

中华人民共和国卫生部药品标准

抗生素生化药品注释

(第一册1989)

中华人民共和国卫生部药典委员会 编

一九九〇年

抗生素药品注释

江苏工业学院图书馆
藏书章

前 言

为配合《中华人民共和国卫生部药品标准抗生素药品第一册（1989）》、《中华人民共和国卫生部药品标准生化药品第一册（1989）》的执行，我会组织各起草单位，在总结、整理起草标准工作中积累的经验和资料的基础上，编写《中华人民共和国卫生部药品标准抗生素·生化药品注释（第一册1989）》一书，供有关医药人员参考。

本书分两部分。第一部分为抗生素药品注释，收载正文注释18篇，附录注释2篇。第二部分为生化药品注释，收载正文19篇，附录3篇。各品种制剂的注释随原料药。属1990年版药典品种制剂的注释以及因故暂缺的个别品种注释将收入《中华人民共和国药典（1990年版）二部注释》中。

本书第二部分中的肝素钙、垂体后叶粉及升压素生物检定法三篇注释经申蕴如等同志审改。

由于本书是初次编写，缺乏经验，加之编写及审、定稿的全部工作是在不到一年的时间内完成的，难免有错误和不妥之处，希望读者提出批评指正，以便改进工作。

中华人民共和国卫生部药典委员会

1990年9月

本书编审委员名单

(以姓名笔划为序)

抗生素药品编委： 张治铨 张咸理 吴 铨 薛奎贞

生化药品 编委： 徐连连 徐康森 章月华 薛奎贞

目 次

抗生素药品注释

土霉素	(3)
头孢哌酮	(6)
四环素	(11)
头孢唑林钠	(14)
头孢羟氨苄(羟氨苄头孢菌素)	(18)
头孢噻肟钠	(21)
麦白霉素	(25)
呋喃苄青霉素钠	(28)
盐酸平阳霉素	(32)
制霉菌素	(36)
哌拉西林(氧哌嗪青霉素)	(38)
盐酸去甲万古霉素	(42)
琥乙红霉素	(45)
硫酸卷曲霉素	(47)
硫酸核糖霉素	(51)
硫酸粘菌素	(53)
羧苄青霉素钠	(55)
磺苄青霉素钠	(58)
粘菌素微生物检定法(附录)	(61)
澄清度检查法(附录)	(62)

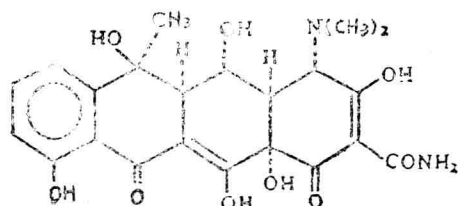
生化药品注释

三磷酸腺苷二钠	(67)
肌苷	(70)
多酶片	(73)
抑肽酶	(74)
肝素钙	(76)
尿激酶	(77)
垂体后叶粉	(80)
乳酶生	(81)
胃蛋白酶	(82)
胃膜素	(84)
胰蛋白酶	(86)
弹性酶	(88)
辅酶A	(91)
辅酶Q ₁₀	(94)
硫酸软骨素	(98)
腺苷辅酶维生素B ₁₂	(101)
溶菌酶	(105)
糜胰蛋白酶	(108)
糜蛋白酶	(109)
升压素生物检定法(附录)	(112)
电泳法(附录)	(113)
乳酸菌制剂检验法(附录)	(119)

抗生素药品注释

土 霉 素

OXYTETRACYCLINUM



[$C_{22}H_{24}N_2O_9 = 460.44$]

化学名：5—羟基四环素

5—Hydroxytetracycline

2—Naphthacenecarboxamide, 4—(dimethylamino)—1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-[4s-(4 α ,4a α ,5 α ,5a α ,6 β ,12a α)] [79-57-2]

英文名：Oxytetracycline (INN)

异名：地霉素；氧四环素

本品为抗生素类药，系Finlay等1950年自龟裂链丝菌 (*streptomyces rimosuo*) 的培养液中分离而得^[1]，国内自1952年开始生产，目前除卫生部药品标准收载外，BP (1988)、USP (XXII)、日抗基 (1986) 等均有收载。

本品为广谱抗生素，对革兰氏阴性细菌和阳性细菌均有抑菌作用，同时对大型滤过性病毒、各种立克次体、螺旋体、放线菌、某些原虫等亦具有抑制作用，尤其对溶组织阿米巴、某些梭状芽孢杆菌、绿脓杆菌和立克次体的效力更佳。其作用机制，主要是干扰细菌蛋白质的合成。本品常见的胃肠道副反应是恶心和腹泻。长期服用可引起肝脏损害。

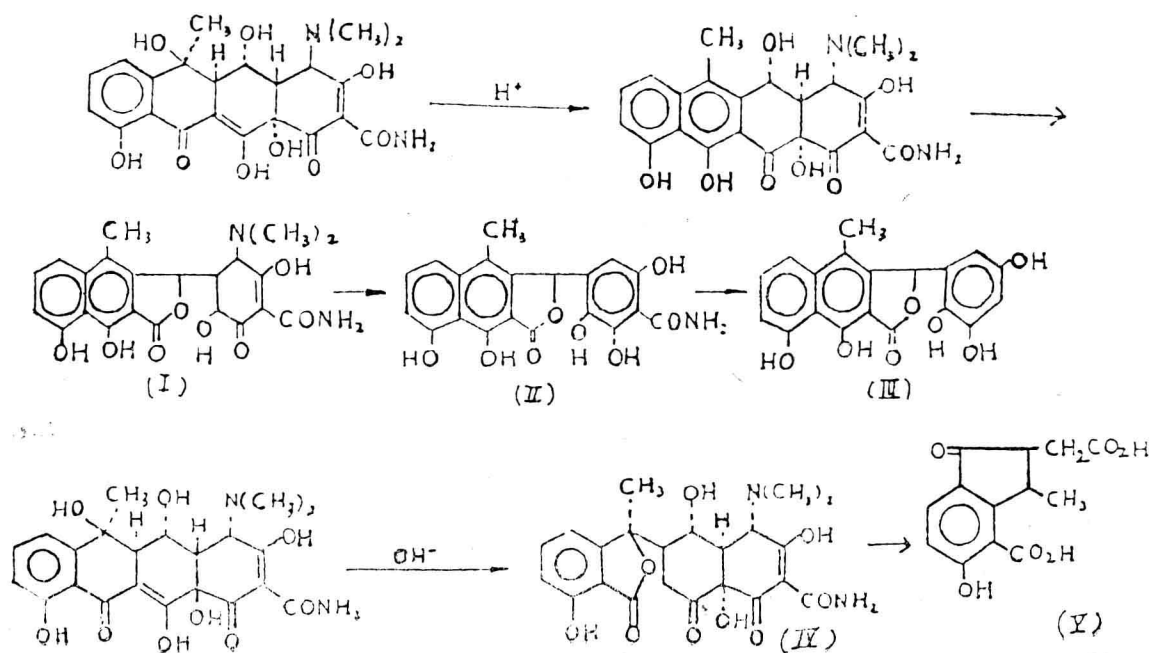
【制法概要】 本品由龟裂链丝菌发酵产生。其提取和精制的生产路线如下：

发酵液 $\xrightarrow{\text{〔酸化〕}}$ 初滤液 $\xrightarrow{\text{〔脱色〕 〔碱化〕}}$ 结晶 $\xrightarrow{\text{〔水洗〕 〔干燥〕}}$ 土霉素

【性状】 本品为淡黄色的结晶性或无定形粉末。在水中结晶，一般都含有2分子结晶水，该结晶水在相对湿度50%的条件下较为稳定，故国际和国家标准品都以该物质为原料标化而成。土霉素在真空下105℃加热140小时，活性损失20%。对各种氧化剂包括空气中氧气在内，都是不稳定的，成品贮存中颜色变深和空气中氧气的氧化作用有关。在微酸性溶液中较为稳定，pH过酸或过碱，特别在升温情况下易失活。在酸性条件下C₆上的醇羟基和C_{5a}上的氢发生反式消除反应，生成橙黄色脱水土霉素，进一步降解形成立体异构 α 和 β 阿扑土霉素的混合物(I)，两者的区别仅在于环己烯烷环上取代基的立体结构不同。在酸性下继续氧化，阿扑土霉素的

A环进一步氧化, 去除二甲胺基而芳构化, 产生Terrinalide (II), 后者在较激烈的条件下, 生成去酰胺衍生物 (III)。

在碱性溶液中, 由于氢氧离子的作用, C₆上的羟基形成氧负离子, 向C₁₁发生分子内亲核进攻, 经电子转移, C环破裂生成具有内酯结构的异构体 (IV), 进一步水解生成土霉素酸 (V)。



在弱酸性溶液中, 四环素族抗生素分子内C₄上的二甲胺基易于发生差向异构化, 生成差向异构体, 而土霉素由于C-5上的羟基和二甲胺基形成氢键则较稳定。

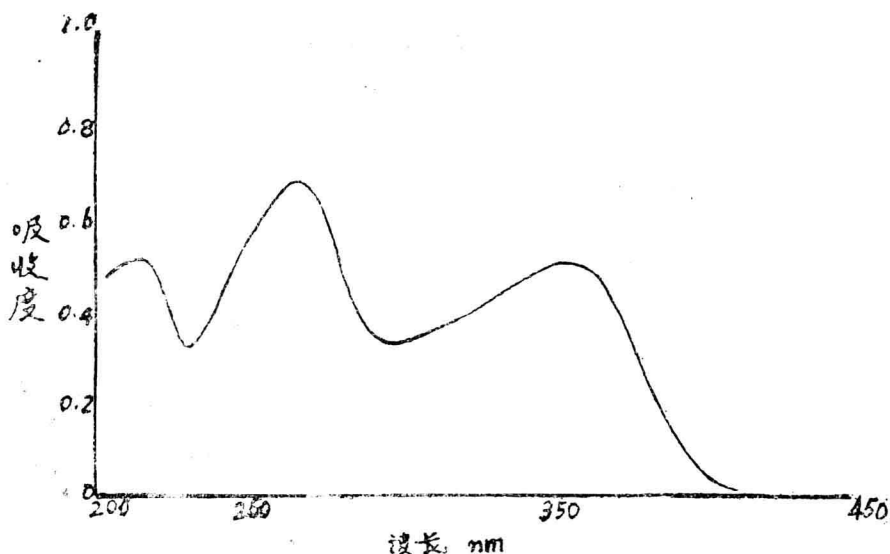
【比旋度】 实践证明, 需在加酸溶液1h后, 再依法测定, 否则比旋度不稳定, 结果见表。

放置时间对土霉素比旋度的影响

时间 编号	30min	60min	120min
1	-201°	-203°	-203°
2	-204°	-205°	-205°
3	-203°	-205°	-205°

【鉴别】 (1) 本品与硫酸作用呈朱红色。同族中四环素与硫酸作用呈深紫色; 金霉素与硫酸作用呈蓝色; 脱氧土霉素遇硫酸显黄色。不同的显色反应, 可作为四环素族中不同抗生素的区别。

(2) 本品在氯化钾缓冲液中, 于353nm波长处的吸光系数($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)为290~310。其紫外吸收图谱见下图



【检查】 酸碱度 土霉素分子中含有酚羟基和烯醇型羟基, 同时含有二甲胺基, 为两性化合物。本品为土霉素碱, 因而规定其pH值为4.5~7.5。

杂质吸收度 本品在发酵和提取过程中, 可能产生脱水土霉素和差向土霉素一类杂质, 同时在酸性溶液中又有某些降解产物生成, 据报导^[2], 此类杂质很可能是有色蛋白性杂质。在酸性溶液中呈橙黄色, 主要是菌丝蛋白或菌丝蛋白和发酵液中的黄豆蛋白的混合物。规定本品在430nm和490nm波长处测定吸收度, 主要是控制该类及一部分其他杂质。

【含量测定】 各国药典均采用微生物效价测定法, 但方法与检定菌不一。卫生部药品标准(1989)采用管碟法, 检定菌为藤黄八叠球菌(*Sarcina lutea*); BP(1988)采用管碟法, 检定菌为短小芽孢杆菌(*Bacillus pumilus*); USP(XXII)采用比浊法, 检定菌为金黄色葡萄球菌; 日抗基(1986)采用管碟法或比浊法, 前者检定菌为藤黄八叠球菌, 后者检定菌为克雷伯氏菌属的肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)。

在不同pH值下土霉素在水中溶解度不同, 一般pH1~2时溶解度较大, 故溶解供试品时, 先用盐酸液(0.1mol/L)溶解, 再加蒸馏水制成每1ml中约含1000单位溶液, 该溶液pH2时较为稳定, 否则测定效价偏低。

土霉素的理论效价以游离碱作为标准, 每1毫克为1000单位。

【制剂】 (1) 土霉素片(Tabellae Oxytetracyclini)

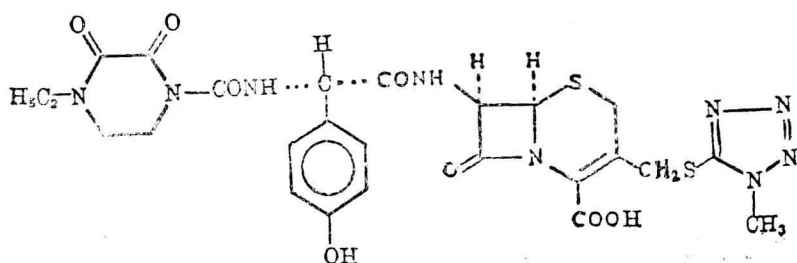
(2) 土霉素胶囊(Capsulae Oxytetracyclini)

参考文献

- [1] Finlay, A. C. et al, Science, 111, 85 (1950); CA, 44 5959 1950
- [2] 广西桂林制药厂: 医药工业, (1): 30, 1975

头 孢 哌 酮

CEFOPERAZONUM



[C₂₅H₂₇N₉O₈S₂ = 645.68]

化学名：(6R, 7R)-3-[[[(1-甲基-1H-四唑-5基)硫]甲基]-7-[(R)-2-(4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪碳酰氨基)-2-对羟基苯基]-乙酰氨基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.0]辛-2-烯-2-甲酸。

(6R,7R)-7-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine Carboxamido)-2- (p-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct 2-ene-2-carboxylic acid, 7-[[[(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl) carbonyl] amino] (4-hydroxyphenyl) acetyl]amino]-3-[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-, [6R-[6α, 7β(R*)]]-[62893-19-0]

英文名：Cefoperazone (INN)

异 名：氧哌羧苯唑头孢菌素

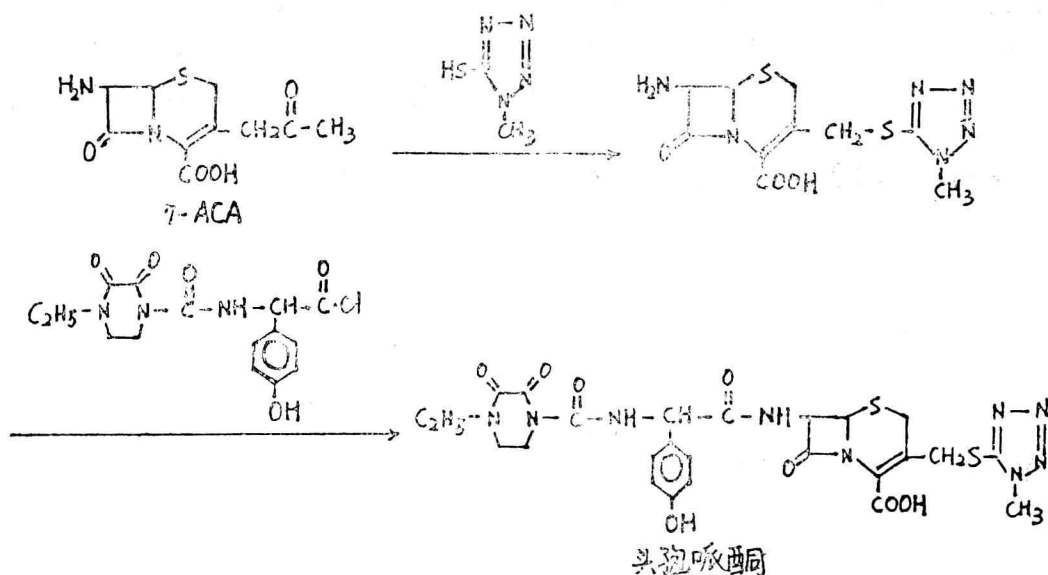
本品首先由日本富山化学公司研制开发(代号为T-1551)并于1981年获得日本厚生省批准,属第三代头孢类抗生素。国内于1985年投产。

本品具有抗菌谱广,尤其对绿脓杆菌有较强的抗菌活性;对革兰氏阴性杆菌β-内酰胺酶的稳定性较头孢唑林及第一代头孢类抗生素强;副作用小;体内分布广,血浓度高,特别在胆汁中亦有较高浓度;半衰期比第一代和第二代头孢菌素长等优点。

本品7位取代基上含有一个不对称碳原子,因此存在R和S两种构型的可能,实验表明R型活性强,S型对革兰氏阴性杆菌几乎无抗菌活性。

USP (XXII)、日抗基(1983)均收载本品的钠盐。

【制法概要】 本品以发酵产物头孢菌素C裂解后所得的7-氨基头孢霉烷酸为原料,通过下列工艺合成而得。

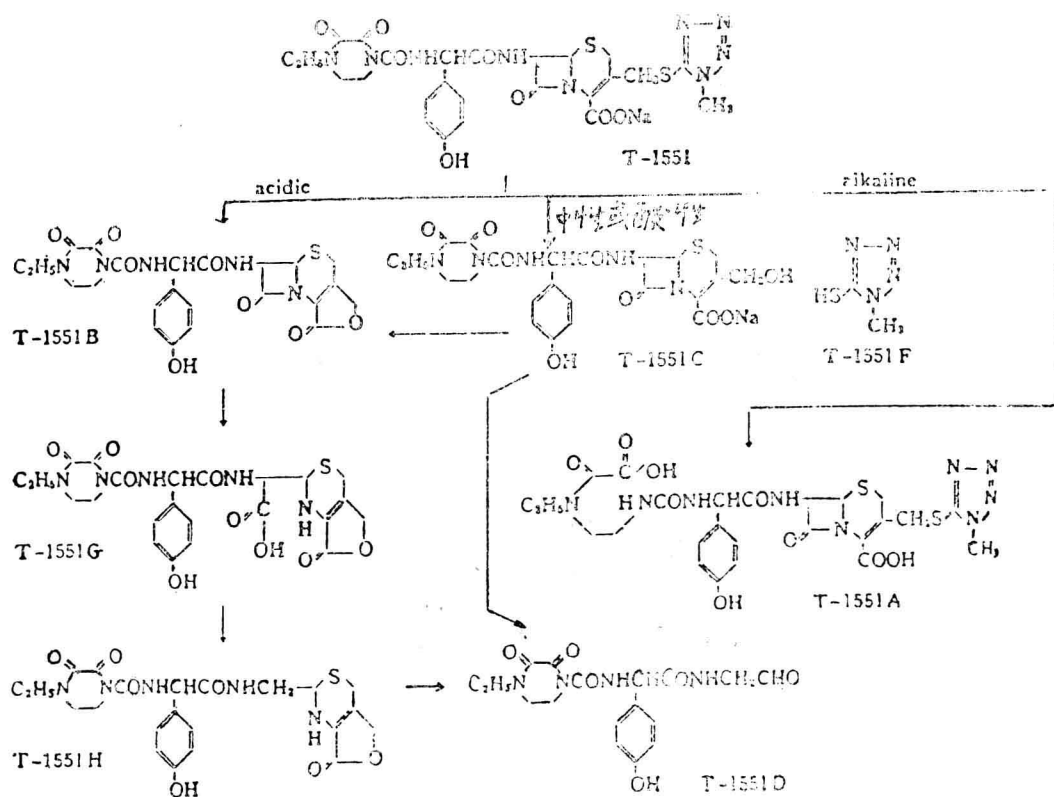


头孢哌酮

【性状】 热分析试验表明，本品含二分子结晶水，但结晶水在35~125℃逐渐失去，故很不稳定；其钠盐结晶品含一分子结晶水，冻干品不含结晶水。

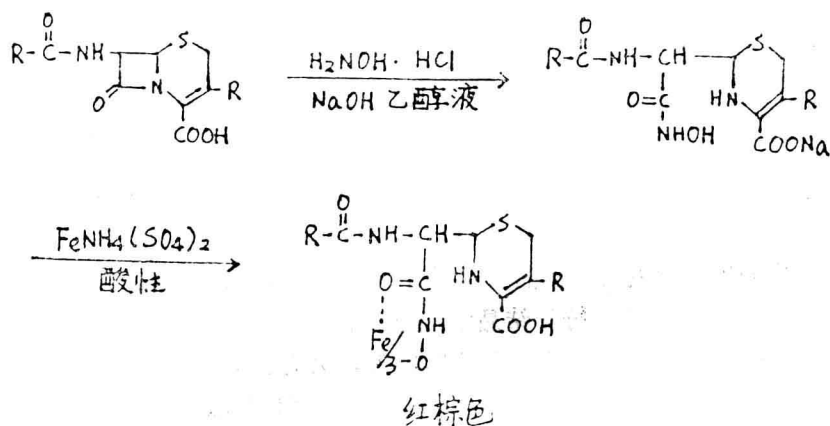
参照有关方法^[1]测定，本品引湿增重为7.31%，为有引湿性；其钠盐冻干品引湿增重为14.91%，为易引湿；而结晶粉引湿增重为7.57%，为有引湿性。

本品成钠盐后才能供注射用，故游离酸似应视为注射用头孢哌酮钠的中间体。其钠盐的干燥粉末在密封状态下于15℃以下保存30个月，外观及含量稳定，室温保存时颜色变深，含

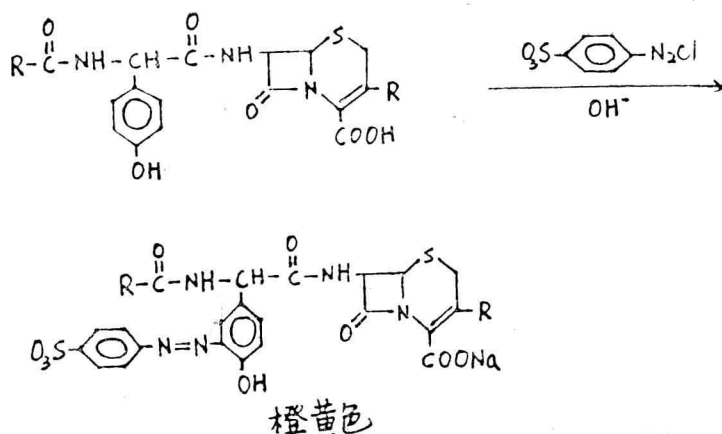


量在24个月后降低约10%。本品吸湿后加速破坏。水溶液对光不稳定，浓度越低，温度越高越不稳定，pH4~6时较稳定，pH3以下以及pH8以上迅速破坏。水溶液中的降解途径大致如图所示^[2]。另试验表明头孢哌酮在生产和贮存过程中会聚合产生具抗原性的高分子化合物。

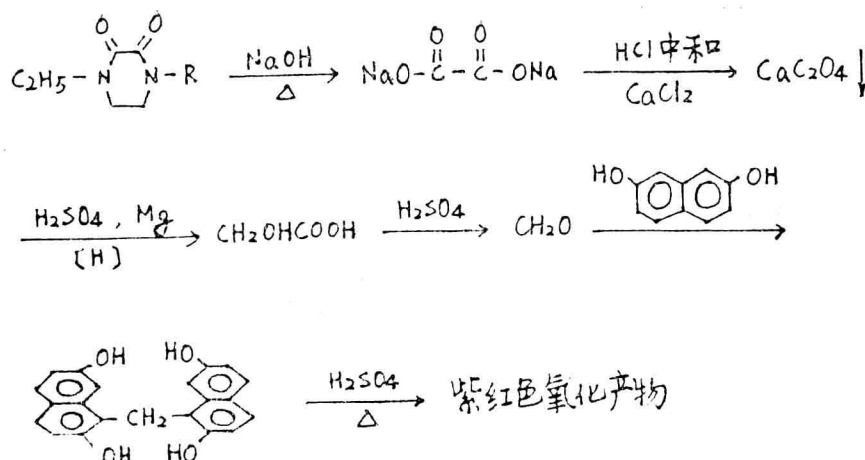
【鉴别】 (1) 本品为β-内酰胺类化合物，故呈下列呈色反应



(2) 本品7位侧链含有一 $\text{—}\text{OH}$ 基团，故与重氮盐产生下列偶合反应

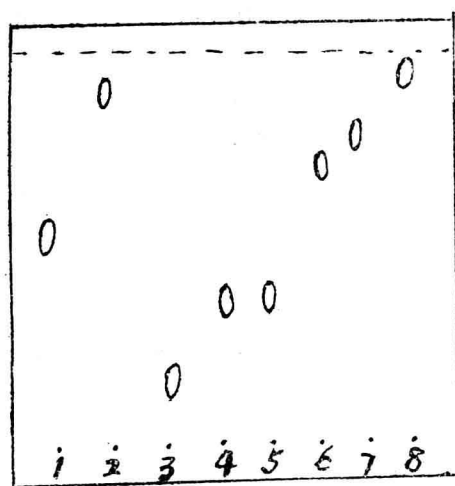


(3) 本品7位侧链含有氧哌嗪基团，故有下列反应



鉴别操作中要注意 CaC_2O_4 沉淀滤取后要用水充分洗净，以除去杂质，否则干扰供试液与 2,7-二羟基萘试液的呈色结果。

(4) 薄层层析中本品与常用的头孢类抗生素比移值之不同可资鉴别。薄层色谱示意图如下



1. 头孢哌酮
2. 头孢噻吩钠
3. 头孢噻啶
4. 头孢氨苄
5. 头孢拉定
6. 头孢唑林
7. 头孢噻肟
8. 头孢孟多酯钠

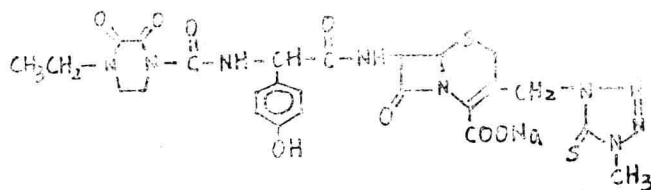
【检查】 酸度 本品水中极微溶解，其悬液仍呈酸性，其钠盐极易溶于水，水溶液近中性偏酸。

水分 本品含两分子结晶水，理论含水量为 5.28%，故规定水分不得过 6.0%，但由于

本品结晶水易失去,故产品的实际含水量有时会低于理论结晶水量。本品的钠盐冻干粉,因不含结晶水,故规定水分不得过2.0%。若为结晶性钠盐,则含一分子结晶水。

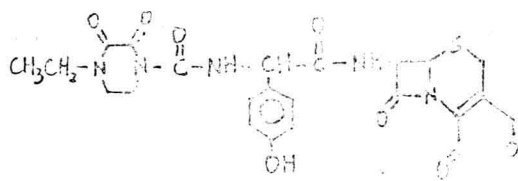
热原、无菌 本品成钠盐后方可供注射用,在制剂过程中需采取去热原及除菌过滤,故不作热原和无菌检查,而于制剂项下进行上述两项试验。

关于特殊杂质的检查 (1)本品合成过程中可能存在的副产物有头孢哌酮的同分异构体及旋光异构体。同分异构体即日抗基(1986)所称副产物Ⅱ,其结构式为:



日抗基控制含量应小于1.5%,国内产品中存在情况有待考核。其旋光异构体为本品7位侧链上不对称碳原子的S型化合物,但生产工艺条件控制得当,产品中一般检不出。

(2)本品中存在的降解产物,根据图一表明可能有多种,但日抗基(1986)只控制其中之一,即T-1551B,称作副产物Ⅰ,控制含量<5.0%,其结构式为:



T-1551B为本品在中性或酸性水溶液中的降解产物^[2],实验表明T-1551B在本品中检不出,主要在其钠盐中,一般<1%,贮存过程中变化情况有待考核。

(3)头孢哌酮高分子聚合物具抗原性,可采用凝胶色谱法测定,实验表明国内外产品中均含有高分子聚合物,含量多少不等,产品及贮存过程中变化情况有待考核。

【含量测定】 本品可采用多种方法定量,USP(XXII)版采用液相层析法,日抗基(1986)采用微生物效价测定法和液相层析法并列。为了提高液相层析法的准确度和专属性,在样品测定前要注意仪器适应性试验必须符合要求,即先采用T-1551B,头孢哌酮S型异构体。头孢哌酮及内标物乙酰苯胺的混合液进样,以检查这四种化合物的分离度是否符合要求。由于头孢哌酮与头孢哌酮S型异构体之间的分离度要达到药典附录规定的要求比较困难,因此只要求这两者的分离度应不小于1.0才可用于测定,测定时必须注意色谱柱的填料性能、流动相配比等方面的优选,以提高仪器的分离性能。

【贮存】 本品受热不稳定,故于冷处保存。为了减少成品中降解产物的量,故将本品效期缩短以便尽快成盐转成制剂。注射用头孢哌酮钠于冷处保存二年的产品经考核含量均在88.0%以上,表明本品钠盐在规定条件下贮存稳定性尚好。

【制剂】 注射用头孢哌酮钠(Cefoperazonum Natricum pro Injectione)
本品为头孢哌酮钠盐的冻干品,不含辅料。

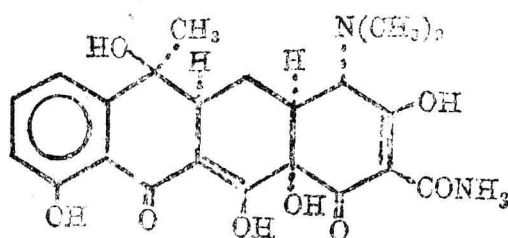
参考文献

- [1] 仇士林等, 药物分析杂志, 1(2), 1981
 [2] 才川勇等, 药学杂志, 99(12)1207~1218(1979)

上海市药品检验所 仇士林 撰稿
 林素青 审校

四 环 素

TETRACYCLINUM



[C₂₂H₂₄N₂O₈ = 444.44]

化学名: 6-甲基-4-(二甲氨基)-3,6,10,12,12a-五羟基-1,11-二氧代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢-2-并四苯甲酰胺

2-Naphthacenecarboxamide, 4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-Octahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-[4s-(4α,4aα,5aα,6β,12aα)]-[60-54-8]

英文名: Tetracycline (INN)

本品为四环素类抗生素。在研究金霉素和土霉素的过程中发现它们的基本分子结构本身可以独立存在,也是一种抗生素,称之为四环素(TC),于1953年起应用于临床。国内自1957年开始生产。中国药典(1977)收载。国外临床上多用盐酸四环素,四环素碱应用较少。BP(1988)、USP(XXII)、日抗基(1986)均有收载。

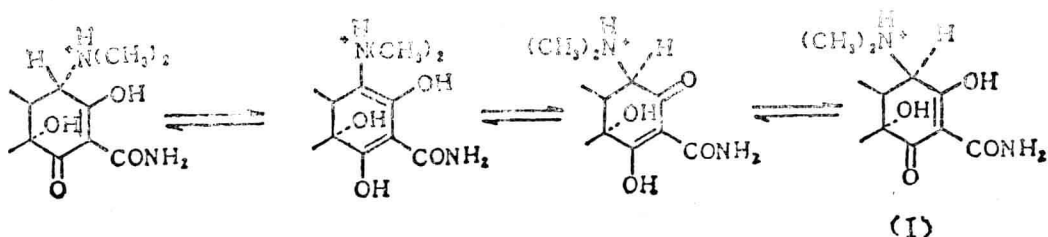
四环素口服制剂在国内应用极广,但近年来发现耐药现象严重,生物利用度测定发现其血浓度低于大多数常见致病菌的最低抑菌浓度^[1]。四环素大剂量及长期口服可损害肝脏,它和磷酸钙可形成稳定的螯合物,用四环素治疗小儿疾患,可使牙齿变棕色,特别在小儿第一次出牙期间影响大,孕妇服用后其后代可能产生牙齿变色,四环素也可沉淀在骨里,使骨生长缓慢,在临床应用时需加以注意。

【制法概要】 本品由放线菌属金色链丝菌(*S. aureofaciens*)发酵产生,发酵液经

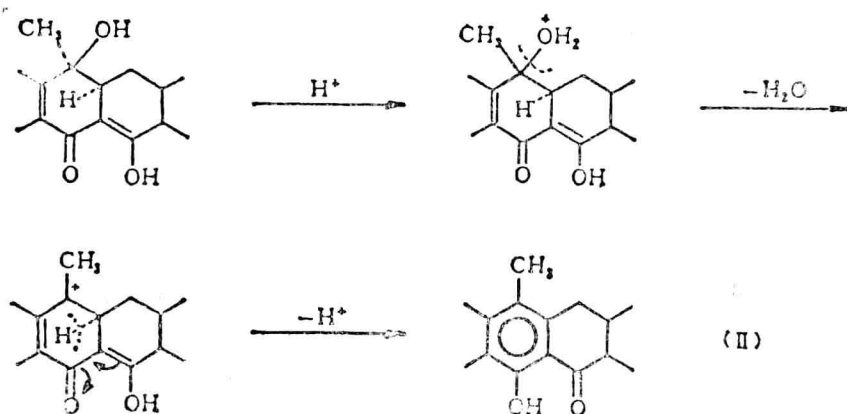
尿素复盐水结晶法提炼。

发酵液 $\xrightarrow{\text{〔酸化〕}}$ 酸化液 $\xrightarrow{\text{〔净化〕}}$ 净化液 $\xrightarrow{\text{〔过滤顶洗〕}}$ 滤洗混液 $\xrightarrow{\text{〔粗碱结晶〕}}$
 $\rightarrow$ 粗碱结晶液 $\xrightarrow{\text{〔分离洗涤〕}}$ 湿阻碱 $\xrightarrow{\text{〔溶解〕}}$ 尿素复盐溶解液 $\xrightarrow{\text{〔复盐结晶〕}}$ $\rightarrow$ 复
 盐结晶液 $\xrightarrow{\text{〔分离洗涤〕}}$ 湿复盐 $\xrightarrow{\text{〔溶解〕}}$ 复盐溶解液 $\xrightarrow{\text{〔过滤〕}}$ 复盐滤洗液
 $\xrightarrow{\text{〔精碱结晶〕}}$ 精碱结晶液 $\xrightarrow{\text{〔分离洗涤〕}}$ 湿精碱 $\xrightarrow{\text{〔干燥〕}}$ 四环素成品。

【性状】 四环素分子中含酚羟基和烯醇型羟基，显弱酸性，同时含有二甲氨基显弱碱性，故为两性化合物。在弱酸性水溶液中比较稳定，在pH2以下和pH7以上的溶液中易破坏失效。在pH2~6的溶液中放置后，由于C₄上的二甲氨基发生可逆的差向异构化作用，形成无抗菌作用的差向四环素（ETC）（I）。



四环素在酸性条件下特别是在加热情况下，C₆上的醇羟基和C_{5a}上的氢发生反式消去反应生成脱水四环素（ATC）（II）。



脱水四环素亦可形成差向异构体，称差向脱水四环素（EATC），在碱性溶液中，由于氢氧离子的作用，C₆上的羟基形成氧负离子，向C₁₁发生分子内亲核进攻，经中子转移，碳环破裂，生成具有内酯结构的异构体（III）。