

注射用哌拉西林钠质量评价

周晓溪 郑台 常俊兰 范金 付晓丽 崔广青

(山西省食品药品检验所 太原 030001)

摘要 目的:对不同生产工艺哌拉西林钠的质量进行对比研究及评价。方法:运用水分、水活度、酸度、有关物质等方法测定不同工艺产品,同时进行加速试验,并将测定结果进行多因素相关分析,综合评价不同工艺产品的质量。结果:冷冻干燥样品的水分、水活度、有关物质测定结果明显低于喷雾干燥样品,pH 高于喷雾干燥样品,且产品的稳定性较喷雾干燥样品好。结果表明,水分与产品质量密切相关。结论:控制水分是保证本品质量的关键环节;应对现行标准部分项目控制指标予以修改;研究表明冷冻干燥工艺生产的原料质量较好,且不易受环境因素的影响,应当引导企业主动使用该原料。

关键词:注射剂;哌拉西林钠;质量;评价;水活度;酸度;有关物质;不同工艺;加速试验

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:0254-1793(2011)10-1873-04

Quality assessment of piperacillin sodium for injection

ZHOU Xiao-xi, ZHENG Tai, CHANG Jun-lan, FAN Qian, FU Xiao-li, CUI Guang-qing

(Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030001, China)

Abstract Objective: To study and assessment the quality of different process for production of piperacillin sodium. **Methods:** By using water, water activity, pH, the related substances determination, the samples and accelerated samples were analyzed. Evaluate the quality status of piperacillin sodium for injection by multi-factors correlation analysis of the determination results. **Results:** Water, water activity and the related substances of freeze drying process products were much lower than spray drying process products, and the pH was higher. The production of freeze drying process was more stable. Water was concerned with the quality of piperacillin sodium. **Conclusion:** Control the water of piperacillin sodium is very important. The limits of water and the related substances should be adjusted. Studies have shown that the raw materials of freeze drying process of production is better and should guide enterprises to use the raw materials.

Key words: injection; piperacillin sodium; quality; assessment; water activity; pH; related substance; different techniques; accelerated test

哌拉西林钠为青霉素类半合成广谱抗生素,曾用名氧哌嗪青霉素钠,1972年由日本富山化学工业株式会社研发,主要用于铜绿假单胞菌和各种敏感革兰阴性杆菌所致的严重感染,如血流感染、下呼吸道感染、骨与关节感染、尿路感染、胆道感染、腹腔感染、盆腔感染、皮肤及软组织感染等^[1]。目前,国产注射用哌拉西林钠大多由哌拉西林钠无菌原料药直接分装,其无菌原料药生产工艺有冷冻干燥和喷雾干燥2种。本文利用建立的哌拉西林钠各项目检测方法,对不同生产工艺哌拉西林钠的质量进行了评

价。

1 仪器与试剂

岛津 10AT 组合高效液相色谱仪,包括 LC-10AD vp 泵,SPD-10A 紫外检测器,SIL-10AXL 型自动进样器,Class-VP 色谱工作站;Agilent 6890 气相色谱仪,包括 Agilent 7694E 顶空进样器,Agilent 氢火焰离子化检测器;METTLER AE 240 电子天平;温控水分活度仪(NOVASINA,AW SPRINT);METTLER TOLEDO DL38 水分测定仪;METTLER TOLEDO SevenMulti 酸度计。

第一作者 Tel: (0351) 2021344; E-mail: zhouxiaoxi1134@126.com

哌拉西林对照品: 批号 130419 - 200904, 含量 93.5%, 由中国药品生物制品检定所提供。142 批次注射用哌拉西林钠(其中冷冻干燥样品 122 批次, 喷雾干燥样品 20 批次)均为 2010 年国家评价抽样样品, 分别由国内 9 家企业生产。甲醇为色谱纯, 水为超纯水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 水分测定 按中国药典 2010 年版^[2]方法分别测定 142 批次样品的水分, 其结果为 0.28% ~ 2.02%, 其中高于 1.0% 的有 26 批次, 占 18.3%, 大多为喷雾干燥样品, 喷雾干燥样品的水分平均值明显高于冷冻干燥样品。

2.2 水活度测定 药品中的游离水对质量具有重要影响, 且本品又极具引湿性, 为此引入水活度测定样品中的游离水。分别将 2 批次冷冻干燥样品和 2 批次喷雾干燥样品开盖置于相对湿度 75% 的环境中, 每隔 2 h 取样, 并以温控水分活度仪和水分测定仪分别测定其 25 °C 的水活度和水分。

冷冻干燥样品 24 h 水分平均增长率 0.33% · h⁻¹, 喷雾干燥样品 24 h 水分平均增长率 0.39% · h⁻¹; 另外, 水分相同时, 冷冻干燥样品水活度明显小于喷雾干燥样品(见图 1), 说明喷雾干燥样品的稳定性较冷冻干燥样品更易受其中游离水的影响。

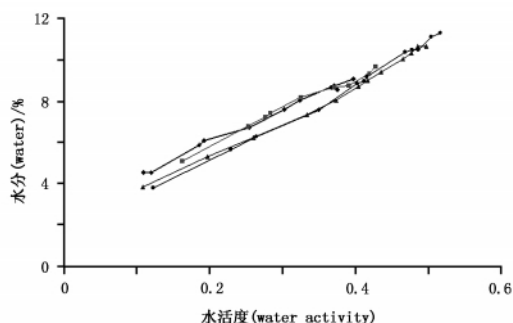


图1 冷冻与喷雾干燥样品水活度及水分测定结果比较图

Fig 1 The comparison of water activity and water determination results in samples of different production processes

2.3 酸度测定 按中国药典 2010 年版方法分别测定 142 批次样品的酸度, pH 位于 5.15 ~ 6.43 之间, 喷雾干燥样品的 pH 明显低于冷冻干燥样品。

2.4 杂质测定 杂质与药品的安全性密切相关, 将杂质峰进行归属并分析其来源和降解途径, 进而对现行标准有关物质控制指标及限度合理性予以评价, 具有十分重要的意义。本文首先按中国药典 2010 年版方法测定样品的有关物质, 并建立杂质

谱; 然后利用哌拉西林杂质对照品定位杂质峰, 并通过破坏性实验对各杂质溯源。

142 批次样品均检出杂质, 其中最多的 10 个、最少的 7 个, 均出现于主峰前, 酸、碱、热破坏及溶液放置于主峰后又增加 1 个杂质(见图 2); 142 批次样品中 10 个杂质的平均含量差异较大, 其中最大的为 7 号, 最小的为 2 号(见图 3); 检出的杂质与杂质对照品(USP33 杂质)比对, 已知结构的有氨苄西林、杂质 A、杂质 B、杂质 C 等 4 个; 通过酸、碱、氧化、热破坏试验及溶液放置表明, 除 2 号和 8 号杂质外, 其余 9 个杂质在不同条件下发生相应变化; 不同企业及不同原料来源样品的杂质谱不同, 各杂质含量存在一定差异, 且喷雾干燥样品的杂质总量明显高于冷冻干燥样品。

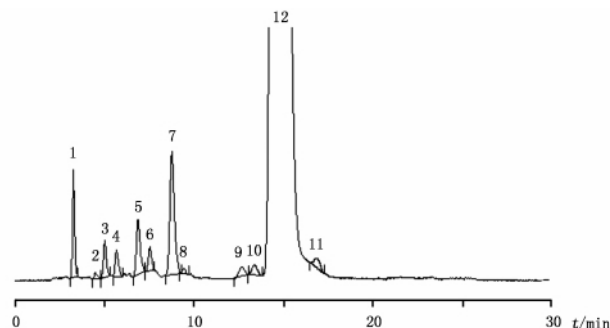


图2 注射用哌拉西林钠 HPLC 杂质谱图

Fig 2 HPLC chromatogram of piperacillin sodium for injection

1. 杂质 B (impurity B) 2. 氨苄西林(ampicillin) 3. 杂质 C (impurity C) 7. 杂质 C (impurity C) 12. 哌拉西林(piperacillin)

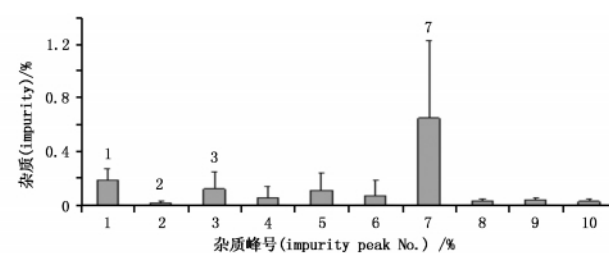


图3 142 批次样品 10 个杂质平均含量比较图

Fig 3 The comparison of 10 impurities contents in piperacillin sodium 1 ~ 3 7. 同图 2(same as Fig 2)

结果表明: 142 批次样品的 10 个杂质中, 杂质 A、杂质 B、杂质 C 分别占杂质总量的 61%、13%、8%, 说明 3 种杂质是影响本品质量的主要因素; 从 4 个已知杂质化学结构和破坏试验结果综合分析, 杂质 A 为哌拉西林的 β -内酰胺环开环水解产物, 杂质 B 为双氧哌嗪酰胺键断裂水解产物, 其中杂质 A 的水解速率更快, 杂质 C 为杂质 A 的乙酰化产

物 杂质氨苄西林主要由原料引入 ,说明控制水分是本品控制主要杂质的关键环节。

2.5 稳定性考察 为了进一步掌握温、湿度等主要环境要素对不同工艺产品质量的影响 ,分别将冷冻干燥和喷雾干燥工艺样品进行影响因素试验: 在相对湿度 40%、温度分别为 40 ℃、60 ℃、80 ℃ 条件下 ,分别对放置 3d、5d 样品的性状、水分、酸度、溶液的颜色、有关物质等进行测定; 在相对湿度 80%、温度 25 ℃ 条件下 ,分别对放置 10d、20d、30d 样品的上述指标进行测定。

结果湿度对样品的各项指标检测结果无明显影

响; 温度对样品的性状、溶液颜色和有关物质均有不同程度的影响 ,其中喷雾干燥样品较冷冻干燥样品的变化更大。说明严格控制样品的储存温度 ,对确保其质量稳定至关重要。

2.6 相关分析 将 142 批次样品的酸度、水分、杂质总量测定结果和原料药工艺等进行多因素相关分析(见表 1) 表明: ①是原料药工艺与样品的酸度、水分、杂质总量等均显著相关 ,揭示原料药工艺是影响样品质量的重要因素; ②是样品的杂质总量与水分、酸度显著相关 ,揭示以水解为主的降解方式是造成样品杂质总量增加的主要途径。

表 1 主要项目检测结果多因素相关分析

Tab 1 Multi - factors correlation analysis of the major items determination results

		酸度 (pH)	水分 (water)	杂质总量 (total impurities)	生产工艺 (production processes)
酸度(pH)	Pearson Correlation	1	-.392 **	-.305 **	-.353 **
	Sig. (2 - tailed)		.000	.000	.000
	N	142	142	142	142
水分(water)	Pearson Correlation	-.392 **	1	.484 **	.594 **
	Sig. (2 - tailed)	.000		.000	.000
	N	142	142	142	142
杂质总量(total impurities)	Pearson Correlation	-.305 **	.484 **	1	.343 **
	Sig. (2 - tailed)	.000	.000		.000
	N	142	142	142	142
生产工艺(production processes)	Pearson Correlation	-.353 **	.594 **	.343 **	1
	Sig. (2 - tailed)	.000	.000	.000	
	N	142	142	142	142

*, Correlation is significant at the 0.01 level (2 - tailed) .

*, Correlation is significant at the 0.05 level (2 - tailed) .

将 142 批次样品水分与杂质(A、B、C、杂质总量) 测定值进行相关分析 ,结果表明: 水分与杂质 A、杂质 B 显著相关(见表 2) ,进一步说明样品中的水分是造成杂质 A、杂质 B 变化的主要原因 ,已知杂质化学结构和破坏试验结果综合分析印证了相关分析结果的可靠性 ,说明严格控制水分对保证本品质量的重要性。

3 讨论

水分、水活度测定结果及相关分析表明: 游离水是影响本品纯度变化的主要原因 ,以水解为主的降解方式又是造成样品杂质总量增加的主要途径。本品现行标准水分限度为 2.0% ,本次抽验 81.7% 样

品的水分低于 1.0% ,且水分高于 1.0% 的喷雾干燥样品稳定性较差 ,说明现行标准规定的水分限度较宽 ,难以确保上市产品质量的稳定性。因此 ,参照美国^[3]、日本标准^[4] 规定的水分限度 0.9% 和 1.0% ,应设定本品水分检查限度为 1.0% 。

美国药典 33 版明确了对杂质 C 的直接控制 ,我国现行标准有关物质检查中未明确杂质 C 的控制 ,但实验结果表明杂质 C 为本品的主要杂质 ,不予控制难以确保产品的质量安全; 同时 ,本次抽验 99% 样品的其他单个最大杂质测定值为 0.06% ~ 0.68% ,大大低于现行标准 2.0% 的限值 ,说明现行标准的规定限度不尽合理 ,应将其他单个杂质限值

表2 水分与杂质多因素相关分析
Tab 2 Multi – factors correlation analysis of water and the impurities determination results

		水分 (water)	杂质 A (Impurity A)	杂质 B (Impurity B)	杂质 C (Impurity C)	杂质总量 (total impurities)
水分(water)	Pearson Correlation	1	.454 **	.388 **	.132	.486 **
	Sig. (2 – tailed)		.000	.000	.117	.000
	N	142	142	142	142	142
杂质 A(impurity A)	Pearson Correlation	.454 **	1	.570 **	.165 *	.883 **
	Sig. (2 – tailed)	.000		.000	.049	.000
	N	142	142	142	142	142
杂质 B(impurity B)	Pearson Correlation	.388 **	.570 **	1	.279 **	.675 **
	Sig. (2 – tailed)	.000	.000		.001	.000
	N	142	142	142	142	142
杂质 C(impurity C)	Pearson Correlation	.132	.165 *	.279 **	1	.406 **
	Sig. (2 – tailed)	.117	.049	.001		.000
	N	142	142	142	142	142
杂质总量(total impurities)	Pearson Correlation	.486 **	.883 **	.675 **	.406 **	1
	Sig. (2 – tailed)	.000	.000	.000	.000	
	N	142	142	142	142	142

* *, Correlation is significant at the 0.01 level (2 – tailed) .
* , Correlation is significant at the 0.05 level (2 – tailed) .

由 2.0% 修订为 1.0% ,以有效控制本品的内在质量。

本品大多由原料药直接分装而成 ,制剂质量实际上是原料药质量的全面反映。多项检测结果均证实:喷雾干燥原料质量不及冷冻干燥原料 ,且更易受储存条件的影响;不同企业间的冷冻干燥原料质量也有一定差异。因此 ,建议将产品质量较差的喷雾干燥工艺淘汰 ,冷冻干燥方式的原料生产也需要进一步提高工艺控制水平。

参考文献

- 1 Chinese Pharmacopoeia Commission (国家药典委员会) . Clinical Guide to the Chinese Pharmacopoeia ,Chemical Drugs and biological products volume 2010 edition(中华人民共和国药典临床用药须知 ,化学药和生物制品卷 ,2010 年版) . Beijing: China Medico – Pharmaceutical Science and Technology Publishing House(中国医药科技出版社) 2011. 635
- 2 ChP(中国药典) . 2010. Vol II (二部) :533
- 3 USP. 33: 3312
- 4 JP. 15: 891

(本文于 2011 年 8 月 2 日修改回)

《药物分析杂志》编辑部声明

本刊已开通在线投稿编辑系统 ,并上网“中国学术期刊网络出版总库” ,作者稿件一经本刊录用 ,将同时被“中国学术期刊网络出版总库”收录 ,进入因特网提供信息服务 ,并通过本刊在线系统实现文摘查询(非营利性)。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬 ,不再另付。作者如不同意 ,请在投稿时向本刊书面声明 ,否则将视为同意本刊网络传播权。