

附件 2:

注射用头孢噻呋钠等 2 种兽药产品

质量标准、说明书和标签

一、注射用头孢噻呋钠质量标准、说明书和标签

(一) 注射用头孢噻呋钠质量标准

注射用头孢噻呋钠

Zhusheyong Toubaosaifu

Ceftiofur Sodium For Injection

本品为头孢噻呋钠的无菌冻干粉末。按平均装量计算，含头孢噻呋钠以头孢噻呋($C_{19}H_{16}N_5O_7S_3$) 计应为标示量的 90.0%~110.0%。

【性状】 本品为白色至浅褐色冻干粉末。

【鉴别】 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

【检查】 有关物质 取本品适量，精密称定，加 5% 乙腈溶液制成每 1ml 含 300 μg 的溶液作为供试品溶液（配制后 20 分钟内进样）；取适量有关物质分离度测试对照品，加 5% 乙腈溶液制成 0.3mg/ml 的溶液，作为杂质分离度对照溶液；取硝酸钠适量，加 5% 乙腈溶液制成 1mg/ml 的溶液，作为死体积对照溶液；取 5% 乙腈溶液作为空白溶液。照高效液相色谱法（附录 32 页）测定，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（phenomenex® luna C₁₈，150×4.6mm，3 μm 或等效色谱柱）；以水-乙腈-三氟乙酸（950：50：1）为流动相 A，水-乙腈-三氟乙酸（200：800：1）为流动相 B，按下表进行线性梯度洗脱；流速为每分钟 1ml；柱温为室温；检测波长为 254nm。取杂质分离度对照溶液和死体积对照溶液 10 μl，注入液相色谱仪，记录色谱图。理论板数按头孢噻呋峰计算不低于 3000，各峰的分离度应符合规定，氨基噻唑酯、7-氨基头孢烷酸、2-糠酸、内酯、PNU-68985、头孢噻肟、6-顺式肟和 6-反式肟和 PNU-69235 相对于头孢噻呋的调整保留时间分别为 0.03、0.10、0.33、0.56、0.70、0.71、0.98、1.08 和 1.44，相对响应因子分别为 1.56、0.77、2.49、1.01、0.61、0.81、0.89、0.90 和 0.48。取供试品溶液和空白溶液各 10 μl，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。空白溶液中除溶剂峰外，其他峰不得过供试品溶液中头孢噻呋峰面积的 0.5%，供试品溶液色谱

图中如有杂质峰,扣除溶剂峰,按下式分别计算,含 δ 3-顺式肟和 δ 2-反式肟分别不得过 0.7% 和 1.1%,其他单个杂质不得过 1.0%,杂质总量不得过 5.4% (供试品溶液中任何小于总校正峰面积 0.05% 的杂质峰可忽略不计)。

$$\text{杂质含量}(\%) = [(A_i - AB_i) / RRF_i] / (A_{CEF} + \text{SUM}) \times 100\%$$

总杂质(%) = 所有单个杂质含量的和

式中 A_i 为供试品溶液色谱图中杂质峰的峰面积;

AB_i 为空白溶液色谱图中杂质保留时间处对应的峰面积;

RRF_i 为杂质峰的相对响应因子;

A_{CEF} 为供试品溶液色谱图中头孢噻唑峰的峰面积;

SUM 为供试品溶液色谱图中所有杂质峰的峰面积与其相对响应因子的商的和。

时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	100	0
5	100	0
35	60	40
50	0	100
55	0	100
60	100	0
75	100	0

高分子杂质 照分子排阻色谱法(附录41页)测定。

色谱条件与系统适用性试验 用球形硅胶为填充剂(Lichrospher® 100 diol, 250×4.0mm, 5 μ m 或等效色谱柱),用含 1% 十二烷基硫酸钠的磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾 0.68g,加水 1000ml 使溶解,用 45% 氢氧化钾溶液调节 pH 值至 7.5,再加十二烷基硫酸钠 10g,置水浴中微热搅拌使溶解)为流动相;柱温为 25℃;流速为每分钟 1.0ml;检测波长为 254nm。取高分子杂质分离度测试对照品适量,用流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.18mg 的溶液(配制后 20 分钟内进样),取 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。出峰顺序为:高分子杂质峰(不完全分开)、 δ 2-反式肟和头孢噻唑峰, δ 2-反式肟峰的峰高应不小于其他杂质峰高的 2 倍,头孢噻唑峰的保留时间不少于 2.5 分钟, δ 2-反式肟峰与头孢噻唑峰的分离度应不小于 1.0。

测定法 取本品适量,加流动相稀释制成每 1ml 中约含 0.18mg 的溶液(配制后 20 分

钟内进样), 作为供试品溶液; 以流动相作为空白溶液。取空白溶液和供试品溶液各 20 μ L, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。取 3 次测定的空白溶液色谱图进行计算, 主峰保留时间前所有色谱峰峰面积和 (A_{CB}) 的平均峰面积 (A_{CB}) 不得大于供试品溶液色谱图中所有峰面积和的 3.00%; 如不大于 0.13%, A_{CB} 可忽略不计; 如 $0.13\% \leq A_{CB} \leq 3.00\%$, 按下式 (1) 计算, BR 不得过 0.5%; 再按下式 (2) 计算, 高分子杂质含量不得过 13.6%。

$$BR(\%) = (A_{BL} - A_{BS}) / A_{SCP} \times 100 \quad (1)$$

式中 A_{BL} 为 CB 最大值;

A_{BS} 为 CB 最小值;

A_{SCP} 为供试品溶液色谱图中所有峰面积的和。

$$\text{高分子杂质含量}(\%) = (100\% \times (A_{HMF} - A_{CB}) / 0.8) / (((A_{HMF} - A_{CB}) / 0.8) + A_{CEF})$$

(2)

式中 A_{HMF} 为供试品溶液色谱图中高分子杂质峰面积的和;

A_{CEF} 为供试品溶液色谱图中 δ 2-反式脲峰、头孢噻呋峰与保留时间大于头孢噻呋峰的峰面积的和;

0.8 为高分子杂质的相对响应因子。

酸碱度 取本品 1g, 加水制成每 1mL 中含 50mg 的溶液, 依法测定 (附录 51 页), pH 值应为 5.5~7.5。

水分 取本品, 照水分测定法 (附录 69 页, 第一法) 测定, 含水分不得过 3.0%。

无菌 取本品, 加水制成每 1mL 中含 20mg 的溶液, 用薄膜过滤法过滤后, 依法检查 (附录 118 页), 应符合规定。

细菌内毒素 取本品, 照细菌内毒素检查法 (附录 130 页, 第一法) 测定, 每 1mg 头孢噻呋中含内毒素的量应小于 0.2EU。

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定 (附录 6 页)。

【含量测定】 照高效液相色谱法 (附录 32 页) 测定。

色谱条件与系统适用性试验 用辛基硅烷键合硅胶为填充剂 (250mm $\times$ 4.6mm, 5 μ m 或等效色谱柱); 以醋酸铵溶液 (取醋酸铵 7.7g, 加 40% 四丁基氢氧化铵溶液 27mL, 加水至 1400mL, 用冰醋酸调节 pH 值至 6.6~6.8) - 甲醇-四氢呋喃 (70:20:11) 为流动相; 柱温为 40 $^{\circ}$ C; 检测波长为 254nm。取头孢噻呋分离度对照品约 4mg, 置 10mL 量瓶中, 用内标溶液稀释至刻度, 混匀, 作为分离度溶液, 取 20 μ L 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 头孢噻呋峰与 δ 3-顺式脲峰之间的分离度应大于 4.1。

测定法 取本品适量（约相当于头孢噻呋 0.1g），精密称定，置 100ml 量瓶中，加 0.05mol/L 醋酸铵溶液溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 4ml 置 25ml 量瓶中，加内标溶液（取对羟苯甲酸乙酯适量，精密称定，加 0.05mol/L 醋酸铵溶液溶解，制成每 1ml 中含 50μg 的溶液）至刻度，摇匀，作为供试品溶液。精密量取 20μl，注入液相色谱仪，记录色谱图；另取盐酸头孢噻呋对照品适量，同法测定。按内标法以峰面积计算，即得。

【作用与用途】 β-内酰胺类抗生素。用于治疗畜禽细菌性疾病，如猪细菌性呼吸道感染和鸡的大肠杆菌、沙门氏菌感染等。还可治疗由坏死梭杆菌和产黑色素拟杆菌感染引起的牛腐蹄病。

【用法与用量】 以头孢噻呋计。肌肉注射：每 1kg 体重，牛 1.1~2.2mg，猪 3~5mg；每日 1 次，连用 3 天。皮下注射：一次量，1 日龄鸡，每只 0.1mg。

【不良反应】 （1）可能引起胃肠道菌群紊乱或二重感染。

（2）有一定的肾毒性。

（3）牛可引起特征性的脱毛和瘙痒。

【注意事项】 （1）用无菌注射用水稀释成每 1ml 含头孢噻呋 50mg 的溶液。稀释后的溶液在 2~8℃ 冰箱可保存 7 日，在 15~30℃ 室温可保存 12 小时，冷冻保存可达 8 周。临用前摇匀。

（2）已知对青霉素或头孢菌素敏感的人应避免接触本品。远离儿童。

【休药期】 牛、猪 4 日，弃奶期 12 小时。

【规格】 以 $C_{19}H_{16}N_5O_7S_3$ 计 （1）1g （2）4g

【贮藏】 在 25℃ 以下遮光、密闭保存。

【有效期】 2 年

【生产企业】 美国辉瑞法玛西亚-普强公司（Pharmacia & Upjohn Company, A subsidiary of Pfizer Inc.）

（二）注射用头孢噻呋钠外标签

兽用

【兽药名称】

通用名：注射用头孢噻呋钠

商品名：速解灵[®]干粉注射剂（EXCENEL[®] Sterile Powder）

英文名：Ceftiofur Sodium for Injection

汉语拼音: Zhusheng toubaosuifun

【适应症】 用于治疗畜禽细菌性疾病,如猪细菌性呼吸道感染和鸡的大肠杆菌、沙门氏菌的感染等。还可治疗由坏死性梭杆菌和产黑色素拟杆菌感染引起的牛腐蹄病。

【用法与用量】 以头孢噻吩计。肌肉注射:每 1kg 体重,牛 1.1~2.2mg,猪 3~5mg;每日 1 次,连用 3 日。皮下注射:一次量,1 日龄鸡,每只 0.1mg。

【休药期】 牛、猪 4 日;弃奶期 12 小时。

【规格】 以头孢噻吩计 (1) 1g (2) 4g

【包装】

【生产日期】

【生产批号】

【有效期至】

【贮藏】 在 25℃ 以下遮光、密闭保存。

【进口兽药注册证号】

【生产企业】 美国辉瑞法玛西亚-普强公司

(PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, A Division of Pfizer Inc)

地址: 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan, 49001, USA

(三) 注射用头孢噻吩钠说明书

兽用

【兽药名称】

通用名: 注射用头孢噻吩钠

商品名: 速解灵®干粉注射剂 (EXCENEL® Sterile Powder)

英文名: Cefthiofur Sodium for Injection

汉语拼音: Zhusheng toubaosuifun

【主要成分】 头孢噻吩钠

【性状】 本品为白色至浅褐色冻干粉末。

【药理作用】 β -内酰胺类抗生素。头孢噻吩钠通过阻断细菌细胞壁的合成达到杀菌作用。头孢噻吩钠为广谱抗菌药,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有较强的抗菌作用。头孢噻吩钠肌肉和皮下注射吸收迅速(达峰时间为 0.5~3.0 小时),血液和组织中药物浓度高,有效血药浓度维持时间长,生物利用度高,主要通过动物尿液和粪便排出体外。

【适应症】 用于治疗畜禽细菌性疾病,如猪细菌性呼吸道感染和鸡的大肠杆菌、沙门氏菌的感染等。还可治疗由坏死性梭杆菌和产黑色素拟杆菌感染引起的牛腐蹄病。

【用法与用量】 以头孢噻呋计。肌肉注射：每 1kg 体重，牛 1.1~2.2mg，猪 3~5mg；每日 1 次，连用 3 日。皮下注射：一次量，1 日龄鸡，每只 0.1mg。

【不良反应】 (1) 可能引起胃肠道菌群紊乱或二重感染。

(2) 有一定的肾毒性。

(3) 牛可引起特征性的脱毛和瘙痒。

【注意事项】 (1) 用无菌注射用水稀释成每 1ml 含头孢噻呋 50mg 的溶液。稀释后的溶液在 2~8℃ 冰箱可保存 7 日，在 15~30℃ 室温可保存 12 小时，冷冻保存可达 8 周。临用前摇匀。

(2) 已知对青霉素或头孢菌素敏感的人应避免接触本品。远离儿童。

【休药期】 牛、猪 4 日；产奶期 12 小时。

【规格】 以头孢噻呋计 (1) 1g (2) 4g

【包装】

【贮藏】 在 25℃ 以下遮光、密闭保存。

【有效期】 2 年

【进口兽药注册证号】

【生产企业】 美国辉瑞法玛西亚-普强公司

(PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, A Division of Pfizer Inc)

地址：7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan, 49001, USA

二、盐酸土霉素注射液质量标准、说明书和内包装标签

(一) 盐酸土霉素注射液质量标准

盐酸土霉素注射液

Yansuan Tumeisu Zhushuye

Oxytetracycline Hydrochloride Injection

本品为盐酸土霉素与聚乙烯吡酮等制成的无菌注射液，含土霉素 ($C_{22}H_{24}N_2O_9$) 应为标示量的 90.0%~105.0%。

【性状】 本品为黄绿色澄明液体。

【鉴别】 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与标准品溶液主峰的保留时间一致。

【检查】 甲醛合次硫酸氢钠 取本品 2ml，加水 2ml，加 6mol/L 盐酸溶液约 0.5ml，

摇匀。用滤纸覆盖试管。滴 1 滴品红溶液（1mg/ml，以活性炭脱色）于滤纸上。小心加热试管，不能煮沸。在滤纸中间可观察到紫色斑点。

pH 值 应为 8.5~9.5（附录 56 页）。

溶液的颜色 取本品约 2.5 ml，置 100 ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，与黄绿色 10 号标准比色液（附录 91 页，第一法）比较，不得更深。

无菌 取本品，分别加入无菌氯化钠溶液 100 ml，用薄膜过滤法处理后，依法检查（附录 137 页），应符合规定。

细菌内毒素 取本品，依法检查（附录 130 页），每 1ml 中含内毒素的量小于 50EU。

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定（附录 6 页）。

【含量测定】 照高效液相色谱法（附录 36 页）测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；醋酸铵溶液 [0.25mol/L 醋酸铵溶液-0.05mol/L 乙二胺四醋酸二钠溶液-三乙胺（100：10：1），用醋酸调节 pH 值至 7.5]-乙腈（88：12）为流动相；检测波长为 280nm。取 4-差向四环素对照品适量，用 0.01mol/L 盐酸溶液溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.5mg 的溶液；取土霉素对照品（约含 2-乙酰-2-去酰胺土霉素 3%）适量，加少量 0.01mol/L 盐酸溶液溶解，用水稀释制成每 1ml 中约含土霉素 0.5mg 的溶液，取上述两种溶液（1：24）混合制成每 1ml 中约含 4-差向四环素 20μg 和土霉素 480μg（约含 2-乙酰-2-去酰胺土霉素 14.5μg）的混合溶液作为分离度试验用溶液，取 10μl 注入液相色谱仪，记录色谱图，出峰顺序为：4-差向四环素（与土霉素峰相对保留时间约为 0.9）、土霉素峰、2-乙酰-2-去酰胺土霉素峰（与土霉素峰相对保留时间约为 1.1）。土霉素峰的保留时间约为 12 分钟。4-差向四环素与土霉素峰分离度应大于 2.0，土霉素峰与 2-乙酰-2-去酰胺土霉素峰的分度应大于 2.5。

测定法 取本品适量（约相当于土霉素 25mg），精密称定，置 50ml 量瓶中，加 0.01mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 5ml，置 25ml 量瓶中，用 0.01mol/L 盐酸溶液稀释至刻度，摇匀，精密量取 10μl 注入液相色谱仪，记录色谱图；另取土霉素对照品 25mg，同法测定。按外标法以峰面积计算。另取本品，同时测定其相对密度，将供试品的量换算成 ml 数，计算，即得。

【作用与用途】 抗生素类药。用于治疗由敏感的革兰氏阳性和阴性菌、立克次氏体、支原体等引起的感染性疾病。

【用法与用量】 以土霉素计。肌肉注射：一次量，每 1kg 体重，猪 10~20mg。必要时 48 小时重复注射一次。

【不良反应】 按推荐剂量使用，未见不良反应。

【注意事项】 （1）禁止使用于对土霉素过敏的动物。
（2）对土霉素敏感的操作人员在使用时避免与皮肤接触。

【休药期】 猪 28 日。

【规格】 (1) 100ml: 10g (2) 200ml: 20g

【贮藏】 遮光, 15~25℃保存。

【有效期】 3年

【生产企业】 英特威国际有限公司 (Intervet International GmbH)

地址: Feldstraße 1a, 85716 Unterschleißheim, Bavaria, Germany

(二) 盐酸土霉素注射液说明书

【兽药名称】

通用名: 盐酸土霉素注射液

商品名: 安净霉素 10% (Engemycin 10%)

英文名: Oxytetracycline Hydrochloride Injection

汉语拼音: Yansuan Tumeisu zhusheye

【主要成分】 盐酸土霉素

【性状】 本品为黄绿色澄明液体。

【药理作用】 抗生素类药。土霉素为广谱抗生素, 对大部分革兰氏阳性和阴性菌有抗菌作用。土霉素通过抑制转移 RNA 核糖体的氨酰基的附着, 干扰蛋白合成, 抑制细菌细胞代谢而呈抑菌和杀菌的作用。链球菌、葡萄球菌、梭菌、炭疽杆菌、巴氏杆菌、布氏杆菌、棒状杆菌、丹毒丝菌、嗜血杆菌、大肠杆菌、沙门氏菌对其敏感, 土霉素对因支原体、螺旋体、放线菌、立克次氏体、衣原体等感染引起的疾病也有治疗作用。

【适应症】 用于治疗由敏感的革兰氏阳性和阴性菌、立克次氏体、支原体等引起的感染性疾病。

【用法与用量】 以土霉素计。肌肉注射: 一次量, 每 1kg 体重, 猪 10~20mg。必要时 48 小时重复注射一次。

【不良反应】 按推荐剂量使用, 未见不良反应。

【注意事项】 (1) 禁止使用于对土霉素过敏的动物。

(2) 对土霉素敏感的操作人员在使用时避免与皮肤接触。

【休药期】 猪 28 日。

【规格】 (1) 100ml: 10g (2) 200ml: 20g

【包装】

【贮藏】 遮光, 15~25℃保存。

【有效期】 3年

【进口兽药注册证号】

【生产企业】 英特威国际有限公司 (Intervet International GmbH)

地址: Feldstraße 1a, 85716 Unterschleißheim, Bavaria, Germany

办事处: 先灵葆雅(上海)贸易有限公司

地址: 上海市南京西路 1601 号越洋大厦 43F

邮政编码: 200040

电话: 86-21-22112588

传真: 86-21-32518900

(三) 盐酸土霉素注射液标签

兽用

【兽药名称】

通用名: 盐酸土霉素注射液

商品名: 安净霉素 10% (Engemycin 10%)

英文名: Oxytetracycline Hydrochloride Injection

汉语拼音: Yansuan Tumeisu Zhushey

【主要成分】 盐酸土霉素

【适应症】 用于治疗由敏感的革兰氏阳性和阴性菌、立克次氏体、支原体等引起的感染性疾病。

【用法与用量】 以土霉素计。肌肉注射: 一次量, 每 1kg 体重, 猪 10~20mg。必要时 48 小时重复注射一次。

【休药期】 猪 28 日。

【生产日期】

【生产批号】

【有效期至】

【规格】 (1) 100ml: 10g (2) 200ml: 20g

【包装】

【贮藏】 遮光, 15~25℃ 保存。

【进口兽药注册证号】

【生产企业】 英特威国际有限公司 (Intervet International GmbH)

地址: Feldstraße 1a, 85716 Unterschleißheim, Bavaria, Germany

办事处: 先灵葆雅(上海)贸易有限公司

地址: 上海市南京西路 1601 号越洋大厦 43F

邮政编码: 200040

电话: 86-21-22112588

传真: 86-21-32518900