文章编号：1001-8689(2022)02-0128-06

药物质量评价

国产注射用盐酸头孢吡肟质量评价

王婷婷　肖慧　李佩　罗嘉琳　郭英豪　武建卓　洪建文*
(广东省药品检验所，国家药品监督管理局药品快速检验技术重点实验室，广州 510663)

摘要：目的　评价国产注射用盐酸头孢吡肟的质量现状及存在问题。**方法**　依据法定质量标准，对上市产品进行检验，结合调研结果，开展探索性研究，综合评价上市产品质量。**结果**　163批次注射用盐酸头孢吡肟法定检验合格率为100%，但存在澄清度、酸度等边缘合格产品；探索性研究结果显示，法定标准在杂质控制、产品混合均匀性控制等方面存在一定不足；部分企业在胶塞选择、丙酮质量控制、残留溶剂控制水平等方面上存在一定问题。**结论**　国产注射用盐酸头孢吡肟质量较优，且近年有明显质量提升。建议修订质量标准，完善聚合物、有关物质、混合均匀性等控制；建议生产企业重视胶塞相容性研究、加强残留溶剂控制和丙酮质量管理，关注并研究产品中异亚丙基丙酮潜在安全风险。

关键词：头孢吡肟；质量评价；澄清度；异亚丙基丙酮
中图分类号：R917，R978.1　　**文献标志码：**A

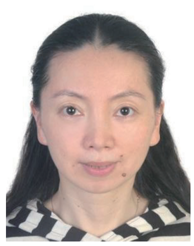
Quality evaluation of domestic cefepime hydrochloride for injection

Wang Ting-ting, Xiao Hui, Li Pei, Luo Jia-lin, Guo Ying-hao ,Wu Jian-zhuo, and Hong Jian-wen
(Guangdong Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory for Rapid Testing Technology of Drugs, Guangzhou 510663)

Abstract　Objective　To evaluate the quality status and existing problems of domestic cefepime hydrochloride for injection. **Methods**　The listed products were inspected according to the legal quality standards, exploratory research was carried out combined with the research results, and the quality of listed products was comprehensively evaluated. **Results**　The qualified rate of 163 batches of cefepime hydrochloride for injection was 100%, but there were edge qualified products such as clarity and acidity; The exploratory research results show that the legal standard has some deficiencies in impurity control and product mixing uniformity control; Some enterprises have some problems in rubber stopper selection, acetone quality control and residual solvent control level. **Conclusion**　The quality of domestic cefepime hydrochloride for injection is good, and has been significantly improved in recent years.

收稿日期：2021-11-05
基金项目：广东省科技计划项目——广东省生物医药科技协同创新中心(No. 2018B020207008)
作者简介：王婷婷，女，生于1983年，主管药师，研究方向为药物质量分析，E-mail: 25443909@qq.com
*通讯作者，E-mail: 553875096@qq.com

第一作者：王婷婷，主管药师，2005年于华中科技大学同济医学院药学本科毕业后，进入广东省药品检验所工作至今。主要从事药品质量与药品标准研究，完成多个药典品种的起草复核工作，承担并完成多个国家药品抽检质量分析工作。



通讯作者：洪建文，博士，主任药师，第十一届国家药典委员。主持完成多项国家、省、部科研项目，药典会专项和药品标准的制修订工作。参与项目获中国药学会科学技术二等奖。获发明专利1项，发表论文40多篇，SCI收载2篇。

It is suggested to revise the current standards and improve the control of polymers, related substances and mixing uniformity; It is suggested that manufacturers should pay attention to the research on the compatibility of rubber plugs, strengthen residual solvent control and acetone quality management, pay attention to and study the potential safety risks of isopropyl acetone in products.

Key words　Cefepime; Quality evaluation; Clarity; Isopropylidene acetone

盐酸头孢吡肟为第四代头孢类抗菌素，其原研公司为百时美施贵宝，1993年以商品名马斯平(Maxipime)在瑞典上市。与常用的第三代头孢菌素相比，盐酸头孢吡肟抗菌谱更广，对革兰阳性球菌作用增强。临床主要用于治疗成人和2月龄至16岁儿童敏感细菌引起的中重度感染，包括下呼吸道感染，单纯性下尿路感染和复杂性尿路感染，非复杂性皮肤和皮肤软组织感染，复杂性腹腔内感染，妇产科感染，败血症，以及中性粒细胞减少伴发热患者的经验治疗，也可用于儿童细菌性脑脊髓膜炎[1]。

盐酸头孢吡肟口服不吸收，临床使用剂型为注射剂，为盐酸头孢吡肟加适量*L*-精氨酸混合制成的无菌粉末。国内注射用盐酸头孢吡肟国内上市有0.5、1.0和2.0 g三个规格。目前，盐酸头孢吡肟原料国内批准文号共计20个，涉及生产企业19个；注射用盐酸头孢吡肟国内批准文号共计64个，涉及生产企业32个；盐酸头孢吡肟/*L*-精氨酸混粉批文1个。国内现有Bristol-Myers Squibb(百时美施贵宝)及政德制药2家共9个文号的进口制剂批文[2]。

函调显示，目前制剂厂或购买盐酸头孢吡肟原料与精氨酸辅料自混，或直接购买盐酸头孢吡肟/*L*-精氨酸混粉直接分装。

2020年国家药品抽检从市场上共抽取到163批次注射用盐酸头孢吡肟，按照国家抽检的基本要求[3]，本文依据法定药品质量标准的检验结果，结合探索性研究结果，对国内上市产品的安全、有效、质量标准可控性做出全面评价，并提出相应建议。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Waters 2695液相色谱仪；气相色谱仪；Sartorius PB-20 pH测定仪; Sartorius CP225D电子天平；YB-2型澄明度检测仪；激光粒度分析仪(Beckman LS13320)；Agilent 6540 Q-TOF MS液质联用仪；Agilent Mass Hunter工作站。

1.2　试药

国产药品来源于2020年国家药品抽检，共涉及12个厂家163批次样品(厂家以英文代码表示，批次以厂家代码后加数字表示)；进口样品来源于百时美施贵宝(批号：8M03420)；头孢吡肟对照品(中国食品药品检定研究院，130524-201404，84.5%)；醋酸铵、乙腈为色谱纯，水为超纯水，其余试剂为分析纯。

2　方法

2.1　标准检验

根据各厂家药品批准文号信息，按中国药典2015年版二部注射用盐酸头孢吡肟质量标准[4]或国家食品药品监督管理局标准(局颁标准)进行标准检验。

2.2　聚合物测定

用球状亲水硅胶为填充剂(TSK gel G2000SWXL，7.8 mm×300 mm)；以磷酸盐缓冲液(pH 7.0)[0.005 mol/L磷酸氢二钠溶液-0.005 mol/L磷酸二氢钠溶液(61:39)]-乙腈(95-5)为流动相，流速为0.8 mL/min，检测波长为254 nm，柱温为25℃。

2.3　残留溶剂测定

采用毛细管柱-程序升温法测定甲醇、丙酮、二氯甲烷、异亚丙基丙酮、正己烷、乙醇、乙酸乙酯、环己烷及甲苯9种溶剂，以DB-5，30 m×0.32 mm，1.0 μm为色谱柱,程序升温，起始温度为45℃，保持5 min，在以10 ℃/min的速率升温至180℃；载气为氮气，流速为3 mL/min；FID进样口温度为150℃；检测器温度为200℃；顶空平衡温度为80℃，平衡时间为20 min。

2.4　粒度测定

使用激光粒度分析仪，对不同来源的盐酸头孢吡肟原料、精氨酸辅料及相应制剂，进行粒度测定。

3　结果与讨论

3.1　法定检验总体结果

按法定标准检验注射用盐酸头孢吡肟163批，合格率为100%，整体质量良好。部分关键指标检测及分析结果如下：

3.1.1　酸度

163批次样品pH值分布范围为4.0~5.9，平均值为4.5，均符合标准规定的“4.0~6.0”。整体分布偏酸性，呈低限分布。该品种酸度企业间差异较大，企业内差异显著，酸度存在边缘合格产品(边缘定义：4.0≤pH≤4.1 或5.9≤pH≤6.0)，6批次产品pH值接近上限或下限，涉及4家生产企业，该项目边缘合格率3.7%，见图1。边缘产品涉及的4家制剂生产企业中

有3家为购买精氨酸与盐酸头孢吡肟原料自混。

2011年该品种国家评价性抽验中，亦有7家制剂

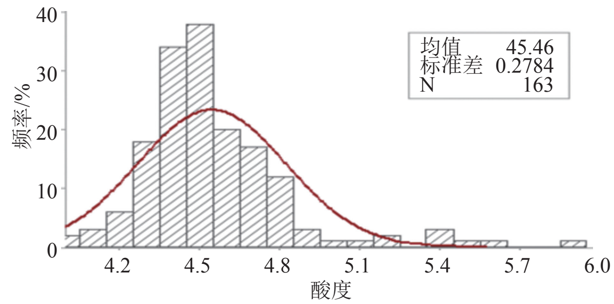


图1　酸度分布图

Fig. 1　Acidity histogram

生产企业14批样品存在上述问题。经研究发现，该产品pH值受头孢吡肟与精氨酸混合比例影响较大，在pH4.0~4.5范围内pH变化趋势相对较为缓和，超出范围就易进入突跃点造成不符合规定，故制剂厂整体将pH控制偏酸。头孢吡肟含量要求控制在62.3%~63.4%内，才能保证pH在合格范围内，波动仅约1%(未公开资料)[5]。对注射用盐酸头孢吡肟的处方配比筛选研究中显示，1.0 g头孢吡肟中精氨酸加入量由710 mg增至740 mg，pH即由4.0变化至6.1，为确保本品pH合格，精氨酸加入最佳比例为720~730 mg，变化幅度仅10 mg[6]。本品酸度控制确实存在较高难度，该特性对品种的混粉工艺提出了极高要求。

本品为含精氨酸的混粉制剂，需对剂量的均一性进行控制。USP[7]采用含量均匀度方法进行控制，2011年国家评价性抽验中曾对各厂家样品的含量均匀度进行了测试，结果均符合规定，但仍存在多批次酸度边缘产品，提示该品种采用常规含量均匀度检测并不能充分反映产品是否混合均匀。增加酸度项下的检样瓶数，如规定“酸度取样10支，均应符合规定”，可作为混合均匀性的一种有效的补充检测手段与控制手段。

3.1.2　溶液的澄清度

163批次样品澄清度均不超过1号浊度标准液，均符合规定，82%的产品澄清度浅于0.5号浊度标准液。其中有三批企业E同批次不同抽样地点样品澄清度均相当于1号浊度标准液，边缘合格。

将163批次溶液的澄清度按浑浊程度分为6个等级(数值越大越浑浊)，结果显示企业E产品整体澄清度较差，企业G、J、D等澄清度较好，上述企业产品均为同来源混粉直接分装，唯一区别在于企业E使用了普通卤化丁基胶塞。

将澄清度评分与胶塞类型进行关联性分析，结果显示，使用覆膜丁基胶塞产品溶液澄清度(综合评分约1.4)，明显优于普通胶塞(综合评分约3.0)，见图2，其中企业I自2019年6月改用覆膜丁基胶塞后，其产品澄清度评分均值从2.9降低至1.0，提示本品溶液的澄清度与是否使用覆膜丁基胶塞直接相关。溶液澄清度是β-内酰胺类抗生素关键质量属性[8]，而胶塞质量是溶液澄清度的重要影响因素，生产企业应选择新型覆膜胶塞或进一步研究本品胶塞相容性成分，筛选合适胶塞[9-11]。

3.1.3　溶液的颜色

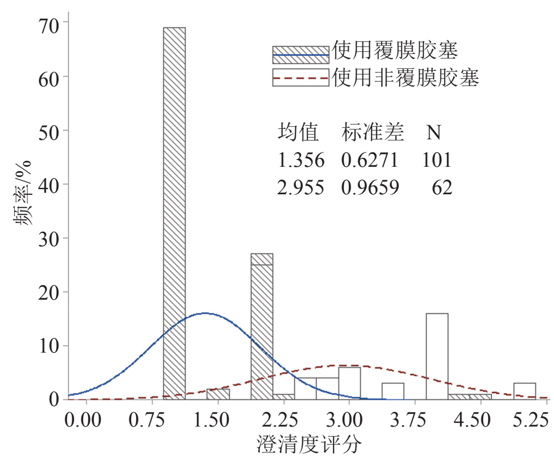


图2　不同胶塞产品溶液澄清度评分

Fig. 2　The scores of solution clarity of products with different stoppers

163批次样品溶液颜色检查结果均符合规定(法定标准规定为不得深于黄色或黄绿色或橙黄色10号标准比色液)，其中76%的产品溶液颜色浅于黄色4号标准比色液，远低于标准规定的限度，2011年国评163批次中57%产品溶液的颜色介于黄色(黄绿)4号与5号标准比色液之间，与2011年国评数据相比，该产品溶液的颜色整体浅于2011年产品[5]。

3.1.4　有关物质

按法定标准检验，163批次样品有关物质均符合规定。其中117批次E-异构检体出结果为0.005%~0.05%，其余46批次未检出；其他最大单个杂质检出结果为0.01%~0.19%；总杂检出结果为0.12%~0.54%，均值为0.29%，企业间总杂差异不大。检验数据表明，本品稳定性较好，有关物质含量明显低于其他头孢类抗生素，其中163批次总杂均值由2011年国抽时的0.47%[5]，降低至0.29%。

3.1.5　N-甲基吡咯烷

2015年版中国药典规定N-甲基吡咯烷含量不得过1.0%，163 批次样品N-甲基吡咯烷含量结果为

0.04%~0.35%，均符合规定，且远低于限度要求。

3.1.6　聚合物

2015年版中国药典未规定聚合物检测。企业G、E及H局颁标准均采用G10凝胶色谱系统测定聚合物，聚合物含量测定结果存在一定差异。 调研结果显示，企业G、E、H产品均为同一来源混粉直接分装而成，其聚合物含量不同主要由于测定方法不同造成的系统误差，不同方法供试品溶液的流动相盐组成及浓度不同，带来的本底效应不同，从而影响峰响应值，厂间数据无直观可比性。

3.1.7　精氨酸

163批次样品精氨酸含量测定结果为35.1%~38.3%，呈完整正态分布，均值为37.1%，法定质量标准没有相应限度规定。各企业精氨酸含量未见明显差异，企业间均值极差为1.0%。同企业批间差异较为显著，极差2.8%。

3.1.8　水分

163批次样品水分测定结果为2.2%~2.7%(限度4.0%)，平均值2.4%，基本呈正态分布。各企业间差异较小，企业间离散程度基本一致。对不同原料来源的制剂水分进行箱式图分析，5家原料企业基本一致。

3.1.9　含量

163批次样品无水、无精氨酸物含量范围为83.9%~90.6%(标准规定为82.5%~91.1%)，平均值87.5%，基本呈正态分布，整体高于限度中位值86.8%，企业间差异较小，同企业批间差异显著，极差5.6%。平均装量含量范围为95.3%~105.5%(标准规定90.0%~115.0%)，平均值99.5%，企业间差异较小，同企业批间差异显著，极差9.2%。

3.2　探索性研究结果

3.2.1　聚合物

本品为β-内酰胺类抗生素，中国药典未对该品种的聚合物杂质进行控制。文献中对本品的聚合物的相关研究较少，现有研究多采用G10凝胶色谱系统测定[12]。目前，对β-内酰胺类抗生素聚合物杂质控制主要有两种技术手段：①单独收载聚合物或有关物质Ⅱ测定方法，直接控制高分子杂质的总量；②通过控制样品中特定“信号杂质”的含量，控制高分子杂质总量[13]。

采用2.2方法，选取41批次制剂(涉及全部制剂及原料生产企业)进行测定，各企业产品色谱峰基本一致，聚合物含量分布范围为0.8%-2.3%，其中多数在1.2%~1.4%之间。强制降解溶液中的主峰前共检出6个主要杂质峰，典型色谱图见图3；TSK-LC/MS无损进样技术显示，本品中存在多个高分子杂质，但杂质含量较低，最主要聚合物杂质的分子量分别为875及893，推测分别为盐酸头孢吡典型二聚体及典型二聚体水解物，其在新制备样品中质谱信号较弱，在碱性、加热等极端破坏情况下质谱信号增强，不同制剂企业产品中检出的高分子杂质种类基本一致；二维柱切换技术及相关杂质实体提示，头孢吡典型二聚体在有关物质ⅠC_{18}反相HPLC系统能够被检出(图4)，75%抽检产品检出该杂质，但检出量均低于0.05%；将TSK色谱系统总杂测定结果、有关物质ⅠC_{18}色谱系统中总杂及头孢吡肟典型二聚体测定结果3个指标进行关联性分析，结果提示，TSK 总杂结果与有关物质ⅠC_{18}总杂结果，未呈现明显直接关联，TSK总杂含量高，C_{18}总杂含量未呈现相同变化趋势，而头孢吡肟典型二聚体在C_{18}反相系统的测定结果太低，是否可以作为指针性杂质表征聚合物的总杂水平尚需进一步研究。

3.2.2　有关物质

本品有关物质含量较低，12家生产企业产品杂

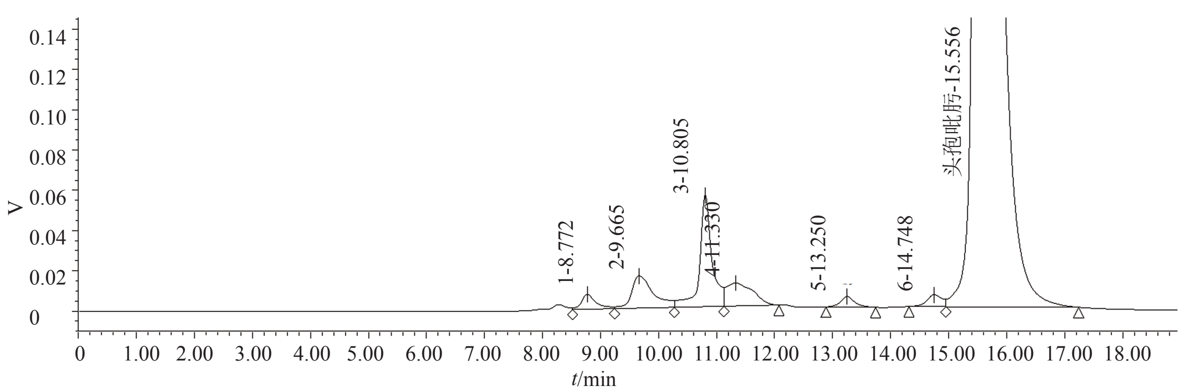


图3　TSK系统强制降解溶液典型色谱图

Fig. 3　Typical chromatogram of TSK system forced degradation solution

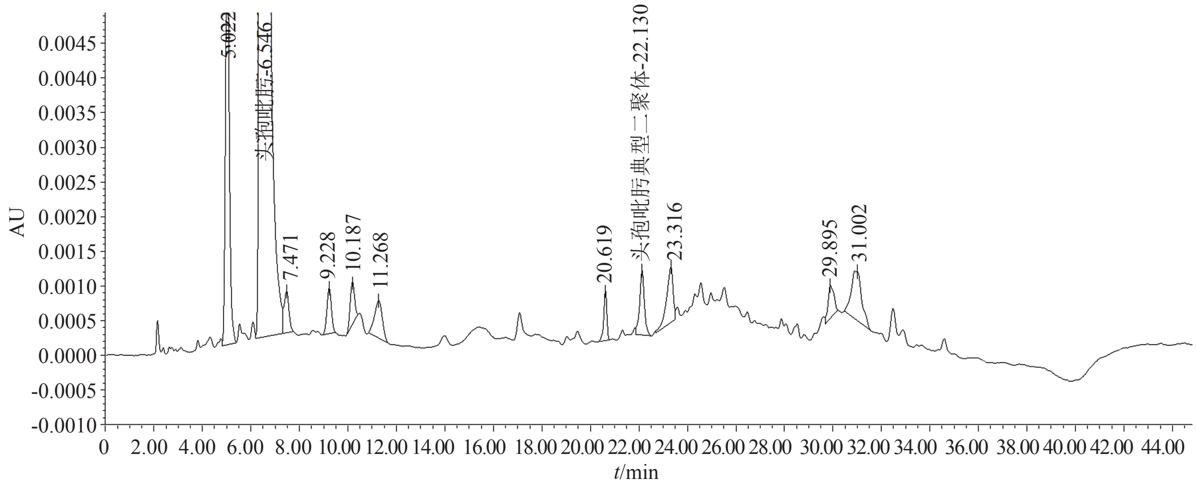


图4　有关物质ⅠC_{18}系统头孢吡肟典型二聚体色谱图

Fig. 4　Chromatogram of typical dimer of cefepime in C_{18} system of related substances Ⅰ

质谱基本一致；163批次仅15批次检出超过0.1%单杂，总杂含量均值仅约0.3%。结合LC/MS信息、杂质实体、文献及强制降解试验推测了产品中16个杂质结构及来源。强制降解试验明确了注射用盐酸头孢吡肟中典型降解杂质分别为：热敏感杂质——杂质C，光降解杂质——E异构体，氧化杂质——杂质E，碱敏感杂质—6*R*，7*S*头孢吡肟等。中国药典仅对特定光降解杂质E异构体进行了控制，USP[7]对特定热敏感杂质C的控制更严，中国药典应增加对特定热敏感杂质C的控制，并严格限度。

3.2.3　残留溶剂

采用“2.3”方法，对不同企业产品中挥发性组分进行鉴定及溯源，结果显示：注射用盐酸头孢吡肟中最主要残留溶剂为甲醇、丙酮，其中甲醇含量0.01%~0.03%，远低于限度0.3%，丙酮含量为0.13%~0.46%，企业A丙酮残留量最高，均值0.4%，部分批次丙酮含量接近原料允许残留水平上限(限度0.5%)。参比制剂丙酮残留量低于国产制剂。

企业间残留溶剂控制水平差异显著，多批次产品检出2类溶剂二氯甲烷及正己烷微量残留，个别批次正己烷残留量较高。企业A溶剂残留总量及残留种类最多；同时GC/MS挥发性组分分析显示，本品存在多种的微量溶剂残留物，结合本品生产工艺分析，部分溶剂来源于盐酸头孢吡肟中间体及精氨酸制备工艺，部分溶剂为丙酮衍生物，可能为回收丙酮的再利用时引入。作为合成工艺中重要的溶媒，生产企业应加强丙酮质量控制，尤其是对再利用丙酮的控制。

选取的57批次注射用盐酸头孢吡肟(涉及抽样的全部5家原料生产企业)及1批次参比制剂中均检出一定量的异亚丙基丙酮杂质，残留水平约为4~80 ppm，该杂质为不饱和酮，具有遗传毒性致癌警示结构(QSAR评估——3类杂质：不饱和酮，含有与原料药有无关的警示结构，无致突变性数据)[14]。

3.2.4　粒度

本品为盐酸头孢吡肟和精氨酸的混粉，由于本品pH的敏感性，对L-精氨酸与吡肟的混合均匀性提出了较高的要求，二者必须有适宜的松密度及粒度匹配。激光粒度法测定结果显示：国产原料及制剂粒径普遍大于参比制剂，企业A平均粒径最大，约为参比制剂12倍。本品为溶媒结晶产物，原料粒径大小与丙酮残留量呈明显关联，即盐酸头孢吡肟原料粒径越大，丙酮残留量越高。

4　结论

国内本品的质量状况总体良好，且产品的工艺水平不断进步，质量逐步提升：2008年该品种国评合格率为81.3%，2011年合格率为99.4%，2020年合格率为100%，与2011年产品相比，该产品溶液颜色整体较浅，总杂含量降低。

本品目前存在的主要问题：①本品的溶液的澄清度存在效期内不合格风险。本品澄清度受到胶塞质量的直接影响，虽然经过2008年和2011年的两次国评，该问题已经引起部分生产企业的重视，更换了新型覆膜胶塞从而使问题等到改善，但现有数据表明，目前国内市场仍有约50%生产企业采用普通卤化丁基胶塞，其产品存在效期内不合格风险。②本品的酸度控制难度较高，对制剂厂的混合均匀能力提出了更高的要求，而国内不同企业的混粉工艺

水平参差不齐。

结合探索性研究结果，本文建议进一步修订本品质量标准，增加聚合物、有关物质储运指针性杂质等相关控制；建议生产企业通过挥发性组分与相容性关联研究筛选合适胶塞，降低澄清度效期内不合格风险；加强产品酸度控制；控制产品溶剂残留，同时加强对回收丙酮的质量控制，避免引入过多非预期溶剂；进一步评估基因毒性杂质异亚丙基丙酮安全风险。

参 考 文 献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知(2015年版)[S]. 中国医药科技出版社, 2017: 680-681.

[2] 国家药品监督管理局头孢吡肟注册数据[EB/OL]. [2021-08-15]. http://app1.nmpa.gov.cn/data_nmpa/.

[3] 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.

[4] 国家药典委员会.《中国药典》(2015年版二部)[S]. 中国医药科技出版社, 2015: 916-917.

[5] 2011年国家药品评价抽验品种质量分析报告(136册注射用盐酸头孢吡肟)[R].

[6] 陈振阳, 周翔, 冼见成, 等. 注射用盐酸头孢吡肟处方研究[J]. 现代食品与药品杂志, 2006, 16(1): 52-54.

[7] The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia[S]. USP42: 813-815.

[8] 张斗胜, 薛晶, 王晨, 等. 注射用头孢菌素的关键质量属性分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(22): 2606-2613.

[9] 郭志鑫, 姜典财, 黄志禄, 等. 药用卤化丁基胶塞质量状况分析[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 399-401.

[10] 赵霞, 胡昌勤, 金少鸿. 药用丁基胶塞中易挥发性成分的成分分析[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(3): 315-318.

[11] 赵霞, 胡昌勤, 金少鸿. 对考察药用丁基胶塞与药物相容性的思考与建议[J]. 中国药事, 2007, 21(10): 810-812.

[12] 陈宁, 蔡逸筠. 盐酸头孢吡肟中高分子聚合物含量测定方法学研究[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(6): 613-616.

[13] 胡昌勤. β-内酰胺类抗生素聚合物杂质控制策略的形成与发展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(11): 810-812.

[14] 马磊, 马玉楠, 陈震, 等. 遗传毒性杂质的警示结构[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(18): 2106-2111.