

文章编号: 1001-8689(2021)03-0244-07

## 青霉胺片的质量评价

李倚天<sup>1</sup> 李茜<sup>1</sup> 王立萍<sup>1</sup> 杨博涵<sup>1</sup> 王晨<sup>2</sup> 刘英<sup>1,\*</sup>

(1 河南省食品药品检验所, 郑州 450018; 2 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要:** **目的** 对国产青霉胺片的质量现状进行评价。**方法** 对从调研企业收集到的样品和国家计划抽查的31批的样品进行法定标准检验与探究性研究, 分析制剂的质量状况及质量标准合理性。**结果** 所有批次的青霉胺片经过法定检验检测显示全部合格, 有4个批次的样品经过探究性实验显示有关物质较高, 分析原因为企业工艺所致; 溶出度批间和批内产品溶出行为差异较大, 分析原因为包衣不均匀。针对标准中缺少有关物质和溶出度检查项, 建立了青霉胺有关物质及溶出度测定方法, 进一步控制药品的质量。**结论** 青霉胺片质量总体一般。建议改进处方生产技术, 提高药物的溶出度。建议将有关物质和溶出度的检查项目增订入质量保准, 以确保标准的可控性和用药的安全性和有效性。

**关键词:** 青霉胺片; 质量评估; 相关物质; 溶出行为

**中图分类号:** R917 **文献标志码:** A

## Quality evaluation of penicillamine tablets

Li Yi-tian<sup>1</sup>, Li Qian<sup>1</sup>, Wang Li-ping<sup>1</sup>, Yang Bo-han<sup>1</sup>, Wang Chen<sup>2</sup> and Liu Ying<sup>1</sup>

(1 Henan Food and Drug Inspection Institute, Zhengzhou 450018; 2 State Food and drug administration, Beijing 102629)

**Abstract Objective** To evaluate the quality status of domestic penicillamine tablets. **Methods** 31 batches of samples from national drug plan and scientific research institutions were tested and investigated by combining statutory standard test with exploratory research. The quality status of preparations and the rationality of quality standard were analyzed. **Results** The qualified rate of all batches of tablets was 100%. The exploratory research showed that the related substances of the 4 batches were too high, the results may be caused by the production process; the dissolving behaviors of productions showed significantly differences in and between batches, analysis of the causes showed that the coating of domestic penicillamine tablets were uneven. In view of the lack of related substances and dissolution methods in the legal standard, methods for measuring penicillamine tablets related substances and

收稿日期: 2020-12-02

作者简介: 李倚天, 女, 生于1987年, 主管药师, 主要从事抗生素药品质量分析与质量控制, E-mail: yitian1117@126.com

\*通讯作者, E-mail: ying\_leaf@263.net



第一作者: 李倚天, 2011年获中国药科大学药学专业学士学位, 主管药师。2014年7月至今就职于河南省食品药品检验所抗生素室。主要从事抗生素药品质量分析与质量控制, 多次承担及参与国家药品评价性抽验工作。



通讯作者: 刘英, 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。

dissolution were established to further control the quality of drugs. **Conclusion** According to the current research and conclusion, the quality of the tablets was moderate. Suggestions for interested companies should investigate and optimize prescription manufacturing process to improve the drug dissolution. It is suggested that the relevant substances and dissolution test should be added in the current standard to ensure the controllability of the standard and the safety and effectiveness of drug use.

**Key words** Penicillamine tablets; Quality evaluation; Related substances; Dissolution behavior

青霉胺为1943年由Abraham等<sup>[1]</sup>通过水解青霉素提取的一种重金属解毒药。1978年11月8日青霉胺片由美国Mylan Speciality Lp首先获批在美国上市<sup>[2]</sup>,剂型为薄膜衣片。青霉胺在重金属中毒、肝豆状核变性等疾病中有较好的治疗作用,对于常规药物治疗无效的重症活动性类风湿关节炎病人也有显著疗效。主要不良反应有瘙痒,皮疹等<sup>[3]</sup>。

青霉胺原料收载于ChP2015版二部<sup>[4]</sup>、USP43<sup>[5]</sup>、EP10.0<sup>[6]</sup>以及BP2020<sup>[7]</sup>;青霉胺片收载于ChP2015版二部<sup>[8]</sup>与USP43<sup>[9]</sup>。

青霉胺片被列入2019年国家药品抽检工作,共从12个省(直辖市、自治区)抽样31批次,涉及1家生产企业125mg一种规格,为糖衣片。为客观评价国产药品质量现状,分析产品的主要质量问题,进而明确产品质量提高的方向,本文按现行法定质量标准对其进行检验,并从有关物质、对映异构体、溶出行为、含量测定与影响因素等方面进行探索性研究,对国内青霉胺片的品质进行了分析,为进一步提高质量标准提供依据<sup>[10]</sup>。

1 实验仪器与试剂

1.1 实验仪器与实验试剂

Mettler Toledo T5电位滴定仪(美国梅特勒公司); Waters 2695-2489高效液相色谱仪(美国Waters公司); 天津天大天发RC8MD型溶出仪; Waters 2695(美国Waters公司)-Alltech 6000高效液相色谱蒸发光散射检测仪(美国奥泰公司)。

三氟乙酸、甲醇、乙腈均为色谱纯,水为MillQ去离子水,其余试剂均为分析纯。

1.2 样品

青霉胺对照品(批号: 130498-9901、中国食品药品检定研究院), 青霉胺二硫化物对照品(批号: 130624-201402、含量93.4%、中国食品药品检定研究院), D-penicillamine对照品(批号: AL181206、含量98.6%、Stanford Chemicals), L-penicillamine对照品(批号: AL181218-07、含量100.0%、Stanford Chemicals)。

2019年国家药品抽检工作样品: 31批次青霉胺

片均来自A企业; 3批次青霉胺原料均来自B企业。对照样品: 澳大利亚艾华药厂, 规格125mg。

2 试验方法

2.1 法定标准检验

31批次样品均按照ChP2015版二部青霉胺片质量标准进行检验, 检验项目包括性状、鉴别、青霉胺二硫化物、崩解时限、含量测定。

2.2 探索性研究

2.2.1 有关物质

供试品溶液临用新制。取本品10片, 去除包衣, 精密称定, 研细, 精密称取适量(约相当于青霉胺125mg), 加水溶解并定量稀释制成每1mL中约含青霉胺12.5mg的溶液, 滤过, 取续滤液。

对照品溶液精密称取青霉胺二硫化物对照品和青霉胺对照品各适量, 加水溶解并定量稀释制成每1mL中约含二硫化物0.15mg和青霉胺0.1mg的混合溶液, 作为对照品溶液(1); 同法制备1mL中约含二硫化物0.12mg和青霉胺0.05mg的混合溶液, 作为对照品溶液(2); 同法制备1mL中约含二硫化物0.10mg和青霉胺0.025mg的混合溶液, 作为对照品溶液(3)。

色谱条件用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以0.1mol/L三氟乙酸溶液为流动相A, 乙腈流动相B, 按下表进行线性梯度洗脱; 流速为0.6mL/min; 柱温为25℃, 见表1; 蒸发光散射检测器(低温分流模式: 漂移管温度为65℃, 载气流速为1.5L/min, 增益为2)。进样体积20μL。

表1 青霉胺片有关物质方法洗脱梯度表  
Tab.1 Elution gradient table of related substances method

时间/min	流动相A/%	流动相B/%
0	94	6
17	94	6
30	70	30
31	94	6
40	94	6

系统适用性要求取青霉胺对照品和青霉胺二硫化物对照品适量, 加水稀释成1mL中含青霉胺1mg与青霉胺二硫化物0.1mg的混合溶液作为系统适用性溶液, 青霉胺与青霉胺二硫化物的分离度不小于3.0。

测定法：精密量取上述对照品溶液分别注入液相色谱仪，计算对照品溶液浓度对数值与相应峰面积对数值的线性回归方程，相关系数( $r$ )应不小于0.99；另同法测定。供试品溶液色谱图中如有青霉胺二硫化物峰，用相应的线性回归方程计算青霉胺二硫化物的含量。除辅料峰外(相对保留时间0.35之前)，其他杂质峰按青霉胺线性回归方程计算。

### 2.2.2 对映异构体

供试品溶液取本品10片，除去包衣，精密称定后研细，精密称取适量加水溶解并定量稀释制成每1mL中约含青霉胺5mg的溶液。

对照品溶液取L-青霉胺对照品，加水溶解并量稀释制成每1mL中约含5 $\mu$ g的溶液。

系统适用性溶液取D-青霉胺、L-青霉胺对照品各约10mg，至10mL量瓶中，用水稀释至刻度。

衍生化方法精密量取上述溶液5mL，置具塞试管中，分别加入5%茚三酮乙醇溶液0.5mL，涡旋后加入5mol/L硫酸溶液0.5mL，100℃水浴5min，取出，放冷至室温。

色谱条件用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以氯化铜的L-脯氨酸溶液(取1.49g L-脯氨酸与0.2g氯化铜，加水溶解并稀释至1000mL)-乙腈(70:30)为流动相；检测波长为230nm；流速为1.0mL/min；柱温为30℃，进样体积20 $\mu$ L。

系统适用性要求系统适用性溶液色谱图中，L-青霉胺与D-青霉胺的分离度应符合规定。

测定法：精密量取供试品溶液和对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法计算峰面积。

### 2.2.3 溶出度

溶出条件以0.5%乙二胺四乙酸二钠溶液900mL为溶出介质，转速为100r/min，依法操作，经45min，取溶出液滤过，续滤液备用。

供试品溶液取上述续滤液。

对照品溶液取青霉胺对照品，精密称定，用溶出介质溶解并定量稀释成每1mL中约含青霉胺0.14mg的溶液。

色谱条件与系统适用性要求用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以磷酸钠己烷磺酸钠溶液(取磷酸二氢钠6.9g和己烷磺酸钠0.2g，加水900mL使溶解用磷酸调节pH至3.0 $\pm$ 0.1，再用水稀释至1000mL，混匀)为流动相；流速为1.0mL/min；柱温为35℃检测波

长为210nm。进样体积50 $\mu$ L。

测定法按外标法以峰面积计算每片的溶出量。

### 2.2.4 含量测定

供试品溶液取本品10片，精密称定，研细，精密称取细粉适量(约相当于青霉胺125mg)，置100mL量瓶中，加0.1%乙二胺四乙酸二钠溶液超声溶解并稀释至刻度，摇匀。

对照品溶液取青霉胺对照品约12.5mg，精密称定，置10mL量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀。

色谱条件用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以磷酸钠己烷磺酸钠溶液(取磷酸二氢钠6.9g和己烷磺酸钠0.2g，加水900mL使溶解用磷酸调节pH至3.0 $\pm$ 0.1，再用水稀释至1000mL，混匀)为流动相；流速为1.0mL/min；柱温为35℃检测波长为210nm。进样体积10 $\mu$ L。

取青霉胺对照品和青霉胺二硫化物对照品适量，用0.1%乙二胺四乙酸二钠溶液稀释成1mL中含青霉胺1mg与青霉胺二硫化物0.1mg的混合溶液，青霉胺与青霉胺二硫化物的分离度不小于3.0。

测定法：精密量取供试品溶液和对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法计算峰面积。

### 2.2.5 影响因素实验

取A企业3批次样品(批号137190601)与对照样品(澳大利亚艾华批号8064990)分别置高温(60℃)、高湿(25℃、92.5%)与强光(4500 $\pm$ 500Lx)条件下，分别于0、5和10d取样，以性状、干燥失重、溶出度、有关物质和含量为考察指标，考察制剂质量的变化。

## 3 结果与讨论

### 3.1 法定标准检验

按法定标准检验，31批次样品均符合规定，合格率100%。对与产品质量密切相关的主要检验项目如青霉胺二硫化物、崩解时限和含量测定结果进行统计分析。

#### 3.1.1 青霉胺二硫化物

31批次的青霉胺二硫化物结果为0.5%~0.8%，平均值为0.6%，青霉胺二硫化物结果为0.6%左右的样品量最大，占到总样本量的35.5%，整体呈正态分布，数据集中，无离群值。

#### 3.1.2 崩解时限

31批次样品崩解时限结果为17~24min，平均值为21min，崩解时间为20min左右的样品量最大，占



到总样本量的32.3%，整体呈正态分布。对崩解行为进行分析，最大值和最小值相差7min，结果差异较大，与其处方中糖衣包衣辅料较多及生产工艺中糖衣包衣不均匀有关。

3.1.3 含量测定

31批次样品含量测定结果为97.2%~101.8%，均值99.3%，结果集中，说明制剂生产工艺稳定，投料准确，整体情况良好。

3.1.4 法定标准检验小结

①青霉胺主治重金属中毒，主要在胃肠道吸收，要求片剂能快速释放起效，采用崩解时限检查法难以考察每批中片与片之间差异，不能充分考察药品的有效性，建议用溶出度检查项取代崩解时限项目；②有关物质只控制青霉胺二硫化物单一杂质，不能有效保证药品安全性；③现行法定含量测定标准采用硝酸汞滴定法，该方法对环境和人员的危害较大，建议修订为更加环保的方法。综上，现行法定标准存在不能有效控制药品质量的风险。

3.2 探索性研究

针对法定检验及调研发现的问题，从有关物质、对映异构体、溶出度、含量测定、影响因素试验及辅料合理定等方面开展探索性研究。

3.2.1 有关物质

采用拟定有关物质测定方法对31批青霉胺片、3批原料及1批次对照样品进行有关物质进行测定。对制剂和原料杂质谱对比分析以及国内制剂和国外制剂杂质谱对比分析，在此基础上对杂质结构、杂质来源及杂质毒性进行探索性研究。

(1)原料杂质谱：青霉胺原料杂质数量较少，含量较低，青霉胺二硫化物为0.39%~0.45%，其余最大单杂为0.27%~0.29%，总杂为0.35%~0.38%，结果较集中。原料有关物质色谱图见图1。

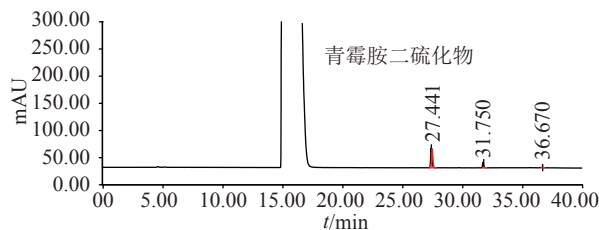


图1 原料有关物质色谱图  
Fig. 1 The chromatogram of related substances of penicillamine APIs

(2)制剂杂质谱：对所有31批青霉胺片有关物质测定结果进行统计分析，得有关物质色谱行为与量的关系分布图。结果显示，制剂主要杂质为12个，其中

青霉胺二硫化物、杂质1、杂质5、杂质8、杂质11及杂质12含量均较高。制剂有关物质色谱图见图2。

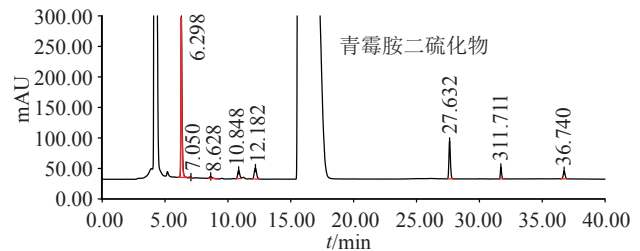


图2 制剂有关物质色谱图  
Fig. 2 The chromatogram of related substances of penicillamine tablets

(3)制剂生产工艺对杂质的影响：对原料和对应批号制剂的有关物质结果进行比较：在杂质个数上，制剂杂质个数相对原料多8个；原料中青霉胺二硫化物为0.39%，最大单杂0.27%，总杂0.35%，制剂中青霉胺二硫化物为0.56%，最大单杂0.95%，总杂为2.47%。结果显示制剂的杂质个数及最大单杂、总杂含量均远大于原料，表明青霉胺片的杂质主要来源于制剂生产过程。结果见表2青霉胺原料与对应批号制剂杂质含量(%)比较。杂质谱比较见图3青霉胺原料与对应制剂杂质谱比较。

表2 青霉胺原料与对应批号制剂杂质含量比较(%)

Tab. 2 Comparison of impurity content between penicillamine APIs and corresponding tablets (%)

样品	企业	批号	杂质个数	青霉胺二硫化物	单杂	总杂
原料	B	180907	3	0.39	0.27	0.35
制剂	A	137190401	12	0.56	0.95	2.47

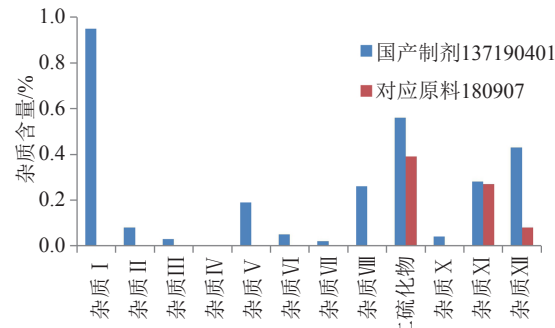


图3 青霉胺原料与对应制剂杂质谱比较  
Fig. 3 Comparison of impurity profiles of penicillamine APIs and corresponding tablets

综上所述，青霉胺制剂中的杂质主要来源于于制剂的生产过程，分析原因为青霉胺对温度和金属比较敏感。制剂生产过程中出料温度控制在50℃左右，较高的温度可导致有关物质增加。此外，原料生产时的管路均为内壁陶瓷化，以防金属影响，而青霉胺片混合过程中使用到的混合机为金属材质，管道均未进行内壁陶瓷化，与金属的接触也有可能

导致制剂杂质的增加。

(4)国内外制剂杂质谱对比：对31批次国内样品、1批国外企业青霉胺片(澳大利亚艾华，规格125mg，批号8064990)的有关物质进行对比分析，结果见图4国内外青霉胺片杂质谱比较。

其杂质谱对比显示：杂质个数方面，国内制剂杂质数量为12个，国外制剂杂质数量5个，国内外制剂差异较大；杂质含量方面，国内制剂青霉胺二硫化物均值为0.6%、国外制剂为0.2%，最大单杂国内制剂均值为1.2%、国外制剂为0.2%，总杂国内制剂均值为3.3%、国外制剂为0.4%。杂质数量及含量

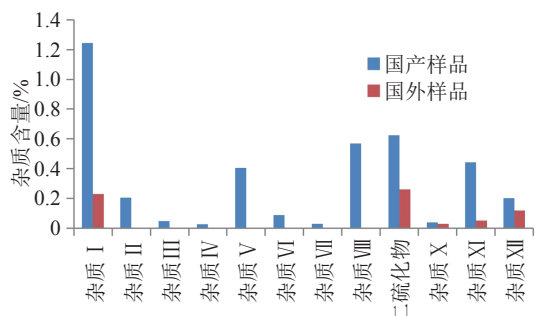


图4 国内外青霉胺片杂质谱比较  
Fig. 4 Comparison of impurity profiles of penicillamine tablets at home and abroad

上，国外制剂质量明显优于国内制剂。

(5)杂质结构分析：采用新建有关物质测定方法，利用双三元柱切换在线除盐与Thermo QE plus离子轨道阱高分辨质谱仪，根据青霉胺杂质谱的杂质出峰顺序，对杂质进行定位，结合精密分子量测定，对含量大于0.1%的杂质进行结构推断。通过对青霉胺的合成工艺路线、降解途径及杂质谱分析，结合Thermo Xcalibur软件预测分子式，对这些杂质进行结构解析。

结合原料杂质谱、破坏试验(强酸、强碱、氧化、高温及光照等强制破坏)与影响因素试验等结果，对含量大于0.1%的杂质分析来源，所有杂质均为降解杂质。结果见表3杂质结构及来源分析。

(6)杂质毒性分析：将上述6个杂质采用ADMET Predictor软件进行毒性预测分析。以青霉胺为参照，通过比较其他杂质与其“毒性风险评估图”中扇形颜色及扇形面积大小来判断各杂质毒性的种类及相对大小。

结果显示，青霉胺的主要毒性为皮肤过敏性、生殖毒性、潜在肝脏毒性。与青霉胺相比，杂质11的毒性最大，毒性体现在呼吸致敏性、染色体变异

表3 杂质结构及来源分析  
Tab. 3 The structure and source analysis of impurities

名称	一级质谱[M+H] <sup>+</sup>	分子式	结构式	杂质来源
杂质1	102.12773	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N		降解杂质
杂质5	236.07735	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> NS <sub>2</sub>		降解杂质
杂质8	248.09511	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> NS		降解杂质
杂质9	296.17526	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (青霉胺二硫化物)		降解杂质
杂质11	218.09577	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S		降解杂质
杂质12	329.06580	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S <sub>3</sub>		降解杂质

可能性、潜在肝脏毒性以及突变性。其次为杂质9(青霉胺二硫化物)、杂质1和杂质12,除上述毒性外,还会引起生殖毒性。杂质5、杂质8毒性与青霉胺相当。

用拟定限度对31批次国内样品进行有关物质分析,结果31批次中不合格批次为4批,其中3批次总杂超过限度,2批次最大单杂超过限度,有关物质不合格批次结果(%)见表4,其中各成分限度分别为:青霉胺二硫化物1.0%,最大单杂1.5%,杂质总量4.0%。

表4 有关物质不合格批次结果(%)  
Tab. 4 Batch results not in accordance with established standards(%)

批号	青霉胺二硫化物	最大单杂	杂质总量
052180505	0.6	1.9	4.2
052171204	0.6	1.2	4.1
052171201	0.7	1.8	3.7
052180701	0.7	1.3	4.1

3.2.2 对映异构体

青霉胺存在D和L两种构型,青霉胺片剂为D-青霉胺,文献查阅显示L-青霉胺具有毒性,病人服用后会引发神经炎,还可能导致骨髓损伤,嗅觉、视觉下降等副作用。因此,有必要对青霉胺进行手性分离,控制青霉胺片剂中L-青霉胺,保证药品的安全性。

根据拟定方法进行检测,3批青霉胺原料与31批青霉胺片均未检测到L-青霉胺。分析原因为目前青霉胺原料生产工艺不再采用由消旋化青霉胺提纯的方式来制备D-青霉胺,而是采用青霉素G钾盐为原料直接制得D-青霉胺,工艺合理安全。

3.2.3 溶出行为

药物的溶出是保证药物有效性的关键因素,而现行法定标准未对药品的溶出度进行控制,通过建立合适的溶出度方法对样品溶出度测定,在此基础上进一步进行溶出曲线考察,评价国内样品批次内及批次间的溶出曲线差异,以及与国外制剂的溶出曲线差异,更好的评价本品的质量。

使用拟定溶出方法对全部样品进行测定,结果见表5出度不合格批次结果(%)。31批样品中,8批样品溶出45min溶出度低于80%,合格率74.2%。对样品测定结果进行分析发现:①批与批间差异较大,平均值范围55%~101%,相差46%,部分批次6粒溶出度均达不到拟定限度,见批号05210701;②批次

内差异较大,同一批样品内6粒溶出差异较大:最低22%、最高86%,RSD高达46%,见批号052180502;③同批号样品结果基本一致,批号052180701抽样3批次,均不合格,批号052180902抽样3批次,结果均合格,批号052180604抽样2批次,2批次结果均在拟定限度边缘,1批次合格1批次不合格,分析原因为批内差异所致;④国外制剂6粒溶出均在100%左右,6粒RSD为1%,溶出行为良好。国外片剂为薄膜衣片,溶出快速而均匀;国内样品为糖衣片,包衣处方复杂,导致包衣不均匀,包衣厚度的差异导致片间溶出行为差异大,提示国内企业应采用更合理的薄膜衣片工艺替代落后的糖衣片工艺。

表5 溶出度不合格批次结果(%)  
Tab. 5 Batch results not in accordance with established standards(%)

批号	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD
052180701	71	47	59	85	61	65	65	20
052180701	72	73	50	63	76	75	68	14
052180701	62	51	58	53	43	60	55	13
052180702	62	89	47	96	54	75	70	28
052180702	54	38	68	96	57	96	68	35
052180502	86	73	22	80	63	30	59	46
052180604	93	79	93	98	77	69	85	13
052180704	69	87	86	34	83	97	76	30

3.2.4 含量测定

ChP2015二部青霉胺含量测定方法采用硝酸汞滴定液,选择近效期、中效期、远效期各3批样品分别用电位滴定法和拟定的HPLC-UV法测定含量,并对测定结果用SPSS软件进行比较,采用配对样本t检验。结果显示两种方法间结果无显著性差异,同时HPLC-UV法可同时测定有关物质,因此建议选择HPLC-UV方法测定青霉胺含量。

3.2.5 影响因素实验

青霉胺应保存在密闭容器中,避光。即使在没有光线的情况下,青霉胺在潮湿的环境中也会逐渐降解,在较高温度下分解更快。选择以性状、干燥失重、溶出度、有关物质和含量为指标,考察高温、高湿和光照对青霉胺片的影响,分析其质量变化情况,为包材和贮存条件的选择提供参考。

国外对照制剂高湿、强光、高温条件下国外均稳定性良好;国产制剂对高湿、强光稳定,表明包装材料对产品质量无影响,在高温条件下最大单杂和总杂均增大明显,放置5d后有关物质不合格,分析原因可能与处方生产工艺导致的样品质量有关。

因此国产制剂应优化处方与生产工艺，确保产品质量安全有效。

### 3.2.5 辅料合理性

国产制剂说明书中指出，青霉胺与铁剂同服，可使本药的吸收减少2/3。美国迈兰原研制剂说明书中指出“口服铁已被证明可以减少青霉胺的吸收，如需服用，和青霉胺之间应该经过2h”但是，本品的包衣材料中使用到了氧化铁作为包衣着色剂，根据每天推荐剂量一日8片计算，每日摄入铁约为15mg，必然会影响药物在体内的吸收，大大降低药品临床疗效。建议企业优化包衣辅料处方：更改处方中着色剂或者避免使用氧化铁作为着色剂。

## 4 结论

### 4.1 片剂质量国产青霉胺片剂整体质量一般

处方与生产工艺均不合理，处方的复杂性以及糖衣包衣工艺导致青霉胺片溶出慢，批间与批内的溶出行为差异均较大；糖衣包衣辅料中用到氧化铁作为着色剂，铁剂影响青霉胺的吸收；有关物质远高于原料与国外制剂。以上问题的产生与落后的糖衣片工艺有关，建议采用更合理的薄膜衣片工艺替代落后的糖衣片工艺。

### 4.2 质量标准现行质量标准有待提高

法定标准只对青霉胺片中特定杂质青霉胺二硫化物进行控制，未对有关物质进行控制，为保证药物的安全性，建议增订有关物质检查项目；其次，青霉胺片作为重金属解毒药需要快速释放溶出，因此，对药物的溶出度的检查非常有必要，建议增订片剂的溶出度检查，保证药物的有效性；最后，法

定标准使用硝酸汞滴定液通过电位滴定测定含量，硝酸汞毒性较大，对环境危害较大，建议修订较为环保的专属性较好的HPLC-UV方法。

## 参考文献

- [1] 李利军, 钟招亨, 陈其锋, 等. 流动注射化学发光法测定青霉胺[J]. 理化检验-化学分册, 2008, 44(9): 868-870.
- [2] Yang X P, Yuan H Y, Wang C L, *et al.* Determination of penicillamine in pharmaceuticals and human plasma by capillary electrophoresis with in-column fiber optics light-emitting diode induced fluorescence detection[J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2007, 45(2): 362-366.
- [3] 袁玉, 吴建平, 宋建健, 等. 阻抑催化动力学法测定青霉胺[J]. 分析试验室, 2006, 25(5): 49-52.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2015年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015(二部): 600-601.
- [5] The United States Pharmacopoeia 43th Edition[S]. Rockville MD: The United States Pharmacopoeia Convention, 2020(II): 3426-3427.
- [6] The European Pharmacopoeia 10.0[S]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2020: 4573.
- [7] The British Pharmacopoeia 2020[S]. British Pharmacopoeia Commission: 2020(III): 947-950.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典, 2015年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015(二部): 601.
- [9] The United States Pharmacopoeia 43th Edition[S]. Rockville MD: The United States Pharmacopoeia Convention, 2020(II): 3429-3430.
- [10] 刘雪峰, 李继, 王嫦鹤, 等. 国产伊曲康唑胶囊质量评价[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(6): 508-511.