

中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2024)04-0089-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.021



国家评价性抽验氟马西尼注射液质量分析

吴秋云,陈民辉

(江苏省食品药品监督检验研究院,江苏 南京 210019)

摘要:目的 分析2021年国家评价性抽验氟马西尼注射液的质量。方法 依据现行标准,对我国31个省(自治区、直辖市)11家生产企业的173批氟马西尼注射液样品进行pH、杂质、含量测定等10项法定检验,从杂质A、渗透压、依地酸盐、微量元素、加速试验、长期试验、基于多指标数学建模的药物质量控制方面进行探索性研究,并对发现的问题进行分析。结果 173批样品法定检验结果均为合格(100.00%),杂质A含量均不超过0.3%;仅1家生产企业的所有批次样品渗透压过低(为38 mOsmol/kg);30批样品均加入依地酸盐,但含量差异较大;86批样品中砷、锑、铅、镉的含量均低于0.1 mg/L,不同生产企业的样品中铬和铜含量均低于0.02 mg/L,且镁、锌、铅含量差异较大(分别为0.002~0.067 mg/L、0.000 1~0.177 mg/L、0.000 2~0.044 mg/L);30批样品(温度为40℃,相对湿度为100%)放置1,3,5个月,杂质A与总杂质含量均呈稳步上升趋势,且氟马西尼含量不同程度下降。6家生产企业的24批近效期样品中主要杂质为杂质A,其他最大单个杂质含量均低于0.2%,杂质A和总杂质含量均不超过1.0%。有3家生产企业样品的重点项目(pH、杂质含量、氟马西尼含量)综合检验结果呈较明显的相对聚集,有3家较分散。多数现行标准未对该药品中杂质A、渗透压、依地酸盐添加量等进行控制,包装材料多为低硼硅玻璃,部分生产企业的药品说明书标注不完善。结论 市售氟马西尼注射液质量总体良好,但仍需进一步提升;现行标准基本可行,但仍需提高和完善。

关键词:国家评价性抽验;氟马西尼注射液;药品监管;质量分析

Quality Analysis of Flumazenil Injection in National Evaluation Inspection

WU Qiuyun, CHEN Minhui

(Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing, Jiangsu, China 210019)

Abstract: Objective To analyze the quality of Flumazenil Injection in national evaluation inspection in 2021. **Methods** Based on the current standards, 173 batches of Flumazenil Injection from 11 manufacturing enterprises in 31 provinces (autonomous regions, municipalities) in China were selected for 10 statutory inspections such as pH, impurity and content determination. Exploratory studies were conducted on the impurity A, osmotic pressure, edetate, trace element, accelerated test, long-term test and drug quality control based on multi-index mathematical model, and the problems found in the exploratory studies were analyzed. **Results** The results of statutory inspections of 173 batches of samples were all qualified (100.00%). The content of impurity A was not over 0.3%. Only one manufacturing enterprise had a low osmotic pressure (38 mOsmol/kg) for all batches of samples. Thirty batches of samples were all added in edetate, but there was a significant difference in content. The contents of arsenic, antimony, lead and cadmium in 86 batches of samples was all below 0.1 mg/L, the contents of chromium and copper in samples from different

第一作者:吴秋云,女,大学本科,副主任药师,研究方向为药品质量控制,(电子信箱)723144678@qq.com。

2009,19(11):2465-2467. 兽药杂志,2014,48(4):24-28.

[6] SHOUSHTARIAN B, BEZ HE. A practical adaptive approach for dynamic background subtraction using an invariant colour model and object tracking [J]. Pattern Recognition Letters, 2005,26(1):5-26.

[7] 贾波,申书昌. SPE-HPLC联用测定减肥食品中盐酸芬氟拉明[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2013,29(4):435-437.

[8] 张志刚,郑向华,陈燕,等. 固相萃取-高效液相色谱串联质谱法测定食品中麻黄碱、芬氟拉明、西布曲明和酚酞[J]. 化学分析计量,2022,31(2):16-20.

[9] 毓志超. 保健食品中芬氟拉明的快速检测方法[J]. 云南化工,2019,46(3):34-35.

[10] 周炜,陈慧华,应永飞,等. 高效液相色谱-四级杆/线性离子阱质谱法筛查兽药中非法添加物的研究[J]. 中国

[11] 王春,袁文峰,顾传坤,等. 超高效液相色谱-三重四极杆/复合线性离子阱质谱法测定血液中11种喹诺酮类药物残留[J]. 分析化学,2019,47(11):1832-1845.

[12] 盛崴宣,韩阳,关雷. 气管导管套囊内碳酸利多卡因技术在减肥手术中的应用[J]. 中国实验诊断学,2019,23(3):414-416.

[13] 张焯,杨国伟,陈煜,等. 表面增强拉曼光谱法快速检测减肥类保健食品中的比沙可啶[J]. 食品安全质量检测学报,2021,12(5):1778-1782.

[14] 肖之敏,莫益倩,廖雯意,等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定减肥类保健食品中3种违法添加的缓泻药成分的含量[J]. 食品安全质量检测学报,2020,11(5):1379-1383.

(收稿日期:2023-09-25;修回日期:2023-12-07)

manufacturing enterprises were all below 0.02 mg / L, and there were significant differences in the contents of magnesium (0.002 – 0.067 mg / L), zinc (0.000 1 – 0.177 mg / L) and lead (0.000 2 – 0.044 mg / L) in samples from different manufacturing enterprises. After being placed at a temperature of 40 °C and a relative humidity of 100% for one, three and five months, the impurity A and total impurities contents in 30 batches of samples showed a steady increase, while the content of flumazenil decreased to varying degrees. The main impurity in 24 batches of samples near to expiration date from six manufacturing enterprises was impurity A, the content of other biggest single impurity was below 0.2%, and the contents of impurity A and total impurities were not over 1.0%. The comprehensive inspection of the key items (pH, impurity content and flumazenil content) of samples from three manufacturing enterprises showed obvious relative aggregation, while that of samples from other three manufacturing enterprises were relatively dispersed. Impurity A, osmotic pressure and amount of edetate added in the drug were not controlled in most current standards, the packaging material was mostly low – borosilicate glass, and the labeling of drug instructions in some manufacturing enterprises were imperfect. **Conclusion** The overall quality of commercial Flumazenil Injection is good, but it still need to be improved, the current standards are basically feasible, but they still need to be perfected.

Key words: national evaluation inspection; Flumazenil Injection; drug regulation; quality analysis

氟马西尼是苯二氮䓬类药物过量时的特效逆转剂,能竞争性地抑制该类物质与 γ -氨基丁酸受体特异性位点结合,以阻断其中枢作用。研究显示,氟马西尼对手术患者的催醒作用良好,可使其在较短时间内迅速苏醒^[1],且无强烈躁动、焦虑、逆转镇痛等情况发生^[2-4]。国家药品监督管理局发布的第二十七批仿制药参比制剂目录中,欧盟批准上市的氟马西尼注射液原研药品(商品名Anexate,规格为10 mL:1.0 mg和5 mL:0.5 mg)被列为参比制剂。国家药品监督管理局官方网站显示,目前国内氟马西尼原料生产企业共10家(共10个批准文号),氟马西尼注射液生产企业共13家(共29个批准文号,规格有2 mL:0.2 mg、5 mL:0.5 mg、10 mL:1.0 mg)。2021年,国家评价性抽验品种为氟马西尼注射液,本研究中按现行质量标准对抽验样品进行法定检验,并开展探索性研究,综合评价了市售氟马西尼注射液的质量,为药品监管部门对该品种的监督管理提供参考。现报道如下。

1 重点项目的法定检验结果

共抽验样品173批,涉及全国全部13家生产企业中的11家(分别记为A-K),以及全国全部29个批准文号中的20个。其中,规格为2 mL:0.2 mg的23批,为5 mL:0.5 mg的121批,为10 mL:1.0 mg的29批。共涉及31个省、自治区、直辖市(未纳入台湾省数据。且同一企业也可能涉及不同省级行政区),按抽样地点性质分为经营单位、生产单位、使用单位,分别有114批、33批、26批。

氟马西尼注射液法定检验项目共10项,包括性状、鉴别、pH、杂质、细菌内毒素、装量、可见异物、不溶性微粒、无菌、含量测定。按2020年版《中国药典(二部)》^[5]及企业内部标准进行检验,所有项目均达标检验结果才为合格。结果显示,173批样品检验结果均为合格(100.00%)。重点项目的法定检验结果如下。

pH:综合各个法定质量标准,pH应为3.5~4.2。结

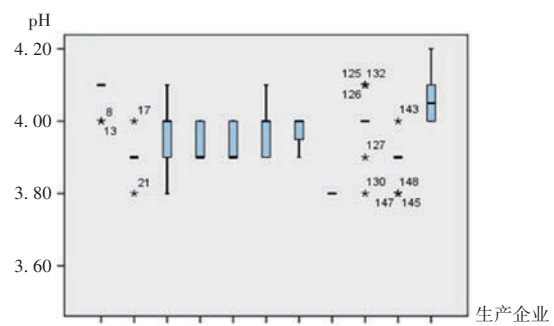


图1 各生产企业样品pH测定结果箱线图

Fig. 1 Box plot of pH determination for samples from various manufacturing enterprises

果各生产企业样品的pH均为3.8~4.2(见图1)。

杂质:法定质量标准中均采用高效液相色谱(HPLC)法进行测定。173批样品单个最大杂质含量低于0.30%,杂质总量低于0.40%。详见图2。

含量测定:样品含量测定结果频数分布图基本呈正态分布,平均含量为100.28%。详见图3。

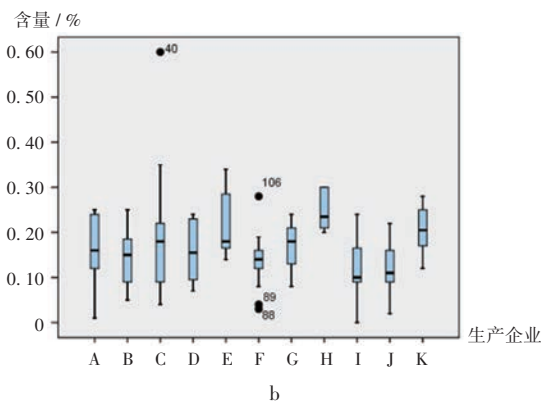
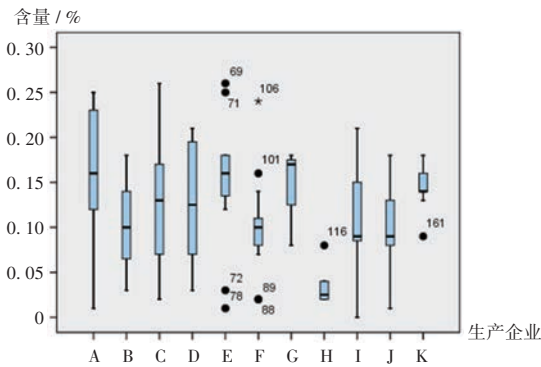
2 探索性研究

2.1 杂质A

杂质可分为工艺杂质(合成起始原料、生产中间体、副产物等)和降解(制剂工艺中的降解和自然放置过程中的降解)杂质。在酸、碱条件下,氟马西尼中的主要降解杂质为杂质A,在强氧化条件下产生微量的杂质B。多数氟马西尼注射液现行标准中未对杂质A进行单独控制。按2020年版《中国药典(二部)》^[5]方法制备的供试品溶液在室温条件下放置超过3h即可产生杂质A。采用HPLC法测定173批样品中杂质A的含量,结果见图4。可见,各企业产品中杂质A的含量均不超过0.3%,低于对单个杂质的控制限度(1.0%)^[5]。

2.2 渗透压

注射液产生刺激性和疼痛性主要是由于不适当的pH与渗透压,且渗透压过低会导致溶血。氟马西尼注射



a. 单个最大杂质 b. 总杂质

图2 各生产企业样品中单个最大杂质和总杂质测定结果箱线图
a. The biggest single impurity b. Total impurities

Fig. 2 Box plot of the biggest single impurity and total impurities determination in samples from various manufacturing enterprises

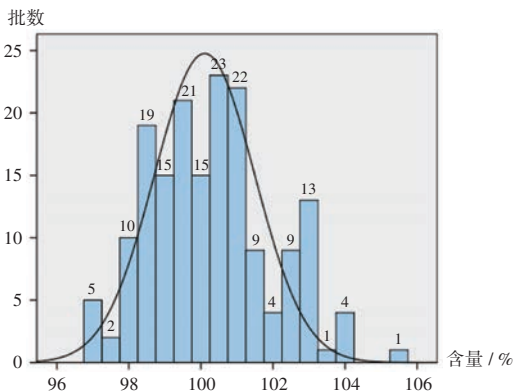


图3 样品含量测定结果频数分布图

Fig. 3 Frequency distribution of content determination of flumazenil in samples

液药品说明书中标示的用法为静脉注射或静脉滴注,其渗透压与用药安全相关,现行质量标准中均未规定渗透压项。按2020年版《中国药典(四部)》通则中渗透压摩尔浓度测定法的要求^[6],对本次抽样的11家生产企业的150批样品进行测定,结果见图5。等渗的范围一般为260~320 mOsmol/kg,企业C所有样品的渗透压均为38 mOsmol/kg,远低于人体血浆渗透压。根据其提供的处方工艺发现,该样品中未添加氯化钠调节等渗。

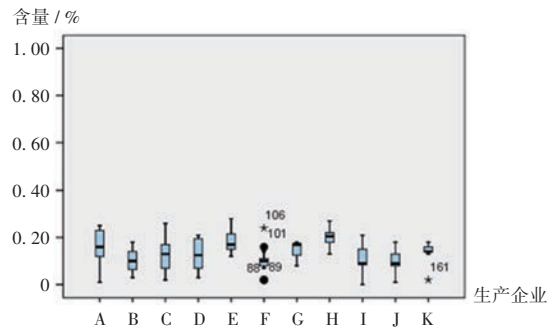


图4 各生产企业样品杂质A测定结果箱线图

Fig. 4 Box plot of content determination of impurity A in samples from various manufacturing enterprises

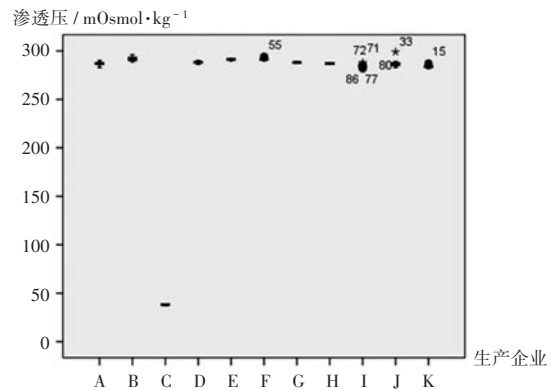


图5 各生产企业产品渗透压箱线图

Fig. 5 Box plot of osmotic pressure in samples from various manufacturing enterprises

其余10家生产企业样品的渗透压均在等渗范围内。

2.3 依地酸盐

依地酸盐是常用的稳定剂,与微量的金属离子形成螯合物后,可阻止金属离子对药物自身氧化的催化作用,从而提高药物在制备、存储和临床配制过程中的稳定性。但大量摄入依地酸二钠会引起低血钙或骨钙流失。氟马西尼注射液现行标准中均未对依地酸盐进行单独控制。采用HPLC法测定11家生产企业的30批样品中依地酸盐的含量,结果见表1。可见,所有样品均加入了依地酸盐,但含量相差较大,建议加以控制。

表1 各生产企业依地酸盐含量测定结果(mg/mL, n=2)

Tab. 1 Results of content determination of edetate in samples from various manufacturing enterprises (mg/mL, n=2)

生产企业	含量	生产企业	含量	生产企业	含量
A	0.066	E	0.002	I	0.077
B	0.086	F	0.088	J	0.081
C	0.056	G	0.089	K	0.096
D	0.010	H	0.083		

2.4 微量元素

参考文献^[7],分别测定11家生产企业的86批样品中铅、镉、砷、锑、铬、锌、镁、铜8种微量元素的含量。结果86批样品中,砷、锑、铅、镉4种有害元素的含量均

低于0.1 mg/L,未见明显迁移;不同生产企业样品中铬和铜含量均低于0.02 mg/L;不同生产企业样品中镁、锌、铅含量差异较大(分别为0.002~0.067 mg/L、0.000 1~0.177 mg/L、0.000 2~0.044 mg/L),提示不同的生产工艺对产品中元素的含量影响较大。

2.5 加速试验

选择11家生产企业及相对湿度同一生产企业不同规格样品(共30批)在温度为40℃、相对湿度为100%的条件下放置1,3,5个月,考察性状,pH,有关物质、氟马西尼含量变化,评价不同处方工艺产品的稳定性。结果各生产企业样品性状均未改变,pH变化不大(0.08~0.24)。杂质A的含量与总杂质含量呈同步上升趋势,放置5个月后,杂质A的含量约为放置1个月后的2倍,推测与高温引起氟马西尼降解有关。

氟马西尼含量在加速试验后均有不同程度下降,1个月、3个月、5个月后最多下降分别为2.3%、2.5%、3.8%,推测与氟马西尼降解为杂质A有关。同一生产企业不同规格样品未见明显差异。

2.6 长期试验

收集6家生产企业的24批近效期样品,测定其杂质的含量。结果显示,样品杂质主要为杂质A,其他最大单个杂质含量均低于0.2%,杂质A和总杂质含量均不超过1.0%,远低于限度要求^[5]。故在接近药品实际贮存条件下,各生产企业样品在有效期内质量稳定。

2.7 基于多指标数学建模的药物质量控制分析

参考文献^[8-10],采用化学计量学方法,结合法定检验结果对11家生产企业的173批样品进行多变量考察。采用ChemPattern软件的多元统计分析技术-主成分分析法,以样品检查的重点项目pH、氟马西尼含量为主要成分1(PC1)、杂质含量为PC2建立共有模式,并分析样本间的相关性(见图6)。各生产企业样品重点项目的综合检验结果呈较明显的相对聚集和离散。聚集的紧密程度体现出该生产企业样品处方、生产工艺控制的相对稳定性。可见,生产企业F、J、K的样品呈较明显的相对聚集,提示其产品的处方工艺控制较稳定;生产企业A、B、C的样品则较分散,提示其产品批间差异较大。

3 发现的问题

3.1 质量标准

2020年版《中国药典(二部)》有关物质项下未提及扣除空白辅料峰,但在实测过程中出现较大的空白辅料峰,且各生产企业辅料峰有差异;标准规定中仅控制了单个杂质和总杂质的限度。杂质A是氟马西尼注射液中的主要风险杂质,但多数生产企业未对其进行单独控制。氟马西尼注射液多用于静脉注射,各现行标准中均未对渗透压进行控制。生产企业C的样品处方中未添

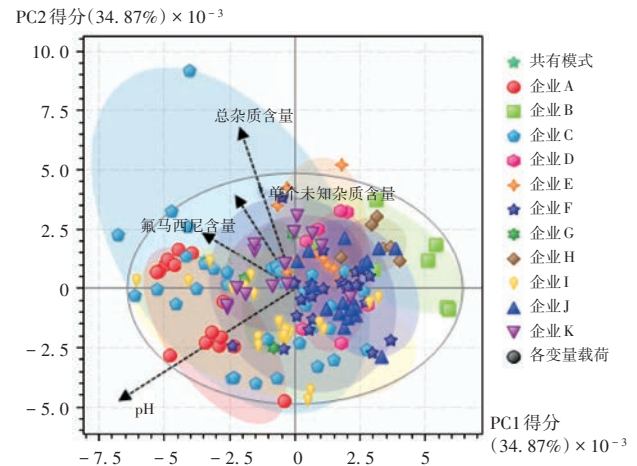


图6 氟马西尼注射液重点项目得分载荷图

Fig. 6 Scoring plot of key items of Flumazenil Injection

加氯化钠调节渗透压导致产品渗透压过低;其他生产企业的样品中均添加了依地酸盐作为稳定剂,但依地酸盐添加量不同。建议进一步完善标准,对有关物质中的杂质A进行单独控制,对空白辅料峰进行扣除,并对该品种的渗透压和添加的依地酸盐进行控制。

3.2 包装材料与违规违法生产

本次抽验样品的内包装均为玻璃安瓿。除部分生产企业未标明具体材质外,其余均标明材质为低硼硅玻璃,易引发质量问题,如灌装偏酸或偏碱的药物后易产生脱片,玻璃瓶装的大输液在输注过程中易引起污染,安瓿小瓶在掰开过程中玻璃碎屑可能会落入药物中等^[11]。本次抽样发现,不同生产企业样品折断安瓿所需的力度不同,且折断面不平整,易造成玻璃碎片溅入药液的问题。建议生产企业进一步考察包装材质,消除安全隐患。根据检验和企业调研结果,抽验样品均在有效期内检验合格。未发现偷工减料、擅自改变生产工艺、非法添加其他物质及违规投料、低限投料、非法添加替代物质等问题。

3.3 药品说明书存在的问题

1)参比制剂药品说明书中显示该品种临床使用方法为静脉注射或静脉滴注。但生产企业J未标明静脉输注,且在适应证、用法用量、不良反应、注意事项、药物相互作用、药物过量、药物代谢动力学方面描述不全面。2)部分生产企业药品说明书中辅料描述不完整。生产企业A和B均采用氢氧化钠溶液调pH,生产企业C采用pH 3.8磷酸盐缓冲液调pH,均未在药品说明书中标注。3)药品说明书中包装材料均为安瓿,但部分生产企业未标明具体材质。建议生产企业进一步完善药品说明书。

参考文献

[1] 韩学昌,邢群智. 氟马西尼用于全凭静脉麻醉术后催醒的临床研究[J]. 当代医学,2012,18(12):148-150.