

- 32(1): 13-20.
- [6] OU B L, ZHANG H W, XU H X. UPLC-MS/MS determination of 36 chemicals added into traditional Chinese medicines and health care products [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2013, 33(12): 2141-2147.
- [7] PAN J. Study on LC-MS method for detection of 16 kinds of adrenal cortical hormone illegally added in Chinese medicinal lotions [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(11): 1391-1394.
- [8] WU J H, LUO H T, SHEN X L, et al. Simultaneous determination of four antidiabetics added to health-care food illegally by HPLC-MS/MS [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharm(中药新药与临床药理), 2014, 25(5): 606-610.
- [9] WEI Q F, WANG J L. Detection of 8 kinds of antidiabetics illegally added in traditional Chinese medicinal preparations and health foods by the liquid chromatography tandem with quadrupole mass spectrometry method [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2011, 25(1): 70-72.
- [10] SHEN L H, PENG Y W, YANG M Z. Study on detection method of chemical drugs illegally added in Shuimianbao capsules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(6): 724-727.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国临床用药须知[M]. 2010 版.北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- 收稿日期: 2015-10-16

HPLC 测定达比加群酯中的有关物质

屠莹¹, 陈丽娟^{1*}, 王平²(1.天津市胸科医院, 天津 300222; 2.天津市医科大学, 天津 300070)

摘要: 目的 建立达比加群酯原料药中有关物质的测定方法。方法 采用 Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以乙腈(A)-0.2%的醋酸铵(B, 用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)为流动相进行梯度洗脱: 0~18 min, 90%→40%B; 18~30 min, 40%B。流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 340 nm。结果 各杂质与主峰之间的分离度良好。5 个已知杂质: 杂质 A 浓度在 0.117 0~1.872 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系, *r* 为 0.999 7; 杂质 B 浓度在 0.126 5~2.024 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系, *r* 为 0.999 5; 杂质 C 浓度在 0.113 0~1.808 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系, *r* 为 0.999 5; 杂质 D 浓度在 0.120 5~1.928 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系, *r* 为 0.999 9; 杂质 E 浓度在 0.123 0~1.968 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系, *r* 为 0.999 6; 杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 加样回收率的平均值分别为 98.75%, 98.91%, 98.39%, 99.0%和 99.73%; RSD 分别为 0.91%, 1.09%, 1.22%, 1.35%和 1.18%。结论 本方法简便、准确可靠, 适用于达比加群酯中有关物质的控制。

关键词: 达比加群酯; 高效液相色谱法; 有关物质

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1165-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.017

Determination of the Related Substances of Dabigatran Etxilate by HPLC

TU Ying¹, CHEN Lijuan^{1*}, WANG Ping²(1.Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China; 2.Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a method for determing the content of related substances of dabigatran etexilate. **METHODS** The condition of detection were: Agilent SB-C₁₈ column (250 mm×4.6 mm, 5 μm), the gradient mobile phase consisted of acetonitrile(A) and 0.2% ammonium acetate (B, adjust with glacial acetic acid to pH 4.4): 0–18 min, 90%→40%B; 18–30 min, 40%B. The flow rate was 1.0 mL·min⁻¹, the UV detection wavelength was 340 nm. **RESULTS** The resolution of dabigatran etexilate and relate substances was good. The calibration curves were linear in the range of 0.117 0–1.872 μg·mL⁻¹ for Impurity A (*r*=0.999 7); the calibration curves were linear in the range of 0.126 5–2.024 μg·mL⁻¹ for Impurity B (*r*=0.999 5); the calibration curves were linear in the range of 0.113 0–1.808 μg·mL⁻¹ for Impurity C (*r*=0.999 5); the calibration curves were linear in the range of 0.120 5–1.928 μg·mL⁻¹ for Impurity D (*r*=0.999 9); the calibration curves were linear in the range of 0.123 0–1.968 μg·mL⁻¹ for Impurity E (*r*=0.999 6). The average recoveries of Impurity A, Impurity B, Impurity C, Impurity D and Impurity E were 98.75%, 98.91%, 98.39%, 99.0% and 99.73% respectively; the RSD were 0.91%, 1.09%, 1.22%, 1.35% and

作者简介: 屠莹, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (022)88185202
E-mail: xkyxkyy@163.com

E-mail: doing2001@126.com

*通信作者: 陈丽娟, 女, 主任药师 Tel:

1.18%, respectively. **CONCLUSION** The correction factor method is viable to determine the content of related substances of dabigatran etexilate.

KEY WORDS: dabigatran etexilate; HPLC; related substances

达比加群酯由德国勃林格殷格翰公司开发, 于 2010 年首先获得美国食品药品监督管理局批准用于非瓣膜房颤患者的卒中和全身栓塞预防, 是一种直接凝血酶抑制剂, 为达比加群的前药, 属于非肽类凝血酶抑制剂, 口服后在体内释放出后者, 与凝血酶的纤维蛋白特异位点结合, 阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白, 从而阻断凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成^[1-3]。关于该药合成方面的文献较多^[4-10], 但本品的有关物质测定研究在国内尚未见报道。在达比加群酯合成过程中, 2-[(4-氨基苯胺基)-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯(杂质 B)与 *N*-[[2-[[[4-(氨基羰基)苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-*N*-2-吡啶-氨基丙酸乙酯(杂质 D)为反应过程中产生的副产物, 3-[*N*-[[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-*N*-(吡啶-2-基)氨基]丙酸(杂质 A), 3-[*N*-[[2-[[[4-[[[己氧基]羰基]亚氨基]氨基]苯基]氨基]-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-*N*-(吡啶-2-基)氨基]丙酸(杂质 C)与 2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯对甲苯磺酸盐(杂质 E)为降解杂质, 各杂质结构式见图 1。在合成过程需要对这些物质加以控制。因此本实验建立了达比加群酯 5 种杂质的测定方法, 以保证药品质量和临床用药安全。

1 仪器和试剂

Agilent 1260 高效液相色谱仪, 包括: 真空脱气机, 四元梯度泵, 自动进样器, 二极管阵列检测器, Agilent 色谱工作站(美国 Agilent 公司); MS105DU 梅特勒电子天平(瑞士梅特勒托利多)。

乙腈为色谱纯; 醋酸铵和冰醋酸为分析纯; 达比加群酯样品(自制, 批号: 20151105, 20151106, 20151107); 达比加群酯对照品(批号: 141-111-2; 纯度: 99.9%)、杂质 A(批号: 141-111-5, 纯度: 99.4%)、杂质 B(批号: 141-111-6, 纯度: 99.1%)、杂质 C(批号: 141-111-7, 纯度: 98.9%)、杂质 D(批号: 141-111-8, 纯度: 99.2%)和杂质 E(批号: 141-111-9, 纯度: 98.7%)均购自深圳菲斯科技有限公司。

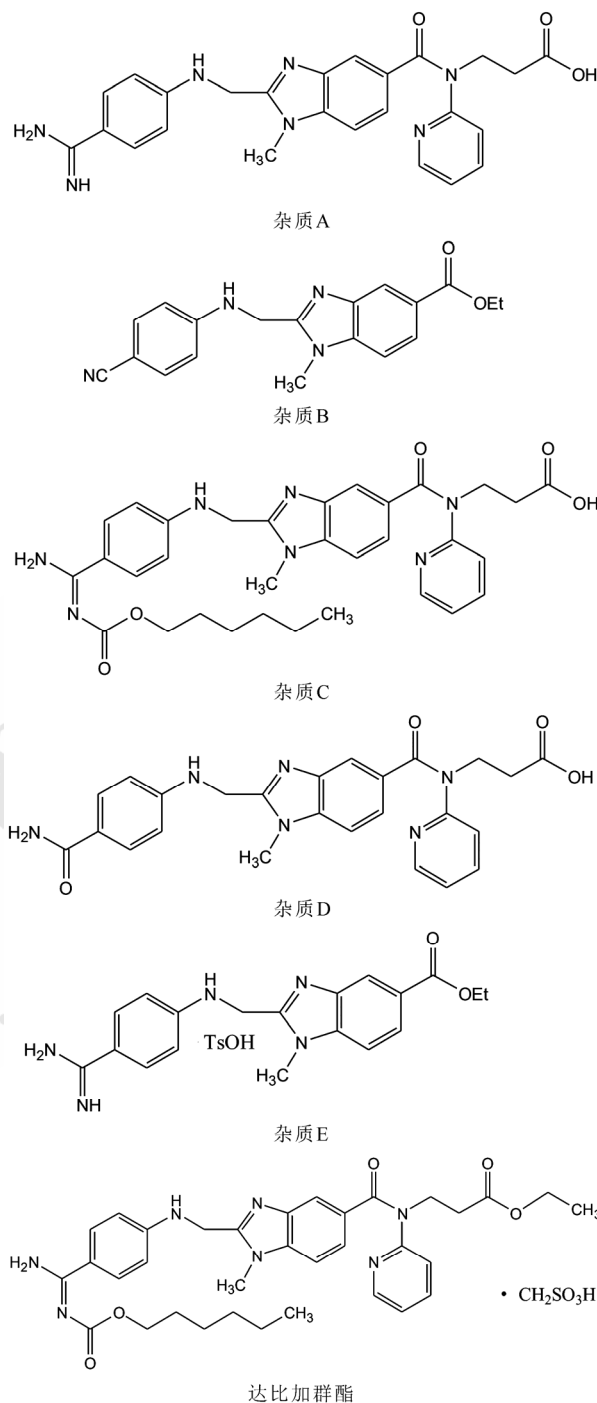


图 1 达比加群酯及其有关物质的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of dabigatran etexilate and its related substances

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以乙腈(A)-0.2%的醋酸铵(B, 用

冰醋酸调节 pH 值至 4.4)为流动相,梯度洗脱,0~18 min, 90%→40%B; 18~30 min, 40%B。流速为 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 进样量: $10\text{ }\mu\text{L}$; 柱温: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 检测波长: 340 nm 。

2.2 溶液的配制

2.2.1 杂质对照品贮备液的制备 精密称取各杂质对照品适量,加乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)制成每 1 mL 含 0.1170 mg 杂质 A, 0.1265 mg 杂质 B, 0.1130 mg 杂质 C, 0.1205 mg 杂质 D 和 0.1230 mg 杂质 E 的杂质对照组品贮备液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取本品约 50 mg ,置 50 mL 量瓶中,加乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)溶解并稀释至刻度,即得。

2.2.3 0.1%自身对照溶液的制备 精密量取上述供试品溶液 5 mL ,置 50 mL 量瓶中,加乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)稀释至刻度,精密量取 1 mL ,置 100 mL 量瓶中,加乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)稀释至刻度,即得。

2.2.4 系统适用性溶液的制备 精密称取达比加群酯对照品约 50 mg ,置 50 mL 量瓶中,加杂质对照品贮备液 0.5 mL ,加乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)溶解并稀释至刻度,即得。

2.3 系统适用性试验

取“2.2.4”项下系统适用性溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 注入液相色谱仪,记录色谱图,各杂质与主峰均能较好分离,结果见图 2。

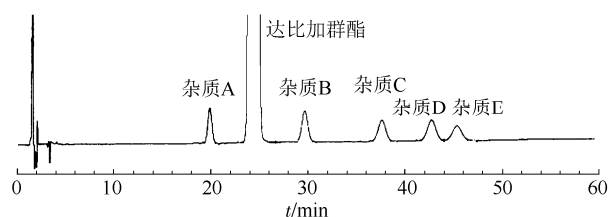


图2 系统适用性实验色谱图

Fig. 2 Chromatogram of system suitability test

2.4 破坏试验

取达比加群酯约 50 mg 平行 3 份,分置于 50 mL 量瓶中,加 $1.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 1 mL , $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 1 mL 、30%过氧化氢溶液 0.5 mL ,于 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴中加热 1 h ,酸碱破坏样品分

别经 $1.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液和 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液中和后用稀释液稀释至刻度,氧化破坏后样品用乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)稀释至刻度,摇匀,作为酸、碱、氧化破坏样品溶液;另外取达比加群酯约 50 mg 平行 2 份,分别置 $(4\ 500\pm 500)\text{Lx}$ 光线下和 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置 48 h 后,加乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)溶解并稀释至刻度。取上述溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 进样,分析。结果显示达比加群酯对酸、碱、氧化破坏容易降解,光照与热破坏基本稳定,各有关物质、降解物与主峰均能获得良好的分离,结果见图 3。

2.5 定量限和检测限

分别取杂质对照品贮备液,以不同比例稀释,按“2.1”项下色谱条件测定,以 $S/N=10$ 确定杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 定量限分别为 0.0234 , 0.0253 , 0.0226 , 0.0241 和 $0.0246\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($n=6$, RSD 分别为 1.12% , 0.96% , 0.85% , 0.87% 和 0.99%);以 $S/N=3$ 确定杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 检测限分别为 8.352 , 8.444 , 8.511 , 8.531 和 $8.274\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.6 线性关系

精密量取杂质对照品贮备液适量,分别加乙腈-0.2%的醋酸铵(用冰醋酸调节 pH 值至 4.4)水溶液(10:90)制成 1.872 , 0.936 , 0.468 , 0.234 , $0.117\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 杂质 A 对照品溶液; 2.024 , 1.012 , 0.506 , 0.253 , $0.1265\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 杂质 B 对照品溶液; 1.808 , 0.904 , 0.452 , 0.226 , $0.113\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 杂质 C 对照品溶液; 1.928 , 0.964 , 0.482 , 0.241 , $0.1205\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 杂质 D 对照品溶液和 1.968 , 0.984 , 0.492 , 0.246 , $0.123\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 杂质 E 对照品溶液。精密吸取 $10\text{ }\mu\text{L}$,分别注入高效液相色谱仪中,按“2.1”项下色谱条件进行测定。以对照品浓度为横坐标,相应峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,杂质 A 线性方程: $Y=45.37C+538.9$, $r=0.9997$; 杂质 B 线性方程: $Y=3.872C+2.738$, $r=0.9995$; 杂质 C 线性方程: $Y=5\ 673.1C+78.33$, $r=0.9995$; 杂质 D 线性方程: $Y=738.2C-53.75$, $r=0.9999$; 杂质 E 线性方程: $Y=0.673C-7.594$, $r=0.9996$ 。结果表明杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 分别在 $0.1170\sim 1.872$, $0.1265\sim 2.024$, $0.1130\sim 1.808$, $0.1205\sim 1.928$ 和 $0.1230\sim 1.968\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈现良好的线性关系。

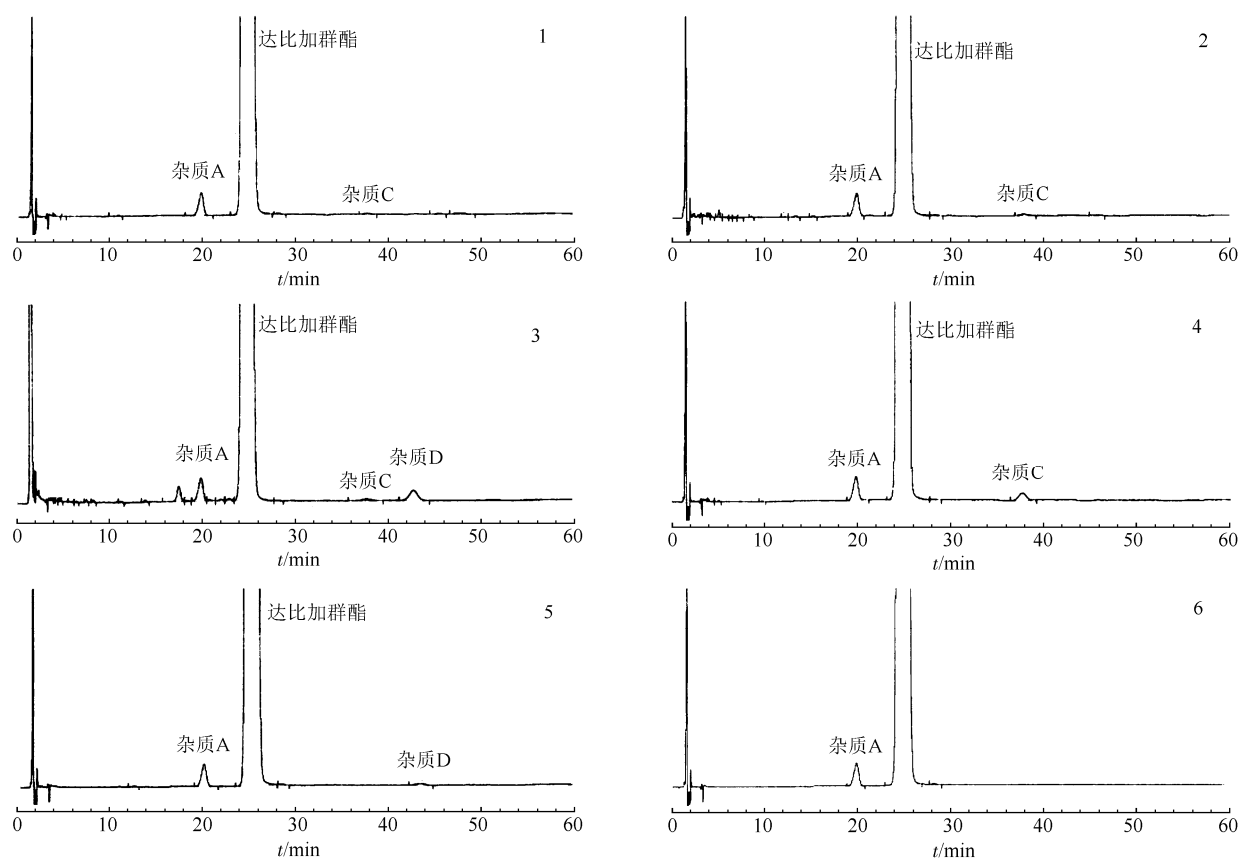


图3 破坏性试验色谱图

1-酸破坏; 2-碱破坏; 3-氧化破坏; 4-高温破坏; 5-光照破坏; 6-未破坏。

Fig. 3 HPLC chromatograms of stress test

1-destroyed by acid; 2-destroyed by alkali; 3-destroyed by oxidation; 4-destroyed by high temperature; 5-destroyed by light; 6-sample.

2.7 重复性试验

取同一批供试品(20151105), 按“2.2.2”项下方法平行配制 6 份供试品溶液, 按“2.1”项下的色谱条件进样分析。结果显示: 杂质 B、C、D、E 未检出, 杂质 A 的含量 RSD 为 0.16%。

2.8 稳定性试验

取同一批供试品(20151105), 在室温下放置 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 后测定, 杂质 A 平均含量为 0.05%, RSD 为 2.1%; 杂质 B、C、D、E 未检出; 其他总杂质含量为 0.211%, RSD 为 2.2%。结果说明样品溶液在 24 h 内稳定。

2.9 加样回收试验

取达比加群酯供试品约 50 mg, 共 9 份, 精密称定, 分置于 50 mL 量瓶中, 按杂质限度值(0.1%)的 80%, 100%和 120%分别精密加入杂质对照品贮备液, 每个浓度 3 份, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 即得, 按“2.1”项下的色谱条件进样分析, 结果见表 1。

2.10 耐用性试验

取同一批供试品(20151105), 分别考察了 2 根不同批号相同型号色谱柱、柱温变化 $\pm 2^\circ\text{C}$ 、流速变化 $\pm 0.1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下有关物质含量的变化, 结果表明有关物质含量无明显变化, 该方法耐用性良好。

2.11 样品测定

取本品, 按“2.2.2”项下方法制成供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 采用外标法计算杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 含量, 自身对照法计算其他总杂质含量。测定结果见表 2。

3 讨论

随着药品安全的重要性越来越突出, 药物研发阶段的杂质研究也越来越受到重视^[11-13]。本实验对达比加群酯中 5 个杂质进行了分离检测, 通过方法学验证证明了该方法的准确性和可靠性。

表 1 加样回收率实验结果(n=9)

Tab. 1 Results of recovery test(n=9)

化合物	原有量/ μg	对照品加 入量/μg	测得值/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
杂质 A	24.856 1		64.72	98.66	98.75	0.91
	24.857 2	40.74	63.86	97.35		
	24.854 3		64.54	98.39		
	24.851 3		74.30	99.44		
	24.860 3	49.87	74.61	99.84		
	24.861 1		72.89	97.54		
	24.858 4		84.03	98.62		
	24.854 8	60.35	85.01	99.77		
	24.853 8		84.45	99.12		
杂质 B	0		39.07	98.26	98.91	1.09
	0	39.76	39.95	100.47		
	0		39.91	100.37		
	0		49.73	99.59		
	0	49.93	49.73	98.45		
	0		49.63	99.40		
	0		58.56	97.85		
	0	59.85	58.40	97.57		
	0		58.79	98.23		
杂质 C	0		39.62	97.55	98.39	1.22
	0	40.62	39.36	96.89		
	0		39.38	96.95		
	0		49.68	98.74		
	0	50.31	50.22	99.83		
	0		50.07	99.53		
	0		59.83	100.04		
	0	59.81	58.65	98.06		
	0		58.39	97.95		
杂质 D	0		40.52	99.77	99.00	1.35
	0	40.61	40.87	100.64		
	0		40.64	100.08		
	0		49.43	98.17		
	0	50.35	49.66	98.63		
	0		49.04	97.39		
	0		58.67	96.99		
	0	60.49	59.76	98.80		
	0		60.82	100.54		
杂质 E	0		40.06	101.05	99.73	1.18
	0	39.64	39.97	100.84		
	0		40.05	101.04		
	0		49.53	99.74		
	0	49.66	49.47	99.61		
	0		48.98	98.63		
	0		59.02	99.53		
	0	59.30	57.79	97.46		
	0		59.10	99.66		

表 2 达比加群酯有关物质检查(n=2)

Tab. 2 Results of related substances of dabigatran etexilate (n=2)

批 号	杂质 A	杂质 B	杂质 C	杂质 D	杂质 E	其他总杂质 %
20151105	0.05	0	0	0	0	0.211
20151106	0.08	0	0	0	0	0.235
20151107	0.07	0	0	0	0	0.227

3.1 流动相选择

本实验考察了甲醇-水、乙腈-水体系,由于乙腈-水体系洗脱能力更强,优选乙腈-水体系;进一步考察了乙腈-醋酸铵体系、乙腈-磷酸二氢钾体系、乙腈-甲酸体系,乙腈-醋酸铵体系与乙腈-磷酸二氢钾体系色谱峰型更好,但是考虑到以后会用到液质联用仪进行杂质的归属和鉴定,乙腈-醋酸铵体系更适合液质的仪器,最终优选乙腈-醋酸铵体系。

3.2 样品测定

本实验中采用外标法对杂质进行测定,因为外标法测定较其他方法更加准确,特别是对于杂质的测定,外标法是首选,但是要求必须提供合格的杂质对照品,研究成本相对较高。3 批样品的检测结果都符合规定,5 个已知杂质中,4 个杂质未检出,杂质 A 的含量也<0.1%,总的杂质<0.3%,说明该合成工艺精制过程很彻底,杂质得到很好的控制。

REFERENCES

- [1] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139 -1151.
- [2] LI M H. Advances in research of new oral anticoagulants dabigatran [J]. China Med Pharm(中国医药科学), 2011, 1(18): 28-31.
- [3] BAETZ B E, SPINL S A. Dabigatran etexilate: An oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases [J]. Pharm Acotherapy, 2008, 28(11): 1354 -1373.
- [4] JIA X L, TANG L, ZHANG S T, et al. Determination of dabigatran etexilate mesylate by HPLC [J]. Food Drug(食品与药品), 2015, 17(3): 195-197.
- [5] SUN M, LIU P, FU X L, et al. Determination of dabigatran in rat plasma by HPLC [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(10): 1206-1209.
- [6] GANG H, ZONG X J, LIU C Y, et al. Synthesis of dabigatran etexilate [J]. Drug Clin(现代药物与临床), 2014, 29(12): 1331-1333.
- [7] LI Z Z, WU Z, SONG B, et al. Synthesis of the degradation impurities of dabigatran etexilate mesylate [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(9): 1090-1093.

- [8] ZHU M Y, ZHENG Y Y, ZHOU Y M, et al. Synthesis of related substances of dabigatran etexilate [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2014, 45(12): 1108-1112.
- [9] GU H L, WU T Z, JIN L Y, et al. Synthesis of related substances of dabigatran etexilate mesylate [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2015, 46(4): 336-342.
- [10] GANG H, ZONG X J, CHEN H H, et al. Synthesis of the impurities of dabigatran etexilate mesylate [J]. Chin J Synthetic Chem(合成化学), 2015, 23(11): 1068-1073.
- [11] HU L N, ZHANG Y, GU J, et al. Determination of the content of impurity D in atorvastatin calcium with the correction factor [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(12): 1476-1480.
- [12] ZHU J X, ZHUANG B Y, ZENG F X, et al. Determination of the related substances of cinacalcet hydrochloride by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 185-189.
- [13] LI J, SHI S L, YANG J B. Determination of related substances of pramipexole hydrochloride by correction factor [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(11): 1366-1370.

收稿日期: 2016-02-28

注射用美洛西林钠高分子杂质的研究

张冬梅, 凌霄, 赵海云, 于明艳, 牛冲^{*}(山东省食品药品检验研究院, 济南 250101)

摘要: 目的 建立 TSK 凝胶测定注射用美洛西林钠高分子杂质的方法, 探讨高分子杂质与有关物质及聚合物的关系。方法 选用 TSKgel G2000SWxl 色谱柱, 流动相为 pH 7.0 的 0.005 mol·L⁻¹ 磷酸盐缓冲液, 检测波长为 210 nm。对 204 批次样品进行检测, 检测结果与 Sephadex G-10、有关物质结果进行相关性分析。结果 所建立的方法能有效检出注射用美洛西林钠中的高分子杂质。相关性分析表明, TSK 系统检出的杂质包括聚合物以及分子量高于美洛西林的已知杂质。结论 TSK 方法不能取代 G-10 方法, 采用 TSK 色谱系统测定 β-内酰胺类抗菌药物聚合物时, 需进行充分的研究, 以排除高分子杂质(非聚合物)对于聚合物测定的影响。

关键词: 美洛西林; TSK; G-10; 高分子聚合物; 高分子杂质

中图分类号: R927.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1170-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.018

Study on the High Molecular Impurity for the Injection of Mezlocillin Sodium

ZHANG Dongmei, LING Xiao, ZHAO Haiyun, YU Mingyan, NIU Chong^{*} (Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To set up a method for the assay of high molecular impurities in Mezlocillin Sodium for injection by TSK gel, and to discuss the internal relationships of the results with those of related compounds and polymers. **METHODS** The analysis was carried on a TSKgel G2000SWxl column with a mobile phase of 0.005 mol·L⁻¹ phosphate buffer with the pH value of 7.0. The detection wavelength was 210 nm. 204 batches of samples were determined, correlative analysis was performed to the results. **RESULTS** The established method could determine the high molecular impurities in Mezlocillin Sodium for injection. The correlative analysis showed that the determined impurities include the polymers and the known impurities whose molecular were higher than Mezlocillin. **CONCLUSION** For the polymer analysis of β-lactams, TSK gel method can not replace Sephadex G-10 method. Further studies were required to identity peaks of known high molecular impurities and those of polymers during the analysis.

KEY WORDS: mezlocillin; TSK; G-10; high molecular polymer; high molecular impurity

β-内酰胺类抗菌药物临床常见不良反应为过敏反应。文献报道, 过敏反应与其存在的高分子聚合物有关^[1-3]。由于结构不同的高分子聚合物通常具有相似的生物学特性, 故在药品质量控制中

只需控制高分子聚合物的总量, 就能达到控制致敏物质的目的。根据分子量差异进行分离的凝胶色谱模式是简便易行的分离模式, 填料主要有 Sephadex G-10 和 TSK gel 等。中国药典 2015 年版

作者简介: 张冬梅, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0531)81216550
主任药师 Tel: (0531)81216550 E-mail: ncmilan@126.com

E-mail: zhangdm1000@163.com *通信作者: 牛冲, 男, 博士, 副