

# 注射用头孢曲松钠晶型与质量关系研究

郭娜<sup>1</sup>, 张雷<sup>2\*</sup>

(1. 济南市食品药品检验检测中心, 济南 250102; 2. 山东省食品药品检验研究院, 济南 250101)

**摘要:** **目的** 探索头孢曲松钠晶型对注射用头孢曲松钠产品质量的影响。**方法** 通过比较不同晶型产品长期及加速试验后高分子聚合物含量的变化, 分析晶型与产品质量的关系及原因。**结果** 头孢曲松钠不同晶型产品的质量稳定性存在差异。**结论** 生产企业应注重产品生产工艺, 选择较优的晶型以提高产品质量。

**关键词:** 头孢曲松钠; 晶型; 高分子聚合物

## Study on the relationship between the crystal form and quality of ceftriaxone sodium for injection

GUO Na<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>2\*</sup>

(1. Jinan Center for Food and Drug Control, Jinan 250102, China; 2. Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China)

**ABSTRACT: Objective** Exploring the influence of crystal form of ceftriaxone sodium on the quality of ceftriaxone sodium for injection products. **Methods** Analyze the relationship and reasons between crystal form and product quality by comparing the changes in polymer content of different crystal form products after long-term and accelerated testing. **Results** There are differences in the quality stability of different crystal forms of ceftriaxone sodium products. **Conclusion** Production enterprises should pay attention to the production process and choose the optimal crystal form to improve product quality

**KEY WORDS:** ceftriaxone sodium; crystal form; polymer

## 0 引言

头孢曲松钠 (Ceftriaxone Sodium), 又称头孢三嗪。由瑞士 Roche 公司在 20 世纪 80 年代推出的半合成第三代头孢菌素。是国家批准的临床应用头孢类抗生素制剂品种之一, 被列入国家基本用药目录。在临床中主要用于敏感菌感染的脑血症及生殖器感染等, 已作为治疗淋病的第一线药物<sup>[1-2]</sup>。

薛晶等人通过粉末 X 射线衍射技术对注射用头孢曲松钠进行晶型分类, 发现市售结晶型头孢曲松钠具有 I、II 和 III 亚型<sup>[3-5]</sup>。药物的不同晶型可能存在着溶解性、堆密度、吸湿性、静电吸

附等理化性质、稳定性等方面的差异, 甚至影响制剂终产品的有效性、安全性和稳定性<sup>[6-7]</sup>。笔者在薛晶等人研究的基础上通过扫描电镜技术<sup>[8]</sup>对注射用头孢曲松钠晶型进行进一步的研究。通过比较不同晶型产品长期及加速试验后高分子聚合物含量的变化, 发现注射用头孢曲松钠不同晶型产品的质量稳定性存在明显差异, 进而为其生产中晶型的选择提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

扫描电镜分析: 加速电压: 8.0 kV。

\* 通信作者: 张雷, 主任药师, 研究方向为药品检测。E-mail: zlta@163.com

\*Corresponding author: ZHANG Lei, Chief Pharmacist, Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China. E-mail: zlta@163.com

样品制备:取头孢曲松钠样品约5 mg,表层喷金,固定于样品台上,推入样品仓测定。

高分子聚合物含量测定采用《中国药典》2020年版二部中头孢曲松钠检查项头孢曲松聚合物测定方法<sup>[9]</sup>,测定样品中的头孢曲松聚合物含量。

分别测定了注射用头孢曲松钠在2016年的高分子聚合物含量和2017年高分子聚合物含量(长期试验),以及产品未开封,

在60°C环境下存放两周后的高分子聚合物含量(热加速试验)。

## 2 结果与分析

### 2.1 注射用头孢曲松钠的晶型分类

对注射用头孢曲松钠采用扫描电镜技术,得到A、B和C三种晶型样品的扫描电镜照片(图1)。

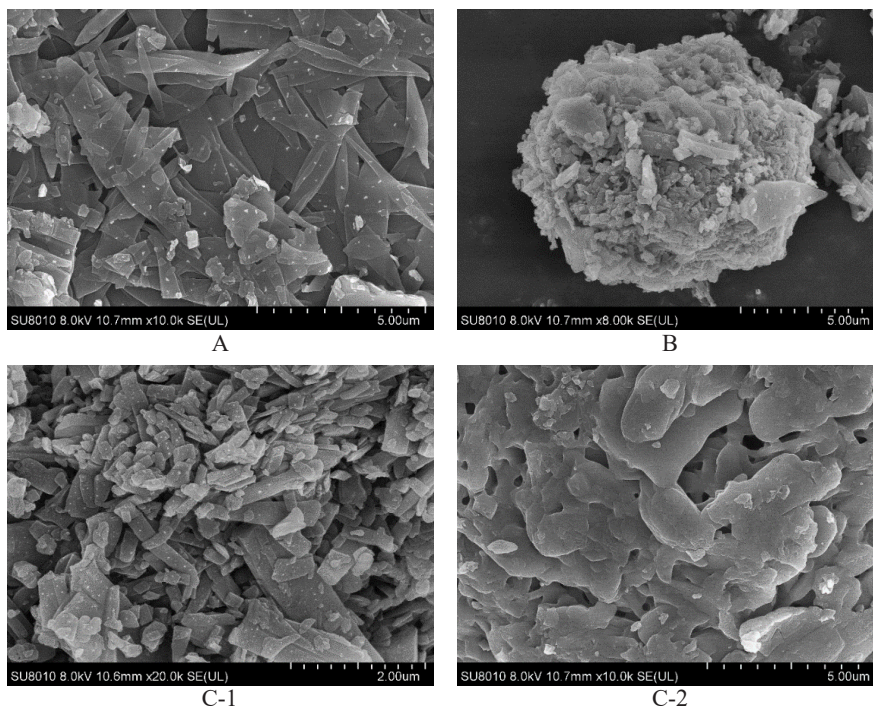


图1 I(A)、II(B)、III(C)不同晶型头孢曲松钠的电镜照片

Fig.1 SEM photomicrograph of subtype I (A), II (B), and III (C) of ceftriaxone sodium

由图1可以直观看出,A、B和C3种晶型样品具有不同的微观晶体形态。

### 2.2 注射用头孢曲松钠的头孢曲松聚合物测定

采用《中国药典》2020年版二部中头孢曲松钠检查项头孢

曲松聚合物测定方法,测定5个生产厂家共34批注射用头孢曲松钠样品中的头孢曲松聚合物的含量(1年长期存放和加速试验)。数据见表1,结果比较见图2。

表1 产品在不同时期及热加速试验后高分子聚合物含量

Table 1 The polymer content of the product after different periods and thermal acceleration tests

生产厂家	批号	晶型	2016年高聚物(%)	2017年聚合物(%)	增加值(%)	加热后高聚物含量(%)	比加热前增加(%)
1	160318	C	0.34	0.55	0.21	1.29	0.74
1	151243	C	0.28	0.38	0.10	1.05	0.67
1	160305	C	0.30	0.52	0.22	1.32	0.80
1	150611	C	0.29	0.33	0.04	0.72	0.39
1	160178	A	0.20	0.27	0.07	0.52	0.25
1	160129	C	0.22	0.34	0.12	0.72	0.38
2	5101216AM	A	0.16	0.18	0.02	0.31	0.13
2	5111376AM	A	0.11	0.13	0.02	0.33	0.19
2	4110915AM	C	0.21	0.23	0.02	0.39	0.16
2	5080806AM	B	0.24	0.38	0.14	0.76	0.38
2	5040356AM	C	0.24	0.26	0.02	0.46	0.20
2	5111535AM	A	0.18	0.20	0.02	0.40	0.20

续表

生产厂家	批号	晶型	2016年高聚物 (%)	2017年聚合物 (%)	增加值 (%)	加热后高聚物含量 (%)	比加热前增加 (%)
3	1511126	B	0.30	0.51	0.21	1.04	0.54
3	1603105	B	0.30	0.39	0.09	0.95	0.56
3	1511131	B	0.22	0.45	0.23	0.88	0.43
3	1603103	B	0.19	0.37	0.18	0.86	0.49
3	1511118	B	0.27	0.38	0.11	0.87	0.49
3	1511124	B	0.30	0.41	0.11	0.89	0.48
4	316022059	B	0.11	0.43	0.32	0.85	0.41
4	316061047	B	0.19	0.30	0.11	0.79	0.49
4	316012088	B	0.24	0.42	0.18	0.92	0.50
4	316061046	B	0.18	0.29	0.11	0.60	0.30
4	316061057	B	0.09	0.30	0.21	0.78	0.49
4	316061049	B	0.14	0.40	0.26	0.87	0.48
5	1560445	A	0.10	0.19	0.09	0.43	0.24
5	1560485	C	0.18	0.24	0.06	0.87	0.63
5	1560102	C	0.24	0.32	0.08	0.87	0.55
5	1560486	C	0.21	0.28	0.07	0.73	0.45
5	1551244	C	0.09	0.25	0.16	0.91	0.66
5	15512105	C	0.18	0.29	0.11	0.92	0.63
罗氏芬	SH6154	A	0.42	0.45	0.03	0.76	0.30
罗氏芬	SH6167	A	0.43	0.46	0.03	0.75	0.29
罗氏芬	SH6196	A	0.32	0.37	0.05	0.58	0.21
罗氏芬	SH6197	A	0.33	0.37	0.04	0.61	0.25

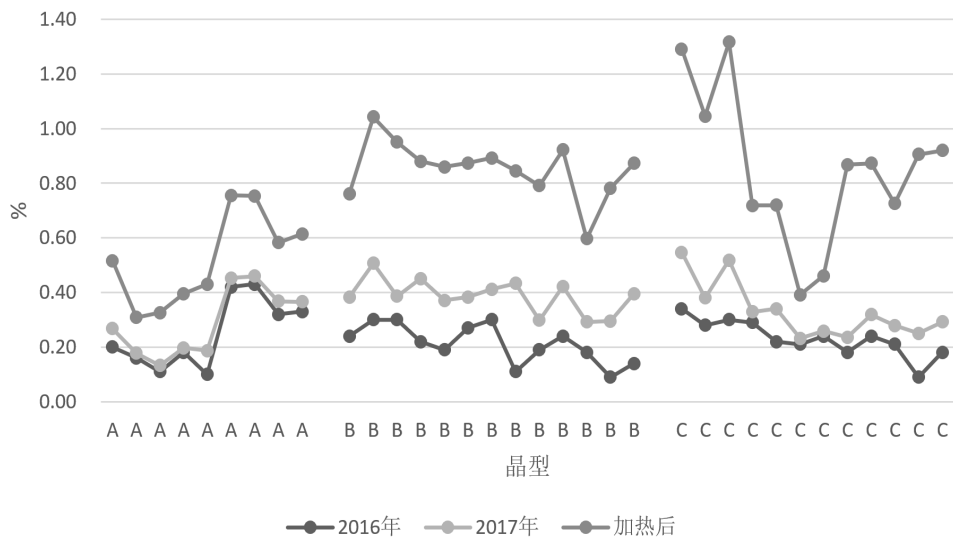


图2 34 批次样品高分子聚合物含量变化图  
Fig.2 Changes in polymer content of 34 batch samples

我们分析总结头孢曲松钠不同晶型与产品不同时期及条件下高聚物测定数据的关系得出以下结果：

A 晶型样品长期试验及热加速试验后的高聚物增加值（平均值）均在三种晶型中处于最低水平。其原始平均值（第一年即 2016 年）为 0.25%；绝对增加值分别为 0.04%（第二年即 2017 年）和 0.27%（热加速）；相对增加值分别为 16% 和 108%。

B 晶型样品长期试验高聚物含量增加最大，热加速试验后高聚物含量增加各批次均匀，平均幅度较大。其原始平均值（第一年即 2016 年）为 0.21%；绝对增加值分别为 0.18%（第二年即 2017 年）和 0.64%（热加速）；相对增加值分别为 86% 和 305%。

C 晶型样品长期试验高聚物含量增加介于 A 晶型和 B 晶型之间，热加速试验后高聚物含量增加幅度最大。其原始平均值

(第一年即2016年)为0.23%;绝对增加值分别为0.10%(第二年即2017年)和0.62%(热加速);相对增加值分别为43%和270%。

从实验结果比较可知A晶型是三种晶型中长期及热加速试验中聚合物结果最稳定的优势晶型,在长期和加速试验的高聚物增加值(绝对及相对)均显著低于另外两种晶型。B、C晶型热加速试验后总体高聚物水平相当,其平均高聚物含量均为0.85%,已经超过中国药典注射用头孢曲松钠高聚物含量限值(0.8%)。

### 3 讨论

(1) A、C晶型是结构非常相似的两个亚晶,A晶型表现的形貌是较大的片层结构,C晶型表现的形貌是较小的片层。B晶型是一个特殊的亚晶结构,由于其暴露的主优势晶面的不同,其表面能不同于另外两个晶型,更易团聚形成球形外貌。

(2) 在长期试验中产品高聚物含量增加主要在于产品优势晶型的区别,B晶型更易于增加高聚物的含量。

(3) 在热加速试验中,影响聚合物产生的主要因素是片层结构的大小。A晶型因片层结构最大,热加速试验后聚合物含量的增加值处于相对较低的水平,B和C晶型因片层结构最小,热加速试验后聚合物含量显著增加。

(4) 热加速试验后A晶型产品的高聚物数值仍然小于0.8%的药典合格限度,表现出良好的产品质量稳定性,而B晶型和C晶型产品总体高聚物含量平均值均已超过0.8%的合格限度。说明在极端情况下B晶型和C晶型产品存在很大的风险,高分子聚合物含量会大幅升高,更容易导致过敏反应的发生。

(5) C晶型中的部分产品高分子聚合物含量变化在长期试验及热加速实验中表现与A晶型产品极为相似,推测原因为虽然此类C晶型产品片层较小,但各个小片层之间相互“融合”,总体表现为类似于A晶型产品的大片层结构,故而其实验结果与A晶型产品极为类似。

(6) 晶型不同也可能导致结晶水流失速度不同<sup>[10]</sup>,结晶水转变成游离水,水活度增加导致聚合物含量的提高。

(7) 罗氏芬及另外两个国产品牌本次抽样不同批次产品晶型一致,其中罗氏芬均为A晶型;而其他三个厂家的产品则出现不同批次晶型不一致的情况。

### 4 结论

总结上述分析,我们得到以下结论:不同晶型产品存在药品质量稳定性的不同,虽然注射用头孢曲松钠使用时溶于溶剂后使用,此时没有晶型区别,但在存储过程中却可因晶型不同而导致产品质量的差异。所以生产厂家应按照GMP要求严格

规范生产,保持产品晶型的稳定性和一致性。按照一致性评价的思路对产品的质量和疗效进一步评价,确保产品的质量和稳定性。

### 参考文献

- [1] 范一灵,王伟霞,闻宏亮,等. 等温微量热技术快速评价头孢曲松钠的体外抑菌效果[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(04): 722-729.
- [2] 柴霜,赵文卓,杨芳,等. 细菌耐药性及抗菌新药研发策略[J]. 国外医药(抗生素分册), 2021, 42(04): 204-208.
- [3] 李惠芬,乔俊华,蔡秋琴. 头孢曲松钠结晶工艺研究[J]. 河北化工, 2010, 33(12): 36-37.
- [4] 薛晶,贾燕花,李进,等. 头孢曲松钠的亚晶型分类及对产品质量的影响[J]. 药学学报, 2014, 49(07): 1034-1038.
- [5] 王道社,李丽,王青. 头孢曲松钠结晶过程研究与实践[A]. 2008 中国药学会学术年会暨第八届中国药师周[C]. 北京: 中国药学会, 2008.
- [6] SHI Q, CHEN H, WANG Y, *et al.* Recent advances in drug polymorphs: Aspects of pharmaceutical properties and selective crystallization [J]. *Int J Pharm*, 2022, 611: 121320.
- [7] HILFIKER R, VON RAUMER M. Polymorphism in the pharmaceutical industry: Solid form and drug development [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2019: 1-3.
- [8] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2022-01-04]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9c628f356cba79302e2d8149c187ec2> [2023-05-20].
- [9] 国家食品药品监督管理局. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2015.
- [10] 崇小萌,刘颖,王立新,等. 阿莫西林晶型及分析方法研究[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(02): 36-37.

### 作者简介



郭娜, 副主任药师, 研究方向为药品检测。



张雷, 主任药师, 研究方向为药品检测。