

文章编号: 1001-8689(2019)03-0348-07

## 国产四环素片质量分析

张琼 张肖宁 肖宇 姜晶 娄志红\*  
(黑龙江省食品药品检验检测所, 哈尔滨 150080)

**摘要:** **目的** 综合评价不同企业生产的四环素片的质量。**方法** 采用现行法定标准检验结合探索性研究结果, 对市场上 24 家企业生产的 200 批四环素片的质量进行系统比较, 通过对原料药和制剂含量测定、有关物质及水分等项目的考察, 结合稳定性试验, 分析不同企业产品的质量差异。**结果** 法定标准检验 200 批四环素片, 合格率为 100%; 探索性研究显示, 法定标准中有关物质及水分检查项的缺失, 导致质量控制不到位。**结论** 国内四环素片整体质量一般, 现行质量标准有待提高。

**关键词:** 四环素片; 质量分析; 含量测定; 有关物质; 水分测定

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A

## Quality analysis of domestic tetracycline tables

Zhang Qiong, Zhang Xiao-ning, Xiao Yu, Jiang Jing and Lou Zhi-hong  
(Heilongjiang Institute for Food and Drug Control, Harbin 150080)

**Abstract Objective** Objective To evaluate the quality status of tetracycline tables. **Methods** Using statutory testing methods and combining with the exploratory research to systematically compare the quality of 200 batches of tetracycline tables of 24 production enterprises, based on the components of raw materials and preparation, related substances and water determination, the stability test, and the analysis of different enterprise product quality differences. **Results** Statutory tests showed the pass rate was 100% for the 200 batches tetracycline tables. Exploratory research showed that the lack of the related substances and water method led to poor quality control. **Conclusion** The overall quality of domestic tetracycline tables is normal, and quality standard needs to be improved.

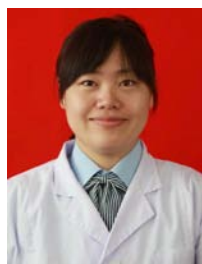
**Key words** Tetracycline tables; Quality analysis; Component; Related material; Water determination

四环素是从放线菌金色链霉菌的培养液中分离出来的抗菌物质, 属广谱抗生素, 于 1953 年辉瑞公司开发, 我国于 60 年代初试制成功并投产。因其高效、广谱、经济等优点被广泛用于革兰阳性菌、革兰阴

收稿日期: 2018-11-20

作者简介: 张琼, 女, 生于 1980 年, 副主任药师, 研究方向为药品检验和药物分析, E-mail: juanbing1980@163.com

\* 通讯作者, E-mail: louzhihong1@sina.com



第一作者: 张琼, 女, 吉林大学微生物与生化制药硕士, 副主任药师; 从事药品检验和科研工作 12 年; 多次参与国家药品标准提高工作及评价性抽验工作; 发表科研论文 10 余篇, SCI 收录 5 篇。



通讯作者: 娄志红, 主任药师, 黑龙江省食品药品检验检测所抗生素室副主任。从事药品检验和科研工作 20 余年, 主持完成多项药典会专项和药品标准的制修订工作, 多次主持和参加国家药品评价性抽验工作, 发表论文 20 余篇, SCI 收录 1 篇。

性菌、细胞内支原体、衣原体和立克次体引起的感染性疾病治疗。主要不良反应为胃肠道反应、肝毒性和对骨骼、牙组织损伤。

四环素和四环素的盐酸盐(即盐酸四环素)均在市场广泛应用,四环素和四环素片现行标准均收载于《卫生部药品标准<抗生素药品第一分册>》,美国药典(USP)40、英国药典(BP)2017及欧洲药典(EP)9.0仅收载四环素原料,制剂均未收载。盐酸四环素及盐酸四环素片在中国药典(ChP)、USP40、BP2017均有收载。

四环素片为2017年国家药品抽检品种,共收集24个厂家、25个批准文号、3种规格(0.05、0.125及0.25g)的200批样品,其中生产企业抽取17批,经营单位181批,使用单位2批。

围绕产品的安全性、有效性和可控性展开探索性研究,并提出合理化建议。

## 1 仪器与试药

高效液相色谱仪(赛默飞U3000、Agilent1290及沃特世e2695);电子天平(赛多利斯BP211D);酸度计(瑞士Mettler Seven Multi S40K);多功能微生物自动测量分析仪(北京先驱威锋技术开发公司ZY-300IV);钢管自动放置器(北京先驱威锋技术开发公司ZY-300G);隔水式恒温培养箱(上海森信实验仪器有限公司GRP-9270型);脉动真空灭菌器(山东新华医疗器械股份有限公司XG1-BMSD-0.36);电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司DHG-9245A);真空干燥箱(上海森信实验仪器有限公司DZG-6020型);生物安全柜(北京东联哈尔滨仪器制造有限公司BSC-1360 II A2)。

4-差向四环素对照品(批号:130401-200209)、土霉素对照品(批号:130487-200703)、差向脱水四环素对照品(批号:130403-201205)、四环素标准品(批号:130306-201419)、盐酸四环素对照品(批号:130488-201604)、盐酸金霉素对照品(批号:130489-201403)和脱水四环素对照品(批号:130402-200203)均购自中国食品药品检定研究院。

四环素原辅料均为企业提供。甲醇、乙腈均为色谱级,硅藻土G、盐酸、硫酸、三氯化铁、乙二胺四醋酸二钠、刚果红、乙醇、氢氧化钠、冰醋酸、硫酸、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠等试剂均为分析纯;抗生素检定用II号培养基(pH6.5~6.6)购自北京陆桥生物有限公司。

效价用菌种:藤黄微球菌[CMCC(B)28001]由

CMCC提供。

## 2 试验方法

### 2.1 法定标准检验

按《卫生部药品标准<抗生素药品第一分册>》进行法定标准检验。

### 2.2 探索性研究

#### 2.2.1 含量测定探索性研究

参考ChP2015中盐酸四环素含量测定的液相方法,建立本品含量测定的方法,经方法学验证,专属性、回收率、重复性等各项指标良好。

##### (1) 色谱条件与系统适用性试验

流动相的配制:乙酸铵溶液-乙腈(83:17, V/V),乙酸铵溶液的配制:以0.15mol/L乙酸铵溶液-三乙胺-0.01mol/L乙二胺四醋酸二钠溶液(100:1:10, V/V/V),并用乙酸调节上述溶液pH值至8.5。采用280nm作为检测波长,并以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱。系统适用性溶液的配制:精密称取盐酸四环素对照品、土霉素对照品、盐酸金霉素对照品、4-差向四环素对照品、脱水四环素对照品及差向脱水四环素对照品各适量,置量瓶中,加入适量0.01mol/L盐酸溶解后,并使用上述盐酸溶液稀释至刻度,制成含约0.5mg/mL四环素溶液以及约含0.03mg/mL其他各杂质对照品的混合溶液,摇匀,即得。精密量取该混合溶液10μL注入液相色谱仪,记录的系统适用性色谱图中四环素峰约在14分钟出峰,其他杂质对照品:4-差向四环素、土霉素、差向脱水四环素按序在四环素前出峰,金霉素对、脱水四环素在四环素后按序出峰。除金霉素峰与脱水四环素峰间的分离度应大于1.0外,4-差向四环素峰、土霉素峰、差向脱水四环素峰、四环素峰、金霉素峰间的分离度均应大于1.5。

##### (2) 测定法

供试品溶液的制备:精密称定本品10片,研细,混合均匀,精密称取适量(约相当于四环素0.25g),置250mL量瓶中,加入适量0.01mol/L盐酸溶解后,并使用上述盐酸溶液稀释至刻度,精密量取续滤液5mL,置50mL量瓶中,用上述盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得;对照品溶液的制备:精密称取盐酸四环素对照品适量,加上述盐酸溶液溶解并定量稀释制成0.1mg/mL的四环素溶液,摇匀,即得。分别精密量取供试品溶液与对照品溶液10μL注入液相色谱仪,记录色谱图。

#### 2.2.2 有关物质探索性研究

供试品溶液制备(临用新制或采用低温进样器

10℃进样):取本品 10 片,研细,混合均匀,精密量取细粉适量(相当于平均片重),置适宜容量瓶内,加入适量 0.01mol/L 盐酸溶解后,并使用上述盐酸溶液稀释至刻度,得 1.0mg/mL 的四环素溶液,取续滤液,摇匀,即得。对照溶液的制备:精密量取供试品溶液 1mL,置 100mL 量瓶中,用上述盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得。灵敏度溶液制备:精密量取对照溶液 2mL,置 50mL 量瓶中,用上述盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得。照含量测定项下的色谱条件,精密量取灵敏度溶液 10μL 注入液相色谱仪,记录的色谱图中其主成分色谱峰(四环素)峰高的信噪比应大于 10。分别精密量取 10μL 的供试品溶液与对照溶液,注入液相色谱仪,并记录 2.5 倍主成分峰保留时间的色谱图。

2.2.3 水分测定探索性研究

参考 USP40、BP2017 中(盐酸)四环素片干燥失重的测定方法,60℃减压干燥 3h,测定 200 批次样品的减失重量。

2.2.4 药物稳定性探索性研究

参照中国药典 2015 年版四部指导原则 9001 “原料药物与制剂稳定性试验指导原则”,除去内包装,分别于高温(60℃)、高湿(85%)条件下放置 10d,于 0、5 和 10d 取样,按照有关物质探索性研究项下的色谱条件,考察温度和湿度对药物稳定性的影响。

3 结果

3.1 法定标准检验结果及发现的问题

24 家生产企业抽取样品的分布情况(表 1),法定检验结果显示合格率为 100%,提示产品质量总体尚可。其中部分企业崩解时限项和重量差异项检验结果存在显著差异。

3.1.1 企业内崩解时间(非包衣片)对比分析

200 批样品中共 95 批次为非包衣片,其中 A 企业抽取 30 批次,有 26 批次可在 3min 内崩解,2 批次崩解时间超过 5min,2 批次崩解时间超过 10min,对其进行方差分析,结果表明企业间崩解时限存在显著差异(P=0.376),提示该生产企业关注产品批间稳定

表 1 样品分布情况表  
Tab. 1 Sample distribution table

序号	生产企业	批准文号	规格	批数	占总批数的比例/%
1	A 企业	国药准字 H51022189	0.25g(25 万单位)	30	15.0
2	B 企业	国药准字 H51022918	0.25g(25 万单位)	6	3
3	C 企业	国药准字 H35020100	0.25g(25 万单位)	11	5.5
4	D 企业	国药准字 H62020576	0.25g(25 万单位)	1	0.5
05	E 企业	国药准字 H44020690	0.25g(25 万单位)	18	9.0
6	F 企业	国药准字 H50020890	0.25g(25 万单位)	8	4.0
7	G 企业	国药准字 H41020847	0.125g(12.5 万单位)	1	0.5
		国药准字 H41020699	0.25g(25 万单位)	23	11.5
8	I 企业	国药准字 H13021942	0.25g(25 万单位)	9	4.5
9	J 企业	国药准字 H13020879	0.25g(25 万单位)	9	4.5
10	K 企业	国药准字 H41022288	0.25g(25 万单位)	22	11.0
11	L 企业	国药准字 H42020740	0.25g(25 万单位)	2	1.0
12	M 企业	国药准字 H22022776	0.25g(25 万单位)	1	0.5
13	N 企业	国药准字 H53021051	0.25g(25 万单位)	5	2.5
14	O 企业	国药准字 H64020185	0.25g(25 万单位)	1	0.5
15	P 企业	国药准字 H14022396	0.25g(25 万单位)	14	7.0
16	Q 企业	国药准字 H14021478	0.25g(25 万单位)	2	1.0
17	R 企业	国药准字 H34020904	0.25g(25 万单位)	12	6.0
18	S 企业	国药准字 H34020735	0.25g(25 万单位)	2	1.0
19	T 企业	国药准字 H41022117	0.25g(25 万单位)	1	0.5
20	U 企业	国药准字 H13020052	0.25g(25 万单位)	1	0.5
21	V 企业	国药准字 H44020941	0.25g(25 万单位)	16	3.5
22	W 企业	国药准字 H61021634	0.25g(25 万单位)	1	0.5
23	X 企业	国药准字 H53020444	0.25g(25 万单位)	2	1.0
24	Y 企业	国药准字 H33021133	0.25g(25 万单位)	2	1.0

性。

3.1.2 企业内崩解时间(糖衣片)对比分析

105批糖衣片中,I企业样品平均崩解时间为16min,SD最大为9.1,同一批号(161202)不同抽样地点的崩解时间均值分别为40和15min,分析原因为抽样地点湿度(相对湿度分别为69%和53%)影响崩解时间,提示企业关注包装材料的密封性或在包装内部适当添加干燥剂。由于四环素片贮存条件为干燥,提示经营单位应严格控制贮存条件,避免因贮存不当引起药品安全性和有效性风险。

3.1.3 重量差异企业内对比分析

对抽样量超过20批次的A企业进行企业内重量差异方差分析,结果表明其重量存在显著性差异( $P=0.016$ ),平均片重最大为0.3799g,最小为0.3221g,相对平均偏差为8.2%,表明该企业批间生产工艺不稳定。

3.1.4 法定检验发现的问题

(1)薄层鉴别显示200批样品中均有相关杂质斑点检出。现行标准中仅原料药采用薄层色谱法控制了4-差向四环素一个特定杂质,缺少其他特定杂质的限度要求,而四环素片标准未设置有关物质检查项,不能有效控制产品在生产、贮存和运输过程产生的杂质。项目设置存在缺陷。

(2)采用微生物检定法进行四环素片含量测定,可直观反映全部生物活性物质的整体抑菌活性,但不能有效区别产品中其他相关杂质对含量测定的影响,检验方法有一定局限性,可考虑采用HPLC法对含量测定进行有效控制。

(3)15%的样品包装规格为1000片/瓶,对于人用药物来说,存在包装合理性问题。

(4)崩解时限和重量差异检验结果显示个别厂家批间生产工艺稳定性较差,有待进一步提高。

3.2 探索性研究结果

针对法定检验中发现问题,围绕影响产品的安全性、有效性及可控性3方面展开探索性研究。

3.2.1 含量测定

HPLC含量测定限度未做修订,含盐酸四环素( $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ )应为标示量的90.0%~110.0%。按拟定限度判断,本次抽取的200批样品中有1批次含量为87.1%,不符合规定。不合格率为0.5%,合格率99.5%。

24家企业HPLC含量测定95%置信区间图(图1)显示,在90.0%~105.0%范围内,主要集中在

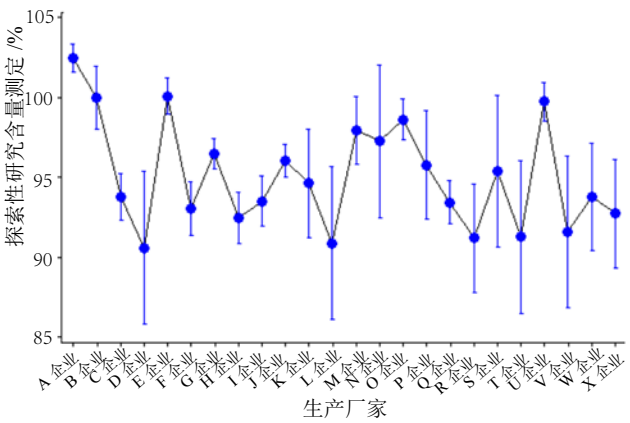


图1 HPLC含量测定95%置信区间图  
Fig. 1 The determination 95% confidence interval chart of the content of tetracycline tables (HPLC)

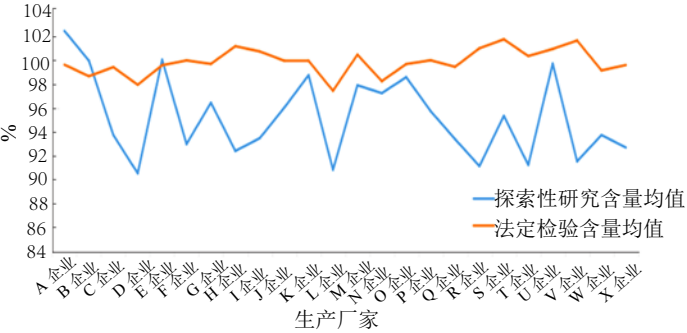


图2 HPLC含量与微生物效价法含量均值对比图  
Fig. 2 The measurement results comparison of the average content of tetracycline tables between HPLC method and determination method

95.0%~102.0%区间内,不同厂家间样品含量测定结果差异较大,200批含量测定结果有1批低于拟定限度90.0%。从HPLC含量与微生物效价法含量均值对比图(图2)可知,微生物效价法测定结果绝大部分较HPLC法测定结果偏高,差值最大可达12.9%。说明药品中除四环素主成分有生物活性外,其他相关杂质也具有一定生物活性,以生物活性的加和反映在效价测定,则其结果较以测定四环素主成分含量的HPLC法结果偏高。

虽然四环素是单一组分物质,但是在其发酵过程中同时含有土霉素、金霉素、4-差向四环素、脱水四环素、差向脱水四环素等多种活性成分,而且在四环素片生产、贮存及运输等环节,进一步产生相关杂质,这些物质之间存在拮抗、协同等多种机制的相互作用,影响药品的稳定性,所以采用HPLC法,将上述物质进行分离,从而提供专属性更强的检验方法,在四环素质控中用于定量分析同时,也可用HPLC法替代原标准中专属性差的TLC法鉴别。

因此采用HPLC法替代微生物效价法可以更好

控制药物质量,保障产品安全、有效。

### 3.2.2 有关物质

参照盐酸四环素及其片剂标准拟定限度为供试品溶液。色谱图中如有杂质峰,如:土霉素、4-差向四环素、盐酸金霉素、脱水四环素、差向脱水四环素按校正后的峰面积(分别乘以校正因子 1.0、1.42、1.39、0.48 和 0.62),其结果分别不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍、8.0 倍、0.5 倍、1.0 倍、1.0 倍,其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积,其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 3.0 倍,供试品色谱图见图 3。

### 3.2.3 有关物质结果

200 批样品有关物质结果表明:4-差向四环素含量在 3.02%~18.23%,不合格率为 43.0%;土霉素含量在 0.16%~1.11% 范围内,不合格率为 18.0%;脱水四环素含量为 0.08%~3.92%,不合格率为 10.0%;其他单个最大杂质含量在 0.07%~1.85%,不合格率为 5.5%;其他杂质总和含量在 0.13%~4.52%,不合格率为 3.0%;差向脱水四环素和金霉素分别为 0.02%~0.47% 和 0.03%~0.17%,不合格率为 0,总体不合格批次为 98 批,总不合格率为 49%。

HPLC 法测定四环素含量不合格批次有关物质结果显示,其特定杂质中 4-差向四环素、差向脱水四环素、土霉素分别为 10.77%、0.70%、0.26%,其他单个最大杂质含量为 1.85%,其他杂质总和含量为 4.00%。杂质含量偏高是影响其含量测定结果偏低的主要因素。

(1) 企业间 4-差向四环素杂质分析:该项不合格样品 86 批次,涉及 22 家生产企业(其中 18 家原料来源为 N 企业),Q 和 C 企业不合格率较高,

分别为 75.0% 和 63.6%,含量分别在 8.22%~12.93% 和 8.23%~10.16% 范围内,提示企业应严格控制原料质量,关注生产工艺、运输及贮存中影响产品稳定性的关键环节;A 企业有 3 批样品(批号:160607、160511 和 170207)超出拟定限度 2 倍,分别为 16.44%、17.06% 和 18.23%,提示该企业生产工艺不稳定。

(2) 企业间脱水四环素杂质分析:该项不合格样品共 20 批次,来自 6 家企业,其中 A 企业的 15 批次样品超过拟定限度 2 倍。据文献报道,pH<2 和高温条件下,四环素均易发生脱水反应,产生脱水四环素,提示该企业应关注生产工艺、运输及贮存中温度和 pH 值等关键环节。

(3) 企业间土霉素、金霉素、差向脱水四环素等杂质分析:土霉素不合格样品共 36 批次,涉及 9 家企业,其中 A 企业的 17 批次样品超过拟定限度,且 1 批超出限度 2 倍。因土霉素来源于原料药发酵环节,提示上述企业从严制定原料药的内控标准,提高产品质量。

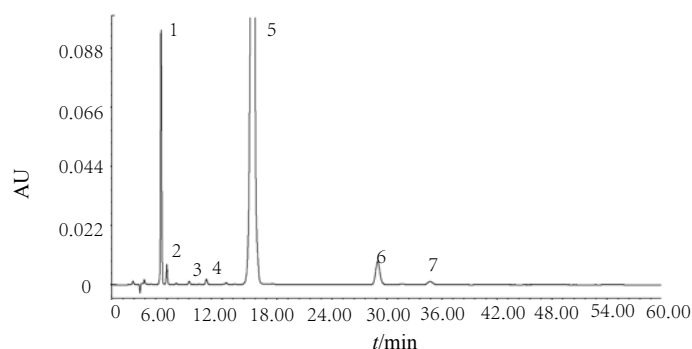
金霉素不合格率为 0,差向脱水四环素不合格率为 0,但发现 J 企业不同抽样地点的同一批号(161202)样品差向脱水四环素含量分别为 0.41% 和 0.03%,从抽样信息分析,前者抽样地点湿度较大(相对湿度 69%),后者抽样地点湿度较低(相对湿度 53%),结合法定检验中二者崩解时间差异较大,再次提示生产企业应关注包装材料的密封性或在包装内部适当添加干燥剂,经营单位和使用机构应严格控制运输与贮存的湿度,避免产品安全性和有效性风险。

(4) 其他单个杂质分析:其他最大单个杂质不合格样品主要来源于 A 企业,含量在 1.07%~1.17%;其他杂质总和不合格样品 1 批次,为 I 企业生产。提示上述企业关注原料质量和提高生产工艺稳定性。

总体来看,影响产品有关物质项不合格的主要因素依次为 4-差向四环素、土霉素、脱水四环素、其他单个最大杂质,杂质主要来源为四环素原料,但在制剂的生产、运输及贮存过程中,水分关键因素对产品稳定性产生重要影响,建议企业选择优质原料药,密切关注各环节的水分/湿度参数,确保产品质量安全、有效。

### 3.2.4 水分相关性探索性研究

结果显示大部分企业干燥失重均值在 10.23%~13.69% 之间,企业内部差异较小;但个别企业差异较大:(1)A 和 F 两个厂家企业内部差异显著,尤其是 A 企业干燥失重范围在 2.62%~17.09%,5 批



1: 4-差向四环素; 2: 土霉素; 3: 未知杂质; 4: 差向脱水四环素; 5: 四环素; 6: 脱水四环素; 7: 未知杂质 2

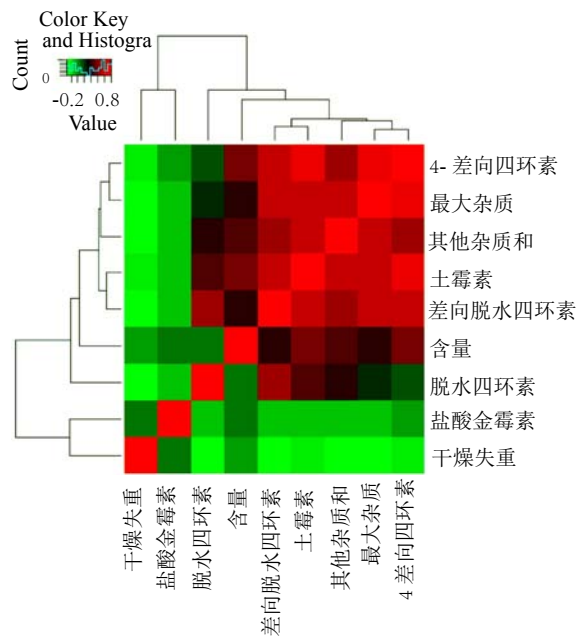
图 3 有关物质供试品溶液(A 企业,批号: 161206) 色谱图

Fig. 3 The chromatogram of related substances of the sample



样品超出 +SD( 标准差 ), 6 批样品超出 -SD, 其中 2 批样品超出 -2SD, 提示企业应严格控制生产工艺中与水分相关的关键环节。(2)F 企业的 8 批样品干燥失重结果差异显著, 3 批非包衣片均值为 16.20%, 5 批糖衣均值为 8.75%。从生产批号来看, 糖衣片均为 2016 年 5—10 月生产, 非包衣片为 2017 年 5 月生产, 提示厂家密切关注生产工艺稳定性, 严格控制非包衣片水分含量。

3.2.5 相关性结果与分析



红色代表正相关; 绿色代表负相关

图 5 A 企业相关性分析  
Fig. 5 The correlation analysis of A company

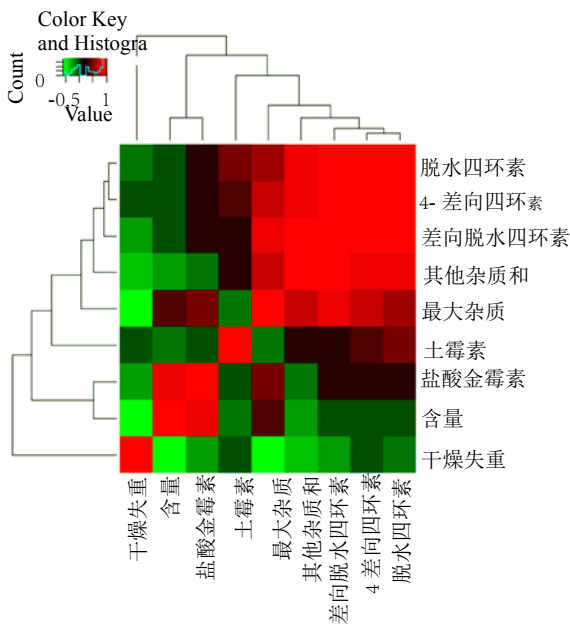


图 6 B 企业相关性分析  
Fig. 6 The correlation analysis of B company

将差异显著的 A 企业和 B 企业的干燥失重结果与有关物质、HPLC 含量测定结果进行相关性分析(图 5~6), 结果显示水分与 4- 差向四环素、其他单个最大杂质及其他杂质总和呈正相关; 脱水四环素、差向脱水四环素及 HPLC 含量测定与水分呈显著负相关。

3.2.6 药物稳定性研究结果

试验表明, 高温、高湿条件下, 均可促进四环素产生 4- 差向四环素; 同时高温促进四环素生成脱水四环素, 4- 差向四环素形成差向脱水四环素。然而, 在高温或高湿的稳定性试验中, 部分企业出现了 4- 差向四环素、差向脱水四环素和脱水四环素先增加而后减少的现象, 推测为四环素及其特定杂质在一定条件下发生了相互转化。

差向脱水四环素和脱水四环素是引起范康尼 (fanconi) 综合征 ( 患者出现严重恶心、呕吐、糖尿、蛋白尿及由酸中毒引起的肾水肿等 ) 的主要因素。因此, 四环素及其杂质的转化相互转化关系和影响因素对产品质量和有效性至关重要。

4 讨论

影响四环素质量的主要因素: (1) 现行质量标准不完善: 与现行盐酸四环素标准比较, 缺少有关物质项, 含量测定和薄层鉴别方法专属性差, 无法满足目前对药品质量控制要求, 存在“老品种”标准滞后问题, 其质量标准亟待提高。(2) 处方工艺: 个别厂家崩解时间、重量差异、有关物质及水分结果存在显著性差异, 表明批间生产工艺稳定性较差; 部分企业同一批号不同抽样地点的样品, 崩解时间、有关物质及水分含量差异较大, 分析生产企业内包装密封性不好及经营、使用单位存储不当。(3) 原料: 四环素原料的含量和有关物质直接影响其制剂的质量。制剂企业应加强对原料质量的控制, 按盐酸四环素标准从严制定原料内控标准, 严控产品质量, 从安全、有效及可控性方面提高产品质量。

影响本品质量的次要因素: (1) 部分企业生产质量风险管理意识不足, 过分依赖法定标准检验, 对“质量源于生产, 更源于设计”的理念意识薄弱, 建议自主开展针对四环素片的研究, 加强生产工艺中各个环节质控要求, 促进生产工艺日趋成熟、稳定, 减少因崩解时限、重量差异不均一稳定带来的临床使用风险。(2) 包装规格合理性: 1000 片 / 瓶的包装规格对于人用药物来说, 存在包装合理性问题。

根据检验结果并结《中国药典 2015 年版二部中盐酸四环素原料和制剂标准, 从严控制产品质量,

表 2 有关物质限度比较  
Tab. 2 The measurement results comparison of the limit of related substances

项目	USP40 (盐酸四环素片)	BP2017 (盐酸四环素片)	Chp2015 (盐酸四环素片)	Chp2015 (盐酸四环素)	现行标准 (四环素原料)	拟定标准 (四环素片)
4- 差向四环素	≤ 3.0%	≤ 2.0%	≤ 8.0%	≤ 3.0%	≤ 5.0%	≤ 8.0%
脱水四环素	-	≤ 1.0%	≤ 1.0%	≤ 1.0%	-	≤ 1.0%
差向脱水四环素	-	≤ 1.0%	≤ 1.0%	≤ 1.0%	-	≤ 1.0%
土霉素	-	-	-	≤ 0.5%	-	≤ 0.5%
金霉素	-	-	-	≤ 1.0%	-	≤ 1.0%
其他单个最大杂质	-	-	-	-	-	≤ 1.0%
其他杂质总和	-	-	-	≤ 1.0%	-	≤ 3.0%

注：“-”代表该杂质在标准中未作控制

参照 USP40、BP2017、中国药典盐酸四环素片及中国药典 2015 年版二部盐酸四环素原料有关物质限度 (表 2)，结合探索性研究检验结果，拟定有关物质限度见本文 3.2.2 项。

4- 差向四环素、脱水四环素及差向脱水四环素与中国药典盐酸四环素片一致；由于土霉素与金霉素来源于原料发酵环节，因此限度与盐酸四环素保持一致；据文献报道，四环素碱较盐酸四环素稳定性差，因此结合检验结果，适当放宽其他单个最大杂质和其他杂质总和限度。

参考文献

[1] 李伟明, 鲍艳宇, 周启星. 四环素类抗生素降解途径及其主要降解产物研究进展 [J]. 应用生态学报, 2012, 23(08): 2300-2308.

[2] 周卫, 刘源, 蔡方, 等. 安喘片质量标准研究 [J]. 中国药业, 2008, 17(23): 26-27.

[3] 邱洪, 王宝佳, 龚红. 高效液相色谱法测定复方四环素片中盐酸四环素含量 [J]. 中国药业, 2008, 17(23): 25-26.

[4] 曹晓云, 水野左敏, 一户惠子, 等. HPLC 法测定盐酸四环素有关物质及制剂的含量 [C]. 现代药物分析论坛, 2003: 114-117.

[5] 张志林, 张梅芳, 顾亚明, 等. 复方四环素碱生物利用度和药物动力学研究 [J]. 医药工业, 1983, 14(3): 17-20.

[6] Jiao S J, Zheng S R, Yin D Q, *et al.* Aqueous oxytetracycline degradation and the toxicity change of degradation compounds in photoirradiation process[J]. *J Environm Sci*, 2008, (7): 806-813. DOI: 10.1016/s1001-0742(08)62130-0.

[7] Zhang L H, Li P J, Gong Z Q, *et al.* Photochemical behavior of benzo[a]pyrene on soil surfaces under UV light irradiation[J]. *J Environm Sci*, 2006, 65(6): 1226-1232.

[8] Wen X H, Jia Y N, Li J X. Degradation of tetracycline and oxytetracycline by crude lignin peroxidase prepared from *Phanerochaete chrysosporium*-A white rot fungus[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(8): 1003-1007.

[9] Sarmah A K, Meyer M T, Boxall A B A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment[J]. *Chemosphere*, 2006, (65): 725-729.

[10] 胡昌勤. 对抗生素药品评价性抽验基本思路与方法的思考 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(1): 1-11.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S](2015 年版二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 906-908.

[12] 胡昌勤. 2015 年版《中国药典》有关抗生素的增修订及其质量控制方向 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(20): 1764-