

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.09.06

兽用化学药品注册检验中常见问题分析

张秀英, 彭文绣, 马秋冉, 戴青, 赵富华, 王雷, 张存帅*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2023-04-14 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 09-0036-04 [中图分类号] S859.79

[摘要] 从兽用化学药品的命名、红外鉴别、外观性状、有关物质等多个方面对近些年新兽药注册检验中常遇到的问题进行了总结分析, 以期对申报企业的注册申请有所帮助。

[关键词] 新兽药; 注册检验; 问题

Analysis of Common Problems in Veterinary Chemical Drugs Registration

ZHANG Xiu-ying, PENG Wen-xiu, MA Qiu-ran, DAI Qing, ZHAO Fu-hua,

WANG Lei, ZHANG Cun-shuai*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: ZHANG Cun-shuai, E-mail: zcs738@sohu.com

Abstract: In this paper, the problems in the registration of new veterinary drugs in recent years were summarized and analyzed from the aspects of nomenclature, infrared identification, appearance and related substances etc, with a view to the application for registration of enterprises to help.

Key words: new veterinary drug; registration analysis; problem

申请新兽药注册应当进行复核检验, 包括样品检验和兽药质量标准复核^[1], 这是新兽药注册过程中的一个重要环节。新兽药通过初审, 认为建立的质量控制方法可行, 方法学验证资料完整可靠后, 申请人应向中国兽医药品监察所提供兽药复核检验所需要的有关资料和样品进行复核检验。但是由于标准制定不完善或者样品存在问题, 常导致复核检验无法进行或检验不合格, 因此即使通过了资料审查的注册申请最终也只能退审。这里针对化

学药品注册检验中一些常见问题进行分析, 以期对注册申请有所帮助, 更好地保证注册检验的质量。

1 命名问题

新兽药一般来说均应按照药品通用名称来进行命名, 但还是有不少申报单位按照俗称来进行命名, 造成兽药通用名称与国际上的药物名称不一致。如兽药促黄体素释放激素 A₂ 和促黄体素释放激素 A₃, 在国际上分别称为醋酸丙氨瑞林和醋酸曲普瑞林, 这样命名后造成长期以来兽药名称与国

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFD1802105)

作者简介: 张秀英, 研究员, 从事兽药质量控制、标准制定和标准物质研究。

通讯作者: 张存帅。E-mail: zcs738@sohu.com

际不同步,也容易引起误解,一旦既成事实,很难一下纠正过来。药物存在不同异构体,在名称上也应该明确标示出来,如甲氧普烯,实际使用的活性成分为 S-甲氧普烯,命名和质量标准中应注意写明,而不是简单命名为甲氧普烯。对于有些药物带有盐基,命名中也应明确体现,如盐酸四环素,如果命名为四环素就不合适,也无法在标准中规定需进行盐基的鉴别。

2 外观性状的描述问题

原料药的外观性状应注意是结晶还是粉末,这需要在标准中明确体现出来。如果该原料药有引湿性,申报单位应按“兽药引湿性试验指导原则”进行试验后,按实际测定结果在标准中写明。需要注意的是,由于每家企业原料药的生产工艺和结晶工艺并不相同,申报单位不能盲目照抄同品种标准引湿性的规定。对于原料的溶解性,不建议设置很多溶剂的规定,建议使用生产和检验中常用的 3~4 种溶剂即可,且应避免使用毒性较大的试剂进行溶解性测定。溶解性的规定还应结合其他因素,如激素类产品,考虑到价格昂贵、不易获得,考察 2 个溶剂的溶解性也是可以的。考察尽可能多的溶剂虽然可以更好地反映出药物的性质,但有时并无必要,反而可能会造成检验不合格。对于在不同温度下有多种物理形态的药物,一定要对其各种形态的颜色、晶型等分别说明,而不能只描述出一种形态,而对其他物理形态不予表述,可能会造成在不同温度下由于未描述全面而导致检验不合格。

制剂的颜色应结合生产工艺中所用的原辅料的颜色、生产工艺对颜色的影响和贮存过程中颜色的变化来确定,不能仅根据出厂时特定条件下样品的颜色来制定。如某溶液产品标准中规定为淡蓝色澄清液体,第一次送样检测时为淡蓝色,第二次再检又成了粉紫色,查找原因是处方中添加了显色剂,放置过程中随着 pH 的变化,颜色随之发生改变,这就需要结合工艺验证和持续稳定性考察情况来确定合适的标准。

3 红外鉴别问题

对于纯度达到 90% 以上的组分单一、结构明确

的化合物设置红外鉴别才有意义,如果是多组分化合物,不建议采用该项鉴别。红外鉴别可采用与对照图谱或对照品图谱进行比较的方法。采用与对照品图谱比较时,对照品应与申报成分性质相同,不能简单采用含量测定的标准物质。如泰地罗新,含量测定应采用稳定的晶型化合物,但由于该申报产品是无定形粉末,那红外测定就必须采用与申报成分一样的无定形对照品。对于具有同质异晶现象的药品,应选用有效晶型的图谱;晶型不一致需要转晶的,应规定转晶条件。检验时会核对样品与对照品图谱或对照图谱的区别,有时会出现特征峰相同,但一些非特征峰不一致的情形,此时建议申报单位应用相同的条件精制后再进行测定。

4 X 射线衍射法鉴别问题

由于仪器的限制,该方法目前在质量控制中还不常用,但对于存在不同晶型的药物还是有必要进行该项鉴别。X 射线衍射法包括单晶 X 射线衍射法和粉末 X 射线衍射法两种,目前常采用后者。粉末 X-射线衍射法适用于对晶态物质或非晶态物质的定性鉴别与定量分析,常用于固体物质的结晶度定性检查、多晶型种类和晶型纯度分析。每种化学物质,当其化学成分与固体物质状态(晶型)确定时,应该具有独立的特征 X 射线衍射图谱和数据,衍射图谱信息包括衍射峰数量、衍射峰位置(2 θ 或 d 值)、特征峰强度(相对强度、绝对强度)、衍射峰几何拓扑(不同衍射峰间的比例)等^[2]。在测定方法中应规定样品制备方法、X 射线测定条件、定性分析时应明确特征峰位置要求(如衍射角 2 θ 分别约为 5.8°、19.8°)。但企业在申报时常与红外鉴别一样表述,写成供试品与对照品的图谱应一致,这样可能导致由于对照品与供试品图谱除特征峰一致外,还存在其他差异,从而造成结果无法判定。

5 多组分控制问题

抗生素产品常为多组分,如庆大霉素、替米考星、伊维菌素等,对于多组分产品均应设置组分检查项,如《中国兽药典》中替米考星组分检查项规定为:在含量测定项下记录的供试品溶液色谱图中,

替米考星顺式异构体峰面积与替米考星反式异构体峰面积分别应为替米考星顺式异构体与反式异构体峰面积和的 82.0% ~ 88.0% 与 12.0% ~ 18.0%。这样规定就对每个组分的质量控制非常明确,但是在同样为多组分的泰拉菌素申报资料中,却对多组分控制方法在标准中写的五花八门,有的不控制组分,有的只在含量测定项下写了 2 个组分的比例要求,但计算方法又不写明确,不能确定是按峰面积归一化法计算,还是按外标法计算,导致注册检验无法进行下去。

6 有关物质问题

该项检查问题最多。如杂质代号混乱,标准中杂质采用企业的代码,而不是按标准制定要求依次规范为杂质 A、B、C……;在标准中研究资料不充分的前提下盲目规定保留时间或相对保留时间,导致更换高效液相色谱仪、色谱柱或者在不同时间测定,保留时间或相对保留时间不能与标准中规定的一致;有些进口注册标准罗列了很多杂质,不仅明确了各杂质相对于主峰的保留时间,而且相对保留时间规定至小数点后两位,实际测定时色谱峰无法与标准规定一一对应,因此检测中由于杂质峰相对保留时间偏离而认定为其他不需控制的杂质,对各个特定杂质控制标准形同虚设。其他常见问题还有对分离度不进行控制或要求过高、计算方法同时写外标法和自身对照法、计算公式画蛇添足盲目写上后出现的与操作不对应、采用自身对照法时搞不清样品是否需要精密称定、质量标准中不写明需要扣除辅料峰或溶剂峰等问题,导致无法按标准进行检验。由于药物中的有关物质是与生产工艺紧密相关的,生产工艺不同,同一品种药物的有关物质也可能不一样,因此有关物质检查方法不能千篇一律照搬国外标准或国内已有的标准,必须根据自身生产工艺确定测定方法和控制的已知杂质。

7 无菌检查和微生物限度检查问题

经常出现在标准中只写按附录方法进行测定,但不明确写明供试品处理方法和测定方法的情形。由于样品性质不同、处理方法不同,附录中测定方

法也有多种,如直接加入法、薄膜过滤法等,因此申报的质量标准中需要根据自身的方法学验证结果明确必要的操作和要求,而不能只表述一句话“按附录方法进行测定”,导致复核检验时无法操作。无菌检查时对于供试品的数量和取样量在兽药典附录中有明确的规定,标准中不需要再写出数量,除非另有特殊要求,否则有时反而会造成规定的供试品的数量等不能满足附录的相关规定。微生物限度检查中供试品的最大稀释倍数不能超过相应规定,如规定需氧菌不得过 10^2 cfu 时,如果供试品溶液稀释了 1000 倍,则超过了检测限,这是申报中常见的问题,造成结果为假合格。此外,有一些申报标准中对控制菌检查不做预培养,这样由于控制菌本身就数量极少,在贮存或生产过程中有可能已经受到损伤,如果不进行预培养使细菌充分恢复但不增殖,那控制菌就无法有效检出,这些问题将导致检验出现假结果。

8 质量标准的规范性问题

这是申报注册标准中存在的普遍问题。申报要求注册检验标准应按《中国兽药典》格式进行规范表述,因此每一个标准均应体现质量标准的整体性、严谨性、科学性和简洁性,一个好的质量标准应能充分地反映产品的特性、工艺生产水平、产品特点,直接体现研发企业的质量控制水平。中国兽药典委员会编制了《中国兽药典工作手册》,对每个检查项均有相应例子参考,质量标准的编写也可参考兽药典上的具体标准,总体要求从检测项目的排序、内容的完整性、语言表述的规范性等均需与兽药典表述一致。实现标准的规范性需要标准起草人员付出大量努力,并在理解每一项检验操作的基础上进行编写,体现了标准起草人员的业务水平、文字规范水平和细心耐心程度。上述问题也是标准不规范的体现,这里不一一赘述。质量标准起草不好,即使方法研究做好了,但由于表述问题常导致标准内容无法理解而使检验无法进行。除上述问题外,在残留溶剂、含量测定等方面也常常会出现一些其他问题。

综上所述,申报单位提交的用于注册检验的质

量标准存在的问题很多,可以概述为以下三个方面:一是研究不充分,制定的方法和标准限度不适宜;二是对方法的理解不到位,制定的标准不适用;三是标准起草水平不足,标准执行性差。此外,还有一些其他不该出现的问题,如提交的样品不稳定、起草标准马虎、描述内容不完整等。对于申报单位来说,前三点可能是水平问题可以理解,后面的其他问题完全是可以通过努力避免的,希望申报单位在提交标准时一定要反复核对,避免出现此类不必要的问题,给注册带来困扰。

参考文献:

- [1] 农业部. 兽药注册办法[Z]. 农业部令第 44 号.
Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Measures for the Registration of Veterinary drug[Z]. Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. . Ministry of Agriculture Decree No. 44.
- [2] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 一部(2020 年版)[M]. 北京: 中国农业出版社, 2020.
Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Veterinar Pharmacopoeia of People's Republic of China Volume I (2020)[M]. Beijing: China Agricultural Press, 2020.

(编辑:李文平)