

国产注射用阿奇霉素的质量评价与现状分析

杨秀平^{1*}, 杨宏波²(1.北京市顺义区妇幼保健院, 北京 101300; 2.北京市顺义区食品药品监控中心, 北京 101300)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2289-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.28

摘要 目的:评价国产注射用阿奇霉素的产品质量,为临床应用提供选择参考,保证用药安全。方法:依照国家药典委员会公示的最新注射用阿奇霉素质量控制标准对国内各企业产品进行专项检验与质量评价。结果:市售注射用阿奇霉素中各有关物质分离良好,含水量控制较好,澄清晰度与颜色基本符合相关标准。结论:确定以有关物质中阿奇霉素杂质J以及溶液的澄清晰度等在内的关键参数用以表征注射用阿奇霉素的质量水平。建议应更多考虑选用弱酸成盐的注射用阿奇霉素产品,同时关注胶塞等包装材料对产品质量的影响。

关键词 注射用阿奇霉素;质量评价;有关物质;澄清晰度;颜色

Quality Evaluation and Status Quo of Domestic Azithromycin for Injection

YANG Xiu-ping¹, YANG Hong-bo²(1.Beijing Shunyi District Maternal and Child Health Care, Beijing 101300, China; 2.Beijing Shunyi District Food and Drug Monitoring Center, Beijing 101300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality of domestic Azithromycin for injection, and to provide reference for clinical use and ensure the safety of clinical medication. METHODS: According to the latest quality control standard of Azithromycin for injection issued by national pharmacopoeia committee, the special inspection and quality evaluation were conducted for domestic products. RESULTS: Related substance of commercially available Azithromycin for injection are well-separated; the content of water is well-controlled; the clarity and color of the preparation both are in line with the standard. CONCLUSIONS: The key parameters of related substances as azithromycin impurities J and clarity of solution were determined and used to characterize the quality level of Azithromycin for injection. The weak acid salt of Azithromycin for injection should more considered. Great importance should be attached to the effect of packing material as rubber stopper on the quality of product.

KEYWORDS Azithromycin for injection; Quality evaluation; Relevant material; Clarity; Color

阿奇霉素属于第三代大环内酯类抗菌药物,是通过红霉素结构修饰得到的氮环内酯类抗菌药物品种。其药理作用是通过阻碍细菌转肽过程,从而抑制细菌蛋白的合成。该药对于革兰阳性菌、厌氧菌、支原体有较好的抑菌作用,适用于上述因素所引起的呼吸道、软组织感染以及相应的传播性疾病的治疗^[1]。

阿奇霉素的口服制剂被列入《国家基本药物目录·基层医疗卫生机构配备使用部分》(2009版),目前国内原料企业近30家。国家食品药品监督管理局公布的注射用无菌阿奇霉素有效生产文号共164个,其中涉及乳糖酸、马来酸、硫酸以及门冬氨酸等多个酸根品种。根据市场信息,目前注射用阿奇霉素无菌品种在市场的占有率约为3%左右,其中依据不同成盐形式统计注射用乳糖酸阿奇霉素的应用比例最大,年销售金额超过2亿元人民币^[2]。

如何对相应的注射用阿奇霉素品种进行质量评价,为临床应用提供更好的选择依据,保证用药的安全、有效是目前亟待解决的重要问题。决定药品质量根本因素包括生产水平和

药品设计水平两个方面。同一产品批次间质量波动及均匀度是由药品生产水平所决定,属于后天问题,应由制剂及原料生产企业通过严格执行《药品生产质量管理规范》(GMP)及相应管理措施进行控制与提高,在临床使用及医院药剂管理方面通过入库抽验可建立对相应品种连续监督机制。而药品设计水平则决定了相同品种间质量的根本差异。依据“质量源于设计(Quality by Design, QbD)”理论,以阿奇霉素为例,相同阿奇霉素不同成盐形式的设计决定了其质量的基本水平,属于产品间的先天质量差异。因此,从医院药剂选择的角度而言,如何评价相同品种不同形式制剂的质量水平,以保证患者用药的安全、有效,是用药选择的重要问题。

笔者拟从医院药房的角度出发,通过采用国家药典委员会2013年7月1日公示的阿奇霉素原料及相应注射用灭菌粉末质量标准对目前国内市售10个生产企业31批注射用阿奇霉素的法定检测结果作进一步分析,以为医院在同品种药物选择时提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A 高效液相色谱(HPLC)系统(日本岛津公司);资

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:010-89449016。E-mail:Syfyjk@163.com

生堂 SHISEIDO CAPCELL PAK C₁₈ MG II 型色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); DL38 水分分析仪(瑞士梅特勒-托利多公司)。

1.2 药品与试剂

阿奇霉素对照品、阿奇霉素系统适用性对照品、阿奇霉素杂质 J(中国食品药品检定研究院, 批号: 130593-201002、130609-201303、130650-200901); 磷酸二氢铵、氨水、磷酸二氢钾、磷酸(分析纯, 北京化工厂); 甲醇、乙腈(色谱纯, 美国 Fisher 公司)。

试验中所涉及的注射用盐酸阿奇霉素、注射用乳糖酸阿奇霉素、注射用马来酸阿奇霉素、注射用硫酸阿奇霉素、注射用门冬氨酸阿奇霉素以及注射用阿奇霉素枸橼酸二钠等样品均为国内厂家市售样品。

2 方法

2.1 有关物质^[3]

依据国家药典委员会 2013 年 7 月 1 日发布的注射用阿奇霉素公示标准中有关物质检查法建立相应的杂质分离系统, 用于对不同企业的注射用阿奇霉素进行分析。精密称取本品适量, 加适量水(每 50 mg 阿奇霉素加水 1 ml)溶解后, 用稀释剂[磷酸二氢铵溶液(称取磷酸二氢铵 1.73 g, 加水溶解并稀释至 1 000 ml, 用氨试液调节 pH 至 10.0±0.05)-甲醇-乙腈(7:7:6, V/V/V)]定量稀释制成每 1 ml 中约含阿奇霉素 10 mg 的溶液, 作为供试品溶液(临用现配或使用低温进样器); 精密量取供试品溶液 1 ml, 置于 200 ml 量瓶中, 用上述稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液(临用现配或使用低温进样)。按照《中国药典》2010 年版(二部)附录 V D HPLC 测定, 采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相 A 为磷酸盐缓冲液(取 0.05 mol/L 磷酸氢二钾溶液, 用 20% 的磷酸溶液调节 pH 至 8.2)-乙腈(45:55, V/V), 流动相 B 为甲醇(梯度洗脱程序详见表 1); 柱温: 30 ℃(必要时适当调整); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 210 nm。取杂质 S[红霉素 A(E) 肪]和杂质 A(氮红霉素 A)对照品各适量, 加上上述稀释剂溶解并稀释制成每 1 ml 中各约含 0.05 mg 的溶液, 作为杂质 S 和杂质 A 的定位溶液; 另取阿奇霉素系统适用性对照品[含杂质 R(红霉素 A 9, 11-亚胺醚)、杂质 Q(红霉素 A 6, 9-亚胺醚)、杂质 J(阿奇霉素 J)、杂质 I(阿奇霉素 I)、杂质 H(阿奇霉素 H)、阿奇霉素和杂质 B(阿奇霉素 B)]适量, 加上上述定位溶液溶解并稀释制成每 1 ml 中约含 10 mg 的溶液, 作为系统适用性溶液; 精密量取对照溶液 10 ml, 置于 50 ml 量瓶中, 用上述稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 作为灵敏度溶液。取系统适用性溶液和灵敏度溶液各 50 μl, 分别注入 HPLC 仪, 灵敏度溶液主峰峰高的信噪比应大于 10, 系统适用性溶液色谱图中各峰之间的分离度均应大于 1.2, 阿奇霉素峰的保留时间应在 30~40 min 之间。取供试品溶液和对照溶液各 50 μl, 分别注入 HPLC 仪进样分析, 色谱见图 1。

2.2 水分

按照《中国药典》2010 年版(二部)附录 VIII M 第一法 A 水分测定法(卡尔费休氏容量法)对本品水分进行测定。

2.3 溶液的澄清度和颜色

取本品 5 瓶, 按标示量分别加水制成每 1 ml 中含阿奇霉素 0.1 g 的溶液, 溶液应澄清无色; 如显浑浊, 与 1 号浊度标准液

表 1 流动相梯度洗脱时间

Tab 1 Mobile phase time

时间, min	流动相 A, %	流动相 B, %
0	75	25
35	95	5
64	95	5
65	75	25
71	75	25

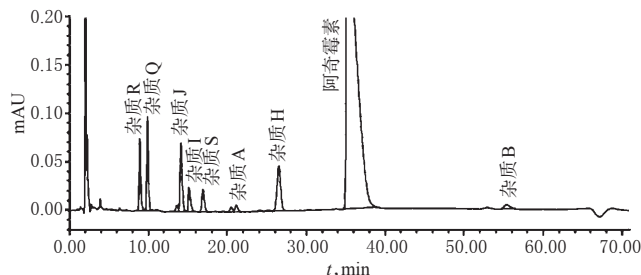


图 1 阿奇霉素有关物质高效液相色谱图

Fig 1 HPLC of azithromycin related substances

[《中国药典》2010 年版(二部)附录 IX B]比较, 均不得更浑浊; 如显色, 与黄色 1 号标准比色液[《中国药典》2010 年版(二部)附录 IX A 第一法]比较, 均不得更深。

3 结果

3.1 有关物质

本研究结果显示, 阿奇霉素中各有关物质得以良好分离, 满足相应有关物质鉴别、分离与定量要求。同时, 采用该方法对阿奇霉素主峰含量进行测定, 用于比较相应的质量差异。

分析不同成盐形式注射用阿奇霉素的有关物质, 结果发现, 有共性杂质也有与成盐盐酸根相关的特性杂质。全部有关物质中, 杂质 J 是在注射用阿奇霉素中均能检出的杂质种类, 在不同成盐形式的注射用阿奇霉素中, 杂质 J 的量有较大差异。其中, 注射用盐酸阿奇霉素中杂质 J 的量均值最大, 而乳糖酸与枸橼酸阿奇霉素中该杂质的量相对较小, 属于强酸成盐形式注射用阿奇霉素的特性杂质。而阿奇霉素杂质 A 与杂质 B 的量则在各种成盐产品中较为均匀, 且上述两种杂质的量与成盐形式无关, 属于注射用阿奇霉素品种的共性杂质。注射用阿奇霉素中阿奇霉素杂质 J 的量详见表 2。

3.2 含水量

由结果可知, 注射用阿奇霉素的含水量在 0.5%~2.5% 之间呈正态分布。同时, 对同一厂家的不同批次的含水量进行跟踪与比较, 发现含水量差异值一般 < 0.3%。提示制剂企业对于阿奇霉素含水量控制相对比较严格, 此方面基本不存在质量差异问题。注射用阿奇霉素含水量测定结果见图 2。

3.3 溶液的澄清度和颜色

依据前述标准对注射用阿奇霉素进行溶液的澄清度和颜色考察, 结果发现注射用阿奇霉素溶液澄清度和颜色结果普遍较好。虽然不同来源的注射用阿奇霉素的溶液澄清度结果有所差异, 但均能够满足国家药典委员会公示标准的要求。

4 讨论

4.1 有关物质

在有关物质方面, 阿奇霉素杂质 J 属于制剂中杂质变化

表2 注射用阿奇霉素中阿奇霉素杂质J的量

Tab 2 The content of azithromycin impurities J in different salt forms of Azithromycin for injection

制剂	考察批数	阿奇霉素杂质J的量,%(因子校正结果)
注射用阿奇霉素A	4	0.4
注射用阿奇霉素B	5	0.4
注射用阿奇霉素C	3	0.5
注射用盐酸阿奇霉素	3	0.4
注射用乳糖酸阿奇霉素	3	0.1
注射用马来酸阿奇霉素	3	0.1
注射用硫酸阿奇霉素	5	0.2
注射用门冬氨酸阿奇霉素	2	0.2
注射用阿奇霉素枸橼酸二钠	3	0.3

注:部分注射用阿奇霉素未注明成盐形式,但处方有差异,因此用注射用阿奇霉素A、B、C进行标示

note: part of Azithromycin for injection did not marked salt forms, but the prescription table has difference, so they are identified by Azithromycin for injection A, B and C

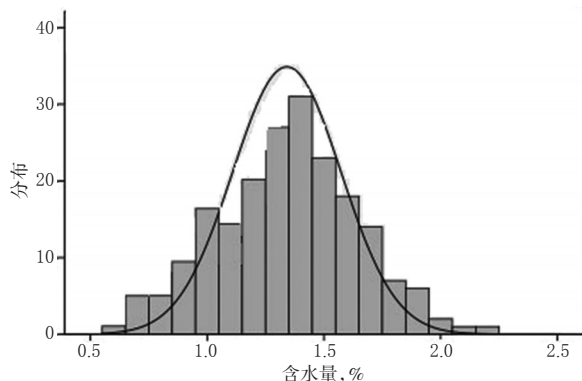


图2 注射用阿奇霉素含水量测定结果

Fig 2 The moisture of Azithromycin for injection

较大的特征杂质,在不同成盐形式的注射用阿奇霉素间杂质J的量有较大差异。其中,不同注射用阿奇霉素中杂质J的量间有超过4倍的差距。推测原因,杂质J属于酸不稳定杂质,在强酸条件下更易产生该杂质,因此在弱酸成盐的注射用阿奇霉素中杂质J的量明显小于盐酸盐等强酸盐阿奇霉素。从杂质控制与应用安全的角度考虑,建议将阿奇霉素杂质J作为注射用阿奇霉素质量评价的关键参数,同时在制剂选择时应更多考虑弱酸成盐的注射用阿奇霉素产品,以保证用药的安全、有效。

4.2 溶液澄清晰度^[2,4-9]

部分注射用阿奇霉素产品中溶液澄清晰度结果相对较差的原因可能与玻璃瓶丁基胶塞有关。在注射用阿奇霉素的灌装工艺中,为保证胶塞按压的顺畅,会在胶塞清洗消毒过程中加入少量硅油,以提高胶塞的润滑性,保证轧盖的成品率。然而,胶塞中残留的硅油与内容物混合或在加入注射溶媒后极易造成溶液浑浊,增加注射治疗的临床用药风险。而选用工

艺优势企业产品可以避免上述包装材料造成的问题。同时,溶液澄清晰度和颜色也是最直观的检查项目,因此建议将溶液的澄清晰度和颜色检查项也作为注射用阿奇霉素的质量评价关键参数,用于不同工艺、企业来源的注射用阿奇霉素的质量评价。

4.3 含水量

检查结果表明,不同成盐形式的注射用阿奇霉素含水量无明显差异。目前,尚未见注射用阿奇霉素含水量与成盐形式的相关性的研究结果,有待今后进一步研究。

5 结语

建议各医疗卫生机构设立注射用阿奇霉素产品的院内质量准入体系,以阿奇霉素杂质J以及溶液的澄清晰度和颜色作为关键项目对相应产品进行考察。临床在使用注射用阿奇霉素时,应更多考虑使用以弱酸成盐形式的阿奇霉素制剂产品,同时关注胶塞等包装材料对产品质量的影响。

笔者选择了阿奇霉素杂质J、溶液的澄清晰度和颜色等关键指标对不同成盐形式的注射用阿奇霉素进行比较,确保在同品种制剂中能够以科学性、客观性为依据,选择出最佳产品以满足临床治疗的要求。同时,建议通过连续的含量测定、水分等检查项目的抽检,建立产品的连续质量追踪系统,达到监控相应制剂质量波动的目的,从而全面保证患者用药的安全、有效。

参考文献

- [1] 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: 123.
- [2] 胡永福, 张燕梅, 梁丽萍. 阿奇霉素制剂研究概况[J]. 河北医药, 2009, 31(6): 2120.
- [3] 国家药典委员会. 注射用阿奇霉素质量标准公示[EB/OL]. (2013-07)[2013-12]. <http://www.chp.org.cn/export/sites/chp/chp/resource/publicity/2013070111124077718.pdf>.
- [4] 何琪莹, 吕万良, 张强. 注射用阿奇霉素的成盐剂的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(4): 207.
- [5] 王明娟, 许明哲, 胡昌勤, 等. HPLC法分析阿奇霉素及各类注射剂中有关物质的含量[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(12): 740.
- [6] 纪标, 王东凯, 薛梅妍, 等. HPLC法测定注射用门冬氨酸阿奇霉素的含量和有关物质[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(6): 347.
- [7] 刘柯, 张亚杰. HPLC法测定阿奇霉素及阿奇霉素胶囊的含量[J]. 中国药师, 2010, 13(1): 81.
- [8] 柏大为, 陈佳. HPLC法测定注射用阿奇霉素枸橼酸二钠的含量及有关物质[J]. 中国药房, 2013, 24(5): 450.
- [9] 李玮. 大环内酯类抗生素热稳定性及分解动力学研究[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(8): 1544.

(收稿日期: 2014-01-09 修回日期: 2014-05-19)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅