

文章编号: 1672-3384 (2006) - 03-0048-03

胰激肽原酶肠溶片效价测定的质量评价研究

【作者】 高恒莹 任连杰 代红 周立新
北京市药品检验所 (北京 100035)

【摘要】 目的 对部分厂家的胰激肽原酶肠溶片的效价进行质量评价, 为严格质量控制及临床选择用药提供科学的依据。方法 按《卫生部药品标准》(二部) 第六册及中国药典(1998) 第86号文, 对4个厂家各3个批次的胰激肽原酶肠溶片的效价进行测定。结果 4个厂家的胰激肽原酶的效价测定结果表明, A、B厂各3个批次的产品均合格, C厂3个批次中有1个批次产品不合格, D厂3个批次的产品均不合格。结论 A厂的产品质量较好, 其次为B厂的产品, C厂的产品质量不稳定, D厂的3个批次的产品均不合格。

【关键词】 胰激肽原酶肠溶片; 胰激肽原酶; 效价测定; 质量评价

【中图分类号】 R97.4; R927.2

【文献标识码】 A

Quality Evaluation of the Potency of Pancreatic Kallidinogenase Enteric-coated Tablets

【Writers】 GAO Heng-ying REN Lian-jie DAI Hong ZHOU Li-xin
Beijing Institute for the Drug Control (Beijing 100035)

【Abstract】 **Objective** In order to provide the scientific instructions for quality control and clinic, the qualities of Pancreatic Kallidinogenase Enteric-Coated Tablets obtained from several pharmaceutical factories were evaluated. **Methods** According to the medical criterion of Ministry of Health (volumn II) & pharmacopoeia dispatch (1998) the 86th, the potency of 3 batches of Pancreatic Kallidinogenase Enteric-coated Tablets from each of four pharmaceutical factories were determined respectively. **Results** The results of the determined potency showed that each batch from factories A and B was up to standard, one of the three batches from factory C was unqualified, 3 batches from factory D were all unqualified. **Conclusion** The quality of the products from factory A is best, the second is from factory B, but the quality produced by factory C is unstable, and all of 3 batches provided by factory D were unqualified.

【Key words】 Pancreatic Kallidinogenase Enteric-coated Tablets; Pancreatic Kallidinogenase; potency; quality evaluation

胰激肽原酶肠溶片系周围血管扩张药, 其主要成分为胰激肽原酶——从猪胰脏中提取的一种具有舒张血管作用的循环系统酶。胰激肽原酶(PK)又称为胰激肽释放酶, 在体内作用于激肽原释放出激肽, 从而起到扩张毛细血管, 增加血管的通透性, 改善微血管循环, 调整血压的作用。作为生化提取药物, 其毒副作用小的特性更使它从众多的化学合成药中脱颖而出, 受到越来越多医药学专家的肯定。

近年来, 随着微循环技术的飞速发展, 本品在临床上的应用也得到了极大的拓展, 成为临床上长期使用的药物。因此, 本品药物效价的高低, 生物活性的优劣直接影响用药效果。受北京药学会委托, 我们按照《卫生部药品标准》(二部) 第六册及中国药典(1998) 第86号文, 针对4个厂家共12批产品的效价进行了对比考察及质量评价, 从而为该品种的质量控制及临床选择用药提供科学的依据。

1 仪器、实验药品和试剂

电子天平 Mettler AG245 (0.1mg); 紫外-可见分光光度计 Shimadzu UV-2401PC。胰激肽原酶标准品 (中国药品生物制品检定所提供, 批号 140621-200305, 18 国际单位); 不同厂家的胰激肽原酶肠溶片: A 厂, 批号 050618→A₁, 批号 050714→A₂, 批号 050717→A₃; B 厂, 批号 20050301→B₁, 批号 20050701→B₂, 批号 20050901→B₃; C 厂, 批号 20536104→C₁, 批号 20536106→C₂, 批号 20536107→C₃; D 厂, 批号 0411533→D₁, 批号 0504532→D₂, 批号 0504534→D₃。N-苯甲酰-L-精氨酸乙酯盐酸盐 (生化试剂); 三羟甲基氨基甲烷 (分析纯); 磷酸氢二钠 (分析纯); 磷酸二氢钠 (分析纯); 盐酸 (分析纯)。

2 标准品、供试品及底物溶液的制备

2.1 标准品溶液的制备

取胰激肽原酶标准品 1 支, 精密加磷酸盐缓冲液 (pH=7.0) (取磷酸氢二钠 10.9g, 磷酸二氢钠 2.3g, 加水约 700mL 使溶解, 调 pH 值至 7.0, 再加水稀释至 1000mL) 1.8mL, 混合均匀, 制成 10 单位的溶液。

2.2 供试品溶液的制备

取供试品 20 片, 除去包衣, 精密称定, 研细。精密称取适量 (约相当于胰激肽原酶 250 单位) 于研钵中, 加少量上述磷酸盐缓冲液, 研磨使胰激肽原酶溶解, 移入 25mL 量瓶中, 用磷酸盐缓冲液稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 弃去初滤液, 取续滤液作为供试品溶液。

2.3 底物溶液的制备

取 N-苯甲酰-L-精氨酸乙酯盐酸盐 17.7mg, 加入三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (称取三羟甲基氨基甲烷 12.14g, 加水 800mL 溶解, 用 6mol/L 盐酸溶液调节 pH 值至 8.0, 加水稀释至 1000mL) 至 100mL, 4℃保存。

3 胰激肽原酶效价测定

量取 25±0.5℃ 水浴中预热的底物溶液 2.5mL, 置 1cm 比色池中, 精密加入供试品溶液或标准品溶

液 0.1mL, 混匀, 立即计时, 照分光光度法 (中国药典 2005 年版二部附录 IV A), 在 25±0.5℃, 于 253nm 波长处测定, 以底物溶液为空白, 准确读取 1min 的吸收度 A₀ 和 3min 的吸收度 A, 标准品和供试品溶液需平行测定 3 次, 以平均值分别求得标准品和供试品溶液的 ΔA 值 (ΔA=A-A₀), 代入下式计算:

4 结果

$$\text{单位/片} = \frac{\text{供试品 } \Delta A \times \text{标准品溶液的单位数} \times \text{稀释倍数} \times \text{平均片重}}{\text{标准品 } \Delta A \times \text{供试品取用量}}$$

4.1 胰激肽原酶效价测定结果

将 4 个厂家各 3 批次产品的批号、标示规格、效价测定的结果及相当百分标示量结果列于表 1 中。

表 1 4 个厂家胰激肽原酶肠溶片效价测定结果比较

厂家	批号	规格 (单位)	效价 (单位)	相当标示量 (%)
A	050618 (A ₁)	120	126.9	105.8
	050714 (A ₂)	120	127.8	106.5
	050717 (A ₃)	120	130.3	106.8
B	20050301 (B ₁)	120	107.6	89.65
	20050701 (B ₂)	120	120.1	100.1
	20050901 (B ₃)	120	122.6	102.2
C	20536104 (C ₁)	60	58.92	98.20
	20536106 (C ₂)	60	51.60	86.00
	20536107 (C ₃)	60	49.00	81.66
D	0411533 (D ₁)	120	69.59	57.99
	0504532 (D ₂)	120	48.29	40.24
	0504534 (D ₃)	120	44.99	37.49

4.2 胰激肽原酶肠溶片效价测定结果的评价

胰激肽原酶肠溶片效价测定结果, 按百分标示量不得低于 85.0% 的标准规定: A、B 厂均合格, C 厂 1 批不合格, D 厂 3 批不合格。

5 结论

A 厂产品的效价测定结果好且质量稳定; B 厂产品的效价测定结果均合格, 但批间的效价测定结果差别较大; C 厂产品的效价测定结果不稳定, 其中 1 批不合格; D 厂产品的效价测定结果为 3 批均不合格。

(下转第 35 页)

(别嘌醇、苯溴马龙)者,不要加用降尿酸药物,原先正在使用降尿酸药物者,不要停用降尿酸药物。否则易造成血浆尿酸浓度波动,诱发新的痛风。①消炎止痛药种类很多,如消炎痛、双氯芬酸、洛索洛芬和塞来昔布,它们都具有抗炎、止痛、退热、消肿作用。可根据病人情况酌情选用,越早使用越好。先用最大剂量2d,疼痛好转再维持1~2d。②秋水仙碱可干扰吞噬尿酸盐的中性粒细胞和滑膜细胞的趋化性,以停止或减少化学因子的分泌,终止急性发作或防治发作。治疗急性痛风首次1mg,此后每2h 0.5mg,直至出现腹泻或呕吐、疼痛缓解或已达最大量(4.0~6.0mg)/d。此外针对急性痛风反复发作,可用0.5mg/次,1~3次/d预防。③皮质激素:对于单关节炎,伴肾功能不全或不能用其他药物的患者,可用皮质激素关节内注射,一般12~24h症状可缓解。可口服强的松30~50mg/d或肌注ACTH 40~50U,在7~9d内逐渐减量并停用。

急性痛风恢复后,如果病人有高尿酸血症,痛风性关节炎反复发作,有痛风石和慢性痛风性关节炎,应行降尿酸治疗。①苯溴马龙是强力促尿酸排泄药。如病人尿酸排除较少,即常规饮食,24h尿酸排泄低于800mg,限制嘌呤饮食低于600mg者,可予苯溴马龙治疗。初始剂量为25mg/d,早餐时服用。服药1~3周后,再按血尿酸水平调整剂量。如尿酸>7.0mg/dL,可服25~50mg维持。有肾结石者慎用,肌酐清除率<60mL/min者疗效不佳。用药

期间要多饮水,保持每天尿量在1500mL以上。调节尿pH值,晨尿pH值宜在6.0~6.8。②别嘌醇:采用低嘌呤饮食后24h尿酸排泄量仍大于600mg或常规饮食高于800mg者,可服用别嘌醇。别嘌醇及其代谢产物的作用不在肾脏,故对肾脏有损害的痛风患者仍可应用。开始用量0.1g/d,根据尿酸水平调整剂量,可用至0.1~0.2g,2~3次/d。血尿酸至正常范围后,300~400mg维持治疗。可分3次服,有人提出可1次服,效果同样。肾功能不良者,应根据肌酐清除率调整剂量。

3.2.3 痛风间歇期 这时期的治疗包括给足降尿酸药物,使血清尿酸降至正常范围;急性发作频繁者或有发作的诱因者,如过度劳累、关节不适、轻度疼痛、内科疾病、外科手术前、受凉等,应给秋水仙碱或消炎止痛药预防治疗。用药种类和剂量,依情况而定。

3.2.4 慢性痛风性关节炎 本病的特征有血清尿酸水平持续升高;多数关节炎症持续存在,时有加重;常伴有肾功能损害、痛风结节和关节破坏、畸形及功能障碍等。本期患者应长期服用降尿酸药物,控制血清尿酸水平在5.0~5.5mg/dL。本病应用控制急性发作的药物效果不显著,但症状可有不同程度的缓解。

本病目前尚不能根治,需维持治疗。病人在治疗过程中需观察疗效,观察药物副作用,根据情况调节药物和药量,因此应定期到门诊复查。

(上接第49页)

6 讨论

实验数据显示,A厂产品的效价测定结果明显优于其他3个厂的产品,标示量均达到105%以上,远远高于胰激肽原酶肠溶片质量标准中规定的85.0%的限度,并且从实验数据可以看出,A厂3批样品的效价测定结果基本一致,体现了该厂产品的生产稳定性良好。

实验数据显示,C厂有1批产品的百分标示量

低于85.0%的限度,且C厂的产品各批之间的效价测定结果差别达16.5%。D厂的3批产品均远远低于85.0%的限度要求。以上实验结果提示,C、D二厂在胰激肽原酶肠溶片的生产工艺或运输、贮存过程中存在问题,有待改进。尽管B厂产品均符合规定,但B厂产品各批之间的效价测定结果差别也较大,最大差值达12.5%,显示该厂产品的生产稳定性不佳。