

马来酸噻吗洛尔滴眼液中抑菌剂的质量控制

刘荷英^{1,2*}, 周敏^{1,2}, 程奇珍^{1,2#}, 柯荣³(1.江西省药品检验检测研究院, 南昌 330029; 2.江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029; 3.南昌大学医学院, 南昌 330029)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0995-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.40

摘要 目的:建立同时对马来酸噻吗洛尔滴眼液中常用的7种抑菌剂的定性分析、4种抑菌剂的定量测定方法,以筛查该滴眼液中所含抑菌剂的种类与含量是否与处方标注内容一致。方法:样品来自15家生产企业的85批马来酸噻吗洛尔滴眼液。以保留时间和二极管阵列检测器(DAD)光谱图作为定性依据,采用高效液相色谱(HPLC)-DAD法同时对各样品中的7种抑菌剂(山梨酸、硫柳汞、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯、苯扎溴铵)进行定性分析;采用HPLC法同时定量测定样品中的羟苯乙酯与苯扎溴铵,采用原子荧光光谱法同时定量测定样品中的硫柳汞和醋酸苯汞。结果:定性分析结果表明,85批样品所含抑菌剂的种类均与处方标注的一致;定量测定结果表明,抑菌剂含量以处方量的 $\pm 20\%$ 为限度计,样品不合格率为15.2%,企业不合格率为53.8%。结论:所建立的方法适用于马来酸噻吗洛尔滴眼液中抑菌剂的质量控制。建议在马来酸噻吗洛尔滴眼液的质量标准中设置抑菌剂的含量检查项。

关键词 抑菌剂;马来酸噻吗洛尔滴眼液;羟苯乙酯;苯扎溴铵;硫柳汞;醋酸苯汞;质量控制

Quality Control of Bacterial Inhibitor in Timolol Maleate Eye Drops

LIU He-ying^{1,2}, ZHOU Min^{1,2}, CHENG Qi-zhen^{1,2}, KE Rong³(1.Jiangxi Institute for Drug Control, Nanchang 330029, China; 2.Jiangxi Provincial Engineering Research Center for Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China; 3.Medical College of Nanchang University, Nanchang 330029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a method for quantitative analysis of 7 kinds of bacterial inhibitors and quantitative determination of 4 kinds of bacterial inhibitors to check whether the types and content of bacterial inhibitors in Timolol maleate eye drops (TMED) are in agreement with the formulation. **METHODS:** The samples were 85 batches of TMED from 15 manufacturers. With the qualitative basis of retention time and diode array detector (DAD) spectrum, HPLC-DAD method was adopted for qualitative analysis of 7 kinds of bacterial inhibitors in samples, such as sorbic acid, thiomersalate, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben and benzalkonium bromide. HPLC method was also conducted for quantitative determination of ethylparaben and benzalkonium bromide of samples, and atomic fluorescence spectrometry (AFS) was detected for thiomersalate and phenylmercuric acetate of samples. **RESULTS:** The qualitative analysis results showed that the types of bacterial inhibitors in 85 batches of TMED were all in agreement with the formulation. The quantitative determination results showed that the bacterial inhibitors content in $\pm 20\%$ of formulation was limit gauge. The unqualified rate of the samples and enterprises were 15.2% and 53.8%, respectively. **CONCLUSIONS:** The developed method is suitable for the quality control of the bacterial inhibitors in TMED. It is suggested that set content check of bacterial inhibitors in the quality standard of TMED.

KEYWORDS Bacterial inhibitor; Timolol maleate eye drops; Ethylparaben; Benzalkonium bromide; Thiomersal; Phenylmercuric acetate; Quality control

为了防止在使用中被微生物污染,大部分眼用制剂中都添加了抑菌剂^[1],但同时抑菌剂也具有眼部细胞毒性^[2],各国都非常关注抑菌剂的安全性和有效性。但抑菌剂的含量测定方法现状是:有报道用高效液相色谱(HPLC)法测定化妆品中的24种防腐剂^[3],用气相色谱法测定食品中多种防腐剂^[4];仅有1篇关于药品的文献采用HPLC法测定苦参素注射液中8个抑菌剂^[5],而其余多篇文献多针对于1种或2种抑菌剂的含量测定^[6-11]。2010年版《中国药典》中有6个滴眼液品种收录了抑菌剂的HPLC测定法,限度均控制在其标示量的 $\pm 20.0\%$ ^[12]。

马来酸噻吗洛尔滴眼液系治疗原发性开角型青光眼及无

* 药师。研究方向:药物分析。电话:0791-88158656。E-mail: liuheying86@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物分析。电话:0791-88158656。E-mail: cqz1110@sina.com

晶状体青光眼的药物,但目前国内外药典均未对其抑菌剂进行控制。本次研究的85批样品处方中均只添加了1种抑菌剂,分别为羟苯乙酯、苯扎溴铵、硫柳汞和醋酸苯汞。为了评价其抑菌剂种类及含量是否与处方标注一致,笔者建立了同时对7种滴眼液中较常用抑菌剂进行定性分析的HPLC-二极管阵列检测器(DAD)法,并采用HPLC法和原子荧光分光光度法对处方中4种抑菌剂进行了含量测定。

1 材料

1.1 仪器

1260型HPLC仪,包括1260 infinity真空脱气机、G1311C四元梯度泵、G1329B自动进样器、G1316柱温箱、G1315D DAD、Chemstation 色谱工作站(美国Agilent公司);2695型HPLC仪,包括2487双波长紫外检测器、Empower 色谱工作站

(美国 Waters 公司);BP211D 型精密电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);AFS-3100 型原子荧光光度计(北京科创海光仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

羟苯甲酯对照品(批号:100278-200402,纯度:100.0%)、羟苯乙酯对照品(批号:100847-200501,纯度:100.0%)、羟苯丙酯对照品(批号:190009-201001,纯度:99.4%)、羟苯丁酯对照品(批号:0792-9402,纯度:100.0%)均来源于中国食品药品检定研究院;苯扎溴铵对照品(美国 Sigma 公司,批号:101006918,纯度:100.0%);硫柳汞(国药集团化学试剂有限公司,批号:10013914,纯度:≥98.0%);山梨酸(上海润捷化学试剂有限公司,批号:20050307,纯度:≥99.5%);汞单元素标准溶液(国家标准物质研究中心,批号:GBW086178094,质量浓度:1 000 μg/ml);马来酸噻吗洛尔滴眼液[A 企业:2 批,处方中含 0.030% 羟苯乙酯;B 企业:15 批,处方中含 0.015% 羟苯乙酯;C 企业:3 批,处方中含 0.030% 羟苯乙酯;D 企业:4 批,处方中含 0.050% 羟苯乙酯;E 企业:17 批,处方中含 0.030% 羟苯乙酯;F 企业:2 批,处方中含 0.030% 羟苯乙酯;G 企业:22 批,处方中含 0.030% 羟苯乙酯;H 企业:2 批,处方中含 0.009 0% 苯扎溴铵;I 企业:3 批,处方中含 0.010 0% 苯扎溴铵;J 企业:3 批,处方中含 0.003 0% 苯扎溴铵;K 企业:1 批,处方中含 0.010 0% 苯扎溴铵;L 企业:1 批,处方中含 0.005 0% 硫柳汞;M 企业:3 批,处方中含 硫柳汞,处方量未知;N 企业:4 批,处方中含 0.005 0% 硫柳汞;O 企业:3 批,处方中含 醋酸苯汞,处方量未知。企业 A、C、D、G、J、L、N、O 样品规格:5 ml:25 mg(按噻吗洛尔计),企业 B、E、F、H、I、K、M 样品规格:5 ml:12.5 mg(按噻吗洛尔计)];乙腈为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 7 种抑菌剂非法添加筛查

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈(A)-5 mmol/L 醋酸铵水溶液(含 1% 三乙胺,用冰乙酸调 pH 5.0)(B),梯度洗脱(0 min,30% A-70% B;3 min,30% A-70% B;20 min,90% A-10% B;24 min,90% A-10% B;25 min,30% A-70% B);流速:1.0 ml/min;检测波长:262 nm;柱温:30 ℃;进样量:10 μl。

2.1.2 溶液的制备 对照品溶液:分别精密称取羟苯甲酯 11.55 mg、羟苯乙酯 12.60 mg、羟苯丙酯 10.13 mg、羟苯丁酯 10.98 mg、山梨酸 10.65 mg、苯扎溴铵 101.48 mg、硫柳汞 96.80 mg 置于 100 ml 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

供试品溶液:取马来酸噻吗洛尔滴眼液,用微孔滤膜(0.45 μm)过滤,取续滤液,即得。

阴性对照溶液:按照马来酸噻吗洛尔滴眼液的企业处方配制不含抑菌剂的阴性样品,用微孔滤膜(0.45 μm)过滤,取续滤液,即得。

2.1.3 专属性试验 精密量取各企业阴性对照溶液和混合对照品溶液各 10 μl,按“2.1.1”项下色谱条件进样,结果各厂家样品中其余成分均不干扰抑菌剂测定。混合对照品图谱及典型阴性对照图谱(以企业 G 的阴性对照图谱作为典型图谱,其余图谱)见图 1。

从图 1 可知,建立的方法专属性良好。

2.1.4 DAD 光谱图 采用 DAD 分别对山梨酸(3.8 min)、硫柳汞(4.7 min)、羟苯甲酯(7.0 min)、羟苯乙酯(9.7 min)、羟苯丙

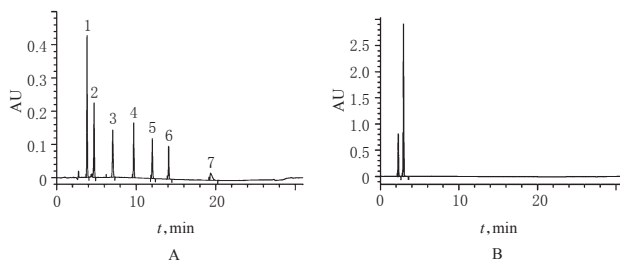


图 1 7 种抑菌剂专属性试验高效液相色谱图

A. 混合对照品;B. 阴性对照;1. 山梨酸;2. 硫柳汞;3. 羟苯甲酯;4. 羟苯乙酯;5. 羟苯丙酯;6. 羟苯丁酯;7. 苯扎溴铵

Fig 1 HPLC chromatograms of specificity test for 7 kinds of bacterial inhibitors

A. mixed control; B. negative control; 1. sorbic acid; 2. thiomersalate; 3. methylparaben; 4. ethylparaben; 5. propylparaben; 6. butylparaben; 7. benzalkonium bromide

酯(12.0 min)、羟苯丁酯(14.1 min)和苯扎溴铵(19.2 min)对照品溶液进行光谱扫描,结果 7 种抑菌剂的紫外吸收光谱图如图 2。通过保留时间与紫外吸收光谱对样品中的抑菌剂进行定性分析。

2.1.5 检测限试验 分别精密吸取适当质量浓度的羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯、硫柳汞、山梨酸和苯扎溴铵水溶液注入色谱仪,记录色谱图,使其信噪比约为 3:1,计算其检测限。结果 7 种抑菌剂的检测限分别为 2.310、2.520、0.503 5、0.549 0、2.904、1.065、50.75 ng。

2.1.6 样品中抑菌剂测定 取 15 家企业生产的共 85 批马来酸噻吗洛尔滴眼液进行测定,结果各批次样品所含抑菌剂种类均与处方上标注的一致,未发现非法添加处方外抑菌剂的现象。

2.2 HPLC 法同时测定羟苯乙酯和苯扎溴铵的含量

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-5 mmol/L 醋酸铵水溶液(含 1% 三乙胺,用冰乙酸调 pH 至 5.0)(70:30),流速:1.0 ml/min;检测波长:262 nm;柱温:30 ℃;羟苯乙酯进样量:5 μl;苯扎溴铵进样量:20 μl。

2.2.2 溶液的制备 线性溶液:精密称取 53.50 mg 羟苯乙酯,置于 50 ml 量瓶中,加水溶解稀释制得 1.070 mg/ml 的羟苯乙酯贮备液;分别精密吸取适量贮备液,加水稀释制得 21.40、107.0、214.0、321.0、428.0 μg/ml 的羟苯乙酯线性溶液。精密称取 50.74 mg 苯扎溴铵,置于 50 ml 量瓶中,加水溶解稀释制得 1.0148 mg/ml 的苯扎溴铵贮备液;分别精密吸取适量贮备液,加水稀释制得 10.148、30.444、60.888、91.332、121.776 μg/ml 的苯扎溴铵线性溶液。

供试品溶液、阴性对照溶液:同“2.1.2”项下方法制备。

2.2.3 专属性试验 分别取苯扎溴铵对照品溶液、阴性对照溶液(按企业 I 处方制备)和样品溶液(企业 I,批号:3101111)、羟苯乙酯对照品溶液、阴性对照溶液(按企业 G 处方制备)和样品溶液(企业 G,批号:11030205),按“2.2.1”项下色谱条件测定。羟苯乙酯和苯扎溴铵对照品图谱、典型样品图谱及典型阴性对照图谱见图 3。

从图 3 可知,样品中其余成分均不干扰抑菌剂的测定,表明建立的方法专属性良好。

2.2.4 线性关系考察 分别精密吸取羟苯乙酯和苯扎溴铵线

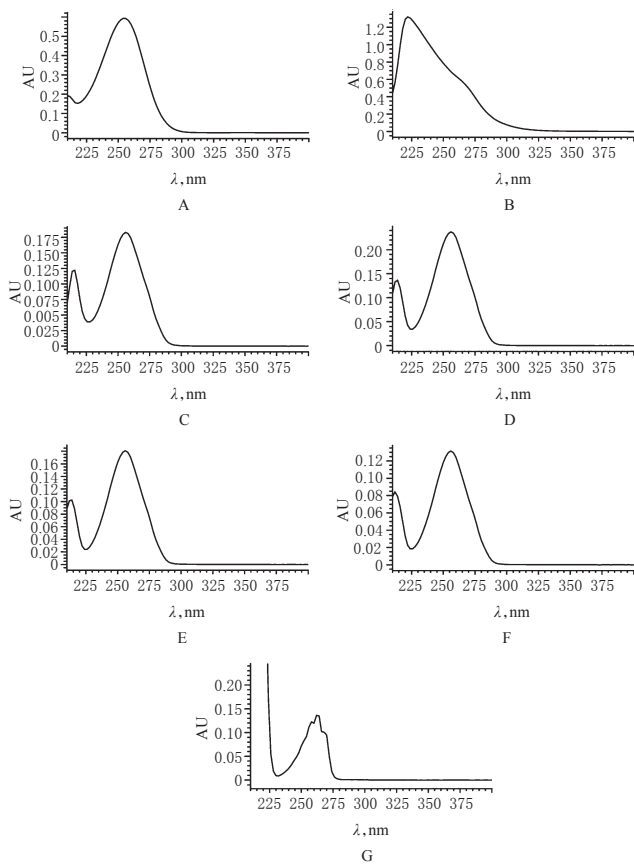


图2 DAD光谱扫描图

A. 山梨酸; B. 硫柳汞; C. 羟苯甲酯; D. 羟苯乙酯; E. 羟苯丙酯; F. 羟苯丁酯; G. 苯扎溴铵

Fig 2 DAD spectral scanogram

A. sorbic acid; B. thiomersalate; C. methylparaben; D. ethylparaben; E. propylparaben; F. butylparaben; G. benzalkonium bromide

性溶液,注入色谱仪,记录色谱图。以质量浓度($x, \mu\text{g/ml}$)为横坐标,以峰面积(y)为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程:羟苯乙酯为 $y=22\ 471x+187\ 192$ ($r=0.997\ 7$),检测质量浓度线性范围为 $21.40\sim 428.0\ \mu\text{g/ml}$;苯扎溴铵为 $y=1\ 039.8x-3\ 110.7$ ($r=0.999\ 8$),检测质量浓度线性范围为 $10.148\sim 121.776\ \mu\text{g/ml}$ 。

2.2.5 精密性、重复性和回收率试验 精密量取 $321.0\ \mu\text{g/ml}$ 的羟苯乙酯线性溶液、 $91.332\ \mu\text{g/ml}$ 的苯扎溴铵线性溶液,连续进样6次,记录峰面积。结果,羟苯乙酯峰面积的RSD为 0.2% ($n=6$),苯扎溴铵峰面积的RSD为 0.3% ($n=6$),表明方法精密性良好。

分别取1批含羟苯乙酯的样品(企业G,批号:11030205)和1批含苯扎溴铵的样品(企业I,批号:3101111),平行制备6次并分别测定其含量。结果,羟苯乙酯含量的RSD为 0.3% ($n=6$),苯扎溴铵含量的RSD为 0.4% ($n=6$),表明该方法重复性良好。

精密量取 $1.070\ \text{mg/ml}$ 羟苯乙酯贮备液 1.20 、 1.50 、 $1.80\ \text{ml}$ 各3份,置于 $5\ \text{ml}$ 量瓶中,加羟苯乙酯阴性溶液(按企业G处方配制)定容至刻度;精密量取 $1.014\ 8\ \text{mg/ml}$ 苯扎溴铵贮备液 0.72 、 0.90 、 $1.08\ \text{ml}$ 各3份,置于 $10\ \text{ml}$ 量瓶中,加苯扎溴铵阴性溶液(按企业I处方配制)定容至刻度,考察方法的回收率。结

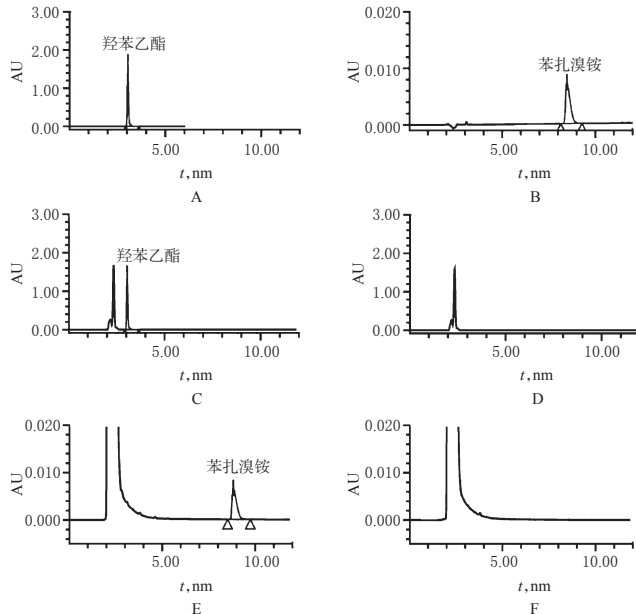


图3 羟苯乙酯和苯扎溴铵专属性试验高效液相色谱图

A. 羟苯乙酯对照品; B. 苯扎溴铵对照品; C. G企业样品; D. G企业阴性对照; E. I企业样品; F. I企业阴性对照

Fig 3 HPLC chromatograms of specificity test for ethylparaben and benzalkonium bromide

A. ethylparaben control; B. benzalkonium bromide control; C. samples from manufacturer G; D. negative control of samples from manufacturer G; E. samples from manufacturer I; F. negative control of samples from manufacturer I

果,羟苯乙酯低、中、高质量浓度的回收率分别为 99.87% 、 99.81% 和 100.12% ,平均回收率为 99.94% ,RSD为 0.3% ($n=9$);苯扎溴铵低、中、高质量浓度的回收率分别为 100.22% 、 100.01% 和 99.48% ,平均回收率为 99.90% ,RSD为 0.4% ($n=9$)。

2.2.6 样品中羟苯乙酯和苯扎溴铵的含量测定 共有11家企业的74批马来酸噻吗洛尔滴眼液分别添加了羟苯乙酯和苯扎溴铵。取样品,按“2.2.1”项下色谱条件进行测定,以标准曲线法进行计算。测定结果与处方上标注量进行比较,计算标示量的百分含量,结果见表1。

表1 羟苯乙酯和苯扎溴铵测得量与处方上标注量的比较

Tab 1 Comparison of the contents of measured and prescription labeled ethylparaben and benzalkonium bromide

抑菌剂种类	企业编号	样品批次	测得量, %	处方上标注量, %	标示量的百分含量, %
羟苯乙酯	A	2	0.014 ± 0.001	0.030	46.7
	B	15	0.013 ± 0.001	0.015	86.7
	C	3	0.022 ± 0.002	0.030	73.3
	D	4	0.041 ± 0.007	0.050	82.0
	E	17	0.028 ± 0.001	0.030	93.3
	F	2	0.024 ± 0.001	0.030	80.0
	G	22	0.029 ± 0.001	0.030	96.7
苯扎溴铵	H	2	$0.007\ 3 \pm 0.000\ 3$	0.009\ 0	81.1
	I	3	$0.011\ 0 \pm 0.000\ 0$	0.010\ 0	110.0
	J	3	$0.002\ 5 \pm 0.000\ 2$	0.003\ 0	83.3
	K	1	0.009\ 1	0.010\ 0	90.0

以羟苯乙酯为抑菌剂的样品共65批,涉及企业7家;以苯扎溴铵为抑菌剂的样品共9批,涉及企业4家。若以抑菌剂含量为处方量的 $\pm 20.0\%$ 为限度计,羟苯乙酯超限度样品共6批,涉及企业4家,样品超限率为9.2%,企业超限率为57.1%,共2家企业羟苯乙酯的平均含量低于处方量的80.0%;苯扎溴铵超限度样品为1批,涉及企业1家,样品超限率为14.3%,企业超限率为25.0%,所有企业苯扎溴铵的平均含量均在限度范围内。

2.3 原子荧光法同时测定硫柳汞和醋酸苯汞的含量

2.3.1 仪器工作条件 光电倍增管负高压:260 V;加热温度:200 °C;灯电流:30 mA;载气流量:400 ml/min;屏蔽气流量:900 ml/min。

2.3.2 溶液的制备 汞标准曲线系列溶液:精密吸取1 000 $\mu\text{g/ml}$ 的汞单元素标准溶液,置于100 ml量瓶中,加0.05 g重铬酸钾,用5%的硝酸定容至刻度,摇匀;精密量取1 ml,置于100 ml量瓶中,用5%的硝酸定容至刻度,摇匀,即得100 ng/ml的汞标准工作液。分别精密吸取0.4、0.8、1.2、1.6、2.0 ml,置于100 ml量瓶中,加入5 ml浓盐酸,用水稀释至刻度,摇匀,即得0.4、0.8、1.2、1.6、2.0 ng/ml的汞标准曲线系列溶液。

供试品溶液:精密量取样品1 ml,置于200 ml量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀;精密量取1 ml,置于100 ml量瓶中,加入12.5 ml浓盐酸,用水稀释至刻度,摇匀,即得。

空白溶液:在100 ml量瓶中,加入12.5 ml浓盐酸,用水稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3.3 线性关系考察 取汞标准曲线系列溶液(0.4~2.0 ng/ml),照原子荧光光谱法测定。以质量浓度(c , ng/ml)为横坐标,以荧光强度(I)为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程为 $I=267.072c+19.656$ ($r=0.9995$)。

2.3.4 精密性、重复性和回收率试验 精密量取1.2 ng/ml的汞标准溶液,照原子荧光光谱法连续测定6次,记录荧光强度,汞荧光强度的RSD为0.6%($n=6$),表明方法精密性良好。

分别取1批含硫柳汞的样品(企业N,批号:110101)和1批含醋酸苯汞的样品(企业O,批号:20100401),平行制备6次并分别测定其含量。结果硫柳汞含量的RSD为1.2%($n=6$),醋酸苯汞含量的RSD为1.6%($n=6$),表明该方法重复性良好。

按企业N处方配制阴性溶液,精密量取1 ml,置于200 ml量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀;分别精密量取1 ml共9份,置于100 ml量瓶中,精密加入100 ng/ml的汞溶液0.8、1.0、1.2 ml各3份,加入12.5 ml浓盐酸,用水稀释至刻度,摇匀。照原子荧光光谱法测定,考察方法的回收率。结果汞低、中、高质量浓度的回收率分别为101.46%、101.23%和99.55%,平均回收率为100.75%,RSD为1.9%($n=9$)。

2.3.5 样品中硫柳汞和醋酸苯汞的含量测定 共有4家企业的11批样品分别添加了硫柳汞和醋酸苯汞。取上述汞标准曲线系列溶液、空白溶液与供试品溶液,照原子荧光光谱法测定,按标准曲线法计算含量。测定结果与处方上标注量进行比较,计算标示量的百分含量,结果见表2。

以硫柳汞为抑菌剂的样品共8批,涉及3家企业,除1家企业的样品处方量未知外,其余5批样品硫柳汞的含量均低于处方量的80.0%。以醋酸苯汞为抑菌剂的样品共3批,为1家企业生产,但其处方量未知。

3 讨论

表2 硫柳汞与醋酸苯汞测得量与处方上标注量的比较

Tab 2 Comparison of measured content and labeled content of thiomersalate and phenylmercuric acetate

抑菌剂种类	企业编号	样品批次	测得量,%	处方上标注量,%	标示量的百分含量,%
硫柳汞	L	1	0.002 4	0.005 0	48.0
	M	3	0.004 1 \pm 0.000 2	-	-
	N	4	0.002 6 \pm 0.000 7	0.005 0	52.0
醋酸苯汞	O	3	0.001 9 \pm 0.000 2	-	-

注:“-”表示因处方上标注量未知,故无法计算标示量的百分含量

Note:“-” means the labeled content is unknown, so the percentage of labeled content cannot be calculated

(1)在建立抑菌剂的HPLC快速筛查法时,由于醋酸苯汞紫外吸收极弱,故无法将其与其他抑菌剂同时进行分析。在波长选择时,因苯扎溴铵的紫外吸收强度较弱,故选择其最大吸收波长,即262 nm作为检测波长;其余6种抑菌剂在262 nm波长处的检测灵敏度均较高。在流动相优化过程中,当使用乙腈-水系统时苯扎溴铵和山梨酸峰形拖尾,硫柳汞出现双峰现象;更换流动相为乙腈-醋酸铵缓冲液-冰醋酸系统时,山梨酸和硫柳汞均有良好的峰形,因为酸性条件下山梨酸与硫柳汞为分子形式存在,故不易被硅胶吸附,也无二次化学平衡现象,但苯扎溴铵峰仍然拖尾严重;而在流动相中添加了1%的三乙胺后,苯扎溴铵峰形良好。由于不同抑菌剂的极性差异较大,故采用梯度洗脱进行分离。

(2)定量测定羟苯乙酯和苯扎溴铵时,其流动相组成与7种抑菌剂的定性筛查方法相同,只是改用更快的等度洗脱方法。由于苯扎溴铵的检测灵敏度不高,故选择进样量为20 μl ;而羟苯乙酯不仅浓度较高,且紫外吸收较强,为了尽量简化样品处理方法,以适应多批次样品的快速分析,故将羟苯乙酯的进样量调整为5 μl 。由于硫柳汞和醋酸苯汞无标准对照品,因此在定量测定时采用原子荧光分析法进行测定。

(3)企业L和N在处方中使用了硫柳汞与氯化钠溶液配伍,而氯化钠会促进硫柳汞分解^[8],这可能是2家企业硫柳汞含量偏低的原因,建议企业改良工艺处方。

(4)参考马来酸噻吗洛尔滴眼液的现行质量标准、2010年版《中国药典》(二部)收录的其他滴眼液标准^[12]及国外对滴眼液中抑菌剂含量的控制限度,建议将抑菌剂含量的限度设定为其处方量的 $\pm 20\%$ 。若按此限度控制,除2家企业6批样品未提供其处方量外,其余79批样品中共有12批样品的抑菌剂含量低于处方上标注量的80%,样品不合格率为15.2%;13家企业中仅有6家企业的样品合格率达100%,企业不合格率为53.8%。可见,有必要将各企业的抑菌剂含量控制列入标准,以便更好地控制马来酸噻吗洛尔滴眼液的质量状况。

参考文献

- [1] 宁黎丽,赵德恒.对多剂量眼用制剂不添加抑菌剂的思考[J].中国新药杂志,2009,18(7):589.
- [2] 刘爱明,李伟,王本敏.眼用制剂中抑菌剂的眼表损害[J].中国医院药学杂志,2012,32(6):371.
- [3] 武婷,王超,王星,等.反相高效液相色谱法测定化妆品中的24种防腐剂[J].分析化学,2007,35(10):1439.
- [4] 庞楠楠,迪丽努尔·马力克,牛蓓,等.快速气相色谱法测定食品中的常见防腐剂[J].分析实验室,2005,24(3):48.
- [5] 吴春敏,朱精英,池文杰,等. HPLC法快速检测苦参素注射液中的8个抑菌剂及苯甲醛[J].药物分析杂志,2012,

自制与原研头孢克肟胶囊在4种介质中的体外溶出度比较

李小莉*, 张晓伟, 周 园, 解 斌*(成都倍特药业有限公司, 成都 610041)

中图分类号 R917;R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0999-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.41

摘要 目的:评价自制与原研头孢克肟胶囊体外溶出行为的相似性。方法:依据2010年版《中国药典》(二部)和日本《医疗用药品品质情报集》(橙皮书)中的溶出度试验条件,采用高效液相色谱法测定;分别以水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液(PBS)、pH 7.5 PBS为溶出介质,采用桨法(加沉降篮),转速为50 r/min进行溶出度测定;通过相似因子 f_2 法评价2种产品溶出曲线的相似性。结果:自制胶囊在4种介质中溶出曲线 f_2 值均大于50。结论:2种产品的体外溶出曲线相似,提示自制头孢克肟胶囊处方合理、质量稳定可靠。

关键词 头孢克肟胶囊;体外溶出度;高效液相色谱法;相似因子 f_2 法

Comparison of *in vitro* Dissolution Rate between Self-made and Original Cefixime Capsules in 4 Kinds of Medium

LI Xiao-li, ZHANG Xiao-wei, ZHOU Yuan, XIE Bin (Chengdu Beite Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the similarity of *in vitro* dissolution rate between self-made and original Cefixime capsules. METHODS: According to the conditions of dissolution rate test stated in the 2010 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (the second part) and Japanese *Medical Drugs Quality Information Set* (orange book), HPLC method was adopted. Using water, pH 1.2 hydrochloric acid, pH 6.8 phosphate buffer solution (PBS) and pH 7.5 PBS as dissolution medium, paddle method (plus rotating basket method) was adopted to determine the dissolution rate with the rotational speed of 50 r/min. The similarity of dissolution curves of 2 products was evaluated by similarity factor f_2 method. RESULTS: The f_2 value of self-made capsules was above 50 in 4 kinds of medium. CONCLUSIONS: The *in vitro* dissolution curves of 2 kinds of capsules are similar, which suggests that self-made Cefixime capsules are rational in formulation and stable and reliable in quality.

KEYWORDS Cefixime capsules; *in vitro* dissolution rate; HPLC; Similarity factor f_2 method

头孢克肟属于第三代头孢菌素类药物,在机体内通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥杀菌作用^[1]。头孢克肟胶囊最初由日本藤泽药品工业株式会社研制成功,该药品对多数细菌的 β -内酰胺酶稳定,并能在体内维持持久的杀菌浓度,具有广谱、高效、口服效果良好等特点。其在临床主要用于治疗敏感菌所致的肺炎、支气管炎、泌尿道炎、中耳炎、胆囊炎等^[2-3]。

溶出度是评价普通口服固体制剂质量的重要指标之一^[4]。科学、有效的体外溶出度试验是保证其体内生物利用度的前

提,其中溶出曲线的测定可全面、准确地反映制剂的内在质量,因此药品生产企业常以溶出度评价指标作为药品制剂工艺及质量控制的重要依据^[5-6]。本试验选用自制与原研头孢克肟胶囊进行4种介质的溶出曲线比较,采用相似因子 f_2 法对其进行相似性评价,以期为临床用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

D-800L 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂);SSI1500 高

- 32(7):1 200.
- [6] 辛继业,朱样根,危雪晖,等.马来酸噻吗洛尔滴眼液中羟苯乙酯含量测定方法研究[J].中国执业药师,2011,8(11):33.
- [7] 马康生,李汶,陈之敏.氯霉素滴眼液中羟苯乙酯和硫柳汞含量的测定[J].中国药事,2009,23(3):239.
- [8] 安彦,唐素芳.地塞米松磷酸钠滴眼液中两种抑菌剂的分析[J].中国药业,2011,20(9):14.
- [9] 李翔,许威. HPLC法测定加替沙星滴眼液中抑菌剂羟苯乙酯的含量[J].安徽医药,2011,15(7):832.
- [10] 夏源,吴义香. HPLC法测定氟康唑滴眼液中苯扎溴铵的含量[J].安徽医药,2010,14(5):539.
- [11] 刘利群,白政忠,姜连阁,等. HPLC法测定复方牛磺酸滴眼液中苯扎溴铵的含量[J].黑龙江医药,2011,24(2):168.
- [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:365、723、825、870、1 003、1 031.

* 助理工程师。研究方向:新药质量标准。E-mail: lili_hn@126.com

通信作者:高级工程师,硕士。研究方向:新药研究。电话:028-85910822。E-mail: 1146426977@qq.com

(收稿日期:2014-05-29 修回日期:2014-07-21)
(编辑:刘 萍)