

文章编号: 1001-8689(2021)03-0187-09

# 硫酸阿米卡星注射剂一致性评价关键点分析

郜继东 宋汉敏 姚永青 李茜 刘英\*  
(河南省食品药品检验所, 郑州 450018)

**摘要:** 本文对硫酸阿米卡星注射剂4年国家药品抽检工作进行总结, 依据质量源于设计的理念, 对其在一致性评价中的关键点进行分析。通过对硫酸阿米卡星原料及制剂杂质谱的分析, 确定影响制剂有关物质的关键为制剂生产工艺, 并对杂质产生的来源和降解途径进行了研究; 此外发现, 处方的合理性可导致样品渗透压变化, 引起临床不良反应; 注射用制剂的包材尤其是胶塞的选择是影响其澄清晰度质量的关键要素; 生产过程质量管理是注射液制剂pH值稳定的关键。上述结果可为硫酸阿米卡星注射剂一致性评价提供参考。

**关键词:** 硫酸阿米卡星; 注射剂; 一致性评价; 杂质谱; 渗透压; pH值  
**中图分类号:** R917    **文献标志码:** A

## The analysis on the critical points of consistency evaluation of amikacin sulfate injection

Gao Ji-dong, Song Han-min, Yao Yong-qing, Li Qian, and Liu Ying  
(Henan Provincial Institute of Food and Drug Control, Zhengzhou 450018)

**Abstract** To summarize the results of the national assessment programs of amikacin injection in the last four years, and analyze the critical points of consistency evaluation of amikacin sulfate injection according to the principle QbD. The key factor influencing the related impurities of injection was identified to be the manufacturing technique by analyzing the drug impurity profile of the raw materials and injection. In addition, the source and degradation pathway of impurities were studied; the rationality of the prescription led to the difference of osmotic pressure of samples, which caused clinical adverse reactions; the selection of packaging materials, especially the rubber stopper, was the key factor of clarity quality; the quality management of production process was the key to the stability of the pH value of injection. This study provides a reference for the consistency evaluation of amikacin sulfate injection preparation.

**Key words** Amikacin sulfate; Injection; Quality consistency evaluation; Impurity profile; Osmotic pressure; pH value

收稿日期: 2020-12-02

作者简介: 郜继东, 男, 生于1977年, 主管技师, 主要从事药品检验、分析及质量研究, E-mail: tfkbzz@126.com

\*通讯作者: E-mail: ying\_leaf@263.net



第一作者: 郜继东, 毕业于河南师范大学生物技术专业, 理学学士, 主管技师。2001年7月至今就职于河南省食品药品检验所。主要从事药品检验、分析及质量研究工作。



通讯作者: 刘英, 女, 生于1969年, 硕士, 主任药师, 主要从事抗生素药品质量分析与质量控制。1991年毕业于华西医科大学药学院, 2002年获中国药科大学药物分析专业理学硕士学位, 主任药师, 河南省食品药品检验所抗生素室主任, 郑州大学硕士导师, 第十一届药典委员会委员, 中国仪器仪表协会离子色谱专业委员会委员。多次参加中国药典的标准起草与标准复核工作、中国卫生部-盖茨基金会项目、药品的国家评价性抽验与河南省重大科技攻关项目, 撰写专著2篇、发表论文60余篇。

2012年1月,《国家药品安全“十二五”规划》由国务院正式印发,对2007年版《药品注册管理办法》施行前批准的仿制药进行质量一致性评价是其中主要任务和重点工作<sup>[1]</sup>。2012年3月国家食品药品监督管理局解读发布了国家药品安全“十二五”规划<sup>[2]</sup>,说明在“十二五”期间,国家食品药品监督管理局将重点对以基本药物、医保目录品种为主的化学药品仿制药与原研药进行质量一致性评价研究。为做好仿制药质量一致性评价工作,2012年11月国家食品药品监督管理局发布了《仿制药质量一致性评价工作方案(征求意见稿)》<sup>[3]</sup>,于2013年2月正式发布了《仿制药质量一致性评价工作方案》<sup>[4]</sup>。2015年8月,《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》由国务院印发,药品审评审批制度改革的5大目标之一即是“提高仿制药质量,加快仿制药质量一致性评价”<sup>[5]</sup>;从2016年3月国务院办公厅印发的《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》起始,国内口服制剂一致性评价工作即生物等效性迅速大范围开展<sup>[6]</sup>。2017年12月国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)一致性评价办公室又颁发《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)》,注射剂仿制药一致性评价的大幕由此拉开<sup>[7]</sup>;2019年10月国家药品监督管理局发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》与《已上市化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求(征求意见稿)》<sup>[8]</sup>,对注射剂一致性评价中的关键点及评价策略进行了进一步讨论。注射剂给药特别,同时应用广泛,各国药监部门均将其视为风险性程度较高的品种。注射剂仿制药一致性评价的开展,有助于注射剂仿制药研发的风险质控体系的建立和健全,同时可以全面促进我国注射剂仿制药的质量水平的提升。

全面而客观地认识国产仿制药的质量现状,是开展仿制药的质量与疗效一致性评价工作的坚实基础。从2008年起,国家药监局连续组织对国内上市药品进行国家药品评价抽验,通过对产品关键质量属性的梳理,结合生产过程中的关键原辅料属性和关键工艺参数,分析具体品种的质量属性,客观而科学地分析上市药品的主要质量情况,进一步指明药品质量提高的方向。本文对硫酸阿米卡星注射剂4年的国家药品抽检工作进行梳理总结,分析其目前质量现状,探讨国产仿制药与原研药品的主要质量差距,依据质量源于设计的理念,对其一致性评价

的关键点进行分析。通过对原料及其制剂杂质谱的分析,认为影响制剂有关物质的关键为制剂生产工艺,并对杂质产生的来源和降解途径进行了研究;此外,不合理处方导致的样品渗透压变化,可引起临床中的不良反应;注射用制剂的包材尤其是胶塞是导致其澄清度质量问题的关键要素;生产过程的质量管理是注射液制剂pH值质量稳定的关键。上述结果可为硫酸阿米卡星注射剂一致性评价提供参考。

## 1 整体概况

硫酸阿米卡星(amikacin sulfate)是1957年由Hamao Umezawa发现的半合成氨基糖苷类抗生素,1972年日本Bristol公司研究成功<sup>[9]</sup>,1981年我国开始生产其原料及小针。参比制剂为原研企业日医工株式会社の硫酸阿米卡星注射液amikacin sulfate injection/Nichiiko(按 $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ 计)1mL:100mg与2mL:200mg<sup>[10]</sup>。

硫酸阿米卡星由发酵产品卡那霉素合成而得,氨基羟丁酰链结合在卡那霉素A分子的链霉胺部分为其结构特点,其理化、药理学和药动学特点与其它氨基糖苷类抗生素相似,作用位点为细菌核糖体的30S亚单位,抑制细菌蛋白质的合成过程产生杀菌作用。硫酸阿米卡星特点是对许多肠道革兰阴性杆菌所产生的氨基糖苷类钝化酶稳定,此类酶发生钝化,进而失去抗菌活性,耐药菌株产生很少,对其它氨基糖苷类抗生素耐药的菌株对本品仍敏感<sup>[11]</sup>。阿米卡星可在肾脏皮质细胞和内耳液中积蓄,因而有一定肾毒性和耳毒性,国内制剂临床较严重不良反应还有肌肉注射部位产生硬块与脓肿,导致患者无法耐受,而原研制剂无此现象。

阿米卡星收载于ChP2015<sup>[12]</sup>、USP43<sup>[13]</sup>、BP2020<sup>[14]</sup>与EP10.0<sup>[15]</sup>,硫酸阿米卡星收载于ChP2015<sup>[16]</sup>、USP43<sup>[17]</sup>、BP2020<sup>[18]</sup>、EP10.0<sup>[19]</sup>与JP17<sup>[20]</sup>,硫酸阿米卡星注射液收载于ChP2015<sup>[21]</sup>、USP43<sup>[22]</sup>、BP2020<sup>[23]</sup>与JP17<sup>[24]</sup>,注射用硫酸阿米卡星收载于ChP2015<sup>[25]</sup>与JP17<sup>[26]</sup>。硫酸阿米卡星是我国基本药物目录收载品种之一<sup>[27]</sup>,在医疗机构属于一线用药,也是抗结核病的二线用药,是感染性疾病的常规用药,尤其在广大农村地区。因此,硫酸阿米卡星制剂质量对人民群众用药的安全性和有效性影响重大。

国家药品监督管理局分别于2010、2011、2012与2020年组织了对硫酸阿米卡星注射剂的国家药品抽检工作。由多年的监督抽检结果可见,虽然其质

量得到了较大地提升，如颜色得到明显改善、有关物质大大减少，不良反应大大降低，但仍有很多问题如制剂处方的合理性(与渗透压的关系)、样品批内批间的pH值差异较大、时常出现溶液澄清度不符合规定现象、制剂生产工艺促进药物降解等未引起企业的重视。在一致性评价中，按照质量源于设计的理念，这些问题均应加以解决，保证仿制药与原研药的质量一致性。

2 原料

2.1 有关物质

基于氨基糖苷类抗生素的耐药机制，是对卡那霉素进行理性的化学改造而获得阿米卡星，其为广谱半合成氨基糖苷类抗生素，衍生化反应经硅烷化、酯化、酰化、水解、肼解反应和纯化反应，使得卡那霉素分子中脱氧链霉胺上的C-1氨基被L-(-)-4-氨基-2-羟基丁酸(L-AHBH)酰化。卡那霉素的分子结构中除了目标点C-1氨基外，还包含有3个可被不是目标点的L-AHBH酰化的氨基，因此有可能产生4个同分异构体(图1)，但其它3个异构体杂质[A(K-29)、C(K-11)、K-6]几乎均无抗菌活性，应在衍生化过程中予以控制<sup>[11]</sup>。历年国家药品计划抽验结果表明阿米卡星为氨基糖苷类抗生素老品种，生产工艺相对成熟，企业目前对原料的杂质质量控制的较好。

硫酸阿米卡星注射剂均以硫酸阿米卡星为原料，国内原料主要来自山东安信制药有限公司(山东安信)、浙江康恩贝生物制药有限公司(浙江康恩

贝)和成都倍特药业有限公司(成都倍特)3家企业。浙江康恩贝与山东安信的生产工艺为阿米卡星浓缩液经成盐、脱色、结晶、离心、烘干，得到硫酸阿米卡星干品；成都倍特的生产工艺为购买阿米卡星原料，经硫酸成盐后喷雾干燥制得酸阿米卡星干品；个别企业原料存在包材不当，导致产品的溶液澄清度快速变差之现象。

2.2 成盐状况

硫酸阿米卡星为阿米卡星的硫酸盐，不同国家的药典规定的硫酸根个数(*n*)有所差异，但同一国家药典对注射用硫酸阿米卡星与原料的*n*规定一致。ChP2015<sup>[16]</sup>和USP43<sup>[17]</sup>规定*n*为1.8或2，BP2020<sup>[18]</sup>/EP10.0<sup>[19]</sup>和JP17<sup>[20]</sup>规定*n*均为2。原研企业日医工株式会社的注射用硫酸阿米卡星*n*为1.7，此时，pH值偏中性为6.5，临床顺应性好，刺激性小。JP17<sup>[20]</sup>标准规定*n*=2，并非*n*=2.0，表明*n*可以在一定范围内浮动，其原料与制剂的pH值规定均为6.0~7.5，因此，参照原研制剂控制注射液pH为6.5，据此调节*n*的数目，是一致性评价中企业应关注的问题。

2.3 酸碱度

ChP2015<sup>[16]</sup>规定pH值为6.0~7.5(*n*=1.8)或2.0~4.0(*n*=2)；USP43<sup>[17]</sup>规定pH值为6.0~7.3(*n*=1.8)或2.0~4.0(*n*=2)；BP2020<sup>[18]</sup>/EP10.0<sup>[19]</sup>规定pH值为2.0~4.0；JP17<sup>[20]</sup>规定pH值为6.0~7.5。2012年国家药品抽检质量分析报告的探索性研究表明，pH值偏中性时样品较稳定，pH值偏酸性时样品易降解生成杂质I和未知杂质，提示采用原研/JP17的酸碱度标准能较好的控制产品质量。

3 制剂处方

国内各企业制剂均采用硫酸阿米卡星为原料；辅料中的抗氧化剂主要有亚硫酸氢钠、无水亚硫酸钠与焦亚硫酸钠；柠檬酸钠为抗氧化增效剂，依地酸二钠为螯合剂，氢氧化钠和硫酸等为pH调节剂，活性炭为吸附剂；个别企业的注射用硫酸阿米卡星中添加甘露醇做冻干保护剂，见表1~2。乙二胺四乙酸二钠影响人体钙离子的代谢，通常应尽量避免使用。亚硫酸氢钠的抗氧化能力稍强于亚硫酸钠，焦亚硫酸钠抗氧化能力远高于前两者，因此抗氧化剂选用焦亚硫酸钠较好。

原研企业日医工株式会社的硫酸阿米卡星注射液处方中抗氧化剂为亚硫酸氢钠，抗氧化增效剂为柠檬酸钠，同时添加有抑菌剂羟苯甲酯与羟苯丙酯。硫酸阿米卡星注射液为单次使用的无菌产品，按目前

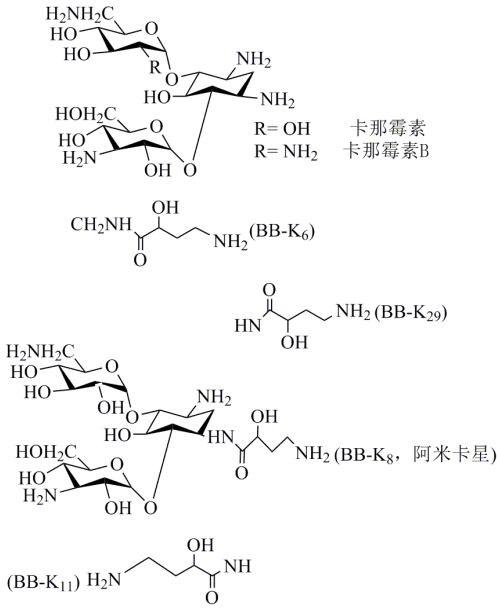


图1 阿米卡星及其有关物质结构  
Fig. 1 Structure of amikacin and its related substances

表1 硫酸阿米卡星注射液处方(以1000支计)  
Tab. 1 Prescription of amikacin sulfate injection(calculated by 1000 branch)

生产企业	硫酸阿米卡星 (以阿米卡星计200g)	原料来源	亚硫酸 氢钠	枸橼 酸钠	硫酸或 氢氧化钠	药用炭	依地 酸二钠	无水亚 硫酸钠	焦亚 硫酸钠	磷酸 氢二钠	磷酸 二氢钠	醋酸钠
A	n=2	浙江康恩贝	/	/	适量	2g	0.4g	/	4g	/	/	/
E	n=2	浙江康恩贝	/	20g	适量	适量	/	2g	/	/	/	/
F	n=2	山东安信	/	6g	/	/	/	8g	/	/	/	/
G	n=2	山东安信浙江康恩贝	/	20g	/	适量	/	2g	/	/	/	/
H	n=2	山东安信浙江康恩贝	5.2g	20g	适量	0.12g	/	/	/	/	/	/
I	n=2	山东安信	4g	2g	适量	适量	/	/	/	/	/	/
J	n=2	山东安信浙江康恩贝	4g	1g		6g	0.4g	/	/	/	/	/
K	n=2	山东安信	3.2g	1.6g	适量	适量	/	/	/	3.2g	/	1.6g
L	n=2	山东安信浙江康恩贝	适量	/	/	/	适量	/	/	/	/	/
M	n=g	山东安信	20g	/	适量	2g	0.2g	/	/	/	/	/
N	n=2	山东安信	6g	1g	适量	/	/	/	/	/	/	/
O	n=1.8	成都倍特	4g	/	适量	2g	03g	/	/	/	/	/
P	n=1.8	成都倍特	2.15g	2.15g	适量	/	/	/	/	4.3g	/	/
B	n=2	山东安信	6.0g	6.0g	/	6.0g	0.8g	/	/	/	/	/
Q	n=2	浙江康恩贝	/	6.0g	适量	6.0g	/	4.0g	/	/	/	/
R	n=1.8	成都倍特	4g	20g	/	适量	0.3g	/	/	/	/	/
S	n=2	山东安信	/	6g	/	/	/	4g	/	/	/	/
T	n=2	浙江康恩贝	6g	/	/	0.4g	0.2g	/	/	/	/	/
U	n=2	山东安信	4g	4g	/	2g	/	/	/	/	4g	2g
V	n=2	山东安信	适量	适量	适量	适量	适量	/	/	/	/	/
W	n=2	山东安信	4g	/	适量	2g	0.4g	/	/	/	/	/
X	n=2	山东安信浙江康恩贝	4g	/	适量	适量	0.6g	/	/	/	/	/
Y	n=2	山东安信	/	适量	/	适量	适量	适量	/	/	/	/
Z	n=2	山东安信浙江康恩贝	4.8g	18.6g	适量	/	/	/	/	/	/	/
A2	n=2	山东安信	2g	/	/	6g	/	/	/	/	/	/
B2	n=2	浙江康恩贝	2g	2g	适量	2g	/	/	/	1.4g	/	/
C2	n=2	山东安信	适量	适量	适量	/	/	/	/	/	/	/
D2	n=2	山东安信	6g	20g	/	1g	/	/	/	/	/	/
E2	n=2	浙江康恩贝	4.0g	/	适量	适量	0.6g	/	/	/	/	/
F2	n=2	山东安信	4g	/	/	1g	0.2g	/	/	/	/	/
G2	n=2	山东安信	10g	/	适量	2g	0.2g	/	/	/	/	/
日医工株式会社	n=1.7	/	2g			羟苯甲酯0.9g，羟苯丙酯0.1g						

\*备注：“/”表示不含此种辅料

法规没有必要添加羟苯甲酯与羟苯丙酯。国内C2企业的硫酸阿米卡星注射液与原研企业基本一致，但2010年国家药品抽检中发现其产品中的杂质较多，不良反应也较严重，故企业停产整顿，修订完善了处方与生产工艺；新的处方中不再含有羟苯甲酯与羟苯丙酯，并获批准重新上市，在后续的国家药品抽

检中有关物质质量得到较大提高。上述实例说明，对上市较早的原研企业产品，对其处方的合理性应予科学慎重地评估。

原研企业的注射用硫酸阿米卡星中未添加任何辅料；D企业采用成都倍特的喷雾干燥无菌粉末原料直接分装，亦未添加任何辅料，澄清度良好；而另外3家



表2 注射用硫酸阿米卡星处方(以1000支计)  
Tab. 2 Prescription of amikacin sulfate for injection(calculated by 1000 branch)

生产企业	原料		焦亚硫酸钠	亚硫酸氢钠	柠檬酸钠	甘露醇	活性炭	氢氧化钠	依地酸二钠
	硫酸阿米卡星 (以阿米卡星计200g)	来源							
A	n=2	浙江康恩贝	0.6g	/	/	/	6.0g	适量	0.06g
B	n=1.8	山东安信	/	12.0g	15.0g	100.0g	9.0g	/	/
C	n=2	山东安信	/	/	/	/	6.0g	/	/
D	n=1.8	浙江康恩贝 成都倍特	/	/	/	/	/	/	/
日医工株式会社	n=1.7	/	/	/	/	/	/	/	/

“/”：表示不含此种辅料

企业产品添加不同的辅料，其澄清度质量均较差。

4 生产工艺

硫酸阿米卡星注射液生产工艺较为简单，概况为浓配、加入辅料、稀配、调pH、灌装、熔封，灭菌。其关键点包括配液时辅料的加入顺序与调节pH值的准确性，以减少有关物质的产生；灌装时应防止碳化，减少可见异物的产生；终端灭菌既要满足灭菌温度和时间，确保产品的无菌保障度，同时又要避免有关物质的产生。目前企业的灭菌工艺除个别企业为115℃，30min外，大部分企业为100℃，30min，甚至100℃，20min或100℃，15min，达不到灭菌的基本要求，应尽快按目前法规对其灭菌工艺进行改进与验证。

4家企业的注射用硫酸阿米卡星生产工艺均不相同。A企业采用原辅料配液后过滤、冷冻干燥、磨粉混粉、分装；B企业和C企业工艺均为原辅料配制、过滤、灌装、冷冻干燥，但辅料不同，B企业的辅料有亚硫酸氢钠、柠檬酸钠、甘露醇和活性炭，C企业则为活性炭；D企业为无菌原料直接分装。原研企业为冷冻干燥工艺。2020年国家药品抽检结果表明，国内企业澄清度质量只有D企业较好，其他3家企业澄清度质量均较差，原研企业产品的澄清度良好，一致性评价应关注生产工艺与澄清度的关系。

5 渗透压

国内硫酸阿米卡星注射液的渗透压摩尔浓度通常为196~352mOsmol/kg，原研制剂的渗透压摩尔浓度为319mOsmol/kg。不同企业间的渗透压摩尔浓度有较大差异。其原因为不同企业的处方组成及处方量所导致。原研产品为等渗，利于肌肉注射，国内大部分企业产品为非等渗，临床中在肌肉注射部位可产生硬块与脓肿等不良反应，患者无法耐受。提示一致性评价中应优化处方工艺以保持溶液的等

渗，减少不良反应。

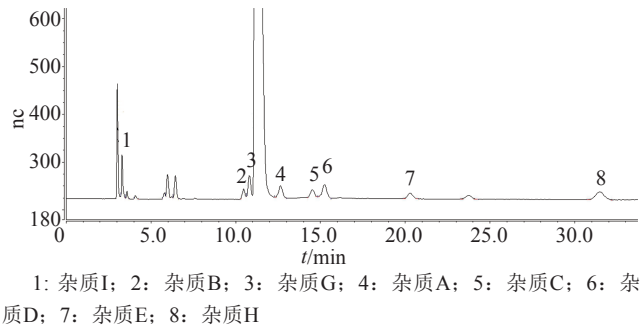
6 杂质谱

6.1 杂质种类与来源

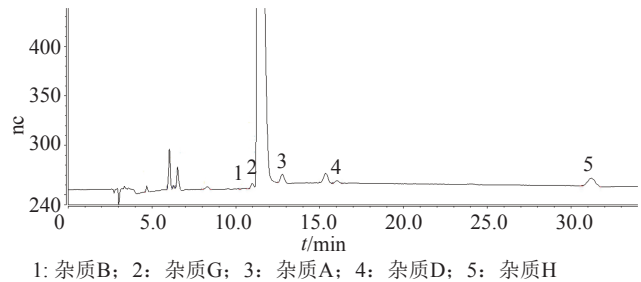
现行标准有关物质测定方法为高效液相色谱紫外检测器末端吸收法，其杂质检出个数和灵敏度均不理想。新建立的离子色谱法可检更多的杂质，典型色谱图见图2~3。其中，杂质A、B、C、E、F、H为不同取代的工艺杂质；杂质G为光学异构体杂质，为原料工艺代入；杂质D是起始原料卡那霉素，也是降解杂质；杂质I为侧链降解产物L-AHBH，见表3。

6.2 杂质毒性

杂质A、C与E是卡那霉素A分子中的3个氨基被

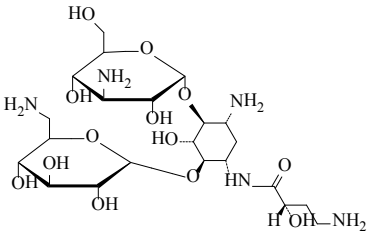
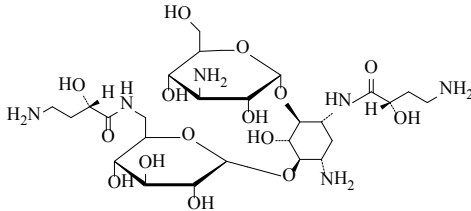
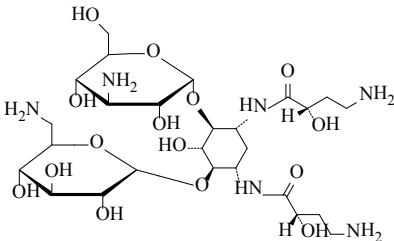
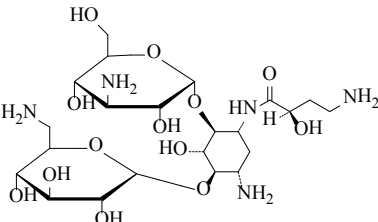
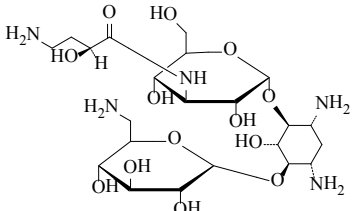
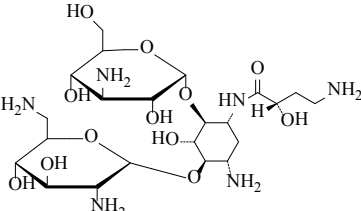
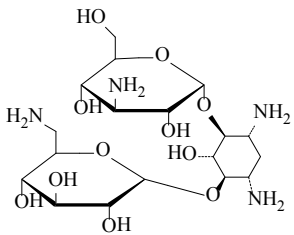
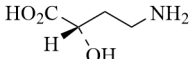
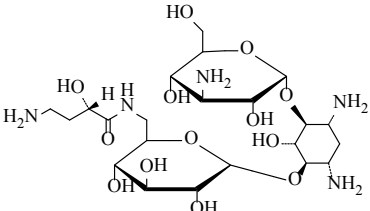


1: 杂质I; 2: 杂质B; 3: 杂质G; 4: 杂质A; 5: 杂质C; 6: 杂质D; 7: 杂质E; 8: 杂质H  
图2 有关物质系统适用性溶液色谱图  
Fig. 2 Chromatogram of system suitability of related substances



1: 杂质B; 2: 杂质G; 3: 杂质A; 4: 杂质D; 5: 杂质H  
图3 硫酸阿米卡星注射液有关物质典型色谱图  
Fig. 3 Typical chromatogram of related substances of amikacin sulfate injection

表3 杂质结构和来源  
Tab. 3 Structure and resource of impurities in amikacin

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质名称	杂质结构	杂质来源
杂质A		工艺杂质	杂质F		工艺杂质
杂质B		工艺杂质	杂质G		工艺杂质
杂质C		工艺杂质	杂质H		工艺杂质
杂质D		起始原料、降解杂质	杂质I		降解杂质
杂质E		工艺杂质			

*L*-AHBH 酰化后产生的同分异构体，几乎无活性；阿米卡星C1位的*L*-AHBH可产生光学异构体杂质BB-K19(DL-AHBH，杂质G)和BB-K31(D-AHBH)，他们的抗菌活性分别只有阿米卡星的1/2和1/4，且BB-K31较卡那霉素更易发生耐药；卡那霉素A分子结构上的两个氨基同时被取代产生杂质B、F，其活性较

低<sup>[11]</sup>，由于空间位阻的原因，二取代衍生物1,3二取代阿米卡星，即杂质B较难产生，亦未见相关活性和毒性的报道，在产品中通常较难检测到；此外，卡那霉素属于链霉菌的次级代谢产物。卡那霉素在发酵过程中还可以另外产生卡那霉素A、B、C 3种成分，卡那霉素A是临床上使用的卡那霉素的主要成

分，卡那霉素B的毒性较高，应控制其含量在2%以下，卡那霉素C的含量极微。因此，阿米卡星中含有卡那霉素B的衍生物(杂质H)，2010年与2012年国家药品计划抽验通过阿米卡星和杂质H的斑马鱼试验，表明杂质H导致的耳毛细胞损伤毒性比较严重，表明杂质H有较强耳毒性；杂质I为侧链降解产物L-AHBH，基本无活性。因此上述杂质均应加以控制。

6.3 历年国抽有关物质结果分析

汇总分析2010、2012与2020年采用离子色谱法测定有关物质的结果，可见，2010年产品中杂质H和总杂含量均较大；2012年产品中杂质H和总杂含量均明显降低，2020年产品中杂质H和总杂质的含量进一步降低，个别企业产品与原研注射液的杂质水平基本一致，见表4。与有关物质质量提升相关联，对比分析2010年与2020年的不良反应数据，发现不良反应尤其是严重不良反应大大减少，2020年严重不良反应基本不再出现。

表4 历年硫酸阿米卡星及其制剂有关物质含量(%)  
Tab. 4 Contents of related substances in amikacin sulfate and its preparations over the 4 years(%)

剂型	有关物质	2010年	2012年	2020年
原料	杂质H	4.5~5.3	0.5~0.8	0.3~0.6
	总杂	5.7~7.4	1.8~2.3	1.2~1.9
注射液	杂质H	5.2~8.3	0.5~0.8	0.3~0.9
	总杂	7.4~24.1	2.0~3.4	1.1~2.2
注射用	杂质H	5.1~9.2		0.3~0.7
	总杂	7.4~12.3		1.2~2.2
日医工	杂质H			0.4
注射液	总杂			1.3

但是注射剂杂质检出个数和杂质含量比对应的原料依然较高，国内部分企业制剂杂质个数和杂质含量依然大于原研制剂，见表5。制剂中增加杂质基本是杂质D、杂质I与未知杂质等降解杂质，说明企业应该加强生产工艺过程控制与管理，减少杂质的产生<sup>[20]</sup>。

7 基因毒性杂质

基因毒性杂质是指对DNA具有直接或间接的破坏性，产生基因突变或体内诱变，而具有致癌可能或者倾向的杂质；潜在基因毒性的物质是指在化学结构上与基因毒性杂质相似的物质，具有警示性结构。阿米卡星合成工艺的肼解反应中使用了水合肼，生成阿米卡星和合成工艺的副产物邻苯二甲酰肼。ICH M7指出肼在体内和体外均具有致突变性和

表5 国内外原料和制剂有关物质对比  
Tab. 5 Comparison of related substances of raw materials and preparations at home and abroad

原料生产企业	剂型	已知杂质 个数	未知杂质 个数	总杂含量均 值%
山东安信	原料	2	6	1.2
	注射液	5	8	1.6
	注射用	3	6	1.6
浙江康恩贝	原料	4	6	1.8
	注射液	6	9	1.9
	注射用	3	5	2.1
成都倍特	原料	2	6	1.2
	注射液	5	8	1.6
	注射用	3	6	1.6
原研制剂日医工	注射液	2	7	1.3
	注射用	2	5	1.3

遗传毒性，属于2类；邻苯二甲酰肼含有偶氮警示结构，属于3类，均应加以控制。

依据ICH M7，用药疗程1个月以内肼的限度为120μg/d，硫酸阿米卡星用药疗程不超过10d，最大日服用剂量为1.5g，因此肼的限度设定为80ppm。2020年国家药品抽检质量分析结果表明，肼含量的范围在硫酸阿米卡星原料中为未检出~1.8ppm，在硫酸阿米卡星注射液中为未检出~4.2ppm，在注射用硫酸阿米卡星中为未检出~0.4ppm；原研制剂中均未检出肼，即国内外硫酸阿米卡星注射剂中的肼含量均远低于ICH M7的限值。硫酸阿米卡星原料及国内外注射剂中均未检出邻苯二甲酰肼。

8 包材与澄清度

2020年国家药品抽检，按法定标准检验4家企业的16批次注射用硫酸阿米卡星，其中3家企业的全部14批样品澄清度均不符合规定，且远远大于标准限度1号标准浊度液，整体澄清度质量较差。影响因素实验表明，未覆膜胶塞对溶液的澄清度影响较大；钠钙玻璃瓶、中硼硅玻璃瓶、覆膜胶塞对溶液的澄清度均无影响；喷雾干燥工艺原料的制剂澄清度优于溶媒结晶生产工艺；无菌原料直接分装的制剂澄清度优于冷冻干燥工艺；同时对比原研制剂，其浊度值随着时间稍有增加，但10d倒置仍低于0.5号浊度标准液，质量良好。因此一致性评价应加强包材相容性研究，选择合适的包材。

9 pH值

Chp2010规定硫酸阿米卡星注射液的pH值为4.0~7.0<sup>[28]</sup>，2010年国家药品计划抽验样品的pH值为4.4~6.8，大部分在5.0~6.1；2011年国家药品计划抽

验样品的pH值为4.3~6.4,企业A产品的批间波动较大,为4.5~5.5,同批号两批样品相差0.6;2012年国家药品计划抽验样品的pH值为4.2~6.5,企业A产品的批间波动较大,为4.2~5.4。ChP2015<sup>[21]</sup>规定pH值为3.5~5.5,2020年国家药品计划抽验样品pH值为3.9~5.4,企业A产品的批间波动较大,为4.2~4.7,批内重复测定差值1.0。由于质量标准的变化,2020年产品的pH值整体降低,企业A样品的批内批间差异仍较大,表明该企业的生产工艺控制与管理仍存在问题,应引起重视。

对比国内外质量标准,ChP2015<sup>[21]</sup>、USP43<sup>[22]</sup>和BP2020<sup>[23]</sup>硫酸阿米卡星注射液pH值均规定为3.5~5.5,JP17<sup>[25]</sup>规定为6.0~7.5。由于日本原研参比制剂的pH值为6.8,其产品的刺激性小,临床顺应性好;同时2012和2020年国抽探索性研究结果均表明,偏酸性条件下硫酸阿米卡星溶液易降解产生杂质I,且未知杂质增加也较多,因此控制产品的pH值为6.0~7.5较合理。

## 10 酸碱度

ChP2015<sup>[25]</sup>规定注射用硫酸阿米卡星pH值为6.0~7.5( $n=1.8$ )或2.0~4.0( $n=2$ );JP17<sup>[26]</sup>为6.0~7.5。原研制剂的酸碱度为7.10(100mg)与7.20(200mg),临床顺应性好,刺激性小,为理想剂型;同时2012年和2020国抽探索性研究均表明偏酸性条件下降解产物杂质I和未知杂质增加较多,因此应参照原研制剂的标准调整pH值为6.0~7.5。

## 11 贮藏条件

硫酸阿米卡星注射剂为氨基糖苷类抗生素,对温度和光照均不敏感,室温下理化性质稳定,原研产品贮藏条件为室温下有效期3年,而ChP2015<sup>[21]</sup>规定硫酸阿米卡星注射液贮藏条件为凉暗处,企业产品有效期一般为2年,一致性评价应结合品种的稳定性试验数据,选择合适的贮藏条件,降低贮藏成本,制定合理的有效期。

## 12 展望

目前国内抗生素药品的各种质量问题,分析其原因均来源于企业未对其产品的处方与生产工艺进行深入的理解,使国内企业对药品质量的控制能力较弱。而基于历年国家药品评价性抽验结果,梳理目前市场上抗生素药品的质量状况,探讨国内仿制药与原研企业药品的质量差别,对于一致性评价工作的实施是有力地推进。当前我国开展的仿制药质量与疗效一致性评价工作的目的一个重要方面,就

是要增强企业的质量意识,鞭策企业按照质量源于设计的理念,在对药品处方生产工艺不断分析把握的基础上,对生产过程的控制能力持续提高,产品质量日益改进<sup>[29-30]</sup>。

## 参考文献

- [1] 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知.[EB/OL]. [2012-01-20]. [http://www.gov.cn/zwgk/2012-02/13/content\\_2065197.htm](http://www.gov.cn/zwgk/2012-02/13/content_2065197.htm)
- [2] 国家药品安全“十二五”规划解读.[EB/OL]. [2012-03-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zwgk/ghcw/ghjh/20120309120001868.html>
- [3] 国家食品药品监督管理局注册司关于征求《仿制药质量一致性评价工作方案(征求意见稿)》意见的通知.[EB/OL]. [2012-11-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20121122144001408.html>
- [4] 国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知[EB/OL]. [2013-02-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20130216144301191.html>
- [5] 国家药品监督管理局.《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[015]44号).[EB/OL]. [2015-08-09]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm)
- [6] 国家药品监督管理局.《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发[2016]8号).[EB/OL]. [2016-02-26]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content\\_5049364.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm)
- [7] 家药品监督管理局药品审评中心.《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)》.[EB/OL]. [2017-12-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do.method=largeInfo&id=314268>
- [8] 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》.[EB/OL]. [2019-10-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzhqyj/20191015162301280.html>
- [9] Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, *et al.* BB-K8, A new semisynthetic aminoglycoside antibiotic[J]. *J Antibiot*, 1972, XXV(12): 695-708.
- [10] 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十二批)的通告(2019年第56号)附件:仿制药参比制剂目录(第二十二批).[EB/OL]. [2019-08-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190827163001195.html>
- [11] Naito T Nakagawa S, Abe Y, *et al.* Aminoglycoside antibiotics. II. Configurational and positional isomers of BB-K8[J]. *J Antibiot*, 1973, 26(5):297-301.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2015年版二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 548-550.
- [13] The United States Pharmacopoeia 43th Edition[S]. Rockville



- MD: The United States Pharmacopoeia Convention, 2018(II): 219.
- [14] The British Pharmacopoeia 2020[S]. British Pharmacopoeia Commission: 2018(III): 138-140.
- [15] The European Pharmacopoeia 10.0[S]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2017: 1813-1815.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2015年版二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1337-1339.
- [17] The United States Pharmacopoeia 43th Edition[S]. Rockville MD: The United States Pharmacopoeia Convention, 2018(II): 220.
- [18] The British Pharmacopoeia 2020[S]. British Pharmacopoeia Commission: 2018(III): 140-143.
- [19] The European Pharmacopoeia 10.0[S]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2017: 1815-1818.
- [20] The Japanese Pharmacopoeia XVII[S]. Ministry of Health, Labour and Welfare, 2017: 408-409.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2015年版二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1339.
- [22] The United States Pharmacopoeia 43th Edition[S]. Rockville MD: The United States Pharmacopoeia Convention, 2018(II): 221.
- [23] The British Pharmacopoeia 2020[S]. British Pharmacopoeia Commission: 2018(III): 132-133.
- [24] The Japanese Pharmacopoeia XVII[S]. Ministry of Health, Labour and Welfare, 2017: 409.
- [25] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2015年版二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1339-1340.
- [26] The Japanese Pharmacopoeia XVII[S]. Ministry of Health, Labour and Welfare, 2017: 409-410.
- [27] 卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 国卫药政发31号国家基本药物目录(2018年版)[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/10/20181025183346942.pdf> shtml.
- [28] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2010年版二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 984.
- [29] 胡昌勤. 对抗生素注射剂一致性评价/再评价的思考[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(3): 281-288.
- [30] 胡昌勤. 对注射剂一致性评价的再思考[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(3): 203-211.