·重大新药创制专项巡礼·

注射用盐酸甲氯芬酯粒度分布与装量差异相关性研究

王　琳,吴　斌,孙　毅,安京烨,吴兆伟,吴科春,张　喆,胡　琴,杨文良,王铁松
(北京市药品检验所,国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室,北京 102206)

[摘要]　**目的**:考察注射用盐酸甲氯芬酯装量差异及其影响因素,建立基于激光衍射粒度分析技术的质控方法。**方法**:比较不同企业生产的注射用盐酸甲氯芬酯的原料药来源、分装设备类别和调试方法;采用粉末X射线衍射法测定晶型,采用激光衍射粒度分析法测定粒度和粒度分布,并计算径距。**结果**:装量差异较大以及装量过高或过低的注射用盐酸甲氯芬酯均为原料药直接分装工艺生产,其原料药粒度径距过大和分装设备调试方法不当是导致产品装量均一性较差的直接原因,且样品的径距与装量的相对标准偏差(RSD)值呈正相关,可通过径距值的大小判定产品的质量优劣。**结论**:本研究合理解释了注射用盐酸甲氯芬酯装量及含量不合格的原因,为企业生产工艺的改进提供了切实方法,并为分装使用的原料药提供了科学可行的控制验收方法,为提升药品质量及降低临床用药风险提供有力的技术支撑。

[关键词]　注射用盐酸甲氯芬酯;激光衍射粒度分析;径距;装量差异;质量控制
[中图分类号]　R917　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)03－0226－06

Study on the correlation between the particle size distribution of meclofenoxate hydrochloride for injection and the weight variation

WANG Lin, WU Bin, SUN Yi, AN Jing-ye, WU Zhao-wei, WU Ke-chun, ZHANG Zhe, HU Qin, YANG Wen-liang, WANG Tie-song
(*Beijing Institute for Drug Control, National Medical Products Administration, Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Beijing* 102206, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To investigate the influencing factors of weight control level of meclofenoxate hydrochloride for injection, and establish the quality control method based on laser diffraction particle size analysis. **Methods**: The sources of APIs, types of packaging equipment and debugging methods of preparations from different companies were investigated by telephone survey. The crystal form was determined by powder X-ray diffraction. Laser diffraction particle size analysis was used to determine the particle size and particle size distribution, and the diameter was calculated. **Results**: For the meclofenoxate hydrochloride for injection produced by direct packing of API, the excessive spans of API and improper bugging methods of packaging equipment were the direct causes of product non-conformity. There was a positive correlation between the span and the RSD value of weight. **Conclusion**: This study reasonably explained the reasons for the unqualified weight and content of meclofenac hydrochloride injection and proposed a practical method for the improvement of the production process of the enterprise and a scientific and feasible control acceptance method for the bulk drug used in the packaging, which provides a strong technical support for improving the quality of medicines and reducing the risk of clinical medication.

[**Key words**]　meclofenoxate hydrochloride for injection; laser diffraction particle size analysis; span; weight variation; quality control

[基金项目]　国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2017ZX09101001)
[作者简介]　王琳,女,博士研究生,副主任药师,主要从事药品质量控制及分析研究。联系电话:(010)52779698,E-mail:13671225792@163.com。
[通讯作者]　王铁松,男,硕士研究生,副主任药师,主要从事药品管理研究。联系电话:(010)52779531,E-mail:wukechun@bidc.org.cn。杨文良,男,硕士研究生,副主任药师,主要从事药品管理工作。E-mail:yangwenliang@bidc.org.cn。

盐酸甲氯芬酯为苯氧乙酸酯类中枢兴奋药,用于治疗外伤性昏迷、酒精中毒、儿童遗尿症、意识障碍等,是治疗重型颅脑损伤的常用药物之一[1-4]。目前临床上使用的盐酸甲氯芬酯剂型主要是粉针剂,规格为 0.06 ~ 0.25 g 不等,其制剂工艺分为原料药直接分装和冷冻干燥 2 种,后者含有辅料甘露醇[5]。

盐酸甲氯芬酯由于结构上具有亲水性和疏水性基团的共存(见图 1),导致其分子间吸引力不均,结晶体层与层之间存在 2 种不同的作用力,使得其晶体机械力耐受性差,表现为原料药流动性差、易产生静电聚集的特点,故在生产中对分装过程的要求相对较高。因此,针对原料药直接分装工艺生产的注射用盐酸甲氯芬酯,装量差异是其关键质控点。

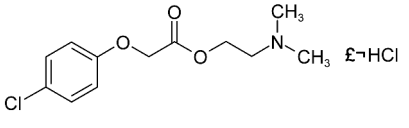


图 1 盐酸甲氯芬酯的化学结构式

本研究通过对 9 家企业共 66 批注射用盐酸甲氯芬酯样品进行检验,发现 2 家企业 12 批样品存在装量差异和含量测定不合格现象,而不合格样品均采用原料药直接分装工艺生产,故含量测定不合格主要是因样品的装量均值过高或过低导致。影响装量控制水平的主要因素有分装设备类别和设备调试方法,以及原料药的晶型和粒度。本研究针对上述影响因素,进行逐一考察,发现原料药粒度径距过大和分装设备调试方法不当是导致装量不均的直接原因。为提升注射用盐酸甲氯芬酯的药品质量,降低临床用药风险提供了有力的技术支撑,报道如下。

材　　料

1　仪器

Ultima Ⅳ型粉末 X 射线衍射仪(Rigaku 公司);Mastersizer 2000 激光粒度仪(Malvern 公司);岛津 20A 高效液相色谱仪(日本岛津公司);分析天平(Mettler Toledo 公司);Milli－Q 纯水机(Merck millipore 公司)。

2　试药和试剂

注射用盐酸甲氯芬酯样品涉及 9 家企业共 66 批(其中原料药直接分装样品为 5 家企业共 44 批,冷冻干燥样品为 4 家企业共 22 批);盐酸甲氯芬酯对照品(中国食品药品检定研究院,含量:99.7%);乙腈为色谱纯;其他试剂均为分析纯。

方法与结果

1　装量差异考察

依据现行质量标准《中华人民共和国药典》2015 年版四部通则 0102[6] 检查装量差异方法,取本品 5 支,进行注射用盐酸甲氯芬酯检验,结果如表 1 所示。66 批次注射用盐酸甲氯芬酯样品中,有 11 批次装量差异不合格,不合格率为 16.7%。11 批次不合格样品均为 A 企业生产(其中 9 批来自医疗机构,2 批来自生产企业),涉及 3 个批号,2 个规格,不合格批次占所抽该公司产品批数的 100%,单批次不合格样品超出规定限度的支数为 2 ~ 5 支,且单批次 5 支装量相对标准偏差(RSD)值较大(8.9% ~ 49.3%)。本研究中以 5 支样品装量的 RSD 值来表征装量均一性,说明该品种的装量均一性控制较差。

表 1　装量差异不合格样品检验结果

生产企业	规格/g	批号	平均装量/g	超出限度支数/支
A 企业	0.25	150201	0.208 8	3
	0.25	150201	0.193 4	3
	0.25	141001	0.195 2	3
	0.25	150201	0.224 0	5
	0.25	150501	0.223 2	3
	0.25	150501	0.234 7	4
	0.25	141001	0.224 0	3
	0.25	150501	0.199 7	2
	0.25	150501	0.233 5	2
	0.1	150501	0.106 8	2
	0.1	150501	0.108 5	3

2　含量测定考察

采用高效液相色谱法测定注射用盐酸甲氯芬酯的含量[7],66 批次注射用盐酸甲氯芬酯中,有 6 批次含量测定不合格,即超出 93.0% ~ 107.0% 的限度,涉及 A,B 2 家企业,结果见表 2。A,B 2 家企业制剂工艺均为原料药直接分装,未添加辅料,经测定 2 家企业样品未折算平均装量的纯度均不少于 98.5%,说明是平均装量与理论装量差异过大,导致按平均装量计的含量测定结果超出标准规定的限度要求,提示原料药直接分装工艺引发的装量问题是影响本品种质量的主要因素。

表 2 含量测定不合格样品检验结果

生产企业	规格/g	批号	含量测定结果/%	纯度(未折平均装量)/%
A 企业	0.25	141001	77.9	99.7
A 企业	0.25	141001	89.1	99.5
A 企业	0.25	150201	83.5	99.9
A 企业	0.25	150501	88.8	99.5
A 企业	0.25	150501	79.6	99.6
B 企业	0.25	20140401	109.9	100.1

3 分装设备类别及调试方法考察

本研究中,采用原料药直接分装工艺生产注射用盐酸甲氯芬酯的企业共有 5 家,通过电话调研的方式,对这 5 家企业分别考察了其原料药的来源、分装设备类别和调试方法,结果见表 3。

表 3 生产企业原料药及分装设备使用情况

制剂生产企业	原料药生产企业	分装设备	调试方法
A 企业	F 企业	螺杆式分装机	残留值法
B 企业	F 企业	螺杆式分装机	残留值法(不合格批次) 预称重法(合格批次)
C 企业	G 企业	螺杆式分装机	预称重法
D 企业	D 企业	螺杆式分装机	预称重法
E 企业	E 企业	螺杆式分装机	预称重法

A,B 2 家企业的原料供应商均为 F 企业,经检查,F 企业生产的原料药含量为 99.5%,符合规定。5 家企业的分装设备均为螺杆式分装机。A 企业的分装设备调试方法为残留值法,即先称取安瓿瓶加样品的重量(*M*1),然后将瓶中的样品倒出,再称取瓶子的重量(*M*2),用 *M*1 减 *M*2 再加上瓶中样品的残留值得出装量值,其中残留值为固定经验值。盐酸甲氯芬酯由于结构上具有亲水性和疏水性基团共存现象,易产生静电聚集,且流动性较差,因此对分装要求相对较高,故残留值法无法精确控制实际装入量。

B 企业早期采用残留值法,发现样品存在平均装量偏高的问题,随后将分装设备调试方法改为预称重法。即预先记录空瓶重,装样后再用总重减去空瓶重量,得到装量值。C,D,E 企业也均采用预称重法进行分装设备调试。说明分装设备调试方法不当是影响产品质量的原因之一。

4 粉末 X 射线衍射测定晶型研究

晶型影响着原料药的物理性质,同时也是无菌分装工艺中影响装量控制水平的重要因素。因此我们采用粉末 X 射线衍射对不合格企业制剂的晶型进行研究。粉末 X 射线衍射分析是以粉晶或无定形样品为研究对象,在每种物相的多晶衍射数据中,衍射线的分布和相对强度都有一定的特征和规律,具有指纹作用[8-9]。本研究中,取 A,B 企业生产的注射用盐酸甲氯芬酯样品,采用 Ultima Ⅳ 型粉末 X 射线衍射仪测定,X 射线管为 Cu 靶,X 射线波长为 1.540 51 Å,管压为 40 kV,管电流为 40 mA,扫描角度为 5 ~60°,扫描速度为 4°·min^{-1}。主要衍射峰见表 4。

表 4 注射用盐酸甲氯芬酯粉末 X 射线衍射峰

企业	2θ	θ	晶面间距	I/Io	强度
A 企业装量差异不合格样品(批号:150201)	19.36	9.68	4.58	100	217 375
	26.06	13.03	3.42	87	188 050
	17.30	8.65	5.12	52	111 448
B 企业含量测定不合格样品(批号:20140401)	19.28	9.64	4.60	100	108 602
	26.00	13.00	3.42	77	99 107
	17.24	8.62	5.12	52	55 915
B 企业合格样品(批号:20141201)	26.10	13.05	3.41	100	1 001 320
	19.38	9.69	4.58	77	768 315
	17.32	8.66	5.12	63	629 651

粉末 X 射线衍射结果显示,A,B 2 家企业生产的注射用盐酸甲氯芬酯晶型一致,其作为特征峰的 2θ 为 19.38[晶面间距(d-value) 4.58],26.10 (d-value 3.41)和 17.32(d-value 5.12)。2 家企业中合格批次与不合格批次的样品均为相同的晶型,装量不均问题与原料药晶型没有直接关联。

5 粒度和粒度分布研究

激光衍射粒度分布仪采用激光作为光源测定样品粉末,当光源为波长一定的单色光后,衍射和散射的光能的空间(角度)分布就只与样品的粒径有关。

在对颗粒群的衍射中，各颗粒级的多少决定着对应各特定角处获得的光能量的大小，而各特定角光能量在总光能量中的比例，反映着各颗粒级的分布丰度[10]。因此本研究采用激光衍射粒度分布仪对5家原料直接分装的注射用盐酸甲氯芬酯制剂进行研究，测定其粒度和粒度分布。

取样品1支，采用马尔文激光衍射粒度分布仪2000型进行测定，测定条件为干法，样品经自动进样器进入仪器测定池，经激光束照射获得遮光度，衍射光由检测器收集并将信号转换为粒度分布，根据测定结果可得到样品的 Dv_{10}，Dv_{50} 和 Dv_{90} 值，即颗粒累积分布为10%，50%和90%的粒径。

注射用盐酸甲氯芬酯粒度分布结果如图2所示。装量差异合格的样品，其粒度分布较为均匀，见图2A～E，而A，B企业生产的装量差异较大、平均装量偏高的样品，其粒度分布呈现不均匀状态，见图2F～H。粒度分布反映的是样品中不同粒径颗粒占颗粒总量的百分数，说明原料药的粒径对直接分装工艺生产的注射用盐酸甲氯芬酯质量影响较大。因此，可基于激光衍射粒度分析技术，建立有效的分析方法，通过考察粒径分布的相关参数来判定和控制样品的质量。

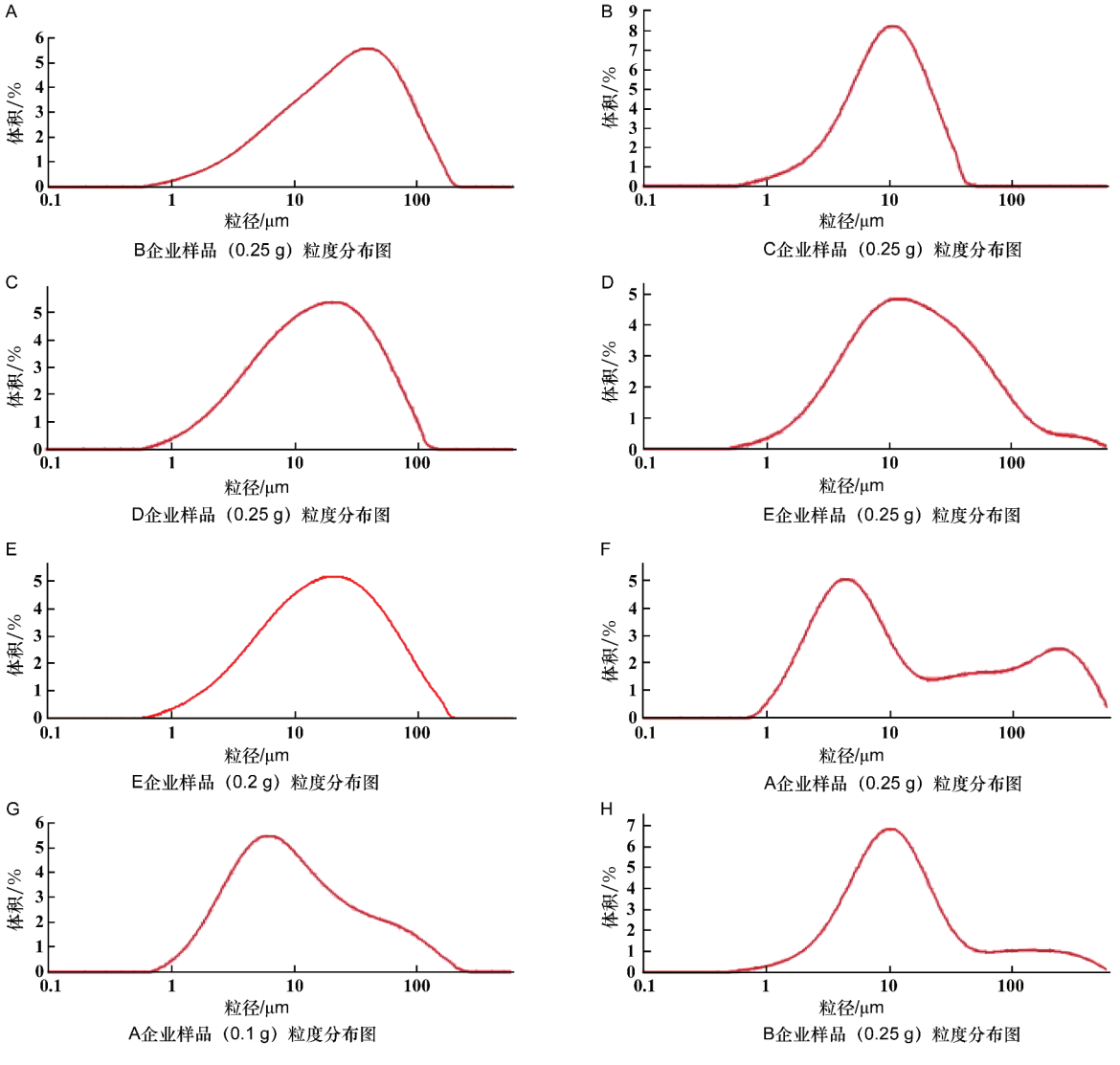


图2 粒度分布图

粒径分布又称分散度，是指不同粒径尘粒在全体粉尘中所占百分数。径距（span）是对样品粒径分布宽度的一种度量，对于对称分布而言 span = 1。本研究进一步基于激光衍射粒度分析技术，对市售的

23 批次注射用盐酸甲氯芬酯进行分析，包括 0.1，0.2 和 0.25 g 3 个规格。根据样品的 Dv_{10}，Dv_{50} 和 Dv_{90} 值，按下式计算样品粉末的径距，并与装量差异结果进行比较。

$$span = (Dv_{90} - Dv_{10})/Dv_{50}$$

结果如表 5 所示，经比较可知，装量 RSD 值较小的样品，均具有较低的径距，提示径距与装量 RSD 值具有一定相关性。

表 5 装量 RSD 值和径距测定结果

生产企业	规格/g	5 支装量的 RSD/%	径距
A 企业	0.25	29.1	26.8
A 企业	0.25	49.3	30.8
A 企业	0.25	11.1	28.4
A 企业	0.25	29.8	28.4
A 企业	0.25	21.7	31.3
A 企业	0.25	14.2	12.5
A 企业	0.25	17.1	26.7
A 企业	0.25	8.9	9.1
A 企业	0.25	11.9	7.1
A 企业	0.1	15.1	6.3
A 企业	0.1	13.9	5.5
B 企业	0.25	1.3	3.0
B 企业	0.25	2.0	3.0
B 企业	0.1	3.4	2.9
B 企业	0.1	4.0	3.1
B 企业	0.1	3.8	3.1
B 企业	0.25	5.3	7.9
B 企业	0.25	0.6	3.1
C 企业	0.25	2.0	4.8
D 企业	0.25	1.4	2.0
D 企业	0.25	2.8	2.2
E 企业	0.20	2.5	3.7
E 企业	0.25	3.6	3.3

讨　论

由研究结果可知，原料药直接分装的样品，其样品的径距与 5 支装量 RSD 值具有一定相关性，于是，我们采用 SPSS 软件对装量 RSD 值和径距进行相关性分析，结果如表 6 所示。径距与装量 RSD 值显著正相关（$P<0.01$），说明径距较小的样品，其粒度分布较为均匀，装量 RSD 值也较小，反之亦然。

表 6 装量 RSD 值和径距的相关性分析

项目	相关性参数	装量 RSD 值	径距
装量 RSD 值	Pearson 相关性	1	0.638[a]
	显著性（双侧）		0.001
	N	23	23
径距	Pearson 相关性	0.638[a]	1
	显著性（双侧）	0.001	
	N	23	23

a：$P<0.01$

同时，以 Dv_{50} 分别为 5，10，25，50 和 100 μm 的 5 种盐酸甲氯芬酯原料粉末为样品，进行激光衍射粒度分析，结果表明 Dv_{50} 不同的粉末样品的径距值均在 1.9～4.1 范围内。将这 3 种原料进行分装，所得粉针剂的含量差异或装量差异均 <3%，说明装量差异与药物颗粒的总体粒度大小无关联性。

本研究进一步以样品的装量 RSD 值为横坐标，径距为纵坐标，绘制散点图，如图 3 所示。从图中结果可见，径距在 2.0～4.8 范围内的样品，装量 RSD 值在 1.4%～2.0% 范围内，装量差异均符合规定；径距 >5.5 的样品，装量 RSD 值较大，在 13.9%～49.3% 之间，且经检验均为不合格样品。说明原料药粒度径距过大是影响产品质量的根本原因，可通过径距值的大小，判定产品的质量。

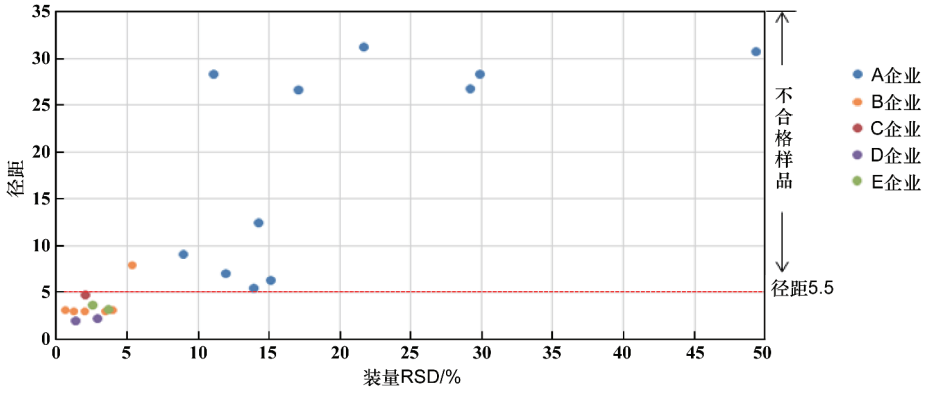


图 3 装量 RSD-径距图（$n=5$）

分装设备调试是无菌分装工艺中影响装量的重要步骤。通常在分装设备调试生产工艺参数时,需要对试制品的装量进行生产线现场调试,因为要求快速得到结果,其方法通常与药典装量差异检查中清洗容器晾干后再称重的方式不同。这可能是调试后所生产样品仍然存在装量不合格及含量超上限的原因。

由于盐酸甲氯芬酯结构上亲水性和疏水性基团共存,一端为较强极性氨类盐酸盐基团,另一端为酯基和卤代芳烃的非极性较强基团,导致化学结构上的分子间吸引力不均,结晶体中层与层之间存在 2 种不同的作用力,使得晶体机械力耐受性差,晶体易碎。并且,盐酸甲氯芬酯的晶体堆密度较小,较蓬松,流动性较差,因此在生产中对分装的控制要求相对较高。分装过程中,要先调试分装设备,使装量达到规定范围,然后在正式分装时严格按质控要求抽检样品的装量差异,如发现装量不合格样品,则将本次抽查至上次抽查之间分装的瓶数全部按废品处理,然后继续调整装量在规定范围内后再继续分装。此外,由于供应商的原料药批次间会存在差异,因此在生产前需对原料药的质量进行检测,选择流动性较好的批次进行灌装。

综合上述数据分析,对于原料药直接分装工艺生产的注射用盐酸甲氯芬酯,其粒度径距过大和分装设备调试方法不当是导致装量不均的直接原因。因此,建议相关企业在分装生产前检测原料粒度并选择径距 <5.5 的原料,同时注意分装设备的调试方法,以保障装量的精确控制。

本研究基于激光衍射粒度分析技术,以径距为考察指标,建立了快速判定注射用盐酸甲氯芬酯质量的方法。传统的药品检验中,测定含量差异和装量差异时,需要使用到较多的药品,对于粉针剂而言通常需要 5 ~ 10 瓶,检品损耗及测定数据量较大,且耗时长。本研究中通过测定径距值,每批次供试品只需一瓶样品,测定一次,即可初步了解产品的含量差异或者装量差异的质量状况,进而准确判定药品质量的优劣,为改进企业生产工艺提供参考。

本研究合理解释了注射用盐酸甲氯芬酯装量及含量不合格的原因,为企业生产工艺的改进提供了切实的方法,并为分装使用的原料药提供了科学可行的控制验收方法,为提升药品质量及降低临床用药风险提供有力的技术支撑。

[参 考 文 献]

[1] 吕卫红. 盐酸甲氯芬酯的药理作用和临床应用[J]. 西北药学杂志,2004,19(1):47 – 48.

[2] 周桂花,汪萌芽. 药物治疗酒精中毒的研究进展[J]. 中国当代医药,2013,20(16):22 – 24.

[3] 蒲友华,刘定远. 注射用盐酸甲氯芬酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床研究[J]. 儿科药学杂志,2008,14(4):47 – 48.

[4] 马建. 盐酸甲氯芬酯治疗重型颅脑损伤的效果观察及对 GCS 评分的影响[J]. 中国合理用药探索,2018,1(15):143 – 146.

[5] 王琳,吴兆伟,王铁松,等. 注射用盐酸甲氯芬酯杂质谱与其生产工艺的相关性研究[J]. 药物分析杂志,2017,37(7):1304 – 1308.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 四部. 北京:中国医药科技出版社,2015:4 – 6.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 二部. 北京:中国医药科技出版社,2015:906.

[8] 夏婉莹,郝英魁,唐辉,等. 粉末 X 射线衍射法在药物多晶型研究中的应用[J]. 中国新药杂志,2019,28(1):40 – 43.

[9] 章中华,徐银荣,盛晓霞,等. 不同药典指导原则下 X 射线衍射法检测结果对药物晶型判定的影响[J]. 中国药学杂志,2017,5(52):409 – 413.

[10] 米凤文. 激光衍射粒度分析仪粒度分布求解方法的研究[J]. 光子学报,1999,28(2):151 – 154.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 – 02 – 22