

REFERENCES

- [1] WANG F, JIA F, GAO S Y. Determination of roxithromycin in plasma by LC-MS/MS and its application in the bioequivalence study [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2012, 29(12): 1128-1131.
- [2] Ch.P(2005) Volume II(中国药典 2005 年版.二部) [S]. 2005: 294, 233.
- [3] WANG S M, ZHOU S F, WANG C P. Study on the dissolution of roxithromycin capsules [J]. *J Hebei Med Univ*(河北医科大学学报), 2001, 22(1): 24-25.
- [4] ZHANG Y M, LIN L, CHEN Y P, et al. Study on the dissolubility of roxithromycin capsules and tablets from different manufactures [J]. *Fujian Med J*(福建医药杂志), 2005, 25(3): 105-107.
- [5] Ch.P(2010) Volume II(中国药典 2010 年版.二部) [S]. 2010: 462-466.

收稿日期: 2012-07-26

注射用克林霉素磷酸酯降压物质检查法的研究

刘骅(安徽省食品药品检验所, 合肥 230051)

摘要: 目的 建立注射用克林霉素磷酸酯降压物质检查法。方法 通过对注射用克林霉素磷酸酯与组织胺对照品引起麻醉猫血压下降程度比较的研究, 确定其降压物质检查法的限值。结果 注射用克林霉素磷酸酯降压物质检查限值确定为 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 较为合理。结论 注射用克林霉素磷酸酯降压物质检查拟定方法符合规定, 方法可行。

关键词: 注射用克林霉素磷酸酯; 降压物质检查法

中图分类号: R927.12 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)03-0306-03

Study on the Depressor Substance Test of Clindamycin Phosphate Injection

LIU Hua(*Anhui Institute for Food and Drug Control, Hefei 230051, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the depressor substance test of Clindamycin Phosphate Injection. **METHODS** By investigating the regulating action of Clindamycin Phosphate Injection and histamine for the blood pressure in the anesthetic cats, the limit values were determined for Clindamycin Phosphate Injection. **RESULTS** The most suitable limit of test for depressor substances for Clindamycin Phosphate Injection was $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. **CONCLUSION** The setted method for Clindamycin Phosphate Injection will be available.

KEY WORDS: Clindamycin Phosphate Injection; depressor substance test

克林霉素磷酸酯(*clindamycin phosphate*)是一种通过化学半合成的克林霉素衍生物, 进入机体后迅速水解为克林霉素而显示其药理活性, 抗菌作用机制与大环内酯类抗生素相似^[1]。由于抗菌谱广、吸收好、血药浓度高、组织分布好而广泛应用于临床。国内期刊^[2-3]报道的不良反应主要为胃肠道反应和血压下降, 心电图变化和心跳、呼吸停止, 皮疹、水肿等。目前有克林霉素磷酸酯注射液和注射用克林霉素磷酸酯两种制剂, 现行标准中只对原料药进行了降压物质检查, 对制剂未做要求。笔者查阅了美国药典、欧洲药典、日本药典、英国药典, 发现目前国内与美国、欧盟的同行质量标准及有关检验方法有一些差异。国外对克林霉素磷酸酯降压物质、异常毒性均未做要

求, 在生物安全方面仅设热原检查项。为保障用药安全, 提高质量标准, 本实验参照中国药典 2010 年版二部附录中降压物质检查法, 对注射用克林霉素磷酸酯的降压物质检查法的必要性和可行性进行探讨, 以建立注射用克林霉素磷酸酯的降压物质检查法。

1 材料

1.1 动物

猫, 2 只, $2.0\sim 4.0 \text{ kg}$, ♂, 购于南京青龙山动物养殖场。

1.2 试药

注射用克林霉素磷酸酯(安徽 A 制药有限公司, 批号: 100801, 规格: $0.3\text{g}\cdot\text{瓶}^{-1}$; 批号: 100802, 规格: $0.6 \text{ g}\cdot\text{瓶}^{-1}$; 批号: 100805, 规格: $0.9 \text{ g}\cdot\text{瓶}^{-1}$ 。

安徽 B 药业, 批号: 1105068, 规格: 0.3 g·瓶⁻¹。
湖北 C 厂家, 批号: 1104112, 规格: 0.3 g·瓶⁻¹

1.3 主要仪器与试剂

MP100 16 道生理信号记录仪(美国 BIOPAC 公司); 磷酸组织胺对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 150510-200412, 纯度: 0.362); 戊巴比妥钠(北京化学试剂公司, 批号: 061206, 规格: 25 g); 注射用苯巴比妥钠(福建省闽乐力捷迅药业有限公司, 批号: 100507, 规格: 0.1 g·瓶⁻¹); 肝素钠(北京欣经科生物技术有限公司分装, 规格: 160 U·mg⁻¹, 批号: H090720)。

2 方法^[4-5]与结果

2.1 麻醉动物及手术

用戊巴比妥钠(15 mg·mL⁻¹)和苯巴比妥钠(100 mg·mL⁻¹)按猫每公斤 1 mL 腹腔注射, 麻醉后, 固定于保温手术台上, 分离气管及颈动脉、股静脉, 在一侧颈动脉插入, 另一端连接至生物多导信号分析系统的动脉插管, 管内充满肝素钠生理盐水, 记录血压; 在一侧股静脉内插入静脉插管, 供给药用。待血压稳定后即可进行敏感度测定。

2.2 动物敏感度测定

自股静脉依次注入组织胺对照品稀释液, 剂量按动物体质量 0.05, 0.1, 0.15 μg·kg⁻¹, 重复给药 2 次。如 0.1 μg 剂量所致的血压下降值均 ≥ 2.67 kPa, 同时相应各剂量所致反应的平均值有差别, 可认为该动物的灵敏度符合规定。

2.3 给药方法

取灵敏度符合规定的实验用猫, 分别依次从股静脉注入 0.1 μg·kg⁻¹ 组织胺标准溶液(ds), 供试

品溶液(dt), 供试品溶液(dt), 0.1 μg·kg⁻¹ 组织胺标准溶液(ds), 记录血压下降值。供试品溶液(dt)与 0.1 μg·kg⁻¹ 组织胺标准溶液(ds)的注入体积应相等。

2.4 结果判断

以第一与第三、第二与第四剂量所致的反应分别比较, 如 dt 所致的反应值均不大于 ds 所致的反应值的一半, 即认为供试品降压物质检查符合规定; 否则按上述次序继续注射一组 4 个剂量, 并按相同方法分别比较 2 组内各对 ds、dt 剂量所致反应值; 如 dt 所致的反应值均不大于 ds 所致的反应值, 仍认为药物的降压物质检查符合规定; 如 dt 所致的反应值均大于 ds 所致的反应值, 即认为药物的降压物质检查不符合规定; 否则, 应另取动物复试。如复试的结果仍有 dt 所致的反应值大于 ds 所致的反应值, 即认为药物的降压物质检查不符合规定。

2.5 设定限值前研究^{[5]212}

通过静脉注射限值剂量的供试品, 观察对麻醉猫血压下降的程度, 以判定供试品中所含降压物质的量是否符合规定。根据临床用药须知, 成人常用量 0.6~1.2 g·d⁻¹, 分 2~4 次静脉注射, 严重感染者, 可增至 2.4 g·d⁻¹, 分 2~4 次静脉滴注。因此我们按最大量, 60 kg 成人用 2.4 g, 分 2 次注射, 则单次静脉注射最大量为 20 mg·kg⁻¹。根据指导原则按临床单次静脉注射每千克体质量剂量的 1/5~5 倍作为降压物质检查剂量限值。因此, 在 4~100 mg·kg⁻¹ 中进行试验, 用生理盐水将批号为 100801 的样品稀释成 5, 10, 20, 50, 100 mg·kg⁻¹ 5 个剂量进行预试验, 结果见表 1。

表 1 不同剂量的注射用克林霉素磷酸酯降压物质测定结果

Tab 1 Determination results of test for depressor substances of Clindamycin Phosphate Injection in different dosages

剂量/mg·kg ⁻¹	ds/mmHg	dt /mmHg	dt/mmHg	ds/mmHg		人用剂量的倍数
5	23.4	5.1	4.6	21.4	dt<1/2ds	1/4
10	21.8	12.3	11.8	23.7	1/2ds<dt<ds	1/2
20	26.8	13.9	14.3	26.2	1/2ds<dt<ds	1.0
50	32.0	52.4	50.2	32.7	dt>ds	2.5
100	32.5	62.2	63.4	29.8	dt>ds	5.0

结果表明, 供试品溶液有降压作用, 并与剂量呈正相关。当静脉注射本品 5 mg·kg⁻¹(人用剂量的 1/4 倍)猫血压下降反应值小于对照品组织胺所致的反应值一半; 当静脉分别注射本品 10 mg·kg⁻¹(人用剂量的 1/2 倍)、20 mg·kg⁻¹(人用剂

的 1 倍)猫血压下降反应值小于对照品组织胺所致的反应值, 但大于对照品所致的反应值一半。

2.6 检查限值设定

根据上述试验数据及化学药品注射剂安全性检查法应用指导原则, 将注射用克林霉素磷酸酯

降压物质检查剂量的限值确定为临床静脉给药公斤体重剂量的 1/4 倍, 即 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (供试品和对照品注射体积同为 $0.2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) 较为合理。

2.7 降压物质检查

表 2 注射用克林霉素磷酸酯降压物质检查结果

Tab 2 Determination results of test for depressor substances in Clindamycin Phosphate Injection

厂家	批号	规格/g·瓶 ⁻¹	ds/mmHg	dt/mmHg	dt/mmHg	ds/mmHg	结论
安徽 A	100801	0.3	31.3	5.5	5.1	29.5	符合规定
	100802	0.6	29.1	4.0	3.2	28.8	符合规定
	100805	0.9	28.5	4.8	4.9	29.1	符合规定
安徽 B	1105068	0.3	28.9	1.9	1.7	31.9	符合规定
湖北 C	1104112	0.3	31.5	2.3	2.5	32.7	符合规定

3 结论

注射用克林霉素磷酸酯拟增加降压物质检查项, 拟定方法为: 取本品, 依法检查(中国药典 2010 年版附录 XI G), 剂量按猫体重每 1 kg 注射 5 mg, 应符合规定。与原料药的降压物质制定的限值一致。按拟定方法检验, 所试样品均符合规定, 方法可行。

4 讨论

从降压物质检查结果可见, 注射用克林霉素磷酸酯在静脉注射时有较明显的降压作用。本研究建立了注射用克林霉素磷酸酯降压物质检查法, 确定的限值为 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 供试品和对照品注射体积同为 $0.2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。该检查法与标准中原有的热原检查法, 以及笔者已经考察的异常毒性检查法组成较系统的安全评价体系, 可以减少或避免注射用克林霉素磷酸酯由于质量问题在临床用药时引起热原反应、急性毒性反应和急性降压等急

性不良反应的发生, 从而确保临床用药的安全性。

REFERENCES

- [1] LIANG J M, WANG Z J, RUAN H, et al. HPLC gradient elution determination of related substances of clindamycin phosphate and its injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(8): 726-730.
- [2] FAN G Q, ZUO Y, DU J. Analysis and countermeasures of adverse drug reaction induced by clindamycin phosphate for injection in our hospital [J]. J China Pharm(中国药房), 2012, 23(16): 1517-1518.
- [3] CHEN J M, WANG S M, WANG Y D, et al. Clinical application and adverse reactions of clindamycin and its phosphate [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2011, 27(1): 55-58.
- [4] DENG L J, YAN A Z, FAN H H. Test for depressor substance and establishment of its limit to depressor substances in thymosin injections [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2010, 30(8): 1493-1498.
- [5] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 版·二部) [S]. 2010: Appendix 103, 212.

收稿日期: 2012-05-29

HPLC 测定三苯甲基氯沙坦的有关物质

李美君, 汪秀林, 姚仙珍(浙江天宇药业股份有限公司, 浙江 台州 318020)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定三苯甲基氯沙坦有关物质。方法 采用 Lichrospher RP-select B 60A(250 mm×4.0 mm, 5 μm) 色谱柱; 流动相: 采用 $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的磷酸二氢钠溶液(20%的磷酸调节 pH 2.5)和乙腈为流动相进行梯度洗脱; 流速: $1.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温: $35 \text{ }^\circ\text{C}$; 检测波长: 230 nm。结果 样品中的杂质均能很好检出, 各杂质与主峰之间的分离度良好。结论 该方法简单快速, 专属性强, 结果准确, 可用作三苯甲基氯沙坦有关物质检查。

作者简介: 李美君, 女, 药师 Tel: (0576)84172829 E-mail: limeijun@tianyupharm.com