

人纤维蛋白原与内包材的相容性研究

黄 璠^{1,2*}, 邓志华^{1,2}, 黄 焱^{1,2}, 张丽铃^{1,2}

(1. 广东丹霞生物制药有限公司, 韶关 512029; 2. 广东省血浆蛋白质工程技术研究中心, 韶关 512029)

摘要: 目的 本研究通过加速试验进行人纤维蛋白原与内包材的相容性试验, 探讨药物的稳定性, 确定内包材是否对产品的质量产生影响, 为制剂设计、包装、运输、贮存提供必要的资料。**方法** 使用供试品3批开展加速试验, 在温度(25±2)°C条件下正置和倒置放置6个月。在试验期间, 于第3个月、6个月末分别取样, 按加速稳定性重点考察项目(外观、真空度、复溶时间、可见异物、渗透压摩尔浓度、稳定性试验、水分、pH值、纯度、人纤维蛋白原总量、凝固活力、盐酸精氨酸、枸橼酸离子、无菌检查)进行检测, 并与0月结果进行比较。**结果** 在(25±2)°C条件下放置6个月后, 相关迁移物均符合要求, 各活性指标无明显变化, 其他各生化检测指标符合《中华人民共和国药典》(2020年版三部)要求, 各指标检测结果变化无显著性差异。**结论** 选用的包装系统对人纤维蛋白原质量无不良影响, 所选包装容器中的药品质量稳定、可控, 能够保持其使用的安全性和有效性。内包材对制剂质量无明显影响, 相容性良好。

关键词: 人纤维蛋白原; 内包材; 相容性

Study on the compatibility of human fibrinogen with inner packaging materials

HUANG Fan^{1,2*}, DENG Zhi-Hua^{1,2}, HUANG Yi^{1,2}, ZHANG Li-Ling^{1,2}

(1. Guangdong Danxia Bio-pharmaceutical Co., Ltd., Shaoguan 512029, China;
2. Guangdong Plasma Protein Engineering Technology Research Center, Shaoguan 512029, China)

ABSTRACT: Objective This study aims to conduct a compatibility test between human fibrinogen and inner packaging materials through accelerated testing, explore the stability of drugs, determine whether inner packaging materials have an impact on product quality, and provide necessary information for formulation design, packaging, transportation, and storage. **Methods** Conduct accelerated testing using 3 batches of test samples, and place them upright and inverted at a temperature of (25 ± 2) °C for 6 months. During the experimental period, samples were taken at the end of the third and sixth months respectively, and tested according to the accelerated stability key inspection items (appearance, vacuum degree, reconstitution time, visible foreign matter, osmotic pressure molar concentration, stability test, moisture, pH value, purity, total amount of human fibrinogen, coagulation activity, arginine hydrochloride, citrate ions, sterility test), and compared with the results of Month 0. **Results** After being stored at (25 ± 2) °C for 6 months, the relevant migration products met the requirements, and there were no significant changes in the activity indicators. Other biochemical detection indicators met the requirements of the Chinese Pharmacopoeia (2020 edition, Part III), and there were no significant differences in the changes of the detection results of each indicator. **Conclusion** The selected packaging system has no adverse effects on the quality of human fibrinogen, and the drug quality in the selected packaging container is stable and controllable, which can maintain its safety and effectiveness in use. The inner packaging material has no significant impact on the quality of the formulation and has good compatibility.

KEY WORDS: human fibrinogen; internal packaging materials; compatibility

* 通信作者: 黄璠, 硕士, 工程师, 研究方向: 血液制品的研究与开发。E-mail: 309092816@qq.com

*Corresponding author: HUANG Fan, Master, Engineer, Guangdong Danxia Bio-pharmaceutical Co., Ltd., Shaoguan 512029, China. E-mail: 309092816@qq.com

续表

检测项目	01 批			02 批			03 批		
	0月	3月	6月	0月	3月	6月	0月	3月	6月
复溶时间(min)	7	7	7	4	6	7	6	5	7
可见异物	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
渗透压摩尔浓度	747	718	718	735	696	702	710	706	708
稳定性试验	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
水分	1.8	2.4	2	1.7	1.9	1.8	1.7	1.8	1.7
pH 值	7.11	7.08	7.16	7.12	7.12	7.16	7.06	7.12	7.16
纯度	84.40%	86.30%	84.50%	89.60%	91.00%	91.20%	89.60%	90.50%	90.70%
人纤维蛋白原总量(g)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
凝固活力(s)	29	31	29	29	31	31	28	30	28
盐酸精氨酸(%)	3.8	3.7	3.7	3.7	3.8	3.7	3.6	3.8	3.8
枸橼酸离子(mmol/L)	45	48	49	48	48	49	43	47	49
无菌检查	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定

3 讨论与结论

注射剂的药物与玻璃包装容器可发生物理化学反应。常见的反应有: 某些药物对酸、碱、金属离子等敏感。如果玻璃中的金属离子和 / 或镀膜成分迁移进入药液, 可催化药物发生某些降解反应, 导致溶液颜色加深、产生沉淀、出现可见异物, 药物降解速度加快等现象; 玻璃中的钠离子迁移后, 导致药液 pH 值发生变化, 某些毒性较大的金属离子或阳离子基团迁移进入药液也会产生潜在的安全性风险。通常, 药用玻璃具有较好的物理、化学稳定性, 生物安全性相对较高。在为注射剂选择玻璃包装容器时, 需要关注玻璃容器的保护作用、相容性、安全性, 以及与工艺的适用性等^[7]。药品包装系统中直接接触药品的橡胶密封件。作为药品包装组件, 密封件一方面应满足包装系统对密封性的要求, 为药品提供保护并符合包装预期的使用功能; 另一方面还应与药品具有良好的相容性, 即不可引入存在安全性风险的浸出物, 或浸出物水平符合安全性要求, 且不会因为吸附药品中的有效成分或功能性辅料, 影响药品的质量、疗效和安全性。药品生产企业在选择包装密封件时应以其对药品的包装、储存、运输和使用中起到保护药品质量稳定、实现给药目的为原则, 在确认包装密封件时则应有与药品相容性研究结果的支持^[8]。

人纤维蛋白原系由健康人血浆, 经分离、提纯, 并通过 S/D 法 [0.3% 磷酸三丁酯和 1% 聚山梨酯 80 于 (25±1) °C 作用 6 h 和干热法 (99~100°C 作用 30 min)] 两步病毒去除和灭活处理后, 再经冻干制成的血浆蛋白制品^[11-12]。人纤维蛋白原临床上主要用于先天性纤维蛋白原减少或缺乏症; 严重肝脏损伤; 肝硬化; 弥散性血管内凝血; 产后大出血和因大手术、外伤或内出血等引起的纤维蛋白原缺乏而造成的凝血障碍。本研究使用供试品 3 批开展加速试验, 在温度 (25±2) °C 条件下正置和倒置放置 6 个月, 相关迁移物均符合要求, 各活性指标无明显变化, 其他各生化检测指标符合《中华人民共和国药典》(2020 年版三部) 要求, 各指标检测结果变化无显著性差异。说明选用的包装系统对人纤维蛋白原质量无不良影响, 所选包装容器中的药品质量稳定、可控, 能够保持其使用的安全性和有效性。内包材对制剂质量无明显影响, 相容性良好。

参考文献

- [1] COSTAFILHO R, HOCHLEITNER G, WENDT M, *et al.* Over 50 years of fibrinogen concentrate [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(02): 109-114.
- [2] PIETERS M, WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(02): 161-172.
- [3] 陈桂珍, 何彦林. 人纤维蛋白原的研究进展 [J]. *甘肃医药*, 2017, 36(09): 721-725.
- [4] 刘鸽, 陈强, 褚忠君, 等. 人纤维蛋白原的临床应用研究进展 [J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(08): 935-938.
- [5] 张竹, 孙丽艳, 于海瑶, 等. 小容量注射剂内包材相容性试验 [J]. *中国药物经济学*, 2017, 12(01): 22-26, 31.
- [6] 赵霞, 胡昌勤, 金少鸿. 对考察药用丁基胶塞与药物相容性的思考与建议 [J]. *中国药事*, 2007, 21(10): 810-812.
- [7] 关于发布化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)的通告 国家食品药品监督管理总局 2015 年第 40 号 [J]. *中国制药信息*, 2016, 32(04): 65-71.
- [8] 国家药品监督管理局 关于发布化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)的通告(2018 年第 14 号)[EB]. [2018-04-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20180426165301393.html>[2024-07-02].
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 457.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 275.
- [11] 黄璠, 梁小明, 杨笃才, 等. 外用纤维蛋白原的分离纯化 [J]. *临床医药实践*, 2015, 24(12): 923-925.
- [12] 秦亮, 张尧, 邓靖, 等. 冻干人纤维蛋白原质量提高的研究 [J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(09): 904-906.

作者简介



黄璠, 硕士, 工程师, 研究方向: 血液制品的研究与开发。