

2019年至2023年吲达帕胺缓释片监督抽检质量分析

胡媛 徐庆辉

黄山市产品质量检验研究院 安徽黄山 245000

摘要:目的:基于黄山市药品监督抽检工作,对该市生产企业生产的吲达帕胺缓释片质量情况进行分析评价。方法:统计黄山市2019~2023年抽检的吲达帕胺缓释片的检验数据,对溶出度、有关物质、含量均匀度、含量测定等方面进行全面分析。结果:2019~2023年抽检的吲达帕胺缓释片共计26批次,按现行质量标准检验合格率均为100%。结论:2019~2023年,吲达帕胺缓释片整体质量情况良好。建议进一步完善质量标准,推进一致性评价研究,全面提高该药品质量。

关键词:吲达帕胺缓释片; 监督抽检; 质量分析

吲达帕胺(indapamide),属于噻嗪类利尿药,通过抑制远端肾小管皮质水与电解质的再吸收而发挥作用,降压活性强,持续性利尿作用较弱,副作用较少,是治疗高血压的一线用药^[1-2]。有着剂量低、疗效明显、体内蓄积少,适合高血压患者的长期应用的优点^[3]。吲达帕胺缓释片(脉可宁)是黄山市本地药品生产企业黄山中皇制药有限公司生产的仿制药。因其疗效显著,成为该公司的主打品种,曾获国家科技部创新奖,该品种年均产值能达到3000万左右。因而每年对该产品进行监督抽检,考察药品质量,对本地药品生产企业的监管起到积极作用,同时也为企业提供数据指导,建议研究方向,进一步保证该药品的品质。现将2019~2023年黄山市监督抽检中黄山中皇制药有限公司生产的吲达帕胺缓释片检验情况进行分析。

1. 抽检总体概况

2019~2023年我市共在黄山中皇制药有限公司抽取吲达帕胺缓释片26批次,检验标准为国家食品药品监督管理局国家药品标准WS1-(X-006)-2007Z-2011,均为全检,检验项目涉及【性状】【鉴别】(1)化学反应(2)液相色谱【检查】有关物质 含量均匀度 释放度【含量测定】,未检出不合格情况。(见表1)

表1 吲达帕胺缓释片抽检情况

年份	批号	检验结果	全检情况
2019年	190205	符合规定	全检
	190402	符合规定	全检
	190403	符合规定	全检
	190301	符合规定	全检
	190406	符合规定	全检
	190206	符合规定	全检
	190204	符合规定	全检
	190207	符合规定	全检

2020年	200605	符合规定	全检
	200606	符合规定	全检
	210101	符合规定	全检
2021年	201210	符合规定	全检
	210303	符合规定	全检
	210301	符合规定	全检
	210302	符合规定	全检
	220102	符合规定	全检
2022年	220203	符合规定	全检
	220202	符合规定	全检
	220204	符合规定	全检
	220302	符合规定	全检
	220304	符合规定	全检
	220308	符合规定	全检
2023年	220401	符合规定	全检
	230401	符合规定	全检
	230602	符合规定	全检
	230604	符合规定	全检

2. 检验结果及分析

2.1 性状

标准规定应为白色或类白色片或薄膜衣片,薄膜衣片除去包衣后显白色或类白色。抽检的26批次样品均为薄膜衣片,除去包衣后显白色,符合标准规定要求。

2.2 鉴别

抽检的26批次样品理化鉴别均呈正反应,高效液相色谱中,供试品溶液主峰的保留时间均与对照品一致。

2.3 检查

2.3.1 有关物质结果及分析

药物原料或制剂中的杂质多数具有潜在生物活性,可能引起临床不良反应。有的杂质可与药品相互作用,影响药物安全性和有效性,甚至产生毒性作用^[4]。因此,为保证药品质量,为患者用药安全提供保障,对吲达帕胺进行有关物质的检查非常有必要。标准规定供试品溶液色谱图中如有杂质峰,单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的0.5倍(0.5%),各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面

积(1.0%)。26批次样品有关物质均符合规定,色谱峰分离度符合要求。从检验数据来看,其中有10批次有关物质未检出,在检出有关物质的批次中单个杂质含量最高的为0.40%,单个杂质含量最低的为0.03%。各杂质总和含量最

高的为0.70%,各杂质总和含量最低的为0.05%。数据表明,近5年抽检的中皇制药有限公司生产的吡达帕胺缓释片仅1批次杂质含量略高,其他批次杂质控制稳定。(见图1)。

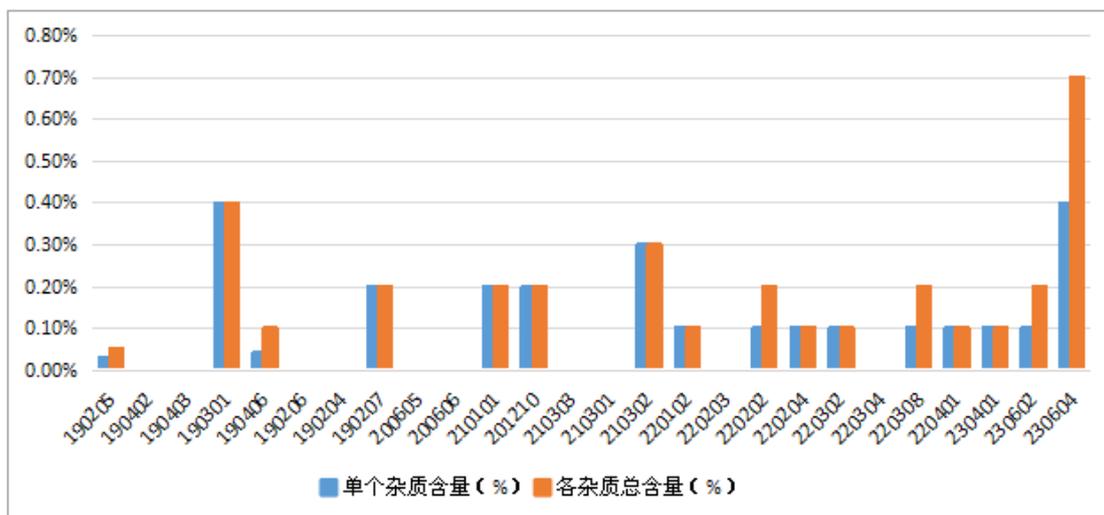


图1 26批次样品有关物质数据分析

2.3.2 含量均匀度结果及分析

吡达帕胺缓释片规格为1.5mg,需对其进行含量均匀度检查,照含量测定的方法测定,标准规定 $A+2.2S \leq 15.0$,26批次样品含量测定项目均符合规定。从检验数据中可以

看出, $A+2.2S$ 值最高为13.5,最低为3.7,仅6批次 $A+2.2S$ 值超过10.0,各年度的含量均匀度 $A+2.2S$ 的平均值也较均衡。由此可见,近5年该产品的含量均匀度情况令人满意,企业的生产工艺稳定,技术过硬。(见图2)。

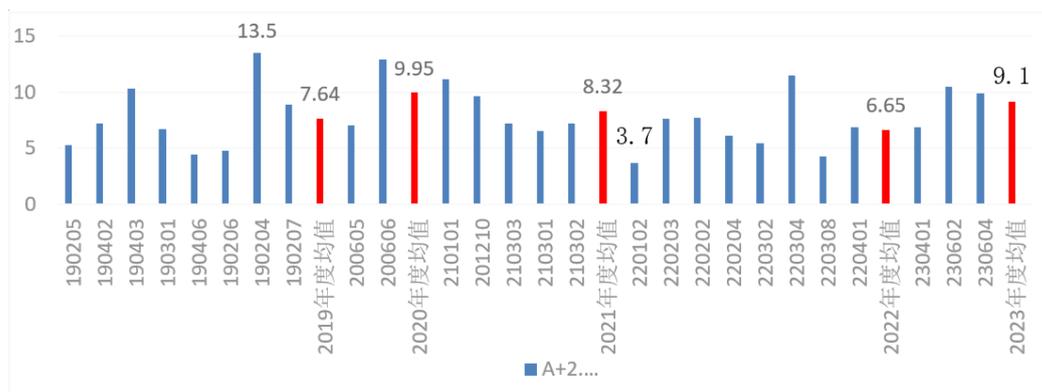


图2 26批次样品含量均匀度数据分析

2.3.3 释放度结果及分析

作为缓释片,其释放度检查应是作为日常检验中重点关注的项目,标准规定:4小时释放量为标示量的17%~27%,8小时释放量为标示量的35%~55%,16小时释放量为标示量的75%以上。26批次样品释放度均符合规定。从数据情况分析,4小时释放量最低为17%,最高为26%,

平均值为22%,RSD为10.6%;8小时释放量最低为37%,最高为54%,平均值为44%,RSD为10.6%;16小时释放量最低为77%,最高为99%,平均值为83%,RSD为7.2%。同一生产企业同一产品,不同批次,在溶出曲线上会存在差异。我们通常认为,同一处方不同批次的样品,在任一取样点释放度的平均差异不超过10%,即可接受。在这23批

次的样品中, 4小时和8小时的释放量的RSD均为10.6%, 16小时释放量的RSD为7.2%。表明4小时和8小时的释放量差异性略大, 另外每个时间点均有个别数据在限度值的边

缘。因而, 为保证药品的质量, 企业需要查找造成检验数值在边缘的原因所在, 在优化处方和工艺的基础上还要进行检验方法的研究, 以进一步满足释放度的要求。(见图3)。

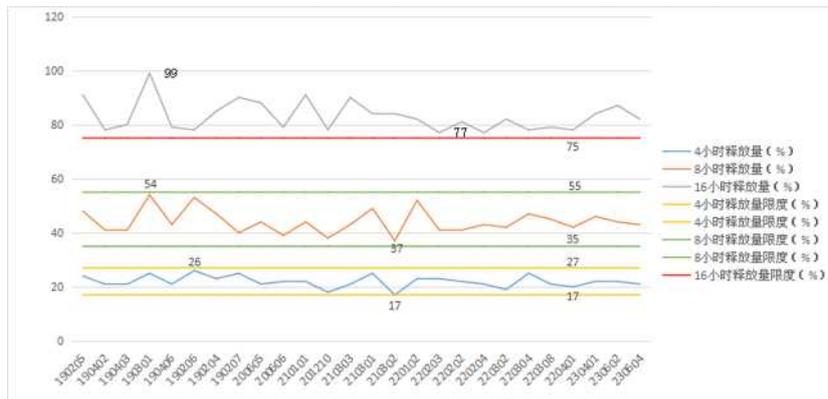


图3 26批次样品释放度数据分析

2.3.4 含量测定结果及分析

含量测定用于判断药品的优劣, 是控制评价药品质量的重要方法, 统计分析近5年的检验结果, 有助于整体判断该产品的品质。标准规定含吡达帕胺(C₁₆H₁₆ClN₃O₃S)应为标示量的90.0%~110.0%。26批次样品含量测定符合规定。从数据中可以得出含量最低的为92.8%, 最高的值为100.0%, 其中25批次样品的含量测定值在95.0%~100.0%, 5个年度的含量测定均值分别为96.4%、96.2%、97.2%、97.3%、96.7%, 分析数据表明, 该产品总体含量测定情况稳定, 药品含量控制满意。(见图4)。

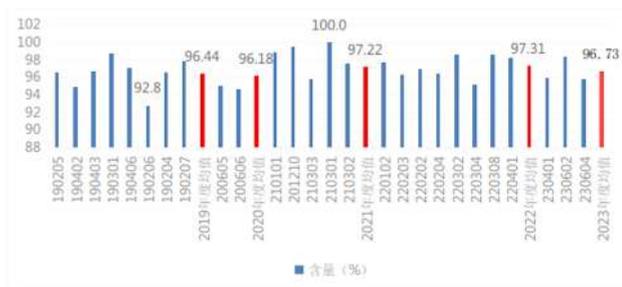


图4 26批次样品含量测定数据分析

3. 总结与建议

(1) 从以上分析数据中, 我们得出, 中皇制药有限公司生产的吡达帕胺缓释片总体质量可靠, 品质过硬。

(2) 探索性地对比原研药, 进行吡达帕胺缓释片的杂质谱研究, 对杂质成分进行分析, 确定单个杂质的组成, 提升检验标准, 进一步保证用药的安全性。

(3) 针对相对薄弱的释放度检验项目, 进一步探究造

成结果在边缘的根本原因, 同时吡达帕胺在释放过程中受外界因素影响比较大, 在优化工艺处方的同时, 从释放度检查的方法入手, 优化释放过程, 制定更为耐用的释放度检查方法。

(4) 鉴于该产品为仿制药, 目前还没有进行完整一致性评价实验, 形成更高的质量标准, 因而为了进一步考察和保证该产品的质量和稳定性, 要求我们企业重视该产品的一致性评价研究。

参考文献:

- [1] 赵莹莹, 王海慧, 徐霁雪, 等. 吡达帕胺和牛磺酸联用的降压作用及机制研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(12): 1045-1051.
- [2] 裴彤, 郝丹, 王春华, 等. 吡达帕胺片的药动学和生物等效性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(9): 1009-1014.
- [3] 温伟添. 浅析高血压糖尿病等病症的合理用药[J]. 海峡药学, 2010, 22(6): 222-224.
- [4] 张政军, 马永付, 朱慧, 等. HPLC法同时测定吡达帕胺中11种有关物质的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(4): 380-386.

作者简介:

胡媛(1984—), 女, 汉族, 安徽省绩溪县, 黄山市产品质量检验研究院, 主管药师, 药品检验研究与管理。

基金项目:

安徽省药品监督管理局科技创新项目(AHYJ-KJ-202418)。