

中图分类号: R917; R971⁺.1
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.003

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)23-0012-06



不同供应商十八醇对盐酸吗啡缓释片关键质量属性的影响^{*}

董泽民¹, 余春梅¹, 熊莉平¹, 徐洁¹, 罗立骏², 曾令高^{2, Δ}

(1. 西南药业股份有限公司, 重庆 400038; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121)

专家简介:董泽民, 男, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为口服固体制剂与注射剂产品开发。西南药业股份有限公司药物研究所制剂研究员, 太极集团采购评审专家, 国药集团科技骨干。主持及参与制剂产品开发 10 项, 获批口服固体制剂注册批件 2 项、注射剂注册批件 3 项, 发表论文 4 篇。



摘要:目的 考察 2 个供应商的十八醇对盐酸吗啡缓释片关键质量属性的影响。方法 将 2 个供应商的十八醇与盐酸吗啡混合, 进行原辅料相容性试验; 采用熔融制粒法制备盐酸吗啡缓释片, 比较 2 个供应商的十八醇所制备产品的关键质量属性, 并考察其稳定性。结果 2 个供应商的十八醇与盐酸吗啡均有良好相容性; 所制备的产品在晶型、硬度、脆碎度、含量、有关物质、溶出曲线等关键质量属性方面比较均无显著差异, 且稳定性均良好。结论 2 个供应商的十八醇可相互替换, 均能保证盐酸吗啡缓释片质量稳定、可控。

关键词:十八醇; 盐酸吗啡缓释片; 关键质量属性; 稳定性; 相容性试验; 供应商变更

^{*}基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目[2015ZX093001002007, 2017ZX09101001]。

第一作者: 董泽民, 男, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为口服固体制剂与注射剂产品开发, (电子信箱) dzm_good@outlook.com。

^Δ通信作者: 曾令高, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为药品质量控制及标准, (电子信箱) zenglinggao@cqifdc.org.cn。

囊生产企业 E 的产品由于重量/装量差异较大, 导致含量均匀度不合格, 提示生产企业 C 和 E 应注意对压片工艺的改进和提高。胶囊生产企业 K 的产品咖啡因和马来酸氯苯那敏的含量和胶囊的装量差异无关联, 表明混合制粒时未充分混匀。提示生产企业应重视在湿法制粒时制软材的混合工艺, 改进工艺参数, 积极查找原因, 提高上述 3 种主成分的混合均匀性。

3.4 小结

复方氨酚烷胺片(胶囊)中 5 种主成分的混合顺序是保证本品含量均匀度的关键。建议企业根据 5 种主成分的处方量, 按从小到大进行逐级投料和混合, 且保证足够的混合时间, 以保证每种主成分混合的均匀性。复方氨酚烷胺片(胶囊)的现行质量标准中, 由于缺乏咖啡因和马来酸氯苯那敏 2 种主成分含量及含量均匀度的控制, 部分生产企业对这 2 种成分的投料未严格按标准进行, 批间差异较大, 含量均匀度较差。建议生产企业应严格管控咖啡因和马来酸氯苯那敏的投料情况; 同时, 应在质量标准中增订咖啡因和马来酸氯苯那敏 2 种主成分的含量及含量均匀度控制项目。

参考文献

[1] 段海鑫, 夏卉芳, 李丽荣, 等. 感冒药复方氨酚烷胺不良反

应分析[J]. 山东化工, 2021, 50(6): 158-163.

[2] 周泉, 卢小兰, 李全良, 等. 复方氨酚烷胺胶囊中对乙酰氨基酚的溶出度测定方法探讨[J]. 中国药业, 2014, 23(24): 85-86.

[3] 王芳, 白在贤. 复方氨酚烷胺致 60 例药品不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2011, 20(22): 80-81.

[4] 王早斌, 张红. 高效液相色谱法测定复方氨酚烷胺胶囊中三组分含量[J]. 中国药业, 2006, 15(18): 20-21.

[5] 祝兴国. 省级药品评价性抽验复方氨酚烷胺片的质量分析[J]. 药品评价, 2022, 19(17): 1039-1042.

[6] 潘小玲, 陈红芳. 复方氨酚烷胺致中枢神经系统不良反应 12 例分析[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(1): 88-90.

[7] WS₁-XG-015-2002, 国家药品标准·化学药品地方标准上升国家标准(第十六册)[S].

[8] WS-HY(05)-01, 卫生部药品标准·化学药品(第五册)[S].

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 137-138.

[10] YBH30012005, 国家食品药品监督管理局标准[S].

[11] YBH05712007, 国家食品药品监督管理局标准[S].

[12] YBH06812005, 国家食品药品监督管理局标准[S].

[13] YBH22312004, 国家食品药品监督管理局标准[S].

[14] YBH21302006, 国家食品药品监督管理局标准[S].

(收稿日期: 2023-07-12; 修回日期: 2023-08-07)

Effect of Stearyl Alcohol from Different Suppliers on Critical Quality Attributes of Morphine Hydrochloride Sustained – Release Tablets

DONG Zemin¹, YU Chunmei¹, XIONG Liping¹, XU Jie¹, LUO Lijun², ZENG Linggao²

(1. Southwest Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing, China 400038; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To investigate the effect of stearyl alcohol from different suppliers on the critical quality attributes of Morphine Hydrochloride Sustained – Release Tablets. **Methods** Mixed stearyl alcohol from two suppliers with morphine hydrochloride for excipient compatibility study. Morphine Hydrochloride Sustained – Release Tablets were prepared by melting granulation method, the critical quality attributes of products prepared by stearyl alcohol from two suppliers were compared and the stability study was carried out. **Results** Stearyl alcohol from the two suppliers had good compatibility with morphine hydrochloride, the critical quality attributes such as crystal form, hardness, fragility, content, related substances, and dissolution profiles of all products showed no significant differences and all products exhibited good stability. **Conclusion** Stearyl alcohol from two suppliers can be replaced with each other, ensuring the quality of Morphine Hydrochloride Sustained – Release Tablets was stable and controllable.

Key words: stearyl alcohol; Morphine Hydrochloride Sustained – Release Tablets; critical quality attributes; stability; compatibility test; supplier changes

癌性疼痛临床治疗主要采用三阶梯疗法,吗啡为第三阶梯代表药物,主要用于治疗中度或重度癌性疼痛,但近年来有报道其可用于治疗急性心肌梗死并急性肺水肿^[1]。目前,国内上市的吗啡缓释片仅有硫酸吗啡缓释片(商品名美施康定,萌蒂<中国>制药有限公司)和盐酸吗啡缓释片(商品名美菲康,西南药业股份有限公司)。盐酸吗啡缓释片以十八醇为缓释骨架材料,通过熔融法制粒压片包衣,产品在体内外均具有12 h缓慢释放的特征,临床疗效显著^[2-5],可克服吗啡生物半衰期短、需频繁给药的缺点。十八醇作为盐酸吗啡缓释片的释药控制型辅料,其来源变化可能会对产品质量属性造成影响。根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》^[6],口服缓释制剂处方中释药控制性辅料的供应商变更属于微小变更,变更后样品应符合质量标准规定,药物溶出曲线应与变更前一致,应对变更后生产的样品进行稳定性考察。本研究中采用不同供应商的十八醇制备盐酸吗啡缓释片,考察其对制剂晶型、硬度、脆碎度、含量、有关物质、溶出曲线等关键质量属性的影响及制剂的稳定性。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LD3100 – 1型电子天平(沈阳龙腾电子有限公司,精度为十分之一);DF – 101S型集热式恒温加热搅拌器(郑州科丰仪器设备有限公司);YK – 160型摇摆式颗粒机(常州市振力干燥设备有限公司);ZP10A型旋转式压片机(北京新龙立科技有限公司);BG1 – 5型高效包衣机(中国航空工业集团公司北京航空制造工程研究所);SHH – 500SD型药品稳定性试验箱,SHH – 300GD – 2型药品强光照射试验箱,均购自重庆市永生实验仪器厂;

SY – 3型片剂多用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);ME203E型电子天平(梅特勒 – 托利多仪器<上海>有限公司,精度为千分之一);FADT – 1202RC型自动溶出度仪(上海富科思分析仪器有限公司);1260VWD型高效液相色谱仪(Agilent科技有限公司);XRD – 700010300型X射线粉末衍射仪(日本Shimadzu公司)。

1.2 试药

盐酸吗啡原料药(青海制药厂有限公司,批号为20171004);十八醇(供应商A,湖南尔康制药股份有限公司,批号为105220170602;供应商B,江西阿尔法高科药业有限公司,批号为20180101);羟丙甲纤维素(陶氏化学公司,批号为D011F3CL01);硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司,批号为20170115);胃溶型薄膜包衣预混剂(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号为SH599531);水为纯化水;吗啡对照品(中国药品生物制品检定所,批号为043 – 9209,含量为100.0%);杂质A(可待因)对照品(批号为170317,含量为94.2%),杂质B(伪吗啡)对照品(批号为170720,含量为97.9%),杂质C(东罂粟碱)对照品(批号为170718,含量为95.1%),杂质D(10 – 羟基吗啡)对照品(批号为170914,含量为95.9%),杂质E(吗啡酮)对照品(批号为170520,含量为92.3%);杂质F(N – 氧吗啡)对照品(批号为170523,含量为94.3%),购于上海医药工业研究总院。

2 方法与结果

2.1 原辅料相容性试验

按《化学药物制剂研究基本技术指导原则》^[7]中的相关要求,进行原辅料相容性试验。将盐酸吗啡、盐酸吗啡分别与供应商A和B的十八醇混合物在强光照射条件[照度(5 000 ± 500)lx,紫外100 μW / cm²]和高温高

湿条件[60℃,相对湿度(RH)75%]下考察30 d,分别于第5,10,30天取样,比较性状、有关物质的变化及吸湿增重等项目。

吸湿增重测定:照2020年版《中国药典(四部)》中通则9103 药物引湿性试验指导原则^{[8]485}测定。取干燥的具塞玻璃称量瓶,于试验前1 d置高温高湿箱(温度60℃,RH 75%)内,精密称定质量(m_1);取原料或原辅料混合物适量,平铺于称量瓶中,厚度约1 mm,精密称定质量(m_2)。将称量瓶敞口,并与瓶盖同置上述高温高湿条件下5,10,30 d,盖好称量瓶盖,精密称定质量(m_3)。吸湿增重(%) = $(m_3 - m_2) / (m_2 - m_1) \times 100\%$ 。

有关物质测定:照2020年版《中国药典(四部)》通则0512 高效液相色谱(HPLC)法^{[8]61}测定。取原料或原辅料混合物适量(约相当于盐酸吗啡60 mg),置50 mL容量瓶中,加溶剂(1%醋酸溶液,下同)40 mL,振摇、超声使盐酸吗啡溶解,加溶剂定容,摇匀,滤过,取续滤液,作为供试品溶液;精密量取1 mL,加溶剂稀释至盐酸吗啡质量浓度为2.4 μg/mL,作为对照品溶液;另取杂质A、杂质B、杂质C、杂质D、杂质E、杂质F、吗啡对

照品各适量,加溶剂溶解,制成每1 mL含杂质A,B,C,D,E,F各6 μg及吗啡24 μg的溶液,作为系统适用性试验与杂质峰定位溶液。填充剂为十八烷基硅烷键合硅胶;流动相为庚烷磺酸钠溶液(A,取庚烷磺酸钠1.01 g,加水1 000 mL使溶解,用磷酸调pH至2.6)–甲醇(B),梯度洗脱;检测波长为230 nm;柱温为35℃;流速为1.5 mL/min。取系统适用性试验与杂质峰定位溶液20 μL注入液相色谱仪,各色谱峰间的分离度均符合要求,吗啡色谱峰保留时间约为17 min。精密量取对照品溶液与供试品溶液各20 μL,分别注入液相色谱仪。供试品溶液色谱图中,如有与系统适用性试验溶液中杂质保留时间一致的色谱峰,则按加校正因子的主成分自身对照法以峰面积计算各杂质的含量。

性状:由于十八醇的熔点为57~60℃,故高温高湿条件下盐酸吗啡和十八醇混合物会熔融形成块状。2个供应商的十八醇与盐酸吗啡混合物在强光照射及高温高湿条件下放置30 d与0 d相比有关物质无变化,表明2个供应商的十八醇与盐酸吗啡相容性良好,两者无相互作用。结果见表1。

表1 2个供应商的十八醇与盐酸吗啡相容性试验结果

Tab.1 Results of the compatibility test of stearyl alcohol from two suppliers with morphine hydrochloride

样品	考察条件	吸湿增重(%)	性状	有关物质(%)							
				杂质A	杂质B	杂质C	杂质D	杂质E	杂质F	其他单个杂质	总杂质
盐酸吗啡	0 d	–	白色粉末	*	0.07	*	0.06	0.08	*	0.09	0.34
	光照5 d	–	白色粉末	*	0.06	*	0.06	0.08	*	0.08	0.33
	光照10 d	–	白色粉末	*	0.06	*	0.07	0.07	*	0.08	0.31
	光照30 d	–	类白色粉末	*	0.05	*	0.07	0.08	*	0.08	0.33
	高温高湿5 d	–0.07	微黄色颗粒	*	0.05	*	0.05	0.04	*	0.08	0.36
	高温高湿10 d	–0.13	微黄色颗粒	*	0.05	*	0.05	0.03	*	0.08	0.25
	高温高湿30 d	0.37	微黄色颗粒	*	0.10	*	0.06	0.05	*	0.09	0.34
盐酸吗啡及十八醇(1:5, 供应商A)	0 d	–	白色粉末	*	0.09	*	0.06	0.08	*	0.08	0.35
	光照5 d	–	白色粉末	*	0.09	*	0.06	0.08	*	0.09	0.37
	光照10 d	–	白色粉末	*	0.07	*	0.07	0.08	*	0.08	0.34
	光照30 d	–	白色粉末	*	0.06	*	0.11	0.15	*	0.07	0.44
	高温高湿5 d	0.86	乳白色块状	*	0.07	*	0.05	0.04	*	0.08	0.29
	高温高湿10 d	0.61	乳白色块状	*	0.07	*	0.06	0.03	*	0.08	0.27
	高温高湿30 d	–1.32	乳白色块状	*	0.09	*	*	0.04	*	0.08	0.22
盐酸吗啡及十八醇(1:5, 供应商B)	0 d	–	白色粉末	*	0.12	*	0.06	0.08	*	0.07	0.37
	光照5 d	–	白色粉末	*	0.07	*	0.06	0.08	*	0.09	0.34
	光照10 d	–	白色粉末	*	0.05	*	0.06	0.07	*	0.07	0.30
	光照30 d	–	白色粉末	*	0.05	*	0.10	0.15	*	0.07	0.42
	高温高湿5 d	0.54	乳白色结块状	*	0.09	*	0.06	0.04	*	0.09	0.33
	高温高湿10 d	0.36	乳白色结块状	*	0.10	*	0.06	0.03	*	0.09	0.31
	高温高湿30 d	–0.018	乳白色块状	*	0.05	*	0.07	0.04	*	0.09	0.25

注:– 为未检测; * 为未检出。表2至表3同。

Note:– refers to not detected. * refers to the item is undetected (for Tab.1 – 3).

2.2 盐酸吗啡缓释片制备

盐酸吗啡熔点较高且对热稳定,故采用熔融制粒法制备盐酸吗啡缓释片。将盐酸吗啡、羟丙甲纤维素进行预混,加热十八醇,根据物料状态可适当搅拌至其完全熔化,加入盐酸吗啡、羟丙甲纤维素预混物,不断搅拌至原辅料混匀,倒出物料,不断搅拌使其散热均匀,冷却至半固体状时用摇摆制粒机制粒,将颗粒整粒后加入硬脂酸镁进行总混,使用旋转压片机将总混颗粒压成素片,最后采用胃溶型薄膜包衣预混剂制备包衣液进行包衣。

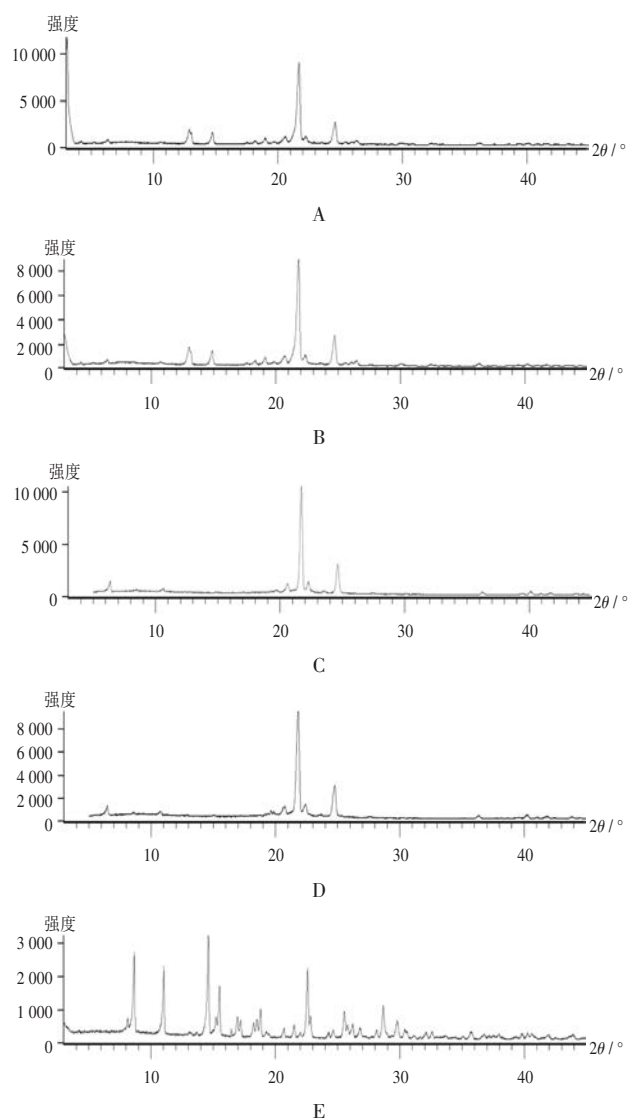
2.3 十八醇对盐酸吗啡缓释片关键质量属性的影响

晶型:使用X射线粉末衍射仪检测盐酸吗啡、十八醇及盐酸吗啡缓释片的晶型。测试条件为铜靶,管电流为40 mA,管电压为40 kV,步长为 0.013° ,扫描范围为 $3^{\circ} \sim 45^{\circ}$ 。将样品均匀置塑料盘中压平,放入样品台操作。结果2个供应商的十八醇晶型相同,其制备的盐酸吗啡缓释片晶型也相同;盐酸吗啡缓释片的主要晶型特征峰与十八醇相似,且十八醇在片剂制备前后的晶型特征峰完全保留,表明盐酸吗啡在片剂制备过程中被十八醇包裹,两者无相互作用。详见图1。

硬度:取供应商A和B的十八醇所制备盐酸吗啡缓释片素片各10片,使用片剂多用测定仪测定样品硬度。结果2种片剂的平均硬度分别为5.80,5.87 kg, RSD分别为3.65%,3.24% ($n=10$),表明2个供应商的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片的硬度无显著差异。

脆碎度:照2020年版《中国药典(四部)》通则0923片剂脆碎度检查法^{[8]131}检查,取供应商A和B的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片素片各6.5 g,精密称定初始质量,置片剂多用测定仪圆筒中,转动(转速为25 r/min)4 min,取出,吹去粉末,精密称定质量,计算减失质量,观察有无断裂、龟裂及粉碎的片。结果2种片剂的减失质量分别为0.17%,0.15%,无显著差异,且均无裂片与碎片,表明2个供应商十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片的脆碎度无显著差异。

含量:照(2020年版《中国药典(四部)》)通则0512 HPLC法^{[8]61}测定。填充剂为十八烷基硅烷键合硅胶;流动相为甲醇-0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液(1:4, V/V);检测波长为280 nm。取供应商A和B的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片各10片,精密称定,玛瑙乳钵研细,取适量(约相当于盐酸吗啡35 mg),精密称定,置250 mL容量瓶中,加水适量,充分振摇使溶解,用水定容,摇匀,用 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜滤过,精密量取续滤液20 μL ,注入液相色谱仪测定,记录色谱图;另取吗啡对照品适量,精密称定,加流动相溶解并定量稀释成每1 mL含0.1 mg的溶液,按拟订色谱条件进样测定,按外标法以峰面积计算



A - B. 盐酸吗啡缓释片(辅料十八醇分别源于供应商B和A)

C - D. 十八醇(分别为供应商B和A) E. 盐酸吗啡

图1 X射线粉末衍射图

A - B. Morphine Hydrochloride Sustained - Release Tablets (prepared by stearyl alcohol from suppliers B and A respectively) C - D. Stearyl alcohol (suppliers B and A respectively) E. Morphine hydrochloride

Fig. 1 X - ray powder diffraction pattern

含量,结果乘以1.317,即得供试品中的盐酸吗啡含量。结果见表2,表明2个供应商的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片的含量无显著差异。

有关物质:按2.1项下有关物质测定方法测定。结果见表2,表明2个供应商的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片的有关物质无显著差异。

溶出曲线:取2个供应商的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片,照2020年版《中国药典(四部)》通则0931)溶出度与释放度测定法^{[8]132}测定,以水、pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液各500 mL为溶出介质,转速为50 r/min,依法操作,分别于1,2,

3,4,5,6 h时取续滤液1.5~5.0 mL(自动取样,取样口加装10 μm 过滤头)作为供试品溶液,并及时在溶出杯中补充相同温度的溶出介质1.0~5.0 mL。另精密量取含量测定的对照品溶液适量,分别加流动相稀释成每1 mL含0.05 mg的对照品溶液,取适量,并进行含量测定,计算样品在不同时间的溶出量。采用非依赖模型的相似因子(f_2)衡量2条溶出曲线的相似度,按公式(1)计算。 f_2 值越接近100,认为2条曲线越相似。一般情况下, f_2 值高于50,可认为2条曲线具有相似性。

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i) \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1)$$

供应商B的十八醇所制备的片剂在各介质中的溶出速率均略快于供应商A的十八醇制备的片剂;2种片

表2 2个供应商的十八醇所制备片剂的含量、有关物质测定结果(%)

项目		供应商A	供应商B
含量		99.12	99.31
有关物质	杂质A	0.03	0.02
	杂质B	0.09	0.08
	杂质C	*	*
	杂质D	0.07	0.07
	杂质E	0.07	0.07
	杂质F	*	*
	其他单个杂质	0.09	0.11
	总杂质	0.47	0.48

表3 2个供应商的十八醇所制备片剂的稳定性考察结果

Tab.3 Results of the stability test of tablets prepared by stearyl alcohol from two suppliers

项目	供应商A			供应商B		
	0个月	3个月	6个月	0个月	3个月	6个月
含量(%)	99.12	98.89	99.43	99.31	99.52	99.03
累积溶出度(%)	1 h	32.13	31.21	30.74	32.94	33.85
	2 h	50.07	49.17	48.56	52.35	53.96
	3 h	64.21	61.68	62.95	65.68	67.08
	4 h	74.33	73.05	74.24	75.87	77.26
	5 h	82.02	81.22	82.09	85.18	86.23
	6 h	89.08	88.18	90.11	91.17	91.87
有关物质(%)	杂质A	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03
	杂质B	0.09	0.09	0.10	0.08	0.09
	杂质C	*	*	*	*	*
	杂质D	0.07	0.08	0.07	0.07	0.08
	杂质E	0.07	0.10	0.08	0.07	0.07
	杂质F	*	*	*	*	0.01
	其他单个杂质	0.09	0.12	0.10	0.11	0.13
总杂质	0.47	0.50	0.49	0.48	0.52	0.51

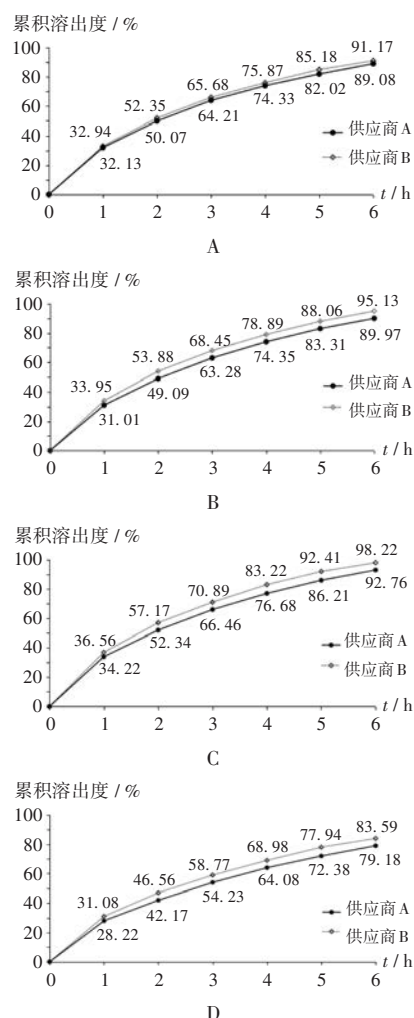
剂在各溶出介质中溶出曲线的 f_2 均大于50,表明2种片剂在各溶出介质中溶出曲线均相似。详见图2。

2.4 稳定性考察

取2个供应商的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片,照2020年版《中国药典(四部)》指导原则9001原料药物与制剂稳定性试验指导原则^{[8]457},在温度 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、RH $(75 \pm 5)\%$ 条件下考察0,3,6个月。在上述条件下,2个供应商的十八醇所制备片剂均为薄膜衣片,除去包衣后显类白色;有关物质、溶出度、含量均未见显著变化。2种片剂在各时间点的关键质量属性无显著差异,详见表3。

3 讨论

我国制药企业过去存在“重原料,轻辅料”的现象,



A. 水($f_2 = 85$) B. pH 1.2 盐酸溶液($f_2 = 69$) C. pH 4.5 醋酸盐缓冲液($f_2 = 67$) D. pH 6.8 磷酸盐缓冲液($f_2 = 70$)

图2 2个供应商的十八醇所制备片剂在不同溶出介质中的溶出曲线

A. Water ($f_2 = 85$) B. pH 1.2 hydrochloric acid solution ($f_2 = 69$)

C. pH 4.5 acetate buffer ($f_2 = 67$) D. pH 6.8 phosphate buffer ($f_2 = 70$)

Fig.2 Dissolution profiles of tablets prepared by stearyl alcohol from two suppliers in different media

企业为降低成本而采用劣质辅料曾导致“毒胶囊事件”^[9],甚至出现因替换辅料导致患者用药后死亡的“齐二药事件”。国家药品监督管理局2012年发布《加强药用辅料监督管理有关规定》^[10],2016年发布《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》^[11]。一系列政策加强了药用辅料生产企业、药品制剂生产企业及药品监督管理部门对药用辅料的管理与质量保证。近年来,随着进口药用辅料在国内的推广应用及仿制药质量与疗效一致性评价的全面开展^[12],制药企业越来越重视辅料对制剂关键质量属性的影响。药用辅料功能性相关指标原则^[8]⁵³⁹也被纳入《中国药典》,指导制药企业选择与应用辅料。

不同供应商的十八醇虽均符合《中国药典》规定,但其制备工艺或功能性指标的差异可能对制剂产品质量造成影响,故在进行供应商更换前必须进行产品关键质量属性的对比研究。国家药品监督管理局药品审评中心的药用辅料登记数据显示,国内仅4家企业具有十八醇的批准文号且登记状态标识为“A”,其中湖南尔康制药股份有限公司的十八醇于2008年获得批准文号,早于其他企业,且该企业为国内药用辅料优秀企业之一;江西阿尔法高科药业有限公司的十八醇具有多种粒径,还有专供缓释制剂的定制产品,产品竞争力较强。故本研究中采用供应商A和B的十八醇所制备盐酸吗啡缓释片进行关键质量属性的对比研究。结果显示,2个供应商的十八醇制备的产品关键质量属性无显著差异,且稳定性良好,符合变更制剂处方中辅料供应商相关技术要求^[6]。故2个供应商的十八醇可相互替换,均能保证盐酸吗啡缓释片的质量稳定、可控。

盐酸吗啡缓释片为蜡质类骨架缓释片,十八醇在处方中作为蜡质缓释骨架材料,本身不溶解,但在胃肠道环境下可逐渐溶蚀,盐酸吗啡可通过孔道扩散和骨架溶蚀相结合的机制而释放。在释药过程中,由于骨架的释药面积随时间而不断变化,故难以维持零级释放速率,呈一级速率释药^[13]。本研究中的2个供应商的十八醇所制备的盐酸吗啡缓释片在各溶出介质中的溶出曲线相似,但供应商B的十八醇所制备片剂释放略快,这可能与十八醇溶解度、熔点等功能性指标相关,需作进一步研究,考察辅料功能性指标与制剂产品溶出速

率的相关性,更好地控制制剂质量。

参考文献

- [1] 陈辉康,吴永茂,陈道日. 吗啡治疗急性心肌梗死并急性肺水肿临床观察[J]. 中国药业,2023,32(8):85-87.
- [2] 安秀云. 盐酸吗啡缓释片治疗癌症疼痛的临床疗效分析[J]. 当代医学,2016,22(36):174-175.
- [3] 唐海东,袁鸿芳,唐紫倩,等. 盐酸吗啡缓释片治疗癌症疼痛的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(21):94-96.
- [4] 刘 艳,顾德双. 盐酸吗啡缓释片对癌痛患者治疗的临床意义[J]. 系统医学,2018,3(5):138-140.
- [5] 李 艳. 使用盐酸吗啡缓释片对晚期恶性肿瘤患者进行三阶梯止痛治疗的效果研讨[J]. 当代医药论丛,2019,17(5):128-129.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第15号)[A/OL]. (2021-02-10)[2023-11-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoComon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物制剂研究基本技术指导原则[A/OL]. (2005-03-18)[2023-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId-CODE=d1eca1ff7bffa465d77f8048b8d270b5b>.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [9] 张 择. 毒胶囊事件 药用辅料的又一次丑闻[J]. 质量探索,2012,9(5):16-20.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知[A/OL]. (2012-08-01)[2023-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120801162001696.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理局总局. 总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告(2016年第134号)[A/OL]. (2016-08-10)[2023-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160810115701940.html>.
- [12] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[A/OL]. (2016-02-06)[2023-11-08]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5054719.htm.
- [13] 崔福德. 药剂学(第二版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:521-522.

(收稿日期:2023-09-18;修回日期:2023-11-08)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿:<http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统