

文章编号: 1001-8689(2021)03-0225-07

# 盐酸莫西沙星注射液的质量分析

周小华<sup>1,2</sup> 陈瑶<sup>1,4,#</sup> 赵恂<sup>1,2</sup> 庞庆林<sup>1,2</sup> 张玫<sup>1,2</sup> 胡昌勤<sup>3</sup> 袁耀佐<sup>1,2,\*</sup> 柳文媛<sup>4,\*</sup>

(1 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210019; 2 国家药品监督管理局化学药物杂质谱研究重点实验室, 南京 210019;  
3 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 4 中国药科大学药物分析系, 南京 210009)

**摘要:** **目的** 评价盐酸莫西沙星注射液的质量现状。**方法** 采用调研、文献检索、法定标准检验结合探索性研究的方式, 对包括原研企业在内的5家企业生产的79批盐酸莫西沙星注射液的质量进行比较分析, 通过对溶液颜色、对映异构体、有关物质、杂质谱及无菌保障水平等关键质量属性进行考察, 分析不同企业产品的质量差异及质量标准的合理性。**结果** 通过法定标准检验, 79批盐酸莫西沙星注射液合格率为100%, 但该品种存在原研制剂的国外执行标准与进口注册标准的颜色描述不一致, 部分项目检验方法及限度不统一, 部分标准存在溶液颜色、对映异构体项目缺失等问题。通过探索性研究明确了盐酸莫西沙星注射液的色系, 优化了对映异构体以及有关物质检查方法, 采用LC/MS对杂质结构进行推断, 并对其来源进行了归属。调研的6家企业均采用终端灭菌, 且为过度灭菌, 但在微生物过程控制方面仍有提升空间。**结论** 盐酸莫西沙星注射液总体质量较好, 但仿制制剂在杂质控制水平上与原研制剂仍存在一定差距, 建议国内仿制药企业优化合成及工艺路线并提高无菌保障水平以提高产品质量; 现行标准有待统一和提高。

**关键词:** 盐酸莫西沙星注射液; 评价性抽验; 质量分析

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A

## Quality analysis of moxifloxacin hydrochloride injection

Zhou Xiao-hua<sup>1,2</sup>, Chen Yao<sup>1,4</sup>, Zhao Xun<sup>1,2</sup>, Pang Qing-lin<sup>1,2</sup>, Zhang Mei<sup>1,2</sup>,  
Hu Chang-qin<sup>3</sup>, Yuan Yao-zuo<sup>1,2</sup>, and Liu Wen-yuan<sup>4</sup>

收稿日期: 2020-12-03

基金项目: 国家科技重大专项-重大新药创制“药物一致性评价关键技术与标准研究”课题(No. 2017ZX09101001)

作者简介: 周小华, 女, 生于1982年, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 计算药物分析, E-mail: 64946661@qq.com

\*并列第一作者: 陈瑶, 男, 生于1995年, 在读硕士研究生, 研究方向: 药物分析, E-mail: 769551863@qq.com

\*通讯作者, 袁耀佐, E-mail: yuanyaozuo@hotmail.com; 柳文媛, E-mail: liuwenyuan8506@163.com



第一作者: 周小华, 女, 2008年毕业于中国药科大学计算药物分析专业, 现就职于江苏省食品药品监督检验研究院化学二室, 副主任药师。主要从事抗生素药品检验、质量标准起草和复核工作以及药品的快速检验研究工作。



共同第一作者: 陈瑶, 男, 在读硕士研究生, 就读于中国药科大学药学院药学专业。参与2019年国家药品评价性抽验工作。



通讯作者: 袁耀佐, 男, 博士, 主任药师。江苏省食品药品监督检验研究院检院化学二室主任。中国药科大学、南京中医药大学和南京师范大学硕导, 江苏省产业教授, USP(BIO4)委员, 中国药学会药分及抗生素专业委员会委员等。



通讯作者: 柳文媛, 女, 博士, 教授, 博士生导师。从事药物仪器分析研究。主持国家自然科学基金项目两项, 入选江苏省六大人才高峰计划。近年来以通讯作者在 *Analytical Chemical*, *Journal of Chromatography A*, *Biomaterials* 等发表SCI论文60余篇。

(1 Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019; 2 NMPA Key Laboratory for Impurity Profile of Chemical Drugs; 3 National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629; 4 Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

**Abstract Objective** To evaluate the quality condition of moxifloxacin hydrochloride injection. **Methods** The investigation, literature retrieval, statutory standard tests combined with the exploratory researches were used to examine samples and evaluate the quality condition of 79 batches of moxifloxacin hydrochloride injection produced by five manufacturers. Critical quality attributes such as the color of solution, enantiomers, related substances, the impurity profile, and the sterility assurance level were inspected to analyze the quality differences of products from different manufacturers and the rationality of quality standards. **Results** Statutory tests showed that the qualified rate was 100% for the 79 batches samples. However, there was a discrepancy in the color description between domestic and foreign standards of innovative drugs. Analysis methods and limits of current standards were not uniform and some of them were lack of items such as color of solution and enantiomers. In exploratory research, the hue of the test solution was determined, new analysis methods of enantiomers and related substances were established, and the structures and sources of related substances were confirmed by using LC/MS. The six manufacturers that we investigated adopted terminal sterilization and over sterilization, but the level of microbial process control still needs to be improved. **Conclusion** The quality of moxifloxacin hydrochloride injection was good, but a difference in the level of impurities was found between generic products and innovative drugs. In order to improve product quality, it is recommended that the production processes of raw materials and preparations should be optimized and the level of sterility assurance needs to be improved by domestic manufacturers; the current statutory standards should be unified and further improved.

**Key words** Moxifloxacin hydrochloride injection; Evaluative testing; Quality evaluation

盐酸莫西沙星(moxifloxacin hydrochloride)是德国Bayer公司研制的第四代喹诺酮类抗菌药。与其他喹诺酮类抗生素一样,莫西沙星的杀菌作用源于抑制细菌DNA复制、转录、修复和重组所需的拓扑异构酶Ⅱ和拓扑异构酶Ⅳ<sup>[1]</sup>。与前三代喹诺酮类药物相比,莫西沙星C8位的甲氧基增强了抗厌氧菌的活性;C7位的二氮杂环增强了抗革兰阳性菌的活性,降低了耐药性的发生。临床上莫西沙星主要用于治疗急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎、复杂性腹腔内感染以及皮肤和软组织感染等,具有抗菌谱广、抗菌活性强、低毒、不易产生耐药性、无明显光毒性等众多优点<sup>[2]</sup>。盐酸莫西沙星临床上主要有皮肤过敏、胃肠道反应和中枢神经系统等不良反应,偶有报道过敏性休克等严重不良反应<sup>[3-7]</sup>。目前我国上市的剂型包括莫西沙星片、胶囊以及注射液。2019年国家评价性抽验品种为盐酸莫西沙星注射液。

经查询国家药品监督管理局(NMPA)进口药品和国产药品批准文号数据库,盐酸莫西沙星注射液共有小针和大输液两种剂型。原研品种为德国Bayer公司生产的盐酸莫西沙星氯化钠注射液(250mL:莫西沙星0.4g与氯化钠2.0g),仿制药有小针剂(20mL:莫西沙星0.4g)和大输液(250mL:莫西沙星0.4g与氯化钠

2.0g)两种规格。盐酸莫西沙星氯化钠注射液于2001年11月在美国获批上市,规格为250mL:莫西沙星0.4g与氯化钠2.0g,商品名为“AVELOX”,后陆续在德国、英国等欧盟国家批准上市,用于治疗成人(≥18岁)敏感细菌所引起的感染。2004年4月获得批准在中国境内上市,商品名为“拜复乐”(规格为250mL:莫西沙星0.4g与氯化钠2.0g)。盐酸莫西沙星注射液(20mL:莫西沙星0.4g)由南京优科生物医药有限公司于2013年首仿上市。

本次国家药品评价性抽验从全国24个省、自治区和直辖市的药品生产、经营和医疗单位抽取到79批次盐酸莫西沙星注射液,包括小针剂65批,涉及生产企业2家,批准文号2个;大输液14批,涉及生产企业3家,批准文号3个。本文依据现行药品质量标准,在完成法定检验的基础上,根据法定检验所发现的问题进行相应的探索性研究,对当前盐酸莫西沙星注射液的质量状况进行客观评价并提出建议。

## 1 仪器及试剂

### 1.1 仪器

Datacolor DC850色差计; Agilent 1290 Infinity高效液相色谱仪; Shimadzu高效液相色谱仪; Bruker Maxis impact Q-TOF质谱仪; Agilent 6545-QTOF质谱仪; 梅特勒托利多(Mettler Toledo)XS205电子天平;

赛多利丝(Sartorius)CPA225D电子天平。

1.2 试药

盐酸莫西沙星对照品(批号: 510140-201701), 莫西沙星对映异构体对照品(批号: 510179-201901)、杂质A(批号: 510074-201401)、杂质B(批号: 510075-201401)、杂质C(批号: 510076-201401)、杂质D(批号: 510190-201901)、杂质E(批号: 510077-201901)、杂质F(批号: 510186-201901)、杂质I、杂质J、杂质M均来源于中国食品药品检定研究院; 甲醇为色谱纯, 其他试剂为分析纯, 实验用水均为超纯水。

2 试验方法

2.1 法定检验

分别按照各企业现行标准对79批盐酸莫西沙星注射液进行检验。主要检验项目包括鉴别、含量测定、有关物质及对映异构体等。

2.2 探索性研究

2.2.1 注射液色系判定

使用Datacolor DC850色差计测定此次抽验的79批次样品溶液、中国药典与欧洲药典的绿黄色及黄绿色标准比色液的色度角对溶液色系进行判定。

2.2.2 对映异构体的测定

本文在USP42的基础上建立了测定盐酸莫西沙星对映异构体的分析方法, 色谱条件如下: 色谱柱为ACE Excel 3 C<sub>18</sub> (3.0mm×150mm, 3μm); 以硫酸铜L-异亮氨酸溶液(取L-异亮氨酸1.31g与硫酸铜0.74g, 加水1000mL溶解, 用0.1mol/L氢氧化钠溶液调pH至4.5)-甲醇(75:25)为流动相; 柱温为40℃; 检测波长为295nm; 进样体积20μL。

2.2.3 HPLC-UV法测定有关物质

本文在现行标准有关物质测定方法的基础上初步拟定了有关物质测定的HPLC法, 可有效分离在此次国评中涉及的所有盐酸莫西沙星已知杂质, 对样品进行统一测定并考察其杂质水平。色谱条件如下: 色谱柱: Welch Xtimate Phenyl-Hexyl(4.6mm×250mm, 5μm); 流动相A: 以四丁基硫酸氢铵溶液(取四丁基硫酸氢铵0.50g, 磷酸二氢钾1.0g, 加水1000mL使溶解, 磷酸调节pH至2.5; 流动相B: 甲醇; 先以流动相A-流动相B(72:28)等度洗脱, 待莫西沙星峰洗脱完毕后立即按表1线性梯度洗脱。检测波长为293nm; 流速为1.3mL/min; 柱温为35℃; 进样体积20μL; 梯度洗脱。

表1 HPLC法流动相梯度洗脱表

Tab. 1 The gradient elution table of HPLC mobile phase

时间/min	A/%	B/%
0	72	28
20	20	80
32	72	28
42	72	28

2.2.4 杂质谱分析

首先采用拟定的有关物质方法(“2.2.3”项)对样品进行测定, 通过比较待鉴定杂质与杂质对照品色谱峰的保留时间对已知杂质进行初步归属; 并先后建立了LC-Q-TOF不含盐系统及2D-LC-MS在线除盐系统, 分析盐酸莫西沙星杂质结构, 研究盐酸莫西沙星的杂质谱及来源。对检出杂质结构的鉴定方法根据有无杂质对照品而异: 对于有对照品的杂质, 通过比较其与对照品的色谱和质谱行为来确定结构; 对于无对照品的未知杂质, 则参考已知结构物质如莫西沙星的裂解规律, 通过分析已知物质与未知杂质多级质谱行为的异同性推定其结构。

2.2.5 无菌保障水平

经查阅《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)》、美国药典USP<1229>无菌保障章节, 结合该品种生产工艺, 按照注射剂无菌保障策略思路, 设计盐酸莫西沙星注射液无菌保障调查问卷, 向此次抽验中涉及的4家国产企业及江苏省内目前生产该品种的2家企业发放调查问卷, 并对调研结果进行汇总分析。

3 试验结果

3.1 法定标准检验的结果

按现行质量标准检验, 79批盐酸莫西沙星注射液全部合格, 合格率为100%。

3.2 法定检验中发现的问题

本次抽验的样品在法定检验中全部合格, 但在检验过程中发现存在部分问题, 现分述如下: (1) 现有质量标准差异较大, 存在检验方法不一、部分标准中缺少如颜色、对映异构体等关键质控项目等问题; (2) 质量标准中关于注射液颜色的描述与产品的实际颜色不相符合: 原研国外执行欧洲药典色系标准(色号越低, 颜色越深), 规定溶液的颜色为不低于GY3(min.GY3), 而国内进口注册标准JX20120211执行中国药典色系标准(色号越低, 颜色越浅), 规定溶液的颜色应为YG6~YG10, 由于欧洲药典与中国药典的色系标准不同, 仅凭目视法难以确定何种色



系标准更适宜盐酸莫西沙星注射液的质量控制；(3)对映异构体测定方法存在流动相易析出沉淀及分离度不够理想的情况；(4)不同厂家的样品检出的已知杂质含量差异较大。

3.3 探索性研究结果

根据法定检验中发现的问题分别对注射液的色系、对映异构体、有关物质及杂质谱进行研究；由于无法对各企业的无菌保障工艺进行实地考察，因此通过发放问卷的方式调查各企业的无菌保障水平并进行调研。

3.3.1 注射液色系判定

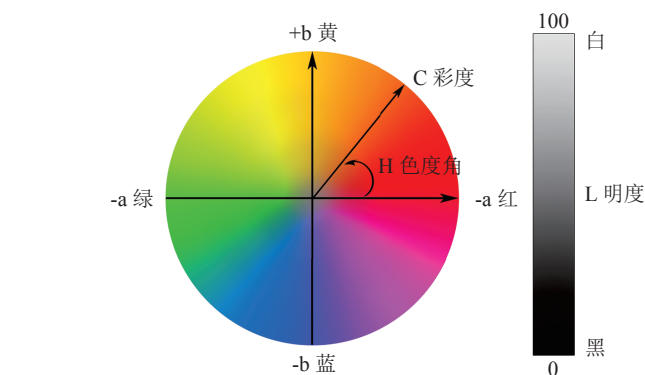
药物溶液的颜色在一定程度上反映了药物的纯度，药品溶液的颜色检查法系控制药品有色杂质限量的方法，各国药典都用以作为药品质量控制的一个重要检查项目<sup>[8-9]</sup>。通过文献调研发现：原研标准溶液颜色项规定为“min.GY3”，2012年进口标准复核时，复核单位采用中国药典黄绿色标准比色液对上市后的样品进行试验，确定限度为YG6~YG10。国产仿制制剂盐酸莫西沙星注射液的溶液颜色在申报时参照进口药品注册标准，规定为黄绿色。本文根据CIELCH色彩空间理论使用色差计对供试液进行颜色色系判断。LCH色彩体系使用L(亮度)、彩度(C)、和色度角(H)来描述颜色<sup>[10]</sup>，如图1所示。

使用色差计对79批样品、中国药典及欧洲药典的绿黄色及黄绿色标准比色液的色度角进行测定。欧洲药典绿黄色标准比色液的色度角H介于107°~112°之间，中国药典绿黄色标准比色液的色度角H介于109°~112°之间，两者基本相同；中国药典黄绿色比色液的色度角H介于105°~108°之间，而样品的色度角介于112°~113°之间，更接近绿黄色比色液的色度角，因此可判定79批注射液均为绿黄色。

3.3.2 对映异构体

盐酸莫西沙星分子结构中有2个手性中心，存在4种异构体，临床上允许使用的是4*S*,7*S*-构型，而莫西沙星的手性异构体由于空间阻力原因，不易形成*RS*和*SR*构型的异构体，现行标准只控制*RR*构型异构体。在法定检验中发现对映异构体测定方法存在流动相易析出沉淀及分离度不够理想的情况，因此建立一个良好的异构体分离及检查方法对控制莫西沙星原料药及其制剂的质量具有十分重要的意义。

现行盐酸莫西沙星注射液标准及USP42、EP10.0中的盐酸莫西沙星原料药标准均采用手性流动相添加剂法对其对映异构体进行控制，但方法各异，区



H表示色相与一定的角度相对应，在色环上包含有红色(R)、黄色(Y)、绿色(G)、青色(C)、蓝色(B)、品红(M)(该顺序按逆时针)6种纯色和它们之间的各种过渡色。R、Y、G、C、B、M 6种纯色和色度角H之间的对应关系为：50°对应R，110°对应Y，170°对应G，230°对应C，290°对应B，350°对应M，各种过渡色则对应这些角度之间的数值

Fig. 1 Color interspace of LCH  
图1 LCH色彩空间

别主要在于硫酸铜的浓度和氨基酸的类型，其中氨基酸的手性影响莫西沙星及其异构体的出峰顺序，由于莫西沙星峰存在拖尾现象，为了避免主峰的影响，采用L-氨基酸使异构体在莫西沙星前出峰。

同时在试验过程中发现，当使用L-苯丙氨酸-甲醇流动相系统时，流动相pH值越高，两者的分离度越好，但是当pH大于3.7时，流动相会出现沉淀，而使用异亮氨酸替换苯丙氨酸，在同等条件下不会出现沉淀。因此我们参考USP42，在手性流动相中采用L-异亮氨酸替代L-苯丙氨酸，用0.1mol/L氢氧化钠溶液调pH至4.5，异构体和莫西沙星依次出峰，分离度为5.8。

采用拟定的对映异构体测定方法(“2.2.2”项)对5个生产企业样品的对映异构体进行比较分析，箱线图见图2。从箱线图可以看出原研企业和A企业的对映异构体含量最低，且批间差异最小，B企业的异构体含量最高，批间差异最大。

盐酸莫西沙星的合成方法主要分为螯合法和非

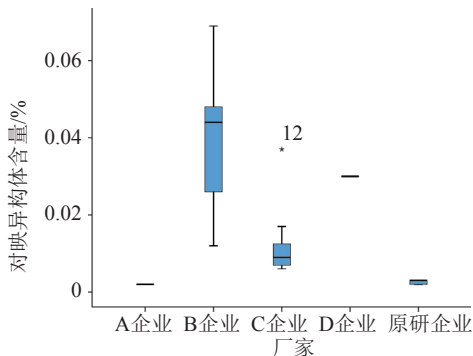


图2 对映异构体结果箱线图

Fig. 2 The box diagram of test results for enantiomers

螯合法<sup>[2]</sup>，在合成过程中，若不进一步进行对映异构体的纯化，则起始物料中莫西沙星侧链的对映异构体含量决定了终产物盐酸莫西沙星的对映异构体含量。在国内厂家中，B、C、D 3家企业均采用螯合法合成盐酸莫西沙星，而A企业采用改良后的非螯合法进行盐酸莫西沙星的制备，该法可有效地除去手性杂质。因此，对映异构体的含量差异可能是由于不同厂家的原料药合成工艺不同或起始物料的纯度不同所导致。

3.3.3 HPLC-UV法测定有关物质

由于各企业现行标准的有关物质检验方法及控制的已知杂质不尽相同，为了更好地了解不同厂家不同工艺路线生产的样品的杂质分布情况，并对其进行统一的评价，本文优化建立了适用于不同工艺来源的原料和制剂的有关物质检测方法(“2.2.3”项)，对79批样品进行测定。各企业杂质谱分析结果见图3。因杂质质量均很少，所以仅对含量大于0.005%杂质进行统计，由图中可以看出，在国产制剂中，采用螯合法合成原料药的B、C、D 3家企业杂质质量均偏高，而采用非螯合法合成原料药的A企业杂质质量最低且与原研含量最为接近，而即便是采用同样合成路线的3家企业，某些杂质(如杂质F、未知杂质2)在含量上仍差异较大，说明除合成路线外，不同的工艺路线也是影响杂质含量的重要因素。

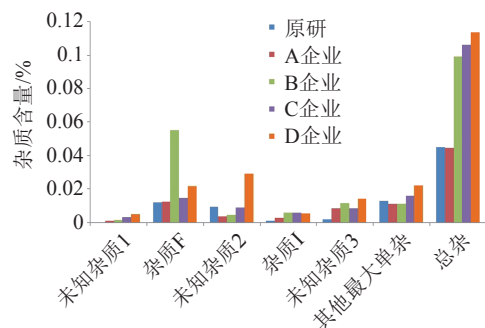


图3 各厂家有关物质分布结果比较

Fig. 3 Comparison of related substance results of five manufacturers

3.3.4 杂质谱解析

首先按“2.2.3”项下拟定的有关物质方法测定79批样品，共检测出32个杂质，利用杂质对照品对已知杂质进行定位。随后建立了LC-Q-TOF方法检测代表性样品，通过比对杂质对照品和待鉴定杂质的质谱信息，对已知杂质进行结构确证；因未知杂质众多且含量均很低，故对其中含量超过0.005%且共有的3个未知杂质进行LC-MS推定(供试品典型色

谱图见图4)，依据喹诺酮类抗生素降解机理及质谱裂解规律对其进行结构解析，未知杂质1、未知杂质2及未知杂质3分别为：脱羧降解产物、莫西沙星同分异构体及莫西沙星开环产物。最后采用在线除盐2D-LC-MS技术对这3个未知杂质在有关物质色谱条件下出峰进行定位，结合杂质检出情况对杂质结构及来源进行了归属(表2)。

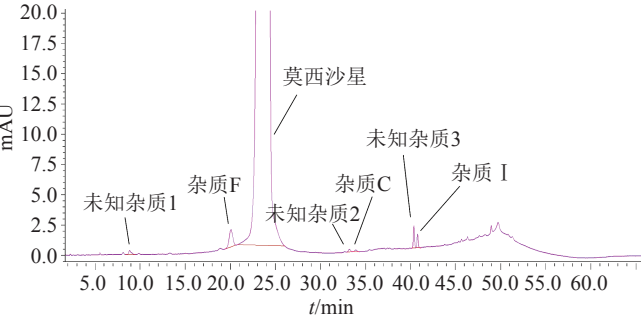


图4 盐酸莫西沙星注射液有关物质典型色谱图  
Fig. 4 Typical chromatogram of related substances for moxifloxacin hydrochloride injection

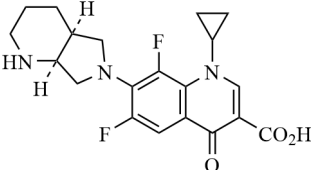
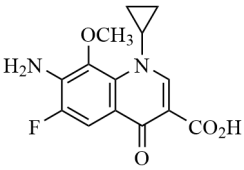
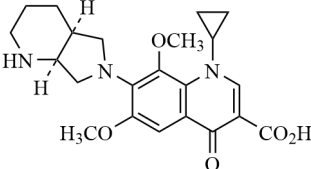
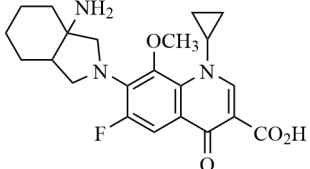
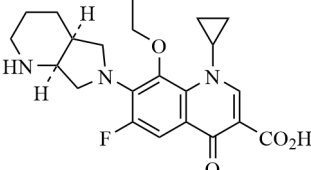
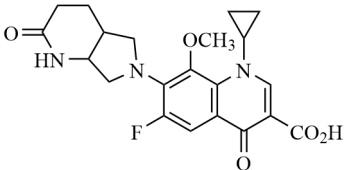
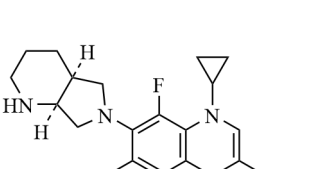
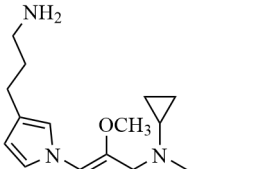
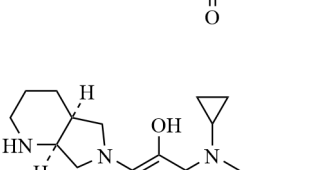
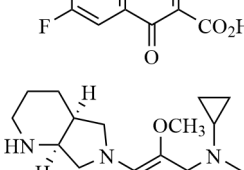
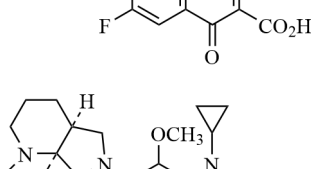
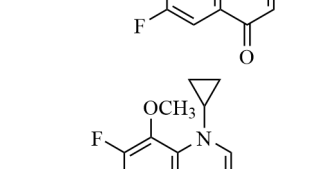
3.3.5 无菌保障水平

无论是终端灭菌工艺还是过滤除菌工艺，其技术复杂、中间控制节点多，生产环境要求严格。原辅料、中间产品的微生物负载的控制、环境监控计划的制定与实施、环境污染微生物数据库的建立以及相关的工艺验证是注射剂无菌保障的核心。通过开展盐酸莫西沙星注射液无菌保障水平评价研究，对加强注射剂的微生物过程控制、提高产品无菌保障水平、改善产品安全质量，加强药品监管机构的科学监管有着十分重要的意义。

经查阅《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)》、美国药典USP<1229>无菌保障章节，结合该品种生产工艺，按照注射剂无菌保障策略思路(图5)，对水、原辅料、料液、包装材料等微生物负载情况，人员、空气、设备、设施等环境监测与微生物控制，灭菌工艺保证、无菌检查这4部分内容，形成盐酸莫西沙星注射液无菌保障调查问卷，并向此次抽验中涉及的4家国产企业及江苏省内目前生产该品种的2家企业发放调查问卷，并对反馈的调查问卷进行汇总分析。

调研结果表明：①该品种现有两种剂型，20mL小容量注射液和250mL大容量注射液，均采用终端灭菌生产工艺；②生产过程中在微生物负载方面，企业对制药用水、原辅料、包装材料、中间产品的微生物负载、生产环境和细菌内毒素均有控制方

表2 各杂质推定结构及来源分析  
Tab.2 Structure and source analysis of related substances

序号	名称	结构	来源	序号	名称	结构	来源
1	杂质A		工艺杂质	7	杂质I		降解杂质
2	杂质B		工艺杂质	8	杂质J		降解杂质
3	杂质C		工艺杂质	9	杂质M		降解杂质
4	杂质D		工艺杂质	10	开环产物		降解杂质
5	杂质E		工艺杂质	11	脱羧产物		降解杂质
6	杂质F		工艺杂质	12	莫西沙星同分异构体		工艺杂质

案；通过对人员的培训考核、对生产环境中环境悬浮粒子和微生物的监测、对设施设备的清洁消毒等措施，降低灭菌前产品的微生物负载，中间体经过滤降低微生物负荷后进行终端灭菌，保证产品的无菌水平；③目前药品审评中心(CDE)不建议在注射液生产中使用活性炭去除热原，但在调研的6家企业中，仅1家企业未使用活性炭。建议企业进一步进行工艺优化，对产品中热原进行控制，取消采用活性炭去除热原的工艺；④该品种的灭菌温度均为121℃，灭菌时间12~15min，F<sub>0</sub>值均大于12，属于过度灭菌产

品。结合对该品种原料及制剂有关物质的考察，制剂有关物质的量与原料基本相当，提示该品种在灭菌过程中较稳定；⑤在调研的6家企业中仅2家企业建立了环境污染微生物数据库。提示企业对产品中检出微生物及生产中微生物的鉴定溯源能力有待进一步加强；⑥在调研的6家企业中均罕有对灭菌过程中载荷微生物的鉴别与特性研究，对工艺验证用生物指示剂的特性确认研究，建议企业加强该领域研究，进一步保障无菌制剂的无菌水平。

4 结论

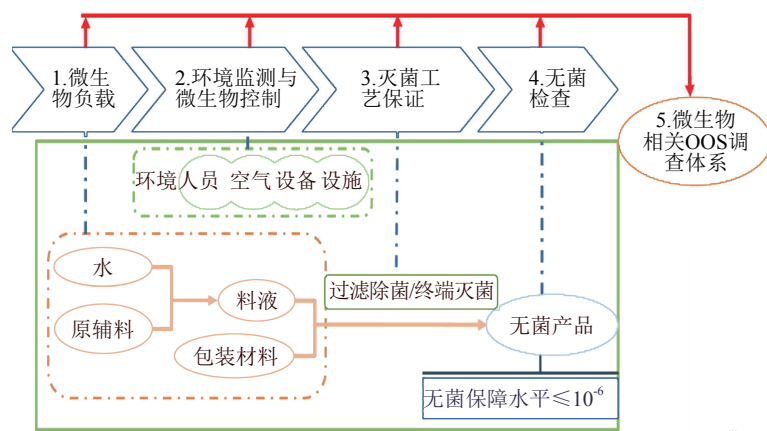


图5 注射液无菌保障策略图

Fig. 5 Strategy for sterility assurance of injection

本次国家评价性抽验采用前期调研、文献检索、法定标准检验结合探索性研究的方式对盐酸莫西沙星注射液的质量现状进行评价和分析。按照法定标准检验，79批次样品均合格，合格率为100%，说明盐酸莫西沙星注射液总体质量较好。在探索性研究中，通过比较原研制剂与仿制制剂在对映异构体、有关物质及杂质谱等关键质量属性，发现原研制剂的对映异构体及杂质含量均低于仿制制剂，还存在部分仿制制剂对映异构体含量批间差异大，相同杂质在不同企业的仿制制剂中的量参差不齐等问题，提示国内大部分企业仿制制剂与原研制剂在杂质控制上仍存在一定的差距，建议国内企业进一步优化合成及工艺路线以提升产品质量。

无菌保障水平调研结果显示，国内企业均采用过度灭菌工艺，由于该品种热稳定性较好，过度灭菌对质量无影响；在除热原时，绝大部分企业仍使用活性炭，建议优化工艺，取消采用活性炭去除热原；各企业对生产各环节及环境微生物监控较少，建议企业加强研究，提高无菌制剂无菌保障水平。

质量标准存在的问题：由于历史原因，导致现行标准中溶液颜色描述与实际样品有色系偏差，通过探索性研究明确了注射液为绿黄色系，建议对该项进行修正；目前各质量标准均为企业现行标准，存在各标准测定方法不统一，控制的杂质种类及限

度不一，个别标准如颜色及对映异构体等检查项缺失等问题，建议对本品的标准进行统一提高。

**致谢：**本次国家评价性抽验工作得到中国食品药品检定研究院胡昌勤主任、马仕洪主任的指导与支持，特此致谢。

### 参考文献

- [1] 卢定强, 王维胞, 凌岫泉, 等. 新一代喹诺酮类盐酸莫西沙星的合成及应用研究进展[J]. 现代化工, 2014, 34(2): 33-37.
- [2] 王堃, 邹龙, 刘根炎, 等. 莫西沙星及其杂质的合成研究进展[J]. 化学通报, 2018, 81(5): 414-424.
- [3] 肖丹丹, 赵广阔, 陈敏. 莫西沙星致不良反应134例文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(5): 287-291, 301.
- [4] 姚建君. 莫西沙星注射液38例不良反应文献分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2020, 35(5): 125-127.
- [5] 游鹏程, 张松青, 郑沁鈇, 等. 口服莫西沙星致严重药物不良反应给药方案探讨[J]. 海峡药学, 2015, 27(9): 245-246.
- [6] 张晓娟, 刘娟. 盐酸莫西沙星注射液致静脉炎不良反应分析[J]. 北方药学, 2019, 16(9): 187-189.
- [7] 朱学敏, 杨潜前. 莫西沙星致神经系统不良反应的多因素 logistic回归分析[J]. 浙江医学, 2018, 40(20): 2261-2263.
- [8] 汤继珍, 王红芸, 郑文平, 等. 色差计法测定溶液颜色[J]. 科技资讯, 2017, 15(23): 185-186, 188.
- [9] 刘炜, 潘卫松, 张嘉莹, 等. 色差计法在注射剂溶液颜色检查法中的应用[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(12): 2131-2137.
- [10] 刘冬林. LAB与LCH颜色空间及应用[J]. 今日印刷, 2002, (10): 53-56.