

·国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题·

编者按:麻醉药品和精神药品都属于国家管控的特殊药品,需要遵守《麻醉药品和精神药品管理条例》的规定。2019年,国家药品监督管理局批准和授权重庆市食品药品检验检测研究院设立麻醉精神药品质量监测重点实验室,专门从事麻醉药品和精神药品的质量评价研究、防滥用制剂管控方法与管控标准、精神活性物质快检技术研究。为推动麻醉药品和精神药品研究技术高质量发展,本刊设置“麻精药品”系列专题,展示麻醉药品和精神药品研发、生产、检测技术、管理和使用等领域的先进实践经验,并针对相关问题结合工作实际提出解决方案,为麻醉药品和精神药品的监管及质量提升提供技术参考,从而促进麻醉药品和精神药品产业的高质量发展。



专题主持人:曾令高,国家药典委员会委员,国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室主任,主任药师,重庆市食品药品检验检测研究院总检验师,重庆英才创新创业示范团队负责人,重庆药学会常务理事,《药物分析杂志》编委,重庆大学硕士研究生兼职导师。作为课题负责人承担或参与世界卫生组织、科技部、国家药典委员会、重庆市科学技术局科研课题 20 余项,主要从事麻醉药品和精神药品质量监测评价新技术、新方法开发及应用研究。

中图分类号:R927.2;R971⁺.43 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2024)17-0001-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.001



咪达唑仑原料药及其注射液中醛基类基因毒性杂质测定与含量比较*

匡鑫玉^{1,2},程义³,沈丹丹¹,徐琛⁴,张伟^{1Δ}

(1. 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;
2. 重庆大学生物工程学院,重庆 400044; 3. 重庆市綦江区人民医院,重庆 401420; 4. 重庆工商大学
校医院,重庆 400067)

专家简介:张伟,男,主任药师,研究方向为化学药品和抗生素药品质量控制与标准。主持和参与世界卫生组织、国家药典委员会、重庆市科学技术局科研课题 50 余项;发表论文 20 余篇。



摘要:目的 建立测定咪达唑仑原料药及注射液中醛基类基因毒性杂质 M1-[4-氯-2-(2-氟苯甲酰基)苯基]-2-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(简称杂质 M)含量的超高效液相色谱串联质谱法,比较我国 3 家生产企业咪达唑仑原料药及注射液、参比制剂中杂质 M 的含量。方法 色谱柱为 Acquity UPLC BEH-C₁₈ 柱(100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm),流动相为含 0.1% 甲酸的 0.01 mol/L 甲酸铵水溶液-含 0.1% 甲酸的乙腈(梯度洗脱),流速为 0.4 mL/min,柱温为 40 °C,进样量为 5 μL。采用电喷雾离子源、正离子、多反应监测模式检测,毛细管电压为 3.5 kV,脱溶剂温度为 350 °C,锥孔气流速为 60 L/h,脱溶剂气流速为 600 L/h。结果 杂质 M 的质量浓度在 0.46~9.16 ng/mL($r=0.9992, n=7$)和 28.62~1144.77 ng/mL($r=0.9953, n=7$)范围内与峰面积线性关系良好;检测限为 0.03 ng/mL,定量限为 0.13 ng/mL;平均加样回收率为 98.53%,RSD 为 4.53%($n=6$)。国内 3 家生产企业的咪达唑仑注射液中杂质 M 的含量均显著高于原料药($P<0.05$);未通过一致性评价的厂家 A 生产的咪达唑仑注射液中杂质 M 的含量最高,且显著高于参比制剂($P<0.05$)。结论 该方法灵敏度高、重复性好,可用于咪达唑仑注射液中杂质 M 的质量控制。建议未通过一致性评价的生产企业尽快开展一致性评价研究,优化制剂生产工艺,并基于风险评估制订杂质控制策略。

关键词:超高效液相色谱串联质谱法;咪达唑仑;基因毒性杂质;含量测定;风险评估

Determination and Comparative Analysis of Aldehyde Genotoxic Impurity in Midazolam Active Pharmaceutical Ingredients and Midazolam Injections

KUANG Xinyu^{1,2}, CHENG Yi³, SHEN Dandan¹, XU Chen⁴, ZHANG Wei¹

(1. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121; 2. College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing, China 400044; 3. Chongqing Qijiang District Hospital, Chongqing, China 401420; 4. Chongqing Technology and Business University Hospital, Chongqing, China 400067)

Abstract: Objective To establish an ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS)

*基金项目:国家药品监督管理局监管科学重点项目[RS2024H006];重庆市药品科研项目[渝药监[2023]24号]。

第一作者:匡鑫玉,女,硕士研究生,研究方向为药物分析,(电子信箱)793432836@qq.com。

Δ通信作者:张伟,男,大学本科,主任药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)zhangwei@cqifdc.org.cn。

method for the content determination of 1 - [4 - chloro - 2 - (2 - fluorobenzoyl) phenyl] - 2 - methyl - 1H - imidazole - 5 - carbaldehyde (aldehyde - based genotoxic impurity M, referred to as impurity M) in midazolam active pharmaceutical ingredients (API) and midazolam injections, and to compare the content of impurity M in midazolam API and midazolam injections from three Chinese manufacturers, and reference preparations. **Methods** The chromatographic column was Acquity UPLC BEH - C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), the mobile phase was 0.01 mol / L aqueous ammonium formate - acetonitrile containing 0.1% formic acid (gradient elution), the flow rate was 0.4 mL / min, the column temperature was 40 °C, and the injection volume was 5 μL. The electrospray ion source (ESI) was adopted with positive ion detection and multiple reaction monitoring (MRM) mode, the capillary voltage was 3.5 kV, the temperature of desolvent was 350 °C, the gas flow of the cone hole was 60 L / h, and the flow of the desolvent was 600 L / h. **Results** The linear ranges of impurity M were 0.46 - 9.16 ng / mL ($r = 0.999\ 2, n = 7$) and 28.62 - 1144.77 ng / mL ($r = 0.995\ 3, n = 7$). The limit of detection was 0.03 ng / mL, and the limit of quantification was 0.13 ng / mL. The average recovery of impurity M was 98.53% with an RSD of 4.53% ($n = 6$). The contents of impurity M in the Midazolam Injection from three domestic manufacturers were significantly higher than those in the midazolam API ($P < 0.05$), and the content of impurity M in the Midazolam Injection produced by manufacturer A, which did not pass the consistency evaluation, was the highest and significantly higher than that in the reference preparation ($P < 0.05$). **Conclusion** This method has high sensitivity and good repeatability, which can be used for quality control of impurity M in Midazolam Injection. It is recommended that manufacturers that have not passed consistency evaluation conduct consistency evaluation research as soon as possible, optimize preparation production processes, and formulate impurity control strategies based on risk assessment.

Key words: UPLC - MS / MS; midazolam; genotoxic impurity; content determination; risk assessment

咪达唑仑是一种苯并二氮䓬类中枢神经系统抑制药^[1],具有催眠^[2-4]、抗焦虑^[5-7]、镇静作用^[8-11],临床应用广泛。目前,我国生产咪达唑仑原料药的企业有3家;生产咪达唑仑注射液的企业有4家(共6个规格),其中3家企业的5个规格通过了一致性评价。咪达唑仑合成工艺主要分为2类,以N-脱烷基氟西洋或咪达唑仑氢化物为起始物料制备得咪达唑仑^[12-13]。2023年版《美国药典》(USP 2023)及《欧洲药典(11.2)》(EP 11.2)中,咪达唑仑原料药收载的杂质谱共10个(A-J)。根据咪达唑仑原料药合成工艺路线,另推导出国内外药典均未收载的6个潜在基因毒性杂质,其中降解杂质1-[4-氯-2-(2-氟苯甲酰基)苯基]-2-甲基-1H-咪唑-5-甲醛为醛基类基因毒性杂质M(简称杂质M),含有警示基团单醛,且未查到相关致突变数据。前期研究中已建立了同时测定咪达唑仑原料药及其注射液中12种已知杂质的高效液相色谱(HPLC)法^[14],以及测定咪达唑仑原料药中2种潜在基因毒性杂质的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法^[15],但原料药中均检出杂质M,且该杂质可通过高温和氧化降解产生^[16]。本研究中参照测定咪达唑仑原料药中2种潜在基因毒性杂质的UPLC-MS/MS法^[15],建立了测定注射液中杂质M的UPLC-MS/MS法,比较原料药及其注射液中杂质M的含量变化,以及国产注射液与参比制剂中杂质M的含量差异,旨在帮助生产企业评估产品在制剂生产工艺、贮藏中是否有降解或增加趋势,特别是为未通过一致性评价的生产企业开展生产工艺研究及质量评价提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Acquity UPLC I - CLASS / Xevo TQ - S型液质联用仪(美国Waters公司);XP 205型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为十万分之一);Milli - Q型超纯水仪(美国Millipore公司);便携式顶空残氧仪(丹麦Mocon公司)。

1.2 试剂

杂质M对照品(江苏恩华药物研究院,批号为1806 - 20220507 - 02,含量为99.2%);咪达唑仑原料药(厂家A, B, C,批号分别为D01 - 20210305, 210302, L - 2003211102V);咪达唑仑参比制剂(Roche制药,商品名为Dormicum® / Hypnovel®,批号分别为F3055F04, F1030F03, F1191F01,规格分别为1 mL:5 mg, 2 mL:10 mg、5 mL:5 mg);咪达唑仑注射液(厂家A,批号分别为MD201114, MZ201004, MS201101,规格分别为1 mL:5 mg、2 mL:10 mg、5 mL:5 mg,均未通过一致性评价;厂家B,批号分别为20210106, 20201111, 20210104,规格为1 mL:5 mg,均已通过一致性评价;厂家C,批号分别为YJ211203, YJ211202, YJ211201,规格分别为1 mL:5 mg、2 mL:10 mg、5 mL:5 mg,均已通过一致性评价);甲醇、乙腈(色谱纯,美国Thermo Fisher公司);水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Acquity UPLC BEH - C₁₈柱(100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm);流动相:A为0.01 mol / L甲酸铵水溶液 - 0.1%甲酸,B为乙腈 - 0.1%甲酸,梯度洗脱(程序见表1);

流速:0.4 mL/min;柱温:40 °C;进样量:5 μL。

表1 流动相梯度洗脱程序(%)

Tab. 1 Program of the gradient elution of the mobile phase(%)

| 时间 | 流动相A | 流动相B |
|---------------|-------|-------|
| 0~0.5 min | 90 | 10 |
| 0.5~7.5 min | 90→60 | 10→40 |
| 7.5~11.0 min | 60→10 | 40→90 |
| 11.0~11.1 min | 10→90 | 90→10 |
| 11.1~14.0 min | 90 | 10 |

2.1.2 质谱条件

电离模式:正离子;离子源:电喷雾电离(ESI);监测模式:多反应监测(MRM);毛细管电压:3.5 kV;脱溶剂气流速:600 L/h;脱溶剂气温度:350 °C;锥孔气流速:60 L/h。咪达唑仑及杂质M的保留时间及质谱检测参数见表2。

表2 咪达唑仑及杂质M的保留时间及质谱检测参数

Tab. 2 Retention time and detection parameters of the mass spectrometry of midazolam API and midazolam injections

| 成分 | 保留时间(min) | 子离子对(m/z) | 锥孔电压(V) | 碰撞能量(eV) |
|------|-----------|---------------------------------------|---------|----------|
| 咪达唑仑 | 6.185 | 326.1→291.0 [*] /326.1→243.9 | 40 | 24/28 |
| 杂质M | 8.455 | 343.0→123.0 [*] /343.0→297.0 | 40 | 35/30 |

注:*为定量离子, m/z 为质荷比。

Note:* refers to quantitative ion, and m/z refers to the mass-to-charge ratio.

2.2 溶液制备

对照品溶液:取杂质M对照品适量,精密称定,制成质量浓度为1 144.77 ng/mL的溶液,作为对照品贮备液。用甲醇溶解并定量稀释成质量浓度为0.46, 0.92, 1.83, 3.66, 4.58, 6.87, 9.16 ng/mL的低浓度系列对照品溶液。同法制备质量浓度为28.62, 57.24, 114.48, 228.95, 457.91, 915.81, 1 144.77 ng/mL的高质量浓度系列对照品溶液。

供试品溶液:取咪达唑仑原料药10 mg,精密称定,

置10 mL容量瓶中,用甲醇定容,摇匀,即得原料药供试品溶液。取咪达唑仑注射液适量(约相当于咪达唑仑10 mg),置10 mL容量瓶中,用甲醇定容,摇匀,即得注射液供试品溶液。

空白溶剂及空白辅料溶液:取甲醇,作为空白溶剂。取不含咪达唑仑的空白辅料溶液(含氯化钠8 mg/mL、依地酸二钠0.1 mg/mL)2 mL,置10 mL容量瓶中,用甲醇定容,摇匀,即得空白辅料溶液。

2.3 方法学考察

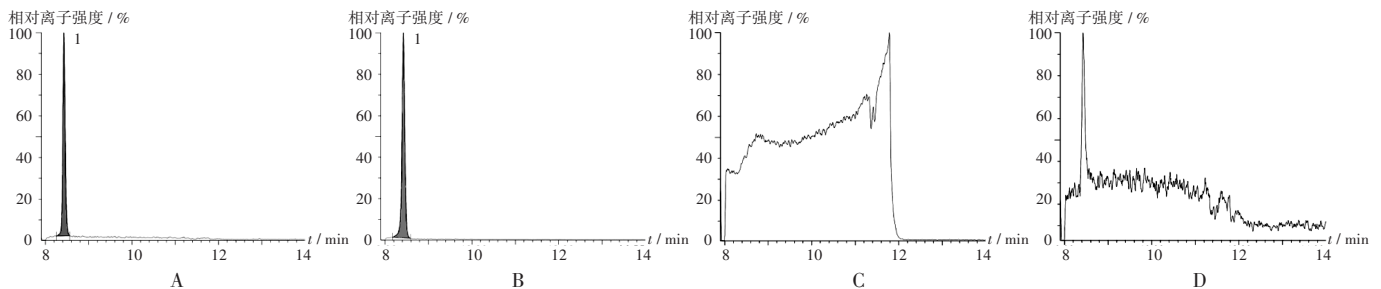
专属性试验:取2.2项下对照品溶液、注射液供试品溶液、空白溶剂、空白辅料溶液各适量,按2.1项下试验条件进样测定,记录总离子流图。结果显示,注射液供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应保留时间处有相应色谱峰出现,且阴性对照无干扰,表明方法专属性良好。详见图1。

线性关系考察及检测限与定量限确定:由于不同生产企业咪达唑仑原料药、注射液、参比制剂中杂质M的含量差异较大,故建立了低浓度与高浓度2条标准曲线。取2.2项下系列低浓度与高浓度对照品溶液各适量,按2.1项下试验条件进样测定,以待测成分质量浓度(X , ng/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表3,表明杂质M质量浓度分别在0.46~9.16 ng/mL和28.62~1 144.77 ng/mL范围内与峰面积线性关系良好。取对照品溶液,逐级稀释,以待测成分信噪比(S/N)分别为3:1和10:1时的质量浓度为检测限和定量限。结果检测限为0.03 ng/mL,定量限为0.13 ng/mL。

表3 线性关系考察结果($n=7$)

Tab. 3 Results of the linear relation test ($n=7$)

| 溶液质量浓度 | 回归方程 | r | 线性范围(ng/mL) |
|--------|----------------------|--------|----------------|
| 低质量浓度 | $Y=4289.99X+324.84$ | 0.9992 | 0.46~9.16 |
| 高质量浓度 | $Y=3054930X+70834.1$ | 0.9953 | 28.62~1 144.77 |



1. 1-[4-氯-2-(2-氟苯甲酰基)苯基]-2-甲基-1H-咪唑-5-甲醛
A. 对照品溶液 B. 注射液供试品溶液(批号为YJ211203) C. 空白溶剂 D. 空白辅料溶液

图1 总离子流图

1. 1-[4-chloro-2-(2-fluorobenzoyl) phenyl]-2-methyl-1H-imidazole-5-carbaldehyde
A. Reference solution B. Test solution of injection (batch number: YJ211203) C. Blank solvent D. Blank excipient solution

Fig. 1 Total ion chromatograms

精密度试验:精密量取2.2项下对照品溶液(质量浓度为4.58 ng/mL) 5 μ L,按2.1项下试验条件连续进样测定6次,记录色谱图。结果杂质M峰面积的RSD为4.54% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取对照品溶液(质量浓度为4.58 ng/mL)和注射液供试品溶液各适量,分别于室温下放置0,4,8,12,24 h时按2.1项下试验条件进样测定,记录色谱图。结果对照品溶液和供试品溶液峰面积的RSD分别为8.25%和8.91% ($n=5$),表明2种溶液室温下放置24 h内稳定性良好。

重复性试验:取咪达唑仑注射液样品(批号为YJ211203)适量,按2.2项下方法制备供试品溶液6份,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果咪达唑仑的含量为37.35 mg/L, RSD为2.61% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取咪达唑仑注射液(约相当于咪达唑仑10 mg,批号为YJ211203)适量,平行6份,置10 mL容量瓶中,分别加入质量浓度为20 ng/mL的杂质M对照品溶液,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果见表4。

表4 加样回收试验结果($n=6$)

Tab. 4 Results of the recovery test ($n=6$)

| 样品含量(ng) | 加入量(ng) | 测得量(ng) | 回收率(%) | \bar{X} (%) | RSD(%) |
|----------|---------|---------|--------|---------------|--------|
| 381.38 | 219.83 | 584.45 | 92.38 | 98.53 | 4.53 |
| 381.38 | 219.83 | 603.02 | 100.82 | | |
| 381.38 | 219.83 | 599.29 | 99.13 | | |
| 381.38 | 219.83 | 587.52 | 93.77 | | |
| 381.38 | 219.83 | 608.62 | 103.37 | | |
| 381.38 | 219.83 | 604.93 | 101.69 | | |

耐用性试验:更换流动相流速(0.4 \pm 0.02) mL/min、起始柱温(40 \pm 1) $^{\circ}$ C,精密量取质量浓度为0.46 ng/mL的对照品溶液5 μ L,按2.1项下试验条件连续进样测定3次,记录色谱图。结果在微小范围改变测定条件时,杂质M峰的S/N均大于10,表明方法耐用性良好。

2.4 样品含量测定

分别取3家生产企业各1批咪达唑仑原料药、各3批咪达唑仑注射液样品及3批参比制剂,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下试验条件进样测定,利用标准曲线按外标法计算杂质M的含量。结果国内3家生产企业的咪达唑仑注射液中杂质M的含量均显著高于原料药($P < 0.05$);通过一致性评价的厂家B和厂家C的咪达唑仑注射液样品中杂质M含量较低,特别是厂家C的样品中杂质M含量与参比制剂基本一致;未通过

一致性评价的厂家A的样品中杂质M含量最高,显著高于参比制剂($P < 0.05$)。详见表5。

表5 样品中杂质M含量与顶空残氧量测定结果

Tab. 5 Results of content determination of impurity M in samples and headspace residual oxygen

| 样品 | 生产企业 | 规格 | 批号 | 含量(mg/L) | 顶空残氧量(%) |
|------|------------|------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| 原料药 | 厂家A | | D01-20210305 | 5.39 | |
| | 厂家B | | 210302 | 1.18 | |
| | 厂家C | | L-2003211102V | 4.79 | |
| 注射液 | 厂家A | 1 mL:5 mg | MD201114 | 453.60 ^{*Δ} | 20.40 ^Δ |
| | | 2 mL:10 mg | MZ201004 | 440.63 ^{*Δ} | 20.10 ^Δ |
| | | 5 mL:5 mg | MS201101 | 185.40 ^{*Δ} | 20.50 ^Δ |
| | 厂家B | 1 mL:5 mg | 20210106 | 84.74 [*] | 3.00 |
| | | 1 mL:5 mg | 20201111 | 69.02 [*] | 2.84 |
| | | 1 mL:5 mg | 20210104 | 86.87 [*] | 3.03 |
| 厂家C | 1 mL:5 mg | YJ211203 | 38.14 [*] | 2.47 | |
| | 2 mL:10 mg | YJ211202 | 39.49 [*] | 1.93 | |
| | 5 mL:5 mg | YJ211201 | 20.65 [*] | 1.69 | |
| 参比制剂 | Roche制药 | 1 mL:5 mg | F3055F04 | 19.80 | 1.09 |
| | | 2 mL:10 mg | F1030F03 | 25.65 | 1.24 |
| | | 5 mL:5 mg | F1191F01 | 14.25 | 1.80 |

注:与原料药相比,* $P < 0.05$;与参比制剂相比, $\Delta P < 0.05$ 。

Note:Compared with the API,* $P < 0.05$;Compared with the reference preparation, $\Delta P < 0.05$.

2.5 杂质M与生产工艺相关性分析

顶空残氧量:前期研究表明,杂质M可通过氧化降解产生。采用便携式测氧仪测定国内3家生产企业的9批注射液及3批咪达唑仑参比制剂的包装系统顶空残氧量。由表5可知,参比制剂3个规格均采用了充氮工艺,顶空残氧量在1%~2%范围内,杂质M含量低于国内生产企业;国内生产企业厂家B和厂家C采用了充氮工艺,但残氧量略高于参比制剂,故杂质M含量略高于参比制剂;厂家A均未采用充氮工艺,顶空残氧量在20%左右,显著高于参比制剂($P < 0.05$),杂质M含量最高,杂质M可通过氧化降解产生,提示咪达唑仑注射液中杂质M的含量与包装系统顶空残氧量呈正相关。

灭菌工艺:国内3家生产企业均采用湿热灭菌工艺,但灭菌温度、灭菌时间、 F_0 值均不相同(表6)。其中,厂家A灭菌时间最长,其检出杂质M的含量最高。杂质M主要为高温降解产物,推测其含量与灭菌时间相关。

表6 灭菌工艺参数

Tab. 6 Parameters of the sterilization process

| 生产企业 | 灭菌温度($^{\circ}$ C) | 灭菌时间(min) | F_0 值 |
|------|---------------------|-----------|---------|
| 厂家A | 115 | 30 | 7.53 |
| 厂家B | 121 | 12 | 12.00 |
| 厂家C | 121 | 15 | 15.00 |

3 讨论

3.1 原料药及其注射液中杂质 M 含量分析

杂质 M 为高温和氧化降解杂质,是咪达唑仑苯并二氮草环上亚胺水解开环并氧化脱胺成醛。国内 3 家生产企业的咪达唑仑注射液中醛基类基因毒性杂质 M 的含量均显著高于原料药,表明制剂生产的灭菌工艺、灌封工艺会影响杂质 M 的含量,导致注射液中杂质 M 的含量增加,提示制剂生产企业应加强生产工艺流程控制。

3.2 国产注射液与参比制剂中杂质 M 含量分析

国内 3 家生产企业中,未通过一致性评价的厂家 A 生产的咪达唑仑注射液中杂质 M 的含量显著高于参比制剂。厂家 A 未采用充氮工艺,且灭菌时间最长,导致杂质 M 含量最高,建议厂家 A 尽快开展一致性评价研究,完善灌封工艺参数及灭菌工艺参数,降低杂质 M 的含量,同时确保产品的无菌保障水平,以保证产品有效期内质量的持续、稳定、可控。通过一致性评价的厂家 B 和厂家 C 的产品中杂质 M 含量虽低于厂家 A,但厂家 B 的 3 批产品由于有效期近,其杂质 M 含量也较高,这可能是由于产品在长期贮存过程中,杂质 M 的生成或累积所致^[16];厂家 C 的产品由于与参比制剂的贮存时限较接近,故其杂质 M 含量接近。可见,生产过程中的工艺控制及产品的贮存管理对咪达唑仑注射液中杂质 M 的含量有影响。因此,各生产企业应持续关注并优化生产工艺和贮存条件,以确保产品的质量和安全。

3.3 方法评价

本研究中建立的方法灵敏度高、重复性好,可用于咪达唑仑注射液中芳香族醛基类基因毒性杂质 M 的质量控制。且研究中比较了杂质 M 含量与制剂生产工艺的相关性,为尚未通过一致性评价产品的生产工艺优化和质量评价提供了技术支撑。另外,杂质 M 无相关致突变数据,根据人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)M7 指导原则对基因毒性杂质的分类控制策略,杂质 M 为 2 类杂质,即“已知有致突变性但致癌性未知的物质”,含量应控制在毒理学关注阈值(TTC)限度或以下。按咪达唑仑临床每日最大剂量以 338.5 mg 计算,限度应不超过 4 mg/L。由表 5 可知,各生产企业除厂家 B 的原料药外,厂家 A、厂家 C 的原料药及参比制剂中杂质 M 的含量均高于拟订限度 4 mg/L,故有待进一步开展杂质 M 的细菌回复突变试验,确定其遗传毒性和潜在致癌作用。

参考文献

[1] 赵艳敏,王志敏,郑爱萍. 苯二氮类药物药剂学研究新进展[J].

中国新药杂志,2012,21(23):2771-2775.

- [2] 王晶晶,尹芳,陈君超,等. 咪达唑仑、异丙酚与阿芬太尼联合催眠作用的模型化评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016,32(7):646-648.
- [3] 王雷,廖艺聪,李艳,等. 咪达唑仑对七氟烷镇痛和催眠作用的影响[J]. 江苏医药,2011,37(7):752-754.
- [4] 王静,盖宇清,高建义,等. 咪达唑仑鼻用凝胶喷雾剂的镇静催眠作用研究[J]. 药学与临床研究,2010,18(2):145-148.
- [5] 宋蕴安,顾洪斌,张剑蔚,等. 口服咪达唑仑对儿童术前分离焦虑的效果分析[J]. 现代生物医学进展,2016,16(20):3942-3944.
- [6] 刘洋. 咪达唑仑口服溶液术前服用对减少小儿术前焦虑与术后躁动的效果[J]. 临床合理用药,2024,17(8):116-118.
- [7] 郑康,戴雨晨,李斌,等. 咪达唑仑缓解乳腺癌患者术前焦虑的脑电频谱特征[J]. 临床麻醉学杂志,2023,39(8):888-890.
- [8] 孙海滨,永刚,刘丽娜,等. 咪达唑仑口服液在男性患儿术前镇静中的应用效果[J]. 中国当代医药,2023,30(34):76-79.
- [9] 董文艳,韩晓雨,吴硕雄. 咪达唑仑和水合氯醛在婴幼儿心脏检查中镇静效果的比较[J]. 医学理论与实践,2024,37(2):269-271.
- [10] 李国军,李平. 咪达唑仑联合地佐辛用于消化内镜检查镇静镇痛的有效性和安全性分析[J]. 中国医学创新, 2023,20(25):72-76.
- [11] 钟婷,钱浩,余润婷,等. 咪达唑仑应用于儿童 PICC 置管术镇静的有效性及安全性评价[J]. 护理实践与研究, 2023,20(3):404-408.
- [12] 黄朝瑜,陈民辉,蔡梅,等. 二维液相-离子阱-飞行时间质谱法对咪达唑仑注射液中有关注物质的初探与结构解析[J]. 药物分析杂志,2017,37(4):688-694.
- [13] WANG YQ, CHEN WT, LIU X, et al. Development of a Safe, Efficient, and Scalable Process for the Synthesis of Midazolam Hydrochloride[J]. Organic Process Research & Development, 2023,27(12):2374-2384.
- [14] CHEN DD, SHEN DD, HUANG L, et al. Development of a Novel and Stable Indicating RP-HPLC Method for the Simultaneous Analysis of 12 Impurities in Midazolam and Midazolam Injection Products[J]. Chromatographia, 2022, 85(10/11):949-958.
- [15] CHEN DD, LUO LJ, SHEN DD, et al. A Simple and Sensitive UPLC-MS/MS Method for the Simultaneous and Trace Level Quantification of Two Potential Genotoxic Impurities in Midazolam Drug Substance[J]. Chromatographia, 2023, 86(2):167-173.
- [16] 陈道鹏,金鑫,高梓真,等. 咪达唑仑原料药及其注射液中有关物质的发现和合成[J]. 中国医药工业杂志,2023,54(4):528-532.

(收稿日期:2024-02-26;修回日期:2024-05-09)