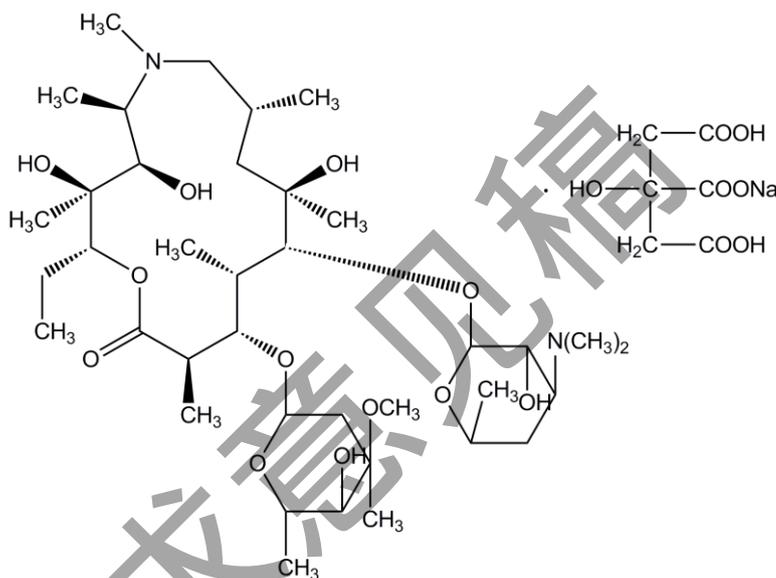


国家食品药品监督管理局

国家药品标准

阿奇霉素枸橼酸二氢钠（征求意见稿）

Aqimeisu Juyuansuanerqingna
Azithromycin Sodium Dihydrogen Citrate



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot C_6H_7O_7Na$ 962.63

本品为(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核-己吡喃糖基)氧]-2-乙基-3,4,10-三羟基-3,5,6,8,10,12,14-七甲基-11-[[3,4,6-三脱氧-3-(二甲氨基)- β -D-木-己吡喃糖基)氧]-1-氧杂-6-氮杂环十五烷-15-酮枸橼酸二氢钠盐。按无水物计算，含 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ 应为 74.7%~79.4%。

【性状】本品为白色性粉末。

本品在水中极易溶解，在乙醇中略溶。

【鉴别】（1）取本品约 20mg，加吡啶-醋酐（3:1）约 5ml，振摇，即生成黄色到红色或紫红色的溶液。

（2）取本品，加水适量（每 50mg 阿奇霉素加水 1ml）溶解后，用乙醇稀释制成每 1ml 中约含阿奇霉素 5mg 的溶液，作为供试品溶液；另取阿奇霉素对照品，加无水乙醇溶解并稀释制成每 1ml 中约含 5mg 的溶液，作为对照品溶液。照薄层色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0502）试验，吸取上述溶液各 2 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以乙酸乙酯-正己烷-二乙胺（10: 10: 2）为展开剂，展开，晾干，喷以显色剂（取钼酸钠 2.5g、硫酸铈 1g，加 10% 硫酸溶液溶解并稀释至 100ml），置 105 $^{\circ}$ C 加热数分钟。供试品溶液所显主斑点的位置和颜色应与对照品溶液主斑点的位置和颜色相同。

(3) 在含量测定项下记录的色谱图中, 供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

(4) 本品显钠盐的鉴别反应(中国药典 2015 年版四部通则 0301)。

以上(2)、(3)两项可选做一项。

【检查】 酸碱度 取本品适量, 加水制成每 1ml 中含阿奇霉素 50mg 的溶液, 依法测定(中国药典 2015 年版四部通则 0631), pH 值应为 6.0~7.5。

溶液的澄清度与颜色 取本品 5 份, 分别加水制成每 1ml 中含阿奇霉素 0.1g 的溶液, 溶液应澄清无色; 如显浑浊, 与 1 号浊度标准液(中国药典 2015 年版四部通则 0902 第一法)比较, 均不得更浓; 如显色, 与黄色 1 号标准比色液(中国药典 2015 年版四部通则 0901 第一法)比较, 均不得更深。

有关物质 临用新制或使用低温进样器。精密称取本品适量, 加水适量(每 50mg 阿奇霉素加水 1ml)溶解后, 用稀释液[磷酸二氢铵溶液(称取磷酸二氢铵 1.73g, 加水溶解并稀释至 1000ml, 用氨试液调节 pH 值至 10.0±0.05)-甲醇-乙腈(7:7:6)]定量稀释制成每 1ml 中约含阿奇霉素 10mg 的溶液, 作为供试品溶液; 精密量取 1ml, 置 200ml 量瓶中, 用上述稀释液稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。照高效液相色谱法(中国药典 2015 年版四部通则 0512)测定, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相 A 为磷酸盐缓冲液(取 0.05mol/L 磷酸氢二钾溶液, 用 20%磷酸溶液调节 pH 值至 8.2)-乙腈(45: 55), 流动相 B 为甲醇, 柱温为 30℃(必要时适当调整); 按下表进行线性梯度洗脱; 流速为每分钟 1.0ml, 检测波长为 210nm。取阿奇霉素系统适用性对照品(含杂质 R、杂质 Q、杂质 J、杂质 I、杂质 S、杂质 A、杂质 H、阿奇霉素和杂质 B)适量, 加上述稀释液溶解并稀释制成每 1ml 中约含 10mg 的溶液, 作为系统适用性溶液; 精密量取对照溶液 10ml, 置 50ml 量瓶中, 用上述稀释液稀释至刻度, 摇匀, 作为灵敏度溶液; 取系统适用性溶液和灵敏度溶液各 50μl, 分别注入液相色谱仪, 灵敏度溶液主成分峰峰高的信噪比应大于 10, 系统适用性溶液色谱图中各峰之间的分离度均应大于 1.2, 阿奇霉素峰的保留时间应在 30~40 分钟之间。精密量取供试品溶液和对照溶液各 50 μl, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。供试品溶液色谱图中如有杂质峰, 除枸橼酸峰外, 杂质 B 峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍(1.0%), 杂质 R、杂质 Q、杂质 J、杂质 I、杂质 S、杂质 A 和杂质 H 按校正后的峰面积计算(分别乘以校正因子 0.5、0.4、0.7、1.6、0.4、1.4、0.1)均不得大于对照溶液主峰面积(0.5%), 其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积(0.5%), 各杂质峰面积的和按校正后的峰面积计算不得大于对照溶液主峰面积的 4 倍(2.0%)。供试品溶液色谱图中小于灵敏度溶液主峰面积的峰忽略不计。

时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	75	25
35	95	5
64	95	5
65	75	25
71	75	25

丙酮 取本品约 0.2g, 精密称定, 置顶空瓶中, 精密加入内标溶液(取正丙醇适量, 用水制成每 1ml 中约含 50μg 的溶液)2ml 溶解, 密封, 作为供试品溶液; 精密称取丙酮适量, 用内标溶液定量稀释制成每 1ml 中约含丙酮 0.075mg 的溶液, 精密量取 2ml, 置顶空瓶中, 密封,

作为对照品溶液。照残留溶剂测定法（中国药典2015年版四部通则0861 第二法）测定，以6%氰丙基苯基-94%聚二甲基硅氧烷(或极性相近)为固定液的毛细管柱为色谱柱，起始温度为40℃，维持5分钟，再以每分钟20℃的速率升温至200℃，维持5分钟，进样口温度为200℃，检测器温度为250℃，顶空瓶平衡温度为60℃，平衡时间为30分钟。取对照品溶液顶空进样，丙酮峰与正丙醇峰间的分离度应符合要求。取供试品溶液和对照品溶液分别顶空进样，记录色谱图，按内标法以峰面积比值计算，含丙酮不得过0.075%。

水分 取本品 0.2g，加吡啶溶解，照水分测定法（中国药典 2015 年版四部通则 0832 第一法 1）测定，含水分不得过 7.0%。

炽灼残渣 取本品 1.0g，依法测定(中国药典 2015 年版四部通则 0841)，遗留残渣不得过 0.2%。

重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣，依法检查(中国药典 2015 年版四部通则 0821 第二法)，含重金属不得过百万分之十。

细菌内毒素 取本品，依法检查（中国药典 2015 年版四部通则 1143），每 1mg 阿奇霉素中含内毒素的量应小于 0.30EU。（供注射用）

【含量测定】照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0512）测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以磷酸盐缓冲液（取 0.05mol/L 磷酸氢二钾溶液，用 20%磷酸溶液调节 pH 值至 8.2）-乙腈（45：55）为流动相；检测波长为 210nm。取阿奇霉素系统适用性对照品适量，加乙腈溶解并稀释制成每 1ml 中含 10mg 的溶液，取 50 μl 注入液相色谱仪，记录的色谱图应与标准图谱一致。

测定法 取本品适量，精密称定，加水适量（每 50mg 阿奇霉素加水 1ml）溶解后，用有关物质项下的稀释液定量稀释制成每 1ml 中约含阿奇霉素 1mg 的溶液，作为供试品溶液；精密量取 50μl 注入液相色谱仪，记录色谱图；另取阿奇霉素对照品适量，加上述稀释液溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液，作为对照品溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算（C₃₈H₇₂N₂O₁₂）的含量。

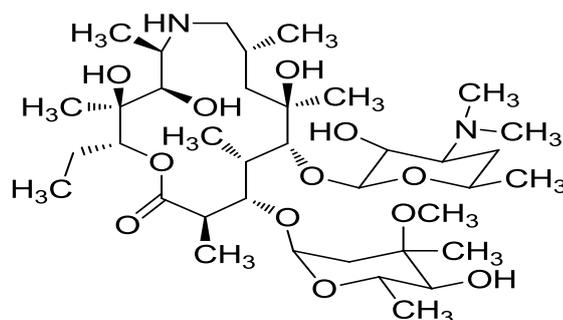
【类别】大环内酯类抗生素。

【贮藏】密封，在阴凉干燥处保存。

【制剂】注射用阿奇霉素枸橼酸二氢钠

附：

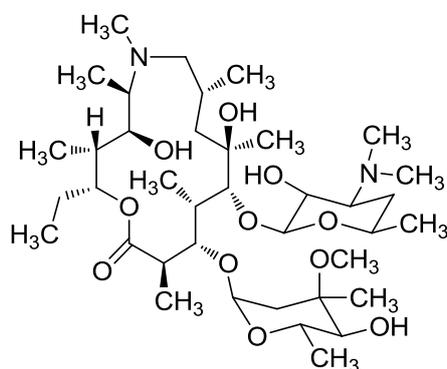
杂质 A[氮红霉素 A(Azaerthromycin A)]



C₃₇H₇₀N₂O₁₂ 734.96

9-去氧-9a-氮杂-高红霉素 A

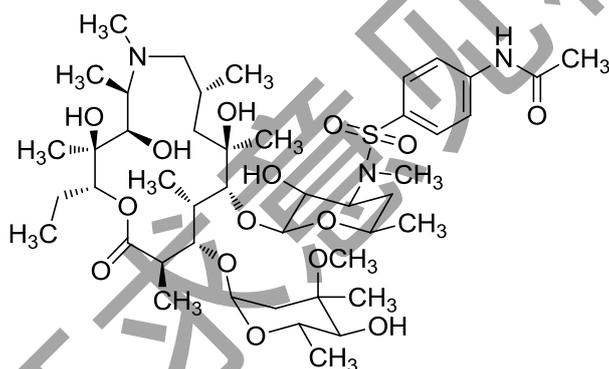
杂质 B[阿奇霉素 B (Azithromycin B)]:



$C_{38}H_{72}N_2O_{11}$ 732.98

(2R,3R,4S,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R) -13-[[2,6-双脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖-吡喃己糖基]氧]-2-乙基-4,10-二羟基-3,5,6,8,10,12,14-七甲基-11-[[3,4,6-三脱氧-3-(二甲氨基)- β -D-木糖-吡喃己糖基]氧]-1-氧杂-6-氮杂环十五烷-15-酮

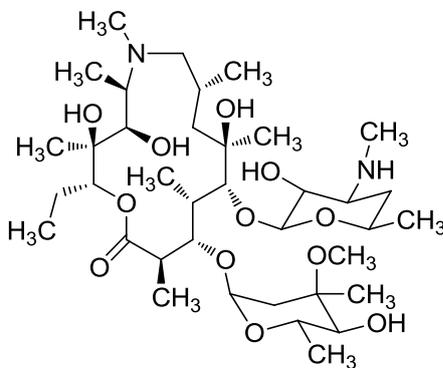
杂质 H



$C_{44}H_{77}N_3O_{15}S$ 767.02

3'-N-[[4-(乙酰氨基)苯基]磺酸基]-3'-N-去甲基阿奇霉素

杂质 I [阿奇霉素 I (3'-N-去甲基阿奇霉素, N-Demethylazithromycin)]

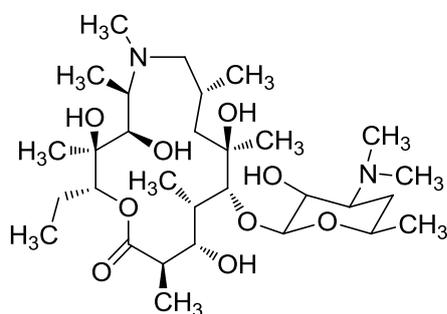


$C_{37}H_{70}N_2O_{12}$ 734.96

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R) -13-[(2,6-双脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核糖-吡喃己糖基)氧]-2-乙基-3,4,10-三羟基-3,5,6,8,10,12,14-七甲基-11-[[3,4,6-三脱氧-3-甲氨基

-β-D-木糖-吡喃己糖基]氧]-1-氧杂-6-氮杂环十五烷-15-酮

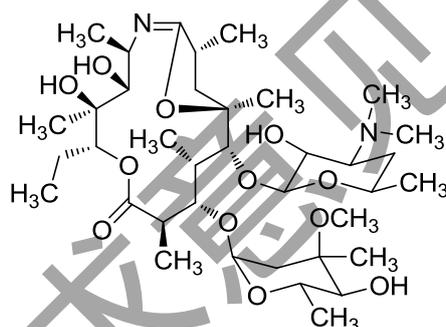
杂质 J [阿奇霉素 J, (3-O-去克拉定糖基阿奇霉素, Desosaminylazithromycin)]



$C_{30}H_{58}N_2O_9$ 590.79

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R, 12S,13S,14R)-2-乙基-3,4,10,13-四羟基-3,5,6,8,10,12,14-七甲基-11-[[3,4,6-三脱氧-3-二甲氨基-β-D-木糖-吡喃己糖基]氧]-1-氧杂-6-氮杂环十五烷-15-酮

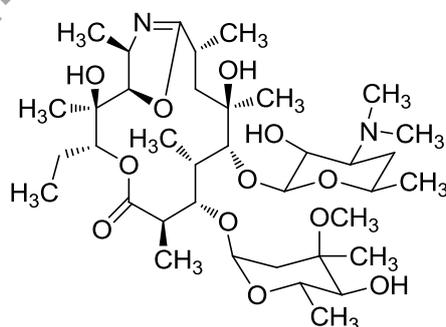
杂质 Q[红霉素 A 6,9-亚胺醚(Erythromycin A 6,9-iminoether)]



$C_{37}H_{66}N_2O_{12}$ 730.93

9-去氧-6-脱氧-6, 9-环氧-9,9a-双脱氢-9a-氮杂-高红霉素 A

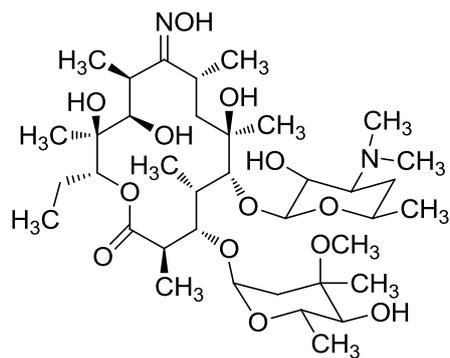
杂质 R[红霉素 A 9,11-亚胺醚(Erythromycin A 9,11-iminoether)]



$C_{37}H_{66}N_2O_{11}$ 714.93

9-去氧-11-去氧-9,11-环氧-9,9a-双脱氢-9a-氮杂-高红霉素 A

杂质 S[红霉素 A-E-肟(Erythromycin A-E-oxime)]



$C_{37}H_{68}N_2O_{13}$ 748.94

9-去氧-9-肼基-红霉素 A

征求意见稿