

1. 硫酸头孢匹罗属于酸性较强的化学物, 其 pH 值范围约为 1.6~2.6, 用 BET 水稀释制成 $10\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 其 pH 值约为 2.1。细菌内毒素检查最佳反应环境为 pH 值 6.0~8.0, 鲎试剂虽有一定的缓冲能力, 但达不到内毒素检查所需的反应条件。硫酸头孢匹罗用 BET 水稀释制成的 $1.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.3\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 两种稀释溶液均抑制鲎试剂的反应。

2. 硫酸头孢匹罗用无细菌内毒素污染的 1% 无水碳酸钠溶液稀释至 $50\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其 pH 值约为 5.5, 再用 BET 水稀释至 $2.5\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 采用两个厂家的鲎试剂进行干扰试验, 结果表明: 硫酸头孢匹罗

经 1% 无水碳酸钠溶液溶解后, 对细菌内毒素检查法无干扰作用。

3. 参照日本药局方 XI V 版硫酸头孢匹罗质量标准, 确定硫酸头孢匹罗内毒素限值(L) 为每 1mg 硫酸头孢匹罗中含内毒素的量应小于 0.10EU。

4. 根据所设定的内毒素限值($L = 0.10\text{EU} \cdot \text{mg}^{-1}$), 选用标示灵敏度 $\lambda = 0.125\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的鲎试剂, 对硫酸头孢匹罗进行细菌内毒素检查结果: 阳性对照管(PC) 与供试品阳性对照管(PPC) 均为(+), 而阴性对照管及样品管均为(-), 试验证明可用细菌内毒素检查法控制硫酸头孢匹罗的质量。

TLC 鉴别复方制剂中的人工牛黄

张宝珍 龚 玲(贵州省安顺市药品检验所 安顺 561000)

摘要 用 TLC 方法鉴别复方制剂中的人工牛黄、胆酸、猪去氧胆酸的检测准确, 专属性强, 灵敏度高, 检出的斑点明显, 颜色清晰, 重现性好, 可用于含有人工牛黄的鉴别。

关键词 复方制剂; 胆酸; 猪去氧胆酸; 薄层色谱; 鉴别

Identification of Artificial Bezoar in Compound Preparations by TLC

Zhang Bao-zhen, Gong Ling (Guizhou Anshun Institute for Drug Control, Anshun 561000)

Abstract It's a good method to identify artificial bezoar, cholic acid, and hyodesoxycholic acid in compound preparations by TLC, for its clear blot with good reproducibility.

Key words Compound Preparations; cholic acid; hyodesoxycholic acid; TLC; Identification

许多复方制剂品种中都含有人工牛黄, 收载于《国家药品标准(化学药品地方标准上升国家标准)》, 笔者阅读了第一册至第十六册中含有人工牛黄的制剂品种的鉴别, 发现存在以下弊端: 其处方相同时, 由于操作规定不严密, 试验时很难掌握, 导致鉴别的结果不同, 如反应后所显的颜色有蓝色、蓝紫色、紫蓝色之别; 有的不显颜色; 又如取样量不同、 70°C 水浴保温时间没有明确规定等, 在实际工作中极易误导检验人员做出错误结论。为此, 我们作了以下试验, 选择 TLC 方法鉴别复方制剂中的人工牛黄。本方法简单, 专属性强, 排除其它物质的干扰, 灵敏度高, 检出的斑点清晰, 重现性好, 可用于复方制剂中人工牛黄的鉴别。现报导如下:

一、试药试剂

1. 自制硅胶 G 薄层板, $10\text{cm} \times 20\text{cm}$, 室温下晾干后在 110°C 活化 30 分钟后备用。

2. 对照品: 胆酸、猪去氧胆酸(来自中国药品生物制品检定所), 所用试剂均为分析纯。

3. 定量毛细管

4. 药品: 小儿氨酚黄那敏片, 小儿氨酚烷胺颗粒, 氨咖黄敏胶囊, 小儿氨咖黄敏颗粒(均为我所抽检药品)

二、试验条件的选择

1. 展开系统和显色剂:

1.1 异辛烷-醋酸丁酯-冰醋酸-甲醇(8:4:4:1), 显色剂: 30% 硫酸乙醇溶液。

1.2 氯仿-乙醚-冰醋酸(2:2:1), 显色剂: 30% 硫酸乙醇溶液。

1.3 异辛烷-异丙醚-冰醋酸(2:3:1), 显色剂: 硫酸-20% 乙醇(3:10)

1.4 醋酸乙酯-正己烷-冰醋酸-甲醇(16:2:2:1), 显色剂: 硫酸-醋酸-无水乙醇(1:1:10)

1.5 正乙烷-醋酸乙酯-甲醇(20:25:23), 显色剂: 5% 硫酸乙醇溶液。

1.6 氯仿-甲醇-丙酮-氨水(9:1.5:1:0.2), 显色剂: 5% 硫酸乙醇溶液。

通过对以上 6 组展开系统和显色剂的试验结果进行比较, 用第 4 组时检出的斑点明显, 灵敏度高, Rf 值分离效果好。猪去氧胆酸 Rf = 0.58, 胆酸的 Rf = 0.40。

2. 点样环境的适用性选择

因考虑温度、湿度对薄层分离的影响, 通过对温、湿度的试验比较, 温度、湿度控制在以下范围展开分离效果好。温度: 15℃~25℃, 相对湿度: 60%~75%。

3. 点样量选择

试验方法: 供试品(按处方中含人工牛黄量计算约相当于 10mg) 取样, 研细, 移置 150ml 分液漏斗中, 加水 5ml, 加稀盐酸 2ml, 摇匀, 加氯仿提取两次, 每次 10ml, 振摇 2 分钟静置分层, 合并氯仿置水浴上蒸干, 残渣加乙醇 2ml 溶解, 作为供试品溶液。另取胆酸、猪去氧胆酸对照品, 适量, 分别制成每 1ml 中含 2mg 的乙醇溶液作为对照品溶液。照薄层色谱法《中国药典》2000 年版二部分附录 VIB 试验, 分别取样品溶液与对照品溶液 2μl, 4μl, 6μl, 8μl, 10μl, 12μl 点于同一硅胶 G 薄层板上展开, 点样量为 2μl~12μl, 在日光与紫外光下检视作比较, 均能检出清晰斑点, 但建议选用点样量 10μl。在工作中做了 23 个厂家、品种, 29 个批次, 因二个批号以上的品种只有 6 家, 列表如下:

品种	批号	日光下检视 10 分钟内	紫外光 365nm 检视 10 分钟后	对照品 (同前操作)
		显黄色斑点	显荧光斑点	
南宁市维威制药有限公司	小儿氨酚	0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0	
	黄那敏片			
中外合资太阳石康山药业有限公司	小儿氨咖	0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0	
	黄敏颗粒			
四川蜀中药业有限公司	氨咖黄	0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0	
	敏胶囊			
重庆科瑞制药有限公司	小儿氨咖	0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	0
	黄敏颗粒			
扬子江制药股份有限公司	氨咖黄	0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0	0
	敏胶囊			
河北冀衡集团华威制药有限公司	小儿氨酚	1 2 3 4 5 6 7 8	1 2 3 4 5 6 7 8	1 2 3 4 5 6 7 8
	烷胺颗粒			

1. 猪去氧胆酸 2. 胆酸 3. 样品小儿氨酚黄那敏片 4. 样品小儿氨酚烷胺颗粒 5. 样品氨咖黄敏胶囊 6. 样品小儿氨咖黄敏颗粒
7. 样品氨咖黄敏胶囊 8. 样品小儿氨咖黄敏颗粒 猪去氧胆酸 Rf = 0.58 胆酸的 Rf = 0.40 9. 6 种样品的 Rf 与胆酸、猪去氧胆酸对照品的 Rf 符合

三、方法与结果

取复方制剂品种(按处方中含人工牛黄量计算约相当于 10 毫克) 研细, 移置 150ml 分液漏斗中, 加水 5ml, 加稀盐酸 2ml, 摇匀, 加氯仿提取两次, 每次 10ml, 振摇 2 分钟, 静置分层, 分取氯仿层, 合并氯仿, 置水浴上蒸干, 残渣加乙醇 2ml 溶解, 作为供试品溶液。另取对照品胆酸、猪去氧胆酸适量, 分别制成每 1ml 中含 2mg 的乙醇溶液作为对照品溶液。照薄层色谱法《中国药典》2000 年版二部附录 VIB 试验, 吸取上述供试品溶液和两种对照品溶液各 10μl, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以醋酸乙酯-正己烷-冰醋酸-甲醇(16:2:2:1) 为展开剂取出晾干, 喷以硫酸-醋酸-无水乙醇(1:1:10) 的混合液在 110℃ 加热 10 分钟, 在日光下和紫外光灯(365nm)

下检视, 供试品与对照品所显斑点的位置与颜色相同。在日光下显黄色清晰斑点, 在紫外光 365nm 波长下检视显蓝绿色荧光斑点。阴性对照溶液的制备: 按照每个品种的处方量除人工牛黄外, 分别取对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因、辅料, 在相同试验条件下照供试品溶液的制备方法制成, 以 3、4、5、6、7、8 六种溶液按上述方法点样同法操作、检视。阴性对照色谱在日光下不显黄色斑点, 对照品胆酸、猪去氧胆酸显黄色斑点; 阴性对照色谱在紫外光 365nm 波长下检视不显蓝绿色荧光斑点, 对照品胆酸、猪去氧胆酸显蓝绿色荧光斑点。(室温 19.5℃, 湿度 72%), 展距: 16cm。结果显示在薄层色谱鉴别中, 阴性对照无干扰。见列表及图。

四、讨论

1. 本文对展开系统、显色剂、点样量、温度和湿度的观察试验得出以下结论: (四种药品处方中含人工牛黄量不相同, 氨咖黄敏胶囊、小儿氨咖黄敏颗粒、小儿氨酚黄那敏片、小儿氨酚烷胺颗粒, 有 10mg, 5mg, 4mg 之别, 因此取样量按处方含量计算含人工牛黄约相当于 10mg 为宜) 其次, 上述展开系统和显色剂选择第 4 组效果最好; 点样量选择 10 μ l 效果最好; 温度选择 15℃~ 25℃、湿度选择 60%~ 75% 效果最好。薄层色谱图中显色斑点分离清晰。

2. 以上样品各两批试验三次, 复验结果相同。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药品标准, 中药成方制剂保护第一分册, 1996 年, 25 页。
- [2] 中国药典 2000 年版一部, 52 页。
- [3] 中华人民共和国药典, 中药薄层色谱彩色图集, 第 34 页。
- [4] 中国药品标准, 复方制剂中人工牛黄鉴定方法的改进, 李慧芳, 2003 年第 4 卷, 第 4 期, 31 页。
- [5] 国家药品标准 W S10001-(HD-12333)-2002, 13-128。

磷霉素钙微生物检定法的改进

李宁宁 (湖南省永州市药品检验所 永州 425006)

摘要 目的: 通过方法的改进, 提高磷霉素钙微生物检定法的可操作性与准确性。方法: 通过调节检定用培养基的 pH, 从而改进方法。结果: 使用本方法检测磷霉素钙更具可操作性, 更加准确、方便。结论: 该法可在磷霉素钙微生物检定上推荐使用。

关键词 磷霉素钙; 微生物检定法

Improvement on Microbial Assay of Fosfomycin Calcium

Li Ning-ning (Yongzhou Institute for Drug Control of Hunan Province, Yongzhou 425006)

Abstract Objective: The maneuverability and accuracy of the Microbial Assay for Fosfomycin Calcium was improved. **Methods:** pH value of the culture was adjusted. **Results:** This improved method was easy to operate and more accurate and convenient. **Conclusion:** This method was recommended to be used in the Microbial Assay of Fosfomycin Calcium.

Key words Fosfomycin Calcium; Microbial Assay.

磷霉素 (Fosfomycin) 为一广谱抗生素, 系 1969 年自西班牙土壤中的链丝菌 (streptomyces fradiae) 所产生的一种抗生素。我国于 1972 年化学合成。

磷霉素钙在《国家药品标准》化学药品地方标准上升国家标准第十六册、《中国药典》2000 年版 2004 增补本及《中国药典》2005 年版中均采用微生物检定法测定含量。

实验发现按上述标准收载方法测效价时, 根本不能形成抑菌圈, 试验菌生长满整个平皿, 增大标准品、供试品的最终抑菌浓度同样不能形成抑菌圈, 根本无法用该法测定其效价, 致使该检测方法缺乏可操作性。为此, 作者对测定条件进行了探索和改进, 采用本法实验, 用仪器测量所得数据准确度高, FL % 率均在 7.0 以下, 可靠性测验的各项统计指标均可达到《中国药典》2005 年版二部对抗生素微生物检定的要求。

一、试剂和仪器

藤黄微球菌 [CMCC (B) 28001] (湖南省药品检验所)

抗生素检定用培养基 II 号 pH 7.9 $\pm$ 0.1 (批号 0109272 北京三药科技开发公司生产)

磷酸二氢钾 (广东台山化工厂 AR)

磷酸氢二钾 (汕头市光华化学厂 20030315 AR)

磷霉素标准品 (批号 0350—200001, 每毫克 651 磷霉素单位, 中国药品生物制品检定所)

ZY-300IV 型多功能微生物自动测量分析仪 (先驱制造)

磷霉素钙胶囊 (批号 040801、050101 武汉远大制药集团股份有限公司 规格: 0.1g)

磷霉素钙胶囊 (批号 03071 湖北武当生物制药有限公司 规格 0.2g)

二、实验条件的探索

1. 菌悬液的制备