

文章编号: 1001-8689(2019)03-0313-07

国产硬脂酸红霉素口服固体制剂质量分析

傅蓉 刘杨 易大为 孙苓苓 张亚杰*
(辽宁省药品检验检测院, 沈阳 110036)

摘要: **目的** 对国内上市硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒)检验与研究,从安全性、有效性和质量可控性等方面对其进行全面质量分析与评价。**方法** 依据现行法定质量标准,对国内上市硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒)进行标准检验,运用多种统计学方法,分析国内硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒)的质量总体水平,比较不同生产企业产品质量;根据专题调研、文献检索和标准检验结果及分析等情况,开展了安全性指标(组分及有关物质)和有效性指标(溶出度测定)的探索性研究。**结果** 本次抽验中涉及 4 个生产企业的 59 批硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒),其中片剂 11 批、胶囊剂 15 批、颗粒剂 33 批,按法定标准检验结果有 8 批胶囊剂不符合规定,合格率为 86.4%,不合格项为水分和(或)溶出度。分别采用中国药典 2015 年版(以下简称 ChP2015)和英国药典 2017 年版(以下简称 BP2017)所收载的硬脂酸红霉素组分和有关物质分析方法,测定组分和有关物质,结果显示 ChP2015 与 BP2017 方法液相色谱行为差别较大,两种方法测定硬脂酸红霉素, BP2017 检出的杂质个数多于 ChP2015,系统分离度优于 ChP2015。建立了新的溶出度测定方法,采用新方法对 19 批次样品进行溶出度测定,结果均符合规定。**结论** 硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒)现行标准基本可行,部分检验项目有待完善,质量状况一般。本次抽验样品涉及的企业覆盖率及文号覆盖率分别为 11.1% 和 8.2%;尤其片剂,企业覆盖率及文号覆盖率均低于 3.5%,存在一些临时生产的质量隐患。建议监管部门对闲置批准文号加强整顿。

关键词: 硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒); 质量分析

中图分类号: R978.1+5 **文献标志码:** A

Quality analysis of erythromycin stearate for oral solid preparations

Fu Rong, Liu Yang, Yi Da-wei, Sun Ling-ling and Zhang Ya-jie
(Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110036)

Abstract Objective To comprehensively evaluate the qualities of erythromycin stearate tablets (capsules and granules). **Methods** All the samples were examined by current standards, and the results were statistically analyzed to assess the overall level of quality. The product qualities from different manufacturing enterprises were

收稿日期: 2018-11-20

作者简介: 傅蓉, 女, 生于 1978 年, 硕士, 副主任药师, 主要从事抗生素药品分析工作, E-mail: furonger25@126.com

* 通讯作者, E-mail: zhangyajiesy@sina.com



第一作者: 傅蓉, 2006 年毕业于沈阳药科大学微生物与生化药学专业, 获硕士学位。同年进入辽宁省药品检验检测院工作至今。主要从事抗生素药品分析以及微生物检验工作, 副主任药师。参与中国药典多种抗生素药品的质量标准起草、复核及科研工作。参与编写论著 1 册, 发表国家级核心期刊论文 10 余篇。



通讯作者: 张亚杰, 国家药典委员会委员, 多年来一直从事抗生素药品检验及质量控制及各类产品的微生物检测工作, 参与中国药典多种抗生素药品的质量标准起草、复核及科研工作, 起草了中国药典 2015 年版通则 9202 “非无菌产品微生物限度检查指导原则”及通则 9205 “药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则”。参与编写论著 6 册, 发表国家级核心期刊论文 30 余篇。

compared. According to special investigations, literature search and analysis of the testing results, we performed an exploratory study for detecting components and related substances for the safety factor, and dissolution for the effective factor. **Results** According to current standards, 59 batches of samples from 4 manufacturing enterprises, including 11 batches of tablets, 15 batches of capsules and 33 batches of granules, and 8 batches of capsules did not meet the requirements with a qualified rate of 86.4%. The unqualified items were water and/or dissolution. Methods of ChP 2015 and BP 2017 were used for detecting components and related substances of erythromycin stearate respectively. The results showed that there were significantly differences between the two methods. The number of impurities detected using BP 2017 was more than that using ChP 2015, and the resolution was better than ChP 2015. The determination method for dissolution was established, and 19 batches of samples were detected. All samples were qualified. **Conclusion** Current standards can basically control the quality of the drugs, but some items need to be improved. The quality of erythromycin stearate tablets (capsules and granules) were generally acceptable. The coverage of enterprises and approval certificates was about 11.1% and 8.2%. For tablets, the coverage of enterprises and approval certificates was less than 3.5%. There were some temporary production quality hidden risks. It is suggested that supervision departments should strengthen supervision of idle approval certificates.

硬脂酸红霉素 (erythromycin stearate) 为第一代大环内酯类抗菌药, 是红霉素的硬脂酸盐, 其合成工艺为红霉素盐基在丙酮 (或 95% 乙醇) 溶液中和过量的硬脂酸反应, 再加水沉淀得到不溶性的盐。片剂由美国 Arbor Pharmaceuticals LLC 公司生产研制, 目前国内已有 3 家原料药和 36 家制剂生产企业。未列入国家基本药物。本品系抑菌剂, 在高浓度时对某些细菌也具杀菌作用, 但仅对分裂活跃的细菌有效。主要机理为: 透过细菌细胞膜, 与细菌核糖体的 50S 亚基成可逆性结合, 从而使细菌蛋白质合成受抑制。硬脂酸红霉素片 (胶囊、颗粒) 是 2018 年国家药品抽检品种。本文通过对上市硬脂酸红霉素片 (胶囊、颗粒) 的标准检验与探索性研究, 从安全性、有效性和质量可控性等方面对其进行全面质量分析评价。

1 材料与方法

1.1 药品

据国家食品药品监督管理局网站数据库检索, 硬脂酸红霉素片的国内生产企业共 28 家, 批准文号 49 个; 硬脂酸红霉素胶囊的国内生产企业共 7 家, 批准文号 8 个; 硬脂酸红霉素颗粒的国内生产企业共 1 家, 批准文号 1 个。本次抽检从全国 20 个省 (直辖市、自治区) 共抽到 59 批次样品, 其中片剂 11 批, 涉及 1 个生产企业; 胶囊剂 15 批, 涉及 2 个生产企业; 颗粒剂 33 批, 涉及 1 个生产企业。59 批样品抽样环节统计分别为生产企业 1.7%, 经营单位 39.0%, 医疗机构 59.3%。本次抽取硬脂酸红霉素片的规格为 0.125g; 硬脂酸红霉素胶囊的规格为 0.1g 和 0.125g; 硬脂酸红霉素颗粒的规格为 50mg。1 家硬脂酸红霉

素原料药生产企业提供 3 批原料药。

1.2 对照品

红霉素对照品 (以红霉素计含量为 93.3%, 批号: 130307-201417), 红霉素系统适用性对照品 (批号: 130670-201501), 购自中国食品药品检定研究院; 红霉素 A (纯度: 96.7%, 批号: E130500) 为欧洲药典标准物质; 红霉素 B (纯度: 98%, 批号: R05250), 红霉素 C (纯度: 97%, 批号: F4L354), N-去甲基红霉素 A (杂质 B, 批号: H0L401) 为美国药典标准物质; 脱水红霉素 A (杂质 D, 批号: 3-GAB-37-1), 红霉素 F (杂质 A, 批号: IHMS-F-CP-20170812-07), 红霉素 E (杂质 C, 批号: IHMS-E-CP-20170823-01), 红霉素 A 烯醇醚 (杂质 E, 批号: 6-GAC-65-1), 伪红霉素 A 烯醇醚 (杂质 F, 批号: 3-ZPK-76-1) 来源于加拿大 Toronto research chemical; 硬脂酸 (分析纯, 批号: F20080821) 国药集团化学试剂有限公司产品; 棕榈酸 (分析纯, 批号: 850726) 北京化工厂产品。

1.3 试药和试剂

乙腈、甲醇为色谱纯, 美国天地公司产品; 磷酸氢二钾、磷酸、乙酸铵为分析纯, 国药集团化学试剂有限公司产品。

1.4 仪器

Waters 2695_2480 系列高效液相色谱仪; Shimadzu 液相色谱系统, LC-20A, SIL-20A, CTO-20A, SPD-20A, LC solution 色谱工作站; Waters G2 Q-TOF 飞行时间质谱; Mettler XP-205 电子分析天平; Waters XBridge C₁₈ 柱 (250mm×4.6mm, 5μm); Waters XTerra RP C₁₈ 柱 (4.6mm×250mm, 3.5μm); Phenomenex Gemini C₁₈ 柱 (4.6mm×250mm, 5μm)。

1.5 法定检验方法

按照 ChP 2015 二部进行法定检验。

1.6 探索性研究方法

根据专题调研、文献检索和标准检验结果及分析等情况,开展了组分及有关物质、溶出度检查等研究。

1.6.1 有关物质

参考 ChP2015 红霉素项下组分及有关物质检查液相色谱条件,对 4 家生产企业 59 批抽检样品、及 3 批原料药的组分及有关物质进行考察,研究杂质来源,对结果进行评价。两种方法色谱条件见表 1。

1.6.2 溶出度

参考 ChP2015、美国药典 40 版(以下简称 USP40)、BP2017 标准,溶出度检查法,进行溶出条件和测定方法的筛选和确认。分别考察不同溶出方法,不同溶出介质,不同转速及不同测定方法对测定结果的影响。采用新建立的溶出度检查方法,对 19 批样品溶出度进行测定。国内外标准及新修订标准溶出度检查条件见表 2。

2 结果

2.1 法定检验结果及分析

硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒)现行法定标准为 ChP2015 二部,片剂检验项目包括:性状、鉴别、红霉素 B、C 组分及有关物质、溶出度、重量差异、含量测定;胶囊剂检验项目包括:鉴别、红霉素 B、C 组分及有关物质、溶出度、重量差异、水分、含量测定;颗粒剂检验项目包括:性状、鉴别、红霉素 B、C 组分及有关物质、酸碱度、干燥失重、装量差异、含量测定。对全部样品按法定标准检验,59 批次样品有 51 批次结果符合规定,合格率 86.4%;有 8 批次结果不符合规定,不合格率 13.6%,不合格项目为水分和(或)溶出度检查项。法定检验性状及定量指标结果见表 3,对与产品质量密切相关的主要定量检查项目如有关物质、水分(干燥失重)、溶出度和含量测定等结果进行统计分析如下。

2.1.1 组分和有关物质

按法定标准检验,11 批硬脂酸红霉素片的红霉素 B、C 组分分别在 0.8%~1.0%、0.3%~1.9% 之间;杂质 I、烯醇醚、单个杂质分别在 0.02%~0.06%、未检出~0.4%、0.7%~1.1% 之间;杂质总量分布在 1.0%~3.3% 的范围内,均符合规定,合格率 100%。

表 1 色谱条件比较

Tab. 1 Comparison table of chromatographic condition

项目	法定标准检验色谱条件	新修订方法色谱条件
色谱柱	Waters XBridge C ₁₈ 柱, 250mm×4.6mm, 5μm	Waters XTerra RP C ₁₈ 柱, 4.6mm×250mm, 3.5μm
流动相	磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二钾 8.7g,加水 1000mL,用 20% 磷酸调 pH 至 8.2)-乙腈(40:60),记录色谱图至红霉素 A 保留时间的 5 倍	流动相 A: 乙腈 -0.2mol/L 磷酸氢二钾(用磷酸调 pH 至 7.0)-水(35:5:60),流动相 B: 乙腈 -0.2mol/L 磷酸氢二钾(用磷酸调 pH 至 7.0)-水(50:5:45),在红霉素 B 洗脱完毕后执行线性梯度洗脱程序
检测方法	紫外检测器 215nm	紫外检测器 210 nm
流速	1mL/min	1mL/min
柱温	35℃	65℃
进样量	20μL	100 μl

表 2 溶出度检查方法比较

Tab. 2 Comparison of the method of dissolution

项目	ChP2015	USP40	BP2017	新修订标准
溶出方法	篮法	桨法	桨法	桨法
溶出介质	0.1mol/L 盐酸溶液	0.05mol/L pH6.8 磷酸盐缓冲液	2.722% 乙酸钠(冰乙酸调 pH 至 5.0)	pH6.0 的磷酸盐缓冲液
转速	100r/min	100r/min	50r/min	75r/min(颗粒 50r/min)
取样时进	45min	120min	45min	45min(颗粒 30min)
对照	自身对照	红霉素对照品	硬脂酸红霉素标准品	红霉素标准品
测定方法	硫酸显色, 482nm 处测定吸收度	硫酸显色,在 236nm 处测定吸收度,同时做空白校正	显色,在 485nm 处测定吸收度	HPLC 法测定(色谱条件同 ChP 2015 硬脂酸红霉素标准,红霉素 A 项下方法)

表 3 硬脂酸红霉素片(胶囊、颗粒)法定检验定量指标结果
Tab. 3 Statutory inspection indexes of erythromycin stearate tablets (capsules and granules)

剂型	生产单位	批次	有关物质 /%						水分或干燥	溶出度 /%		含量 /%
			红霉素 B	红霉素 C	杂质 I	烯醇醚	单个杂质	总杂质	失重 /%	均值	RSD	
片剂	A 厂	11	0.8~1.0	0.3~1.9	0.02~0.06	未检出 ~0.4	0.7~1.1	1.0~3.3	-	92~106	1.0~4.6	102.3~106.3
胶囊剂	B 厂	2	均为 1.2	均为 2.7	均为 0.1	0.4~0.5	均为 0.8	1.1~1.2	2.5~2.6	85~94	2.8~4.5	104.8~105.7
	C 厂	13	0.4~1.2	1.6~2.3	未检出 ~0.1	0.3~0.6	0.8~1.7	0.9~2.0	3.9~5.2	61~91	2.3~14.1	100.2~106.5
颗粒剂	D 厂	33	0.6~2.1	0.4~3.2	未检出 ~2.3	0.1~3.0	0.7~2.3	0.9~4.9	0.1~0.7	-	-	100.0~106.2

“-”：未做检验

11 批片剂样品均为 A 厂产品，对样品杂质测定结果进行统计分析，结果显示，红霉素 B、杂质 I、其他杂质总量的测定结果比较集中，红霉素 C、红霉素 A 烯醇醚、其他单个杂质各有 1 批次的检测数据离群，但这些离群数据均低于群数据的中间值。硬脂酸红霉素片组分及有关物质各批次样品数据相对比较集中，生产工艺控制较好。

15 批硬脂酸红霉素胶囊的红霉素 B、C 组分分别在 0.4%~1.2%、1.6%~2.7% 之间；杂质 I、烯醇醚、单个杂质分别在未检出~0.1%、0.3%~0.6%、0.8%~1.7% 之间；杂质总量分布在 0.9%~2.0% 的范围内，均符合规定，合格率 100%。其中 2 批样品为 B 厂生产，其余 13 批为 C 厂生产，对 C 厂生产的 13 批样品杂质测定结果进行统计分析，结果显示，各批次产品组分及有关物质的检测结果均低于限度值，红霉素 C、单个杂质和其他杂质和项有向上离群数据，提示这些批次样品中组分和杂质含量较大，偏离中心值较高。但总体来看，该厂家各批次产品数据较集中，组分及有关物质在可控范围内。

33 批硬脂酸红霉素颗粒的红霉素 B、C 组分分别在 0.6%~2.1%、0.4%~3.2% 之间；杂质 I、烯醇醚、单个杂质分别在未检出~2.3%、0.1%~3.0%、0.7%~2.3% 之间；杂质总量分布在 0.9%~4.9% 的范围内，均符合规定，合格率 100%。33 批样品均为 C 厂产品，对样品杂质测定结果进行统计分析。结果显示，样品各组分及有关物质的检测结果均低于限度值，但杂质 I、红霉素烯醇醚以及其他单个杂质均有向上离群数据。颗粒剂的杂质水平较片剂、胶囊剂大。硬脂酸红霉素口服固体制剂组分及有关物质典型色谱图见图 1。

由前期调研可知，目前国内硬脂酸红霉素只有 1 家原料药生产企业还在生产，此次国家药品抽验工作抽到的制剂样品所用的原料，以及探索性研究所用的原料药，均来自该企业，但生产批号不同。硬

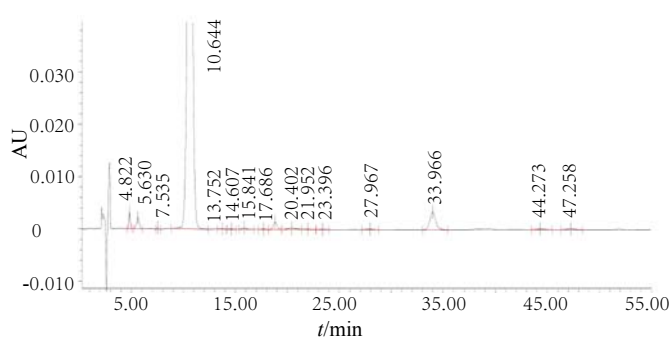


图 1 硬脂酸红霉素口服固体制剂组分及有关物质典型色谱图

Fig. 1 Components and related substances chromatogram of 脂酸红霉素起始原料为红霉素，红霉素 A、B、C 3 个组分是发酵菌种决定的，在硬脂酸红霉素中变化应不大。从原料药生产企业提供的材料看，起始原料红霉素也是该企业自己发酵生产的。统计片剂、胶囊剂和颗粒剂企业的红霉素 B、C 组分的测定结果，红霉素 B 组分总体在 0.4%~2.1% 之间，红霉素 C 组分在 0.3%~3.2% 之间，对结果进行统计分析，红霉素 B 组分均值为 1.04，红霉素 C 组分均值为 2.12，二者均基本呈正态分布，原料药生产工艺较稳定。

从测定结果看，颗粒剂的杂质水平总体较片剂、胶囊剂大，尤其是烯醇醚杂质。有研究表明烯醇醚是工艺的降解杂质，在颗粒剂中变异最大，提示与其制剂工艺控制有关，颗粒剂企业应关注生产工艺，控制烯醇醚产生的关键步骤。

2.1.2 水分或干燥失重

硬脂酸红霉素片，现行法定标准无水分检查项。硬脂酸红霉素胶囊，15 批样品水分测定结果分布在 2.5%~5.2% 的范围内。现行标准规定，水分限度值为不得过 4.0%，有 8 批次不符合规定，不合格率 53.3%，不合格样品均为 C 厂产品。对 C 厂 13 批样品水分测定结果进行统计分析，测定结果比较集中，离散程度较小，但中值为 4.2%，已经超出限度值。分析水分不合格原因，主要因素为处方影响，次要

因素为样品运输及贮存环境控制不好。除不合格批次外, C 厂其余 5 批次水分测定结果也都是处于“边缘合格”。该厂产品处方中含有几种具有较强引湿性的辅料, 在样品运输及贮存过程中未严格控制环境条件, 易造成样品吸水, 可能导致产品水分超限。此外, 通过 SPSS 软件分析胶囊剂水分与有关物质相关性, 结果表明水分与杂质 I、烯醇醚、单杂及总杂均无明显相关性。即水分大的样品, 有关物质未见明显增加。

硬脂酸红霉素颗粒, 33 批样品干燥失重测定结果分布在 0.1%~0.7% 的范围内。现行标准规定, 减失重量不得过 2.0%, 结果均符合规定, 合格率 100%。对 33 批样品进行频数分布图分析, 减失重量均值为 0.43%, 最小值为 0.1%, 最大值为 0.7%, 69.7% 的样品减失重量为 0.4%~0.6%。干燥失重结果的频数分布图基本呈正态分布, 该项目限度设置合理。

2.1.3 溶出度

硬脂酸红霉素片, 11 批样品按法定标准检验溶出度, 结果全部符合规定, 合格率为 100%。以每批样品的平均溶出量为变量, 对 11 批样品溶出度结果统计分析, 结果表明, 所有抽样批次平均溶出量均值为 96%, 最小值为 92%, 最大值为 106%, 全部样品平均溶出量大于 90%, 测定结果基本呈正态分布, 各批次产品数据较集中, 批间差异不大; 以每批 6 片样品的溶出量 RSD 为变量, 进行统计分析, RSD 结果在 1.09%~4.8% 范围内, 均小于 5%。总体上看, 各批次批内差异较小。按法定标准检验, 硬脂酸红霉素片总体溶出情况较好, 产品工艺较稳定。

硬脂酸红霉素胶囊, 15 批样品按法定标准检验溶出度, 结果有 11 批符合规定, 合格率为 73.3%; 4 批不符合规定, 不合格率为 26.7%, 不合格样品均为 C 厂产品。以每批样品的平均溶出量为变量, 对 15 批样品频数分布图分析。结果表明, 平均溶出量均值为 80%, 最小值为 61%, 最大值为 94%, 由检验结果看, 按法定标准检验, 硬脂酸红霉素胶囊总体溶出情况较差。以每批 6 粒样品的溶出量 RSD 为变量, 对 15 批样品进行频数分布图分析, RSD 结果在 2.3%~14.1% 范围内。其中, 6 粒溶出量 RSD 结果在 5% 以上的占比 73.3%, 且均来自于 C 厂。进一步对 C 厂 13 批样品溶出度测定结果进行统计分析, 测定结果在 61%~91% 范围内, 数据结果差异较大, 提示各批次样品批间差异大。分析溶出度不合格原因,

主要因素为处方影响, 次要因素为工艺影响。辅料种类和配比的不当, 可能导致药物在溶出条件下不能有效崩解释放。检验过程中发现, 该企业样品囊壳溶解后, 胶囊内容物在转篮内呈块状且不散, 导致样品不能有效崩解释放, 样品溶出不完全。鉴于该厂产品处方中含有几种具有较强引湿性的辅料, 提示 C 厂产品批内和批间差异较大, 可能与其在生产过程中对工艺等细节控制不够有关。

硬脂酸红霉素颗粒, 现行法定标准中无溶出度检查项。

2.1.4 含量测定

硬脂酸红霉素片, 依据现行标准对 11 批样品进行检验, 均符合规定, 合格率为 100%。以每批样品的含量为变量, 对检验结果进行统计分析。11 批样品的含量均值为 103.65%, 测定结果在 102.3%~106.3% 范围内, 均在均值 $\pm 2\sigma$ (100.9%~106.4%) 范围内, 离散程度较小, 总体上看, 各批次产品数据较集中。检测方法及限度制定较合理。

硬脂酸红霉素胶囊, 依据现行标准对 15 批样品进行检验, 均符合规定, 合格率为 100%。以每批样品的含量为变量, 对检验结果进行统计分析。15 批样品的含量均值为 104.28%, 含量的测定结果在 102.3%~106.3% 范围内, 均在均值 $\pm 2\sigma$ (100.1%~107.5%) 范围内, 离散程度较小, 总体上看, 各批次产品数据较集中。检测方法及限度制定合理。

硬脂酸红霉素颗粒, 依据现行标准对 33 批样品进行检验, 均符合规定, 合格率为 100%。以每批样品的含量为变量, 对检验结果进行统计分析。33 批样品的含量均值为 103.21%, 含量的测定结果在 100.0%~106.2% 范围内, 均在均值 $\pm 2\sigma$ (100.0%~106.2%) 范围内, 离散程度较小, 总体上看, 各批次产品数据较集中。检测方法及限度制定合理。

2.2 探索性研究结果及分析

2.2.1 组分及有关物质

新修订组分和有关物质测定方法与现行标准差别较大, 方法学研究和样品的检测结果表明, 新修订方法较现行标准方法分离并检出的已知杂质更多, 检测灵敏度更高, 适用性更好。现行标准原料药控制红霉素 A、B、C 组分、伪红霉素 A 烯醇醚、红霉素 A 烯醇醚、其他单个杂质和其他杂质和, 共 7 项; 制剂控制红霉素 B、C 组分、伪红霉素 A 烯醇醚、红霉素 A 烯醇醚、其他单个杂质和其他杂质和, 共 6 项。新方法原料控制红霉素 A、B、C 组分, 杂质

A~D、伪红霉素 A 烯醇醚、红霉素 A 烯醇醚、其他单个杂质和其他杂质和, 共 11 项; 制剂控制红霉素 A、B、C 组分, 杂质 A~D、伪红霉素 A 烯醇醚、红霉素 A 烯醇醚、其他单个杂质, 共 10 项。典型色谱图见图 2。该图为按新修订检验硬脂酸红霉素组分及有关物质系统适用性典型色谱图。

从破坏性试验的结果显示, 本品制剂对酸、碱、加热和氧化条件均较为敏感, 提示该品种在生产、销售、储运环节, 均应注意避免接触上述不利因素, 保证药品质量。

2.2.2 溶出度

前期标准比对发现, USP、BP 与 ChP 溶出度测定方法差别较大, 具体见表 2。而现行标准中, 溶出度检查方法存在一定缺陷, 主要表现为: 硬脂酸红霉素胶囊采用篮法, 在检测过程中发现, 部分厂家样品, 胶囊壳溶解后, 内容物易堵塞篮网孔, 造成崩解释放不完全, 导致溶出量较低; 测定方法为硫酸显色法, 方法灵敏度不高、专属性不强; 此外, 硬脂酸红霉素颗粒无溶出度检查项。为此, 对硬脂酸红霉素制剂溶出度检查方法进行考察研究, 建立新的溶出度检查方法。以 pH6.0 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 采用桨法, 测定方法选用灵敏度专属性更强的 HPLC 方法, 采用标准品, 按外标法以红霉素 A 组分计算溶出量。

采用该方法对 4 个厂家、19 批次 (其中片剂 4 批、胶囊剂 7 批, 颗粒剂 8 批) 样品进行溶出度测定, 进一步评价硬脂酸红霉素制剂质量。以 75% 为限度, 按新修订方法检验, 19 批样品溶出度均符合规定。

其中片剂和胶囊剂两种方法测定结果对比见表 4。测定结果经 SPSS 统计分析软件进行配对 t 检验, 硬脂酸红霉素片 $P=0.242 > 0.05$, 认为两种方法不存

在显著性差异。硬脂酸红霉素胶囊 $P=0.971 > 0.05$, 认为两种方法也不存在显著性差异。两种方法 6 粒溶出量 RSD 结果相当, 其中 C 厂生产的硬脂酸红霉素胶囊按新修订方法测定, 6 粒溶出量 RSD 结果偏大, 提示样品批内差异较大, 和 ChP2015 方法测定结果一致。

3 讨论

本次国家药品抽验采取了法定检验结合探索性研究模式对国产硬脂酸红霉素制剂, 从标准到质量的现状、质量影响因素各方面进行了较全面的分析和评价。由法定检验可知 4 个生产企业 59 批样品按现行标准检验, 合格率为 86.4%, 不合格样品为 C 厂胶囊剂, 不合格项目为水分和 (或) 溶出度。按法定标准检验目前国内硬脂酸红霉素制剂的处方和生产工艺有待进一步优化和提高, 总体质量情况一般, 质量标准有待提高。

修订了组分和有关物质检查项, 两种方法比较, 新修订方法分离并检出的已知杂质更多, 检测灵敏度更高, 适用性更好, 能够更好地从安全性方面控制产品质量。

修订了片剂 (胶囊剂) 溶出度检查方法, 增加了颗粒剂溶出度测定方法, 能够更好地从有效性方面控制产品质量。比较两种方法, 主要不同点为: 所用溶出介质不同 (法定标准采用 0.1mol/L 盐酸溶液; 新修订标准采用 pH6.0 磷酸盐缓冲液), 溶出方法不同 (法定标准采用篮法; 新修订标准采用桨法), 测定方法不同 (法定标准采用硫酸显色、紫外测定; 新修订标准采用 HPLC 法)。相比于法定标准, 新修订标准能相对合理地模拟药物在体内释放吸收过程, 测定方法准确度和专属性也较强。

4 存在主要问题及建议

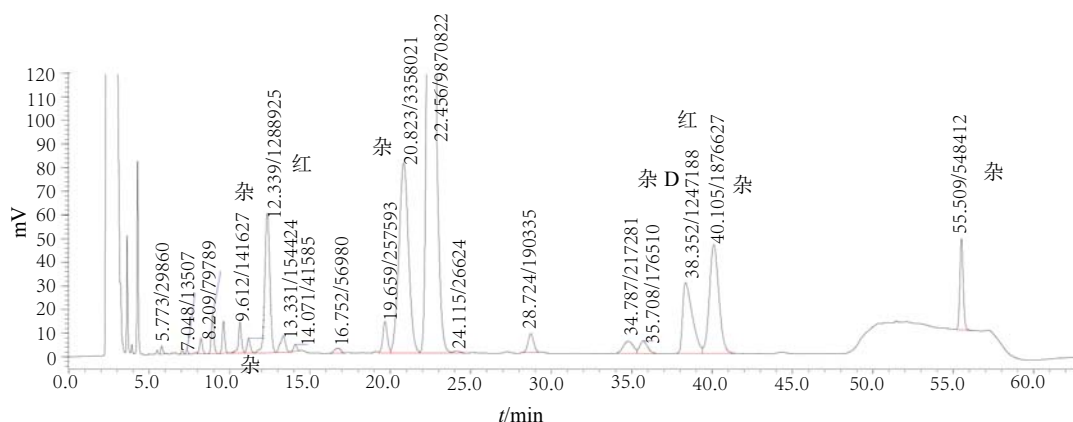


图 2 按新修订检验硬脂酸红霉素组分及有关物质系统适用性典型色谱图

Fig. 2 Components and related substances chromatogram of erythromycin stearate

表 4 片剂和胶囊剂两种方法测定溶出度结果对比
Tab. 4 Result of dissolution of erythromycin stearate tablets and capsules by 2 methods

生产单位	序号	ChP 2015 方法		新修订方法	
		平均溶出量 /%	RSD/%	平均溶出量 /%	RSD/%
A 厂 (片剂)	1	92	4.1	94	4.8
	2	94	1.0	93	1.0
	3	96	3.1	85	4.7
	4	94	3.3	87	3.4
B 厂 (胶囊剂)	1	94	4.5	94	4.8
	2	93	1.2	93	1.4
C 厂 (胶囊剂)	3	66	7.9	81	9.0
	4	83	4.3	84	10.0
	5	87	10.9	87	3.5
	6	91	6.9	75	8.5
	7	77	6.5	85	13.9

4.1 批准文号闲置问题

此次抽取的硬脂酸红霉素制剂共计 59 批, 共涉及 4 个生产企业和 5 个批准文号。抽样涉及的生产企业数占总生产企业数的 11.1%, 抽样涉及批准文号数占总批准文号数的 8.6%。这与我们前期调研的情况相吻合, 大部分生产企业近 3 年未生产该品种, 硬脂酸红霉素制剂目前在市场占有率较低, 获取批准文号的生产企业中仅有少数的企业仍在生产, 且产量正逐年降低或准备停产。这可能存在一些临时生产的质量

隐患。建议为防止生产企业临时生产带来的质量隐患, 建议监管部门对闲置批准文号加强整顿。

4.2 处方工艺合理性问题

硬脂酸红霉素在体内吸收部位主要应在小肠, 一般情况下, 人体在空腹状态下, 十二指肠 pH 环境大约在 5.5 左右, 小肠大约为 6.0, 小肠末端大约 6.8。虽然通常认为红霉素的衍生物 (琥乙红霉素、硬脂酸红霉素等) 较红霉素对酸稳定, 但前期查阅文献 [5] 可知, 硬脂酸红霉素易受胃酸破坏; 在酸碱破坏试验中也发现, 硬脂酸红霉素在酸中不稳定, 降解杂质较多, 因此如何通过合理的剂型设计, 保证该类药物的有效性有待于进一步的研究。

4.3 现行标准问题

按标准检验结果分析表明, 胶囊剂的水分与有关物质及溶出度无明显相关性, 建议进一步收集样品, 探讨胶囊剂水分限度的合理性。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

[2] 刘珂, 张亚杰, 刘东辉, 等. HPLC 测定硬脂酸红霉素颗粒中的红霉素 A[J]. 华西药学杂志, 2012, 27(6), 724-725.

[3] 姚尚辰, 胡昌勤. 中国药典 2015 年版大环内酯类抗生素的拟增修订重点 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(4): 373-379.

[4] 胡昌勤. 对抗生素药品评价性抽验基本思路与方法的思考 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(1): 1-11.

[5] 方忠宏, 顾来仪. 红霉素制剂的选用 [J]. 国外医药抗生素分册, 1991, 12(3): 214-216.