

硼氯溶液质量标准的改进

余晓霞*, 刘春霞#, 邱凯锋(中山大学孙逸仙纪念医院药学部, 广州 510120)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1987-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.22

摘要 目的:改进并建立硼氯溶液的质量控制标准。方法:参照《中国药典》2010年版相关鉴别方法,在原质量标准只有硼酸鉴别项目的基础上,增加了硼氯溶液中盐酸萘甲唑啉和氯霉素的鉴别方法,并改进了硼酸的含量测定中滴定反应的介质(由甘露醇改为中性甘油)及确定了取样量为5 ml。结果:硼氯溶液中的主要成分硼酸、盐酸萘甲唑啉及氯霉素鉴别反应均呈阳性。硼酸检测质量浓度线性范围为10~32 mg/ml($r=0.999\ 5, n=7$),平均加样回收率为101.0%,RSD=1.10%($n=3$)。与原标准方法比较,改进后方法终点明确,误差减小。结论:建立的质量控制方法简单、灵敏、准确度高,可提高硼氯溶液的质量标准。

关键词 硼氯溶液;硼酸;盐酸萘甲唑啉;氯霉素;鉴别;含量测定;改进

Improvement of Quality Standard of Boron Chloride Solution

YU Xiao-xia, LIU Chun-xia, QIU Kai-feng (Dept. of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve and establish the quality standard of boron chloride solution. METHODS: The determination methods for naphazoline hydrochloride and chloramphenicol were added according to the methods in *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition), based on previous standard. The reaction medium in the content determination of boric acid was neutral glycerine instead of mannitol, and sampling amount was 5 ml. RESULTS: The characteristic identification reactions were positive of all main components as boric acid, naphazoline hydrochloride and chloramphenicol. The linear range of boric acid were 10-32 mg/ml ($r=0.999\ 5, n=7$) with an average recovery of 101.0% (RSD=1.10%, $n=3$). Improved method had some advantage of clear end point and reduced error, compared with previous method. CONCLUSIONS: The established methods is convenient, sensitive and accurate, and can be used for the quality standard improvement of boron chloride solution.

KEYWORDS Boron chloride solution; Boric acid; Naphazoline hydrochloride; Chloramphenicol; Identification; Content determination; Improvement

硼氯溶液为中山大学孙逸仙纪念医院配制的特色外用制剂,其主要成分为硼酸、盐酸萘甲唑啉及氯霉素。因其具有抗炎消毒作用,临床上可用于感染伤口^[1]、溃疡面及眼部碱性化学灼伤的冲洗。该制剂在我院使用多年,尤其作为眼部的冲洗液,效果良好,深受患者欢迎。该制剂一直参照《中国医院制剂规范》中“硼酸溶液”的质量标准^[2]进行质量控制,仅有硼酸盐的化学鉴别及硼酸的含量测定(为酸碱滴定法),质量控制标准较低。2013年,广东省食品药品监督管理局对医疗机构提出了制剂标准提高的相关要求,要求将较低控制指标的医院制剂质量标准提高到现行版药典水平,并将编入广东省医疗机构制剂质量标准中。为了有效控制制剂产品的质量,进一步完善质量标准,按照广东省食品药品监督管理局的要求,笔者参照2010年版《中国药典》中相关原料药的鉴别和含量测定方法,对硼氯溶液中硼酸、盐酸萘甲唑啉及氯霉素的鉴别方法进行了补充建立,同时对硼酸的定量方法进行了改进。结果表明,改进后方法简单、快速、准确,能够全面、有效地对硼氯溶液进行质量控制,现报道如下。

1 药品与试剂

盐酸萘甲唑啉对照品(批号:100111-201104,供含量测定用)、氯霉素对照品(批号:130555-201203,纯度:99.4%)均来

* 主管药师,硕士。研究方向:医院制剂与药物分析。电话:020-81332427。E-mail: xiaoxiao1979@21cn.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院制剂与药物分析。电话:020-81332427。E-mail: lcxgz@163.com

源于中国食品药品检定研究院;邻苯二甲酸氢钾(上海精化科技研究所,基准试剂);硼酸(国药集团化学试剂有限公司,批号:T20111110,分析纯,含量:≥99.5%);锌粒(国药集团化学试剂有限公司,化学纯);氨试液、硫氰酸铬铵试液、硝酸银试液、1%氯化钙溶液、苯甲酰氯、三氯化铁试液、中性甘油、酚酞指示液、0.1 mol/L氢氧化钠标准溶液均按照2010年版《中国药典》(二部)附录X V^[2]配制;硼氯溶液(自制,批号:201309088、201309098、201401178,规格:每瓶200 ml,约含2%硼酸、0.15%氯霉素和0.01%盐酸萘甲唑啉);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 鉴别

2.1.1 原标准的鉴别^[2]。硼酸盐的鉴别:(1)取供试品溶液,加盐酸成酸性后,能使姜黄试纸变成棕红色;放置干燥,颜色即变深,用氨试液湿润,即变为绿黑色。(2)取供试品,加硫酸,混合后,加甲醇,点火燃烧,即发生边缘带绿色的火焰。

2.1.2 鉴别标准的改进。(1)硼酸盐鉴别^[2-3]。在原有标准的基础上,明确了供试品溶液的取样量及各试剂的用量。改进后标准为:①取硼氯溶液1 ml,加盐酸1 ml成酸性后,能使姜黄试纸变成棕红色;放置干燥,颜色即变深,用氨试液湿润,试纸即变为绿黑色。②取硼氯溶液1 ml,加0.5 ml硫酸混合后,加甲醇1 ml,混匀后,用铂丝沾取混合溶液在酒精灯上燃烧,即发生边缘带绿色的火焰。

(2)盐酸萘甲唑啉鉴别^[3]。依据《中国药典》中盐酸萘甲唑啉“鉴别”项下的方法,建立硼氯溶液中盐酸萘甲唑啉的鉴别

方法:①取硼氯溶液约5 ml,加硫氰酸铬铵试液10滴,即发生紫红色微粒状沉淀。②取硼氯溶液50 ml于蒸发皿内,水浴蒸干后加水10 ml溶解后过滤,取1 ml滤液加硝酸银试液,即生成白色凝乳状沉淀;沉淀加氨试液即溶解,再加硝酸,沉淀复生成。③取上述滤液2 ml置于试管中,加等量的二氧化锰,混匀,加硫酸湿润,缓缓加热,即发生氯气,能使湿润的碘化钾淀粉试纸显蓝色。

(3)氯霉素的鉴别^[9]。依据《中国药典》中氯霉素“鉴别”项下的方法,建立硼氯溶液中氯霉素的鉴别方法:取硼氯溶液10 ml于蒸发皿内,水浴蒸干后加水2 ml溶解,加1%氯化钙溶液3 ml与锌粒1粒,置于水浴上加热10 min,倾取上清液,加苯甲酰氯0.1 ml,立即强力振摇1 min,加三氯化铁试液0.5 ml与三氯甲烷2 ml,振摇,水层显紫红色。按同一方法,不加锌粒,不显色。

2.1.3 鉴别的专属性试验。按处方各组分比例分别配制硼酸、盐酸萘甲唑啉和氯霉素的对照品组和空白组,分别照“2.1.2”项下(1)(2)(3)方法鉴别对照品组、样品组和空白组,结果见表1。

表1 鉴别专属性试验结果

Tab 1 Results of specific identification tests

鉴别项目	对照品组	样品组	空白组
硼酸盐	+	+	-
盐酸萘甲唑啉	+	+	-
氯霉素	+	+	-

注:“+”表示结果呈阳性;“-”表示结果呈阴性

note:“+” shows that the result is positive;“-” shows that the result is negative

2.2 含量测定^[1-4]

2.2.1 原标准的含量测定^[2]。精密量取本品5 ml,置于50 ml量瓶中,加新沸过的冷蒸馏水至刻度,摇匀。精密量取稀释液10 ml,加甘露醇0.5 g,微温至溶解,迅速冷至室温,加酚酞指示液1滴,用氢氧化钠标准溶液(0.1 mol/L)滴定至显粉红色,即得。每1 ml的氢氧化钠标准溶液(0.1 mol/L)相当于6.183 mg的硼酸(H₃BO₃)。

2.2.2 含量测定标准的改进^[2-3]。精密量取供试品2 ml,加新沸过的冷蒸馏水5 ml和中性甘油5 ml,加酚酞指示液3滴,用氢氧化钠标准溶液(0.1 mol/L)滴定至显持续粉红色。每1 ml氢氧化钠标准溶液(0.1 mol/L)相当于6.183 mg的硼酸。

2.2.3 0.1 mol/L氢氧化钠标准溶液的标定^[3]。取在105℃干燥至恒定质量的基准物邻苯二甲酸氢钾约0.45 g,精密称定,置于锥形瓶中,加新煮沸过的冷水50 ml,振摇,使其完全溶解;测定含量,求出氢氧化钠标准溶液质量浓度的平均值为0.1008 mol/L,RSD为0.03%(n=6)。

2.2.4 专属性试验。按处方各组分比例配制缺硼酸阴性溶液,取此阴性溶液2 ml,按“2.2.2”项下方法测定,消耗氢氧化钠标准溶液(0.1 mol/L)0.04 ml,结果表明阴性无干扰。

2.2.5 线性关系考察。精密量取硼酸对照品4 g,置于100 ml量瓶中,新煮沸放冷的纯化水稀释至刻度,摇匀;分别精密量取5、3、2.5、3、20 ml置于20、10、5、10、5、25 ml量瓶中,加新煮沸放冷的纯化水稀释至刻度,摇匀,按“2.2.1”项下方法测定含量,以硼酸量(y,mg/ml)为纵坐标、消耗的氢氧化钠标准溶液的体积(x,ml)为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程 $y=0.003x-0.001$ ($r=0.9995$)。结果显示,硼酸检测质量浓度线性范围为10~32 mg/ml。

2.2.6 重复性试验。精密量取供试品(批号:201309088)2 ml,照“2.2.2”项下方法平行测定6份,记录消耗氢氧化钠标准

溶液的体积,计算硼酸的质量浓度,其RSD为0.5%(n=6)。结果表明,方法重复性能够满足定量分析的要求。

2.2.7 稳定性试验。精密量取供试品(批号:201309088)2 ml,在室温条件下分别于0、1、2、4、8、24 h测定硼酸含量,结果平均含量为标示量的98.50%,RSD为0.36%(n=6),表明24 h内供试品溶液稳定性好。

2.2.8 加样回收率试验。分别精密称取相当于处方量120%、100%、80%的硼酸,按处方工艺制备3个质量浓度的样品,每个质量浓度3份,共9份。按“2.2.2”项下方法测定硼酸含量,计算回收率及RSD,见表2。

表2 回收率试验结果(n=3)

Tab 2 Result of recovery tests(n=3)

加入值,g/100 ml	实测值,g/100 ml	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
1.227 0	1.241 7	101.2	101.0	1.10
	1.225 8	99.9		
	1.228 2	100.1		
1.991 5	1.993 5	100.1		
	1.993 5	100.1		
	1.987 5	99.8		
3.093 2	3.176 1	102.7		
	3.176 1	102.7		
	3.169 3	102.5		

2.2.9 样品含量测定。取3批(批号:201309088、201309098、201401178)供试品,分别按“2.2.1”和“2.2.2”项下方法测定硼酸含量,结果两种方法所测硼酸含量结果基本一致,但改进的方法重现性更好,见表3。

表3 样品含量测定结果(n=3)

Tab 3 Results of content determination of sample(n=3)

批号	原方法			改进方法		
	平均消耗NaOH体积,ml	RSD,%	占标示百分量,%	平均消耗NaOH体积,ml	RSD,%	占标示百分量,%
201309088	3.28	0	101.5	6.42	0	100.0
201309098	3.27	0.18	101.1	6.42	0	100.0
201401178	3.23	0.18	100.0	6.35	0	99.0

3 讨论

3.1 鉴别试验

姜黄试纸在定性分析中主要用于鉴定硼酸盐。在酸性条件下,试纸由黄变棕红;在碱性条件下,棕红色斑点变成蓝色至绿黑色。

另外,硼酸和甲醇在以浓硫酸为脱水剂的条件下,生成硼酸三甲酯,硼酸三甲酯易挥发且可燃,在高温下燃烧产生特有的绿色火焰,反应如下: $B_2O_3 + H_2SO_4 + 5H_2O \rightarrow 4H_3BO_3 + SO_4^{2-}$; $H_3BO_3 + 3CH_3OH \rightarrow B(OCH_3)_3 + 3H_2O$ 。

“2.1.2(2)”项下的②③均为盐酸萘甲唑啉的氯化物鉴别试验。《中国药典》中氯霉素的“鉴别”项下,用稀乙醇配制的供试品溶液含氯霉素质量浓度为10 mg/ml;氯霉素滴耳液的“鉴别”项下,所用供试品质量浓度为25 mg/ml;氯霉素滴眼液的“鉴别”项下,所用供试品质量浓度为2.5 mg/ml。而硼氯溶液中所含氯霉素质量浓度为0.15 mg/ml,直接鉴别因质量浓度太低无阳性反应,故采用浓缩前处理。文中取样量10 ml,浓缩后氯霉素质量浓度为0.75 mg/ml,试验结果显阳性反应。“2.2.2(3)”项氯霉素的鉴别试验中,同样因为样品溶液中氯霉素含量较低,故需先浓缩再鉴别。

3.2 含量测定试验

硼氯溶液原质量标准中,硼酸的含量测定依据《中国医院制剂规范》中“硼酸溶液”的质量标准^[2],采用加入甘露醇法。

复方地芬诺酯片体外溶出度试验方法的建立

刘晓哲*(南阳市食品药品检验所,河南南阳 473061)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1989-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.23

摘要 目的:建立复方地芬诺酯片的体外溶出度测定方法。方法:采用桨法,以盐酸溶液(9→1 000)为溶出介质,转速为75 r/min,溶出取样时间为60 min;采用高效液相色谱法测定制剂中主成分盐酸地芬诺酯的含量。色谱柱为Welchrom C₁₈,流动相为三乙胺磷酸溶液-乙腈(45:55, pH 3.1),流速为1.0 ml/min,检测波长为230 nm,柱温为30 ℃。取同批样品6片进行溶出度均一性试验。结果:盐酸地芬诺酯检测质量浓度线性范围为0.634~6.34 μg/ml($r=0.999\ 8$),平均回收率为99.30%(RSD=0.89%, $n=3$);样品溶出度均一性良好(RSD=1.45%, $n=6$)。11批样品溶出60 min时溶出量为72%~94%。结论:建立的方法快速、简便,可以用于复方地芬诺酯片的质量控制。

关键词 复方地芬诺酯片;溶出度;HPLC

Establishment of the Method for Dissolution Test of Compound Diphenoxylae Tablets *in vitro*

LIU Xiao-zhe(Nanyang Institute for Food and Drug Control, Henan Nanyang 473061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for dissolution test of Compound diphenoxylae tablets *in vitro*. METHODS: The paddle method was used with hydrochloric acid (9→1 000) as dissolution medium at rotation speed of 75 r/min with dissolution time of 60 min. The content of Compound diphenoxylae tablets was determined by HPLC. The separation was performed on Welchrom C₁₈ column with mobile phase consisted of triethylamine phosphoric acid-acetonitrile (45:55, pH 3.1) at the flow rate of 1.0 ml/min. Detection wavelength was set at 230 nm, and column temperature was 30 ℃. The dissolution homogeneity test was conducted among 6 tablets from same batch. RESULTS: The linear range of diphenoxylae hydrochloride was 0.634-6.34 μg/ml ($r=0.999\ 8$) with an average recovery of 99.30% (RSD=0.89%, $n=3$). Those samples showed sound dissolution homogeneity (RSD=1.45%, $n=6$). Accumulative dissolution of 11 batches of samples was 72%-94% within 60 min. CONCLUSIONS: The method is rapid and convenient. It can be applied for the quality control of Compound diphenoxylae tablets.

KEYWORDS Compound diphenoxylae tablets; Dissolution; HPLC

复方地芬诺酯片在临床上用于急慢性功能性腹泻及慢性肠炎,每片中含盐酸地芬诺酯2.5 mg和硫酸阿托品25 μg,收载于2010年版《中国药典》(二部)^[1]。地芬诺酯具有中枢神经系

统抑制作用,可迅速止泻,因服药不正确导致中毒者屡见发生^[2]。盐酸地芬诺酯是一种难溶于水的药物^[1],药典中尚无溶出度的测定方法,亦未见有关本品溶出度测定方法的文献报道,因此

《中国药典》2010年版(二部)^[3]中硼酸的含量测定方法,也采用此方法。因为在多元醇中,甘露醇用量少、体积小、终点敏锐。另《中国医院制剂规范》中“硼酸甘油滴耳液”的硼酸含量测定方法^[2],则采用了中性甘油。在硼酸溶液含量测定的预试验中发现,采用加入中性甘油法,滴定后溶液显持久的淡红色,滴定终点的判断更加明确^[4]。验证的结果也表明,加入中性甘油法回收率均在99%以上,重现性较好,RSD更小。因此,将原标准的加入甘露醇法改为加入中性甘油法。

另外,在硼酸的含量测定中,加入的中性甘油一定要足量才能使硼酸反应完全。根据陈新善等^[5]的报道,该试验也对中性甘油的用量进行了考察。取样品,制备被测溶液3份,分别加入中性甘油3、5、7 ml,进行滴定终点颜色观察,各滴定至终点后,再各加入甘油1 ml,3份被测溶液的终点颜色未褪色。考虑检品的取量范围,认为加入5 ml的中性甘油较为合适。

本试验采用了微量滴定法进行含量测定,因此降低操作误差尤为重要。改进后的含量测定方法改变了供试品的取样量及稀释倍数,使标准滴定液消耗值在10 ml微量滴定管的合理范围,从而减少了仪器分析误差,同时也减少了转移

稀释的次数,降低了转移、定容等操作带入的误差。

3.3 方法的适用性

本试验采用了化学法和微量滴定法分别对硼酸溶液中的硼酸盐、盐酸萘甲唑啉和氯霉素进行鉴别及硼酸的含量测定,方法学的验证结果符合2010年版《中国药典》(二部)^[2]要求。本方法操作简便、灵敏、准确度高,尤其对医院制剂的分析和质量控制尤为适宜,可用于硼酸溶液的质量控制。

参考文献

- [1] 邵丹,廖银根,叶发舜.硼酸湿敷药中的制备及质量控制[J].中国药房,2006,17(3):191.
- [2] 卫生部药政局.中国医院制剂规范:西药制剂[S].2版.北京:中国医药科技出版社,1995:36,附录39、157.
- [3] 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:附录22、180、773、1 029、1 031、1 082.
- [4] 黄璞,严慧娟,肖娟,等.硼酸甘油滴耳液含量测定方法的改进[J].医药导报,2007,26(3):301.
- [5] 陈新善,崔新娟,田军.中和法测定复方硼酸软膏中硼酸的含量[J].解放军药学学报,2005,21(3):233.

(收稿日期:2014-02-07 修回日期:2014-03-17)

*副主任药师。研究方向:药品检验。电话:0377-63183771。E-mail:lxz625@163.com