·实验研究·

2种苄星青霉素产品的晶体特性和抽针试验分析Δ

陈汝红[1]*，杨　梁[1]，刘　敏[2]，董哲卿[3]（1.河北省食品药品检验院，石家庄　050011；2.河北华日药业有限公司，石家庄　052165；3.石家庄市食品药品检验所，石家庄　050030）

中图分类号　R978.1+1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2013）09-0784-03
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.06

摘　要　目的：探寻苄星青霉素肌肉注射时堵塞针头的原因。方法：以苄星青霉素样品A和B为研究对象，采用偏光显微镜法、红外分光光度法、拉曼光谱法、X射线粉末衍射法、差示扫描量热分析与粒度和粒度分布测定等方法分析晶体特性，结合抽针试验进行综合评价。结果：产品A和B经偏光显微镜观察分别呈板状和针状结晶，红外分光光度法、拉曼光谱法、X射线粉末衍射法、差示扫描量热分析与粒度和粒度分布检测结果未见明显差异，抽针试验显示产品B较产品A更易堵塞针头。结论：苄星青霉素的针状结晶和粒径分布不均是其堵塞针头的重要原因。

关键词　苄星青霉素；晶体特性；抽针试验；分析

Analysis of Crystal Properties and Pumping Needle Experiment of 2 Kinds of Benzathine Benzylpenicillin

CHEN Ru-hong[1], YANG Liang[1], LIU Min[2], DONG Zhe-qing[3]（1.Hebei Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 2.Hebei Huari Pharmaceuticals Co., LTD., Shijiazhuang 052165, China; 3.Shijiazhuang Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050030, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To find the causes of blocking needle during intramuscular injection with benzathine benzylpenicillin. METHODS: With products A and B as the research object, crystal properties analysis was developed by microscope, IR, Raman, X-ray diffraction, DSC and particle size distribution methods. Pumping needle experiment was carried out for comprehensive evaluation. RESULTS: Product A and B were needle-like and plate-like crystals respectively observed through microscope. The results of IR, Raman, X-ray diffraction, DSC and particle size distribution had no significant difference. Product B blocked needle more easily than product A. CONCLUSIONS: Needle-like crystals and unever particle size distribution of benzathine benzylpenicillin are the important causes of blocking needle.

KEY WORDS　Benzathine benzylpenicillin; Crystal properties; Pumping needle experiment; Analysis

苄星青霉素又名长效西林，系青霉素与二苄基乙二胺共结晶所得产物。其在肌肉注射后缓慢游离出青霉素而具抗菌作用，主要用于预防风湿热复发，也可用于控制链球菌感染的流行[1]。本品临床使用前须加适量注射用水制成混悬液[2]，据报道该混悬液在肌肉注射时存在注射器针头堵塞的情况[3-5]。笔者参考有关文献[6-8]，以2种不同来源的苄星青霉素产品为研究对象，采用偏光显微镜法、红外分光光度法、拉曼光谱法、X射线粉末衍射法、差示扫描量热分析与粒度和粒度分布测定等方法分析其晶体特性，结合抽针试验进行综合评价，期望探寻出堵塞注射器针头的原因。现将试验报道如下。

1　材料

1.1　仪器

BX51显微镜（日本Olympus公司）；IRprestige-21傅立叶红外分光光度计（日本岛津公司）；VERTEX70-RAM Ⅱ傅立叶拉曼光谱仪和D8 ADVANCE X-射线衍射仪（德国Bruker公司）；Diamond差示扫描量热仪（美国Perkin-Elmer公司）；Mastersizer 2000激光粒度分析仪（英国马尔文公司）。

Δ 基金项目：河北省科技支撑计划资助项目（No.06276425）

＊副主任药师，硕士。研究方向：药物分析。电话：0311-85212007-8029。E-mail：crh030227@sohu.com

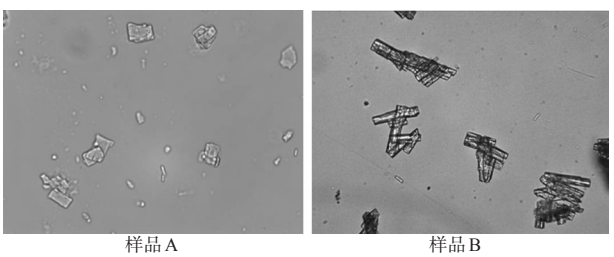
1.2　药品

苄星青霉素原料药样品A和样品B分别为国内两个厂家的产品，纯度分别为1 203 u/mg和1 214 u/mg。

2　方法与结果

2.1　晶体特性测定与分析

2.1.1　偏光显微镜法。分别取样品A和样品B各少许，置于载玻片上，加液体石蜡适量使晶粒浸没其中，在偏光显微镜下检视，放大倍数为400倍。结果，样品A呈板状或薄方片状，样品B呈针状或集束状。显微镜图见图1。



样品A　　样品B

图1　偏光显微镜图（×400）

Fig 1　Polarizing microscope chart（×400）

2.1.2　红外分光光度法。分别取样品A和样品B适量，采用溴化钾（KBr）压片法制样，参考2010年版《中国药典》二部附录

红外分光光度法[8]进行红外扫描。红外分光光度法的参数设置：扫描次数为20次/min，分辨率为4.0 cm^{-1}，扫描范围为400～4 000 cm^{-1}。结果，样品A和样品B的红外光谱未见明显差异，均与《药品红外光谱集》172图[9]一致。红外光谱见图2。

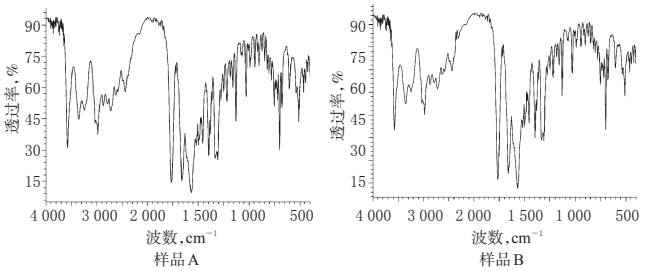


图2　红外光谱图

Fig 2　Infrared spectrum

2.1.3　拉曼光谱法。分别取样品A和样品B适量，不经研磨直接制备试样，参考2010年版《中国药典》二部附录拉曼光谱法指导原则[8]进行拉曼扫描。拉曼光谱法的参数设置：以钕、钇-铝-石榴红（Nd-YAG）为激光源，功率为350 mW，用氮冷却的锗（Ge）检测器，分辨率为4 cm^{-1}，扫描次数为30次/min，用科技作图与数据分析（Origin 8.0）软件分析。结果，样品A和样品B拉曼光谱图中的主要散射峰振动频率未见明显差异。拉曼光谱见图3。

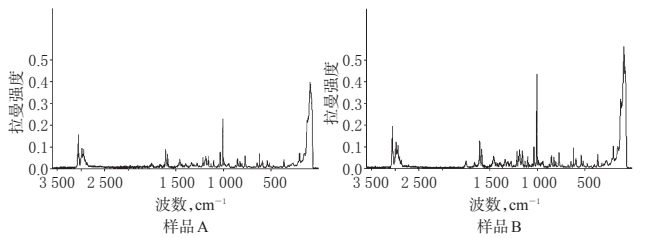


图3　拉曼光谱图

Fig 3　Raman spectrum

2.1.4　X射线粉末衍射法。分别取样品A和样品B适量，不经研磨直接制备试样，参考2010年版《中国药典》二部附录[8]X射线粉末衍射法进行测定。X射线粉末衍射法的参数设置：40 kV，40 mA，扫描范围为5～60°，步长为0.02°，扫描速度为0.3 s，光源为Cu Kα。样品A和样品B的X-射线粉末衍射图见图4；测得的相对衍射强度（I/I_0）、各衍射峰2θ角和晶面间距（d）结果见表1。

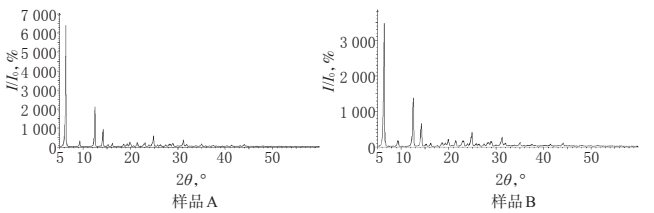


图4　X-射线粉末衍射图

Fig 4　X-ray diffraction diagram

结果表明，前3个衍射峰2θ角、相对衍射强度和晶面间距呈现出一致性，根据X射线晶体学对X-射线粉末衍射法测定结果公认主要以前3个衍射峰相对衍射强度予以判断的原则，认为样品A和样品B之间未见明显差别。

2.1.5　差示扫描量热分析法。分别取样品A和样品B各1.5 mg，参考2010年版《中国药典》二部附录热分析法之二“差热分析与差示扫描量热分析”[8]进行测定。差示扫描量热分析的参数设置：温度范围为20～160 ℃，升温速率为20 ℃/min。结果，样品A的熔点为122.26 ℃，样品B的熔点为123.96 ℃，两者无显著差异。差示扫描量热分析图见图5。

表1　2种苄星青霉素的I/I_0、2θ、d结果

Tab 1　Data sheet of relative intensity I/I_0, diffraction angle 2θ and interplanar spacing d of 2 kinds of benzathine benzylpenicillin

峰强顺序	样品A			样品B		
	I/I_0，%	2θ，°	d，Å	I/I_0，%	2θ，°	d，Å
1	100.0	6.256	14.115 57	100.0	6.365	13.876 19
2	33.0	12.402	7.131 42	39.7	12.493	7.079 64
3	14.6	14.134	6.260 96	19.0	14.212	6.226 95
4	8.9	24.806	3.586 34	11.3	24.903	3.572 55
5	5.6	31.140	2.869 77	8.2	31.225	2.862 21
6	5.2	9.230	9.573 22	6.3	19.894	4.594 40
7	4.0	19.819	4.476 07	5.1	23.136	3.841 37
8	3.9	21.405	4.147 83	4.8	9.285	9.517 50

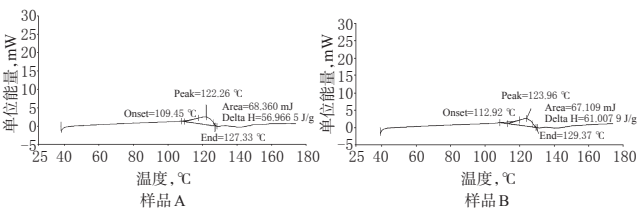


图5　差示扫描量热分析图

Fig 5　Differential scanning calorimetry analysis curve

2.1.6　粒度和粒度分布测定法。分别取样品A和样品B适量，采用光散射法的湿法，以水为分散介质，参考2010年版《中国药典》二部附录粒度和粒度分布法[8]进行测定。激光粒度分布仪的参数设置：测量时间为6 s，测量快照为6 000张，背景时间为6 s，背景快照为6 000张，泵/搅拌速度为2 500 r/min，测量循环1次。结果，样品A和样品B比表面积、表面积平均粒径和体积平均粒径无显著差异。激光粒度分布测定结果见表2。

表2　激光粒度分布测定结果

Tab 2　Results of laser particle size distribution

参数	样品A	样品B
比表面积，m^2/g	0.379	0.378
表面积平均粒径，μm	15.835	15.893
体积平均粒径，μm	44.081	40.130
实测粒径范围，μm	0.417～239.863	0.417～208.930
残差，%	0.486	0.614

2.2　抽针试验

分别取样品A和样品B各1.0 g，加水4 ml，制成每1 ml中含30万u的溶液，摇匀，用装有$5\frac{1}{2}$号、5号和$4\frac{1}{2}$号针头的注射器抽取。结果样品A能顺利通过$5\frac{1}{2}$号、5号针头，基本顺利通过$4\frac{1}{2}$号针头；而样品B仅能通过$5\frac{1}{2}$号针头，基本通过5号针头，不能通过$4\frac{1}{2}$号针头。结果表明，样品B较样品A更易堵塞注射器针头。

3　讨论

根据2个厂家苄星青霉素的晶体特性和抽针试验的结果，

结合生产工艺，进行关联性分析。本试验2种不同来源的产品都是由青霉素G钾和二苄基乙二胺醋酸盐反应而成，主成分的纯度接近，制剂中均加入了1%的卵磷脂。从红外光谱法、拉曼光谱法、X-射线粉末衍射法、热分析法测定结果均无明显差异分析，尚难判定2种晶体为同质多晶。偏光显微镜法表明，样品A和样品B分别呈板状和针状，晶体的形状差别显著，提示晶体生长的条件和晶胞堆积方式有所不同。粒径分析结果表明，2份样品的体积平均粒径相近，提示针状结晶的长轴明显大于板状结晶。经显微镜检视，典型针状结晶的长轴约为板状结晶的2～3倍。综上可以推测，针状结晶和粒径分布不均是其抽针困难的重要原因。针状结晶的长轴较大，且混悬性较差，易聚集成束状，形成较大颗粒，抽针和推注时横亘于入口处，从而堵塞注射器针头，亦造成给药剂量降低。

为防止临床使用时注射器针头被堵塞，给患者带来不必要的痛苦，应对苄星青霉素的晶体形状和粒度分布严加控制。2种产品在反应结晶中使用的有机溶剂不同，物料填加方式、结晶温度、搅拌速度、粉碎程度等存在差异，致使最终产品的晶体形状和粒度分布不尽相同。在制备过程中，应避免形成针状结晶，以粉碎至平均粒径100 μm以下的板状结晶为宜，长径比更小的球状晶体因其分散性、流动性更好也是制备的方向。目前，国内厂家对晶体的控制尚不稳定，碎晶率也较高。因此，建议苄星青霉素的生产厂家优化结晶工艺，制备出临床应用更加安全有效的产品。

参考文献

[1] Sweetman SC. *Martindale, the complete drug reference* [M]. 35th edition.London: Pharmaceutical Press, 2007: 188.

[2] 统一药品说明书及批准文号专项工作小组.国家药品标准化学药说明书内容汇编[S].2002:6-67.

[3] 曹娅红.肌肉注射苄星青霉素的改进方法[J].中国临床药理学杂志,2010,26(2):101.

[4] 朱萍,姜丽娟.长效青霉素注射程序的改进[J].护理学杂志,2009,24(22):66.

[5] 朱方美,高建平.对肌注苄星青霉素避免针头堵塞及减轻疼痛的方法研究[J].临床护理杂志,2006,5(4):67.

[6] The Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). *European pharmacopoeia*[S]. 7th edition. Strasbourg: Council of Europe, 2011:627.

[7] 张国宏,段亚波,李翼,等.盐酸阿替卡因的多晶型研究[J].中国新药杂志,2004,13(9):813.

[8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录ⅣC、XⅣ、ⅨF、ⅧQ、ⅨE.

[9] 国家药典委员会.药品红外光谱集:1卷[M].1995年版.北京:化学工业出版社,1996:光谱号172.

（收稿日期:2012-11-13　修回日期:2012-12-20）

国家食品药品监督管理局要求做好进口药品实施电子监管有关工作

本刊讯　为落实国家食品药品监督管理局（以下简称药监局）《关于印发2011-2015年药品电子监管工作规划的通知》（国食药监办[2012]64号）等有关工作要求，日前，药监局就进口药品实施电子监管有关事宜印发通知。

通知指出，境外制药厂商（即《进口药品注册证》或《医药产品注册证》"公司名称"项下企业）应对其进口到我国药品的电子监管实施工作负总责，按药监局规定品种和期限实施药品电子监管，并应在我国境内指定一家药品生产企业、药品批发企业、其在境内设立的子公司或办事机构，作为其药品电子监管工作的代理机构（以下简称电子监管代理机构）。境外制药厂商应授权委托其电子监管代理机构作为同我国药品监督管理部门和相关机构的固定联系单位，协助其在境内办理实施药品电子监管有关事务，并可协助境外工厂进行电子监管码申请、数据上传及相关的药品召回等具体工作。

通知强调，境外制药厂商应按药监局《药品电子监管工作指导意见》和《药品电子监管技术指导意见》要求开展进口药品电子监管实施工作。赋码工作（包括建立各级药品包装的关联关系）应在进口药品注册证书载明的生产厂或包装厂内完成。获得批准在境内分包装的品种，可在批准的分包装企业内赋码。禁止在其他场所将已完成大包装的产品拆箱赋码。因互联网通讯等问题，在境外访问中国药品电子监管网存在困难时，可委托电子监管代理机构代为申请电子监管码，上传赋码、关联关系数据以及药品入库、出库数据，进行核注核销。应在2013年12月31日前实施电子监管的进口药品，其电子监管代理机构应在2013年2月28日前提交报告，并将相关机构加入中国药品电子监管网。此前已入网进口企业，亦应按《进口药品企业入网登记表》要求补报所需信息。2013年1月1日以后新增补的国家和地方基本药物，其境外制药厂商未指定电子监管代理机构的应及时指定，并按本通知要求报告信息、办理入网登记，在新目录发布后12个月内完成相关进口药品的赋码，并开展核注核销等工作。

通知要求，各省级药品监督管理部门应根据药监局网站公开的进口药品电子监管代理机构名单和进口药品数据，将该代理机构及所代理境外制药厂商注册的全部进口药品纳入本级药品电子监管监督实施工作范围，对电子监管代理机构开展培训、指导，督促其境外制药厂商按规定时限、品种和要求完成电子监管相关工作。对违反规定拆箱赋码的应责令其立即改正。口岸药品监督管理局要按照药监局规定的电子监管品种实施时限，在进口备案审查时对应实施电子监管品种按其标示生产日期查验产品赋码情况，未按要求赋码者不予办理进口备案，并通报其电子监管代理机构所在地省级食品药品监督管理部门。口岸药品监督管理局对应于2013年12月31日前实施电子监管的品种，自2014年1月1日开始查验。此日期后生产的产品须按规定赋码，方可办理进口备案；此日期前已生产的未赋码产品最迟应于2014年4月30日前完成进口备案，逾期不予办理。