水活度对拉氧头孢钠及注射用拉氧头孢钠稳定性的影响

黄有兴[1]，王远景[1*]，李国琼[2]，云译慧[1]，陈泽伦[1]

（1. 海南海灵化学制药有限公司，海南海口 570311；2. 海南省药品查验中心，海南海口 570216）

摘要：本研究旨在探讨水活度（A_w）对拉氧头孢钠（**1**）化学稳定性的影响。开展加速试验分别考察不同 A_w 的 **1** 原料药及注射用 **1** 在 6 个月期间降解杂质的产生速度，并进行相关性分析。结果显示，3 种降解杂质（杂质 3、4、6）与 A_w 有显著的相关性。当 **1** 原料药及注射用 **1** 的 A_w 小于 0.10 时，加速稳定性试验各杂质变化不显著；当 **1** 原料药及注射用 **1** 的 A_w 大于 0.11 时各杂质均产生变化，特别是杂质 3、4、6 呈急剧增高。试验证明 **1** 的引湿性强，其法定水分控制限 5.0% 与 A_w 增高的拐点相近，为确保产品质量，建议收紧水分控制限度。

关键词：水活度；拉氧头孢钠；注射用拉氧头孢钠；稳定性

中图分类号：R978.1$^+$1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)10-1488-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.015

Effect of Water Activity on the Stability of Latamoxef Sodium and Latamoxef Sodium for Injection

HUANG Youxing[1], WANG Yuanjing[1*], LI Guoqiong[2], YUN Yihui[1], CHEN Zelun[1]

(*1. Hainan Hailing Chemipharma Co., Ltd., Haikou 570311; 2. Hainan Center for Drug Inspection, Haikou 570216*)

ABSTRACT: The purpose of this study was to investigate the effect of water activity (A_w) on the chemical stability of latamoxef sodium (**1**). Accelerated tests were carried out to investigate the generation rates of degradation impurities of **1** API and **1** for injection with different A_w during the period of 6 months, and the correlation analysis was carried out. The results showed that three degradation impurities (impurities 3, 4, 6) were significantly correlated with A_w. When the A_w value of **1** API or **1** for injection was less than 0.10, the change of each impurity in the accelerated stability test was not significant. When the A_w value of **1** API or **1** for injection was greater than 0.11, all impurities were increased, especially impurities 3, 4, and 6 increased sharply. **1** had been proved to possess strong hygroscopicity, and its legal moisture limit was set to 5.0%, which was close to the inflection point of A_w increase. In order to ensure the product quality, it is recommended to tighten the moisture control limit.

Key Words: water activity; latamoxef sodium; latamoxef sodium for injection; stability

拉氧头孢钠（latamoxef sodium，**1**）系氧头孢烯类新型抗菌药，属于第三代头孢菌素，对多数革兰阴性菌具有抑制作用，对 β- 内酰胺酶具有良好的耐受性，对拟杆菌属等厌氧菌亦具有良好的抗菌活性[1]，广泛用于临床治疗敏感菌引起的各种感染症，如败血症、脑膜炎、呼吸系统感染症、消化系统感染症、腹腔内感染症和泌尿系统及生殖系统感染症等。

制药工业中通常使用水分含量来控制药品的化学特性，目前各国药典均将水分含量作为一种质量控制指标。研究已证实产品中水分的存在形式有 3 种，即游离水、吸附水和键合水[2]，水分含量是样

收稿日期：2022-03-14

基金项目：2020年海口市重点科技创新项目(HKGX01)、海南省自然科学基金面上项目(821MS0817)

作者简介：黄有兴(1977—)，男，高级工程师，从事药品质量管理及控制研究。

通信作者：王远景(1984—)，女，工程师，从事药品开发研究。

E-mail：yj.wang@hailingpharm.com

品中游离水、吸附水和键合水之和。但吸附水和键合水无水合作用，只有游离水可发生水合反应，是影响固体药物稳定性的主要因素[2—4]。而样品水活度（water activity，A_w）是表征固体样品中游离水含量的指标，与水分含量相比，更能有效地反映药品的水合反应，近年来备受国际制药工业界重视[5]，制药工业中应用 A_w，对于药品的质量控制大有裨益。

1 因化学结构不稳定，易受水分的影响发生拉氧头孢酸 β- 内酰胺环水解开环[6]。本试验针对 **1** 的特点，探讨 A_w 对产品稳定性的影响，旨在为 **1** 原料药及注射用 **1** 质量研究和质量标准的建立提供科学依据。

1 仪器及试药

AquaLab 4TE 型温控水分活度仪和 AquaLab VSA 型动态水分吸附仪均购于美国 Meter Group 公司；915KF 型卡氏水分滴定仪（瑞士 Metrohm 公司）；1260 Ⅱ型高效液相色谱仪和 1260 Infinity Ⅱ Prime LC /6470 型 MS/MS 质谱仪均购于美国 Agilent 公司；CP225D 型电子天平（德国 Satorious 公司）；DHG-9035A 型电热恒温干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）。

1 原料药（海南新合赛制药有限公司，含量 92.5%、91.3%、92.6%、92.3%、91.8%；批号 2006122、2006152、2007121、2007162、2007232）；注射用 **1**（本公司，含量 99.0%、98.6%、99.2%、98.9%、98.9%，批号 2006172、2007222、2006152、2007182、2006191）。

2 方法与结果

2.1 吸湿等温曲线的检测

取 **1** 原料药和注射用 **1**，在恒定温度（25 ℃）下，利用动态水分吸附仪，采用动态露点等温线（dynamic dew-point isotherm，DDI）模式测量分别测定 **1** 原料药和注射用 **1** 的 A_w 及其水分吸附等温曲线（水分含量与 A_w 之间的关系图）[7]。

结果见图 1，当 **1** 原料的水分含量小于 5.18%时，A_w 均小于 0.1；当水分含量大于 5.18%时，A_w 急剧增高，即水分含量为 5.18%时出现 A_w 增高的拐点。当注射用 **1** 的水分含量小于 2.5%时，A_w 均小于 0.1；当水分含量大于 2.5%时，A_w 急剧增高，即水分含量为 2.5%时出现 A_w 增高的拐点。

2.2 不同 A_w 或水分含量的 **1** 原料药及注射用 **1** 的稳定性试验

2.2.1 供试品的 A_w 和水分含量的检测方法

A_w 检测方法：采用温控水分活度仪，按镜面露点冷凝法分别测定 **1** 原料药及注射用 **1** 的 A_w 值[8—9]。试验前采用水分活度仪配备的活度标准溶液对仪器进行校准，每个样品测定 5 次，取平均值，测定温度为 25 ℃。

水分含量检测方法：采用卡氏水分滴定仪，按《中国人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）通则 0832 第一法水分测定法分别测定 **1** 原料药及注射用 **1** 的水分含量。

2.2.2 加速样品的制备

1 原料药加速试验样品：按“**2.2.1**”项下方法测定不同批号 **1** 原料药的 A_w 和水分含量，选择表 1 中的 5 个样品，分别在温度（25±2）℃、相对湿度（60±5）%的条件下密封放置，即得。

注射用 1 加速试验样品：按“**2.2.1**”项下方法

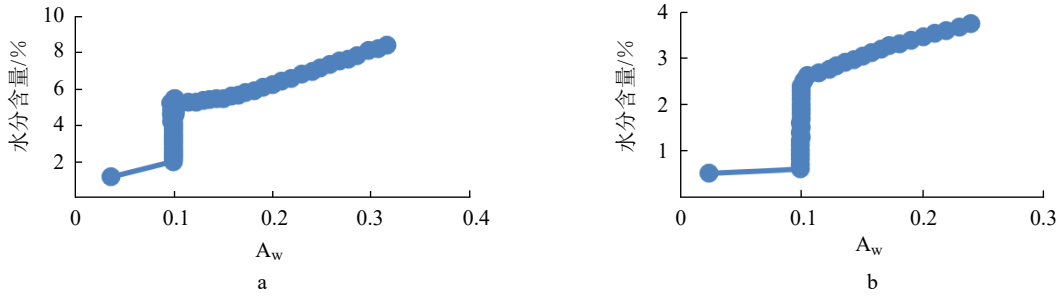


图 1 1 原料药（a）和注射用 1（b）的水分含量与 A_w 之间的关系图

Fig.1 Relationships between Water Content and A_w Values for **1** API (a) and **1** for Injection (b)

测定不同批号注射用 **1** 的 A_w 和水分含量，选择表 1 中的 5 个样品，分别在温度 (40±2)℃、相对湿度 (75±5)%的条件下密封放置，即得。

表 1　1 原料和注射用 1 的加速试验样品

Tab.1　Accelerated Stability Samples of **1** API and **1** for Injection

1 原料药加速试验样品			注射用 **1** 加速试验样品		
A_w	水分含量/%	图3中的曲线编号	A_w	水分含量/%	图4中的曲线编号
0.099 9	2.06	A	0.099 9	1.12	A′
0.099 9	2.76	B	0.100 0	1.62	B′
0.100 1	4.60	C	0.105 1	2.10	C′
0.110 1	5.18	D	0.115 5	2.50	D′
0.115 0	5.28	E	0.143 6	2.90	E′

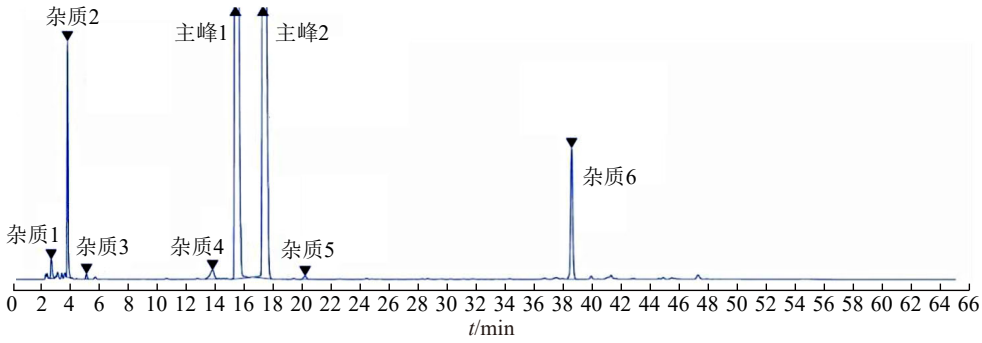
2.2.3　1 原料药及注射用 **1** 的加速试验

取“**2.2.2**”项下 **1** 原料药加速试验样品、注射用 **1** 加速试验样品，分别于 0、1、2、3、6 个月时取样，按 ChP 2020 通则 9001 测定有关物质［色谱柱 Hypersil BDS C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为0.01 mol/L 乙酸铵溶液：甲醇 (99 ∶ 1)，B 为 0.01 mol/L 乙酸铵溶液：甲醇 (70 ∶ 30)，梯度洗脱 (0—5 min，A 99%；5—30 min，A 99%—50%；30—40 min，A 50%—0；40—50 min，A 0；50—51 min，A 0—99%；51—65 min，A 99%)；检测波长 254 nm］，并统计其降解杂质的量，其杂质对照色谱图见图 2。

上述降解杂质采用 LC-MS 法［离子源 ESI 离子源，正离子方式检测；扫描范围 50 ～ 1 000；干燥气体 氮气；干燥气温度 300 ℃；气流量 6 L/min；碎裂电压 90 V；雾化器压力 310 kPa；鞘气温度 350 ℃］进行峰归属，因有关物质色谱系统为乙酸铵 - 甲醇系统，可直接用于 LC-MS 分析。结果见表 2。

2.2.4　1原料药及注射用**1**的加速试验降解杂质测定

取“**2.2.2**”项下加速试验 0、1、2、3、6 个月的 **1** 原料药样品和注射用 **1** 样品，按“**2.2.3**”项下方法进行测定。其杂质检测趋势变化结果，见图 3 ～ 4，杂质 1、2、5 在考察期间均符合企业内控



主峰 1—(*R*)-**1**；主峰 2—(*S*)-**1**。

图 2　1 原料药和注射用 1 中杂质对照的典型色谱图

Fig.2　Typical Chromatogram of Reference Standard Impurity in **1** API and **1** for Injection

表 2　降解杂质的质谱数据

Tab.2　Mass Spectrometry Data for Degradation Impurities

杂质	相对分子质量	分子式	准分子离子峰	结构推测
杂质1	422	$C_{18}H_{18}N_2O_{10}$	$[M+H]^+$：423、$[2M+Na]^+$：867	降解杂质
杂质2	116	$C_2H_4N_4S$	$[M+H]^+$：117	5-巯基-1-甲基四唑
杂质3	586	$C_{24}H_{30}N_2O_{15}$	$[M+H]^+$：587、$[M+Na]^+$：609 $[M+K]^+$：625	降解杂质
杂质4	246	$C_7H_{10}N_4O_4S$	$[M+H]^+$：247	降解杂质
杂质5	404	$C_{18}H_{16}N_2O_9$	$[M+H]^+$：405、$[M+Na]^+$：427	拉氧头孢内酯
杂质6	476	$C_{19}H_{20}N_6O_7S$	$[M+H]^+$：477、$[2M+Na]^+$：975	脱羧基拉氧头孢

标准（均不大于 0.5%），但杂质 3、4、6 及总杂质与 A_w 或水分含量有显著的相关性。当 **1** 原料药及注射用 **1** 的 A_w 小于 0.10 时，加速稳定性试验各杂质变化不显著（见曲线 A、B、C 和 A′、B′、C′）；当 **1** 原料及注射用 **1** 的 A_w 大于 0.11 时各杂质均产生变化，特别是杂质 3、4、6 呈急剧增高（见曲线 D、E 和 D′、E′），加速试验末期超过企业内控标准规定（详见图 3 ～ 4 中限值所示）。

综上所述，A_w 是影响 **1** 原料药及注射用 **1** 稳定性的主要因素，A_w 与水分含量相比，A_w 能有效地反映药品质量的热力学概念指标（图 1 和表 1），**1** 原料药及注射用 **1** 均在 A_w 值小于 0.10 时稳定性较好。

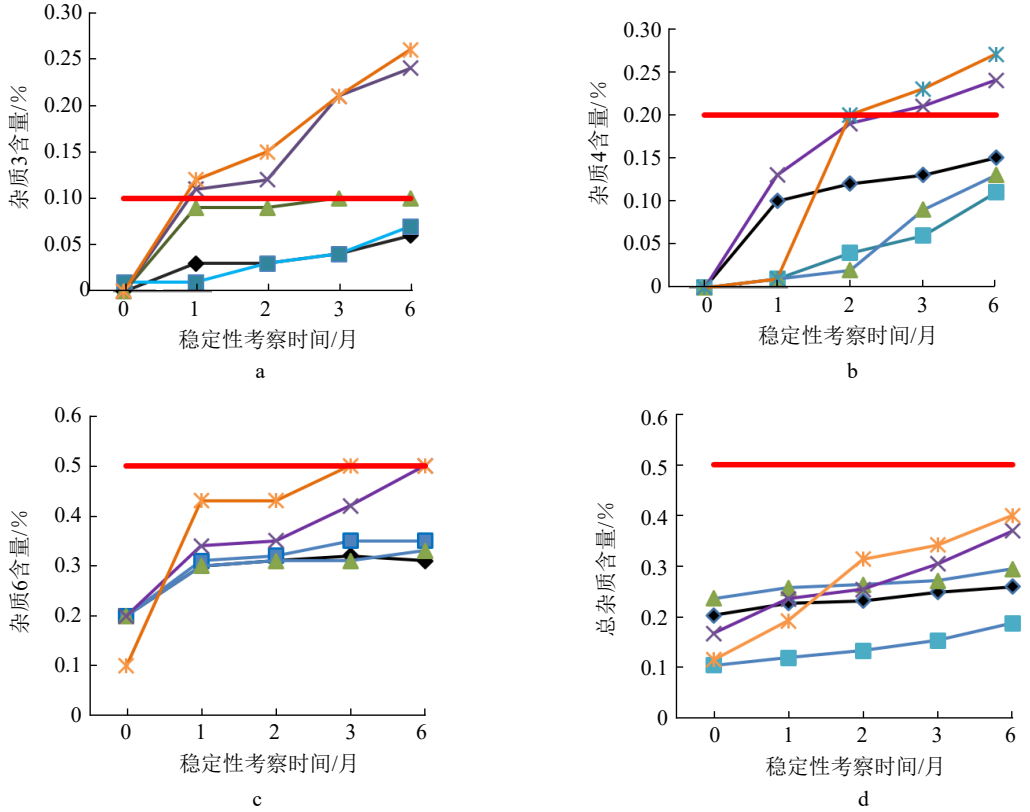
2.3 1 原料的吸湿率测定

取 **1** 原料药 1 g，开口置适宜的洁净容器中，置 25 ℃、相对湿度 59%的条件下，采用干燥失重测定法（ChP 2020 四部通则 0831）测定 **1** 原料药在环境中的吸湿率［吸湿率 =（吸湿后供试品质量 − 初始质量）/ 初始质量］，以评估吸湿性对产品质量的影响。

结果见图 5，**1** 原料药在 25 ℃，相对湿度为 59%的条件下，吸湿率随时间的变化非常显著，说明 **1** 原料药易吸湿，生产过程中其包装敞口时间是影响 **1** 质量稳定的重要风险因素。

3 讨论

制药工业中通常使用水分含量来控制药品的化学特性。但是，水分含量与药品的化学相关性并不明显，而 A_w 能够提供更好的相关性[3]。美国药典（USP 43）<1112> 明确指出，A_w 的测定可帮助提高产品的质量控制，减少配方中易受化学水解影响的



a：杂质 3（曲线 C 未超出限值），b：杂质 4，c：杂质 6，d：总杂质。

—曲线A； —曲线B； —曲线C； —曲线D； —曲线E； —限值。

图 3 1 原料药加速试验降解杂质测定结果

Fig.3 Determination Results of Accelerated Test for Degradation of Impurities of **1** API

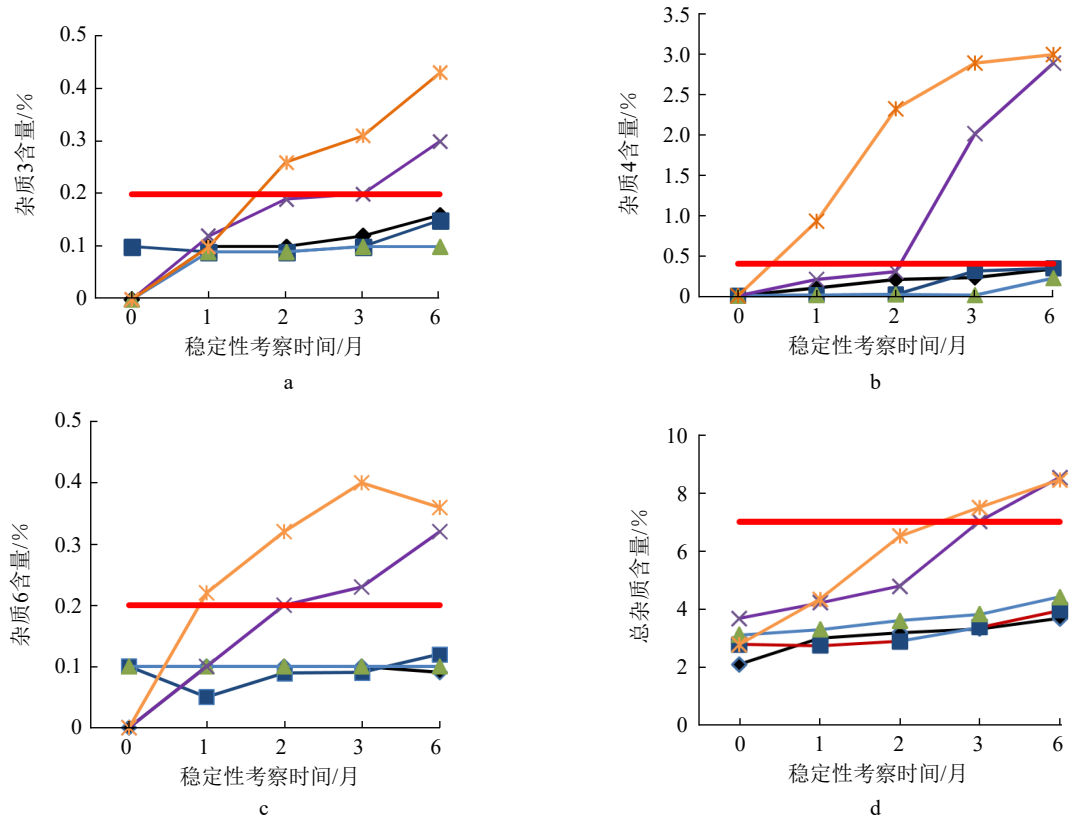


图 4　注射用 1 加速试验降解杂质测定结果

Fig.4　Determination Results of Accelerated Test for Degradation of Impurities of **1** for Injection

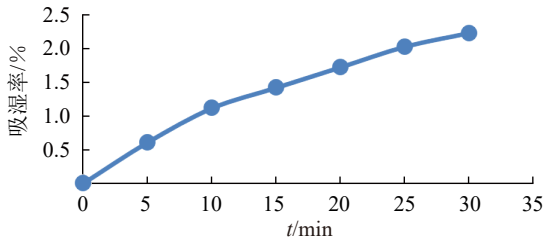


图 5　1 的吸湿曲线（*n*=3）

Fig.5　Moisture Absorption Curve of **1** (*n*=3)

活性成分的降解。本研究表明，**1** 原料药及注射用 **1** 在 A_w 小于 0.10 时，湿热降解变化不大，当 A_w 大于 0.10 时，湿热降解速度增大，A_w=0.10 是 **1** 原料药及注射用 **1** 水解的临界值，控制 **1** 原料药及注射用 **1** 的 A_w 在 0.10 以下可有效控制产品质量。

目前 **1** 使用水分含量来控制其化学特性，ChP 2020 二部中拉氧头孢钠下项规定的水分控制限为 5.0%。吸湿曲线（图 5）提示 **1** 在温度为 25 ℃、相对湿度为 59%的条件下，吸湿率随时间的变化非常显著。**1** 水分含量为 5.0%时，敞口 5 min 时吸湿率为 0.6%，水分含量达 5.6%。**1** 的加速试验结果提示，**1** 水分含量在 5.28%时，A_w 为 0.115 0，超出了 A_w 增高拐点（5.18%），湿热降解速度增大（见图 3 的曲线 E）。在制剂生产过程开启原料包装，如将 **1** 水分控制在 5.0%时，A_w 控制存在失控的风险。为确保产品质量，建议企业建立内控标准收紧水分控制限度，并关注原料药开包稳定性研究，明确开包后原料药的使用时限，确保原料药开启后质量的稳定性。

根据本研究结果，将注射用 **1** 企业内控标准水分控制限设为 2.0%，有利于产品的稳定性。A_w 与

杂质变化试验（见图4）显示，当A_w大于0.10时，湿热降解速度增大，特别是降解杂质3、杂质4、杂质6增加显著。注射用**1**水分在2.5%以下时，A_w均小于0.10，当水分大于2.5%时，A_w急剧增高，湿热降解速度增大。

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: 化学药和生物制品卷2010［M］．北京: 中国医药科技出版社, 2011: 688-689.

[2] MAGALI B, HICKEY, MATTHEW L, *et al*. Hydrates and solid-state reactivity: a survey of β-lactam antibiotics［J］. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(5): 1090-1099.

[3] 薛 晶, 朱克旭, 胡昌勤, 等．水分对阿莫西林克拉维酸钾颗粒稳定性的影响[J]．中国药学杂志, 2016, **51**(3): 224-229.

[4] 崇小萌, 李 进, 胡昌勤, 等．阿莫西林克拉维酸钾片剂的关键质量属性与控制[J]．药学学报, 2016, **51**(7): 1121-1124.

[5] 聂少勇．水活度测定及其在制药工业的应用[J]．中国医药工业杂志, 2018, **49**(12): 1710-1714.

[6] 李 进, 姚尚辰, 胡昌勤．LC/MSn法快速分析拉氧头孢钠原料的杂质谱[J]．中国抗生素杂志, 2019, **44**(7): 820-833.

[7] CARTER B P, CAMPBELL G S, FONTANA A J．Novel dynamic dewpoint isotherm method for creation of moisture sorption isotherms［C］//AAPS Annual Meeting．Atlanta: GA, 2008.

[8] FONTANA A J．Dewpoint method for the determination of water activity．In: current protocols in food analytical chemistry［M］．New York: John Wiley & Sons Inc．, 2001: A2．2．1-A2．2．10.

[9] 何 欣, 唐敏然, 戴 红, 等．水分活度仪的校准[J]．化学分析计量, 2021, **30**(3): 72.