

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0122-93

药用中间体 利福霉素 S 钠

1 主题内容与适用范围

本标准规定了药用中间体利福霉素 S 钠的技术要求、试验方法、检验规则、包装、标志、贮存和运输的要求。

本标准适用于微生物(地中海诺卡氏菌 *Nocardia Medeterreani*)经发酵工艺制得的利福霉素 S 钠,在制药工业中作为中间体。

2 引用标准

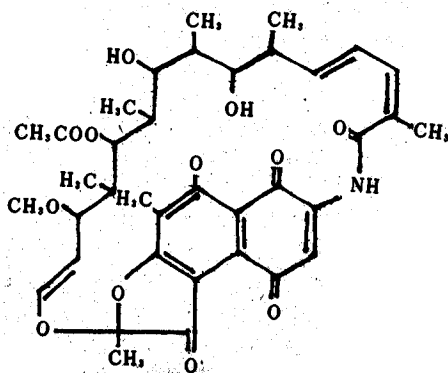
中华人民共和国药典

3 产品化学名称、分子式、结构式、分子量

化学名称: Sodium (12Z, 14E, 24E)-(2S, 16S, 17S, 18R, 19R, 20R, 21S, 22R, 23S)-21-acetoxy-1, 2-dihydro-17, 19-dihydroxy-23-methoxy-2, 4, 12, 16, 18, 20, 22-heptamethyl-1, 6, 9, 11-tetraoxo-2, 7-(epoxypentadeca-1, 11, 13-trienimino)naphtho[2, 1-b]furan-5-olate

分子式: $C_{37}H_{44}NNaO_{12}$

结构式:



分子量: 717.75 (按 1987 年国际原子量)

4 技术要求

4.1 性状

本品为暗紫色或褐紫色的结晶性粉末,可混有一定量的细小颗粒,在水、甲醇中溶解,在三氯甲烷中微溶,在丙酮中极微溶解。

国家医药管理局 1993-05-06 批准

1993-10-01 实施

4.2 项目和指标

项 目	指 标
效价(微生物测定法), u/mg $\geq$	730
干燥失重, % $\leq$	6.0
比容(1/堆密度) $\geq$	2.5
$E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 317.5 $\pm$ 1 nm	330~430
有关杂质(TLC法), % $\leq$	5.0

5 试验方法

除特别注明外,试验中所用试剂为分析纯试剂,水为蒸馏水或相应纯度的水,溶液为水溶液,仪器设备为一般实验室仪器设备。

5.1 鉴别

5.1.1 试剂和溶液

5.1.1.1 磷酸二氢钠(GB 1267)。

5.1.1.2 磷酸二氢钾(GB 1274)。

5.1.1.3 磷酸盐缓冲液(pH7.3):按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录的规定配制。

5.1.2 鉴别方法

5.1.2.1 称取样品约 40 mg,加甲醇 50 mL 溶解后,取 1.0 mL,加磷酸盐缓冲液稀释至 50 mL,摇匀,按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录分光光度法测定。在 225 nm、317 nm 和 525 nm 波长处有最大吸收。

5.1.2.2 称取样品约 0.1 g,加水 10 mL 使溶解,滴加 3.6% 盐酸溶液 0.5 mL,样品溶液的颜色由深紫色变为黄色,析出土黄色沉淀,上清液为淡黄色。

5.1.2.3 将蘸有本品 1%(m/V)水溶液的铂丝,放入无色火焰中,火焰即显黄色。

5.2 生物效价的测定

5.2.1 试剂和溶液

5.2.1.1 酵母浸出粉(生化试剂)。

5.2.1.2 牛肉浸出粉(生化试剂)。

5.2.1.3 蛋白胨(细菌培养基用)。

5.2.1.4 葡萄糖(化学试剂)。

5.2.1.5 琼脂(细菌培养基用)。

5.2.1.6 甲醇(GB 683)。

5.2.1.7 pH6.0 磷酸盐缓冲溶液:按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录的规定配制。

5.2.1.8 利福霉素 S〔暂行标准品(行业标准)〕。

5.2.2 测定方法

称取本品适量,加适量甲醇使溶解,再用灭菌水制成每毫升约含 1 000 单位的溶液,按利福霉素 S 钠微生物检定法测定效价。

利福霉素微生物检定法:

培养基:取蛋白胨 6 g,牛肉浸出粉 1.5 g,酵母浸出粉 3 g,葡萄糖 1 g,加水 1 000 mL,调节 pH,加入琼脂 18~22 g,加热融化后,滤过,调节 pH 值使灭菌后为 6.0~6.5。

检定菌:藤黄八叠球菌(28001)(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录)。

菌液制备:按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录中藤黄八叠球菌液制备法的规定制备。

标准品及供试品溶液的制备:精密称取利福霉素 S 钠(暂行标准品)约 20 mg,加适量甲醇使溶解,用磷酸盐缓冲溶液(pH6.0)稀释成每毫升含 1.0 单位和 2.0 单位的溶液。以同样的方法制备样品溶液。

双碟的制备:按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录的规定制备。

测定法:二剂量法(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录)。

5.2.3 分析结果的表述

二剂量法(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录)。

5.3 比容的测定

5.3.1 仪器、设备

体积为 8~12 mL 的金属圆桶高约 40 mm,用滴定管滴加水至满,求出其精确体积(准确至 0.05 mL)(20℃)。

5.3.2 测定方法

称定圆桶质量(准确至 0.01 g),将样品离圆桶上口约 10 mm 处轻轻倾入至满,刮平,擦去桶外附着物,称重(准确至 0.01 g)。

5.3.3 分析结果的表述

比容按式(1)计算:

$$\text{比容} = \frac{V_1}{m_1 - m_2} \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中: m_1 ——样品和金属圆桶的总质量, g;

m_2 ——金属圆桶的质量, g;

V_1 ——金属圆桶的体积, mL。

5.4 吸收度的测定

5.4.1 试剂和溶液

5.4.1.1 磷酸二氢钠(GB 1267)。

5.4.1.2 磷酸二氢钾(GB 1274)。

5.4.1.3 磷酸盐缓冲溶液(pH7.3)(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录)。

5.4.2 测定方法

称取本品约 40 mg(准确至 0.000 2 g),置于 50 mL 量瓶中,加甲醇使溶解,稀释至刻度,摇匀,精密吸取 1.0 mL,置于 50 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲溶液至刻度,摇匀,按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录分光光度法的规定,在 317.5 ± 1 nm 的波长处测定吸收度。根据吸收度的值计算,求出 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 。

5.5 干燥失重的测定

5.5.1 测定方法

称取样品 1~2 g(准确至 0.000 2 g),置于已在 105℃ 的烘箱中干燥至恒重的称量瓶内,打开称量瓶盖,置于 105℃ 的烘箱中,干燥至恒重。

5.5.2 计算结果的表述

干燥失重 X_2 (以质量百分数表示)按式(2)计算:

$$X_2(\%) = \frac{m_4 - m_5}{m_3} \times 100 \quad \dots\dots\dots (2)$$

式中: m_3 ——样品的质量, g;

m_4 ——干燥前样品和称量瓶的总质量, g;

m_5 ——干燥后样品和称量瓶的总质量, g。

5.6 有关杂质的测定

5.6.1 试剂和溶液

5.6.1.1 甲醇(GB 683)。

5.6.1.2 三氯甲烷(GB 682)。

5.6.1.3 硅胶 H(薄层色谱用)。

5.6.1.4 羧甲基纤维素钠(实验试剂)。

5.6.2 测定方法

取本品加甲醇制成每毫升含 20 mg 的溶液,作为供试品溶液,精密吸取适当供试品加甲醇稀释成每毫升含 1.0 mg 的溶液作为对照溶液,按薄层色谱法试验。吸取上述二种溶液各 5 μ L,分别点于同一硅胶 H 板上(用硅胶 H 加粘合剂羧甲基纤维素钠水溶液混匀,调成糊状,涂于玻璃板上,晾干,于 105 $^{\circ}$ C 活化 1.5 h,置于有干燥剂的干燥器中,备用),以三氯甲烷-甲醇(9:1)为展开剂展开后,晾干,供试品溶液如显杂质斑点,其颜色与对照溶液的主斑点比较不得更深。

6 检验规则

6.1 本品应由生产厂的质量检验部门进行检验,生产厂应保证所有出厂的产品符合本标准的要求,每件出厂的产品都应附有产品合格证。

6.2 使用单位可按照本标准对所收到的产品进行质量检验。

6.3 取样量按包装总件数的 10% 随机取样,少于 10 件取 1 件。取样应备有清洁、干燥、具有密闭性和避光性的样品瓶,瓶上贴有标签,注明产品名称、批号、生产厂名称和取样日期、取样人签名及必要的说明。

取样时,应用清洁适用的取样器,伸入每件包装的四分之三深度处,取足够量的样品等量混匀后,装入样品瓶中。每批产品取样两份,每份样品应为全检所需样品的 3 倍量,一份送化验室,另一份应密封保存,以备仲裁分析用。

6.4 如果在检验中有一项指标不符合标准,应加倍取样件数,重新取样进行核验,产品重新检验的结果有一项不符合标准时,则整批产品为不合格品。

6.5 如供需双方对产品质量发生异议,可由双方协商选定仲裁单位,按本标准进行仲裁。

7 标志、包装、运输和贮存

7.1 包装上应有牢固的标志,内容应包括,产品名称(注明“药用中间体”字样)、产品生产批文号、生产日期、净重、商标、生产厂名称和贮存条件。包装的重量可按客户的要求而定。

7.2 本品应装于适宜的避光容器中,密封保存,防止受潮、受热。

7.3 本品不得与有污染的物质混装、混运。

7.4 按规定包装,原包装保质期为 3 年。

附加说明:

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由国家医药管理局天津药物研究院归口。

本标准由合肥制药厂负责起草。

本标准主要起草人陈毅衡、季天琪。