

不同溶氧量与残氧量对硫辛酸注射液质量的影响

井 链¹, 刘 莉², 陆赛花², 周自桂², 秦 勇^{1, 2*}

1. 南京中医药大学 药学院, 江苏 南京 210046

2. 燃点(南京)生物医药科技有限公司, 江苏 南京 210046

摘要: 目的 通过测定不同来源的硫辛酸注射液中的顶空残氧量和溶解氧量以及有关物质和主成分的含量, 分析数据变化趋势, 为硫辛酸注射液的质量控制提供技术参考。方法 以原研制剂、自研3批不同溶氧量与残氧量的样品以及市售不同厂家样品为试验对象, 采用高效液相色谱法测定不同样品的有关物质[杂质A(6, 8-上硫辛酸)、杂质B(氧化杂质)、杂质C(降解杂质)]、含量和聚合物, X-325i顶空残氧/溶氧分析仪测定溶氧量与残氧量, 进行高温、光照、低温、冻融循环等影响因素试验, 以及加速试验、长期试验考察稳定性。结果 较高溶氧残氧产品在高温条件下杂质B、C和杂质总量增长趋势明显; 光照无外包装条件下, 样品中溶氧量与残氧量均显著降低, 杂质A和聚合物增长显著; 光照带外包装条件下各样品均稳定; 低温条件下各样品均稳定; 冻融条件下低溶氧量样品不受影响, 高溶氧量样品聚合物增加明显; 加速条件下, 所有自研制剂样品中杂质B和C增加趋势明显, 所有样品中溶氧量呈下降趋势, 残氧量基本无变化; 长期条件下, 高溶氧残氧样品杂质C和聚合物有增长趋势。结论 越低的氧含量越有利于质量控制, 建议在中间产品中控制溶解氧 $<2\ \mu\text{g/mL}$, 残氧量 $<2.0\%$, 产品较稳定。

关键词: 硫辛酸注射液; 溶氧量; 残氧量; 有关物质; 聚合物; 6, 8-上硫辛酸

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2222-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.012

Effects of different dissolved oxygen and residual oxygen on quality of Thioctic Acid Injection

JING Lian¹, LIU Li², LU Saihua², ZHOU Zigui², QIN Yong^{1, 2}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Burning Point (Nanjing) Biopharm. Co., Ltd, Nanjing 210046, China

Abstract: Objective To investigate the effects of different dissolved oxygen and residual oxygen on the quality of Thioctic Acid Injection, and to provide technical reference for Thioctic Acid Injection in order to improve the quality. **Methods** The original preparation, three batches of self-prepared samples with different dissolved oxygen content and residual oxygen content and samples from different manufacturers in the market were used as the test objects. HPLC methods was applied to measure impurities including impurity A (6,8-sulfooctanoic acid), impurity B (oxidation impurity), impurity C (degradation impurity), content and polymer. The dissolved oxygen and residual oxygen were measured by X-325i headspace residual oxygen / dissolved oxygen analyzer. The influence factors test of high temperature, light, low temperature, freeze-thaw cycle, accelerated test and long-term test were carried out to investigate the stability. **Results** Content of impurities B, C and total amount of impurities increased obviously under high temperature conditions. The dissolved oxygen and residual oxygen in the samples were significantly reduced under the condition of light without outer packaging, and the impurities A and polymer increased significantly. All samples were stable under the light band packaging conditions. All samples were stable under low temperature conditions. The samples with low dissolved oxygen content were not affected under freeze-thaw conditions, but the polymer in the sample with high dissolved oxygen content increases significantly. Under accelerated conditions, impurities B and C in all self-developed preparation samples increased significantly, dissolved oxygen content decreased, and residual oxygen basically remained unchanged in all sample; under long-term conditions, impurity C and polymer in high dissolved oxygen and residual oxygen samples had an increasing trend. **Conclusion** The lower the oxygen, the better the quality. It is recommended that dissolved oxygen is below $2\ \mu\text{g/mL}$ and residual oxygen is below 2.0% , which

收稿日期: 2020-02-02

第一作者: 井 链(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物质量控制。Tel: 15201899525 E-mail: 15201899525@163.com

*通信作者: 秦 勇, 男, 博士, 研究员, 研究方向为新药研究与开发。Tel: 18651866668 E-mail: qjason@163.com

the product is stable.

Key words: Thioctic Acid Injection; dissolved oxygen; residual oxygen; impurity; polymer; 6, 8-sulfoctanoic acid

硫辛酸注射液的主要活性成分为 α -硫辛酸。 α -硫辛酸是丙酮酸脱氢酶复合体的辅助因子,可增强 Na^+ - K^+ -ATP酶活性,保护血管内皮,抑制脂质过氧化,增加血流量^[1-3],还可增加神经传导速度、提高神经反应性^[4-5],在德国临床上用于糖尿病周围神经病变引起的感觉异常的治疗,已有四十余年。2005年,德国史达德大药厂(Stada)硫辛酸注射液(12 mL:300 mg)(商品名为“奥力宝”)首次通过进口进入中国,随后国产仿制药硫辛酸注射液也陆续获得批准上市。然而我国仿制药的质量存在着与原研药不一致、同品种质量差异大等问题,不仅在国外市场接纳程度低,更会给公众用药安全带来隐患,因此开展仿制药一致性评价很有必要。文献报道^[6-8],硫辛酸注射液原研品与仿制药的质量评价主要从含量、有关物质及理化性质如pH值、渗透压、颜色等方面进行考察。硫辛酸对氧不稳定,原料在配液溶解过程及后续终端灭菌过程中,会捕获注射用水中的溶解氧,发生氧化反应生成杂质。笔者从相关文献报道^[9]中得知,在中间产品生产中能有效控制的溶解氧含量在1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,且越低的氧含量越有利于质量控制,溶解氧 $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 符合生产实际,但是未进行研究确认。本研究即进行不同溶氧量与残氧量对硫辛酸注射液质量影响的考察。通过对自研不同溶氧量与残氧量的样品及不同来源的硫辛酸注射液进行影响因素和稳定性对比研究,考察溶氧量与残氧量对样品质量的影响,为硫辛酸注射液的制剂工艺提供参考。

欧洲药典(EP 9.0)和美国药典(USP 40)收录了硫辛酸原料药的质量标准,硫辛酸注射液的质量标准在国内外药典中均未被收录,仅有该品种企业注册标准(YBH39222005)^[10]和进口药品注册标准(JX20040271)^[11]供参考。进口注册标准中规定6,8-上硫辛烷酸(即杂质A)含量不得过标示量的0.2%,单个未知杂质不得过0.5%,总未知杂质不得过1.0%。企业注册标准中未规定单个未知杂质限量,故以注册标准作为本研究评价标准。仅EP 9.0中规定硫辛酸原料的聚合物含量不得过1.0%,暂以此为硫辛酸注射液的聚合物评价标准。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AT型高效液相色谱(HPLC)仪(包括四

元泵、自动进样器、DAD型检测器、Lab solutions CS工作站,日本岛津公司);X-325i型顶空残氧/溶氧分析仪(美国Oxy Sence公司);SHH-200GD-2药品强光照试验箱、SHH-400SD药品稳定性试验箱(重庆永生仪器公司);DHG-9140A电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);ALC-210.3型千分之一分析天平、BT125D型十万分之一分析天平(德国Sartorius公司);FE 28型pH计(瑞士Mettler Toledo公司)。

1.2 试药与样品信息

试验样品分别为燃点(南京)生物医药科技有限公司3批硫辛酸注射液(批号180512-1、180512-2、180512-3),德国史达德大药厂3批硫辛酸注射液(批号73215、73318、72009),市售X厂硫辛酸注射液(批号20171220)与市售Y厂硫辛酸注射液(批号2019030102)。各供试品规格均为12 mL:0.3 g。硫辛酸对照品(EP,批号Batch3.0,质量分数99.9%);杂质A对照品[6,8-上硫辛烷酸,燃点(南京)生物医药科技有限公司,批号180205,质量分数99.5%];杂质B对照品[氧化杂质,燃点(南京)生物医药科技有限公司,批号16090502,质量分数96.6%];杂质C对照品[降解杂质,燃点(南京)生物医药科技有限公司,批号17030901,质量分数98.8%];甲醇、乙腈(色谱纯,美国Tedia公司);磷酸(分析纯,上海凌峰化学试剂有限公司);水为市售纯净水(杭州娃哈哈集团);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 有关物质、含量和聚合物测定

参照硫辛酸注射液进口注册标准^[11]采用HPLC法测定硫辛酸注射液中的有关物质(杂质A以杂质对照品外标法计算,其他杂质以1%主成分对照品法计算)、含量(外标法)。参照专利(CN105439925 B)^[12]采用HPLC法检测聚合物(1%自身对照法)。

2.2 溶氧量与残氧量测定

X-325i顶空残氧/溶氧分析仪使用荧光检测原理,空气或液体中氧分子和荧光贴片中的荧光物质接触后,使得荧光物质发射的荧光信号减弱,信号衰减程度和氧含量成正比,由信号器采集该信号衰减,从而得出氧含量。试验首先进行零点校验(接受标准为-0.10%~0.10%) and 空气校验(接受标准为

19.85%~21.95%),本实验硫辛酸注射液包装均为棕色安瓿瓶,将安瓿瓶打开后,探针插入液面以下,测定溶氧量。将采样漏斗及光纤棒安装好,将漏斗顶部的荧光贴片和光源对准,采集样气,测定残氧量。取样品适量,测定溶氧量与残氧量,各测定5份,取平均值。

2.3 影响因素试验

参考《中国药典》2015年版四部通则9001《原料药与制剂稳定性试验指导原则》,对不同溶氧量和残氧量的样品分别进行高温、光照(不带外包装与带外包装)、低温和冻融试验。

2.3.1 高温试验 取试验样品适量,置于60℃的恒温箱中,于第10、30天取样,检测样品溶氧量、残氧量、有关物质、含量和聚合物。结果如表1所示,较高溶氧、残氧产品在高温条件下杂质B、C和杂质总量增长趋势明显。

2.3.2 光照试验 分别取不带外包装和带外包装试验样品适量,置日光照度为(4 500±500)lx,紫外照度≥83 μW/cm²的光照箱内,于第10、30天取样,检测样品溶氧量、残氧量、有关物质、含量和聚合物。结果如表2、3所示,光照无外包装条件下,样品中溶氧量与残氧量均显著降低,杂质A和聚合物增长显

著;光照带外包装条件下各样品均稳定。

2.3.3 低温、冻融循环试验 取试验样品适量,进行低温、冻融循环试验。①低温循环试验:在2~8℃条件下放置2 d,然后在40℃条件下放置2 d,作为1次低温循环,循环3次取样;②冻融循环试验:在-10~-20℃条件下放置2 d,然后在40℃条件下放置2 d,作为1次冻融循环,循环3次取样,分别检测样品溶氧量、残氧量、有关物质、含量和聚合物。结果如表4、5所示,低温条件下各样品均稳定;冻融条件下低溶氧量不受影响,高溶氧量样品聚合物增加明显。

2.4 加速试验

取原研制剂与自研样品适量,置于(40±2)℃、相对湿度75%±5%的恒温恒湿箱中,放置时间为6个月,分别于第1、2、3、6月取样,原研于第3、6个月取样,检测样品溶氧量、残氧量、有关物质、含量和聚合物。结果如表6所示,加速条件下,所有自研制剂样品中杂质B和C增加趋势明显,所有样品中溶氧量呈下降趋势,残氧基本无变化。

2.5 长期试验

取原研制剂与自研样品适量,置于(25±2)℃、相对湿度60%±10%恒温恒湿箱中,放置时间为6

表1 高温条件下各检测项目结果

Table 1 Results of products under thermal degradation

厂家	批号	t/d	溶氧量/(μg·mL ⁻¹)	残氧量/%	有关物质/%				含量/%	聚合物/%
					杂质A	杂质B	杂质C	总杂质		
燃点(南京)生物医药科技有限公司	180512-1	0	0.997	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	100.1	0.05
		10	0.905	0.73	0.01	0.05	0.25	0.40	98.8	0.11
		30	0.856	0.73	0.02	0.07	0.52	0.67	99.2	0.08
	180512-2	0	2.096	1.61	0.02	0.08	0.08	0.21	99.9	0.07
		10	1.887	1.59	0.02	0.12	0.28	0.71	98.1	0.08
		30	1.750	1.57	0.03	0.14	0.57	0.89	98.0	0.11
	180512-3	0	3.166	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	102.1	0.15
		10	2.634	2.18	0.12	0.17	0.30	0.68	102.0	0.15
		30	2.491	2.20	0.12	0.20	0.63	1.22	100.0	0.12
德国史达德大药厂	73215	0	0.963	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.5	0.18
		10	0.923	0.59	0.06	0.18	0.34	0.70	99.7	0.17
		30	0.805	0.60	0.06	0.21	0.62	0.90	99.0	0.18
X厂	20171220	0	4.123	3.27	0.10	0.13	0.27	0.60	100.1	0.30
		10	2.967	3.28	0.11	0.28	0.57	1.15	98.8	0.28
		30	2.002	3.27	0.10	0.35	1.04	1.90	98.2	0.32
Y厂	2019030102	0	1.878	1.01	0.06	0.08	0.14	0.32	98.9	0.11
		10	1.561	0.96	0.07	0.13	0.45	0.69	97.1	0.10
		30	1.402	0.93	0.08	0.16	0.68	0.95	97.0	0.13

表2 光照(不带外包装)条件下各检测项目结果

Table 2 Results of products under photolytic degradation (without packaging)

厂家	批号	t/d	溶氧量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	残氧量/%	有关物质/%				含量/%	聚合物/%	
					杂质A	杂质B	杂质C	总杂质			
燃点(南京)生物医药 科技有限公司	180512-1	0	0.997	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	100.1	0.05	
		10	0.731	0.60	0.86	0.02	0.07	1.87	96.5	1.90	
		30	0.680	0.45	1.01	0.03	0.06	3.93	93.2	4.16	
	180512-2	0	2.096	1.61	0.02	0.08	0.08	0.21	99.9	0.07	
		10	1.791	1.29	1.01	0.08	0.10	2.70	95.2	2.54	
		30	1.200	0.80	1.53	0.08	0.10	4.01	91.3	5.61	
	180512-3	0	3.166	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	102.1	0.15	
		10	2.304	1.75	1.26	0.10	0.09	2.94	96.5	3.02	
		30	2.083	1.53	2.01	0.10	0.09	5.19	91.1	5.94	
德国史达德大药厂	73215	0	0.963	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.5	0.18	
		10	0.780	0.51	1.03	0.14	0.19	2.31	95.1	2.01	
		30	0.531	0.33	1.16	0.13	0.18	3.19	92.0	4.14	
X厂	20171220	0	4.123	3.27	0.10	0.13	0.27	0.60	100.1	0.30	
		10	3.264	2.54	1.31	0.15	0.27	3.29	93.8	3.68	
		30	2.121	1.87	2.20	0.14	0.26	6.01	86.9	6.31	
Y厂	201903010	0	1.878	1.01	0.06	0.08	0.14	0.32	98.9	0.11	
		2	10	1.221	0.87	1.11	0.08	0.13	2.98	92.5	2.89
		30	1.002	0.65	1.73	0.09	0.14	4.02	89.0	5.77	

表3 光照(带外包装)条件下各检测项目结果

Table 3 Results of products under photolytic degradation (with package)

厂家	批号	t/d	溶氧量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	残氧量/%	有关物质/%				含量/%	聚合物/%
					杂质A	杂质B	杂质C	总杂质		
燃点(南京)生物医药 科技有限公司	180512-1	0	0.997	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	100.1	0.05
		10	0.900	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	99.9	0.09
		30	0.885	0.74	0.01	0.03	0.06	0.14	99.5	0.07
	180512-2	0	2.096	1.61	0.02	0.08	0.08	0.21	99.9	0.07
		10	2.001	1.61	0.02	0.08	0.07	0.21	98.8	0.12
		30	1.999	1.61	0.02	0.08	0.07	0.20	99.6	0.08
	180512-3	0	3.166	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	102.1	0.15
		10	3.204	2.30	0.12	0.10	0.09	0.36	101.5	0.20
		30	2.983	2.30	0.13	0.10	0.09	0.35	101.0	0.19
德国史达德大药厂	73215	0	0.963	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.5	0.18
		10	0.985	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.0	0.18
		30	0.903	0.62	0.07	0.14	0.17	0.42	99.2	0.19
X厂	20171220	0	4.123	3.27	0.10	0.13	0.27	0.60	100.1	0.30
		10	4.056	3.27	0.10	0.12	0.26	0.62	99.5	0.35
		30	4.231	3.25	0.10	0.12	0.26	0.61	100.5	0.29
Y厂	2019030102	0	1.878	1.01	0.06	0.08	0.14	0.32	98.9	0.11
		10	1.902	1.01	0.07	0.09	0.14	0.33	98.0	0.15
		30	1.854	1.01	0.06	0.08	0.15	0.32	98.2	0.12

表4 低温条件下各检测项目结果

Table 4 Results of products from different manufacturers in hypothermic test

厂家	批号	循环次数	溶氧量($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	残氧量/%	有关物质/%				含量/%	聚合物/%
					杂质A	杂质B	杂质C	总杂质		
燃点(南京)生物医药科技有限公司	180512-1	0	0.997	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	100.1	0.05
		1	0.931	0.74	0.01	0.03	0.06	0.10	99.4	0.06
		2	0.935	0.75	0.01	0.03	0.07	0.11	98.7	0.07
		3	0.889	0.74	0.02	0.04	0.06	0.12	99.0	0.06
	180512-2	0	2.096	1.61	0.02	0.08	0.08	0.21	99.9	0.07
		1	2.078	1.61	0.02	0.08	0.07	0.20	98.4	0.09
		2	2.109	1.63	0.03	0.09	0.07	0.21	98.3	0.06
		3	2.091	1.62	0.03	0.08	0.08	0.21	98.0	0.08
	180512-3	0	3.166	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	102.1	0.15
		1	3.021	2.30	0.12	0.10	0.10	0.35	101.4	0.13
		2	2.973	2.32	0.12	0.11	0.09	0.36	101.9	0.10
		3	2.999	2.31	0.13	0.10	0.09	0.35	100.9	0.12
德国史达德大药厂	73215	0	0.963	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.5	0.18
		1	0.921	0.62	0.06	0.14	0.18	0.42	99.8	0.20
		2	0.973	0.64	0.06	0.14	0.18	0.41	99.4	0.18
		3	0.899	0.66	0.07	0.14	0.18	0.42	100.0	0.19
X厂	20171220	0	4.123	3.27	0.10	0.13	0.27	0.60	100.1	0.30
		1	3.998	3.29	0.10	0.13	0.27	0.61	99.8	0.35
		2	4.034	3.25	0.11	0.15	0.28	0.60	99.6	0.31
		3	4.245	3.26	0.11	0.14	0.27	0.63	100.0	0.33
Y厂	2019030102	0	1.878	1.01	0.06	0.08	0.14	0.32	98.9	0.11
		1	1.750	1.03	0.07	0.07	0.14	0.30	99.0	0.12
		2	1.816	1.04	0.04	0.09	0.13	0.32	98.5	0.09
		3	1.792	1.01	0.05	0.09	0.14	0.31	98.7	0.13

表5 冻融条件下各检测项目结果

Table 5 Results of products from different manufacturers in frozen test

厂家	批号	循环次数	溶氧量($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	残氧量/%	有关物质/%				含量/%	聚合物/%
					杂质A	杂质B	杂质C	总杂质		
燃点(南京)生物医药科技有限公司	180512-1	0	0.997	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	100.1	0.05
		1	0.982	0.74	0.01	0.03	0.06	0.14	99.9	0.08
		2	0.978	0.71	0.02	0.03	0.06	0.13	99.1	0.08
		3	0.900	0.73	0.01	0.04	0.06	0.13	99.8	0.05
	180512-2	0	2.096	1.61	0.02	0.08	0.08	0.21	100.5	0.07
		1	1.998	1.61	0.02	0.08	0.08	0.22	99.0	0.16
		2	2.100	1.64	0.02	0.08	0.07	0.21	98.5	0.75
		3	2.013	1.62	0.03	0.07	0.08	0.22	98.0	0.89
	180512-3	0	3.166	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	102.1	0.15
		1	3.111	2.33	0.12	0.11	0.09	0.35	101.0	0.22
		2	3.000	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	99.9	0.89
		3	3.128	2.31	0.13	0.12	0.09	0.35	99.8	1.25
德国史达德大药厂	73215	0	0.963	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.5	0.18
		1	0.900	0.64	0.06	0.14	0.18	0.41	99.8	0.20
		2	0.898	0.62	0.07	0.15	0.19	0.42	99.9	0.20
		3	0.925	0.63	0.08	0.14	0.18	0.41	100.0	0.19
X厂	20171220	0	4.123	3.27	0.10	0.13	0.27	0.60	100.1	0.30
		1	4.056	3.27	0.11	0.12	0.27	0.61	98.2	0.45
		2	3.934	3.14	0.11	0.13	0.26	0.60	97.8	1.22
		3	3.905	3.18	0.12	0.13	0.25	0.62	97.5	1.56
Y厂	2019030102	0	1.878	1.01	0.06	0.08	0.14	0.32	98.9	0.11
		1	1.820	1.05	0.06	0.08	0.14	0.31	98.5	0.19
		2	1.786	1.04	0.07	0.08	0.14	0.32	98.0	0.81
		3	1.702	1.01	0.06	0.09	0.13	0.31	97.6	1.05

表6 加速条件下各检测项目结果
Table 6 Results of products in accelerated test

厂家	批号	t/月	溶氧量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	残氧量/%	有关物质/%				含量/%	聚合物/%	
					杂质A	杂质B	杂质C	总杂质			
燃点(南京)生物医药科技有限公司	180512-1	0	0.997	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	100.1	0.05	
		1	0.900	0.74	0.02	0.05	0.14	0.22	99.9	0.05	
		2	0.812	0.73	0.01	0.06	0.21	0.30	99.7	0.08	
		3	0.730	0.74	0.02	0.08	0.27	0.37	98.9	0.09	
		6	0.800	0.73	0.03	0.12	0.38	0.55	98.2	0.06	
		180512-2	0	2.096	1.61	0.02	0.08	0.08	0.21	99.9	0.07
	1	1.898	1.61	0.03	0.10	0.17	0.33	99.5	0.08		
	2	1.880	1.61	0.03	0.12	0.25	0.47	98.8	0.11		
	3	1.813	1.62	0.04	0.14	0.34	0.53	98.9	0.09		
	6	1.704	1.60	0.04	0.26	0.44	0.75	99.0	0.08		
	180512-3	0	3.166	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	102.1	0.15	
	1	2.912	2.20	0.11	0.15	0.26	0.53	101.3	0.14		
	2	2.700	2.30	0.13	0.21	0.37	0.73	100.7	0.16		
	3	2.528	2.30	0.13	0.27	0.47	1.21	99.5	0.15		
	6	2.000	2.20	0.14	0.39	0.54	1.78	99.0	0.13		
	德国史达德大药厂	73215	0	0.963	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.5	0.18
			3	0.930	0.62	0.08	0.16	0.37	0.53	100.3	0.19
			6	0.808	0.61	0.08	0.17	0.45	0.77	100.0	0.18

个月,分别于第3、6月取样,检测样品溶氧量、残氧量、有关物质、含量和聚合物。结果如表7所示,长期条件下,高溶氧残氧样品杂质C和聚合物有增长趋势。

3 讨论

通过自研3批不同溶氧量与残氧量样品以及不同厂家样品进行影响因素质量对比考察,结果表

明,自研生产的较高溶氧、残氧产品与X厂家产品(溶氧、残氧较高)在高温条件下杂质B和C增长趋势明显;自研较低溶氧、残氧产品与原研有关物质增长趋势接近,与原研质量较一致。光照无外包装条件下,样品中溶氧量与残氧量都显著降低,杂质A增长显著,光照有外包装条件下各样品均稳定,可知氧气极大促进了硫辛酸光照降解过程。另

表7 长期条件下各检测项目结果
Table 7 Results of products from different manufacturers in chronic test

厂家	批号	t/月	溶氧量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	残氧量/%	有关物质/%				含量/%	聚合物/%
					杂质A	杂质B	杂质C	总杂质		
燃点(南京)生物医药科技有限公司	180512-1	0	0.997	0.74	0.01	0.03	0.06	0.13	100.1	0.05
		3	0.953	0.74	0.01	0.03	0.08	0.15	100.0	0.06
		6	0.926	0.73	0.01	0.03	0.10	0.17	99.5	0.08
	180512-2	0	2.096	1.61	0.02	0.08	0.08	0.21	99.9	0.07
		3	1.898	1.61	0.02	0.08	0.11	0.27	98.9	0.09
		6	2.100	1.61	0.02	0.09	0.20	0.35	98.8	0.11
	180512-3	0	3.166	2.30	0.12	0.10	0.09	0.35	102.1	0.15
		3	2.998	2.30	0.12	0.10	0.14	0.46	101.3	0.21
		6	3.200	2.30	0.12	0.11	0.22	0.49	100.7	0.25
德国史达德大药厂	73215	0	0.963	0.62	0.06	0.14	0.18	0.41	100.5	0.18
		3	0.924	0.62	0.06	0.14	0.18	0.42	100.4	0.16
		6	0.918	0.62	0.06	0.14	0.17	0.43	100.5	0.17

外光照条件下聚合加剧,聚合物显著增长,但增长机制目前尚不清楚,有待开展进一步研究。因此硫辛酸注射液应置于阴凉避光处贮藏。

各试验样品在低温条件下均较稳定。在冻融条件下,自研较低的溶氧量与残氧量样品与原研质量变化一致。其他样品在样品溶液配制过程中均出现浑浊现象,专利(CN105439925B)^[12]中提到常规生产和贮藏条件下,硫辛酸产生的聚合物杂质主要是二聚体和三聚体,属于硫辛酸的低聚物,生成高聚物的几率很小,该混浊现象可能与冻融条件下产生聚合物有关。且较高溶氧量与残氧量样品在冻融条件下聚合物与0 d比较增长显著,但聚合机制尚不清楚,有待深入研究。研究表明 β -内酰胺类抗菌药物引发的速发型过敏反应与药物中存在高分子聚合物杂质有关^[13-14]。由于硫辛酸极易聚合的特性,故其聚合物杂质可能引发不良反应例如过敏反应症状,此需继续研究。相关文献报道,硫辛酸注射液产生不良反应可能与药物浓度过高,未规范使用等有关^[15-16],硫辛酸聚合物与不良反应产生是否有关尚需进一步研究。

稳定性试验中,自研较低的溶氧、残氧产品与原研杂质增长趋势基本一致。原研品由于从购买到试验结束已经按储存条件放置了较长时间,故原研有关含量和聚合物较高。本研究长期试验只到6个月,有待继续进行本品长期稳定性考察,为本品贮存期限提供直接的依据。

研究表明,制剂中溶氧量、残氧量对有关物质有一定影响,影响产品质量。终端灭菌注射剂生产工艺中,较低的灌装速度有利于对溶氧和残氧的控制,进而降低产品灭菌后有关物质,建议控制适宜的灌装速度以满足灌装氧含量控制要求。越低的氧含量越有利于质量稳定,该参数一般只设置上限,溶氧量 $<2\mu\text{g/mL}$,残氧量 $<2.0\%$,符合生产实际。

参考文献

- [1] 柏建荣. α -硫辛酸与甲钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变临床对比[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(23): 17-18.
- [2] 李哲芳, 张谦平, 王萍. α -硫辛酸与甲钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(82): 138-139.
- [3] 李辉. 甲钴胺与 α -硫辛酸治疗2型糖尿病周围神经病变40例临床效果分析[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(8): 32-33.
- [4] 徐燕. α -硫辛酸联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 555-558.
- [5] 罗一青, 圈启芳, 余平, 等. 腺苷钴胺与丹红注射液联合硫辛酸对老年2型糖尿病周围神经病变患者神经传导及血清IGF-1、NGF水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(23): 2350-2353.
- [6] 胥洋, 李晓光, 赵荣生. 硫辛酸注射液制剂的质量评价研究[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(14): 1624-1627, 1674.
- [7] 田园, 孔德志, 刘紫琪, 等. 硫辛酸注射液仿制药与原研药的制剂质量比较及其小鼠急性毒性实验研究[J]. 中国药房, 2019, 30(19): 2618-2623.
- [8] 杜洪洋. 硫辛酸注射液质量研究[J]. 黑龙江医药, 2013, 26(2): 218-221.
- [9] 刘绪贵. 硫辛酸注射液处方工艺优化及质量标准提高[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [10] 国家食品药品监督管理局标准硫辛酸注射液(YBH39222005)[S]. 2005.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 进口药品注册标准 α -硫辛酸注射液(JX20040271)[S]. 2005.
- [12] 曹卫, 王继芳, 包玉胜, 等. 一种硫辛酸聚合物杂质的制备及其检测方法: CN105439925A [P]. 2016-03-30.
- [13] 韩彬, 庞文哲, 高燕霞. 注射用头孢美唑钠高分子杂质鉴定方法研究[J]. 中国药业, 2019, 28(24): 31-34.
- [14] 黄肖民. 头孢菌素类抗生素高分子杂质分析探讨[J]. 科技创新与应用, 2013(21): 50-50, 51.
- [15] 贺春晖, 赵懿清, 周路遥, 等. 3种静脉药物致注射部位不良反应分析[J]. 中南药学, 2018, 16(11): 1656-1659.
- [16] 周春巧, 张雪林, 王虎, 等. 我院33例 α -硫辛酸注射液不良反应报告及相关因素分析[J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 259-261.