

灰黄霉素中灰黄霉酸杂质及色泽的考查

常仁厚(丰县 221700 江苏丰县药品检验所)

摘要 目的:本文采用薄层色谱法考查了不同厂家灰黄霉素中灰黄霉酸杂质的存在。方法:以丙酮为溶媒,精制灰黄霉素,摸索分离条件,探讨杂质限度,考查产品色泽。结果:杂质均值为 0.276%,RSD 为 0.168%。结论:对改进产品检验方法、提高产品质量具有一定的参考价值。

关键词 灰黄霉素;灰黄霉酸;考查;薄层分离

Examination of griseofulvin acid in of griseofulvin by thin layer chromatography

Chang Renhou(Chang RH)(Institute for Drug Control, Fengxian Jiangsu, Fengxian 221700)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To examine griseofulvin acid in griseofulvin by TLC. **METHODS:** Using acetone as solution, purified griseofulvin, found out the conditions to separate griseofulvin acid from griseofulvin, search out the limit of its contents, inspect and compare the lustre of griseofulvin. **RESULTS:** The average content of griseofulvin acid is 0.276%, the RSD is 0.168%. **CONCLUSION:** The method is great useful to improve the procedure of drug control, and more useful to improve the quality of griseofulvin.

KEY WORDS griseofulvin, griseofulvin acid, examination, thin layer chromatography

灰黄霉素由 A. E. Oxford 等于 1939 年自灰黄霉菌(*penicillium griseofulvum*)的培养液中分离而得,国内于 1964 年试制成功,1965 年投产使用。有文献报道[中国药典二部注释,1990:209.],经考查国内灰黄霉素产品,发现有灰黄霉酸杂质的存在。而它们的存在,影响了产品的质量,降低了含量。同时由于灰黄霉酸等杂质在 291nm 的波长处也有吸收而干扰产品制剂的溶出度检查。故此,笔者精制了灰黄霉素纯品,摸索了其薄层分离和含量限度的条件,考查了国内 8 个厂的 40 批灰黄霉素原料药,进行了产品中灰黄霉酸的限度检查。同时,参照 BP,考查了产品的色泽情况。

1 仪器、试剂与药品

1.1 薄层层析缸

玻璃板(20cm × 10cm);紫外灯(254nm);10μl 微量点样器等。

1.2 试剂

硅胶 G,化学纯(青岛海洋化工厂);羧甲基纤维素

钠(上海试剂公司);氯仿、乙醚、丙酮、醋酸、冰醋酸、苯、无水乙醇、二甲基甲酰胺(DMF)均为 AR。

1.3 药品

灰黄霉素原料药共 40 批,其中株州制药厂 4 批,保定制药厂 2 批,昭盟制药厂 5 批,武汉抗生素厂 7 批,中华制药厂和南通生化制药厂各 10 批,大连和西安制药厂各 1 批。

2 灰黄霉酸的限度考查

2.1 展开系统的选择

为了获得理想的薄层分离效果,对 21 个展开系统进行比较,最后选定了 3 个系统较为理想:①氯仿-乙醚-丙酮-醋酸(65:20:15:0.5);②氯仿-冰醋酸-乙醚(17:1:3);③苯-丙酮-冰醋酸(50:20:1)。以上系统对灰黄霉素的最高载量在 120μg 以上,对灰黄霉酸的最小检出量为 0.02μg。灰黄霉酸在灰黄霉素中的含量若为 0.2%,点样 10μl(每 μl 含 1μg 样品)即可检出。

2.2 样品中灰黄霉酸的考查

2.2.1 灰黄霉素对照液(Ⅰ)的制备:在 10ml 量瓶中分别配制相当于 0.1%~0.9% 的灰黄霉素丙酮液。

2.2.2 含一定灰黄霉素的灰黄霉素对照液(Ⅱ)的制备:取精制灰黄霉素 99.9mg,置 10ml 量瓶中,加每 100ml 丙酮液含 10mg 精制灰黄霉素液 1ml(相当于精制灰黄霉素 0.1mg),然后加丙酮溶解至刻度(10 μ l 对照液含 100 μ g 对照品),即灰黄霉素在灰黄霉素中的含量为 0.1%。依法分别配制 0.2%,0.3% 和 0.5% 等对照液。同法将样品配制成每 10 μ l 丙酮溶液中含 100 μ g 灰黄霉素的溶液。

2.2.3 灰黄霉素的检出:硅胶 G 薄层板 105℃ 活化 30min,备用。分别取对照液(Ⅰ)和对照液(Ⅱ)各 10 μ l,分别用上述 3 个展开系统同时上行展开后,以紫外光灯(254nm)检视,比较斑点的大小,以检查灰黄霉素的含量限度。实验表明,对照液(Ⅰ)和(Ⅱ)所得灰黄霉素斑点的位置、大小一致。故样品中灰黄霉素的考查,可取对照液(Ⅰ)与样品液各 10 μ l,分别在同一薄层板点样展开,在紫外光灯下比较斑点大小,从而进行产品中灰黄霉素的限量检查,结果见附表。

3 产品的色泽考查

取样品 750mg,加 DMF 10ml 使其溶解,置比色管中,与黄色标准比色液于散射光下水平方向比较,结果见表 1。

4 结果与讨论

4.1 由上述结果可知,灰黄霉素在产品中的均值为 0.276%,倘以 $\bar{x} + 2RSD$ 定限度,则为 0.621%。这样在 40 批产品中,有 4 批含酸量超限,占 10%。考虑到我国生产的实际情况,产品中的含酸限度可暂定为不得超过 0.6%。

4.2 灰黄霉素在产品中的限度在 0.6% 以下,具体方

表 1 灰黄霉素样品含酸量和色泽考查结果

编 号	批 次	含酸量(%)	考查色泽	外观色泽
A	10	0.1~0.3	1~4	白色~类白色
B	4	0.2~0.3	5~7(带橙色)	灰白色
C	2	未检出	2~3	类白色
D	10	0.5~0.8	3~7	类白色
E	5	0.2~0.3	3~4	类白色
F	7	0.1~0.2	1~3	白色
G	1	未检出	1~2	白色
H	1	未检出	4	类白色
$\bar{x}$		0.276		
RSD		0.168		

法可规定如下:以丙酮为溶媒,配成每毫升含 0.5mg 的产品溶液,点样 5 μ l 于硅胶 G 薄层板上,以氯仿-乙醚-丙酮-醋酸(65:20:15:0.5)为展开剂上行展开后,挥干溶媒,于紫外灯(254nm)下观察其光斑点,除主斑点外,不得有其它任何斑点。

4.3 产品的色泽一般在 3 级左右,与 BP 不得深于 y_6 的要求相差甚远。如果要增加上述两项检验指标,再加上颗粒长度的要求不能出厂的产品就会更多。因为颗粒长度对药物的吸收有明显的影响[中国药典二部注释.1990:209.]。考虑到产品的色泽与灰黄霉素在产品中的含量并无内在联系,故建议对产品的色泽要求可适当放宽至 7 号色以下。按此限度,上述产品总不合格率在 17% 左右,生产厂通过努力还是可以达到标准要求的。

致谢:本实验由湖南省药品检验所陈国满老师指导完成,并提供灰黄霉素对照品,在此表示感谢。

收稿日期:1997-09-16