

头孢菌素类抗生素胶囊剂控制菌检查方法的探讨

余月坤, 田勇

(天津华津制药有限公司, 天津 300462)

摘要 目的: 去除口服头孢菌素类抗生素的抑菌性, 建立控制菌微生物限度的检查方法。方法: 采用头孢菌素酶, 有效地水解头孢菌素 β -内酰胺的酰胺键, 使其失去抗菌活性。结果: 头孢菌素酶能有效地去除头孢菌素类抗生素的抑菌活性, 但头孢菌素类抗生素品种不同, 所需头孢菌素酶的浓度也不同。结论: 该方法操作简便, 结果准确可靠, 可用于口服头孢菌素类胶囊剂控制菌的检查。

关键词: 头孢菌素类抗生素; 胶囊剂; 控制菌; 微生物限度检查法

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2009)06-1049-02

Probe into the method for testing of specified micro-organisms in cephalosporins capsules

SHE Yue-kun, TIAN Yong

(Tianjin Huajin Pharmaceuticals Factory, Tianjin 300462 China)

Abstract Objective To eliminate the antimicrobial activity of oral cephalosporins and establish a method for specified micro-organisms test **Methods** Cephalosporinase was used to hydrolyze the amide bond of β -lactam. **Results** Cephalosporinase can effectively eliminate the antimicrobial activity, but the content of cephalosporinase is influenced by varieties **Conclusion** The method is simple, accurate and reproducible for the inspection of specified micro-organisms of oral cephalosporins capsule

Key words cephalosporins capsule, specified micro-organisms, microbial limit tests

口服头孢菌素类抗生素具有广谱的抗菌性, 杀菌力强, 对于敏感菌所致的急性扁桃体炎、急性咽炎、中耳炎、肺部感染、尿路感染、皮肤软组织感染等疾病疗效显著。但中国药典 2005 年版二部附录 XI J “微生物限度检查法”中控制菌检查规定: 当建立药品的微生物限度检查法时, 应进行控制菌检查方法的验证, 以确认所采用的方法适合于该药品的控制菌检查。要想检出此类药品胶囊剂的控制菌, 必须要考虑如何去除药品的抑菌性。本实验选用头孢菌素酶对天津华津制药有限公司生产的 4 种头孢菌素类胶囊剂进行灭活。

1 仪器与试剂

AI R-TECH 型净化台 (苏净集团安泰公司); GJX 型匀浆仪 (江苏省盐城市实验仪器厂); LRH-250-A 型生化培养箱 (广东省医疗器械厂)。

头孢氨苄胶囊 (批号: 031201, 规格: 0.25 g), 头孢羟氨苄胶囊 (批号: 8F306C, 规格: 0.25 g), 头孢克

肟胶囊 (批号: 8B201C, 规格: 50 mg 批号: 8B101C, 规格: 100 mg), 头孢拉定胶囊 (批号: 071201, 规格: 0.25 g), 均由天津华津制药有限公司提供。头孢菌素酶 (杭州北斗生物技术有限公司生产, 活性 ≥ 100 万单位)。胆盐乳糖培养基 (北京三药科技开发公司生产, 中国药品生物制品检定所监制)。4-甲基伞形酮葡萄糖苷酸培养基 (北京三药科技开发公司生产, 中国药品生物制品检定所监制, 又名 MUG)。大肠埃希菌 (中国药品生物制品检定所生产) 为 [CM-CC(B) 44102]。

2 方法与结果

2.1 菌液制备 接种大肠埃希菌至营养肉汤培养基或营养琼脂培养基中, 培养 18~24 h 用 0.9% 无菌氯化钠溶液制成每 1 mL 含菌数为 $10 \sim 100$ cfu 的菌悬液 (菌种传代次数不超过 5 代, 从菌种保存中心获得的冷冻干燥菌种为 0 代)。

2.2 供试液制备 取供试品 10 g 加 pH 7.0 无菌

氯化钠-蛋白胨缓冲液至 100 mL, 在 45 ℃下使溶解, 混匀, 作为 1: 10供试液。

2.3 控制菌检查

2.3.1 试验组 取供试液 10 mL, 加入头孢菌素酶适量, 混匀, 37 ℃放置 1 h 加入 10~ 100 cfu试验菌, 加至 100~ 200 mL的胆盐乳糖培养基中。

2.3.2 阴性菌对照组 方法同试验组, 但阴性菌采用金黄色葡萄球菌; 阴性对照菌不得检出。

2.3.3 结果 将上述试验组和阴性对照组置生化培养箱中, 在 (37 ±1) ℃下培养 18~ 24 h, 必要时可延长至 48 h, 取上述培养物 0. 2 mL, 接种至含 5 mL MUG 培养基的试管内, 分别于 5, 24 h在 366 nm紫

外线下观察, 同时用未接种的 MUG 培养基作本底对照。若管内培养物呈现荧光, 为 MUG 阳性; 不呈现荧光, 为 MUG 阴性。观察后沿培养管的管壁加入数滴靛基质试液, 液面呈玫瑰红色, 为靛基质阳性; 呈试剂本色, 为靛基质阴性。本底对照应为 MUG阴性和靛基质阴性。如 MUG 阳性、靛基质阳性, 判供试品检出大肠埃希菌; 如 MUG 阴性、靛基质阴性, 判供试品未检出大肠埃希菌。结果见表 1。由表 1可知, 用适宜浓度的头孢菌素酶, 可去除不同品种的头孢菌素类抗生素的抑菌活性, 有效地检测出药品中污染的大肠埃希菌。

表 1 不同头孢菌素类胶囊剂所用头孢菌素酶灭活的加入量实验结果

Tab 1 The results of cephalosporinase dosages in inactivating different cephalosporins capsules

药品名称 (drug names)	头孢菌素酶加入量 (the dosage of cephalosporinase) /(U × 10 ⁴)	实验结果 (Results)			
		阴性菌对照组 (control group)		试验组 (experimental group)	
		5 h	24 h	5 h	24 h
头孢氨苄胶囊 (cefalexin capsules)	800	-	-	+	+
头孢羟氨苄胶囊 (cefadroxil capsules)	1200	-	-	-	+
头孢克肟胶囊 (cefixime capsules)	800	-	-	+	+
头孢拉定胶囊 (cefradine capsules)	1200	-	-	+	+

3 讨论

口服制剂微生物限度中的控制菌检查, 是评价药品生产过程中是否受到严重卫生污染的重要依据。但在实际检测工作中, 由于剂型 (胶囊剂) 的关系, 采用其他处理方法较难去除其抑菌活性, 给检验工作带来一定的难度。此方法操作简便, 结果准确,

为头孢菌素类胶囊剂控制菌的检查提供了一种准确可靠的实验方法。

参考文献

1 ChP(中国药典). 2005. VolIII (二部). Appendix(附录) XI J
(本文于 2008年 7月 15日收到)