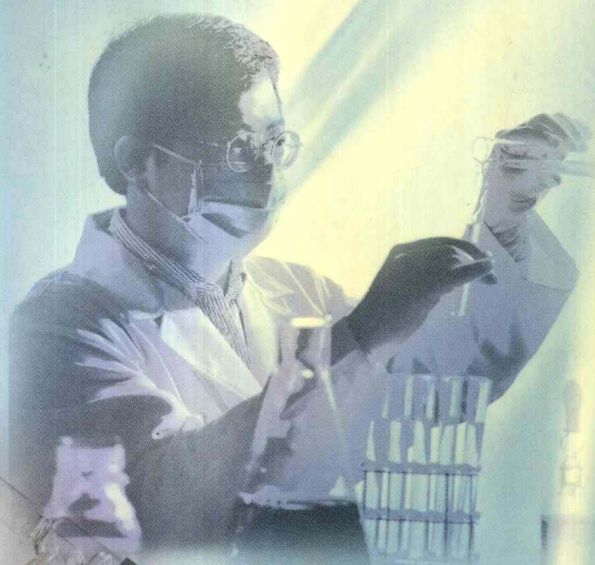


抗生素质量评价

胡昌勤 主编



化学工业出版社

抗生素质量评价

胡昌勤 主编

气象出版社

内 容 简 介

在药品的常规检验数据中,蕴藏着丰富的与药品质量有关的信息,将常规检验工作向质量评价方向转变,就是要从这些数据中尽可能地提取有用信息,发现问题,解决问题,进而促使药品质量的提高,是20世纪药检工作的方向。自2000年以来,中国药品生物制品检定所抗生素室将其检验工作的重点逐渐由常规抽验向质量评价方向转变,其中包括对全国同品种的质量考核、对重点企业产品的质量评价、对特定产品的质量分析及对特定分析方法的评价等;特别是2002年,组织全国各省、市、自治区药品检验所和部分口岸药品检验所抗生素等科室,圆满地完成了对全国 β -内酰胺抗生素口服制剂的重点评价。通过上述工作,已经初步形成了对质量评价工作的认识,本书即介绍质量评价工作的基本思路与方法。本书可供各级药政、药检人员开展药品质量评价工作时参考。

图书在版编目(CIP)数据

抗生素质量评价/胡昌勤主编.-北京:气象出版社,
2003.10
ISBN 7-5029-3637-8

I. 抗… II. 胡… III. 抗生素-质量-评价
IV. R978.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第082887号

抗生素质量评价

胡昌勤 主编

责任编辑:王桂梅 终审:黄润恒

封面设计:阳光图文工作室 责任技编:陈红 责任校对:张敏

* * *

气象出版社出版

(北京市海淀区中关村南大街46号 邮编:100081)

北京市兴怀印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行 全国各地新华书店经销

网址:<http://cmp.cma.gov.cn> E-mail:qxchs@263.net

* * *

开本:787×1092 1/16 印张:14.25 字数:364千字

2003年10月第一版 2003年10月第一次印刷

印数:1—800 定价:78.00元

ISBN 7-5029-3637-8/R·0060

《抗生素质量评价》编委会

主 编：胡昌勤

编 委：（以姓氏笔画为序）

王庆全	邓 颖	付丽娟	成双红
朱 斌	任启惠	刘 炜	刘英慧
杜平华	宋 勤	邱元素	姜 红
洪利亚	胡丽君	胡昌勤	蔡明美
蔡珊英			

序

传统药物分析的主要任务是提供准确的分析数据。但现代分析科学已由单纯地提供数据上升到从分析数据中获取有用的信息和知识,成为解决生产和科研工作中实际问题的重要手段。药物分析已成为一门信息科学。在药品的常规检验数据中,蕴藏着丰富的与药品质量有关的信息,将常规检验工作向质量评价方向转变,就是要从这些数据中尽可能地提取有用信息,发现问题,解决问题,进而促使药品质量的提高。这就给药检工作者提出了新的课题。

自 2000 年以来,中国药品生物制品检定所抗生素室将其检验工作的重点逐渐由常规抽验向质量评价方向转变。本书主要介绍 3 年来抗生素室全体同志的部分工作,其中包括对全国同品种抽验工作的总结、对重点企业产品质量的评价、对特定产品的质量分析及对具体分析方法的评价,特别是 2002 年的全国 β -内酰胺抗生素口服制剂的重点评价工作,从中可以看出,中国药品生物制品检定所抗生素室对质量评价工作的认识,在质量评价工作中采用的基本思路与方法。

2002 年国家药品抽验计划中的 β -内酰胺抗生素口服制剂的重点评价,是继全国对抗高血压药品的质量重点评价工作后的第二个药品重点评价课题,时间历经一年。本次评价工作的基本原则可概况为“承前启后”,即通过跟踪 β -内酰胺抗生素口服制剂的质量变化情况,动态的评价目前诸 β -内酰胺抗生素口服制剂的质量变化趋势;通过对 β -内酰胺抗生素口服制剂质量标准的评价,并与国外同类品种的比较,评价诸 β -内酰胺抗生素口服制剂目前的质量现状,为企业今后的努力方向。经同仁们艰苦、细致的工作,以充实的数据证明,自 1997 年以来,国产药品的总体质量状况逐年提高;提出了未来国内的药品生产正向专业化集中生产的模式转变的观点;这对把握未来的药品监督方向具有指导作用。此次评价工作中,虽然发现部分国内企业的生产水平和产品质量已与国外接近,但许多中、小型企业的质量意识观念仍不够,因此通过进一步完善药品质量标准,促使企业提高产品质量是当前较为有效的方法。此外,还发现不同企业的生产工艺水平仍有一定的差距;新兴的合资、独资和股份制企业对于原国有大、中型企业已形成了严峻的挑战等问题,为有关部门提出了新形势下急需解决的新矛盾。

结合评价工作,各药检所开展了多种检验方法学的研究:①建立了阿莫西林、青霉素 V 钾、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢拉定、头孢克罗和阿莫西林/克拉维酸钾 7 大类口服 β -内酰胺抗生素不同剂型的相关物质检查方法,为中国药典收载上述品种的相关物质检查法奠定了基础;②完善了 Sephadex G-10 凝胶色谱系统分析青霉素 V 钾片中高分子杂质的方法;发展了 Superdex peptide 凝胶色谱系统分析

阿莫西林高聚物的方法,并与 Sephadex G-10 凝胶色谱法进行了比较,发现前者具有更好的专属性,为聚合物的分析开创了新的思路;③针对目前国内对抗生素药品卫生学检查方法比较笼统的现状,分别对头孢拉定、头孢氨苄、头孢羟氨苄和阿莫西林制剂的微生物限度检查法进行研究,建立了相应的细菌、致病菌和霉菌检验方法,在此基础上,总结出了抗生素微生物限度检查法的基本原则,为今后建立抗生素药品的微生物限度检查法打下了基础;④采用 WHO 推荐的相似因子法及 Weibull 分布模型,对速溶制剂溶出度的相似性进行评价,为定量评价不同企业产品溶出度的相似性及不同批次产品溶出度的均一性奠定了基础。

经典的药物分析理论和方法与分析化学中的定性分析系统、重量法、容量法、溶液反应、四大平衡、化学热力学等传统概念密切相关,而现代分析科学的定义、基础、原理、方法、仪器和技术都发生了根本性的变化。新概念、新技术、新方法在药品质量评价过程中的应用,各种新技术、新方法与传统技术、经典方法的有机结合,将帮助人们发掘出更多有价值的信息,起到越来越重要的作用。

每次评价工作都是在中国药品生物制品检定所药检处和有关领导的大力支持下开展的。在 2002 年的 β -内酰胺抗生素口服制剂的重点评价工作中,为保证工作的按时完成,各参加单位的领导对此项工作从人员到设备都给予了极大的保证;许多药检所为此配置了专门的仪器;许多同志夜以继日的工作,放弃了节假日的休息;正是他们的辛勤劳动,才使得此项工作得以按时、圆满完成。在此向所有参加此项工作的同仁们表示真诚的敬意,向所有帮助、关心过此项工作的同志们表示真诚的感谢。

我们相信,经过广大药检工作者的努力,有关药品质量评价的理论、方法等将越来越完善,并成为药品检验工作中的重要组成部分。

胡昌勤

2003 年 3 月于北京

目 录

第一部分 口服 β -内酰胺抗生素的质量评价

序

1 口服 β -内酰胺抗生素制剂的质量评价方案(中国药品生物制品检定所)	(3)
2 口服 β -内酰胺抗生素的质量评价	(14)
2.1 阿莫西林口服制剂的质量评价(武汉市药品检验所)	(14)
2.2 青霉素 V 钾片的质量评价(河北省药品检验所)	(33)
2.3 阿莫西林/克拉维酸钾口服制剂的质量评价(黑龙江省药品检验所)	(38)
2.4 头孢拉定口服制剂的质量评价(厦门市药品检验所)	(43)
2.5 头孢氨苄口服制剂的质量评价(广西壮族自治区药品检验所)	(55)
2.6 头孢羟氨苄口服制剂的质量评价(江西省药品检验所)	(69)
2.7 头孢克洛口服制剂的质量评价(浙江省药品检验所)	(73)
2.8 头孢呋辛酯口服制剂的质量评价(江苏省药品检验所)	(82)
3 新方法的研究	(85)
3.1 相关物质分析	(85)
3.2 高分子聚合物分析	(114)
3.3 微生物限度检查法	(128)
3.4 溶出度评价	(149)
4 口服 β -内酰胺抗生素质量评价工作总结	(165)
4.1 国产品总体质量逐年提高	(165)
4.2 大企业分别占据不同品种的主要市场份额	(166)
4.3 部分国内企业的生产水平和国产品的质量已与国外接近	(166)
4.4 新品种的产品质量明显较老品种好	(167)
4.5 许多中小型企业的质量意识不够	(168)
4.6 新兴的合资、独资和股份制企业 对原国有大中型企业已形成了严峻的挑战	(168)
4.7 不同企业的生产工艺水平仍有一定的差距	(169)

4.8	从生产工艺的角度看每一品种具有最佳的制剂剂型	(170)
4.9	现行质量标准中的不完善之处	(171)
4.10	制剂生产中暴露出的主要技术问题	(171)
4.11	新模型新方法的建立	(172)

第二部分 抗生素的质量评价

1	抽验工作总结	(175)
1.1	中国药品生物制品检定所抗生素室 2000 年抽验工作总结	(175)
1.2	中国药品生物制品检定所抗生素室 2001 年抽验工作总结	(180)
2	重点企业考核报告	(188)
2.1	对哈尔滨制药总厂抗生素产品的质量考核报告	(188)
2.2	对齐鲁制药厂抗生素产品的质量考核报告	(194)
3	特定品种的质量分析	(197)
3.1	头孢羟氨苄胶囊和颗粒剂的质量分析	(197)
3.2	阿莫西林干糖浆(再林)的质量分析	(201)
4	分析方法的评价	(204)
4.1	氯霉素含量测定方法的比较	(204)
4.2	琥乙红霉素效价测定中最佳水解条件的选择	(207)
5	我国的药品微生物限度标准及质量现状	(211)
5.1	中国药典微生物限度标准有待完善	(211)
5.2	微生物限度标准的执行情况	(212)
5.3	药品微生物质量现状	(212)
6	对广西半宙制药集团公司第三制药厂生产的黄柏胶囊(梅花 K)的检验分析	(215)

第一部分

口服 β -内酰胺抗生素的质量评价

课题组成员名单

领导小组：

组长：胡昌勤、唐秋瑾、张庆生

成员：付丽娟、姜红、宋勤、胡丽君、尹利辉、杨亚莉、成双红、王青

1. 阿莫西林专题组：

武汉市药品检验所 付丽娟、涂林、卢劲涛、谭荣华、何秀清、吴建设、陈荣

海南省药品检验所 蔡珊英、王妤、林明世

青岛市药品检验所 杜平华、朱世真、楚敏、赵鲁青

2. 青霉素钾片专题组：

河北省药品检验所 刘炜、张冬、姜建国、高燕霞、侯瑞芳、李文惠

大连市药品检验所 刘英慧、陈莹莹、丁红雨、江楠

3. 头孢拉定专题组：

厦门市药品检验所 邱元素、郭伟斌、翁鹭娜、吴宏伟、苏智阳

贵州省药品检验所 宋勤、袁琳娜

4. 头孢氨苄专题组：

广西壮族自治区药品检验所 朱斌、滕南雁、梁月秋、黄荣芳、石瑞棉、周志敏、朱荣、
朱健萍

成都市药品检验所 任启惠、袁涛、汪洋、曾隆贵、舒代兰、夏永华、王德玉

新疆维吾尔自治区药品检验所 马晓康、潘文庆、陈丽、艾则孜、艾买提江、王秀霞、陈冬云

安徽省药品检验所 周志凌、冷智生、阚家义、张勇、杨晓东

5. 头孢羟氨苄专题组：

江西省药品检验所 王庆全、刘绪平、龚玮

深圳市药品检验所 邓颖、秦斌、李骏鹏、王玉、李玉兰、江霞

6. 头孢克洛专题组：

浙江省药品检验所 洪利亚、范青峰、王建、王知坚、陈悦、周明昊

7. 头孢呋辛酯专题组：

江苏省药品检验所 张玫、蔡美明、寥斌、刘文华、袁耀佐、裘晓华、郭钊、历程、张锁西、
殷璐、谢莹

8. 阿莫西林/克拉维酸钾专题组：

黑龙江省药品检验所 胡丽君、刘雅琴、张力宁、田秀丽、姜连阁、李倩、王丰、芦松萍、
高为民、乔宛虹

9. 溶出度模型专题组：

湖北省药品检验所 姜红、郭江红、张春璞、陈宁林、沈佳特

1 口服 β -内酰胺抗生素制剂的质量评价方案

(中国药品生物制品检定所)

根据 2002 年国家药品抽验计划, β -内酰胺抗生素口服制剂将作为本年度的重点评价检验品种。为此, 中国药品生物制品检定所(以下简称中检所)制定了评价方案。本次评价的基本原则可概括为“承前启后”, 即通过跟踪 β -内酰胺抗生素口服制剂的质量变化情况, 动态地评价目前诸 β -内酰胺抗生素口服制剂的质量变化趋势; 通过对 β -内酰胺抗生素口服制剂质量标准的评价, 并与国外同类品种的比较, 评价诸 β -内酰胺抗生素口服制剂目前的质量现状, 为企业提供今后努力的方向。

评价工作拟达到的目的:

- (1) 客观地评价国内口服 β -内酰胺抗生素品种的质量现状。
- (2) 明确企业提高口服 β -内酰胺抗生素产品质量的努力方向。
- (3) 探索如何通过市场监督发现问题, 再通过药品质量标准的提高, 促使企业提高产品质量的“监、帮、促”模式。

总体方案:

- (1) 对近 5 年来各药检所对诸口服 β -内酰胺抗生素品种检验结果(包括含量、相关物质、溶出度、水分或干燥失重、装量差异等定量指标)进行统计, 了解过去诸品种的质量概况。
- (2) 对 2002 年抽验到的口服 β -内酰胺抗生素品种按 2000 年版药典标准进行检验。
- (3) 利用统计分析方法, 对 2002 年检验结果与往年检验结果进行比较, 对诸品种的质量变化情况进行比较; 实现动态地评价目前诸 β -内酰胺抗生素口服制剂的质量变化趋势。
- (4) 对目前口服 β -内酰胺抗生素质量标准中含量限度进行评价, 确定诸品种合理的定量限度。
- (5) 结合 2002 年抽验样品的含量检验数据及对生产批记录的检查, 分析企业生产中是否有低限投料等问题。
- (6) 根据不同品种的情况, 酌情增加对样品的高分子杂质、相关物质、溶出曲线、微生物限度(致病菌)等检查项目, 并与国外进口样品相比较, 评价国产品与国外同类品种的差异。
- (7) 综合上述结果, 评价诸 β -内酰胺抗生素口服制剂的目前质量现状, 并明确企业提高口服 β -内酰胺抗生素产品质量的努力方向。
- (8) 根据我国产品质量的现状, 提出修订药典标准的方案。

组织形式:

中国药品生物制品检定所对整项评价工作负责, 具体检验与评价工作由各省、市、自治区药品检验所和部分口岸药品检验所承担。

为保证评价工作的顺利进行, 及时解决评价工作中遇到的各类问题, 由中国药品生物制品检定所牵头, 成立项目领导小组及品种评价专题组。领导小组具体负责评价方案的制定, 解决

具体检验单位工作中遇到的各类技术问题,协助专题组长单位对实验结果进行总结,并对评价报告进行审核;评价专题组长单位负责督促具体检验单位按时、按质地报告各类评价数据,并负责对各类数据按评价方案进行汇总与总结,按要求完成负责品种的评价报告,交领导小组审核。

总负责单位:中国药品生物制品检定所

参加单位:各省、市、自治区药品检验所,部分口岸药品检验所

领导小组:

组长:中国药品生物制品检定所

成员:黑龙江省药品检验所,湖北省药品检验所,武汉市药品检验所,贵州省药品检验所。

分工:

中国药品生物制品检定所:总负责

武汉市药品检验所:检验结果的统计及评价模型

黑龙江省药品检验所:含量限度合理性的评价方法

湖北省药品检验所:溶出度评价模型

贵州省药品检验所:微生物限度评价方法

专题组:

1. 阿莫西林专题组

组长:武汉市药品检验所 负责相关物质分析

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

海南省药品检验所 负责高聚物分析

青岛市药品检验所 负责微生物限度实验

2. 青霉素钾片专题组

组长:河北省药品检验所 负责药典方法与 HPLC 方法的比较及相关物质分析

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

大连市药品检验所 负责高聚物分析

3. 头孢拉定专题组

组长:厦门市药品检验所 负责相关物质及溶出曲线的分析

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

贵州省药品检验所 负责微生物限度实验

4. 头孢氨苄专题组

组长:广西自治区药品检验所 负责微生物限度实验

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

成都市药品检验所 负责相关物质分析

5. 头孢羟氨苄专题组

组长:江西省药品检验所 负责相关物质分析

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

深圳市药品检验所 负责微生物限度实验

6. 头孢克洛专题组

组长:浙江省药品检验所 负责相关物质及溶出曲线的专项测定

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

7. 头孢呋辛酯专题组

组长:江苏省药品检验所

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

8. 阿莫西林/克拉维酸钾专题组

组长:黑龙江省药品检验所 负责相关物质及溶出曲线的专项测定

成员:各省、市、自治区药品检验所 负责按药典方法检验及本所 5 年来该品种检验结果的汇总

具体要求:

(1)各省、市、自治区药品检验所按要求在各自辖区内对 8 类 21 个口服 β -内酰胺抗生素品种进行抽验;按中国药典 2000 年版进行检验;在 25 个工作日内完成检验并向抽验单位下达检验报告书,同时将检验报告书按品种分类汇总上报中检所及各专题组长单位。

(2)各省、市、自治区药品检验所将抽验到的样品,按要求的品种与数量,分别寄送到各专题组长单位;各专题组组长单位再根据评价工作的要求,将样品寄送到有关特殊项目检验单位。

(3)5 月 10 日前,由武汉市药品检验所将“检验结果的统计及评价模型与要求”、黑龙江省药品检验所将“含量限度合理性的评价方法与要求”、湖北省药品检验所将“溶出度评价模型与要求”以文字的形式报领导小组,经领导小组讨论后于 6 月初将其交有关药检所,并讨论实施细节。

(4)5 月 1 日前,贵州省药品检验所、广西自治区药品检验所、青岛市药品检验所和深圳市药品检验所分别将各自负责品种的微生物限度检查方法(包括致病菌:金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和沙门氏菌)、方法可靠性验证的基本实验数据及评价方案以文字的形式报领导小组审核;领导小组审核后于 5 月 31 日前将结果反馈给各单位。

(5)5 月 1 日前,武汉市药品检验所、河北省药品检验所、厦门市药品检验所、成都市药品检验所、江西省药品检验所、浙江省药品检验所、江苏省药品检验所和黑龙江省药品检验所分别将各自负责品种的相关物质分析方法的建立、方法学验证的实验数据及评价方案以文字的形式报领导小组审核;领导小组审核后于 5 月 31 日前将结果反馈给各单位。

(6)5 月 1 日前,海南省药品检验所和大连市药品检验所分别将阿莫西林胶囊及片剂的高分子杂质检查法和青霉素 V 钾片高分子杂质检查法的建立及有关方法验证的实验结果以文字的形式报领导小组审核;领导小组审核后于 5 月 31 日前将结果反馈给各单位。

(7)对不能按时完成任务的单位,或方法不能满足评价要求的品种,经领导小组讨论后可终止该项评价工作或由其它单位代替其承担此专项任务。

(8)10月30日前,各药检所应将全部评价数据寄送给专题组组长单位;11月30日前,专题组组长单位将负责的具体品种评价报告报领导小组;经领导小组讨论后于12月30日前报国家药品监督管理局。

样品传递程序:

样品传递程序示意图如图 1.1 所示。

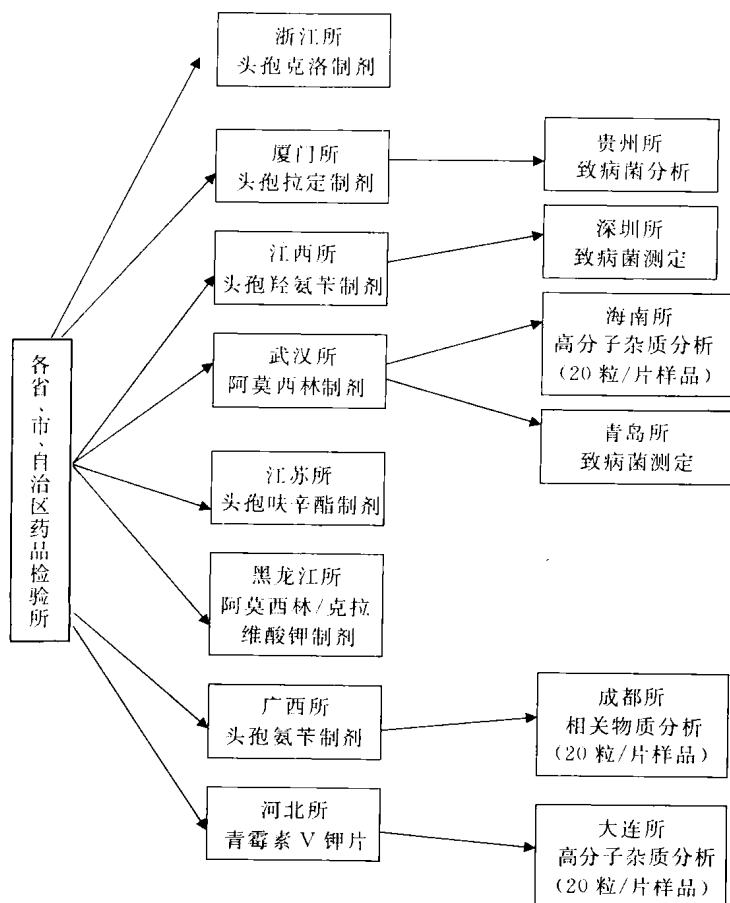


图 1.1 样品传递程序示意图

样品的抽验量及寄送量:

(1)抽验量:4 倍量抽验

片剂/胶囊剂 100 片/粒 $\times$ 4

颗粒/干混悬剂 单剂量:100 包 $\times$ 4;多剂量:10 包装 $\times$ 4

(2)寄送量:

片剂/胶囊剂 100~150 片/粒

颗粒/干混悬剂 单剂量:100 包;多剂量:10 包装

注:头孢呋辛酯制剂无需寄送样品至江苏所

技术要求及要点:

1. 各品种的特殊评价项目及技术要求

(1)头孢拉定胶囊及片剂采用 BP2000 版中 TLC 方法测定有关物质,如有杂质,采用自身

对照法估计其杂质含量;并采用 HPLC 法测定有关物质,与 BP2000 版中 TLC 方法进行方法学比较。另增加胶囊及片剂溶出曲线的比较和制剂中致病菌的评价。

(2)头孢氨苄胶囊及片剂采用 BP2000 版中 TLC 方法测定有关物质,如有杂质,采用自身对照法估计其杂质含量;并采用 HPLC 法测定相关物质,与 BP2000 版中 TLC 方法进行方法学比较。另增加对制剂中致病菌的评价。

(3)头孢羟氨苄胶囊及片剂采用 BP2000 版中 TLC 方法测定有关物质,如有杂质,采用自身对照法估计其杂质含量;并采用 HPLC 法测定相关物质,与 BP2000 版中 TLC 方法进行方法学比较。另增加对制剂中致病菌的评价。

(4)阿莫西林片及胶囊增加高分子杂质的评价、相关物质检查及对制剂中致病菌的评价。

(5)青霉素 V 钾片增加高分子杂质的评价及相关物质检查,并对 CP2000 版中含量测定方法(咪唑法)与 HPLC 含量测定方法进行比较。

(6)头孢克洛片及胶囊增加相关物质检查及溶出曲线的评价。溶出曲线重点比较国产制剂与进口制剂的溶出特性是否有差异,参比制剂可选择美国礼来公司的产品。

(7)阿莫西林/克拉维酸钾片增加相关物质检查及溶出曲线的测定。溶出曲线重点评价国产制剂与进口制剂的溶出特性是否有差异,参比制剂可选择美国公司(Smithkline Beecham)的产品。

(8)所有品种的颗粒剂和干混悬剂此次评价不增加相关物质检查和高分子杂质的检查。各专题组长单位在总结评价结果时,应对附录中要求检验的粒度和沉降比进行定量统计分析。

2. 含量限度合理性的评价方法

样品含量测定结果与标示量的偏差($\sigma_{\text{总体}}^2$)可看作是由生产过程($\sigma_{\text{生产}}^2$)与分析方法($\sigma_{\text{分析}}^2$)所引起偏差之和,用公式表示为:

$$\sigma_{\text{总}}^2 = \sigma_{\text{生产}}^2 + \sigma_{\text{分析}}^2 \quad (1)$$

同样,生产偏差是由不同生产厂家产品偏差($\sigma_{\text{企业}}^2$)与产品本身降解所产生的样品偏差($\sigma_{\text{偏差}}^2$)构成,分析偏差由长期分析偏差($\sigma_{\text{长期}}^2$)与短期分析偏差($\sigma_{\text{短期}}^2$)构成,由公式(2)和(3)表示:

$$\sigma_{\text{生产}}^2 = \sigma_{\text{企业}}^2 + \sigma_{\text{降解}}^2 \quad (2)$$

$$\sigma_{\text{分析}}^2 = \sigma_{\text{长期}}^2 + \sigma_{\text{短期}}^2 \quad (3)$$

口服制剂的生产过程可概括为:

配料(制粒)→分装→检验→出厂

制剂的生产误差主要由配料(制粒)误差和分装误差两部分组成;而配料误差主要由活性成分的分析误差所决定。

长期偏差可定义为方法的日间偏差,短期偏差为方法的日内偏差。公式中的 $\sigma_{\text{总}}^2$ 为总体方差。

通常用样本方差 s^2 估计总体方差 σ^2 ,即 $s^2 = \sigma^2$,用样本标准偏差 s 作为总体标准差 σ 的估计量,即 $s = \sigma$ 。

含量的上限值为:不同企业生产偏差、分析方法偏差,即:

$$\text{上限值} = \text{理论值} + 3(\sigma_{\text{分析方法}} + \sigma_{\text{不同企业}}) \quad (4)$$

其下限值由分析方法偏差、不同企业生产偏差与样品降解偏差构成,即:

$$\text{下限值} = \text{理论值} + 3(\sigma_{\text{分析方法}} + \sigma_{\text{不同企业}} + \sigma_{\text{降解}}) \quad (5)$$

分析方法的偏差可以由实验求得;企业的分装偏差可以根据药典标准中的装量差异限度或根据实验确定;降解稳定性实验可以根据加速稳定性实验结果估测;据此,可以得到符合国内生产现状的合理的含量限度。

3. 阿莫西林胶囊高分子杂质含量测定方法

(1)方法:高效液相色谱法。

色谱柱:Sephadex G-10 色谱柱,Superdex Peptide HR 10/30 色谱柱(Pharmacia 产品)

①Sephadex G-10 色谱系统:

流动相 A: 0.1mol/L, pH 为 7.0 的磷酸盐缓冲液 (21.85gNa₂HPO₄ · 12H₂O + 6.08gNaH₂PO₄ · 2H₂O, 加水 1000ml, 使其溶解, 调 pH 值至 7.0)

流动相 B: 蒸馏水

检测波长: 254nm

进样量: 200μl

系统适用性试验:

用蓝色葡聚糖 2000 溶液 (1mg/ml) 测定色谱柱的理论塔板数和拖尾因子, 以流动相 A 为流动相, 流速 0.9ml/min。理论塔板数应不低于 850, 拖尾因子应在 0.75~1.5 之间。

②Superdex Peptide HR 色谱系统:

流动相: 0.01mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 为 7.0)

检测波长: 254nm

进样量: 50μl

(2)操作步骤:

①Sephadex G-10 色谱系统:

a. 对照品 (批号: 0409—9907; 纯度: 84.5%。中国药品生物制品检定所): 精密称取对照品约 20mg 置 50ml 容量瓶中, 加流动相 B 溶解, 取 5ml 置 50ml 容量瓶中, 用流动相 B 稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

b. 样品: 取装量差异项下的内容物, 精密称取适量 (约相当于阿莫西林 100 mg), 置 10ml 容量瓶中, 加流动相 A 超声溶解并稀释至刻度 (必要时以碳酸钠助溶), 摇匀, 过滤, 续滤液为供试品溶液。

c. b 样品中高分子杂质含量按以下公式计算:

$$\text{高分子杂质含量}(\%) = \frac{A_T/W_T \times \text{对照品含量} \times \text{平均装量} \times 10}{A_S/W_S \times \text{标示量} \times 500}$$

式中 A_T 和 A_S 分别为供试品和对照品的峰面积; W_T 和 W_S 分别为供试品和对照品的称样量 (mg), 10 和 500 分别为供试品溶液和对照品溶液的稀释倍数, 标示量阿莫西林以 mg 计, 平均装量以 mg 计 (图 1.2)。

②Superdex Peptide HR 色谱系统:

对照品: (批号: 0409—9907; 纯度: 84.5%。中国药品生物制品检定所): 精密称取对照品约 20mg 置 50ml 容量瓶中, 加流动相溶解, 取 5ml 置 50ml 容量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇

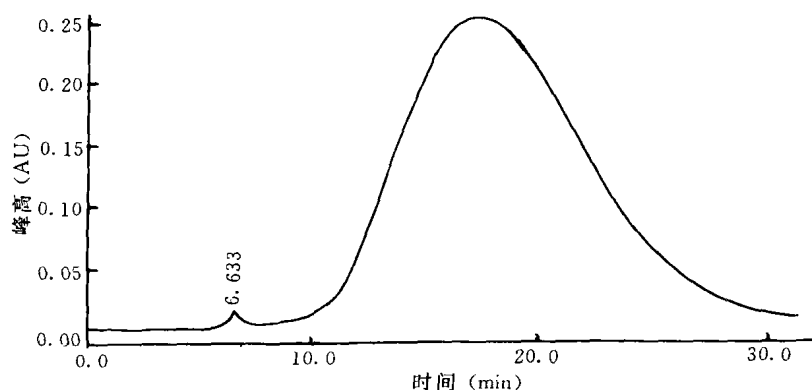


图 1.2 阿莫西林在 Sephadex G-10 色谱系统中的典型色谱

匀,作为对照品溶液。

供试品:取装量差异项下的内容物,精密称取适量(约相当于阿莫西林 100 mg),置 10ml 容量瓶中,加流动相超声溶解并稀释至刻度(必要时以碳酸钠助溶),摇匀,过滤,续滤液为供试品溶液。计算:分别计算 1~7 号杂质的含量。

$$\text{高分子杂质含量}(\%) = \frac{A_T/W_T \times \text{对照品含量} \times \text{平均装量} \times 10}{A_S/W_S \times \text{标示量} \times 500}$$

式中 A_T 和 A_S 分别为供试品和对照品的峰面积; W_T 和 W_S 分别为供试品和对照品的称样量 (mg), 10 和 500 分别为供试品溶液和对照品溶液的稀释倍数, 标示量阿莫西林以 mg 计, 平均装量以 mg 计。高分子杂质含量(%)为 1~7 号杂质含量之和(图 1.3)。

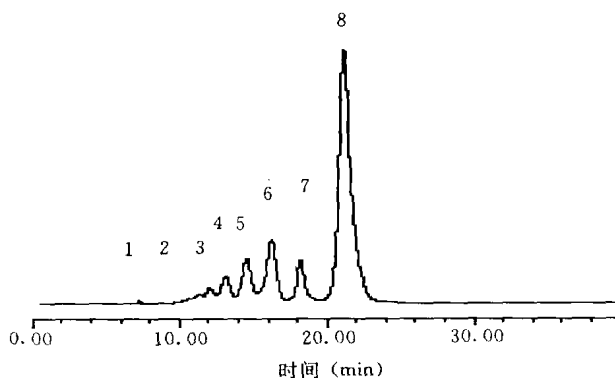


图 1.3 阿莫西林在 Superdex Peptide HR 色谱系统中的典型色谱

4. 口服青霉素 V 钾片高分子杂质的测定方法

按照高效液相色谱法(中国药典 1995 版二部附录 V D)测定。

(1) 色谱条件:用 Sephadex G-10 为填充剂,流动相 A 为 0.1mol/L 磷酸盐缓冲液(取 21.85g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 6.08g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 加水 1000ml 溶解,调 pH 至 7.0),流动相 B 为蒸馏水,检测波长 268 nm。

(2) 供试品溶液的配制:取本品 10 片,研细,精密称取适量(约相当于青霉素 V 250 mg),置 50ml 容量瓶中,加流动相 A 超声溶解并稀释至刻度,摇匀,用 0.45 μm 滤膜过滤,续滤液为