

· 质量评价 ·

奥沙利铂注射剂质量分析及探索性研究

江燕, 谢华, 王觉晓, 傅萍 (四川省食品药品检验检测院, 成都 610097)

摘要 目的: 评价国内不同企业生产的奥沙利铂注射剂的质量。为奥沙利铂注射剂的标准提高和质量控制提供合理化建议。方法: 将法定检验与探索性研究相结合, 对抽验样品进行检验和研究, 对结果进行统计分析。结果: 共抽取样品 51 批次, 按法定检验合格率 100%。但现行注射液法定标准无法完全检出奥沙利铂已知和未知杂质, 本研究建立了专属性更高的杂质检查方法, 并通过杂质谱的比较, 发现注射液剂型杂质检出量明显高于注射用无菌粉末。进一步研究表明注射液剂型的终端灭菌方式、贮藏时间、贮藏温度、金属离子含量等影响了奥沙利铂稳定性。结论: 目前国内注射用奥沙利铂总体质量较好, 奥沙利铂注射液 (小水针和大输液) 总体质量一般。注射液剂型现行标准有待进一步提高。建议小水针和大输液企业加强药品生产全过程风险管控, 对各影响因素进行有效控制。

关键词: 奥沙利铂注射剂; 国家评价性抽验; 药品质量分析; 杂质谱; 稳定性

中图分类号: R927.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)09-1211-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.09.009

Quality Analysis and Exploratory Research of Oxaliplatin Injections

Jiang Yan, Xie Hua, Wang Juexiao, Fu Ping (Sichuan Institute for Food and Drug Control, Chengdu 610097, China)

Abstract Objective: To evaluate the quality of oxaliplatin injections produced by different enterprises in China in order to provide reasonable suggestions for standard improvement and quality control of oxaliplatin injections. **Methods:** Statutory testing was combined with the exploratory research to test and study the sampling. The results were statistically analyzed. **Results:** A total of 51 batches of samples were taken and the qualified rate was 100% according to the statutory testing. However, the known and unknown impurities of oxaliplatin could not be completely detected through the current statutory standard of injection. A more specific impurity detection method was established and the amount of impurity of injections was significantly higher than that of the sterile powder for injection by comparing the impurity profile of oxaliplatin products. Further research showed that the terminal sterilization method, storage time, storage temperature and metal ion content of oxaliplatin injections affected the stability of oxaliplatin. **Conclusion:** At present, the overall quality of oxaliplatin for injections is good, and the overall quality of oxaliplatin injection (Small and Large Volume Parenteral) is not satisfactory. The current standard of injection formulation should be further improved. It is recommended that Small and Large Volume Parenteral manufacturers should strengthen the risk control of the whole process of production and effectively control all the influencing factors.

Keywords: oxaliplatin injections; national assessment programs; drug quality analysis; impurity profile; stability

奥沙利铂是继顺铂和卡铂后的第三代铂类抗肿瘤药^[1],与5-氟尿嘧啶和亚叶酸联合使用,一线应用治疗转移性结直肠癌;辅助治疗原发肿瘤完全切除后的Ⅲ期结肠癌。该药首先由瑞士德彪(Debiopharm)公司研究开发,1996年法国赛诺菲(Sanofi)在法国首次上市该品种的注射用无菌粉末,并于1999年获准进口我国。江苏恒瑞于2000年首仿上市。注射用奥沙利铂为国家基本药物,收载于《中国药典》2015年版二部^[2]。主要不良反应:胃肠道(腹泻、恶心、呕吐以及黏膜炎)、血液系统(中性粒细胞减少、血小板减少)以及神经系统反应(急性、剂量累积性、外周感觉神经病变)^[3-9]。

奥沙利铂注射剂被列为国家食品药品监督管理局全国药品质量评价性抽验计划品种。在国家局数据库中生产企业22家,涉及30个批准文号。剂型分为注射用无菌粉末、注射液(小水针和大输液)两种,规格5种。本文对13家生产企业的51批次奥沙利铂注射剂在按照法定方法检验的基础上,结合深入的探索性研究,对奥沙利铂注射剂的质量现状进行评价,并从标准和企业两个角度对制剂的质量控制提出建议。

1 抽样情况

51批次奥沙利铂注射剂样品涉及21个省市自治区、13家生产企业(其中注射用无菌粉末10家、小水针1家、大输液2家)及16个批准文号。其中生产企业抽样15批次,经营与医疗机构抽样36批次,样品确认率100%,均为标示企业产品。

2 标准检验结果及标准评价

2.1 标准检验结果

注射用奥沙利铂执行《中国药典》2010年版第一增补本^[10](与《中国药典》2015年版二部的方法和限度一致)或企业注册标准。奥沙利铂小水针和大输液现均执行国家药品注册标准。51批次样品按生产企业不同分别依据10个不同标准(或标准并行)进行检验,合格率100%。

2.2 标准评价

2.2.1 注射用奥沙利铂标准并行执行

注射用奥沙利铂在同时执行药典标准和企业注册标准,执行依据不明确、不统一。各标准在项目设置上基本一样,但部分项目方法和限度有所不同,比如:酸度和溶液澄清度与颜色因方法浓度

不同使限度制定不一致。各标准杂质检查采用3~4个HPLC法,已知和未知杂质限度和结果计算方式(外标法或自身对照法)不统一。

2.2.2 奥沙利铂注射液标准落后

大输液和小水针现行标准杂质检查均采用1个HPLC法,色谱条件简单,专属性差,仅要求总杂质限度。标准采用的方法不能完全检出各杂质,未控制已明确药理毒理的已知杂质,大输液未控制摩尔渗透压浓度。

3 探索性研究

奥沙利铂注射剂为多年上市品种,根据专题调研、文献检索了解到奥沙利铂作为铂的配位化合物,本身性质不稳定,对酸、碱、温度^[11]、氧化剂、盐和金属离子^[12]均较为敏感,该品种的关注重点为奥沙利铂稳定性及其影响因素和质量控制方法。结合对现行标准检验结果的分析,围绕药品的安全性、有效性、质量可控性进一步开展了以下探索性研究。

3.1 注射液(小水针和大输液)的有关物质研究

比较了美国药典USP37-NF32^[13]奥沙利铂注射液和《中国药典》注射用无菌粉末的杂质检查方法,最终参照《中国药典》杂质检查的3个HPLC法建立了注射液的杂质检测方法。与此同时增修订的奥沙利铂(甘露醇)注射液标准已上报国家药典委员会,其中奥沙利铂甘露醇注射液国家标准(征求意见稿)已经公示。研究表明:新拟杂质检查方法能够有效地检出奥沙利铂需要重点控制的草酸、杂质I、杂质II、杂质III及其他杂质,检品的杂质检出的数和量明显增加。

3.2 杂质谱的研究

奥沙利铂共有5种已知杂质,其基本信息及结构^[14-16],见表1。

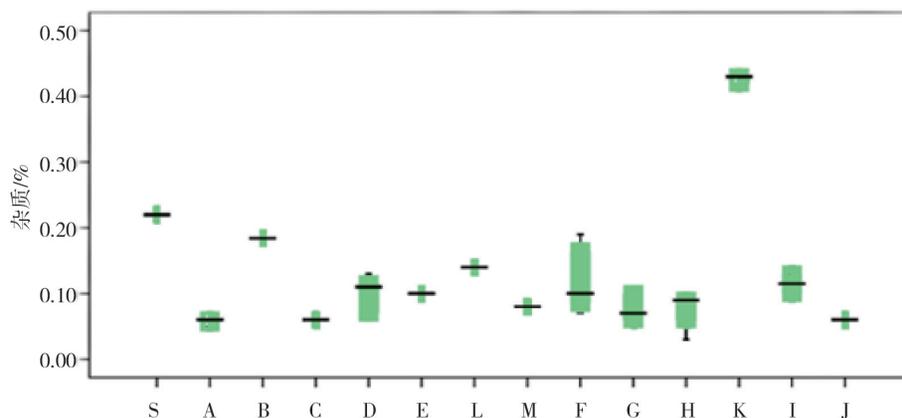
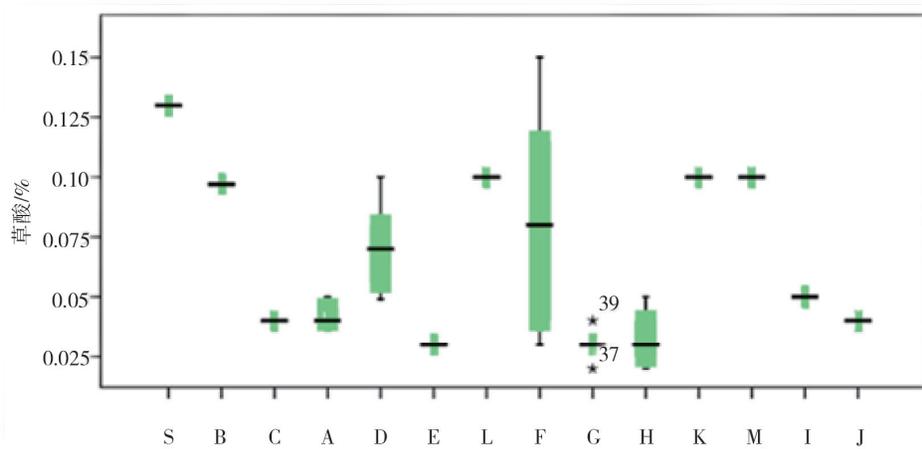
为了探究奥沙利铂注射剂之间的差异,比较了奥沙利铂注射剂的杂质谱,对杂质的来源进行归属;通过统计分析,了解各企业杂质情况(包括原研企业)。51批次奥沙利铂注射剂样品杂质检验结果见图1。

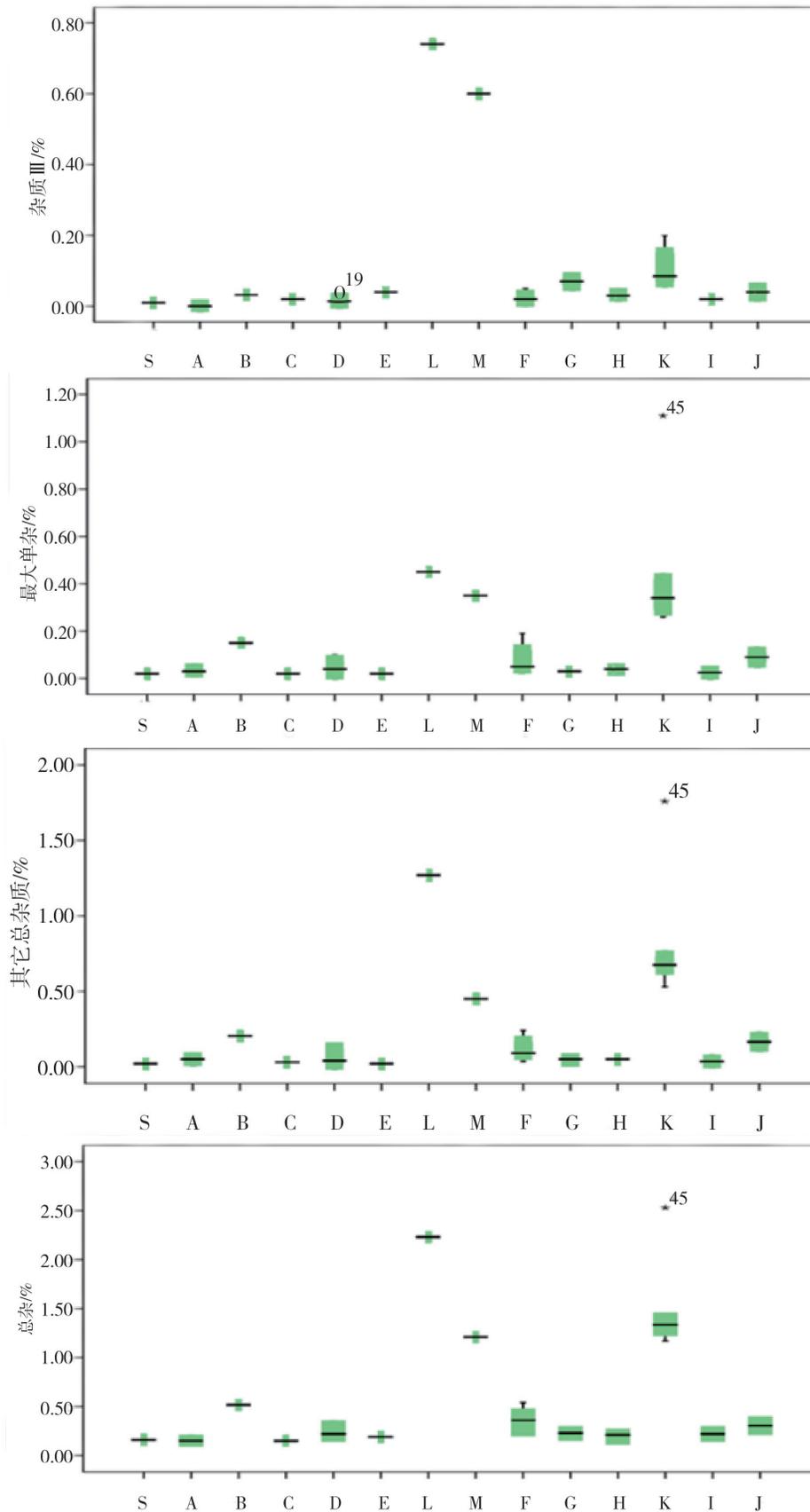
3.2.1 草酸

经统计草酸含量的均值为0.07%,最大值为0.15%。注射用无菌粉末、小水针、大输液三种剂型草酸含量均较低,没有显著性差异。

表1 奥沙利铂杂质谱

杂质名称	USP、EP命名	通用名	结构	来源
草酸	杂质 A	乙二酸		起始原料, 降解产物
二水合二氨基环己烷铂 (杂质 I)	杂质 B	二水 [(1R,2R) - (1, 2-环己二胺 -N, N')] 合铂		合成中间体, 降解产物
二水合二氨基环己烷铂二聚体 (杂质 II)	杂质 E	双-μ-氧二 [(1R, 2R) -1, 2-环己二胺 -N, N'] 合二铂		降解产物二聚体
双羟基奥沙利铂 (杂质 III)	杂质 C	(1R, 2R) - (1, 2-环己二胺 -N, N') [草酸(2) -O, O'] 二羟基合铂		降解产物
左旋异构体	杂质 D	(1S, 2S) - (1, 2-环己二胺 -N, N') [草酸(2) -O, O'] 合铂		合成副产物





S: 原研企业 - 法国赛诺菲 (Sanofi) 公司 (注射用无菌粉末); A ~ J: 注射用无菌粉末企业, K: 小水针企业, L、M: 大输液企业; SPSS 箱图中的○为离群值标识, ★为极端值标识, 数字为数据对应编号。

图1 奥沙利铂注射剂各杂质各企业情况图

3.2.2 二水合二氨基环己烷铂(杂质I)及其二聚体(杂质II)

经统计,杂质I的含量均值为0.14%,注射用无菌粉末为0.09%,大输液均值为0.11%,小水针均值为0.43%,小水针均值明显高于其他剂型。

杂质II在注射用无菌粉末及大输液中均未检出,仅在6批小水针(K企业)中检出,均值为0.02%。

3.2.3 双羟基奥沙利铂(杂质III)

经统计,杂质III的含量均值为0.06%,最大值为0.74%。其中注射用无菌粉末均值为0.03%,小水针均值为0.07%,大输液均值为0.67%,大输液明显高于其他两种剂型。

3.2.4 左旋异构体

经统计,只有注射用无菌粉末(C企业)和小水针(K企业)各1批检出左旋异构体,检出量分别为0.01%和0.03%。

3.2.5 其他杂质及总杂

经统计,注射用无菌粉末最大单杂平均值为0.05%,其他杂质的和平均值为0.07%,总杂(草酸+杂质I+杂质II+杂质III+左旋异构体+其他杂质)平均值为0.25%。B、F企业在注射用无菌粉末剂型中总杂均值略高于其他企业,分别为0.52%、0.35%。小水针及大输液在上述三项指标中都明显高于注射用无菌粉末。小水针(K企业)三项指标分别为0.46%、0.84%、1.51%;大输液(M企业)三项指标分别为0.35%、0.45%、1.21%;大输液(L企业)三项指标分别为0.45%、1.27%、2.23%。

研究表明:从杂质量比较,注射用无菌粉末在剂型上优于小水针和大输液两种注射液剂型。

3.3 大输液灭菌工艺的考察

分别模拟两个企业的大输液(奥沙利铂甘露醇注射液)处方,采用新拟定的杂质检查方法,比较115℃下灭菌30分钟前后,各杂质和含量的变化趋势。

与灭菌前比较,灭菌后样品中杂质I的含量不变,草酸增加0.25%、杂质III增加0.20%、其他最大单杂增加0.26%,其他杂质总和增加0.50%;奥沙利铂含量下降1.2%,说明奥沙利铂甘露醇注射液灭菌工艺对药物稳定性有影响。

3.4 大输液质量的影响因素试验

奥沙利铂大输液稳定性问题一直备受关注。

拟定影响因素试验,分析杂质和含量的变化趋势,为贮藏和运输提供合理化建议。考察在常温(25℃±2℃)、高温(40℃±2℃)和不同浓度金属离子的影响下,模拟大输液(奥沙利铂甘露醇注射液)杂质变化情况。

在上述三种条件下,于第0、5、10天取样测定。随着时间的增加,杂质III、其他最大单杂和其他总杂的量整体呈上升趋势。高温(40℃±2℃)比常温(25℃±2℃)条件下,杂质增加幅度更大。结果表明,奥沙利铂甘露醇注射液的稳定性和贮藏时间有关,杂质含量随贮藏时间增加。温度和金属离子镁对奥沙利铂的稳定性均有影响,提示需关注包装材料中极低的金属元素的含量。

3.5 包材中的金属离子的迁移试验

奥沙利铂注射剂包装材料的金属离子迁移会引起其奥沙利铂含量降低及其杂质含量增加,考察制剂中金属离子迁移量有助于了解包装材料的优劣,论证其使用的可行性。采用ICP-MS(电感耦合等离子体质谱)对奥沙利铂注射剂粉末或药液中的Li、Mg、Al、Cr、Co、Zn、As、Cd、Ba、Pb 10种金属离子的含量进行测定。建立了ICP-MS测定奥沙利铂注射剂粉末或药液中金属离子的方法。从测定结果看,10种金属元素检出量均较低,说明奥沙利铂注射剂包材中金属离子向药物的迁移量整体较小。

3.6 探索性研究结果分析

注射液剂型杂质检出量明显高于注射用无菌粉末,分析其原因:奥沙利铂的水溶液不稳定,小水针的处方里缺少稳定剂,不利于奥沙利铂水溶液系统的稳定。大输液115℃的终端灭菌方式、贮藏时间、贮藏温度、金属离子含量均会影响奥沙利铂稳定性,控制不适当,易导致杂质增加。提示注射液企业,奥沙利铂注射液(小水针和大输液)的生产工艺、贮藏条件至关重要,需引起重视,避免在生产、放置过程中产品质量发生变化,使药品安全性受到影响。

4 总体质量评价及建议

4.1 总体评价

本次抽验51批次奥沙利铂注射剂样品,按法定标准和探索性研究结果综合分析,注射用奥沙利铂总体质量状况评价为“较好”,奥沙利铂注射液(小水针和大输液)总体质量状况评价为

“一般”。

4.2 建议

4.2.1 标准方面

①注射液剂型(小水针和大输液)增修订有关物质检查项,大输液增加渗透压控制项。②注射用无菌粉末的标准存在《中国药典》和企业注册标准并行问题,建议部分项目应“统一”或明确执行方式。

4.2.2 企业方面

①建议小水针和大输液企业加强药品生产全过程风险管控,对各影响因素进行有效控制,确保药品安全性和有效性。②规范和完善产品说明书。生产企业应重视说明书的指导性,应明确标准并行时的执行情况,注射液企业应明确样品贮藏的条件,增加对贮藏温度的控制。

参考文献:

- [1] 吴建军,陈维荣.新一代铂类药物奥沙利铂的研究进展[J].医学综述,2012,12(18):1906-1908.
- [2] 中国药典:二部[S].2015:1409-1410.
- [3] 林晓雯,张艳华.铂类抗肿瘤药的进展与临床评价[J].中国医院用药评价与分析,2011,1(11):4-7.
- [4] 马艺,王鑫.草酸铂周围神经毒性机制研究进展[J].国外医学肿瘤学分册,2005,32(3):234.
- [5] 郝培,许元,李成建.奥沙利铂不良反应[J].中国误诊学杂志,2011,11(28):6930.

- [6] 韩永鹏.奥沙利铂过敏反应的防治研究进展[J].药物不良反应杂志,2012,5(14):299-301.
- [7] 王丽君,黎治平,郑智,等.奥沙利铂神经毒性的治疗研究进展[J].肿瘤药学,2013,6(3):409-415.
- [8] 胡峰明,傅旭春.奥沙利铂相关神经毒性及其影响因素分析[J].中国现代应用药学,2015,10(32):1253-1261.
- [9] 郑美玲,华海清.奥沙利铂治疗肝癌细胞耐药的相关机制研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2017,4(22):369-373.
- [10] 中国药典:第一增补本[S].2010:310.
- [11] 郑仁娟,张文成,梅兴国,等.奥沙利铂水解动力学初步研究[J].中国药学杂志,2011,10(46):781-784.
- [12] 曾春颖,陆萧筠,梅兴国.奥沙利铂溶液的水解氧化机制及稳定性研究进展[J].中国药学杂志,2013,5(48):326-330.
- [13] USP37 - NF32[S].2014:4103-4105
- [14] 王庆琨,普绍平,彭娟,等.抗肿瘤药奥沙利铂的合成工艺改进[J].中国药物化学杂志,2013,2(23):106-107.
- [15] 牛冲,刘桂花,张中湖.奥沙利铂杂质研究进展[J].药学实践杂志,2012,6(30):412-414.
- [16] 牛冲,李军,李涛,等.HPLC法测定奥沙利铂杂质B的研究[J].中国药品标准,2012,4(13):255-258.

(收稿日期 2018年1月4日 编辑 邹宇玲)