

注射用头孢唑肟钠的聚合物杂质分析

李 进,姚尚辰,宁保明,胡昌勤

(中国食品药品检定研究院,北京 102629)

[摘要] **目的:**建立注射用头孢唑肟钠聚合物杂质的分析方法。**方法:**采用 pH 7.0 磷酸盐溶液为溶剂,制备头孢唑肟钠降解溶液;采用高效分子排阻色谱法(HPSEC)和柱切换-液质联用法(CS-LC/MSn),对头孢唑肟钠降解溶液的弱保留值杂质进行分离和结构推定,评估 HPSEC 法分析聚合物杂质的专属性;采用 Phenomenex Gemini C₁₈ 色谱柱,以 pH 7.0 磷酸盐缓冲液-乙腈为流动相进行梯度洗脱,建立头孢唑肟钠聚合物的反相-高效液相色谱法(RP-HPLC),采用二维色谱法(2D-HPLC)和 CS-LC/MSn 法对其专属性进行分析,并测定了方法的定性限和定量限。**结果:**在头孢唑肟钠降解溶液中推定出头孢唑肟二聚体、二聚体异构体以及 6 种小分子杂质;HPSEC 法分离头孢唑肟钠聚合物杂质时,小分子杂质与聚合物杂质共出峰,方法专属性与定量准确性差;RP-HPLC 法分析头孢唑肟钠聚合物杂质时,能够检出头孢唑肟二聚体、二聚体异构体,专属性好。**结论:**HPSEC 法不能对注射用头孢唑肟钠的聚合物杂质进行有效质量控制,建立的 RP-HPLC 法分析注射用头孢唑肟钠聚合物杂质的专属性良好,可将头孢唑肟钠降解溶液作为聚合物杂质系统适用性溶液。

[关键词] 头孢唑肟钠;杂质;聚合物;柱切换-液质联用法;高效分子排阻色谱;二维色谱; β -内酰胺抗生素

[中图分类号] R978.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0072-08

Analysis of polymer impurities in ceftizoxime sodium for injection

LI Jin, YAO Shang-chen, NING Bao-ming, HU Chang-qin

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method for controlling polymer impurities in ceftizoxime sodium for injection. **Methods:** Cefprozime sodium was dissolved in phosphate buffer solution (pH 7.0) to prepare degradation solution. High performance size exclusion chromatography (HPSEC) and column switching-LC/MSn (CS-LC/MSn) were applied to separate and deduce the poor retention impurities in the degradation solution. The specificity of developed HPSEC method was evaluated. A RP-HPLC method for polymer analysis was established with a Phenomenex Gemini C₁₈ column, using phosphate buffer solution (pH 7.0)-acetonitrile as mobile phase under a gradient elution program. The specificity of RP-HPLC method was assessed by two-dimensional chromatography (2D-HPLC) and CS-LC/MSn, and LLOD and LLOQ were also tested. **Results:** ceftizoxime dimer and the dimer's isomer were deduced in the degradation solution as well as 6 small molecular impurities. Polymer impurities were liable to co-elute with small molecular impurities by HPSEC method, which made a poor quantification accuracy and specificity. Cefprozime dimer and the dimer's isomer were detected by RP-HPLC with a sufficient specificity.

[基金项目] 中国食品药品检定研究院化药所重点实验室课题资助项目“抗生素药物杂质分析技术平台的建立与应用”(1030050090129)

[作者简介] 李进,男,博士,主任药师,研究方向:抗生素药物分析。E-mail:medjinli@126.com。

[通讯作者] 姚尚辰,女,主任药师,研究方向:抗生素药物分析。E-mail:yaoshangchen@nifdc.org.cn。宁保明,男,研究员,研究方向:化学药品质量控制研究。E-mail:ningbm@nifdc.org.cn。

Conclusion: HPSEC method was not suitable for the quality control of polymer impurities in ceftizoxime sodium for injection, while the RP-HPLC method was specific, which can be applied for polymer impurities. Ceftizoxime degradation solution can be used to identify polymer peaks as the systematic suitability testing solution.

[Key words] ceftizoxime; impurity; polymer; column switch-LC/MSn; HPSEC; 2D-HPLC; β -lactam antibiotics

β -内酰胺类抗生素是临床常用的抗感染类药物,此类药物易产生聚合物杂质从而诱发过敏反应^[1-4],因此应严格控制此类药物中的聚合物杂质。

头孢唑肟钠属于第3代半合成头孢菌素,主要用于治疗敏感菌所致的败血症、呼吸系统感染、泌尿及生殖系统感染、胸膜炎等继发感染。据文献报道,姚蕾等^[5]采用葡聚糖凝胶 G10 色谱法建立了注射用头孢唑肟钠的聚合物检查法,袁林等^[6]采用高效分子排阻法(HPSEC)测定了头孢唑肟钠中的聚合物杂质,杨倩等^[7]采用超高效液相色谱法(UPLC)检出了头孢唑肟二聚体。《中华人民共和国药典》2020年版^[8]、《美国药典》43版^[9]收录了该品种,但均未设定专门的聚合物杂质检查项。《中华人民共和国药典》2020年版在头孢唑肟原料有关物质项下采用相对保留时间法对头孢唑肟二聚体进行了定位,但未给出二聚体的化学结构。文献调研结果表明,头孢唑肟钠的聚合物杂质缺乏系统性研究。

目前,采用反相-高效液相色谱法(RP-HPLC)分析 β -内酰胺类抗生素的聚合物杂质是研究的热点^[10-21]。本研究综合运用柱切换-液质联用法(CS-LC/MSn)和二维液相色谱法(2D-HPLC),对头孢唑肟钠的聚合物杂质进行了结构推定,评价了HPSEC法分析聚合物杂质的专属性,并探索了在RP-HPLC法中对注射用头孢唑肟钠的指针式聚合物杂质进行精准质量控制。

材料与方法

1 仪器

Summit 100型二维色谱系统,包括P680型双三元低压梯度泵、ACI-100型自动进样器、TCC-100型柱温箱及PDA-100型二极管阵列检测器组成,工作站为Chromeleon 7.2 SR5版(美国Thermo公司);CS-LC/MSn系统由Thermo HPLC色谱系统(包括U3000双三元低压梯度泵、自动进样器、柱温箱、切换阀和四波长检测器)和Q Exactive Focus型MS/MS质谱仪(美国Thermo公司)组成,工作站为Xcalibur 2.3版。

2 样品与试剂

注射用头孢唑肟钠(批号:Y19010001)由中国食品药品检定研究院提供;乙腈、甲醇均购自美国Thermo Fisher公司,均为色谱纯;其他化学试剂购自国药集团化学试剂公司,均为色谱纯;水为屈臣氏纯净水。

3 HPSEC 法

色谱柱:TSK-gel G2000SWxl(填料:刚性、球形、亲水硅胶;30 cm × 7.8 mm, 5 μ m);流动相 A 相:0.005 mol·L⁻¹磷酸盐缓冲液[pH 7.0, 0.005 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液-0.005 mol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(61:39)], B 相:乙腈, A: B = 85:15;等度洗脱;流速:0.8 mL·min⁻¹;检测波长:254 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;进样量:20 μ L;稀释溶剂:0.005 mol·L⁻¹磷酸盐缓冲液(pH 7.0);样品浓度:1.5 mg·mL⁻¹(以头孢唑肟钠计)。用于分离注射用头孢唑肟钠中的弱保留值杂质。

4 RP-HPLC 法

色谱柱:Phenomenex Gemini C₁₈色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μ m);流动相:A相为pH 3.6缓冲液(取1.42 g 枸橼酸、2.31 g 磷酸氢二钠,加水1 000 mL溶解,用磷酸调节pH至3.6),B相为乙腈;进行线性梯度洗脱(0~10.0 min, 3%~15% B; 10.0~20.0 min, 15%~60% B; 20.0~25.0 min, 60% B; 25.0~26.0 min, 60%~3% B; 26.0~35.0 min, 3% B);流速:0.8 mL·min⁻¹;柱温:40 $^{\circ}$ C;检测波长:254 nm。用于分析注射用头孢唑肟钠的指针性聚合物杂质,同《中华人民共和国药典》2020年版二部头孢唑肟钠有关物质分析方法。

5 2D-HPLC 法

色谱系统 I 同 HPSEC 法;色谱系统 II 同 RP-HPLC 法。工作流程^[11]:① 将切换阀设为 A 位置,采用色谱系统 I 分离供试品中的弱保留值杂质,同时采用色谱系统 II 对 RP-C₁₈ 色谱柱进行预平衡。② 当采用色谱系统 I 分离的目标杂质出峰后,将切换阀设为 B 位置。③ 采用色谱系统 II 将柱后定量环中的目标杂质洗脱至第 2 根色谱柱中,并采用色谱系统 II 进行分析。用于在 RP-HPLC 色谱系统中

初步定位弱保留值杂质。

6 CS-LC/MSn-I 法

色谱系统Ⅲ:同 HPSEC 法,进样体积增加至 50 μL ,用于分离弱保留值杂质。

色谱系统Ⅳ:色谱柱:Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(150 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相:A 相为含有 0.5% 甲酸的水溶液,B 相为含有 0.5% 甲酸的乙腈溶液;梯度洗脱[0 ~ (t_{R} + 8) min, 0% B(脱盐处理),其中 t_{R} 为目标杂质在色谱系统Ⅲ的保留时间;(t_{R} + 8) ~ (t_{R} + 28) min, 90% B; (t_{R} + 28) ~ (t_{R} + 38) min, 90% B; (t_{R} + 38) ~ (t_{R} + 39) min, 0% B; (t_{R} + 39) ~ (t_{R} + 45) min, 0% B];柱温:室温;流速:0.7 mL \cdot min⁻¹;切换阀:六通阀 A 和 B。用于对 HPSEC 法分离的聚合物杂质进行质谱定性研究。

7 CS-LC/MSn-II 法

色谱系统Ⅴ:同 RP-HPLC 法,进样体积增加至 80 μL ,用于指针性聚合物杂质的分离。

色谱系统Ⅵ:同色谱系统Ⅳ,其中 t_{R} 为目标杂质在色谱系统Ⅴ的保留时间。用于对 RP-HPLC 法分离的聚合物杂质进行质谱分析。

8 质谱条件(“6”项和“7”项的质谱方法)

扫描电压:(+)3 000.00 V;毛细管温度:(+)350.00 $^{\circ}\text{C}$;鞘气:(+)35.00 L \cdot h⁻¹;辅助气:(+)10.00 L \cdot h⁻¹;最大喷雾电流:(+)100.00;探针加热器温度:(+)350.00 $^{\circ}\text{C}$;S-棱镜 RF 水平:50.00;离子源:HESI。一级质谱方法:正离子模式,分辨率为 70 000,扫描范围为 m/z 200 ~ 2 000。二级质谱方法:分辨率为 17 500,分离窗口为 m/z 3.0, (N) CE 为 15 V,缺省电荷状态为 1。

9 方法学验证

9.1 方法定量限与检测限

精密量取聚合物杂质定位溶液,用流动相 A 进行倍比稀释,得到不同浓度的系列溶液,注入液相色谱仪。采用头孢唑肟钠对照品为外标,分别以基线噪音的 10 和 3 倍为指标,计算得到方法的最低定量限(LLOQ)和最低检出限(LLOD)。

9.2 溶液配制

9.2.1 pH 7.0 磷酸盐缓冲液 取磷酸二氢钾 3.63 g、磷酸氢二钾 14.33 g,加水溶解并稀释至 1 000 mL。

9.2.2 聚合物杂质储备溶液 取注射用头孢唑肟钠约 1 000 mg,置于 10 mL 量瓶中,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度,摇匀,制成浓度约为 100 mg \cdot mL⁻¹ 的溶液,放置 24 h,制成聚合物杂质储

备溶液。

9.2.3 聚合物杂质溶液 精密量取聚合物杂质储备溶液 750 μL ,置于 50 mL 量瓶中,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液稀释至刻度,作为聚合物杂质定位溶液(1.5 mg \cdot mL⁻¹)。

9.2.4 供试品溶液 精密称取注射用头孢唑肟钠约 37.5 mg,置于 25 mL 量瓶中,加水溶解后稀释至刻度,摇匀,制成浓度约为 1.5 mg \cdot mL⁻¹ (以头孢唑肟钠计)的溶液,作为供试品溶液。

9.2.5 对照溶液 精密量取供试品溶液 1 mL,置于 100 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液(约 1.0%)。

结 果

1 HPSEC 法分析注射用头孢唑肟钠弱保留值杂质

基于《中华人民共和国药典》2020 年版二部中头孢地嗪钠有关物质Ⅱ的分析方法,本研究对流动相的缓冲盐浓度、pH 值、有机相比例、检测波长、色谱柱等参数进行了筛选,在此基础上建立了“3”项 HPSEC 法,并用 HPSEC 法对头孢唑肟钠聚合物杂质溶液进行了分析,见图 1。分析结果显示,头孢唑肟钠主峰前主要存在 4 个弱保留值杂质峰 HPSEC-1 ~ HPSEC-4,在主峰后存在 1 个杂质峰 HPSEC-5,其中 HPSEC-3 的峰面积最大。用该方法对注射用头孢唑肟钠进行分析,仅检出弱保留值杂质 HPSEC-2 ~ HPSEC-4。按主成分自身对照法计算,该制剂中弱保留值杂质峰含量为 0.23%。上述弱保留值杂质峰中是否含有聚合物、聚合物的化学结构是什么、是否存在共流出的小分子杂质干扰测定结果等一系列问题均未得到充分研究,方法专属性面临挑战,因此需要对这些弱保留值杂质进行结构分析,说明 HPSEC 法分析聚合物杂质的专属性。

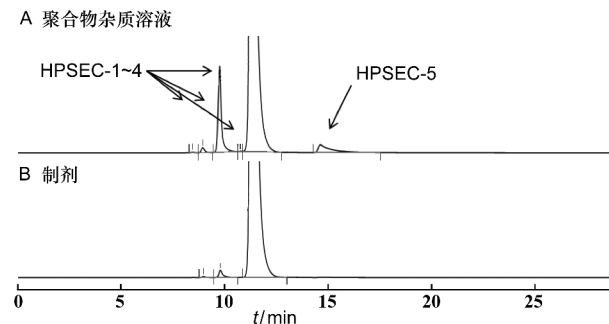
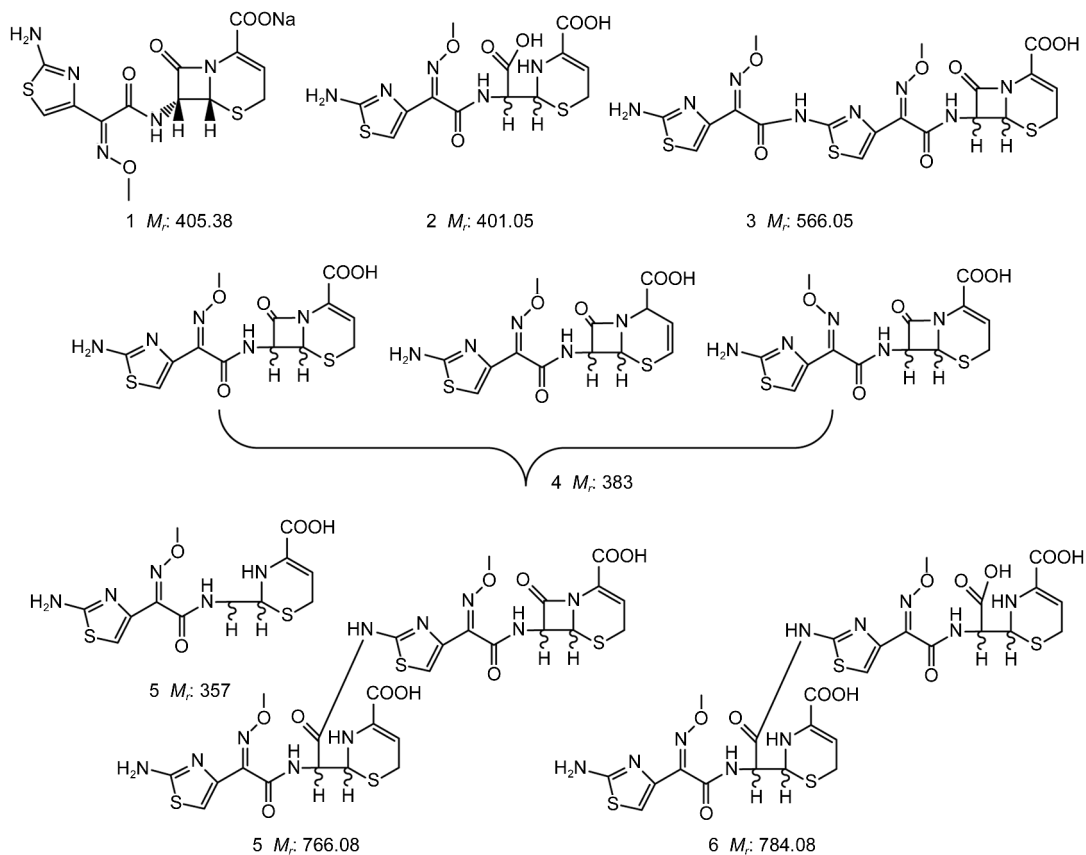


图 1 HPSEC 法分析注射用头孢唑肟钠的典型色谱图

2 CS-LC/MSn 法推定弱保留值杂质的化学结构

以头孢唑肟钠聚合物杂质溶液为供试品,采用 HPSEC 法分离得到弱保留值杂质 HPSEC-1 ~

HPSEC-5, 见图 1, 然后采用 CS-LC/MSn-I 法推定各组分的化学结构, 推定的杂质结构见图 2。



1: 头孢唑肟钠; 2: 头孢唑肟开环物; 3: 头孢唑肟工艺杂质; 4: 头孢唑肟二聚体; 5: 头孢唑肟二聚体开环物

图 2 头孢唑肟钠及其降解溶液中杂质的推测化学结构

2.1 HPSEC-1 和 HPSEC-5

在弱保留值杂质 HPSEC-1 和 HPSEC-5 中未检出明显的杂质峰。

2.2 HPSEC-2

在弱保留值杂质 HPSEC-2 中分离得到 1 个未知杂质 HPSEC-2, 其一级、二级质谱图见图 3。在其全扫描一级质谱图中存在 m/z 785.08 ($z = 1$), m/z 344.2 ($z = 2$) 的加合离子峰, 分别为 $[M + H]^+$, $[M + 2H]^{++}$ 峰, 因此推测 HPSEC-2 的相对分子量为 784.08, 比头孢唑肟相对分子量的 2 倍多 18, 初步推断为头孢唑肟二聚体开环水解物, 化学结构见图 2。

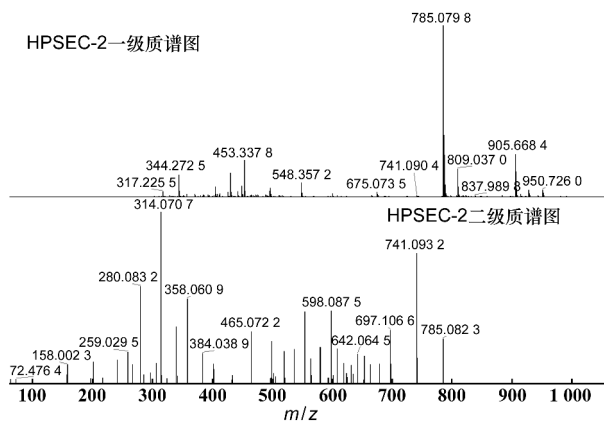


图 3 杂质 HPSEC-2 的典型质谱图

2.3 HPSEC-3

采用 CS-LC/MSn-I 法在弱保留值杂质 HPSEC-3

中分离得到 4 个未知杂质,分别命名为 HPSEC-3a ~ HPSEC-3d,其质谱图见图 4。

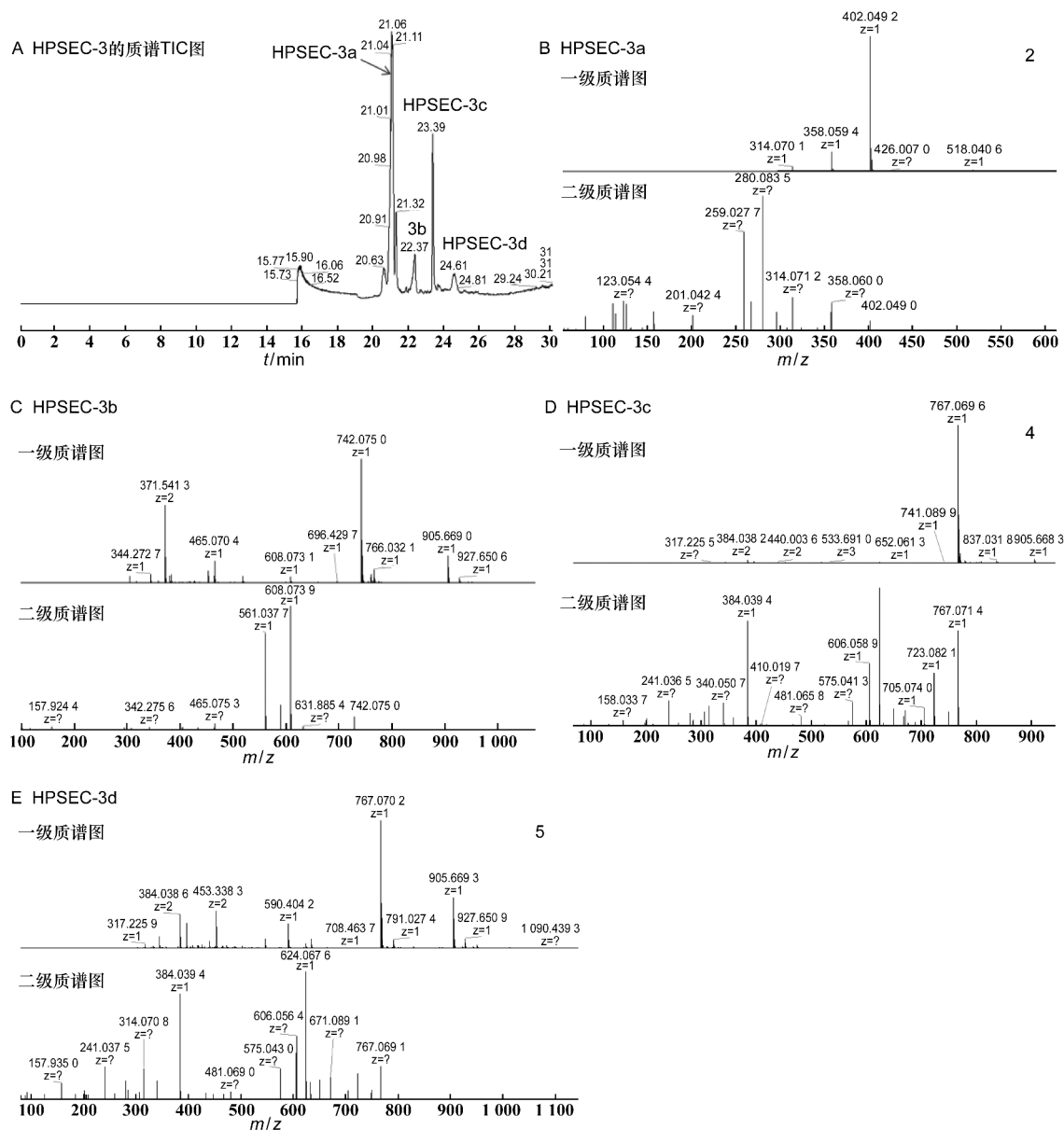


图 4 弱保留值杂质 HPSEC-3 的典型质谱图

HPSEC-3a 的全扫描一级质谱图见图 4B, 存在 m/z 402.05 ($z=1$) 的加合离子峰, 为 $[M+H]^+$ 峰, 因此推测 HPSEC-3a 的相对分子量为 401.05, 比头孢唑肟多 18, 初步推断为头孢唑肟水解物, 化学结构见图 2。

HPSEC-3b 的全扫描一级质谱图见图 4C, 存在 m/z 742.08 ($z=1$), m/z 371.54 ($z=2$) 的加合离子峰, 分别为 $[M+H]^+$, $[M+2H]^{++}$ 峰, 因此推测 HPSEC-3b 的相对分子量为 741, 比头孢唑肟二聚体

的分子量少 25, 初步推定为头孢唑肟二聚体降解物, 具体的化学结构有待进一步研究。

HPSEC-3c 的全扫描一级质谱图见图 4D, 存在 m/z 767.08 ($z=1$), m/z 384.04 ($z=2$) 的加合离子峰, 分别为 $[M+H]^+$, $[M+2H]^{++}$ 峰, 因此推测 HPSEC-3c 的相对分子量为 766.1, 是头孢唑肟分子量的 2 倍, 初步推定为头孢唑肟二聚体, 化学结构见图 2。

HPSEC-3d 的全扫描一级质谱图见图 4E, 存在

m/z 767.08 ($z = 1$), m/z 384.04 ($z = 2$) 的加合离子峰, 分别为 $[M + H]^+$, $[M + 2H]^{++}$ 峰, 因此推测 HPSEC-3d 的相对分子量为 766.1, 是头孢唑肟分子量的 2 倍, 初步推定为头孢唑肟二聚体异构体, 化学结构见图 2。

2.4 HPSEC-4

HPSEC-4 的全扫描一级质谱图见图 5, 存在 m/z 567.05 ($z = 1$), m/z 589.03 ($z = 1$) 的加合离子峰, 分别为 $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$ 峰, 因此推测 HPSEC-4 的相对分子量为 566.1, 比头孢唑肟分子量多 183, 推定为工艺杂质, 不是聚合物杂质, 其化学结构见图 2。

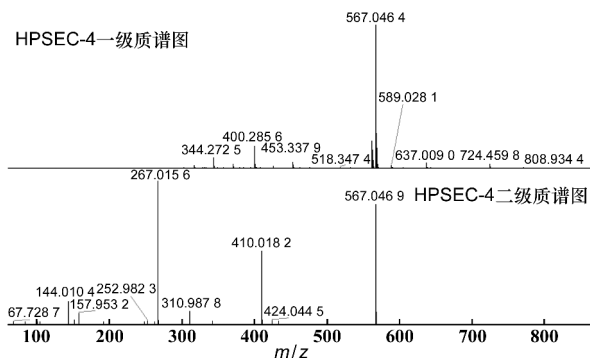


图 5 弱保留值杂质 HPSEC-4 的典型质谱图

CS-LC/MSn-I 法分析头孢唑肟钠聚合物杂质溶液的结果表明, 头孢唑肟主峰前的 2 个弱保留值杂质峰 HPSEC-2, HPSEC-3 中检出了头孢唑肟二聚体、二聚体异构体以及相关的降解产物, HPSEC-3 和 HPSEC-4 中检出其他小分子杂质。

综上所述, HPSEC 法分析聚合物时, 能够检出聚合物杂质, 但是受到小分子杂质的共出峰干扰, 导致方法专属性较差, 定量不准确, 因此不适合用于注射用头孢唑肟钠的聚合物质量控制。

3 RP-HPLC 法分析注射用头孢唑肟钠的聚合物杂质

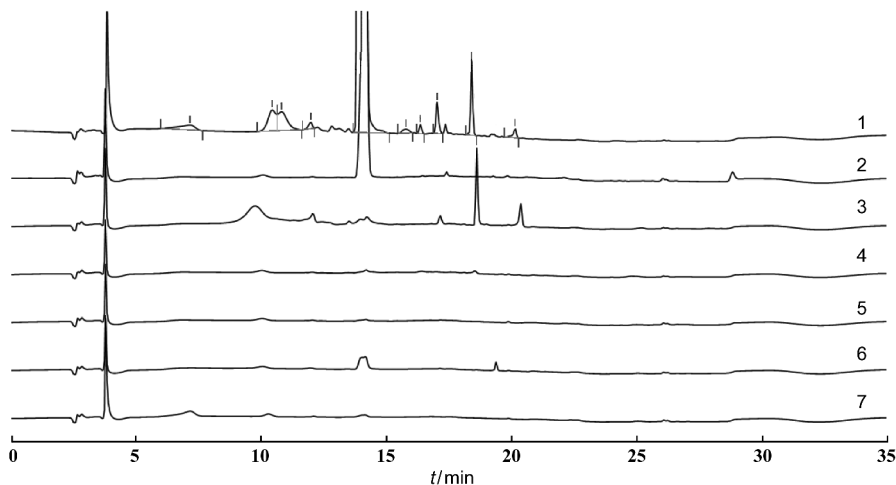
HPSEC 法分析聚合物杂质的方法专属性较差, 因此尝试采用 RP-HPLC 法控制聚合物杂质, 并采用 2D-HPLC 法和 CS-LC/MSn 法对 RP-HPLC 法的专属性进行研究。

3.1 确立 RP-HPLC 法

《中华人民共和国药典》2020 年版在头孢唑肟钠原料的有关物质项下对 1 种头孢唑肟二聚体进行了质量控制, 说明该方法对聚合物杂质具有一定的分离检测能力, 因此本研究在此方法基础上优化建立了聚合物分析的 RP-HPLC 法。

3.2 2D-HPLC 法定位聚合物杂质

采用 2D-HPLC 法, 对聚合物杂质溶液中的弱保留值杂质 HPSEC-1 ~ HPSEC-5 进行分析, 并与该溶液的典型 RP-HPLC 色谱图进行比较, 见图 6。结果显示, HPSEC-1 和 HPSEC-5 中未检出明显的杂质峰, 在 HPSEC-2 中检出了 unk-5 杂质峰; HPSEC-3 中主要检出了 3 个杂质峰 (unk-3, unk-5, unk-8); HPSEC-4 中主要检出了 1 个含量较低的杂质峰 (unk-6), 根据质谱数据初步推测为头孢唑肟工艺杂质。主峰中除了检出了头孢唑肟钠主峰外, 还检出了小分子杂质 unk-4。初步推测 unk-3, unk-5, unk-8 中含有聚合物杂质。



1: 聚合物杂质溶液; 2: 主峰; 3: HPSEC-3; 4: HPSEC-2; 5: HPSEC-1; 6: HPSEC-4; 7: HPSEC-5

图 6 聚合物杂质溶液的典型二维色谱图

3.3 CS-LC/MSn 法验证 RP-HPLC 法分析聚合物杂质的专属性

RP-HPLC 法分析聚合物杂质溶液时,在主峰后

检出了未知杂质 unk-1 ~ unk-8,见图 7,本研究采用 CS-LC/MSn-II 法对上述 8 种杂质分别进行结构分析,寻找聚合物杂质。

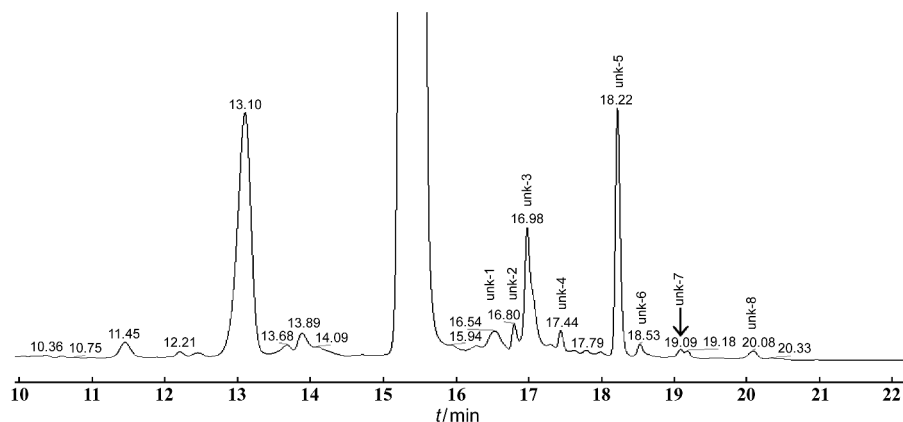


图 7 聚合物杂质溶液的典型色谱图

质谱分析结果表明,4 个杂质为聚合物杂质及其降解物,其中杂质 unk-5 和 unk-8 的含量较高,为头孢唑肟二聚体及其异构体,可作为质量控制的指针性聚合物杂质。上述 8 种杂质的归属见表 1,推定的化学结构见图 2,头孢唑肟二聚体的推测质谱裂解途径见图 8。虽然头孢唑肟二聚体存在

异构体,需要进一步通过 NMR 法加以确证,但是质谱法提供的分子量信息能够确定其平面结构。总之,RP-HPLC 法能够检出头孢唑肟二聚体及其异构体、二聚体降解物,各个杂质分离度良好,证明 RP-HPLC 法分析头孢唑肟聚合物杂质的方法专属性良好。

表 1 RP-HPLC 法分离的杂质一览表

杂质名称	相对分子量	分子式	加合离子	特征子离子	归属
unk-1	357	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₄ S ₂	358.2 [M + H] ⁺	314, 280, 259, 201, 157	开环脱羧物
unk-2	383	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂	384.2 [M + H] ⁺	241, 210	头孢唑肟异构体
unk-3a	383	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂	384.2 [M + H] ⁺	285, 227, 210, 126	头孢唑肟异构体
unk-3b	742	—	742.1 [M + H] ⁺	608, 561	二聚体降解物 I
unk-4a	383	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂	384.1 [M + H] ⁺	285, 258, 241, 157, 126	头孢唑肟异构体
unk-4b	519	—	520.2 [M + H] ⁺	503, 479, 304, 221	未知杂质
unk-5	766	C ₂₆ H ₂₆ N ₁₀ O ₁₀ S ₄	767.2 [M + H] ⁺	723, 624, 606, 575, 433, 384, 158	二聚体
unk-6	383	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂	384.1 [M + H] ⁺	285, 227, 210, 126	头孢唑肟异构体
unk-7	566	C ₁₉ H ₁₈ N ₈ O ₇ S ₃	567.1 [M + H] ⁺	410, 267, 144	工艺杂质
unk-8	766	C ₂₆ H ₂₆ N ₁₀ O ₁₀ S ₄	767.1 [M + H] ⁺	723, 624, 606, 575, 433, 384, 158	二聚体异构体

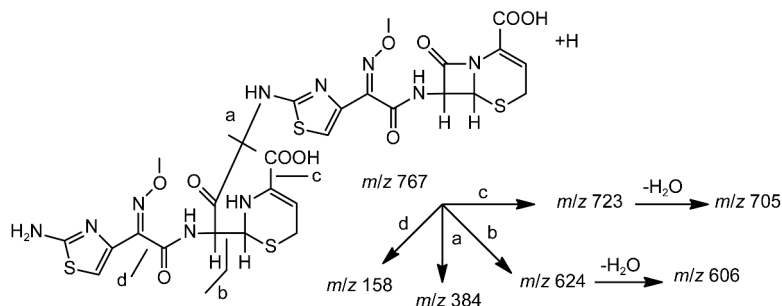


图 8 头孢唑肟二聚体的推测质谱裂解途径

3.4 RP-HPLC 法分离聚合物杂质的方法学验证

由于本方法与《中华人民共和国药典》2020 年版二部头孢唑肟钠有关物质的色谱系统一致、系统适用性溶液的配制方法一致、供试品溶液和对照溶液浓度一致,所以不再对方法学进行重复验证,为了保证方法检出聚合物杂质的灵敏度,测定了头孢唑肟二聚体及异构体的 LLOD 和 LLOQ。

3.4.1 检测限(LOD)与定量限(LOQ) 头孢唑肟二聚体的 LOQ 为 $1.7 \times 10^{-4} \mu\text{g}$, LOD 为 $1.1 \times 10^{-4} \mu\text{g}$; 二聚体异构体的 LOQ 为 $2.3 \times 10^{-4} \mu\text{g}$, LOD 为 $1.5 \times 10^{-4} \mu\text{g}$ 。

3.4.2 溶液稳定性实验 头孢唑肟二聚体杂质在 8 h 内稳定,建议实际样品测定时在临用前配制溶液,即溶即进。

5 RP-HPLC 法分析供试品的聚合物含量

采用 RP-HPLC 法分析注射用头孢唑肟钠的聚合物,以头孢唑肟二聚体及其异构体为指针性聚合物杂质,按主成分自身对照法计算聚合物的含量,结果显示,头孢唑肟二聚体及其异构体的含量均为 0.01%,二聚体含量低于报告限,为 0.05%。

讨 论

本研究综合运用 HPSEC 法、RP-HPLC 法、2D-HPLC 法、CS-LC/MSn 法等分析技术,证明了 HPSEC 法分析注射用头孢唑肟钠的聚合物杂质的方法专属性差,RP-HPLC 法适用于注射用头孢唑肟钠的聚合物质量控制;头孢唑肟钠聚合物杂质溶液可作为聚合物分析的定位溶液,并以头孢唑肟二聚体及二聚体异构体为指针性聚合物杂质进行聚合物质量控制,为《中华人民共和国药典》头孢唑肟钠原料及其制剂的聚合物控制提供了技术支持。

[参 考 文 献]

[1] 金少鸿. 头孢菌素过敏反应的研究进展[J]. 国外药学: 抗生

素分册,1984(3):191-197.

- [2] 金少鸿. 抗生素的过敏反应— I. β -内酰胺类抗生素的过敏反应[J]. 中国临床药理学杂志,1986,2(4): 251-257.
- [3] 金少鸿, 胡昌勤. β -内酰胺类抗生素过敏反应的研究[J]. 医学研究杂志, 2002,31(4):22-23.
- [4] 金少鸿. β -内酰胺类抗生素的质量和过敏反应关系的评述[J]. 中国抗生素杂志,1988,13(1):65-71.
- [5] 姚蕾, 顾立素, 胡昌勤. 注射用头孢唑肟钠的高分子聚合物检查方法的建立与验证[J]. 药品评价,2007,4(6):428-431.
- [6] 袁林, 王丽, 邱海强. 高效分子排阻色谱法测定头孢唑肟钠中聚合物的含量[J]. 中国抗生素杂志, 2016(5):348-351.
- [7] 杨倩, 李伟, 曹晓云, 等. 注射用头孢唑肟钠的杂质谱研究[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(19):1750-1754.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 342-344.
- [9] The United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopeia 43edi[S]. 2020. Roehville MD; the United States Pharmacopoeial Convention Inc.
- [10] 胡昌勤, 张夏, 李进. 青霉素类抗生素的聚合物分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(2):105-113.
- [11] 李进, 姚尚辰, 尹利辉, 等. 头孢唑肟钠原料与制剂的聚合物杂质分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(9): 883-892.
- [12] 李进, 张培培, 姚尚辰, 等. 头孢拉定原料及制剂的聚合物杂质分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 362-369.
- [13] 李进, 张培培, 姚尚辰, 等. 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠的聚合物杂质分析[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(7): 1279-1295.
- [14] 李进, 姚尚辰, 尹利辉, 等. 头孢地尼原料及制剂的聚合物杂质分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(10):1005-1016.
- [15] 李进, 姚尚辰, 尹利辉, 等. 盐酸头孢甲肟原料及制剂的聚合物杂质分析[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(1):169-179.
- [16] 李进, 姚尚辰, 尹利辉, 等. 注射用头孢西丁钠的聚合物杂质分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11):1038-1047.
- [17] 李进, 姚尚辰, 尹利辉, 等. 注射用头孢他啶阿维巴坦钠的聚合物杂质分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(12):1117-1125.
- [18] 李进, 姚尚辰, 尹利辉, 等. 头孢克肟原料与制剂的聚合物杂质分析[J]. 药学报, 2020, 55(10): 2442-2448.
- [19] 李进, 张培培, 崇小萌, 等. 阿莫西林克拉维酸钾复方制剂中聚合物杂质的分析[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(8):1430-1440.
- [20] 李进, 姚尚辰, 尹利辉, 等. 头孢他啶原料及制剂的聚合物杂质分析[J]. 药学报, 2020, 55(8):1889-1896.
- [21] 崇小萌, 田冶, 姚尚辰, 等. 注射用头孢硫脒聚合物杂质分析[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(24):2008-2016.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-07-28