

阿莫西林中高分子杂质的测定与质量分析

李哲媛,李玉凤,范兵,向金莲(云南省药品检验所,昆明 650011)

摘要:目的 比较不同厂家阿莫西林原料、胶囊、混悬剂中高分子杂质的含量。方法 采用 Ohpak SB-802.5HQ(聚合基柱)高效液相凝胶色谱系统进行分离分析。结果 21批阿莫西林样品中高分子杂质的测定结果均为1%以下。结论 国产与进口阿莫西林中的高分子杂质含量无显著差异。

关键词:阿莫西林;高分子杂质;凝胶色谱

中图分类号:R917.795.1 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2006)04-0326-02

Studies on the separation and quality of high molecular weight impurities in amoxicillin

LI Zhe-yuan, LI Yu-feng, FAN Bing, XIANG Jin-lian(*Yunnan Institute for Drug Control, Kunming 650011, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a method for determination the high molecular impurities in amoxicillin to evaluate the quality of amoxicillin and its capsule or suspension. **METHODS** Determination of high molecular impurities using Ohpak SB-802.5HQ gel filtration chromatography was established. **RESULTS** 21 batches of amoxicillin were analyzed. The contents of the high molecular impurities were all less than 1%. **CONCLUSION** Results of analysis showed there were no significant differences in the contents of impurities between domestic and imported.

KEY WORDS: amoxicillin; high molecular impurities; gel filtration chromatography

阿莫西林为 β -内酰胺类广谱抗菌药物,收载于中国药典2000年版二部,由于杀菌力强,毒性小,目前作为一线抗生素在临床上广泛应用,但同其他青霉素类抗生素一样,过敏反应仍是其在临床应用中不容忽视的问题。大量实验和研究

已经表明,控制产品中高分子杂质是减少 β -内酰胺类抗生素过敏反应的重要途径。中国药典2000年版二部已对部分头孢类抗生素中的高分子杂质制订了限度标准,笔者参考中国药典2000年版二部和相关文献采用高效液相凝胶色谱系统

分别对进口和国内多个厂家的阿莫西林进行了杂质测定。

1 仪器与药品

Waters HPLC仪, 2487紫外检测器, 1525泵, 717自动进样器;阿莫西林对照品(中国药品生物制品检定所,批号130409-200208,含量86.2%);阿莫西林原料、胶囊、混悬剂均为市售品;其余各种试剂均为国产分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Ohpak SB-802.5HQ凝胶过滤 GFC柱(聚合基柱, 8.0×300 mm, SHODEX, Japan),进样量 $40 \mu\text{L}$ 。流动相为 pH 7.0的 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二钠 21.85 g 和磷酸二氢钠 6.08 g ,加水 1000 mL 溶解,调 pH至 7.0),流速为 $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,检测波长 254 nm 。

2.2 对照品溶液的配制

精密称取阿莫西林对照品适量,加流动相溶解并稀释成 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液备用。

2.3 供试品溶液的配制

取原料药和装量差异项下的本品,研细,混匀,精密称取适量,加流动相溶解(以4%碳酸钠溶液助溶),原料药和胶囊稀释成 $15 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 溶液,混悬剂稀释成 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 溶液,以 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤后立即进样。

2.4 样品测定

取供试品依法配制后,立即取 $40 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪,记录色谱图,另取阿莫西林对照品溶液 $40 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法计算,结果见表 1。

3 讨论

3.1 阿莫西林中的高分子杂质来源复杂,可按多种机理发生聚合反应,使样品中的杂质表现为具有高度的不均一性和不确定性,通过对多个产家多批样品的检测,证实了其杂质峰情况并不稳定,实验中我们发现分子量最大的杂质峰峰形典型而稳定,因此将该杂质确定为阿莫西林中的“信号杂质”,实际中控制住该杂质的含量,也就间接控制住了高分子聚合物的含量。

表 1 样品测定结果

Tab 1 The results of sample determination

Samples	Batch No.	Content(%)
Drug substances (Spanish)	B2554290	0.51
	B2557139	0.66
	BC561833	0.72
Drug substances (domestic)	5193	0.59
	7023	0.44
	7022	0.35
	030813	0.62
	030814	0.60
Capsules (domestic A)	031233	0.61
	030704	0.79
	030705	0.77
	030710	0.77
Capsules(domestic B)	991101	0.71
Capsules(domestic C)	A031211104	1.24
Capsules(domestic D)	0308065	0.36
	030707	0.66
	030702	0.74
Capsules (imported)	030807	0.41
	030822	0.73
Suspension (domestic A)	030823	0.74
	030824	0.80

3.2 样品中高聚物的含量较低,为保证杂质的检出,供试品应有较高的浓度和进样量,而阿莫西林系酸,在水中微溶,检测时为使较高浓度的供试品迅速充分地溶解,同时又保持一定的稳定性,在实验中使用了4%的碳酸钠溶液超声并助溶。

3.3 高分子杂质非常不稳定,容易受多种因素影响,操作中必须严格控制超声时间和溶液的 pH,避免过热,样品溶解过滤后,必须立即进样,避免其他因素干扰杂质测定的真实性。

3.4 21批样品的测定结果表明,部分国产与进口的阿莫西林原料和制剂中高分子杂质含量无显著差异。