

药品质量标准执行过程中的几个关注点

李婕, 袁松, 张红, 黄海伟*, 林兰* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 分析药品质量标准执行时遇到的典型问题, 思考药品检验人员如何践行“科学检验精神”, 从而保证检验结果的准确、可靠。方法: 从药品质量标准中的判定细则、语言理解、样品制备及补充检验方法四个方面, 对药品检验人员提出执行建议。结果与结论: 药品检验人员要熟练掌握专业技术, 尊重科学规律, 同时具有追求和证实客观事实的责任心, 才能真正发挥药品质量标准的作用, 从而保证人民群众用药安全。

关键词: 药品质量; 质量标准; 药品检验; 科学检验; 检验结果

中图分类号: R921.2; R927.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)02-0170-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.02.010

On Implementation of Drug Quality Standards

Li Jie, Yuan Song, Zhang Hong, Huang Haiwei*, Lin Lan* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To analyze typical problems in implementing drug quality standards, guide the analysts to consider how to realize the spirits of scientific testing, so as to ensure the accuracy and reliability of testing results. **Methods:** Suggestions were given to the drug analysts from the aspect of drug quality standards including decision rules, language understanding, sample preparation and supplementary testing methods. **Results and Conclusion:** Analysts should respect the laws of science, master the professional skills, develop the sense of responsibility to confirm the objective facts, in order to fully exert the effects of drug quality standards, so as to ensure the drug safety.

Keywords: drug quality; quality standards; drug testing; scientific testing; testing results

药品质量的优劣是直接关系到人民身体健康与生命安危的大事。药品质量标准是指根据药物自身的理化与生物学特性, 结合药物的来源、生产工艺以及贮藏运输过程中的各个环节所制定的, 用以检测药品质量是否达到用药要求并衡量其质量是否稳定、均一的技术规定^[1]。因此, 药品质量标准的作用就是要保证药品的安全有效、质量一致可控, 从而保证人民用药安全有效, 是促进药品生产发展的一项重要措施。

作为药品质量标准的执行者——药品检验人员, 必须熟练掌握专业技术, 尊重科学规律, 同时具有追求和证实客观事实的责任心, 才能保证检验结果的真实、准确和可靠, 真正发挥药品质量标准的作用。

目前, 已有诸多文献报道我国药品质量标准体系存在的各种问题^[2-4], 但对药品标准的执行问题却鲜有报道。笔者就药品质量标准执行过程中遇到的几类典型问题举例分析, 意在与药检同仁进行

作者简介: 李婕, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 药品质量控制; Tel: (010) 67095319; E-mail: lijie@nifdc.org.cn

通信作者: 黄海伟, 本科, 副主任药师; 研究方向: 药品质量控制; Tel: (010) 67095342; E-mail: huanghw@nifdc.org.cn

林兰, 博士, 研究员; 研究方向: 药品质量控制; Tel: (010) 67095883; E-mail: linlan@nifdc.org.cn

探讨, 共同提高药品检验技术水平。

1 药品质量标准中无判定细则

药品质量标准中有部分偏主观的检测项目, 如性状等, 而且没有具体判定细则。这就要求药品检验人员应综合考虑药品质量、生产工艺和剂型特点等, 并结合质量标准中其他的检验项目进行结果判定。

1.1 性状

关于片剂性状, 目前我国药典仅有原则性要求, 并无明确的判定细则。《中国药典》2015 年版四部^[5]制剂通则指出: “片剂外观应完整光洁, 色泽均匀, 有适宜的硬度和耐磨性”。《药典注释》1990 年版^[6]对检查方法只进行了简单描述, 并未给出各种异常现象, 如: 杂点、色点、麻面、缺角、破碎、花斑、特殊异物等的限度, 而是提出由企业内控时自行设定。国外药典, 如美国药典 38 版^[7]、英国药典 2015 年版^[8], 对于片剂的性状也仅有概念性描述, 如: “片剂通常为长的、圆的柱形, 表面是平的或凸起的, 边缘也可以是斜面的, 表面可印有标志等”。

在观察地巴唑片剂性状时, 发现个别素片表面有细小灰点, 经显微镜粗测大小约为 200 μm 。为了找出灰点产生的原因, 我们进行了研究, 发现素片表面灰点的颜色及大小均与辅料中存在的细小灰点一致, 证实灰点来源于辅料。国际药用辅料协会 (IPEC) 行业指南^[9]指出, 辅料中可以存在技术上难以避免的细小颗粒。而片剂外观也可以允许一定的缺陷, 该项目最终判定为合格。

1.2 溶化性

溶化性在《中国药典》2015 年版四部中^[5]记载, 作为颗粒剂的检查项。以可溶性颗粒为例, 其判定标准: “搅拌 5 分钟, 可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊, 但不得有异物”。国外药典, 如美国药典 38 版^[7]、英国药典 2015 年版^[8], 在颗粒剂项下没有收载该项目, 而是以溶出度和崩解时限, 来控制药物的溶化情况。

在小儿氨酚黄那敏颗粒剂溶化性检查时, 发现样品搅拌 2 min 左右时已经溶化完全, 在搅拌的 5 min 内仅能观察到有轻微的浑浊现象, 静置后, 可观察到有 1~3 粒的灰黑色粉尘状小点 (搅拌过程中不易观察到), 5 次检验结果均一致。经调研, 该颗粒剂除活性成分为乙酰氨基酚、人工牛黄

和马来酸氯苯那敏外, 所用的辅料只有蔗糖一种, 证明样品中的小黑点系辅料蔗糖引入。白砂糖的国家标准 (GB317-2006)^[10]规定: 精制品中不溶于水的杂质应 $\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 优级品中不溶于水的杂质应 $\leq 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 一级品中不溶于水的杂质应 $\leq 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 二级品中不溶于水的杂质应 $\leq 60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。在级别最高的精制白砂糖中, 水不溶解杂质也是存在的。颗粒剂的溶化性检查, 其主要目的在于控制药物的溶化情况。《中国药典》2015 年版四部^[5]规定: “凡检查溶出度的颗粒剂, 可不进行溶化性检查”, 这也进一步说明“溶化性”检查主要的侧重点在于药物是否易于溶化和吸收。对于其中存在的异物的控制, 与注射剂的异物控制比较, 应较为宽泛, 该项目最终判定为合格。

2 药品质量标准语言不够明确

药品质量标准的书写语言应用词准确、简练、逻辑严谨, 避免产生误解或歧义。但由于我国语言的博大精深, 要求药品检验人员对药品质量标准的表述进行科学地理解。

在氨茶碱缓释片溶出度检查时, 发现《中国药典》2015 年版二部^[11]规定的溶出介质: “稀盐酸溶液 (24 \rightarrow 1000) 1000 mL”。我们进一步对溶出介质进行了分析, 认为质量标准对介质配制的描述不够严谨, 该描述易产生歧义, 制备时可能存在两种理解:

介质 (1): 取浓盐酸 24 mL, 加水稀释至 1000 mL。采用该介质, 照标准操作, 取样后, 加入的氢氧化钠量不足以中和酸, 所得供试品溶液仍显酸性。

介质 (2): 取稀盐酸 (234 mL 浓盐酸 \rightarrow 1000 mL) 24 mL, 加水稀释至 1000 mL。采用该介质进行试验, 所得供试品溶液中的盐酸已经被完全中和。

其中, 介质 (2) 与胃液的 pH 值环境相似, 有很多品种采用该介质进行溶出度试验, 如《中国药典》2015 年版二部^[11]乙酰螺旋霉素片 / 胶囊等, 这些标准对介质的制备方法描述比较清晰, 如“以盐酸溶液 (稀盐酸 24 mL \rightarrow 1000 mL) 为溶出介质”。因此, 认为应采用 (2) 法制备介质, 为验证上述推测, 对这 2 种介质均进行了试验, 由 2 个实验人员采用 2 台不同的仪器分别进行, 结果采用介质 (1) 进行试验, 最大吸收波长均为 271 nm,

不是标准规定的 275 nm, 释放度结果均不符合规定; 采用介质(2)进行试验, 吸收波长与标准规定一致, 3个时间点释放量均符合标准规定。

进一步研究认为, 溶出介质对试验结果影响较大, 氨茶碱在碱性介质中才会充分游离成茶碱并可以进行测定, 介质(1)酸度过大, 加入标准规定量的氢氧化钠溶液不能中和至碱性, 从而导致吸收波长存在差异, 并且茶碱也不能充分游离出来, 导致结果偏低。因此, 该项目最终判定为合格。

3 药品质量标准中样品制备问题

在药品检验过程中, 会遇到一些敏感药物, 这些药物的溶解性差以及稳定性差等等, 因此, 在药品检验中, 样品的制备过程将直接影响结果的判定。

在复方利血平片含量测定时, 发现其中硫酸双肼屈嗪的含量偏低, 而且数次试验结果平行性较差。经考察样品提取时间, 发现供试品溶液中的硫酸双肼屈嗪不稳定, 随超声时间延长而降解, 但对照品溶液中的硫酸双肼屈嗪较稳定。通过大量试验, 发现影响硫酸双肼屈嗪溶液稳定性的关键因素是溶液的 pH 值。同时, 发现该企业生产的复方利血平片, 由于处方工艺不科学, 造成其中硫酸双肼屈嗪较其他企业的产品不稳定。总结现行标准中硫酸双肼屈嗪含量测定项下影响溶液稳定性的因素:

(1) 供试品溶液须临用新制; (2) 供试品溶解采用振摇方式; (3) 溶剂加入体积量越大越好^[12]。该项目最终判定为合格。

4 药品质量标准与补充检验方法相结合

随着制药技术的发展与进步, 假药的制备手段也不断更新, 要求药品检验人员的技术水平也应不断提高。药品检验新技术的推广应用, 例如液质联用等, 可以快速准确地鉴定药品的真伪和优劣, 有力打击制假售假, 保障临床用药安全。

4.1 假药的鉴别

在市场抽样标示为酒石酸美托洛尔片的 2 批样品中, 经 UPLC-MS 检测, 确证了样品中不含酒石酸美托洛尔而是含有氯霉素, 判定为假药^[13]。氯霉素在银镜反应试验中生成黑色镜面, 与酒石酸美托洛尔试验现象相似; 而且紫外最大吸收波长为 274 nm, 也与美托洛尔相似(278 nm), 因此, 容易被造假分子利用, 以氯霉素冒充酒石酸美托洛尔。酒石酸美托洛尔为抗心律失常、抗高血压药;

而氯霉素为广谱抗菌素, 两者在临床上为截然不同的两种药, 如果患者长期服用此假药, 不仅会延误病情的治疗, 还会对患者生命造成危害。类似情况提示我们在日常检验中, 如果遇到异常情况, 需要充分利用先进的检验手段佐证, 综合判定结果。

4.2 辅料的验证

药用辅料是生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂, 是药物制剂的重要组成部分^[14], 它不仅赋予药物一定剂型, 而且对提高药物的疗效, 降低毒副作用, 也起着很大的作用。就检验技术而言, 辅料的应用过程, 也会给检验结果的符合性判断带来问题和挑战。

在辛伐他汀片有关物质检查时, 发现单杂超标 2 倍, 总杂超标 1 倍。但企业提供的空白辅料峰, 与该品种出现的杂质峰保留时间基本一致, 如果扣除辅料峰, 则样品有关物质含量很低, 属合格范围。分别提取供试品溶液色谱图中杂质峰与空白辅料峰的紫外吸收光谱, 经比较也均一致。由于该品种最大杂质峰的紫外吸收光谱与辛伐他汀极为相似, 提示该杂质不太可能由辅料引入。因此, 为验证有关物质检查中的杂质峰是否为辅料峰, 采用液质联用法^[15]验证辅料峰的归属, 为结果的判定提供可靠证据。试验结果表明, 空白辅料中的 4 个色谱峰分别为辛伐他汀酸、BHA、洛伐他汀和辛伐他汀。显然企业提供的空白辅料中掺杂了辛伐他汀的相关杂质, 该项目最终判定为不合格。

5 结论

药品质量标准是衡量药品质量的具体规定, 是评判药品质量符合性的依据, 其重要性已是众所周知^[16]。而药品质量标准的科学执行, 也是非常重要的。这就要求药品检验工作者, 践行科学检验精神, 努力提升专业水平, 保证人民群众的用药安全。

参考文献:

- [1] 王平. 药品的质量控制与质量标准[J]. 中国执业药师, 2008, 5(7): 38-39.
- [2] 何琳. 药品标准执行中存在的问题及思考[J]. 中国药事, 2011, 25(10): 1000-1004.
- [3] 陈建, 李朝晖, 李亚茹, 等. 药品检验中正确采用和执行药品质量标准的体会[J]. 中国药品标准, 2009, 10(4): 253-255.

- [4] 李莎, 彭兵. 药品质量标准使用中存在的问题及改进建议 [J]. 食品药品监管, 2007, 16 (6): 14-15.
- [5] 中国药典: 四部 [S]. 2015: 3-4, 7-8.
- [6] 药典注释: 二部 [S]. 1990: 983.
- [7] The United States Pharmacopeia: Volume I [S]. 38: 66, 68.
- [8] British Pharmacopeia: Volume III [S]. 2015: 68-69, 73-74.
- [9] 国际药用辅料协会. IPEC 药用辅料指南 [S]. 2014.
- [10] GB317-2006 国家标准: 白砂糖 [S]. 2006.
- [11] 中国药典: 二部 [S]. 2015: 12, 1155.
- [12] 李婕, 黄海伟, 张红, 等. 复方利血平片中硫酸双胍屈嗪含量测定方法的探讨 [J]. 中国药品标准, 2014, 15 (5): 362-364.
- [13] 魏宁漪, 周颖, 余振喜, 等. 酒石酸美托洛尔片假药的鉴别 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31 (2): 285-287.
- [14] 肖盼盼, 刘雁鸣. 我国药用辅料现状及国内外监管对比 [J]. 中国药事, 2014, 28 (2): 128-133.
- [15] 李婕, 黄海伟, 张红, 等. UPLC-MS/MS 法研究国产辛伐他汀及片剂的杂质谱 [J]. 药学学报, 2014, 49 (5): 672-678.
- [16] 张伟. 试论药品标准与药品质量 [J]. 中国药品标准, 2016, 17 (6): 1-9.

(收稿日期 2016年11月3日 编辑 王雅雯)