



兽药质量管理及控制

浙江汇能动物药品有限公司

质量中心 经理

丁瑜

18958071709



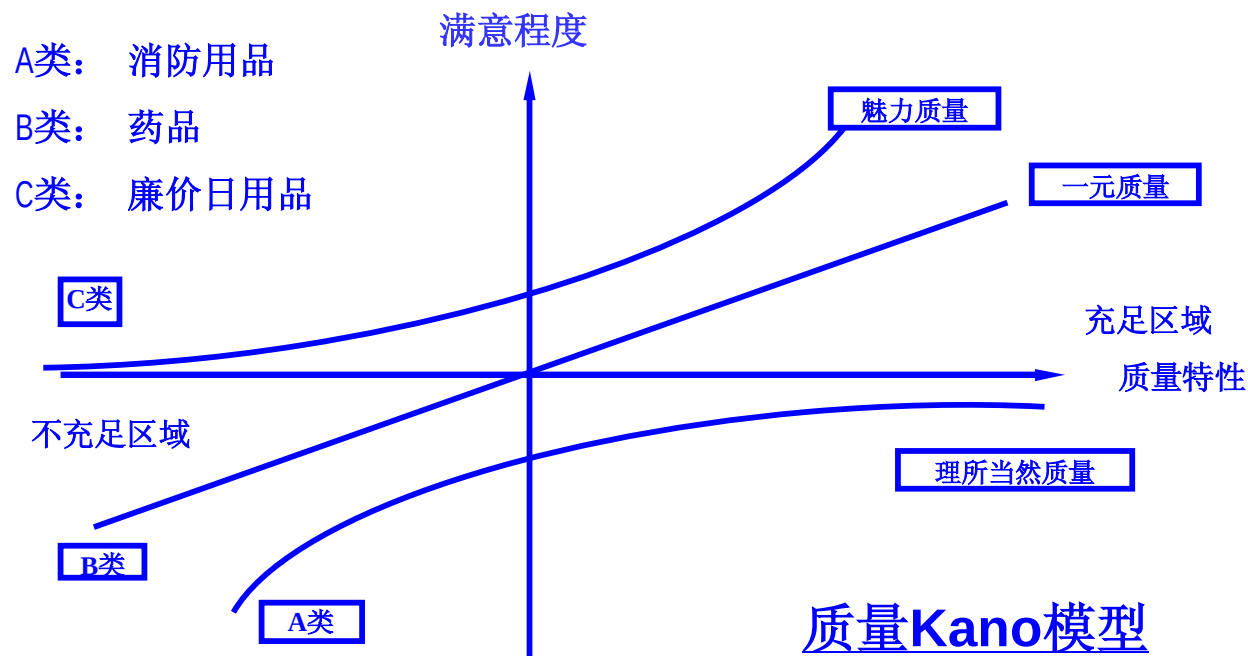
内容提纲

- 一、兽药生产及质量控制
- 二、那西肽精品质量控制实例
- 三、喹烯酮精品质量控制实例
- 四、盐酸氯苯胍精品质量控制实例



1、质量的多元性:

质量 = 顾客的感受和满足要求的程度



质量的品与质

兽药的特殊性:

药品

公共安全性

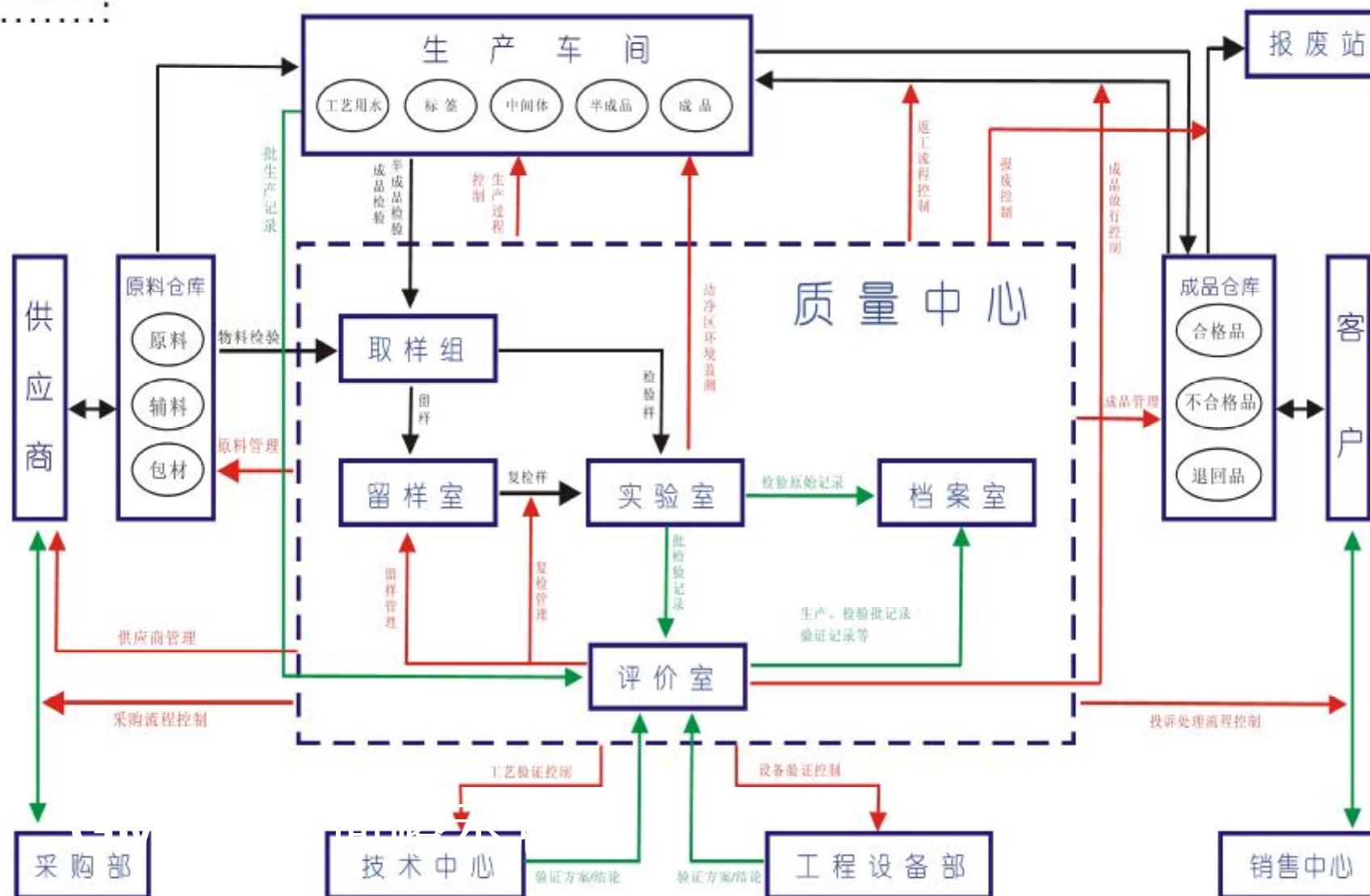
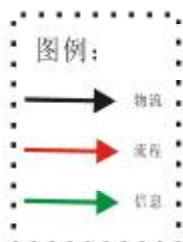


2、兽药生产质量要求：GMP体系



汇能质量控制流程

建一流团队 创精品工程





生产环境 - 车间





仓储环境I - 原辅料





仓储环境II - 成品





质量团队

大学本科

精化分析或兽医药学



持证上岗

专业培训及轮岗培训





检验设备 - I





检验设备 - II





3、兽药质量检验依据

中华人民共和国

兽药典 2005版

中华人民共和国农业部

兽药质量标准2003版

中华人民共和国农业部

兽药质量标准2006增补版

中华人民共和国农业部

进口兽药质量标准1999版





4、国家质量标准的意义

- ◆ 国家标准的着眼点：

 - 区域内起始允许水平

 - 区域内统一衡量尺度

- ◆ 基本意义：

 - 安全性、有效性、可比性

- ◆ 局限性

 - 质量指标的共同特性

必须的安全边界

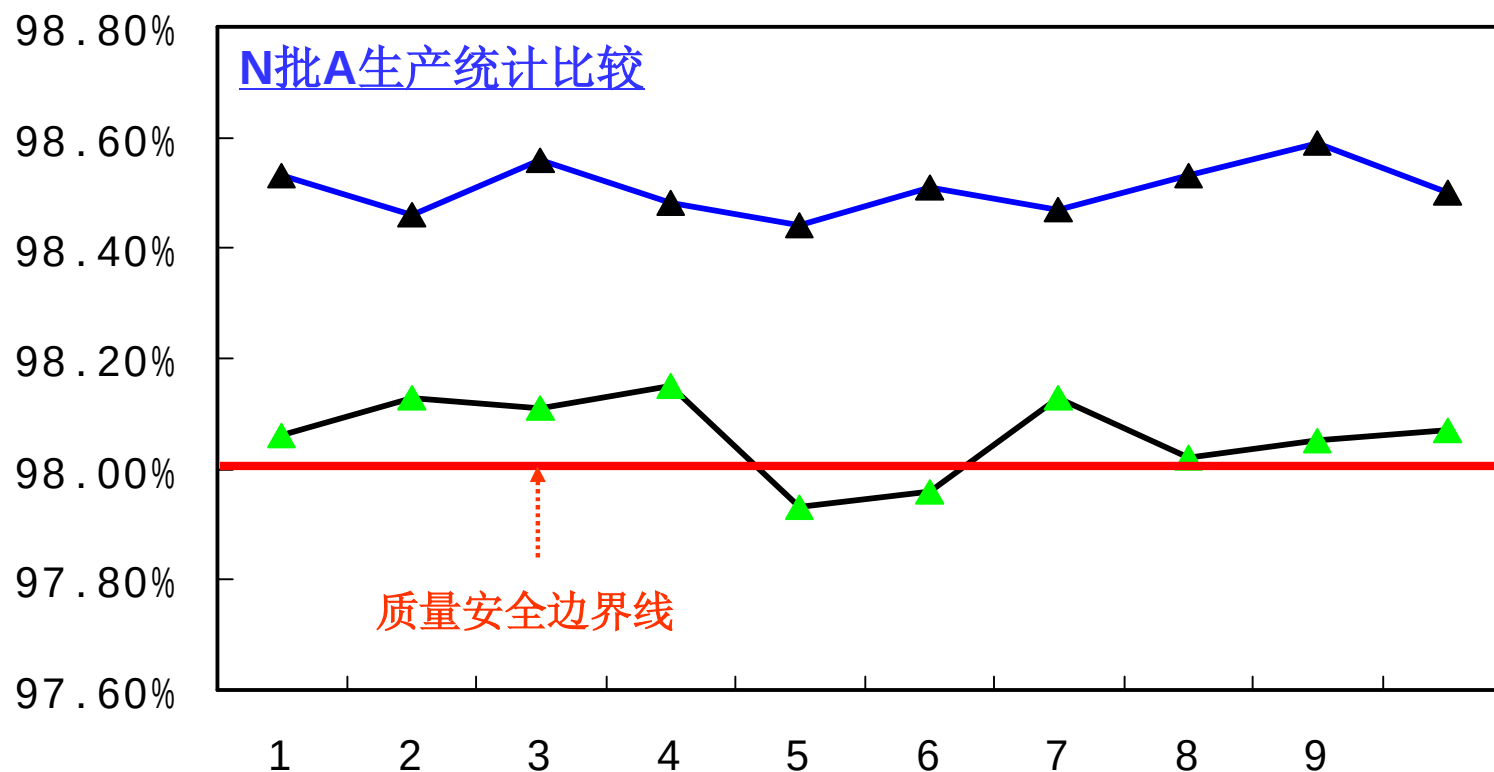
核心意义：

建立起必须共同遵守的安全边界

有效限定发生质量事件为低风险的和小概率



案例：安全边界：





5、33种饲料药物添加剂

(1)、33种饲料药物添加剂 产品一览表:			
1	二硝托胺预混剂	17	氯苯肿酸预混剂
2	马杜霉素铵预混剂	18	洛克沙肿预混剂
3	尼卡巴嗪预混剂	19	莫能菌素钠预混剂
4	尼卡巴嗪、乙氧酰胺苯甲酯预混剂	20	杆菌肽锌预混剂
5	甲基盐霉素、尼卡巴嗪预混剂	21	黄霉素预混剂
6	甲基盐霉素预混剂	22	维吉尼亚霉素预混剂
7	拉沙诺西钠预混剂	23	喹乙醇预混剂
8	氢溴酸常山酮预混剂	24	那西肽预混剂
9	盐酸氯苯胍预混剂	25	阿美拉霉素预混剂
10	盐酸氨丙啉、乙氧酰胺苯甲酯预混剂	26	盐霉素钠预混剂
11	盐酸氨丙啉、乙氧酰胺苯甲酯、磺胺喹噁啉预混剂	27	硫酸粘杆菌素预混剂
12	氯羟吡啶预混剂	28	牛至油预混剂
13	海南霉素钠预混剂	29	杆菌肽锌、硫酸粘杆菌素预混剂
14	赛杜霉素钠预混剂	30	吉它霉素预混剂
15	地克珠利预混剂	31	土霉素钙预混剂
16	复方硝基酚钠预混剂（第193号公告禁用）	32	金没素预混剂
		33	恩拉霉素预混剂



(1)、33种饲料药物添加剂 检验方法分类表:

产品	原粉	预混	新法	产品	原粉	预混	新法
1 二硝托胺预混剂	HPLC	HPLC		17 氨苯肿酸预混剂	滴定	滴定	
2 马杜霉素铵预混剂	HPLC	HPLC		18 洛克沙肿预混剂	定氮	定氮	
3 尼卡巴嗪预混剂	分	分	HPLC	19 莫能菌素钠预混剂	生	生	
4 尼卡巴嗪、乙氧酰胺苯甲酯预混剂	分+分	分+分	HPLC	20 杆菌肽锌预混剂	生	生	
5 甲基盐霉素、尼卡巴嗪预混剂	N/A	生+分		21 黄霉素预混剂	生	生	HPLC
6 甲基盐霉素预混剂	生	生		22 维吉尼亚霉素预混剂	生	生	
7 拉沙诺西钠预混剂	生	荧光		23 喹乙醇预混剂	分	分	HPLC
8 氢溴酸常山酮预混剂	HPLC	HPLC		24 那西肽预混剂	生	生	HPLC
9 盐酸氯苯胍预混剂	滴定	滴定	HPLC	25 阿美拉霉素预混剂	HPLC	HPLC	
10 盐酸氨丙啉、乙氧酰胺苯甲酯预混剂	HPLC	HPLC		26 盐霉素钠预混剂	生	生	
11 盐酸氨丙啉、乙氧酰胺苯甲酯、 磺胺喹噁啉预混剂	HPLC	HPLC		27 硫酸粘杆菌素预混剂	生	生	HPLC
				28 牛至油预混剂	GC	GC	
12 氯羟吡啶预混剂	分	分		29 杆菌肽锌、硫酸粘杆菌素预混剂	生	生+生	
13 海南霉素钠预混剂	生	生		30 吉它霉素预混剂	生	生	HPLC
14 赛杜霉素钠预混剂	HPLC	HPLC		31 土霉素钙预混剂	HPLC	HPLC	
15 地克珠利预混剂	HPLC	HPLC		32 金霉素预混剂	HPLC	HPLC	
16 复方硝基酚钠预混剂 (第193号公告禁用)	HPLC	HPLC		33 恩拉霉素预混剂	生	生	

方法归纳: 滴定法、分光光度法、HPLC、生测法



(3)、33种饲料药物添加剂 检验方法比较表

对测定方法的考察：

- ①、方法本身精密度；
- ②、其它共存物的影响；
- ③、操作的难易及熟练性要求；

方法理论	检测方法	化学滴定法	分光光度法	液相色谱法	生物效价法
	测定原理	中和、氧化还原	吸光值 $\propto$ 浓度	物质 $\propto$ 峰	指示菌圈 $\propto$ 药物浓度
①	方法精密度	高	一般	高	差
	方法可靠性	高（问题）	一般（问题）	高	低（问题）
②	添加物影响	小	大	基本无	大
	对组分的判别	组分综合结果	组分综合结果	分别结果	组分综合结果
	受参考品的影响	小	小	小	小
③	操作熟练要求	一般	低	一般	极高
	操作误差	小	小	小	大
综合考察	总评分	15	15	20	9
	方法用途	根本方法	生产过程快检	检验及分析	验证抗生效果



(4)、33种饲料药物添加剂 检测项目总汇总表:						
原料药				预混剂		
表观性状				表观性状		
熔点				鉴别		
比旋度				检查	颗粒	
鉴别	化学（或仪器）				有关物质	
检查	酸度（或pH，酸值）				干燥失重	
	氯化物（或氯离子，或游离氯）				其它	预混剂项下各项规定
	胺盐（或其它的含N化合物）			含量（效价）		
	有关物质	游离物或相关杂质	限度或薄层			
	溶液澄清度					
	染色度					
	干燥失重					
	炽灼残渣（或硫酸盐灰份）					
	重金属					
	砷盐					
	颗粒细度					
	其它					
含量（效价）						



二、那西肽 精品质量控制实例



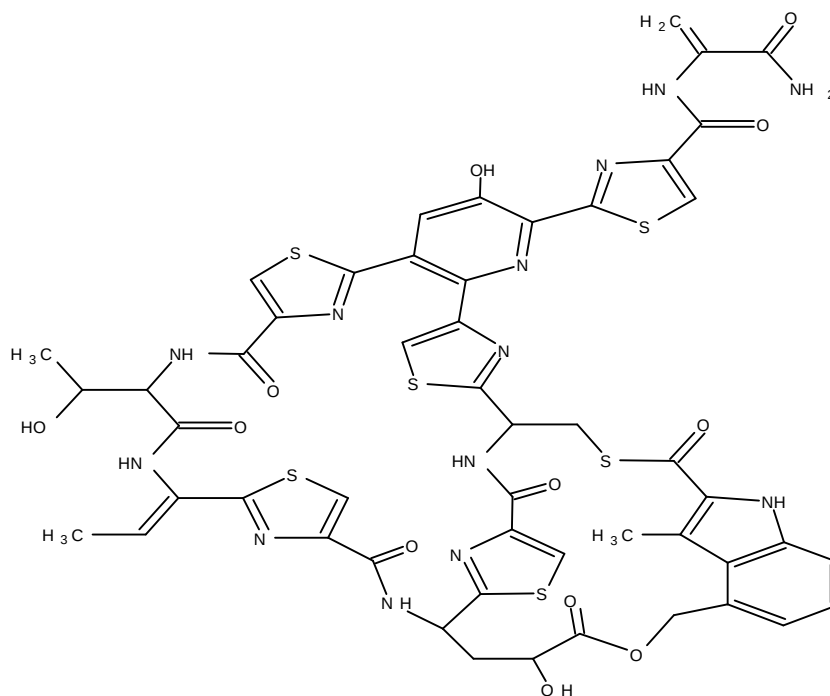


那西肽分子及结构:

生物发酵产物 多组分性

分子式: $C_{51}H_{43}N_{13}O_{12}S_6$ 含硫多肽大分子

分子量: 1222.37 g/mol





质量指标解析:

通用项	原料药		预混剂	
	项 目	兽药质量标准	项 目	兽药质量标准
	性 状	浅黄绿色或黄绿灰褐色粉末		
	鉴 别	紫外灯检 - 黄绿荧光		
		380nm - 420nm 分光光度扫描; 408nm有最大吸收峰		
检 查	pH	4.5 - 8.0 2	pH	4.5 - 8.0
	干燥失重	≤ 10.0%	干燥失重	≤ 10.0%
	炽灼残渣	≤ 5.0%	细度	65目筛通过 100%
				80目筛残留 ≥ 90%
	重金属	≤ 0.002%	重金属	≤ 0.002%
	砷盐	≤ 0.0002%	砷盐	≤ 0.0002%
纯度		≥ 70%	含量	标示量: 90%-110%



检测方法介绍:



1、分光光度方法:
408nm测吸光值



2、生物效价法:
微生物培养
标示量 90% - 110%

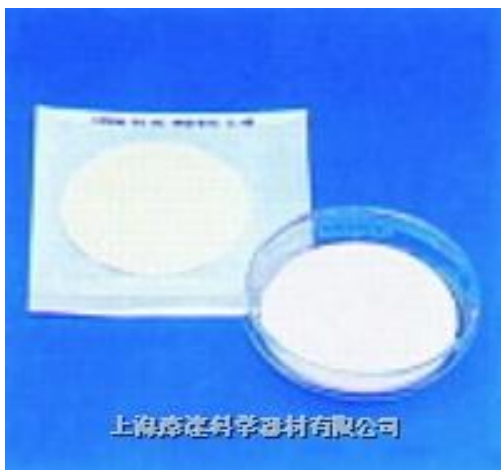


3、液相色谱法:
C18柱
主峰 $\geq$ 标示量



生物效价法:

国家规定方法、结果综合性



无菌盘片



培养基制备



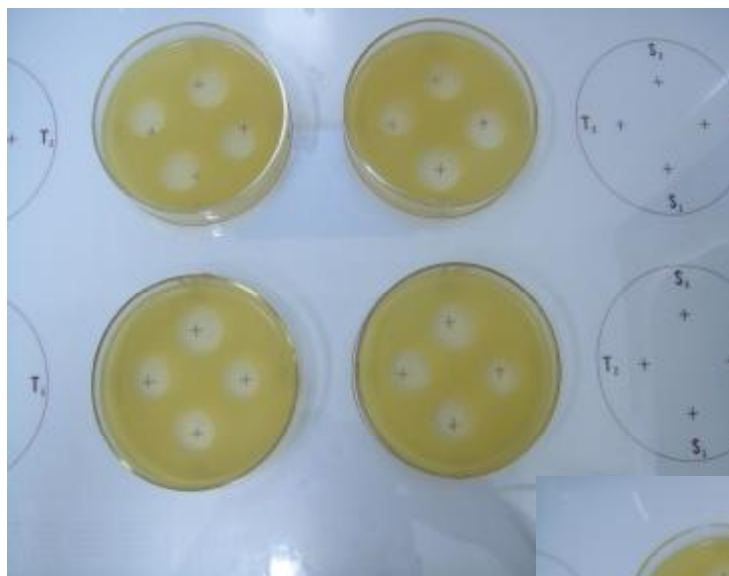
接种



恒温培养

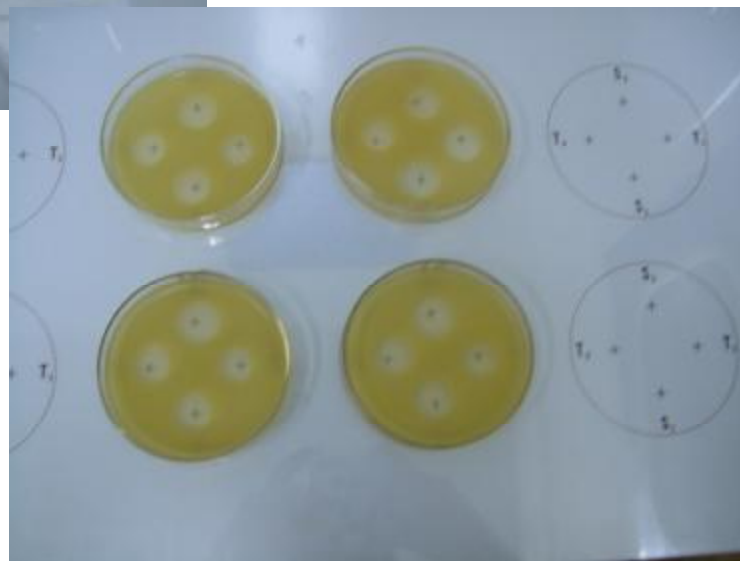


微生物检验培养实图：



通用方法

缺陷：鉴别?!



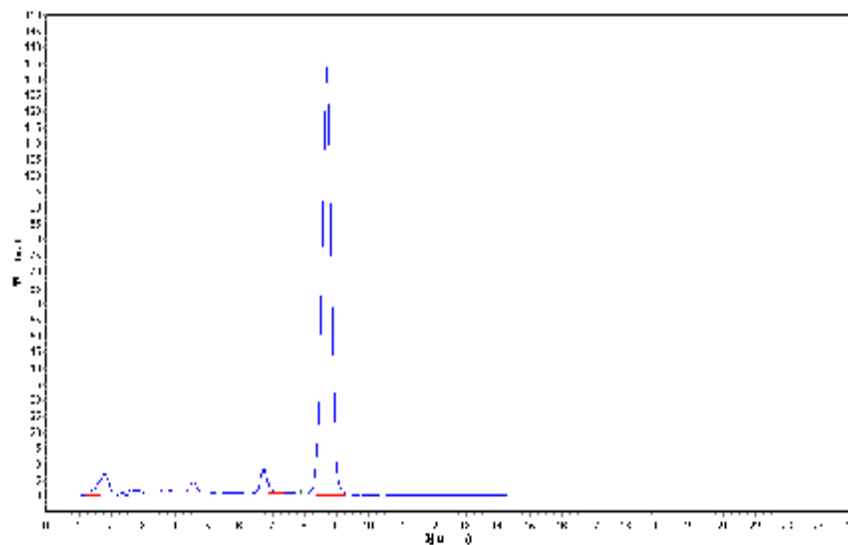


液相色谱方法:



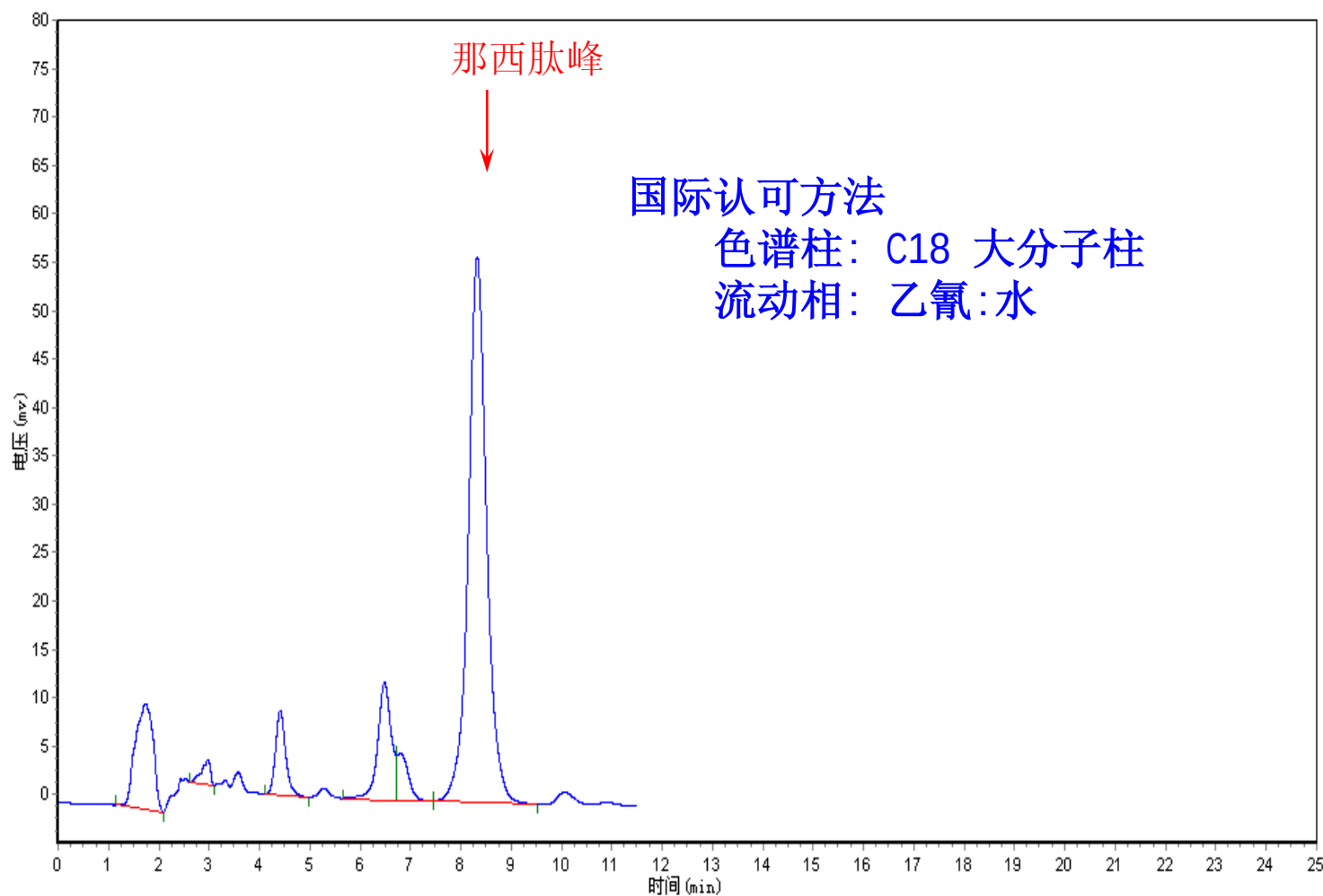
汇能HPLC方法
已经获得国家专利

纯品那西肽谱图





液相色谱检验原理:





影响测定结果的因素:

检测方法 影响因素	分光光度法	液相色谱法	生物效价法
添加物影响	大	无	可能
对组分的判别	无	有	无
受参考品的影响	有	有	有
方法及操作误差	一般	小	大
方法效率	好	好	差
方法操作难易	易	一般	难
方法用途	生产过程快检	检验及分析	抗生效果对比

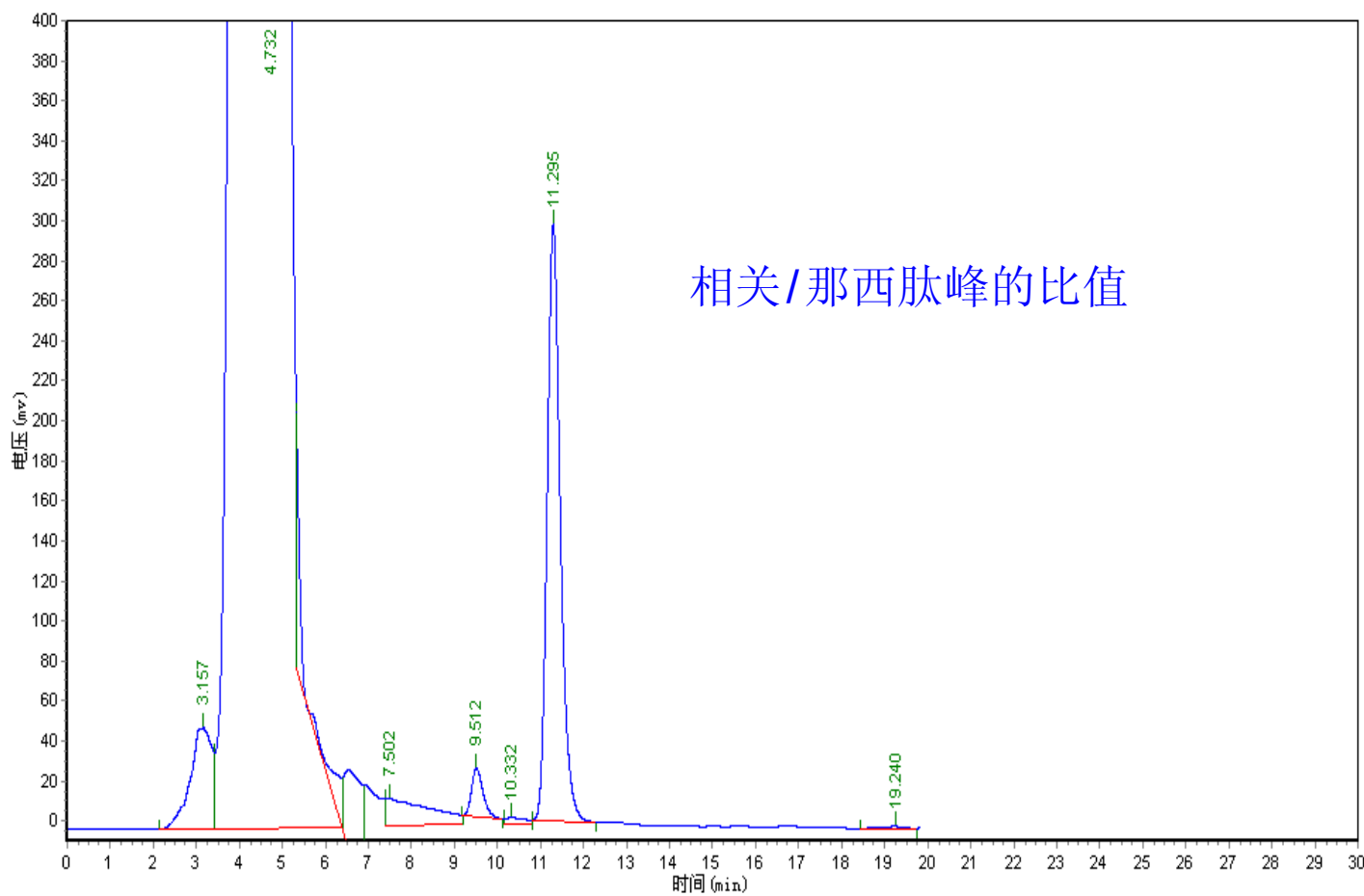


实测定结果比较:

测定结果	分光光度	液相色谱			生物效价
	总 (%)	那 (%)	相 (%)	总和	u/g = (%)
1101	0.519	0.471	0.08	0.551	5492=0.549
1102	0.515	0.469	0.09	0.559	5481=0.548
1103	0.513	0.465	0.08	0.545	5321=0.532
某市场样(#)	0.623	0.320	0.103	0.423	4450=0.445
	0.617	0.304	0.101	0.405	4190=0.419
测试中：分光光度测试的溶液与色谱测试的溶液为同一溶液。					
#：添加了水溶性带色物质，结果产生了明显的偏差。					

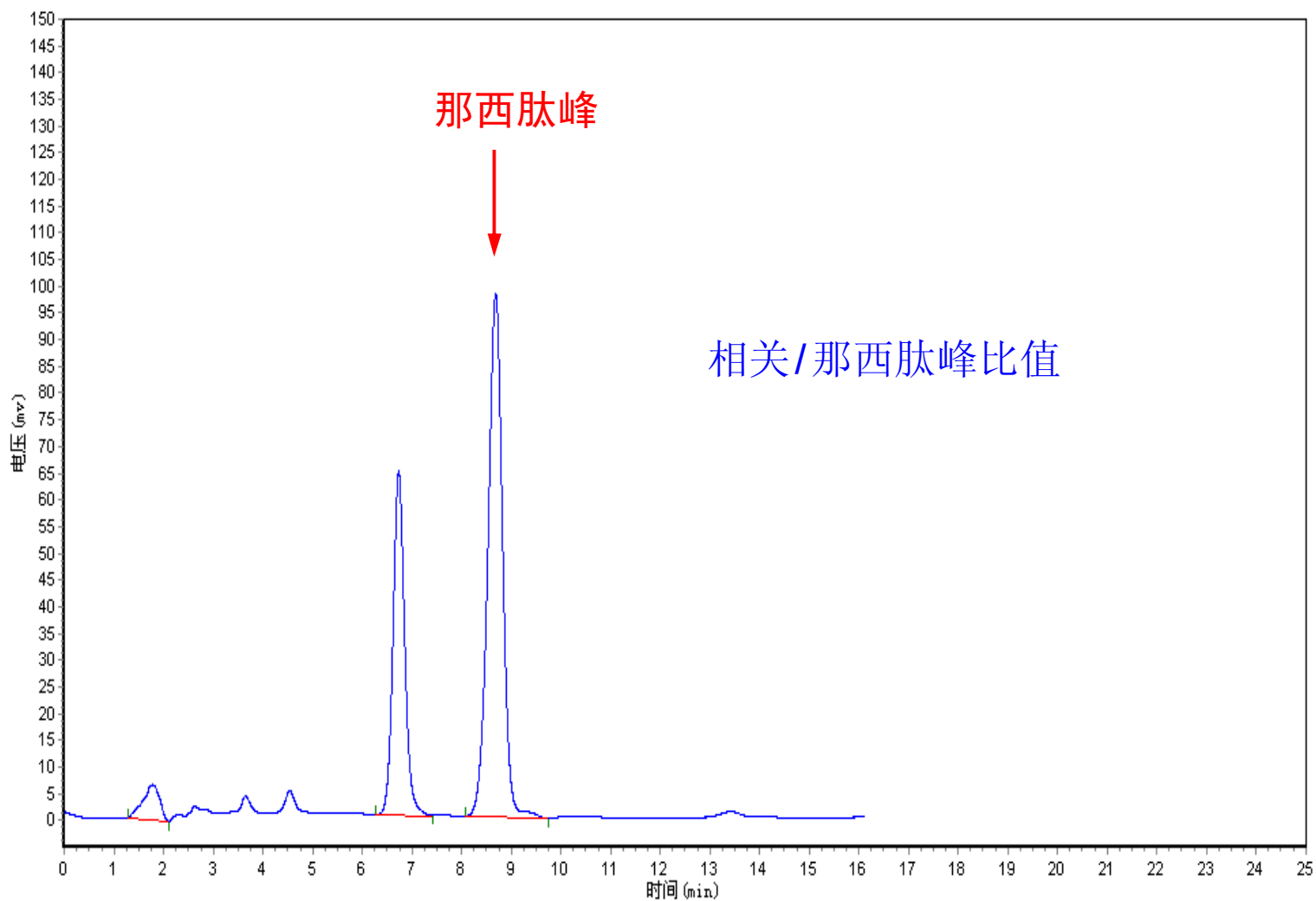


样品实测图例 - 汇能诺农正常图形:



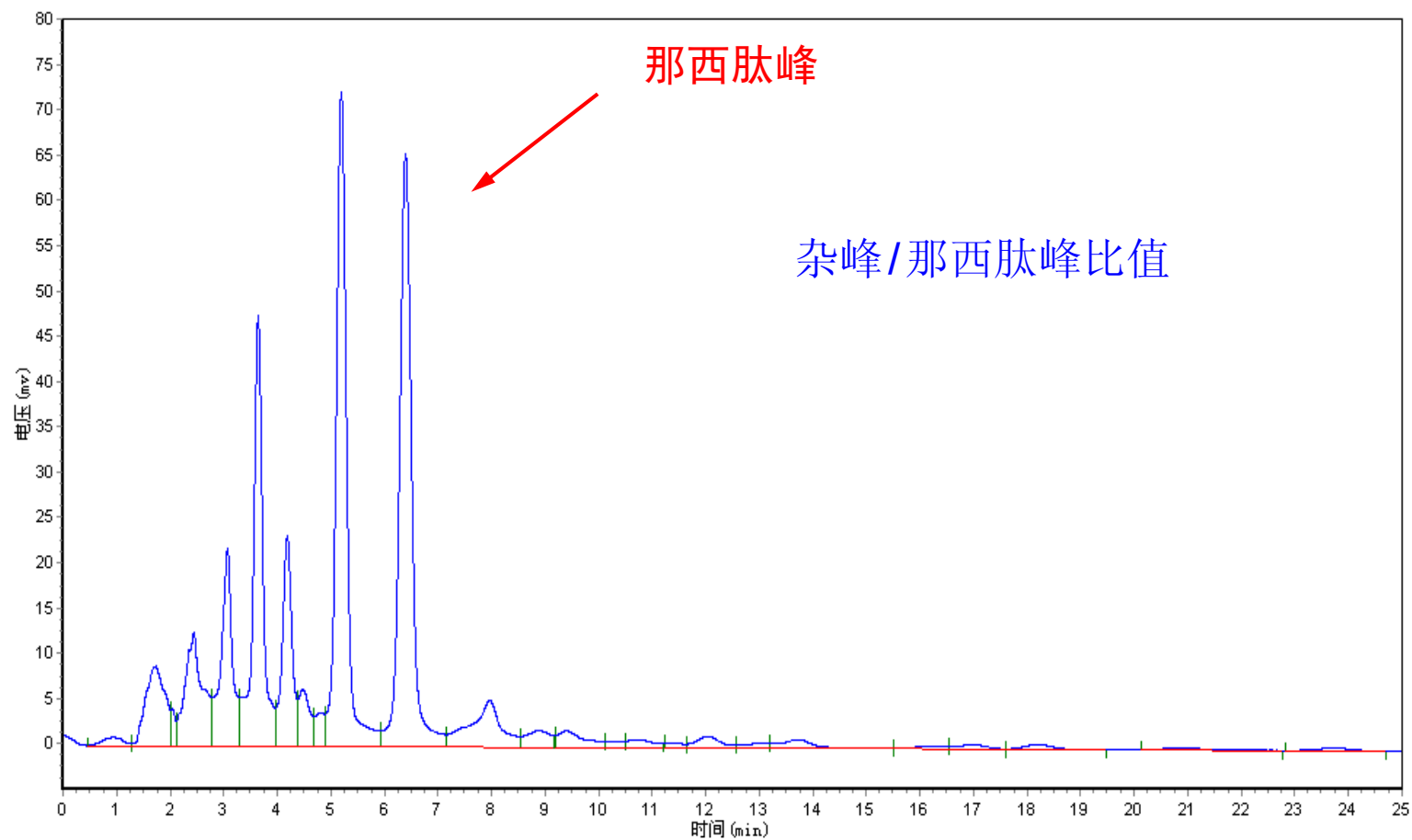


样品实测图例 — 某市场样相关峰较大的情况：





样品实测图例 — 某市场样杂峰较多的情况：





市场样品分析统计

共获市场样50批次 (0.5% 26批; 1.0% 24批)





按样品含量百分比分布统计				
标示量符合性%	≤ 70%	70%-80%	80%-90%	≥ 90%
批次	19	24	7	0
分布百分率	38%	48%	14%	0
标示量符合性%	≤ 80%		≥ 80%	
批次	43		7	
分布百分率	86%		14%	

市场质量水平分析:

0.5%总平均 = 0.304% (标示量 60.8%)

1.0%总平均 = 0.665% (标示量 66.5%)





汇能那西肽质量状况统计

诺农生产概况(产量=批次×10T)				
主要规格	0.25%	0.5%	1.0%	1.0%
年份	2005	2006	2007	2008
产量(T)	4,000	4,500	5,200	6,500
批次	500	450	480	520

汇能成品质量状况统计			
放行规格:90%-110%	含量分布 (%)		
含量符合标示量区域(%)	90 - 95	95 - 105	105 - 110
2005年	10.4	83.2	6.4
2006年	9.2	85.1	5.7
2007年	7.8	85.3	6.9
2008年	4.5	89.6	5.9
2009年前三季度	2.7	91.8	5.5



三、喹烯酮 精品质量控制实例



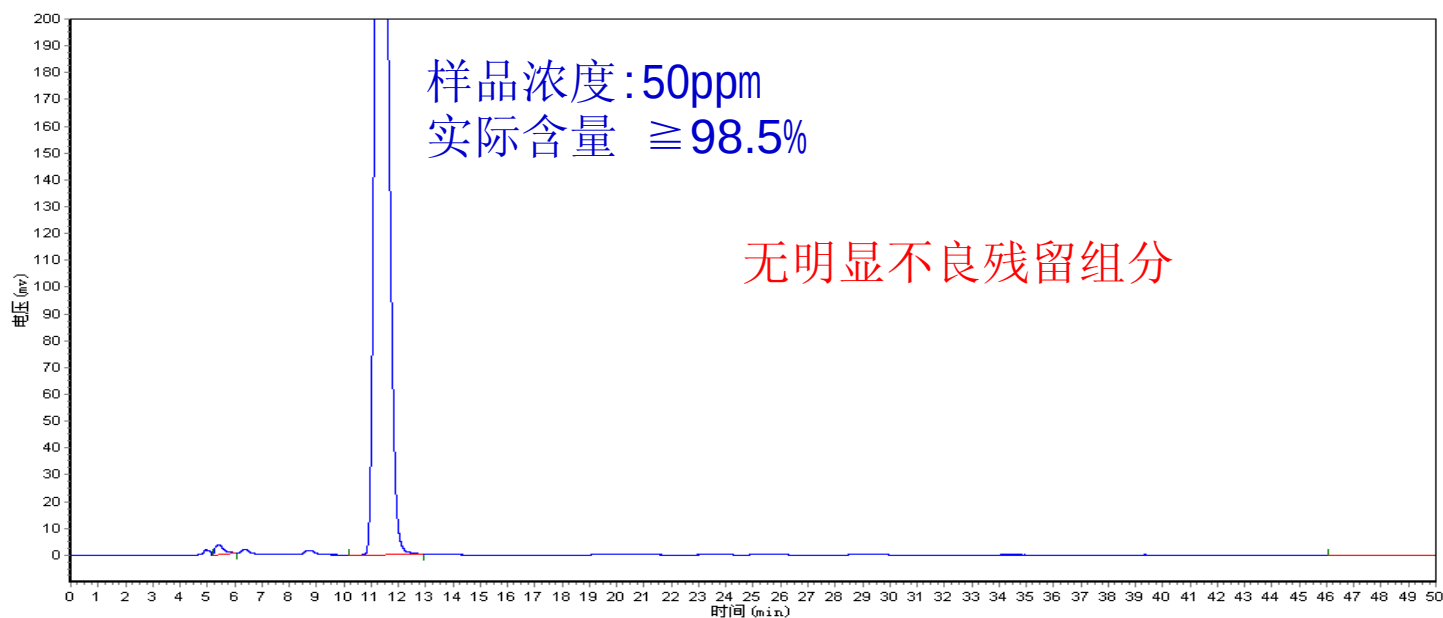
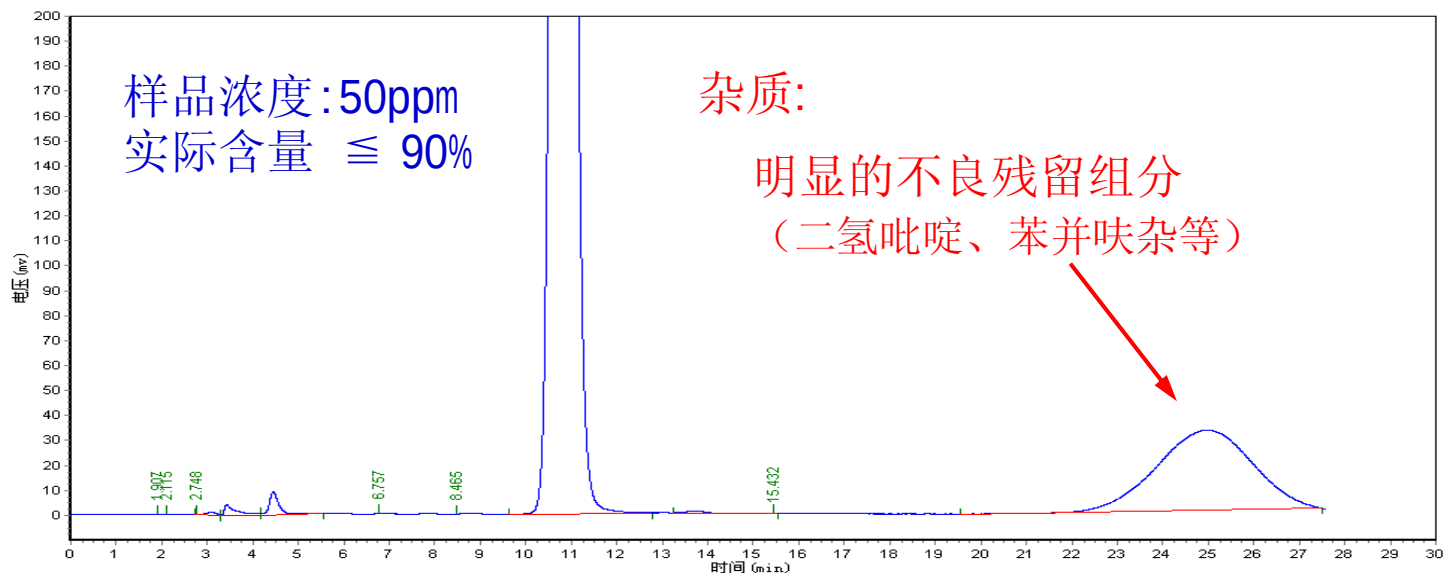


质量指标解析

喹烯酮		纯品 (≥ 98%)	预混剂 (25% 标示量)
项 目		《兽药质量标准增补版》	《兽药质量标准增补版》
性状		黄色结晶或无定形粉末	白色至类白色粉状
熔点		190~193℃	/
鉴 别	(1)	褐色沉淀	褐色沉淀
	(2)最大吸收	230, 264, 308nm	230, 264, 308nm
	(3)红外谱对照	符合	/
检 查	氯化物	≦ 0.05%	/
	有关物质	薄层色谱, 斑点不得更深	/
	干燥失重	≦ 0.5 %	3.0% 或 8.0%
	炽灼残渣	≦ 0.25%	/
	重金属	≦ 0.002%	≦ 0.002%
	砷盐	≦ 0.0002%	≦ 0.0002%
	颗粒细度	/	65目 通过率 = 100%
	80目 残留 ≧ 90%		
含量	液相(干品计)	≧ 98%	

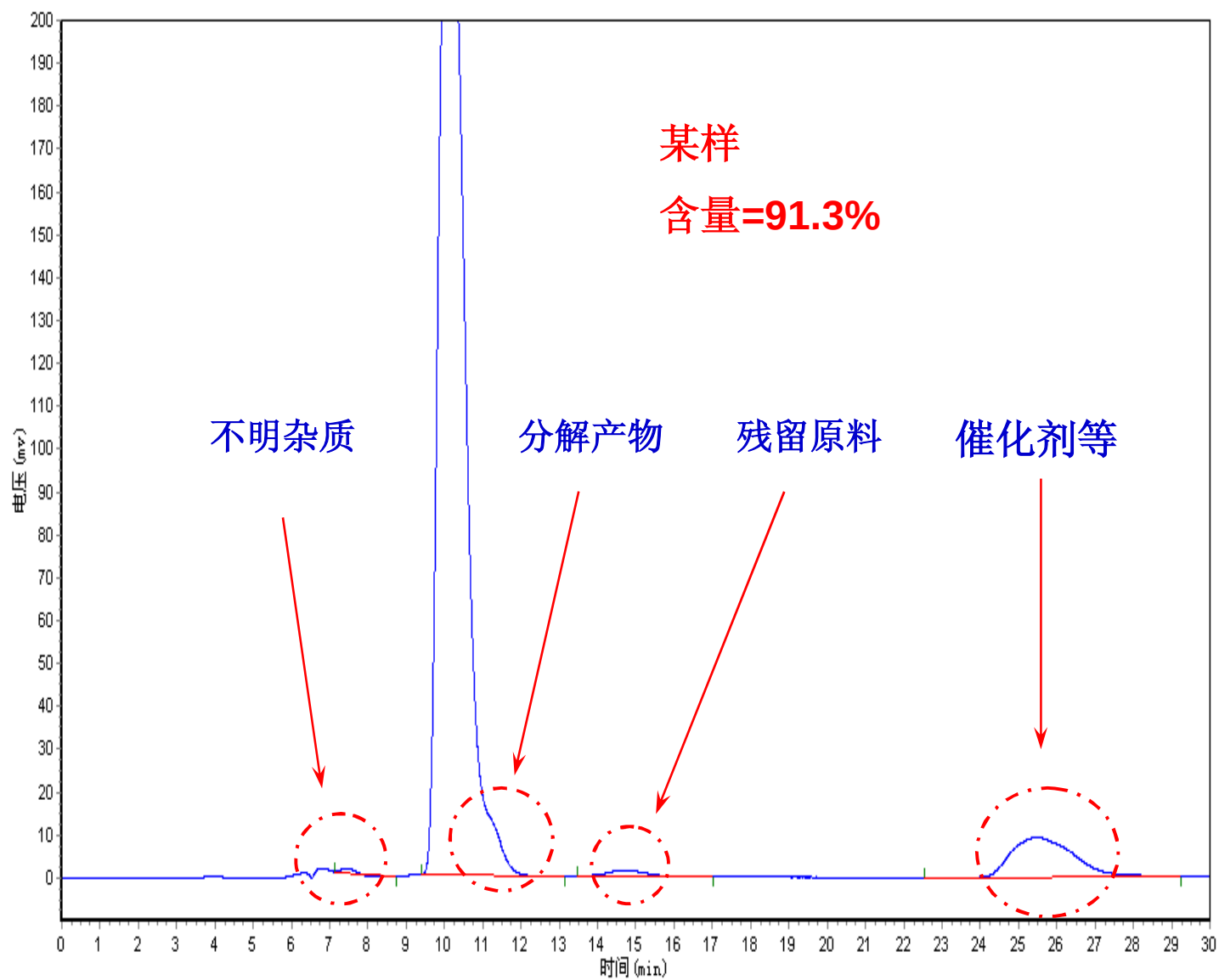


残留及副产物控制





残留杂质判别





纯度控制的重要性

质量指标解析

喹烯酮实际使用比较		
添加浓度	100ppm	100ppm
原药含量	90%	98.5%
加药量	0.1111kg/T	0.1016kg/T
市场参考价	100元/kg	130元/kg
用药成本	11.11元/T	13.21元/T
不良残留	11.11ppm	1.52ppm
规定安全阈值	$\leq 2\text{ppm}$ (按国家规定98%合格计算)	
临床反应	口感差	正常
	生理状态差	
	肠道紊乱	



使用纯度不足产品导致的后果

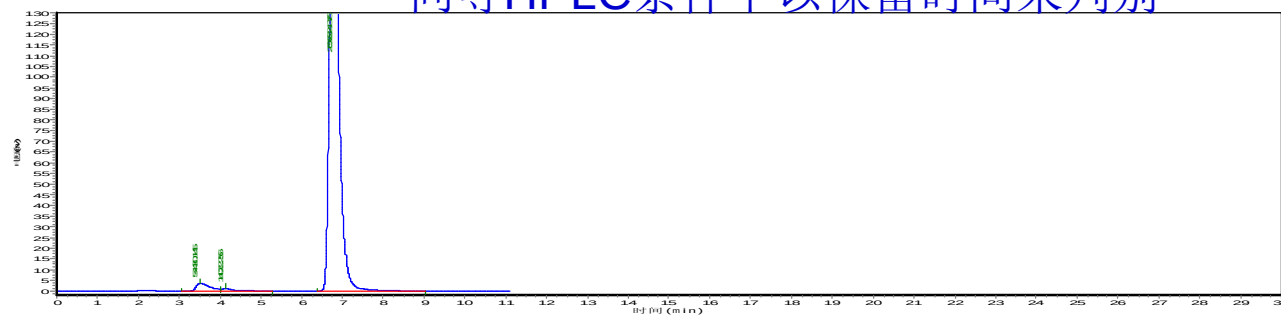
质量指标解析

- ① 并不意味着成本明显减少
- ② 导致未知风险明显增加：
不良物在人体的累积残留和有毒有害性
三聚氰胺事件 - 公共卫生事件
- ③ 导致可能牺牲临床效果：
残留物对正常生理的干扰（肠道菌群）
- ④ 其它不良：
适口性差
轻度中毒

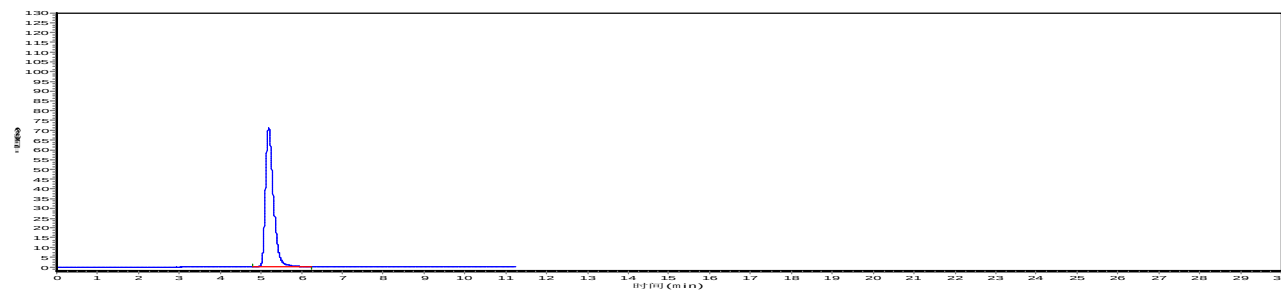


喹烯酮 100ppm

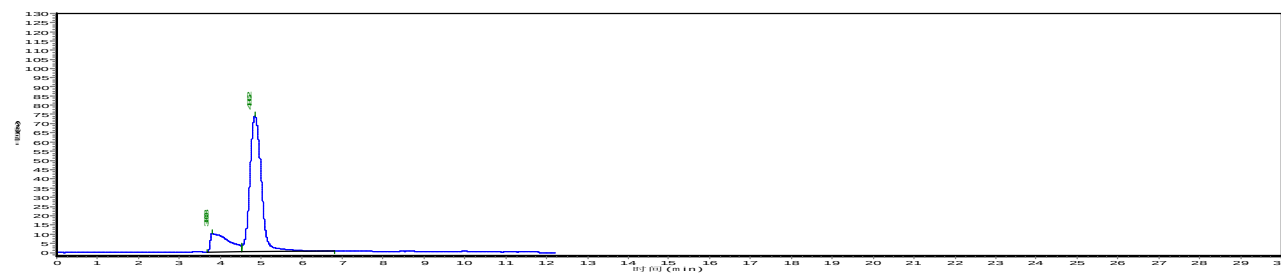
同等HPLC条件下以保留时间来判别



痢菌净 100ppm



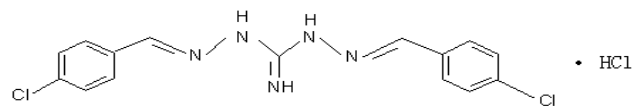
喹乙醇 100ppm



掺假判别



四、盐酸氯苯胍 精品质量控制实例



分子式: C₁₅H₁₃Cl₂N₅ · HCl 分子键合产物
分子量: 370.69 g/mol





质量指标

项 目 《中国兽药典2005版》		原料药	预混剂
性状		白色或淡黄色结晶性粉末	白色或类白色粉末
鉴别(1)(2)(3)(4)		熔点 188~193℃	352nm 最大吸收
检 查	乙醇液澄清度	与1号标准液比,不得更浓	/
	含氯量	9.5%~9.8%	/
	干燥失重	≤ 5.0%	≤ 10.0%
	炽灼残渣	≤ 5.0%	/
	重金属	≤ 0.002%	≤ 0.002%
	砷盐	≤ 0.0002%	≤ 0.0002%
	过筛	65目筛	通过率 = 100%
		80目筛	残留 ≥ 90%
含量(干品计)	高氯酸滴定	≥ 98%	标示量: 90.0 - 110.0%



主要质量指标

指标解析

干品纯度 $\geq 98\%$ 的意义:

- ① 干品中残留的未知物总量得以控制 ($\leq 2\%$)
- ② 不确定安全风险在控制范围内 (安全阈值 $\leq 2\text{ppm}$)
- ③ 按方配制的制剂使用效果得到保障

干燥失重的意义:

- ① 干品量占总重量比例得到控制 ($\leq 5\%$)
- ② 产品中的可挥发总物质得到控制 (精制达标、生产工艺得以控制)

游离氯 (9.5%~9.8%)的意义:

- ① 产品中氯苯胍保存稳定性得以保证
- ② 分子键合比例得到控制(无过量的HCL)



残留及副产物

主要残留杂质一览表			
名称		限度	检测
邻氯亚甲基苯氨基胍	N, N', N'' – Tris (p-Cl-benzylidene amino) guanidine	$\leq 0.5\%$	HPLC
二氯亚甲基苯肼	Bis- [4-Cl-benzylidene] hydrazine	$\leq 0.5\%$	HPLC
间氯亚甲基苯联肼	N' -(4-Chlorobenzylidene-1, 2, -hydrazinedicarboxamide	$\leq 0.5\%$	HPLC
主要未知杂质	Main unknown impurity	$\leq 0.2\%$	HPLC
未知杂质总和	Sum of unknown impurities	$\leq 2.0\%$	HPLC



检验方法

盐酸氯苯胍含量测定方法				
方法名称		高氯酸非水滴定法	分光光度法	高效液相色谱法
适用范围		原料药	预混剂	均可
检测限度		1000ppm	5ppm	1ppm
方法比较	精准度	差	高	高
	简易度	难	一般	中等
	残留判别	无	无	有
	外来干扰	中高	高	无
	结果	不稳定	偏高	略低(0.3%-0.5%)



问题及讨论

