

阿莫西林克拉维酸钾颗粒（征求意见稿）

Amoxilin Kelaweisuanjia Keli

Amoxicillin and Clavulanate Potassium Granules

[修订]

有关物质 第一法 高效液相色谱法

取本品的细粉适量，加流动相 A 溶解（必要时冰浴超声 5~10 分钟助溶）并稀释制成每 1ml 中约含阿莫西林(按 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ 计)2mg 的溶液，滤过，取续滤液作为供试品溶液；精密量取适量，用流动相 A 定量稀释制成每 1ml 中约含阿莫西林(按 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ 计)20 μ g 的溶液，作为对照溶液；精密量取对照溶液 1.0ml，置 25ml 量瓶中，用流动相 A 稀释至刻度，摇匀，作为灵敏度溶液。照高效液相色谱法（通则 0512）测定，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相 A 为 0.01mol/L 磷酸二氢钾溶液（用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.0），流动相 B 为 0.01mol/L 磷酸二氢钾溶液（用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.0）- 乙腈（20:80）；检测波长为 230nm；先以流动相 A-流动相 B（98:2）等度洗脱，待阿莫西林峰洗脱完毕后立即按下表进行线性梯度洗脱，阿莫西林峰的保留时间约为 10 分钟，取阿莫西林克拉维酸系统适用性对照品，加流动相 A 溶解并稀释制成每 1ml 中约含 2.5mg 的溶液，取 20 μ l 注入液相色谱仪，记录的色谱图应与标准图谱一致。取灵敏度溶液 20 μ l 注入液相色谱仪，阿莫西林峰高的信噪比应大于 10。再精密量取供试品溶液与对照溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。供试品溶液色谱图中如有杂质峰，杂质 J 峰面积不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积的 1.5 倍（1.5%），杂质 D（R）与杂质 D（S）的峰面积均不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积（1.0%），其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积的 0.5 倍（0.5%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积的 5 倍（5.0%）。供试品溶液色谱图中小于灵敏度溶液中阿莫西林峰面积的峰忽略不计。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	98	2
20	70	30
22	98	2
32	98	2

附：

1. 色谱图

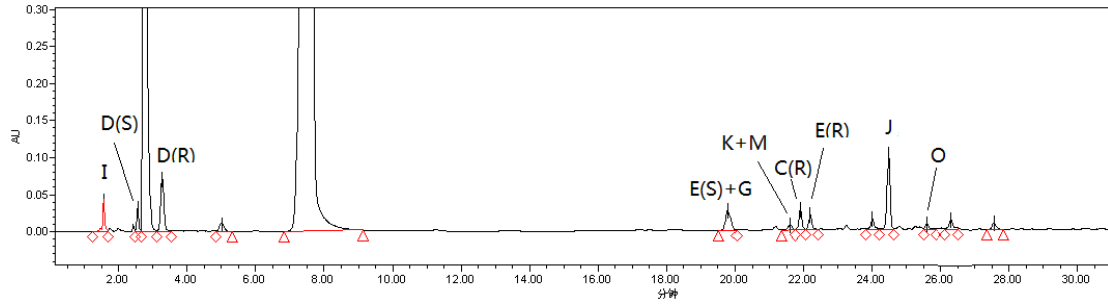


图 1. 阿莫西林克拉维酸钾有关物质典型色谱图

第二法 超高效液相色谱法

取本品的细粉适量，加流动相 A 溶解（必要时冰浴超声 5~10 分钟助溶）并稀释制成每 1ml 中约含阿莫西林(按 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ 计)2mg 的溶液，滤过，取续滤液作为供试品溶液；精密量取适量，用流动相 A 定量稀释制成每 1ml 中约含阿莫西林(按 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ 计)20 μ g 的溶液，作为对照溶液；精密量取对照溶液 1.0ml，置 25ml 量瓶中，用流动相 A 稀释至刻度，摇匀，作为灵敏度溶液。照高效液相色谱法（通则 0512）测定，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（2.1mm \times 100mm，1.7 μ m 或效能相当的色谱柱）；流动相 A 为 0.01mol/L 磷酸二氢钾溶液(用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.0)，流动相 B 为乙腈；检测波长为 230nm；流速为每分钟 0.5ml；柱温为 30 $^{\circ}$ C；先以流动相 A-流动相 B（99:1）等度洗脱，待阿莫西林峰洗脱完毕后立即按下表进行线性梯度洗脱，阿莫西林峰的保留时间约为 3 分钟。取阿莫西林克拉维酸系统适用性对照品，加流动相 A 溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.8mg 的溶液，取 2.8 μ l 注入液相色谱仪，记录的色谱图应与标准图谱一致。取灵敏度溶液 2.8 μ l 注入液相色谱仪，阿莫西林峰高的信噪比应大于 10。再精密量取供试品溶液与对照溶液各 2.8 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。供试品溶液色谱图中如有杂质峰，杂质 J 峰面积不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积的 1.5 倍（1.5%），杂质 D（R）与杂质 D（S）的峰面积均不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积（1.0%），其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积的 0.5 倍（0.5%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液中阿莫西林峰面积的 5 倍（5.0%）。供试品溶液色谱图中小于灵敏度溶液中阿莫西林峰面积的峰忽略不计。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	99	1
6.06	68	32
6.61	99	1
9.39	99	1

附：

色谱图

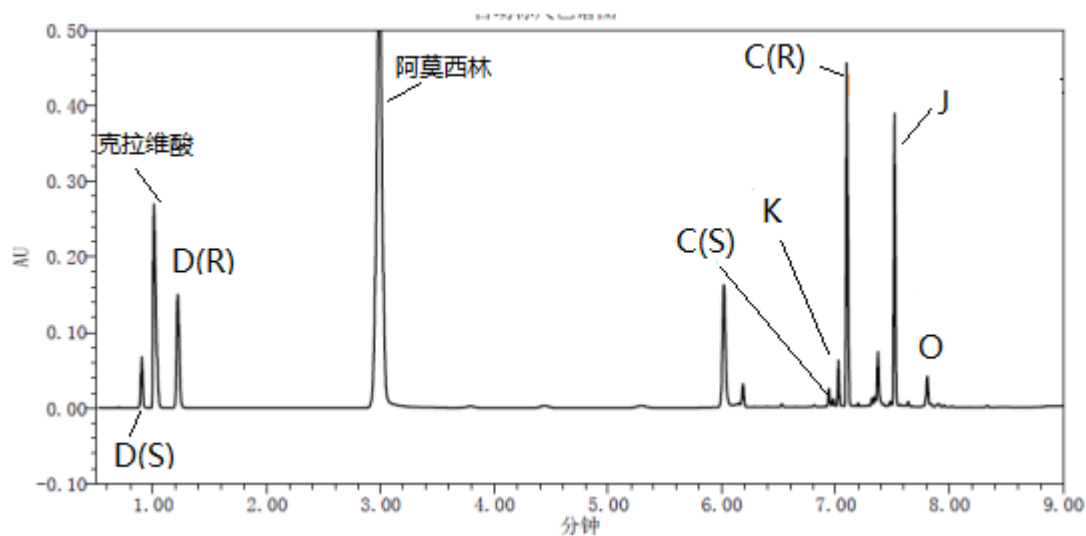
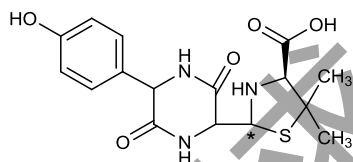


图 2. 阿莫西林克拉维酸钾超高效液相色谱法系统适用性色谱图

2. 杂质

杂质 C

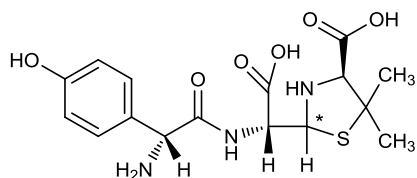


及在 C*处的差向异构体



(2RS,4S)-2-[5-(4-羟基苯基)-3,6-二氧嘧啶-2-基]-5,5-二甲基噻唑-4-羧酸 (2'5'-二酮嘧啶-2-阿莫西林)

杂质 D

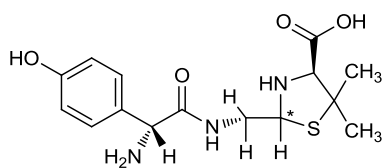


及在 C*处的差向异构体



(2RS,4S)-2-[[[(2R)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酰]-氨基]羧甲基]-5,5-二甲基噻唑-4-羧酸 (阿莫西林噻唑酸)

杂质 E

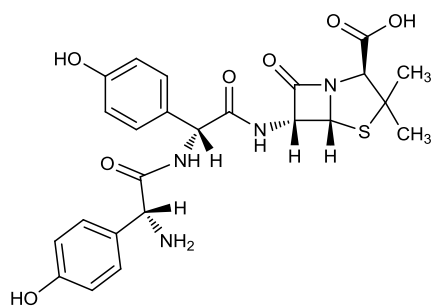


及在 C*处的差向异构体

$C_{15}H_{21}N_3O_4S$ 339.41

(2R,4S)-2-[[[(2R)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酰]-氨基]甲基]-5,5-二甲基噻唑-4-羧酸(阿莫西林脱羧噻唑酸)

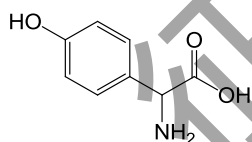
杂质 G



$C_{24}H_{26}N_4O_7S$ 514.55

(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酰基]氨基]-2-(4-羟基苯基)乙酰基]氨基]-3,3-二甲基-7-氧-4-硫代-1-氮杂双环[3.2.0]正庚烷-2-羧酸

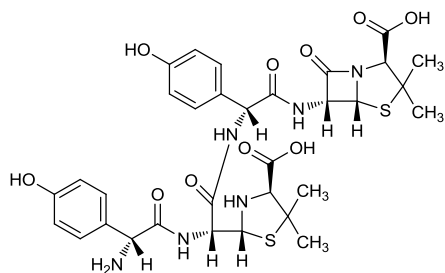
杂质 I



$C_8H_9NO_3$ 167.16

(2R)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸

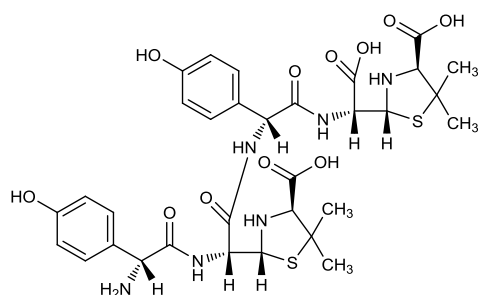
杂质 J



$C_{32}H_{38}N_6O_{10}S_2$ 730.81

阿莫西林闭环二聚体

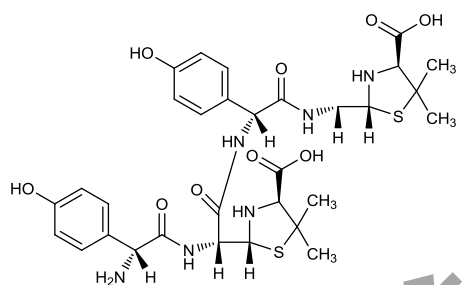
杂质 K



$C_{32}H_{40}N_6O_{11}S_2$ 748.82

阿莫西林开环二聚体

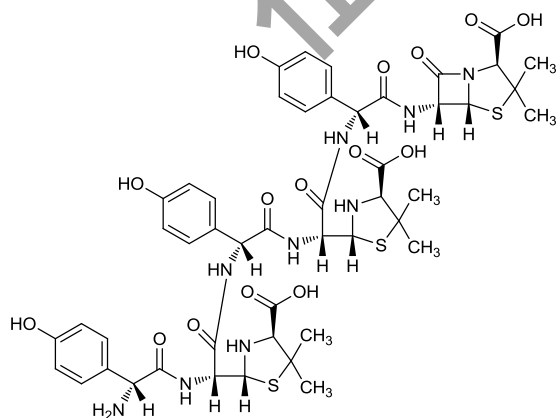
杂质 M



$C_{31}H_{40}N_6O_9S_2$ 704.81

(2R,4S)-2-((R)-1-((R)-2-氨基-2-(4-羟苯基)乙酰氨基)-2-(((R)-2-(((2R,4S)-4-羧基-5,5-二甲基噻唑-2-基)甲基)氨基)-1-(4-羟苯基)-2-氧乙基)氨基)-2-氧乙基)-5,5-二甲基噻唑-4-羧酸

杂质 O



$C_{48}H_{57}N_9O_{15}S_3$ 1096.21

阿莫西林闭环三聚体

起草单位：中检院

复核单位：广东所

天津所

征求意见稿