

2015年中国药品质量安全年会

多组分生化药品质量风险控制要点

陈 钢

上海市食品药品检验所

杨化新

中检院化学药品检定所

中国食品药品检定研究院

National Institutes for Food and Drug Control



内 容 提 纲

- 一、生化药品概述
- 二、生化药生产工艺与质量控制特点
- 三、生化药品质量安全风险点的考虑
- 四、多组分生化药品质量再评价

一、生化药品概述

《中华人民共和国药品管理法》（1984年9月20日五届人大常委会7次会议通过，2015年4月24日第十二届全国人民代表大会常务委会员会第十四次会议修订，公布之日起施行。）

第十章第一百零二条 药品，是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药。**化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。**

辅料，是指生产药品和调配处方时所用的赋性剂和附加剂。

第二章第十二条 药品生产企业必须**对其生产的药品进行质量检验**；不符合国家药品标准的，不得出厂。

生化药品的定义与分类

一般系指从动、植物及微生物中提取、分离、纯化，或用生物化学半合成或用现代技术制得的**具有生物化学活性**的一类用于临床治疗的药物。**广义的生物技术药品**

- ◆ 氨基酸及其衍生物（复方氨基酸注射液）
- ◆ 肽及其激素（降钙素、胰岛素等）
- ◆ 蛋白及其激素、酶（绒促性素、尿激酶、促皮质激素等）
- ◆ 核酸与核苷酸及其衍生物（利巴韦林、阿昔洛韦等）
- ◆ 多糖类（低分子肝素、硫酸软骨素等）
- ◆ 脂类（大豆油、卵磷脂等）
- ◆ **多组分生化药物**：利用动物的脏器或其他组织、器官，经过纯化提取，其有效成分有些清楚、有些尚未完全搞清楚。

多组分生化药 (1)

1. 肽类混合物:

科博肽注射液及粉针、注射用纯化胸腺活性多肽、胸腺肽溶液及其注射液、注射用胸腺肽、胸腺肽氯化钠注射液、甲状腺素粉及其片剂（含T3和T4），垂体后叶粉及其注射液（含加压素和缩宫素）、尿多酸肽注射液；

2. 蛋白质类混合物:

人尿、蛇毒、蜂毒提取物、口服水解蛋白、口服水解蛋白粉（低苯丙氨酸）、水解蛋白口服溶液、蜂毒注射液、琥珀酰明胶注射液、硫酸鱼精蛋白注射液（鱼新鲜成熟精子，抗肝素药）等；

多组分生化药 (2)

3. 多糖类混合物:

甘露聚糖、香菇多糖注射液;

4. 脂类混合物:

鱼肝油;

5. 核酸与多核苷酸类混合物:

聚脱氧核苷酸注射液、核糖核酸I及其粉针、核糖核酸II及其粉针、核糖核酸III及其粉针、注射用抗肿瘤免疫核糖核酸、注射用抗乙肝免疫核糖核酸、转移因子免疫核糖核酸等。

多组分生化药 (3)

6. 氨基酸与肽类混合物:

脑蛋白水解物(注射液, 注射用粉针)、芦丁脑蛋白水解物注射液、猪心提取物原液及其注射液、小牛血去蛋白提取物注射液及滴眼液、猪血去蛋白提取物原液及其注射液、氨肽素、氨碘肽滴眼液、眼氨肽注射液和滴眼液、肝水解肽注射液、肝浸膏及其片和复方胶囊、骨肽注射液、鹿瓜多肽注射液、促肝细胞生长素及其注射用粉针、小牛血去蛋白提取物注射液及其肠溶片(爱维治)、复方骨肽注射液等;

7. 氨基酸、核苷酸与肽类混合物:

小牛脾提取物溶液及其注射液、牛胎肝提取物及其复方片剂、脑苷肌肽注射液、肌氨肽苷注射液、转移因子口服液、注射用心肌肽素等;

二、生化药生产工艺与质量控制特点

—动、植物组织、微生物提取	单组分	多组分
—微生物发酵与提纯	单组分	多组分
—化学合成与提纯	单组分	
—基因工程菌或细胞培养与提纯 (重组DNA技术)	单组分	

原料来源：动、植物组织和微生物、哺乳动物细胞

质控要求：若在保证终产品质量安全有效，必须对原材料、培养过程和纯化工艺过程的中间体、最终产品进行全面的质
量分析与控制。

生物技术药品质量标准的特点

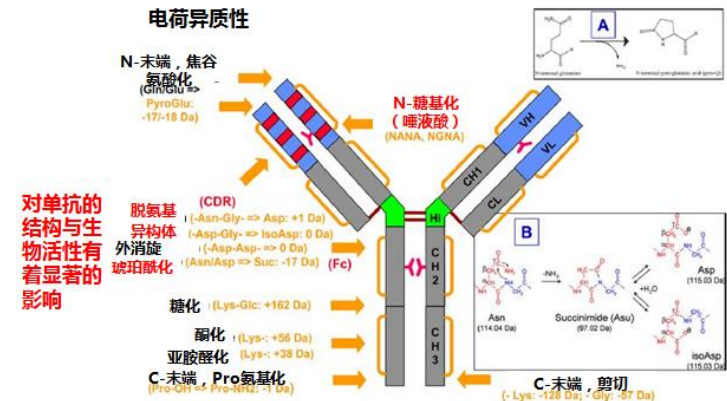
- 来源和工艺的**多样性**
- 杂质谱的**复杂性**
- 生物学活性和功能的**特殊性**
- 关键质量属性的**异质性**

单抗的生物活性测定

- Release Tests:
 - ✓ Antigen binding potency 结合活性
 - ✓ Cell-based bioassay 基于细胞的生物学活性 (MOA)
- Comparability Study: **至少比较3批**
 - ✓ Antigen binding potency 结合活性
 - ✓ Cell-based bioassay 生物学活性
 - ✓ Antigen affinity (SPR) 抗原抗体亲和力
 - ✓ FcγRI, RII, RIII, FcRn affinity (SPR) Fc受体亲和力
 - ✓ FcR binding potency 受体结合活性 FcγRIII、FcRn
 - ✓ Complement-dependent cytotoxicity (CDC)
 - ✓ Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
 - ✓ Apoptosis

[ICH Q6B / ICH Q5E](#)

人用重组单克隆抗体结构的电荷异质性



让多种学科的知识、技术得以在生物技术药品标准中得到应用和体现

生化药品的质量控制特点

通过凡例、各论和附录通则来实施 对生产全过程进行质量控制

【制法要求】项下规定病毒灭活工艺要求：如巴氏消毒、低pH乙醇孵育、纳米病毒滤膜等；

【检查】项下规定病毒检测：如乙肝表面抗原测定；

检定用标准物质的来源：尽可能同质；

质量标准：原材料、辅料、原料药或原液、半成品、成品；

三、生化药品质量安全风险点的考虑

药品风险因素

- 1、药品自身因素：除治疗作用外，自身的毒副作用；
- 2、用药安全风险因素：医疗使用不当；
- 3、药品质量风险因素：非医疗行为引发的一些药品隐患。

药品质量风险

- 生产工艺、原材料、辅料、原料、制剂
- 识别、评估、科学控制、降低危害程度
- 确保经营的药品质量（冷链）

动物组织提取的多组分注射剂可能存在的问题

- ◆ 各生产企业对产品的主要原材料（动物及其脏器）没有一个统一科学的质量要求，包括动物的饲养时间、动物是否健康、宰杀的地点、宰杀后多长时间内收集有效、如何收集，贮存方法和时间等。
- ◆ 原料及中间产品的生产工艺基本没有质量要求。
- ◆ 各个企业的病毒灭活工艺要求不明确。
- ◆ 各个企业生产工艺不同，不是从QBD来指导工艺，没有找到关键质量属性，如脏器水解工艺的产品中水解酶的种类、水解条件、超滤效率等。
- ◆ 质量控制基本靠成品的质量标准；

在充分了解各企业的生产工艺的前提下，制定能鉴别真伪、评价优劣，监控质量稳定性、均一性的质量标准体系，保证药品安全、有效、质量可控。

生化药品固有的质量风险

生产过程 有其固有的易变性

—生物材料

—生物学过程：发酵、细胞提取、分离、纯化

目的产物

—化学成分 多肽和蛋白质等生物大分子

—生物活性 容易受酸、碱、高温甚至是常温的影响

—化学结构与杂质谱 多种多样、比较复杂

—制剂特点 比活性高、含量较低，有些须加蛋白做稳定剂

这些风险和质量特点要求生化药品的质量控制不能仅靠质量标准。

四、多组分生化药品质量再评价

国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告 (2015年第230号 2015年11月11日)

六、严格审查药品的安全性和有效性

发现有下列情形的，国家食品药品监督管理总局及时公布相关品种名单：**(1) 活性成分不明确、结构不清楚或疗效可能不确切的；(2) 安全性可能存在风险的。**

自名单公布之日起，对列入上述名单的品种作以下处理：

(一) 国家食品药品监督管理总局药品评价中心将其纳入安全风险重点监测范围。凡有证据证明该药品疗效不确切、不良反应大或者其他原因危害人体健康的，立即撤销药品批准文号。

(二) 相关生产企业应及时开展相关产品再评价，并于**3年内**向国家食品药品监督管理总局提交再评价结果。逾期未提交再评价结果或未通过再评价的，撤销药品批准文号。

(三) 仿制上述品种的注册申请，不予受理；已经受理的，不予批准。

如何行动

多组分生化药品质量再评价

企业、研发者角度：

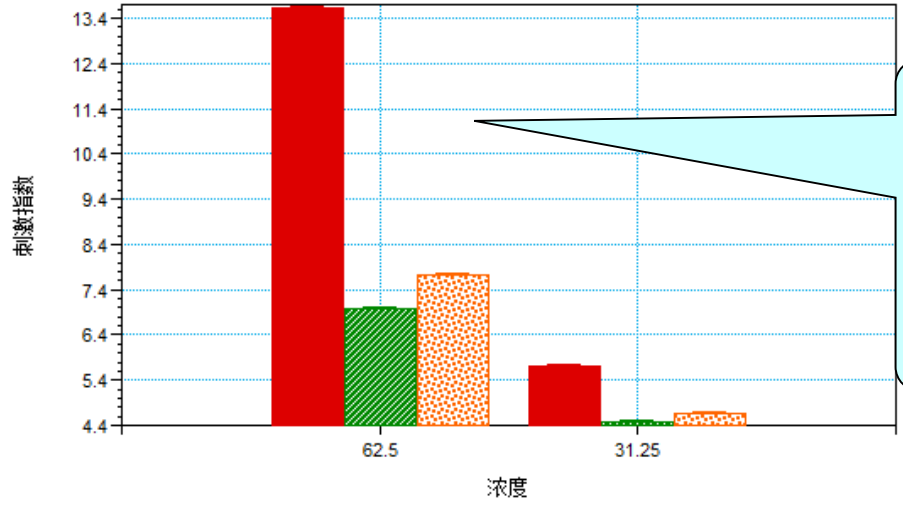
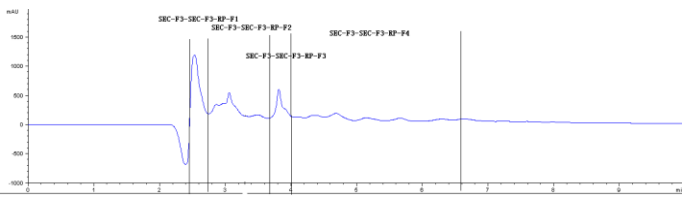
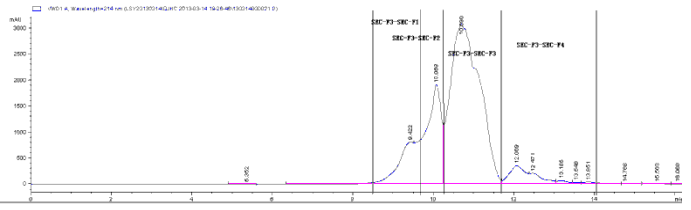
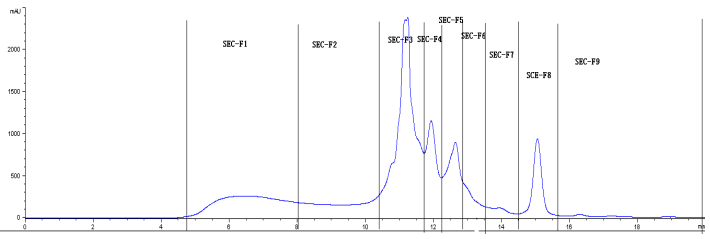
产品质量就是产品的适用性，从临床疗效评价到产品物质基础研究，到产品质量提高（从**QbD**到关键质量属性）。

监管者角度：

从产品质量评价到产品质量标准提高。

肝水解肽注射液活性的物质基础研究——SEC-SEC-RP收集馏分及活性分析

企业、研发者角度



多肽是主要活性物质

- SEC-F3-SEC-F3-RP-F1 (Group01: Concentration vs 刺激指数)
- 水解后 (Group02: Concentration vs 刺激指数)
- 原液 (Group03: Concentration vs 刺激指数)

SEC-F3-SEC-F3-RP-F1组分在水解后，刺激指数显著下降

氨基酸名称	游离氨基酸含量 (mmol/L)	水解氨基酸含量 (mmol/L)	多肽中氨基酸含量 (mmol/L)
Asp	0.49	1.47	0.98
Glu	0.96	2.55	1.59
Ser	1.97	2.15	0.18
Gly	3.31	4.02	0.71
Thr	2.20	3.31	1.11
Ala	5.45	5.75	0.30
Arg	0.32	0.63	0.31
Pro	1.27	3.21	1.94

富含Pro的多肽具有较高的活性

SEC-SEC-RP馏分收集



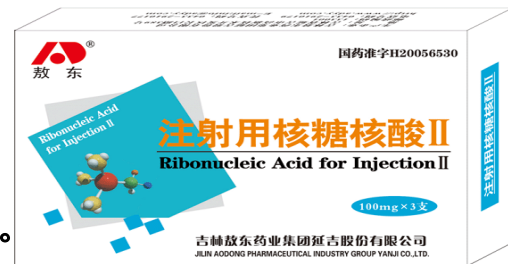


注射用核糖核酸 II 活性的物质基础研究

注射用核糖核酸 II 简介

从牛胰腺中提取的核糖核酸, 具有抗肿瘤和提高免疫功能

商品名: BP素 (10mg/支, 50mg/支); 延比尔 (100mg/支)。



适应症: 胰腺癌、肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌等癌症及其乙型肝炎的辅助治疗

注射用核糖核酸 II 体外抗肿瘤活性研究

本科室首次报道注射用核糖核酸 II 体外对多种肿瘤细胞具有生长抑制作用。

王灿, 林上炎等. 注射用核糖核酸 II 的抗肿瘤活性测定. 中国医药工业杂志, 2015, 46: 375-377.

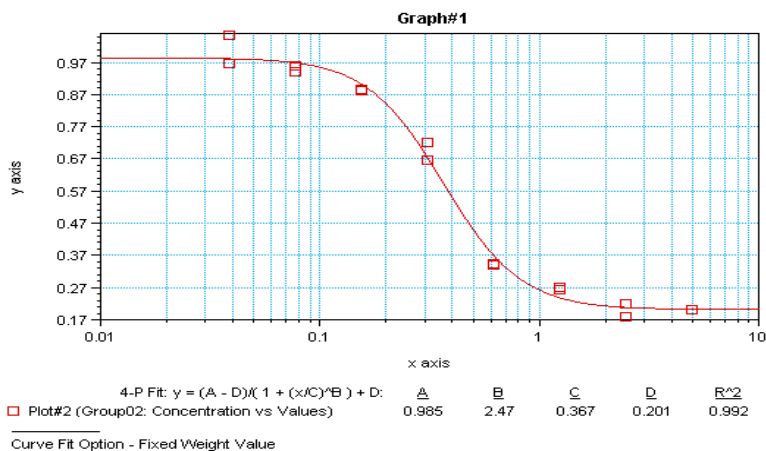


图1 对K562细胞增殖抑制作用的典型图谱

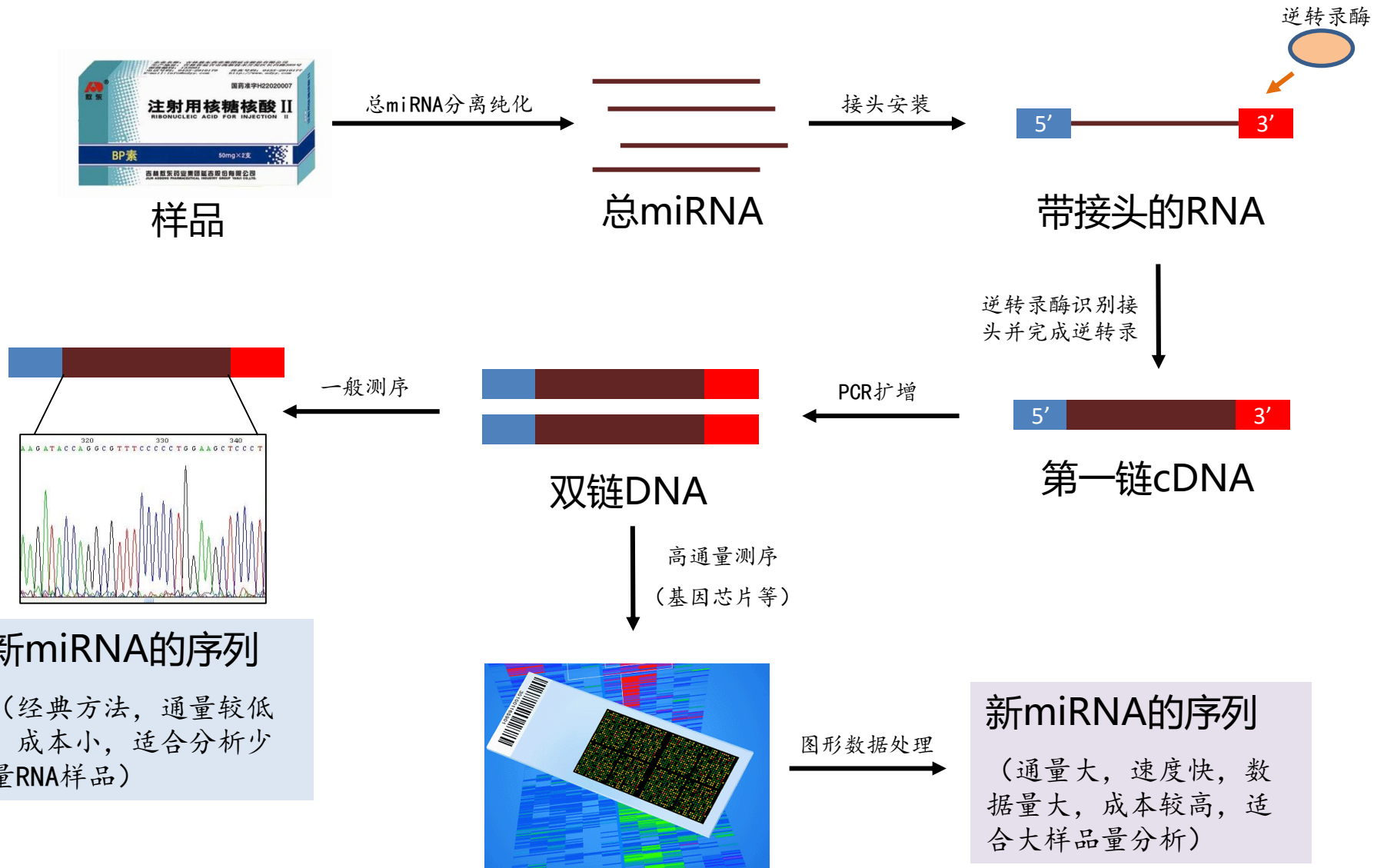
具有剂量浓度 (0.04~10mg/ml) 依赖关系, 呈典型的反S型曲线, 线性关系良好 ($R^2=0.992$)

表 核糖核酸 II (0.6mg/ml) 对多种肿瘤细胞的生长抑制作用

细胞系	抑制率
人红白血病细胞 (K562)	83.6%
小鼠成纤维细胞 (L929)	85.7%
大鼠骨肉瘤细胞 (UMR-106)	81.3%
淋巴结肺癌转移细胞 (H292)	75.2%
肝癌细胞 (SMMC-7721)	55.3%
人肺癌细胞 (H125)	46.9%
正常人肝细胞 (L02)	-33.8%

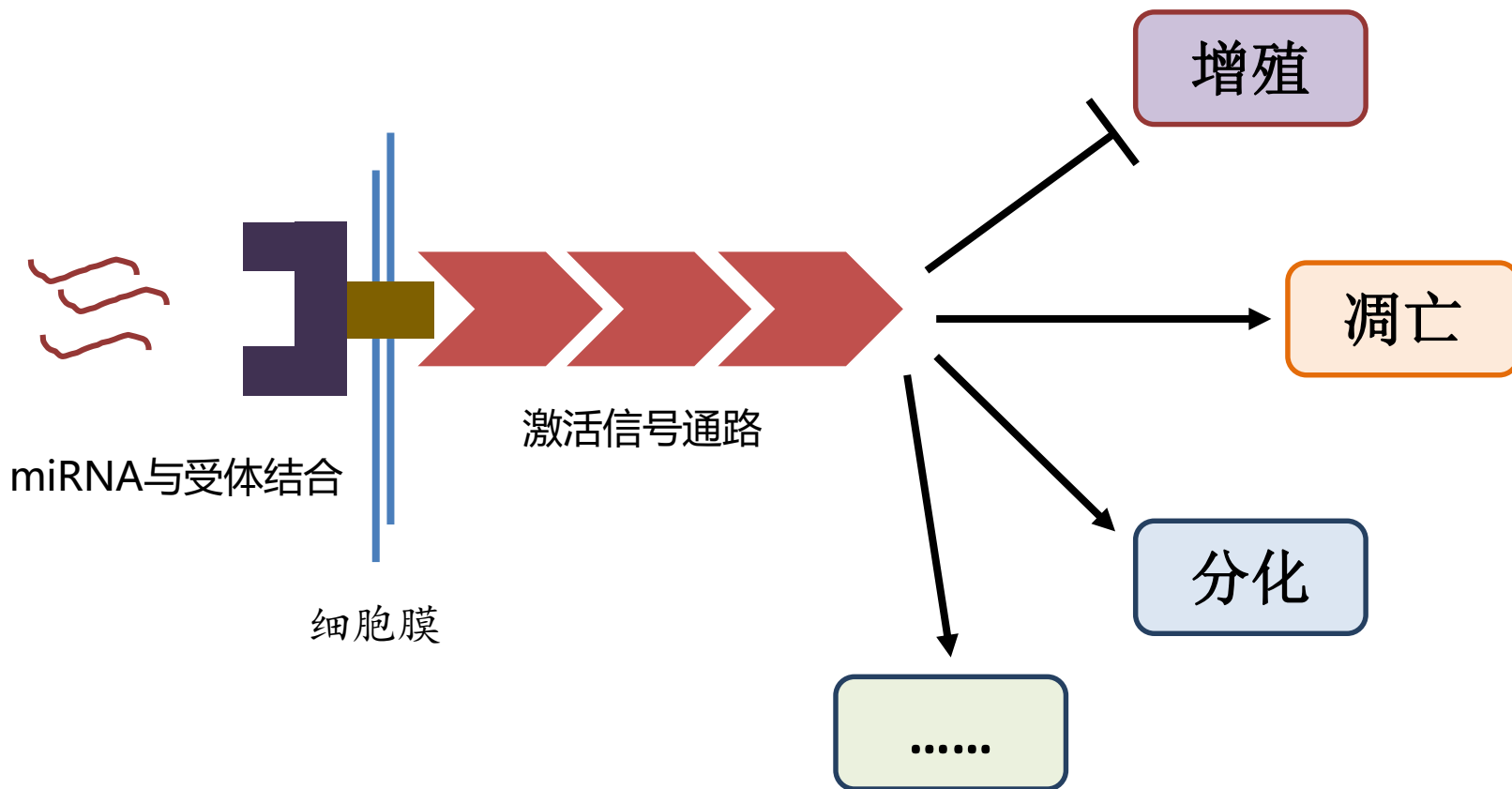


核糖核酸II中新miRNA的发现



miRNA抗肿瘤机制

miRNA与肿瘤细胞表面相应的细胞膜受体结合，激活下游信号通路。通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞分化等多种途径实现抗肿瘤的生物学功能。





关键质量属性（Critical quality attribute CQA）

生物技术药品的质量

源于设计（QbD）

源于找到产品的关键质量属性

1、什么是产品的关键质量属性：“物理、化学、生物学或微生物学性质或特性，其应当在适当限度、范围、分布以内，以确保达到所需的产品质量。” [ICH Q8 R1]

根据患者影响而定，并非工艺能力或历史值。

2、关键质量属性的评估工具：影响度表和不确定性表。



案例：高分子量分子异构物（HMWS）

样品	效价	FcRn结合
SEC控制样品	103	80
主峰	104	87
HMWS	46	73

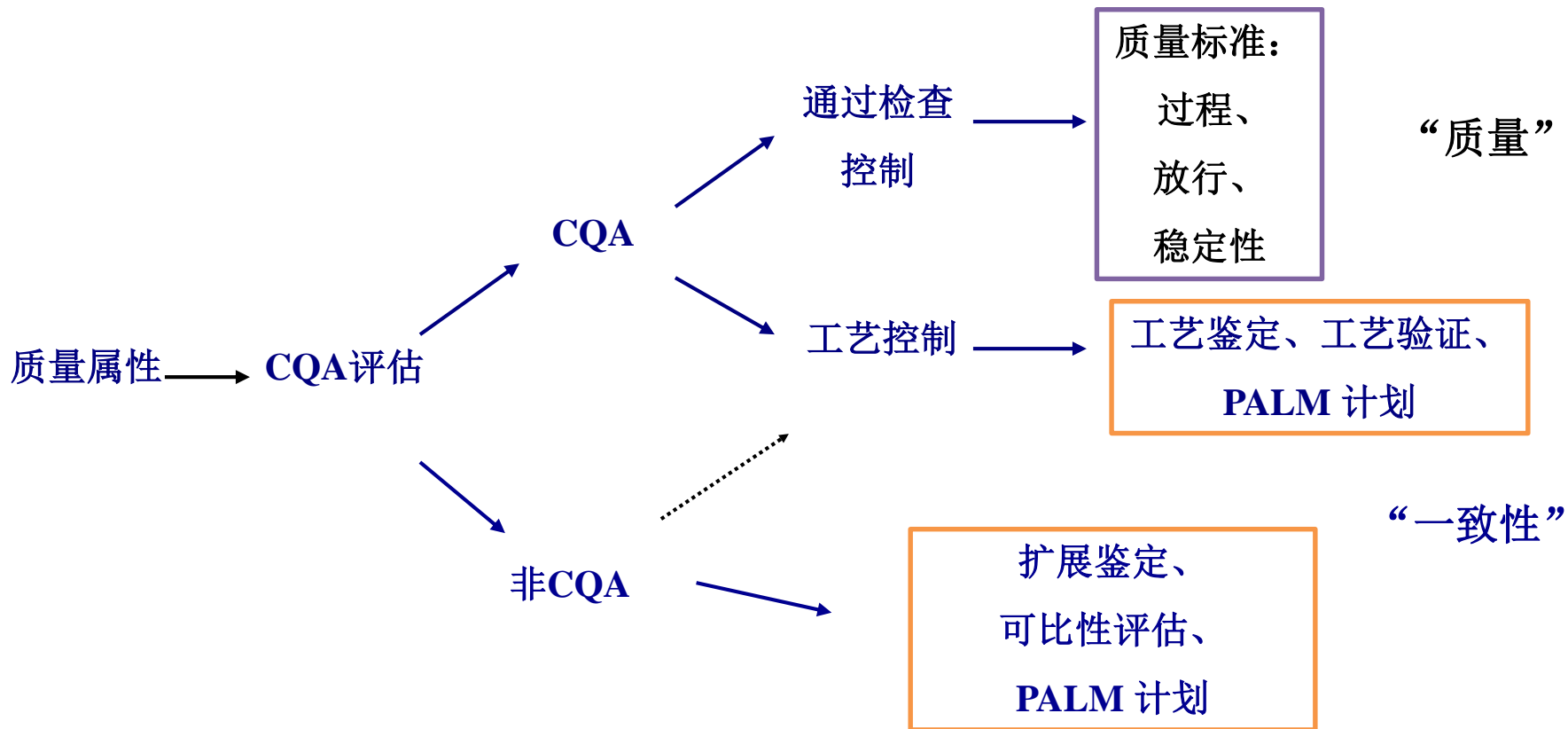
影响&等级	生物活性	PK / PD	增加的免疫原性风险	安全性
极高(20)	变化 >100%	PK有>40%变化	可检出抗药抗体 (ATA)，致使安全性受到限制	不可逆的不良事件 (AE)
高 (16)	40%-100%变化	20%-40%变化、对PD有影响	可检出ATA，致使有效性受到限制	可逆的AE
中等(12)	20%-40%变化	20%-40%变化、对PD没有影响	可检出ATA，但影响是可控的	易控制的AE
低 (4)	变化 <20%	变化<20%、对PD没有影响	可检出ATA、产生极小影响	次要、一过性AE
无 (2)	无变化	对PK 或PD均没有影响	没有检出抗药抗体、或检出抗体但无相关体内效应	无不良事件

等级	不确定性	产品变异体与工艺杂质
7	极高	不了解（新变异体或属性）
5	高	有关相关分子变异体或属性的参考文献
3	中等	此分子的非临床或体外研究数据。相似类别分子的非临床、体外研究或临床研究数据
2	低	变异体已存在于临床试验物质中。
1	极低	此分子特殊变异体的影响已在临床试验中确立

- 影响分数很高（16），因为生物活性降低 ($46/103 = 45\%$)
- 根据体外研究数据，不确定性分数（3）为中等，
- 复合：严重性分数为48 (= CQA)
- PK影响分数很低（4），根据FcRn测定 ($73/80 = 91\%$)
- 根据体外研究数据表明，不确定性分数（3）为中等，
- 根据生物活性，通过SEC测得HMWS为CQA



质量源于设计（QBD）控制策略



* PALM：批准后生命周期管理计划

生物技术药品的质量评价

—通过评价性抽验质量标准提高的案例

是什么，为什么

- ◆对生产各个环节监控，原材料、中间体、成品检测；
- ◆对上市后样品进行质量评价；
- ◆发现合格的产品可能存在的质量隐患；
- ◆发现质量标准或检验方法存在的不足；
- ◆对合格的仿制产品找出与原研产品的差距；
- ◆发现某些不规范企业利用质量标准的局限性故意偷工减料甚至非法添加的违法行为等。

通过评价性抽验为药品市场监管提供技术支撑，为生产企业改进工艺、提高质量、降低风险提供技术指导。



药品质量评价主要涉及

怎么做

- 1、**处方工艺**：原料、辅料、包装材料、生产过程；
- 2、**药品功能特性**：释放度、溶出度、效价、含量；
- 3、**稳定性核查**：温度、湿度、光照、微生物污染；
- 4、**质量标准**：性状、鉴别、检查、含量或活性测定；
- 5、**标准物质**：鉴别、杂质检查、含量或活性测定的适用性；
- 6、**检验方法**：可操作性、耐用性；
- 7、**临床不良反应与药品质量的相关性。**



重点关注：药品的安全性、有效性、质量可控（生产过程、工艺参数、质量指标及其检验方法）。

- ◆ 质控项目与限度、检验方法
- ◆ 生产、贮存过程降解情况；
- ◆ 降解产物的有效分离条件；
- ◆ 辅料与主成分、包材的相容性；

通过质量评价产品质量得到改善的药典品种：甲状腺素片、垂体后叶注射液、胰岛素注射液、注射用绒促性素、糜蛋白酶等。

甲状腺素片

【主要成份】 本品主要成份为：系取猪、牛、羊等食用动物的甲状腺体制成。

【适应症/功能主治】 用于各种原因引起的甲状腺功能减退症。

本品系取猪、牛、羊等食用动物的甲状腺体，除去结缔组织与脂肪，绞碎、脱水、脱脂，在 60℃ 以下的温度干燥，研细制成。按干燥品计算，含甲状腺特有的化合碘(I)应为 0.27%~0.33%。

本品含甲状腺特有的化合碘(I)应为甲状腺粉标示量的 0.255%~0.345%。

本品按甲状腺粉的标示量计算，每 1mg 中含左甲状腺素 ($C_{15}H_{11}I_4NO_4$, T_4) 与碘塞罗宁 ($C_{15}H_{12}I_3NO_4$, T_3) 应分别为 0.52~0.64 μ g 和 0.13~0.15 μ g。

按规格40mg计，每片含 T_3 5.2~6.0 μ g， T_4 20.8~25.6 μ g

2010版中国药典

2015版中国药典

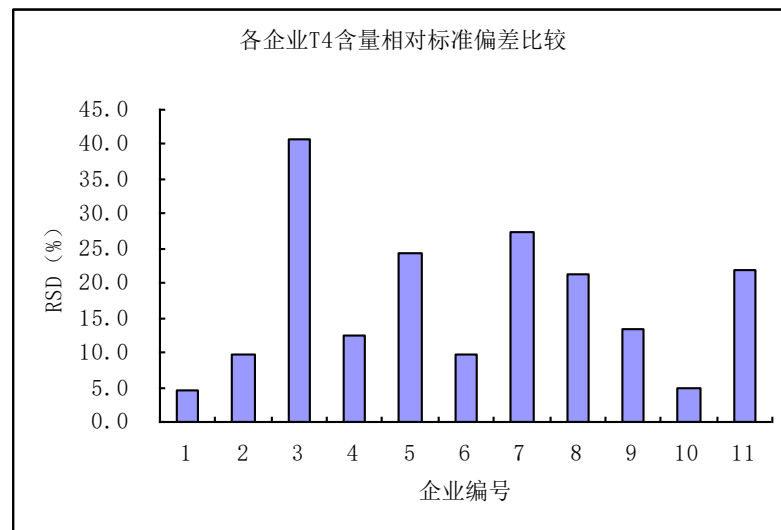
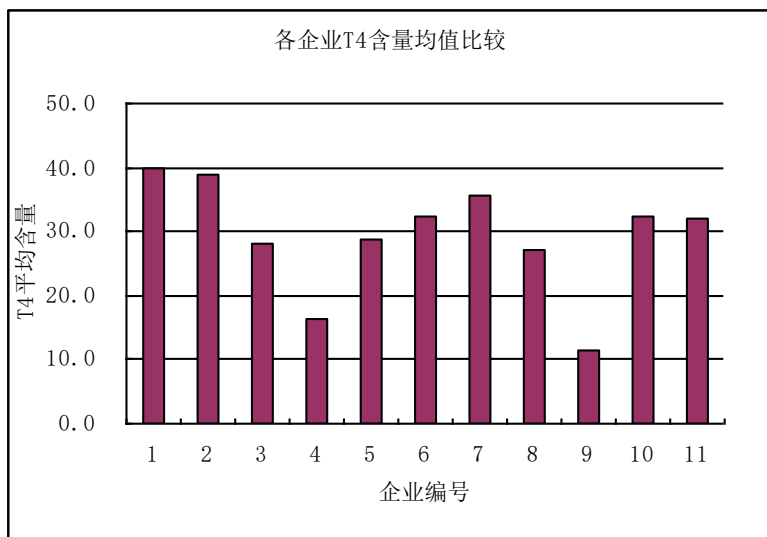
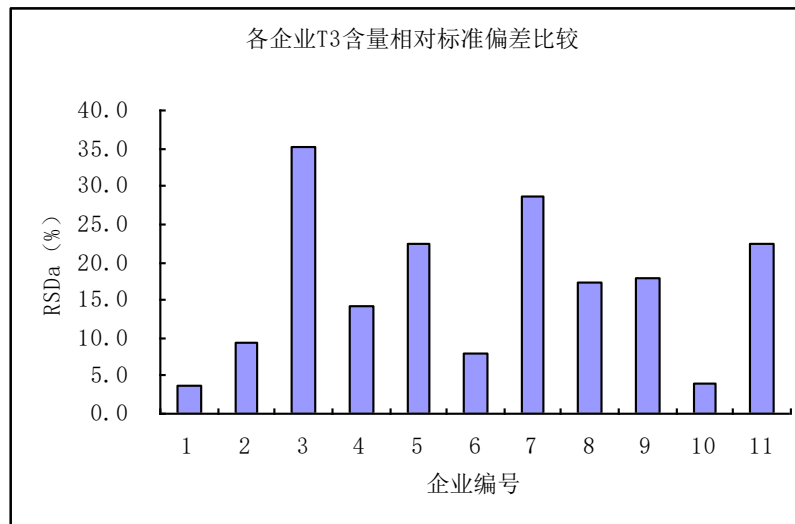
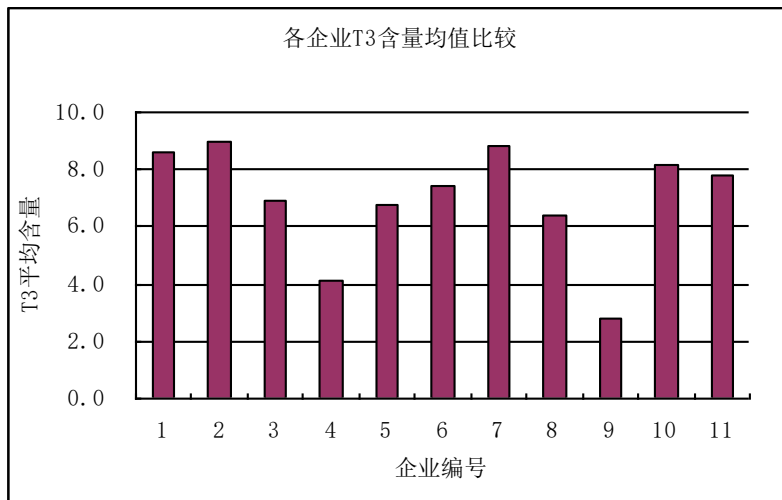




2012年国评甲状腺素片各生产企业所抽取的样品情况

No	生产企业	抽验批次	百分率 (%)
1	上海实业药业有限公司	34	19.4%
2	浙江药业有限公司	18	10.3%
3	山东药业有限公司1	31	17.7%
4	南宁生化制药有限责任公司	7	4.0%
5	济南生化制药有限公司	32	18.3%
6	山东生物化学制药厂	34	19.4%
7	兖州制药有限公司	8	4.6%
8	天津生物制药有限公司	4	2.3%
9	山东药业有限公司2	3	1.7%
10	山东药业有限公司3	2	1.1%
11	山东药业有限公司4	2	1.1%
	总 计	175	100%

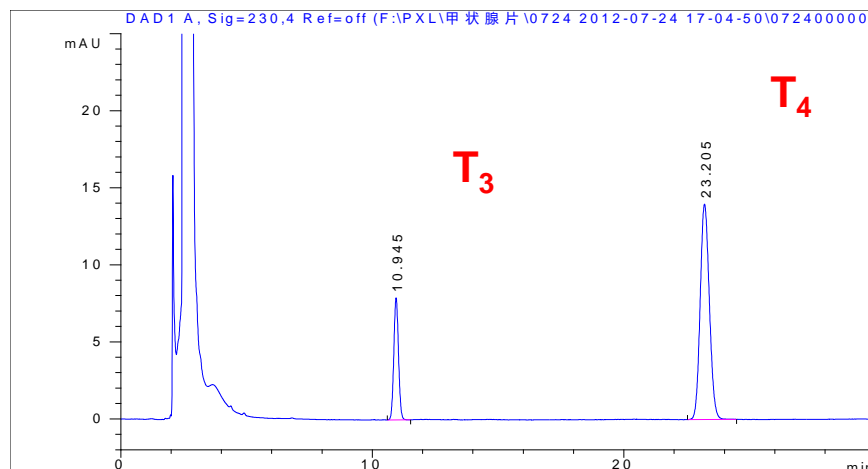
各企业甲状腺片 T_3 T_4 含量均值和相对标准偏差比较 ($\mu\text{g}/\text{片}$)



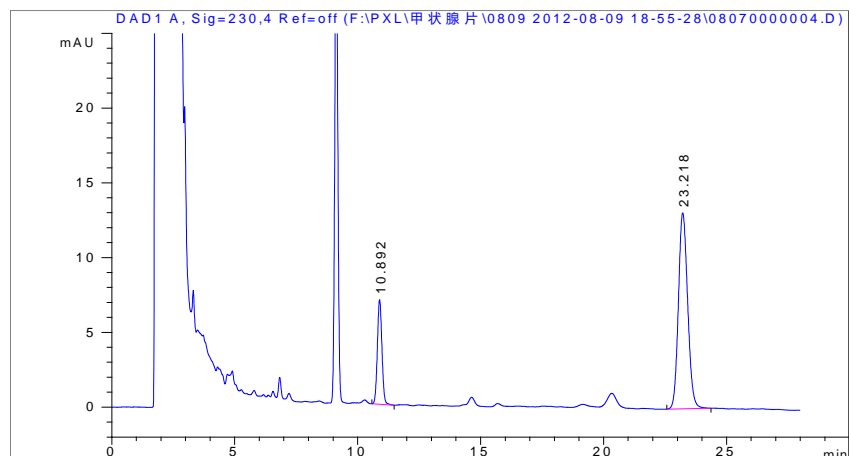
【含量测定】 照高效液相色谱法(通则 0512)测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以水-乙腈-磷酸(650:350:5)为流动相;检测波长为230nm。理论板数按左甲状腺素峰计算不低于3000,左甲状腺素峰、碘塞罗宁峰与相邻峰的分离度均应符合要求。

测定法 避光操作。取本品适量(约相当于左甲状腺素38 μ g),精密称定,置预先充有氮气的带螺帽试管中,尽量减少在空气中暴露的时间,精密加入蛋白水解酶溶液[称取氯化钠6.435g、三羟甲基氨基甲烷4.846g和他巴唑5.708g,置1000ml量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,必要时用6mol/L盐酸溶液或0.1mol/L氢氧化钠溶液调节pH值至 8.4 ± 0.05 ,作为还原性缓冲溶液。临用前,取链霉蛋白酶(P5147)适量,加还原性缓冲溶液溶解并稀释制成每1ml中含链霉蛋白酶1mg的溶液]5ml。缓缓通入氮气流5分钟,盖上螺帽,摇匀,置带盖的水浴中,于 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 水解28小时,期间不时检查混合物分散情况,必要时摇匀。精密加入1%磷酸乙腈溶液2ml,振荡,以每分钟2000转离心5分钟。取上清液滤过,取续滤液作为供试品溶液。精密量取供试品溶液20 μ l注入液相色谱仪,记录色谱图;另精密称取左甲状腺素对照品38mg和碘塞罗宁对照品9mg,置100ml量瓶中,加水-乙腈-浓氨溶液(500:500:1)混合溶液50ml,涡旋使溶解,用50%乙腈溶液稀释至刻度,摇匀,精密量取5ml,置250ml量瓶中,用还原性缓冲溶液稀释至刻度,摇匀,精密量取5ml,置带螺帽试管中,精密加入1%磷酸乙腈溶液2ml,振荡,同法测定,按外标法以峰面积计算,即得。



对照品溶液图谱



进口供试品溶液图谱

垂体后叶注射液的质量评价

生产工艺

主要工艺流程



◆脑垂体丙酮浸泡→剥后叶→后叶丙酮浸泡→后叶干燥→后叶粗制品→(粉碎)→丙酮、乙醚处理→除去有机溶剂→干燥→粉碎→**垂体后叶粉**→稀醋酸溶液提取2~3次→加三氯叔丁醇(100℃)→加活性炭→调pH→滤过→垂体后叶原液→配液→调pH→0.45μm滤膜滤过→0.22μm滤膜滤过→灌封→**垂体后叶注射液**

存在问题



- ◆起始原料动物脏器，但无病毒灭活验证，对病毒未进行检测
- ◆部分企业从垂体后叶粗制品开始生产
- ◆制法中为“灭菌溶液”，但实际上未采用高温高压灭菌，而是薄膜过滤除菌
- ◆工艺简单，风险大

质量标准提高思路

根据适应症：缩宫素和升压素均是有效成分。

调整含量限度要求。

动物来源，注射剂，多组分——高风险制剂。

制订制法要求，杂蛋白谱研究。

现有标准升压素和缩宫素采用生物测定法，误差大。

尝试用更快捷的、可操作性性更好的液相法替代。

现有标准理化项目少，不能控制产品质量，不能确保产品的稳定性。

增订醋酸、升压素比活、溶液的澄清度与颜色、防腐剂、残留溶剂。

工艺或标准中的存在的其他安全性问题

微生物限度、异常毒性、细菌内毒素、过敏试验、口蹄疫病毒抗体检测、种属鉴别、药物相容性试验。



垂体后叶质量标准比较

项目	《中国药典》2000版/2005版二部	拟定标准
效价限值	每1mg含加压素不得低于0.6单位；加压素与缩宫素的效价比值不得低于0.6: 1	每1mg含加压素不得低于0.6单位，且应为标示量的85%~120%； 缩宫素与加压素的效价比值应为0.9~1.9
制法要求	/	规定：动物种属和健康要求、工艺过程要求等
性状	类白色至淡黄色粉末；有特臭	同左
鉴别	/	HPLC法
残留溶剂	/	丙酮与乙醚应符合规定
干燥失重	/	不得过5%
重金属	/	不得过百万分之二十
微生物限度	/	10g中不得检出沙门菌
缩宫素	生物测定法，缩宫素与加压素效价的比值不得大于1: 0.6	/ (并入效价测定)
效价测定	生物测定法，测定加压素效价，应为标示量的85~120%	生物测定法，测定加压素效价，测定缩宫素效价
类别	血管收缩药及抗利尿药	血管收缩药及抗利尿药



项目	《中国药典》1963年版二部	《中国药典》2000版/2005版二部	拟定标准	USP20版/21版/22版/23版
性状	澄明或几乎澄明的无色液体	无色澄明或几乎澄明的液体	无色或几乎无色的澄明液体	/
鉴别	/	/	HPLC法	/
pH值	3.0~4.0	3.0~4.0	同左	2.5~4.5
澄清度	/	/	应澄清	/
高分子物质	/	/	分子排阻色谱法	/
醋酸	/	/	HPLC法	/
三氯叔丁醇	/	/	GC法 不得过标示量	/
缩宫素	/	生物测定法, 缩宫素与升压素效价的比值不得大于1: 0.6	/ (并入效价测定)	见效价测定项下
细菌内毒素	/	/	应小于75EU/ml	USP 23版开始有此项
异常毒性	/	/	0.6/ml, i.v.	/
装量	应符合规定	应符合规定	应符合规定	应符合规定
可见异物	应符合规定	应符合规定	应符合规定	应符合规定
不溶性微粒	/	应符合规定	应符合规定	/
无菌	应符合规定	应符合规定	应符合规定	应符合规定
效价测定	生物测定法, 测定缩宫素效价, 应为标示量的83~120%	生物测定法, 测定升压素效价, 应为标示量的87~115%	生物测定法, 测定升压素效价, 应为标示量的87~115%, 测定缩宫素效价, 缩宫素与升压素的效价值比应为0.9~1.9; 比活: 每1mg蛋白中升压素效价不得少于4单位	生物测定法, 测定缩宫素和升压素效价, 均应为标示量的85.0~120.0%
作用与用途	子宫收缩药及抗利尿药, 用于产后止血和尿崩症	血管收缩药及抗利尿药	血管收缩药及抗利尿药	/
规格	(1) 0.5ml: 5单位 (2) 1ml: 10单位	(1) 0.5ml: 3单位 (2) 1ml: 6单位	(1) 0.5ml: 3单位 (2) 1ml: 6单位 (3) 2ml: 3单位 (4) 2ml: 6单位	/

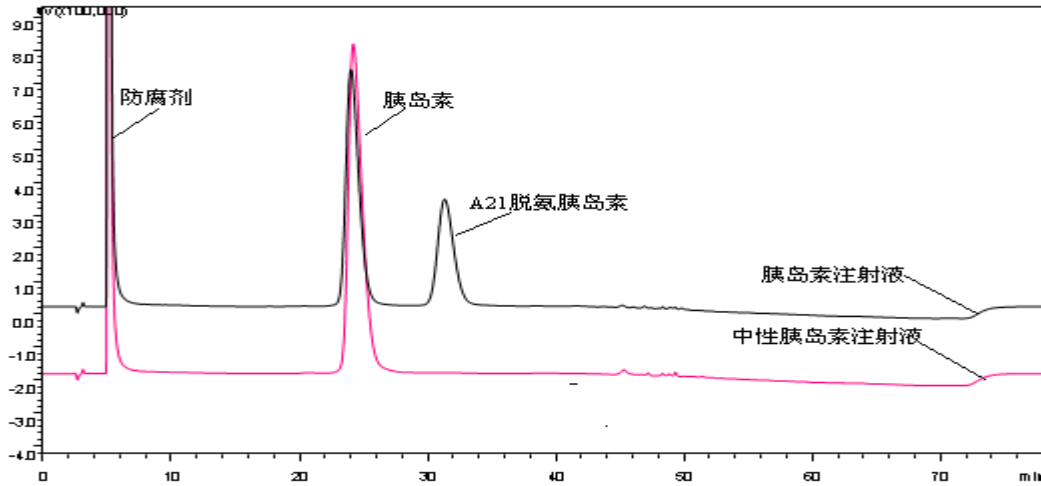
垂体后叶注射液标准比较表

胰岛素是**1921**年发现的，**1922**年开始用于糖尿病的治疗。动物来源的胰岛素是从动物（猪或牛）胰脏中提取的，胰岛素注射液于**2009**年列入我国基本药物目录。

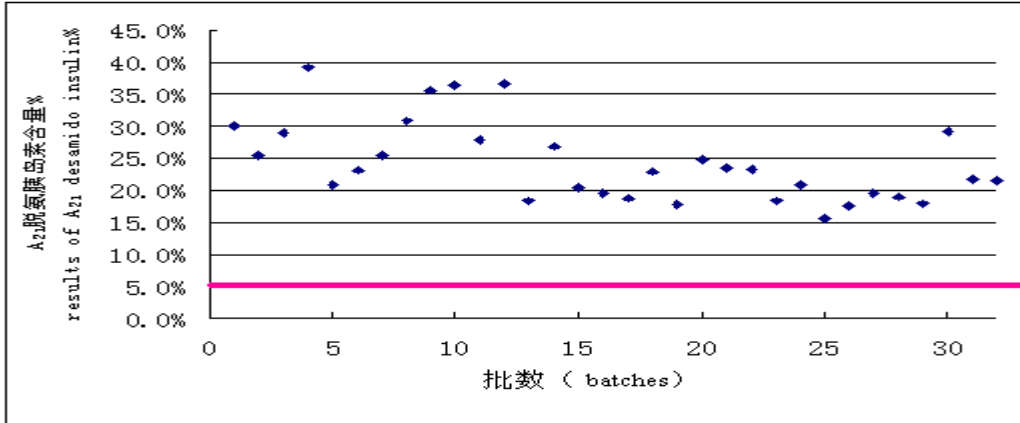


2009年胰岛素制剂临床不良反应报告显示，在**339**例不良反应中，胰岛素注射液报告**213**例，占总数的**62.8%**，这一数据说明胰岛素注射液的不不良反应发生率远高于其他糖尿病治疗用胰岛素制剂。





胰岛素注射液与中性胰岛素注射液有关物质色谱图



32批胰岛素注射液A₂₁脱氨胰岛素检验结果

——摘自中国食品药品检定研究院胰岛素注射液国评报告

胰岛素注射液处方的酸性条件是导致有关物质A₂₁脱氨胰岛素普遍较高的主要原因，该品种的处方及生产工艺存在固有的缺陷。

A₂₁脱氨胰岛素是胰岛素注射液常见的杂质，A₂₁脱氨胰岛素含量过高会影响胰岛素的疗效及增加不良反应。



胰岛素注射液

Yidaosu Zhusheye

Insulin Injection

本品为胰岛素的无菌水溶液。其效价应为标示量的90.0%~110.0%。

本品每100ml中可加甘油1.4~1.8g、苯酚0.25g。

【性状】 本品为无色或几乎无色的澄明液体。

【鉴别】 取本品，照胰岛素项下的鉴别(1)项试验，显相同的结果。

【检查】 pH值 应为6.6~8.0(通则0631)。

相关蛋白质 取本品，每1ml中加9.6mol/L盐酸溶液3 μ l酸化，混匀后作为供试品溶液，取供试品溶液适量(约相当于胰岛素2单位)，照胰岛素项下的方法测定，记录色谱图，扣除苯酚峰，按峰面积归一化法计算，A₂₁脱氨胰岛素峰不得大于5.0%；其他相关蛋白质峰的总和不得大于6.0%。

中性胰岛素注射液

Zhongxing Yidaosu Zhusheye

Neutral Insulin Injection

本品为胰岛素的无菌水溶液。其效价应为标示量的90.0%~110.0%。

本品每100ml中可加甘油1.4~1.8g、苯酚0.25g。

【性状】 本品为无色或几乎无色的澄明液体。

【鉴别】 取本品，照胰岛素项下的鉴别(1)项试验，显相同的结果。

【检查】 pH值 应为6.6~8.0(附录VI H)。

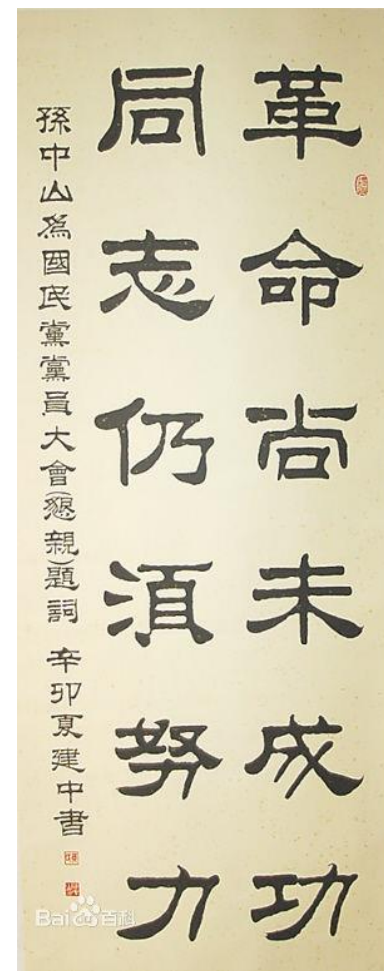
相关蛋白质 取本品，每1ml中加9.6mol/L盐酸溶液3 μ l酸化，混匀后作为供试品溶液，取供试品溶液适量(约相当于胰岛素2单位)，照胰岛素项下的方法检查，记录色谱图，扣除苯酚峰，按峰面积归一化法计算，A₂₁脱氨胰岛素峰不得大于5.0%。其他相关蛋白质峰的总和不得大于6.0%。

2015版将“中性胰岛素注射液”与“胰岛素注射液”的名称统一，均称为“胰岛素注射液”，并执行一个标准，其中pH值由“酸性”和“中性”统一为中性，相关蛋白由“不控制”和“控制”统一为“控制”。



国家评价性抽验对生化药标准提高的贡献

- 2008年~2014年共评价了生化药80个品种：包括各类固体制剂、注射剂、滴眼剂和外用制剂
- 2010版和2015版药典标准提高有贡献的品种：绒促性素、垂体后叶、甲状腺片、胰岛素、肝素钠、鲑降钙素、复方氨基酸注射液等（不到10个）
- 还有待提高的品种：三磷酸腺苷二钠、缩宫素、凝血酶、大量的多组分生化药



结束语

脏器提取的多组分生化药物多数有效成分不明确，存在病毒污染问题。单靠成品质量标准无法有效地控制产品的质量，要从源头到终产品进行全程质量控制。

原材料——严格控制原材料的来源；

病毒灭活工艺——步骤有效性验证；

生产工艺——QBD，关键质量属性；

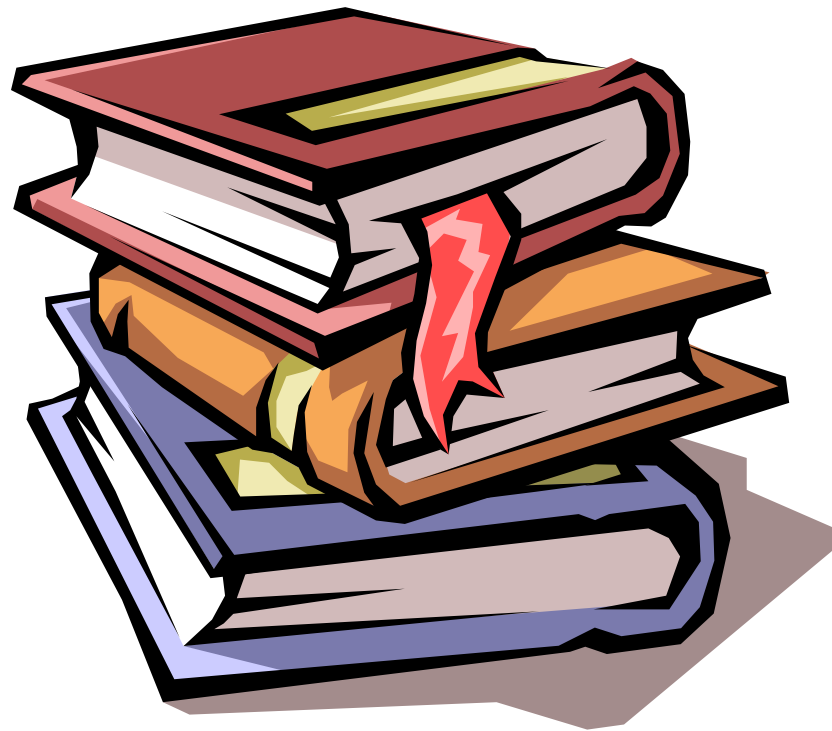
质量标准体系——整体动物、组织、中间体、原料（原液）、终产品（制剂）的质量标准，生产工艺规程；

药品运输、存放——冷链要求

临床使用——合理

质量再评价——从企业和监管角度

Thanks!



National Institutes for Food and Drug Control

