余为经营和使用单位,其中有8批为市级单位,18批为县级单位,7批为乡级单位;规格:均为每片0.25 mg。

2 方法

2.1 法定检验方法

现行法定标准为2010年版《中国药典》^[2],按照药典标准正文方法,对药品的性状、鉴别、检查项目(羟钴胺素、含量均匀度、崩解时限)和含量测定进行了法定检验。

2.2 探索性研究方法

照溶出度测定法(2010年版《中国药典》二部附录XC第三法即小杯法)^[2],依法操作。按照建立的溶出度测定方法,对样品进行溶出度考察。

3 药品处方与生产工艺

3.1 处方

主成分为腺苷钴胺;辅料主要有淀粉、糊精、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、糖粉、硫酸钙等;包衣辅料主要有明胶、蔗糖、滑石粉、川蜡、色素、硅油、甘油等。

3.2 生产工艺流程图

主要工艺流程为:原辅料粉碎过筛→配粉→预混→制粒→干燥→整粒→总混→压片→包衣→内包装→外包装→成品。

4 依据现行标准检验结果及标准评价

4.1 检验结果分析

检验的33批样品中有32批符合规定,合格率为97.0%,不合格率为3.0%。重点项目分析如下。

4.1.1 含量测定。33批样品有1批不符合规定,含量为81.7%,低于限度规定。原因分析:(1)可能有人为因素,为提高成品率,低限投料;(2)生产工艺控制问题,生产过程中压片控制不好,片质量偏小;(3)腺苷钴胺由于其结构的原因,对光极其敏感^[3],包衣材料或工艺不能将空气和光线完全有效隔离,在生产贮存过程中造成腺苷钴胺主成分的不断降解。

4.1.2 含量均匀度。33批样品有1批不符合规定,说明生产企业在生产工艺控制上存在不稳定情况。

4.1.3 崩解时限。33批样品崩解时限全部符合规定,但不同生产厂家样品崩解时限存在较大差异,最短时限为14 min,最长时限为49 min,且有胶膜不易通过网筛的现象。从各生产厂家提供的处方可以看出,所用处方及生产工艺存在差异,部分生产处方存在不合理现象。崩解时限结果见图1。

4.2 对现行检验标准的评价

现行标准基本可行,但仍需完善和提高。

现行质量标准对于药品的溶出度和有关物质没有规定,按照现行标准检验,不能很好地反映药品的有效性和安全性,

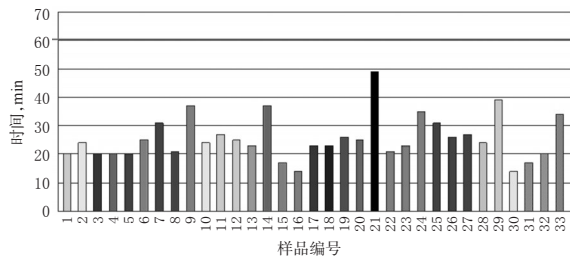


图1 33批样品崩解时限测定结果

Fig 1 The disintegration time of 33 batches of samples

对药品质量不能作出较全面的评价。其中溶出度检查是评价制剂质量和工艺水平的有效手段,也是评价固体制剂活性成分生物利用度和制剂均匀度的一种有效手段,是固体口服制剂再评价的关键。建议增加溶出度检验,提高药品检验标准,严格控制药品质量。

5 探索性研究结果

5.1 溶出度测定方法的选择

因本品腺苷钴胺含量较低,在进行溶出度测定时考虑到含量测定方法的线性范围和检测灵敏度的要求,故采用小杯法进行溶出度考察。

5.2 溶出介质的选择

因腺苷钴胺在酸、碱环境中不稳定,未考察其在pH 1.2酸溶液中的溶出。取本品,避光操作,照溶出度测定法小杯法,选择企业A样品(批号:120502),对其在200 ml的水、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液中的溶出行为进行初步筛选。对同一批样品分别于10、15、20、30、45、60、90 min时间点取样3 ml(同时补充同体积的溶出介质),并采用各时间点6片样品的平均累积溶出量为纵坐标、溶出时间为横坐标,绘制溶出曲线。结果表明,本品在上述3种介质中的溶出行为基本一致,故选择水为溶出介质。样品在3种介质中的溶出曲线见图2。

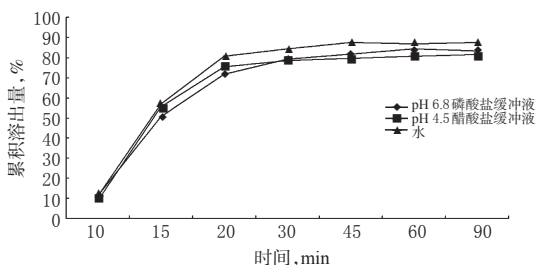


图2 样品在3种介质中的溶出曲线

Fig 2 The dissolution curves of sample in 3 kinds of medium

5.3 转速的选择

避光操作。照溶出度测定法小杯法,取企业A样品(批号:120502),以水200 ml为溶出介质,分别以50、75 r/min进行试验,结果发现在前者条件下有堆积现象,后者条件下的溶出结果则较为理想,故拟定转速为75 r/min。

5.4 测定方法

5.4.1 色谱条件^[6]。色谱柱:YMC C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH为3.2)-乙腈(85:15),流速:1 ml/min;紫外检测器,检测波长:260 nm;

柱温: 35 °C; 进样量: 50 μ l。分别取“5.4.2”项下对照品溶液与供试品溶液注入色谱仪, 记录色谱图, 结果腺苷钴胺的保留时间约为 5.8 min, 与相邻峰的分度大于 1.5, 理论板数约为 8 000, 色谱图见图 3。

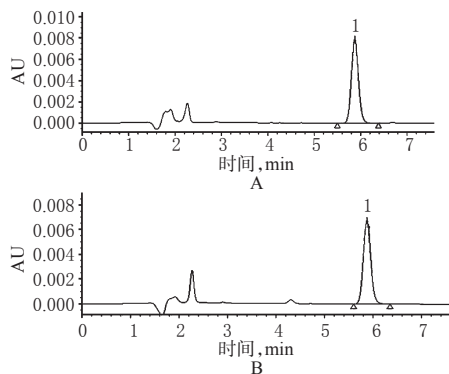


图3 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; 1. 腺苷钴胺

Fig 3 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; 1. cobamamide

5.4.2 溶液的制备。全程避光操作。(1) 对照品溶液: 精密称取经 60 °C 减压干燥 4 h 的腺苷钴胺对照品适量, 加水溶解, 并用水稀释成 1.25 μ g/ml 的溶液, 摇匀, 即得。(2) 供试品溶液: 取供试品, 照溶出度测定法小杯法, 以水 200 ml 为溶出介质, 转速 75 r/min, 依法操作。经 30 min 时, 取溶液 10 ml, 用微孔滤膜 (0.45 μ m) 迅速滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

5.5 溶出曲线的测定

按照拟定的溶出度测定方法, 根据崩解时限测定结果, 分别抽取 5 个厂家代表性样品各 1 批进行考察, 根据观察到的溶出情况分别于 10、15、20、30、45、60 min 等时间点取样 3 ml (同时补充同体积的溶出介质), 并采用各时间点 6 片样品的平均累积溶出量为纵坐标、溶出时间为横坐标, 绘制溶出曲线。5 个厂家样品的溶出曲线见图 4。

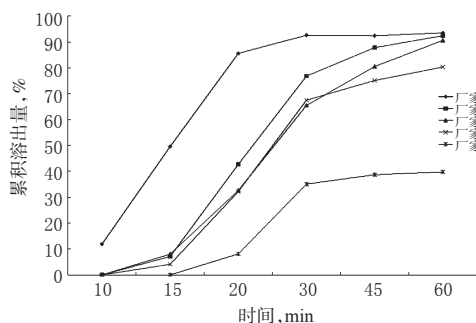


图4 5个厂家样品溶出曲线

Fig 4 Dissolutions curves of samples from 5 manufacturers

从图 4 及测定过程中可知, 厂家 A 溶出较好, 且溶出试验过程中, 药品没有堆积现象。其他厂家产品整体情况溶出不好, 普遍有片芯包裹在包衣层里的现象, 药品有不同程度的堆积现象。

5.6 样品溶出度结果

按照拟定的溶出度测定方法对 5 个生产厂家 33 批样品进行测定, 结果厂家 A 提供的样品溶出度测定结果均大于 70%, 其他 4 个厂家的样品溶出结果之间差距较大; 共有 18 批 (54.5%) 的样品溶出度测定结果低于 70%, 提示各生产厂家之间的生产工艺差距较大。

6 讨论

本次评价性检验采用的是法定检验结合探索性研究这一模式, 对 5 个生产厂家的 33 批腺苷钴胺片, 从标准到质量的现状、质量影响因素各方面进行了较全面的分析和评价。由法定检验可知, 目前绝大多数腺苷钴胺片产品能符合现行质量标准要求, 合格率为 97.0%, 仅 1 批产品含量测定、含量均匀度不符合规定, 整体情况较为理想。

笔者通过探索性研究建立了腺苷钴胺片的溶出度测定方法, 相应的方法学验证均符合要求^[6]。通过对样品的溶出度检验发现, 标准中没有规定溶出度检测, 经检测发现个别生产厂家药品溶出行为差异较大, 原因可能是厂家只考虑了腺苷钴胺的稳定性, 而忽视了药品的溶出性, 结果实际上未能保证药品的生物利用度和有效性。希望生产厂家能够优化生产工艺, 在注重药品稳定性的同时提高药品的有效性。建议提高质量标准, 同时监管部门针对具体质量控制环节开展专项检查, 包括原辅料质量控制水平、工艺控制水平, 产品质量检测、生产储存环境质量控制水平等。

参考文献

- [1] 王志良, 冷健, 催红燕. 腺苷钴胺的临床应用进展[J]. 中国药事, 2006, 20(2): 122.
- [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: 1 086、附录 85.
- [3] 黄敏文, 袁耀佐, 张玫, 等. 国产阿莫西林克拉维酸钾片质量评价[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(3): 520.
- [4] 姜建国, 张西如, 宋更申, 等. 枸橼酸喷托维林制剂的溶出度试验方法的建立及 42 厂家药品考察[J]. 中国药房, 2013, 24(17): 1 593.
- [5] 罗丽萍, 雷嘉川. 腺苷钴胺水溶液的光降解动力学研究[J]. 中国药师, 2010, 13(8): 1 104.
- [6] 杨桂英, 董琨, 宫晓平, 等. 腺苷钴胺片溶出度试验方法的建立[J]. 中国药房, 2014, 25(25): 2 376.

(收稿日期: 2014-01-22 修回日期: 2014-07-05)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅