

表 3 KNO₃ 饱和溶液(相对湿度 92.5% ± 5%, 25 °C ± 2 °C)

项 目	称量瓶重 /g	加药总重 /g	药粉总重 /g	性状	5 天后				10 天后			
					总重/g	增重/g	吸湿率(%)	性状变化	总重/g	增重/g	吸湿率(%)	性状变化
CMS-Na0207080	24.4109	25.6600	1.2491	白色粉末	26.1059	0.4459	35.70%	未变色结块	26.2055	0.5455	43.67%	未变色结块
淀粉 0209104	25.7662	26.9502	1.1840	白色粉末	27.0542	0.1040	8.78%	未变色结团	27.0720	0.1218	10.29%	未变色结团
硬脂酸镁 0211028	26.8689	27.8535	0.9836	白色粉末	27.8648	0.0123	1.25%	未变	27.8669	0.1044	1.46%	未变
0203231	23.0982	24.2998	1.2016	红色结晶 状粉末	24.3077	0.0079	0.66%	未变	24.3085	0.0087	0.72%	未变
利福平 0205211	28.8833	27.9492	1.0659	红色粉末	27.9570	0.0078	0.73%	未变色结团	27.9578	0.0086	0.81%	未变色结团
0203081	25.9792	26.9843	1.0051	红色粉末	26.9869	0.0026	0.26%	未变色结团	26.9870	0.0027	0.27%	未变色结团

由表 3 可知利福平胶囊各原辅料中 CMS-Na 的吸湿性最强,吸湿率高达 43.67%,淀粉其次为 10.29%,均 > 5%;且性状都发生了变化,而其他辅料吸湿率变化不大。

4.2 相对湿度 75% ± 5% 条件下影响因素试验

4.2.1 方法 同上法取上述供试品置于 NaCl 饱和溶液(相对湿度 75% ± 5%),25 °C 的条件下放置 10 天,考察其吸湿潮解性能。

4.2.2 结果 见表 2。

表 4 NaCl 饱和溶液(相对湿度 75% ± 5%, 25 °C ± 2 °C)

项 目	称量瓶重 /g	加药总重 /g	药粉总重 /g	性状	5 天后				10 天后			
					总重/g	增重/g	吸湿率(%)	性状变化	总重/g	增重/g	吸湿率(%)	性状变化
CMS-Na0207080	24.4121	25.4070	0.9949	白色粉末	26.9788	0.1659	16.68%	未变色结块	25.5757	0.1687	16.78%	未变色结块
淀粉 0209104	25.7663	26.7789	1.0126	白色粉末	25.5729	0.0357	3.53%	未变色结团	26.8150	0.0361	3.66%	未变色结团
硬脂酸镁 0211028	26.8692	27.9400	1.0708	白色粉末	26.8146	0.0030	0.32%	未变	27.9439	0.0039	0.42%	未变
0203231	23.0976	24.1422	1.0446	红色结晶 状粉末	27.9430	0.0028	0.27%	未变	24.1457	0.0035	0.37%	未变
利福平 0205211	28.8822	27.9118	1.0296	红色粉末	24.1450	0.0037	0.38%	未变色结团	27.9158	0.0040	0.41%	未变色结团
0203081	25.9775	26.9765	0.9990	红色粉末	27.9155	0.0023	0.23%	未变色结团	26.9792	0.0027	0.27%	未变色结团

由表 2 可知:在 75% 的湿度情况下,CMS-Na 的吸湿性最强,吸湿率高达 16.78%,仍大于 5%;淀粉次之,但小于 5%,其他原辅料吸湿率变化不大。

5 生产工艺条件下干燥后 CMS-Na 的吸湿性追踪试验

5.1 方法 取适量 CMS-Na 置于与利福平胶囊同等工艺条件下,在烘箱内干燥 48 小时(60 ± 5) °C 后置于颗粒贮存间(相对湿度 60% ± 5%,20 °C ± 5) °C 测其干燥失重的变化情况。

5.2 结果 见表 5。

表 5 干燥后颗粒吸湿性结果

	干燥 48h	放置 4h	放置 8h	放置 20h	放置 28h
样 1	5.43%	16.70%	17.99%	18.76%	18.19%
样 2	5.19%	15.35%	18.76%	18.19%	
样 3	6.07%	16.68%	18.78%	19.03%	18.25%

由上表可知:CMS-Na 在干燥后置于颗粒贮存间的生产工艺条件下能迅速吸湿,在 8h 内吸湿超过 10%。

6 讨论

综上所述,利福平胶囊干燥失重项不稳定的原因主要为其辅料中 CMS-Na 的吸湿性太强而引起的。若不考虑其他因素影响,以 CMS-Na 在干燥后于颗粒贮存间放置 20hr 吸湿后的干燥失重平均为 18% 计算,每 10 万粒利福平胶囊颗粒中 CMS-Na 的重量占 1/18.45,则其干燥失重理论上将占 1/18.45 × 18% = 0.98%,占药典对该品种要求的 49(2000 版药典规定其干燥失重应 ≤ 2%,即 0.98%/2% = 49),这对利福平胶囊干燥失重项的达标造成很大的困难,同时也易引起利福平胶囊在贮存过程中因吸湿而导致其干燥失重项检测超标。

盐酸羟甲唑啉滴眼液有关物质检测方法的改进

★ 刘津 龚楚良 (江西珍视明药业有限公司 抚州 344000)

关键词:盐酸羟甲唑啉;有关物质;高效液相

盐酸羟甲唑啉(Oxymetazoline Hydrochloride)为一咪唑类衍生物,是具有收缩血管作用的拟交感神经药物。当眼部受到物理、化学或其他因素刺激后,往往会引起结膜充血。盐

酸羟甲唑啉滴眼液是新一代血管收缩剂,可使副作用明显减轻,且疗效相对持久。我公司生产检验实践过程中发现,该品种原药品标准中有关物质检测方法存在专属性不好的问题,

不能真实准确反映制剂中杂质含量。因此我们改进了该品种有关物质检查方法,试验证明该方法专属性良好,结果准确。

1 仪器与材料

1.1 仪器 Agilent1100 高效液相色谱仪;VWD 紫外检测器(均为安捷伦科技有限公司);ESJ180-4 型电子天平(沈阳龙腾电子有限公司)。

1.2 材料 盐酸羟甲唑啉(常州亚邦制药有限公司);盐酸羟甲唑啉对照品(中国药品生物制品检定所);盐酸羟甲唑啉滴眼液(江西珍视明药业有限公司)

甲醇(色谱纯,上海陆都化学试剂厂);其它试剂为分析纯

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Thermo hypersil-gold 色谱柱(C_{18} , 5 μ m, 250 cm $\times$ 4.6 mm 不锈钢柱);流动相:甲醇-0.05mol/L 磷酸溶液(用氨水调节 pH 值至 3.0 ± 0.05) (55:45);流速:1 ml/min;检测波长:280 nm;进样量:20 μ l。

2.2 原测定法 取本品,作为供试品溶液;另量取 1.5 ml 置 100 ml 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液,取对照溶液 20 μ l 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分峰高约为满量程的 20% ~ 25%,取供试品溶液各 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,供试品溶液色谱图中除第一个辅料峰外,如有杂质峰出现,量取各杂质峰面积的和。

2.3 检测限的测定 为了准确测定供试品中有关物质的含量,作为有关物质检查时的限量依据,我们对该液相色谱条件下盐酸羟甲唑啉的响应值作了实验研究。经计算盐酸羟甲唑啉的最小检测量为 5.5 ng。

2.4 专属性试验

2.4.1 干扰性试验 取处方量辅料适量,加水制成供试品溶液的浓度,量取 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。从色谱图中可以看出,辅料在 2.6、3.7 分钟处有色谱峰。

另取供试品溶液 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。从色谱图中可以看出,在 2.6、3.7、11.2、15.2 分钟处色谱峰。其中 11.2 处为原料峰,按照原测定法,除去第一个辅料峰即 2.6 分钟处的峰,则空白辅料色谱图中 3.7 分钟处的峰对供试溶液的测定有干扰。

2.4.2 破坏性试验 取处方量的空白辅料,按比例配制成空白溶液。量取 5 ml 此溶液,分别置于三个试管中,在三个试管中依次加入 3 滴 6 mol/L 的盐酸溶液、3 滴饱和氢氧化钠溶液、3 滴 30% 的双氧水,摇匀,放置过夜后,进样分析。

另外取本品(批号:080801)各 5 ml 分置于三个试管中,与辅料破坏性试验同法处理,进样分析,结果见下表。

表 1 本品破坏性试验检查结果

名称	保留时间/min	与主峰的分度度	柱效
辅料酸破坏	2.6, 3.3	—	—
辅料碱破坏	2.6, 2.9, 3.7	—	—
辅料氧破坏	2.6, 2.8, 3.7	—	—
原料	11.3	—	—
本品	3.7, 11.2, 15.2	32.0, 8.0	6174
本品酸破坏	11.5, 14.6	6.9	—
本品碱破坏	3.7, 11.5, 14.5	32.0, 5.7	—
本品氧破坏	3.7, 6.8, 11.3, 14.3	32.0, 20.0, 8.0	—

本品经酸破坏后,在 14 分钟左右产生一杂质峰,杂质峰与主峰的分度度为 6.9,分离良好;经碱破坏后,14 分钟产生一杂质峰,与主峰的分度度为 5.7,杂质峰与主峰分离良好;经氧破坏后,在 6 分钟和 14 分钟各产生一杂质峰,分度度为 20.0, 8.0,均与主峰良好分离。

2.5 测定法的改进

为了排除色谱图中 3.7 分钟处辅料峰的干扰,我们进行以下试验:

取处方量的 EDTA,加流动相配成供试溶液的浓度,量取 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。从色谱图中可以看出,辅料在 2.6 分钟处有色谱峰。

以此可以判定 2.6 分钟出色谱峰为 EDTA 峰。由此我们推断,3.7 分钟处的小峰是由于供试品中存在 pH 缓冲体系,使得 EDTA 在分析过程中未被酸化,呈现离子化形态所致。

为此我们重新配制 EDTA 对照溶液,取处方量的 EDTA 和硼酸硼砂,加水配成供试溶液的浓度,量取 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。从色谱图中可以看出,辅料在 2.6、3.7 分钟处有色谱峰。由此可以排除 3.7 分钟处的峰对供试溶液的测定的干扰。

因此,修订盐酸羟甲唑啉滴眼液有关物质测定法如下:

取本品,作为供试品溶液;另量取 1.5 ml 置 100 ml 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液 I;另精密称取依地酸二钠约 30 mg,硼酸约 1.2 g,硼砂 19 mg,置 100 ml 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液 II,取对照溶液 I 20 μ l 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分峰高约为满量程的 20% ~ 25%,取对照溶液 II 和供试品溶液各 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,供试品溶液色谱图中扣除与对照溶液 II 保留时间抑制的色谱峰外,如有杂质峰出现,量取各杂质峰面积的和。

2.6 有关物质测定结果

取三批盐酸羟甲唑啉滴眼液,按照修订后的有关物质检查法检测,结果见表 2。

表 2 本品有关物质的检查结果

批号	080801	080802	080803
有关物质(%)	0.06	0.05	0.08

3 讨论

试验证明我们修订后的方法专属性强,结果准确,适合该品种生产检验的要求。

盐酸羟甲唑啉滴眼液原有关物质检测方法中未考虑 EDTA 在偏中性环境下的离子化情况,我们认为并不是原标准不合理,而是制定该标准的企业生产该产品并未采用 pH 缓冲调节体系,因此他们在生产检验中不会遇到 EDTA 离子化而干扰有关物质检测的情况。

由此我们总结出一点,法定标准并不一定适合每个企业,企业使用的辅料、检测条件等各种差异都可能造成检测结果不能反映出产品的真实情况。因此我们需要具体情况具体分析,实事求是地制定出符合产品情况的质量标准。

参考文献

[1] 新药转正标准(标准号:WS1-(X-012)-2004Z)盐酸羟甲唑啉滴眼液质量标准。