

## 2010年版《中国药典》和2005年版《中国药典》、《美国药典》31版甲氨蝶呤质量指标的对比

来源：湖州展望 作者：潘继成

**摘要：**通过对《中国药典》2005年版和《中国药典》2010年版、《美国药典》31版中甲氨蝶呤的质量指标及检测方法的对比，结果显示《中国药典》2010年版中甲氨蝶呤的质量指标及分析方法与《美国药典》31版相当，部分指标还高出《美国药典》31版的要求，新版《中国药典》对降低药物不良反应具有重要意义。

**关键词：**《中国药典》2005年版、《中国药典》2010年版、《美国药典》31版、甲氨蝶呤、质量指标、药物不良反应。

近年来，随着药品种类的日益增多，药物不良反应的发生率也呈上升趋势，究其原因药物中存在着的杂质是不容忽视的一个方面，即将实施的《中国药典》2010年版在总结历版药典的基础上，充分利用近年来国内外药品标准资源，注重创新与发展，实事求是地反映了我国医药产业和临床用药水平的发展现状，对重点药品标准的系统性提高工作及高风险药品尤为重视，甲氨蝶呤作为目前临床上常用的广谱抗肿瘤药物，其安全性问题已引起有关部门的高度关注，这在新版《中国药典》上已有了充分的体现，新版《中国药典》中无论是甲氨蝶呤的质量指标还是检测方法均比2005年版的《中国药典》有了较大程度的提高，现通过列表形式对其进行了对比，具体如下：

项目	《中国药典》2005年版质量指标	《中国药典》2010年版质量指标	《美国药典》31版质量指标
性状	本品为橙黄色结晶性粉末。	本品为橙黄色结晶性粉末。	本品为黄色或橙黄色结晶性粉末。
溶解性	于水、乙醇、三氯甲烷、乙醚中几乎不溶，在稀碱溶液中易溶，在稀盐酸中溶解。	于水、乙醇、三氯甲烷、乙醚中几乎不溶，在稀碱溶液中易溶，在稀盐酸中溶解。	不溶于水、乙醇、氯仿、乙醚，易溶于氢氧化钠和碳酸钠的稀溶液中，于6N盐酸中溶解。
鉴别	①在244nm与306nm的波长处有最大吸收。②在234nm与362nm波长处有最小吸收。③本品的红外光吸收图谱应与对照图谱一致。	①在244nm与306nm的波长处有最大吸收。②在234nm与362nm波长处有最小吸收。③本品的红外光吸收图谱应与对照图谱一致。	①本品的红外光吸收图谱应与参考标准品的图谱一致。②紫外吸收图谱应与参考标准品的图谱一致。
水分	用干燥失重表示，P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 作干燥剂，100℃减压干燥至恒重，要求≤12.0%	用费休氏法中的容量滴定法测定要求≤12.0%	用费休氏法中的容量滴定法测定要求≤12.0%
比旋度	无此项检测	+19° ~+24°	+19° ~+24°
R-甲氨蝶呤	无此项检测	用HPLC检测要求≤3.0%	无此项检测

有关物质	单杂质、总杂质： 无此项检测	单杂质：≤0.5% 总杂质：≤2.0%	单杂质：≤0.5% 总杂质：≤2.0%
炽灼残渣	无此项检测	于 700~800℃ 炽灼至恒重，要求≤0.1%	于 800±25℃ 下炽灼至恒重，要求≤0.1%
重金属	无此项检测	要求≤50PPm	无此项检测
含量	HPLC 法以干燥品计 ≥90.0%	HPLC 法以无水物计为 98.0%~102.0%	HPLC 法以无水物计为 98.0%~102.0%

讨论：《中国药典》2010 年版中甲氨蝶呤的水分项检测采用了比较科学的费休氏法，摒弃了 2005 年版《中国药典》中以干燥失重法的检测方法，这样能真实地反映了甲氨蝶呤的固有水分，其规定值与《美国药典》31 版要求一致，因为 2005 年版《中国药典》中甲氨蝶呤的干燥失重数据包含了水分和有机溶剂两部分的内容，检测出来的数据将不能真正反映水分的值。新版《中国药典》甲氨蝶呤在 2005 年版《中国药典》的基础上又增加了反映该物质物理性质的比旋度、物质是否存在无机盐的炽灼残渣、危及生命健康的重金属项的检测，以上检测指标的要求及限度与《美国药典》31 版基本一致。

R-甲氨蝶呤指标项的检测及要求在《美国药典》31 版中没有体现，而欧洲药典 6.1 版则有该项目的检测，本版药典收录了该项目，其检验方法及限度与欧洲药典 6.1 版要求一致，使甲氨蝶呤同分异构体的值控制在适当的限度内，含量比 2005 年版《中国药典》的要求大大提高了一步，提高了 8-12 个百分点，与《美国药典》31 版要求一致。

另外，新版《中国药典》中控制了有关物质的数值，产品中的单杂质、总杂质的设定值与《美国药典》31 版一致，这样对降低药品由于杂质引起的不良反应将起到积极的作用。上述列表中的数据表明 2010 年版《中国药典》甲氨蝶呤的质量指标比 2005 年版的《中国药典》有了很大的提高，特别是杂质指标项的制定并与《美国药典》31 版一致是一个质的飞跃，笔者认为，新版《中国药典》甲氨蝶呤的质量指标比较符合目前我国甲氨蝶呤生产企业的实际，也能满足药物制剂生产的要求，但产品的质量是无止境的，美国药典 32 版及其增补版也已经出版发行了，在 32 版美国药典及增补版中增加了已知杂质 B、C、E、H、I 及未知单杂质、未知总杂质的检测，并设定了杂质 B、E 为小于等于 0.3%，杂质 C 为小于等于 0.5%，杂质 H、I 为小于等于 0.2% 的限度值，未知单杂质为小于等于 0.10%，未知总杂质为小于等于 0.5%，产品标准高纯度低杂质已成国际化趋势，今后随着该产品工艺的创新，中国药典还应积极引入国际协调组织在药品杂质控制方面的新要求，使该产品的药典标准赶上欧美药典的先进水平。