

使用的品种, 建议进行整理和修订, 使之更适应当前对药品质量控制的要求; 对于一个药品多个标准的问题, 建议对标准进行再论证, 形成共识, 避免出现一个药品多个标准或一个剂型多个批件问题的出现; 对于已过试用期的“部标”、“局标”批件进行标准的再修订整理和颁布, 以体现国家药品标准的严肃性。

3.3 对于地市级药检所难收集到新修订药品标准的问题, 建议国家药品标准制定或发布部门尽

快建立起官方的药品标准查询网站, 将标准修订的相关信息及时在网上公布; 也可利用《中国药品标准》杂志作为药品标准的发布刊物, 从行政上、法律上赋予该刊物所刊登的药品标准具有与正式国家颁布的药品标准同等的法律效力, 可以作为药品标准溯源依据, 这样就能极大地方便药品标准的使用部门对新修订药品标准的收集和执行, 从而有效防范差错事故的发生。

中国药典“盐酸美他环素”原料药及其制剂有关物质测定方法的修改建议

刘 英(河南省药品检验所 郑州 450003)

摘要 目的: 改善盐酸美他环素原料药及其制剂中有关物质的药典标准规定。方法: 色谱柱: Alltech Alltima C₁₈(250×4.6mm, 5μm); 流动相: 0.05mol/L 草酸铵溶液-二甲基甲酰胺-0.2mol/L 磷酸氢二铵溶液(65:27:7); 流速: 1ml·min⁻¹; 柱温: 35℃; 检测波长为280nm, 进样量20μl。结果: 除土霉素杂质外盐酸美他环素原料药及其制剂中尚含较多其他杂质。结论: 建议对盐酸美他环素原料药及其制剂药典方法中有关物质的标准规定予以修改。

关键词 高效液相色谱法; 盐酸美他环素; 有关物质

Suggestion on the Revision of Determination for Related Substances in Metacycline Hydrochloride and its Preparations

Liu Ying(Henan Provincial Institute for Drug Control, Zhengzhou 450003)

Abstract Objective: To improve the related substances standard of Metacycline Hydrochloride and its preparations in ChP2005. **Method:** The HPLC was carried out with column Alltech Alltima^MC₁₈(250×4.6mm, 5μm) set at 35 and the mobile phase consisted of 0.05 mol·ml⁻¹ ammonium oxalic acid-N,N-dimethylformamide-0.2 mol·ml⁻¹ diammonium phosphate acid (65 27 7) with flow rate of 1 ml·min⁻¹. The detection wavelength was 210 nm. **Results:** There were several related impurities in the Metacycline Hydrochloride and its preparations. **Conclusion:** Related revision of ChP is suggested.

Key words HPLC; Metacycline Hydrochloride; Related substances

盐酸美他环素抗菌作用仅次于强力霉素, 口服吸收良好, 排泄缓慢, 对四环素或土霉素耐药菌株也可使用。主要用于治疗尿道感染、呼吸道感染, 皮肤感染等。

盐酸美他环素及其制剂2005版《中国药典》有收载, 其有关物质检查所用的方法为高效液相色谱法, 杂质只控制土霉素的量。但我们在日常检验工作中发现, 该品种及其制剂中土霉素的量一般均在控制范围(1%)之内, 且多数未检出。然而未控制的其他杂质较多, 总量可高达3.6%。

一、仪器与试药

高效液相色谱仪: Waters 2695-2996 色谱系统; 美他环素对照品由中国药品生物制品检定所提供,

批号: 130499-200101, 90.1%, 土霉素对照品由中国药品生物制品检定所提供, 批号: 130487-200302 88.2%; 盐酸四环素对照品、盐酸金霉素对照品、多西环素对照品、β-多西环素对照品、1-差向金霉素对照品、4-差向四环素对照品、脱水四环素对照品与脱水差向四环素对照品均由中国药品生物制品检定所提供。盐酸美他环素胶囊: 河南A药厂, 规格0.15g, 批号 030311、030312、030313; 河南B药厂, 规格0.2g, 批号 050226; 河南C药厂, 规格0.1g, 批号 050602; 河南D药厂, 规格0.1g, 批号040607。盐酸美他环素原料: 河南B药厂, 批号20030504。其他试剂均为分析纯。

二、方法与结果

1. 色谱条件与系统适用性实验^[1] 色谱柱: Alltech Alltima C₁₈(250 × 4.6mm 5μm); 流动相: 0.05mol/L 草酸铵溶液-二甲基甲酰胺-0.2mol/L 磷酸氢二铵溶液(65:27:7)用磷酸调节 pH 值为 7.4; 流速: 1ml · min⁻¹; 柱温: 35; 检测波长为 280nm, 进样量 20μl。

称取美他环素对照品与土霉素对照品适量, 加 0.01mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至各含 0.08mg · ml⁻¹ 的溶液, 进样 20μl, 记录色谱图, 在此色谱条件下, 测得盐酸美他环素色谱峰与土霉素色谱峰的分度为 9.1(图 1)。

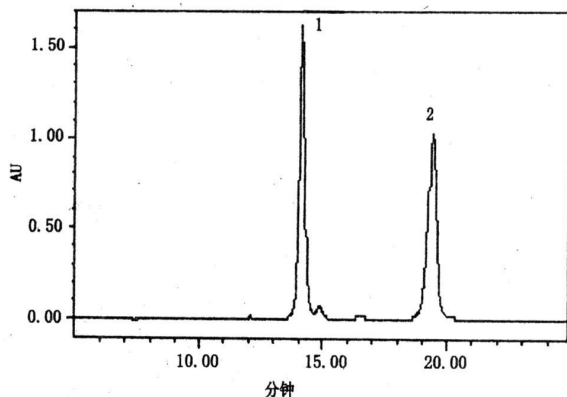


图 1 美他环素系统适用性的 HPLC 色谱图

1 美他环素 2 土霉素

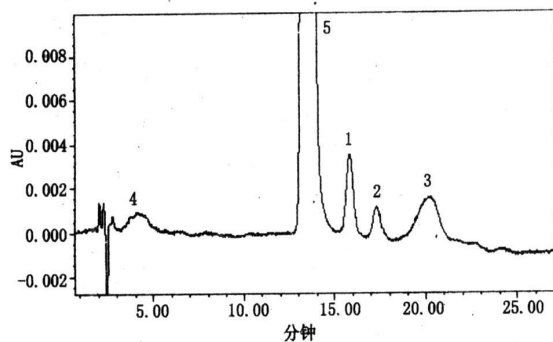


图 2 美他环素供试品的 HPLC 色谱图

1. 杂质 1 2. 杂质 2 3. 杂质 3 4. 杂质 4 5. 美他环素

2. 结果

精密称取盐酸美他环素供试品适量, 分别加 0.01mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至 0.2mg · ml⁻¹ 的

溶液, 作为供试品溶液; 精密量取适量, 加 0.01mol/L 盐酸溶液制成 2μg · ml⁻¹ 的溶液, 作为对照溶液, 分别取 20μl, 注入液相色谱仪, 记录色谱图。盐酸美他环素原料及其胶囊的有关物质测定色谱图见图 2, 有关物质测定结果见表 1。

表 1 盐酸美他环素原料与胶囊的有关物质测定结果

厂家	剂型	批号	杂质含量%					总量
			土霉素	杂质 1	杂质 2	杂质 3	杂质 4	
A	胶囊	030311	0.0	1.2	0.1	0.6	0.5	2.4
A	胶囊	030312	0.0	1.3	0.2	0.6	0.7	2.8
A	胶囊	030313	0.0	1.2	0.1	0.6	0.7	2.5
B	原料	200030504	0.0	1.2	0.1	0.5	0.0	1.9
B	胶囊	050226	0.0	0.7	0.6	2.3	0.0	3.6
C	胶囊	050602	0.0	0.7	0.0	0.4	0.0	1.1
D	胶囊	040607	0.0	1.3	0.4	1.8	0.0	3.5

三、讨论

盐酸美他环素是以土霉素为原料, 经氯化、消除、还原或氯化合成的半合成四环素类抗生素, 土霉素脱氯时也可产生 6-脱氧土霉素等杂质; 四环素类抗生素对各种氧化剂, 包括空气中氧气在内, 都是不稳定的, 容易产生各种杂质^[2]。作者曾取各四环素属抗生素及其有关异构体共 8 种混合后, 有上述色谱条件进行分离, 几乎均达到基线分离。经对保留时间比较, 盐酸美他环素供试品中, 除了杂质 3 可能为多西环素外, 其他均为未知杂质。虽然这些原料药及其制剂中土霉素杂质均未检出, 完全符合有关物质的限度规定, 但那些未知杂质含量较高, 远远高于土霉素的限度规定(1.0%), 高者达 3.6%。这些未知杂质有可能导致药物的毒副作用, 因而应该在药品质量标准中除对土霉素杂质的量进行控制外, 还应对其他有关物质的量进行控制。建议对盐酸美他环素原料药及其制剂的标准予以修订, 以保证药品的质量。

参考文献

[1] 中华人民共和国药典. 二部. 2005: 549

[2] 俞文和, 杨纪根. 抗生素工艺学. 第 1 版. 辽宁: 辽宁科学技术出版社, 1988, 451

部分药品按品种采用大肠菌群控制的建议

董根娣 陈敏 祝锡林(江苏省无锡药品检验所 无锡 214021)