

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.042

2013年重组人干扰素 α 2b注射剂评价性抽验质量分析*

丁有学 裴德宁 李永红 郭莹 韩春梅 李响 饶春明[△]

(中国食品药品检定研究院重组药物室卫生部生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室 北京 100050)

摘要 目的:评价国产重组人干扰素 α 2b注射剂的质量现状及存在问题。**方法:**采用法定检验方法结合探索性研究进行样品检验,统计分析检验结果,对国产重组人干扰素 α 2b注射剂的质量现状进行评价。**结果:**法定检验显示92批成品91批合格,合格率98.9%;24批原液20批合格(部分检验),合格率83.3%;探索性研究表明,按欧洲药典标准在原液中增加相关蛋白含量测定,则有两家企业的产品符合要求。**结论:**该品种总体质量状况良好,现行检验标准基本可行,建议在原液中增加相关蛋白含量检测。

关键词:重组人干扰素 α 2b;评价性抽验;质量分析

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)36-7160-05

Sampling Results and Quality Assessment of Recombinant Human Interferon α 2b Injection in 2013*

DING You-xue, PEI De-ning, LI Yong-hong, GUO Ying, HAN Chun-mei, LI Xiang, RAO Chun-ming[△]

(Department of Recombinant Drug Products, National Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, Beijing, 100050, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the quality status of recombinant human interferon α 2b injection and find out some quality problems. **Methods:** Statutory testing methods combined with the exploratory studies were used to examine samples, and the quality status of recombinant human interferon α 2b injection was evaluated by statistical analysis of the results. **Results:** 91 of 92 batches of drug products were qualified using statutory testing methods, and the passing rate was 98.9%. 20 of 24 batches of bulks were qualified using part of statutory testing methods, and the passing rate was 83.3%. Exploratory studies showed that when related protein content determination was added in stock solution according to the European Pharmacopoeia standards, and products of these two companies may meet the requirements. **Conclusion:** At present the quality of recombinant human Interferon α 2b injection is generally good. The current standards are feasible, but they need to be improved. We suggest that the related protein testing should be added into the standards of drug substances.

Key words: Recombinant human interferon α 2b; Evaluative testing; Quality evaluation

Chinese Library Classification (CLC): R917 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)36-7160-05

前言

重组人干扰素 α 2b(rhIFN α 2b)分子量为19.2kD,含有4个半胱氨酸,Cys1与Cys99,Cys29与Cys139之间形成两个二硫键^[1-3],主要用于治疗病毒性疾病和肿瘤,如乙型肝炎、丙型肝炎、尖锐湿疣、带状疱疹,毛细胞白血病 多发性骨髓瘤 肾癌等^[4-6]。

rhIFN α 2b产品于1986年由美国FDA批准上市,我国于1996年批准上市,目前共有生产企业15家,药品批准文号48个,包括注射用重组人干扰素 α 2b、重组人干扰素 α 2b注射液、注射用重组人干扰素 α 2b(酵母)、注射用重组人干扰素 α 2b(假单胞菌)和重组人干扰素 α 2b注射液(假单胞菌)五个品种,均被《中国药典》2010年版三部收载。药品规格包括100万IU·支⁻¹、300万IU·支⁻¹、500万IU·支⁻¹、600万IU·支⁻¹,包装材料

为西林瓶和预充式注射器。本次仅对300万IU·支⁻¹这一规格的制剂进行了抽样,本规格共涉及企业15家19个批准文号,同时对企业的重组人干扰素 α 2b原液进行了抽样。对抽取的制剂和原液按法定标准进行了检验,并进行了探索性研究。通过对检验结果进行分析,对国产重组人干扰素 α 2b产品的质量现状进行评价,为今后该制品的监督管理提供参考,同时为进一步完善该制品的质量标准提供依据。

1 抽验情况

本次评价抽验抽取了制剂92批次,全部为300万IU·支⁻¹规格,剂型包括注射液和注射用冻干粉针剂,涉及9家生产企业,占生产企业总数的60%,涉及10个批准文号,占批准文号总数的53%,其中在生产单位抽取20批,在经营单位抽取50批,在使用单位抽取22批,抽样地域涉及25个省、自治区及直

* 基金项目:国家科技重大专项(2012ZX0930410)

作者简介:丁有学(1967-),女,副主任技师,主要研究方向:重组药物质量控制

[△]通讯作者:饶春明,电话:010-67095380, E-mail: Raocm@nicpbp.org.cn

(收稿日期:2014-07-12 接受日期:2014-08-03)

表 1 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射剂抽样地域分布Table 1 Site profile of rhIFN $\alpha 2b$ injections

Source	Lot number	Source	Lot number	Source	Lot number
Shanxi	6	Zhejiang	2	Heilongjiang	4
Hubei	4	Sichuan	3	Tianjin	5
Jilin	7	Hunan	3	Shanghai	2
Liaoning	1	Gansu	3	Guizhou	5
Henan	4	Xinjiang	4	Guangxi	1
Yunnan	5	Beijing	10	Guangdong	1
Hunan	1	Anhui	9	Jiangxi	1
Shaanxi	2	Nei Monggol	1	Hainan	5
Chongqing	3				

辖市,地域分布情况见表 1。抽取的 24 批原液涉及 8 家生产企业,占生产企业总数的 53%,全部在生产单位抽取。

从表中可以看出,本次抽样基本涵盖了全国重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射剂的使用地区,并涵盖了重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射剂所有品种及大部分生产企业,基本能反映目前重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射剂的生产情况。因此对其检验和统计分析,其结果也能较好地反映目前重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射剂的质量现状。

2 成品检验结果及分析

所有抽验样品均按照《中国药典》2010 年版三部^[7]标准进行全检,92 批产品中的 91 批合格,合格率 98.9%。对与产品质量密切相关的主要检查项目如生物学活性、水分、pH 值、渗透压摩尔浓度等结果进行统计分析如下。

2.1 生物学活性

rhIFN $\alpha 2b$ 产品的有效性主要通过生物学活性指标控制,本产品《中国药典》2010 年版三部的规程中生物学活性标准是“应为标示量的 80%~150%”。92 批成品的生物学活性结果显示:35 批产品生物学活性为标示量的 80%~100%,占总批次的 38%;31 批产品生物学活性为标示量的 100%~130%,占总批次的 34%;26 批产品生物学活性为标示量的 130%~150%,占总批次的 28%。抽验样品的生物学活性总体数值在合格范围内基本呈正态分布。同一批号的产品分别在不同地区的经营单位、使用单位或企业库房进行抽样,结果显示其生物学活性没有显著性差异(表 2)。生物学活性对样品保存温度非常敏感,我们的结果表明其冷链系统比较完善,可以满足产品的保存要求,继而保障产品有效。

表 2 相同批号不同来源样品生物学活性结果

Table 2 The biological activity of the same batch come from different sources

Manufacture	Lot No.	Bioactivity(%)		
		Manufacturer	Distributor	User
A	20130104		126/146	
B	20121008-1			92/82
C	20120652F		139	144
D	20120870		96	87
	20120982		101	96
	20120987		89	111
E	20110205		124	132
F	20130203		98/99/104/110/90/101	
	20121207		138/117/128/135	130
	20130204		106	88
	20130104		93/92	
	20130303		109/119	
G	RC121202		137	142

2.2 水分

本次抽验的 92 批样品中有 59 批为冻干粉针剂,需进行水

分含量测定^[8]。水分含量与产品稳定性密切相关,水分含量越低产品越稳定,也是考察产品质量的重要指标。59 批抽验样品的

水分统计结果(图 1):9 批次样品水分含量小于 1.0%, 占总批次的 15%, 33 批次水分含量在 1.0%~2.0%之间, 占总批次的 56%, 17 批次水分含量在 2.0%~3.0%之间, 占总批次的 29%, 70%以上批次样品水分含量控制在 2.0%以下, 说明各企业均可以将水分含量控制在较低的水平, 能够保证产品质量。

2.3 pH 值

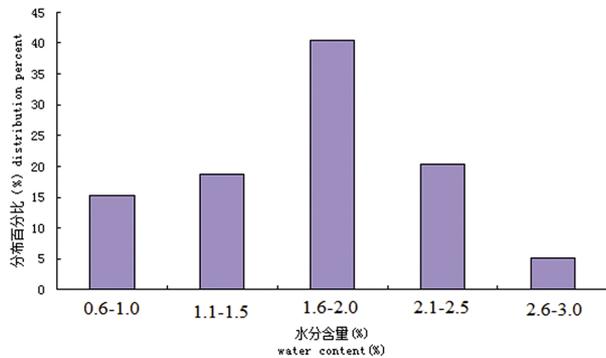


图 1 59 批 rhIFN α2b 水分含量测定结果分布图

Fig.1 Profile of water content determination result of 59 lots rhIFN α2b

2.4 渗透压摩尔浓度

渗透压摩尔浓度与产品中各成分的含量有关, 能够反映产品生产工艺的稳定性^[9-11], 抽验样品的渗透压摩尔浓度测定结果统计如下: 渗透压摩尔浓度测定结果为中间值的 90%~110%的批次为 84, 占总批次的 91%; 8 批次样品渗透压摩尔浓

本次抽验的重组人干扰素 α2b 注射剂产品均需进行 pH 值测定, 控制指标为 6.5~7.5, pH 值是产品稳定性和安全性的重要指标, 也是考察生产工艺稳定性的重要指标, 抽验样品 pH 值测定结果统计如下(图 2): 92 批样品 pH 值在 6.8~7.3 之间呈正态分布, 其中 64 批次 pH 值在 6.9~7.1 之间, 占总批次的 70%。

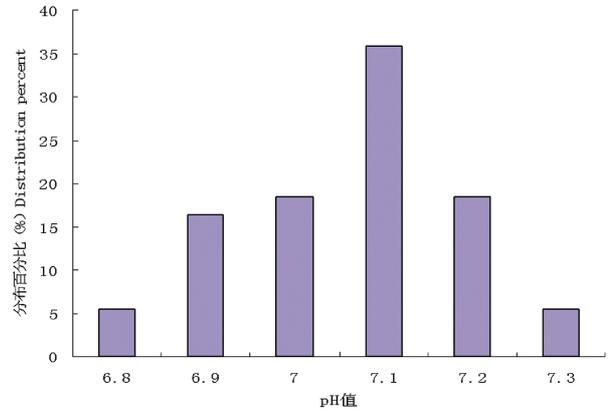


图 2 92 批 rhIFN α2b pH 值测定结果分布图

Fig.2 Profile of pH determination result of 92 lots rhIFN α2b

度测定结果为中间值的 75%~90%, 占总批次的 9%, 其中 1 批渗透压摩尔浓度低于标准的下限, 不符合规定, 不合格批次占抽样总批次的 1%; 绝大多数产品的渗透压摩尔浓度测定结果为中间值的 90%~110%, 说明本产品的生产工艺比较稳定。

表 3 各企业获批的渗透压范围和测定结果

Table 3 Each enterprise approved osmotic pressure range and results

Manufacture	Approval of the osmotic pressure range(mOsm/kg)	The percentage of the approved scope(%)	Results the distribution rang(%)
A	240-390	76-124	79-91
B	132-198	80-120	101-105
C	240-360	80-120	91-96
D	210-310	81-119	109-111
E	260-360	84-116	94-100
F	487.91-596.33	90-110	88-94
G	172-212	90-110	94-110
H	290-350	91-109	97-98
I	286-343	91-109	100-104

3 原液检验结果及分析

3.1 法定检验结果及分析

所有抽验 24 批样品均按照《中国药典》2010 年版三部标准进行部分检验, 包括生物学活性、蛋白质含量、比活性、电泳纯度、高效液相色谱纯度、外源性 DNA 残留量 6 个项目^[7], 其中 20 批产品合格, 占总抽样量的 83.3%; 另 4 批产品的高效液相色谱纯度不合格, 占总抽样量的 16.7%。

3.2 探索性研究结果及分析

建立 RP-HPLC 方法^[12,13], 测定重组人干扰素 2b 原液中氧化干扰素等相关蛋白含量。

3.2.1 测定方法 色谱柱: Agilent 公司生产的 ZORBAX 300SB-C18(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相 A: 0.2% 三氟醋酸 + 30% 乙腈水溶液 (2 mL 三氟乙酸和 300 mL 乙腈, 用超纯水溶解并定容至 1000 mL, 用 0.45 μm 脂溶性膜过滤备用。); 流动相 B: 0.2% 三氟醋酸 + 80% 乙腈水溶液 (2 mL 三氟乙酸和 800 mL 乙腈, 用超纯水溶解并定容至 1000 mL, 用 0.45 μm 脂溶性膜过滤备用。) 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 210 nm; 上样

量:20 μL; 样品池温度:6℃;HPLC 系统:WATERS 2690HPLC 系统、2487 紫外检测器或二极管阵列检测器、WATERS Empower 数据管理系统。

取系统适用性检查液(取一定量的供试液,加入适量的 0.25%(m/m) 过氧化氢溶液,使过氧化氢终浓度为 0.05%(m/m),室温放置 1 h 或能够生成 5%氧化干扰素的时间;每 mL 溶液中加入 12.5 mg L- 甲硫氨酸,室温放置 1 小时,在 2-8℃ 储存不超过 24 小时。)20 μL,注入色谱柱,氧化干扰素保留时间应为干扰素主峰保留时间的约 0.9 倍,干扰素主峰和氧化干扰素峰的分度度应不小于 1.0。平衡色谱柱至少 15 min,取供试品适量,用超纯水稀释成每 1 mL 约含蛋白质 1 mg 的供试液,取供试液 20 μL,注入色谱柱,记录色谱图 60 min,按面积归一化法计算保留时间为主峰保留时间 0.7~1.4 倍之间的各色谱峰的含量。

3.2.2 结果及分析 相关蛋白含量测定色谱图见图 3,参考欧洲药典方法,对原液中相关蛋白的含量进行测定,判定标准为:将主峰保留时间 0.7~1.4 倍之间的各色谱峰作为相关蛋白峰,

只计算主峰及相关蛋白峰。以“除主峰外,其它各峰的面积应不大于所有峰总面积的 3.0%。除主峰外,其它各峰的面积总和应不大于所有峰总面积的 5.0%”为判定标准,24 批抽样原液中有 6 批合格,合格率为 25%(表 4)。

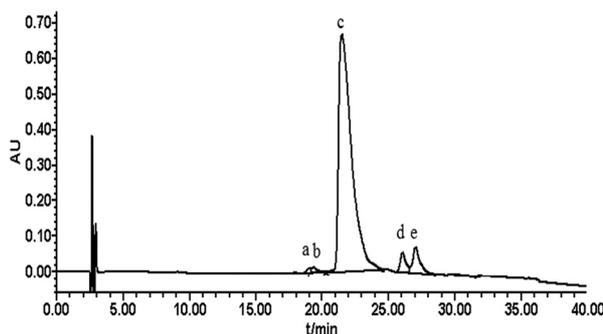


图 3 rhIFN α2b 原液相关蛋白含量测定图谱

Fig.3 Mapping determination related protein in solution

注:a,b,d,e: 相关蛋白; c: rhIFN α2b。

Note:a,b,d,e: related protein; c: rhIFN α2b.

表 4 原液相关蛋白和纯度结果

Table 4 Determination results of bulk related protein and purity

Manufacture	Lot No	Total related protein(%)	More than 3% related protein(%)	Purity%(SEC-HPLC)
A	11021	2.5	0	99.3
	12002	3.1	0	99.3
	11023	2.4	0	99.6
B	20130511	10.4	3.3、5.4	99.4
	20130514	8.9	0	99.2
	20130515	8.4	4.0	98.4
C	BD121201	0.4	0	99.7
	BD121202	0.6	0	99.6
	BD121203	0.5	0	99.7
D	20121001	12.5	10.8	97.1
	20121002	12.9	10.8	98.4
	20130401	14.2	11.5	98.5
E	20130506	18.7	4.1、11.5	94.1
	20130507	18.4	4.1、11.4	94.7
	20130508	20.0	4.5、12.0	94.8
F	20130401S	10.4	7.8	97.6
	20130402S	8.4	9.0	93.5
	20130403S	13.2	10.2	95.2
G	S201201	27.5	5.0、14.0	95.1
	S201202	127.4	5.2、14.0	95.2
	S201303	27.4	5.0、14.1	95.1
H	201503	8.2	5.2	95.8
	201504	9.2	6.2	96.5
	201505	10.8	7.4	96.8

4 讨论

无菌检查是注射剂产品安全性的重要指标,2005年版药典实施过程中,本产品无菌项目检测全部采用直接接种法,按照《中国药典》2010年版三部无菌检查项要求,只要供试品条件允许应优先选择更加灵敏的薄膜过滤法进行无菌检查^[14-16]。本次抽验是2010版《中国药典》实施后本产品的首次抽验工作,采用薄膜过滤法检测92批次产品,无菌检查全部合格,说明本产品无菌生产水平较高。

《中国药典》2010年版三部附录I A注射剂项下渗透压摩尔浓度项为新增检查项目,由于各生产企业产品配方各不相同,渗透压摩尔浓度绝对值无法规定统一的范围,因此本产品项下对渗透压摩尔浓度的规定是:"依法测定,应符合批准的要求"。《中国药典》2010年版发布实施后,各企业应做药品注册补充申请备案,但各企业规定的渗透压摩尔浓度的百分比范围各不相同,例如:A公司规定渗透压摩尔浓度范围应为中间值的70%~130%,B公司为中间值的90%~110%,C公司为中间值的85%~115%,D公司为中间值的82%~118%,E公司为中间值的80%~120%,这就造成了标准的混乱。本次抽验结果表明,90%以上批次的产品渗透压摩尔浓度测定结果处于中间值的90%~110%,本次抽验的结果可供相关部门参考,将渗透压摩尔浓度的百分比范围在下一版药典中有所体现。

由于rhIFN α 2b成品中干扰素含量为微克级,且大多数成品中添加了人血白蛋白等作保护剂,因此部分检查项目不能在成品中完成,只能在原液中检测,为了更加全面的评价rhIFN α 2b产品的质量,本次抽验对原液进行了抽样,对关键指标进行了检测,首次对国产rhIFN α 2b原液进行了较为全面的质量评价,初步掌握了各企业产品的质量差异。

我国重组人干扰素 α 2b注射剂现行中国药典标准与国外原创产品质量标准差异主要在于缺少纯度、干扰素含量及不溶性微粒项目的检查。现行成品质量标准只对生物学活性进行控制,由于缺少干扰素含量检测,无法对比活性进行控制,如果生产企业使用的原液比活性偏低,只需增加成品的蛋白含量,就可以使生物学活性符合规定。而原液比活性低时,异构体、聚合物等杂质蛋白比例增多,容易引起过敏等副反应,增加患者的用药风险^[16-18]。

抽取的8家企业24批原液按现行版标准进行了包括高效液相色谱纯度等6个主要项目的检测,其中4批纯度不合格,不合格率为16.7%,与成品1.1%的不合格率相比相差甚远。这次对原液的抽验是我国本产品全面上市以来的首次抽验工作,发现了其中存在的问题,相关部门应加强原液的监管以保证产品质量。

现行原液质量标准中缺少相关蛋白含量检测,通过分子筛色谱和凝胶电泳来控制原液的纯度,这两种方法只能检测分子量与天然干扰素差别较大的杂质,不能分离出分子量与天然干扰素接近的相关蛋白,而相关蛋白的结构与天然干扰素不同,在人体内容易引起免疫反应,引发安全性问题^[19,20]。我们建立了测定原液中相关蛋白含量的RP-HPLC方法,并对抽取的原液进行了测定,按照欧洲药典的判定标准,有两家企业的6批样品可以达到甚至超过欧盟标准,说明国产重组人干扰素 α 2b产

品完全可以达到国际先进水平。其余6家企业18批产品按同一标准判定则不合格,说明这些产品质量还有待提高。

此次评价性抽验的结果表明重组人干扰素 α 2b注射剂法定检验标准基本可行,质量状况总体较好,但法定检验标准有待提高和完善。为了提高我国重组人干扰素 α 2b产品的质量,向国际先进水平看齐,建议在成品质量标准中增加干扰素含量和比活性检测,加强原液相关蛋白的研究,努力降低相关蛋白的含量,提高产品纯度。通过探索性研究,建立了原液相关蛋白含量测定方法并积累了数据,为药典标准的提高奠定了基础。

参考文献(References)

- [1] Levy WP, Rubinstein M, Shively J, et al. Amino acid sequence of a human leukocyte interferon [J]. Proc Natl Acad Sci, 1981, 78(10): 6186-6190
- [2] 吴梧桐, 丁锡申, 刘景晶. 基因工程药物(基础与临床)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 154-160
Wu Wu-tong, Ding Xi-shen, Liu Jing-jing. Genetically Engineered Pharmaceuticals (Basic and Clinical)[M]. Beijing: People's medical publishing house, 1995: 154-160
- [3] 王军志. 生物技术药物研究发展和质量控制[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 256-230
Wang Jun-zhi. Research, Development and Quality Control of Bio-pharmaceutics[M]. Beijing: Science Press, 2007: 256-230
- [4] Yazdani BP, Matok I, Garcia BF, et al. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha[J]. Reprod Toxicol, 2012, (3): 265-268
- [5] Wang BX, Rahbar R, Fish EN. Interferon: current status and future prospects in cancer therapy [J]. Interferon Cytokine Res, 2011, (7): 545-552
- [6] Ferrantini M, Capone I, Belardelli F. Interferon-alpha and cancer: mechanisms of action and new perspectives of clinical use [J]. Biochimie, 2007, 6(7): 884-893
- [7] 中国药典三部[S]. 2010: 258-261
ChP. Vol III [S]. 2010: 258-261
- [8] 中国药典三部附录 VII D[S]. 2010: 50-51
ChP. Vol III Appendix VII D [S]. 2010: 50-51
- [9] Smith J, Lipsitch M, Almond JW. Vaccine production, distribution, access, and uptake[J]. Lancet, 2011, (9789): 428-438
- [10] 顾立素, 张斗胜, 胡昌勤. 探讨静脉输液渗透压质量控制中存在的问题[J]. 中国药品标准, 2007, 8(1): 19-21
Gu Li-su, Zhang Dou-sheng, Hu Chang-qin. Discussion about the problems in quality control for osmotic pressure of intravenous injections[J]. Drug Standards of China, 2007, 8(1): 19-21
- [11] 梁成罡, 吕萍, 丁晓丽, 等. 脑蛋白水解物注射液的渗透压分析[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(9): 1582-1584
Liang Cheng-gang, Lv Ping, Ding Xiao-li, et al. Measurement of the osmotic pressure of cerebroprote in hydrolysate injection [J]. Chin J Pharm Anal, 2009, 29(9): 1582-1584
- [12] European Pharmacopoeia[S]. 8th ed. 2013: 2504-2505
- [13] 李永红, 韩春梅, 裴德宁, 等. 2种重组人干扰素 α - α 2b相关蛋白分析方法的比较[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(7): 1206-1209
Li Yong-hong, Han Chun-mei, Pei De-ning, et al. Comparison of two methods in analyzing recombinant human interferon- α 2b related proteins[J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(7): 1206-1209

- [9] 刘克敏, 刘振玉. 黄芪的药理作用及其在运动医学中的应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(17): 2346-2349
Liu Ke-min, Liu Zhen-yu. Pharmacologic action of Astragalus mongholicus and application of it in sports medicine [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2005, 14(17): 2346-2349
- [10] 万朋, 高俊涛, 刘志洋. 黄芪多糖药理作用研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2010, 31(6): 351-355
Wan Peng, Gao Jun-tao, Liu Zhi-yang. Research progress on pharmacological effects of astragalus polysaccharide [J]. Journal of Jilin Medical College, 2010, 31(6): 351-355
- [11] 姚秀娟, 王米, 江善祥, 等. 黄芪多糖药理作用及在动物生产中的应用研究进展[J]. 饲料工业, 2009, 30(18): 351-355
Yao Xiu-juan, Wang Mi, Jiang Shan-xiang, et al. Recent advance in studies on pharmacological activities and application in animal production of astragalus polysaccharides [J]. Feed Industry, 2010, 31(6): 351-355
- [12] 吕红, 郭伟东, 杨洁, 等. 复方黄芪提取液抗运动性疲劳的实验研究[J]. 山东体育学院学报, 2004, 20(5): 48-50
Lv Hong, Guo Wei-dong, Yang Jie, et al. Experimental Study Against Exercise Fatigue with Compound Huangqi Extract [J]. Journal of Shandong Institute of Physical Education, 2004, 20(5): 48-50
- [13] 武云, 吴大正, 胡之璧. 黄芪提取物对大鼠负重力竭游泳的抗疲劳作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(1): 36-39
Wu Yun, Wu Da-zheng, Hu Zhi-bi. Anti-fatigue Effect of Astragalus Extract on Weight-Loaded Exhausting Swimming in Rats [J]. Acta Universitatis Traditional Medicalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai. 2008, 22(1): 36-39
- [14] 于海玲, 李华伟, 李雪花, 等. 复方黄芪多糖对小鼠的抗疲劳和耐缺氧作用[J]. 延边大学医学学报, 2009, 32(3): 10-13
Yu Hai-ling, Li Hua-wei, Li Xue-hua, et al. The experimental study of the compound astragalus polysaccharides capsules on anti-fatigue and hypoxia tolerance in mice [J]. Journal of Medical Science Yanbian University, 2009, 32(3): 10-13
- [15] 赵莲芳, 郑玉淑, 朴惠顺, 等. 黄芪多糖及人参总皂苷对衰老小鼠的抗衰老作用[J]. 延边大学医学学报, 2006, 29(4): 249-251
Zhao Lian-fang, Zheng Yu-shu, Piao Hui-shun, et al. Antisenility effects of astragalus polysaccharide and total ginsenoside on senile mice[J]. Journal of Medical Science Yanbian University, 2006, 29(4): 249-251
- [16] 冯毅群, 赵自明, 陈媛, 等. 人参皂苷 Re 对运动性疲劳模型大鼠 MDA 含量和 SOD 活性的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 542-544
Feng Yi-qun, Zhao Zi-ming, Chen Yuan, et al. Effects of Ginsenoside Re on MDA Content and SOD Activity in Rats with Exercise-induced Fatigue [J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2009, 20(6): 542-544
- [17] 李湘奇, 张笃超, 王毅. 怡力康对运动性疲劳大鼠糖原及血清激素的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(10): 34-35, 38
Li Xiang-qi, Zhang Du-chao, Wang Yi. Effects of Yilikang on Glycogen and Serum Hormone in Rats with Exercise-induced Fatigue [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2010, 17(10): 34-35, 38
- [18] 周越, 王瑞元. 骨骼肌运动性疲劳乳酸机制研究进展[J]. 天津体育学院学报, 2010, 25(6): 518-521
Zhou Yue, Wang Rui-yuan. Advance in the Mechanism of Lactate Acid and Skeletal Muscle Fatigue[J]. Journal of Tianjin University of Sport, 2010, 25(6): 518-521

(上接第 7164 页)

- [14] 丁有学, 毕华, 刘兰. 细胞因子类制品的无菌检查法 [J]. 中国药事, 2010, 24(6): 600-601
Ding You-xue, Bi Hua, Liu Lan. Sterile Tests for Cytokines Bioproducts[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2010, 24(6): 600-601
- [15] 王似锦, 高春. 疫苗类制品无菌检查方法(薄膜过滤法)的研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(8): 1556-1559
Wang Si-jin, Gao Chun. Study of validation method of sterility test for vaccines (with technique of membrane filtration) [J]. Chin J Pharm Anal, 2011, 31(8): 1556-1559
- [16] Braun A, Kwee L, Labow MA, et al. Protein aggregates seem to play a key role among the parameters influencing the antigenicity of interferon alpha (IFN- α) in normal and transgenic mice [J]. Pharm Res, 1997, (10): 1472-1478
- [17] Cudd A, Arvinte T, Das GRE, et al. Enhanced potency of human calcitonin when fibrillation is avoided [J]. J Pharm Sci, 1995, (6): 717-719
- [18] Staub A, Guillaume D, Schappler J, et al. Intact protein analysis in the biopharmaceutical field[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, (4): 810-822
- [19] Coreia IR. Stability of IgG isotypes in serum [J]. MAbs, 2010, 2(3): 221-232
- [20] Van Beers MM, Bardorff M. Minimizing immunogenicity of biopharmaceuticals by controlling critical quality attributes of proteins [J]. Biotechnol J, 2012, 7(12): 1473-1484