

硫酸锌滴眼液的处方改进

范义凤^{1*}, 徐新¹, 杨礼超²(1.南通大学附属医院, 江苏南通 226001; 2.南通市通州区人民医院, 江苏南通 226300)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2749-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.20

摘要 目的:改进硫酸锌滴眼液处方,解决原处方制剂pH及渗透压摩尔浓度不合格的问题,保证产品质量。方法:调整处方中硼酸用量(17、16、15、14、13、12、11、10 g)以配制硫酸锌滴眼液,通过测定不同处方的pH及渗透压摩尔浓度比确定硼酸最佳用量,并观察该用量是否对处方中硫酸锌的含量有影响;通过初匀速试验和留样观察试验考察改进后处方在不同温度及放置时间下的稳定性。结果:确定硼酸用量为每1 000 ml滴眼液中加入13 g,所配制制剂pH及渗透压摩尔浓度比均符合要求,且不同的硼酸用量对硫酸锌的含量未见影响,在考察期内各项稳定性指标未见明显变化。结论:改进后处方更能保证该制剂的质量。

关键词 硫酸锌滴眼液;硼酸用量;处方改进;pH;渗透压摩尔浓度

Improvement of the Formulation of Zinc Sulfate Eye Drops

FAN Yi-feng¹, XU Xin¹, YANG Li-chao² (1.The Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; 2.Nantong Tongzhou District People's Hospital, Jiangsu Nantong 226300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To improve the formulation of Zinc sulfate eye drops, solve the unqualified pH and osmotic pressure molar concentration and guarantee the quality of preparation. **METHODS:** The amount of boric acid was adjusted (17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 and 10 g) to prepare Zinc sulfate eye drops; pH and osmotic pressure molar concentration ratio of different formulation were detected to determine the optimal amount of boric acid, and the effects of the amount of boric acid on the amount of zinc sulfate were observed. The stability of formulation at different temperatures during different periods was investigated after improved. **RESULTS:** When 13 g boric acid was added into each 1 000 ml eye drops, pH and osmotic pressure molar concentration ratio were conform to the requirements; different amount of boric acid has no effect on the content of zinc sulfate. No significant change was found in stability index during observation period. **CONCLUSIONS:** Improved formulation can guarantee the quality of preparation.

KEYWORDS Zinc sulfate eye drops; Amount of boric acid; Formulation improvement; pH; Osmotic pressure molar concentration

硫酸锌具有消炎、收敛的作用,能够改善微循环、增强毛细血管弹性以及通透性,加速新陈代谢,消除充血以及出血体征^[1]。根据《中国医院制剂规范》(西药制剂)第2版(以下简称《规范》)配制的硫酸锌滴眼液^[2],是目前眼科常用的消炎药物,有收敛和抗菌的作用,用于治疗慢性结膜炎、角膜炎、眼炎及沙眼等。

在配制中笔者发现,按《规范》处方配制的硫酸锌滴眼液的pH不在其规定的4.5~5.5范围内。笔者曾认为可能是配错或原料厂家变更导致,为此进行了认真审查和核对,结果确认按《规范》处方配制的硫酸锌滴眼液的pH均小于4.5,不符合规定。2010年版《中国药典》二部规定滴眼液须测定渗透压摩尔浓度或者渗透压摩尔浓度比。一般来说,滴眼液品种不同,其渗透压摩尔浓度比的要求范围也不同,一般要求在0.9~1.1^[3]。为了保证该制剂质量,使其pH及渗透压摩尔浓度比均在合格的范围内,本文对硫酸锌滴眼液中硼酸用量进行了调整,改进了处方,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

FM-8P全自动冰点渗透压计(上海医科大学仪器厂);

*主任药师。研究方向:医院药学。电话:0513-85052282。E-mail:fyfeng606@126.com

PB-20酸度计、BP211D电子天平(德国Sartorius公司)。

1.2 药品与试剂

硫酸锌原料药(台山市新宁制药有限公司,批号:20100710,规格:每瓶500 g,纯度:99.7%);硼酸原料药(湖南华日制药有限公司,批号:110720,纯度:99.8%);其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

免由南通大学实验动物中心提供,合格证号为SWXK(苏)2012-0030,普通级,♀♂各1只,体质量分别为2.1、1.9 kg。

2 方法与结果

2.1 原处方^[2]

硫酸锌5 g,硼酸17 g,注射用水加至1 000 ml。

2.2 滴眼液的配制

分别称取硼酸17、16、15、14、13、12、11、10 g,加适量热注射用水溶解后,加硫酸锌5 g,搅拌使其溶解,最后加注射用水至1 000 ml,搅匀,滤过,100℃流通蒸汽灭菌,无菌分装,即得。

2.3 滴眼液的pH及渗透压摩尔浓度比的测定

2.3.1 标准氯化钠溶液的配制^[3]。取基准氯化钠试剂,于500~650℃干燥40~50 min,置于干燥器(硅胶)中放冷至室温。精密称取基准氯化钠0.900 g,加水溶解并稀释至100 ml,搅匀,即得。

2.3.2 pH测定^[3]。《规范》要求硫酸锌滴眼液的pH范围为4.5~5.5。取“2.2”项下配制的不同硼酸用量的滴眼液,按照《中国药典》要求分别测定其pH,测定结果见表1。

表1 加入不同硼酸用量时处方各项质量指标考察结果($n=5$)

Tab 1 Quality index of Zinc sulfate eye drops with different boric acid added amount ($n=5$)

指标	处方号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
硼酸量, g	17	16	15	14	13	12	11	10
pH	4.48	4.54	4.57	4.62	4.66	4.71	4.83	4.85
可见异物	无	无	无	无	无	无	无	无
样品渗透压摩尔浓度, mOsmol/kg	318	299	285	272	262	241	218	201
标准氯化钠的渗透压摩尔浓度, mOsmol/kg	286	286	286	286	286	286	286	286
渗透压摩尔浓度比	1.11	1.05	0.997	0.951	0.916	0.843	0.762	0.703
硫酸锌标示百分含量, %	101.2	101.0	100.6	101.5	101.8	100.3	101.2	100.9

2.3.3 渗透压摩尔浓度的测定^[3]。本试验采用冰点下降法测定溶液的渗透压摩尔浓度,先用标准溶液对渗透压摩尔浓度测定仪进行标定来校正仪器,然后再测定供试品溶液的渗透压摩尔浓度,结果见表1。

2.3.4 渗透压摩尔浓度比的测定^[3]。用渗透压摩尔浓度测定仪分别测定硫酸锌滴眼液与0.9% (g/ml)标准氯化钠溶液的渗透压摩尔浓度OT与OS,OT/OS即为渗透压摩尔浓度比。滴眼液的渗透压摩尔浓度比一般应为0.9~1.1,测定结果见表1。

从表1可见,当硼酸用量为13~16 g时,硫酸锌滴眼液的pH、渗透压摩尔浓度比均在合格的范围内,但考虑到pH太低的眼睛有一定的刺激性,因此选择硼酸用量为13 g。

2.4 可见异物检查^[3]

取“2.2”项下配制的硫酸锌滴眼液(分装于100 ml玻璃瓶中),采用灯检法目检视,重复3次,总时限为20 s,结果溶液均澄清,无可见异物,见表1。

2.5 含量测定

精密量取本品10.0 ml,依法测定^[2-3],测定结果见表1。

由表1可知,不同硼酸用量对主药含量无影响。因此,将原处方改为:硫酸锌5 g,硼酸13 g,注射用水加至1 000 ml。

2.6 稳定性考察

2.6.1 初匀速法^[4-5]。取改进后处方配制硫酸锌滴眼液,置于恒温水浴锅中进行加速分解试验,设定温度为50、60、65、70、75、80、85、90 °C,每个温度设定1个取样时间。分别于72、48、36、24、18、12、6、3 h取样,迅速置于冰浴中冷却^[5],终止反应,测定其pH、渗透压摩尔浓度比和含量,结果见表2。

表2 初匀速法考察改进处方后滴眼液的稳定性结果($n=5$)

Tab 2 Stability of improved Zinc sulfate eye drops by initial average rate methods ($n=5$)

项目	温度, °C								
	25(常温)	50	60	65	70	75	80	85	90
放置时间, h	0	72	48	36	24	18	12	6	3
pH	4.67	4.66	4.68	4.66	4.67	4.68	4.66	4.67	4.68
可见异物	无	无	无	无	无	无	无	无	无
渗透压摩尔浓度比	0.917	0.916	0.918	0.913	0.915	0.918	0.920	0.917	0.917
硫酸锌标示百分含量, %	100.4	101.1	100.5	100.8	100.2	101.1	100.8	100.5	100.2

从表2可以看出,处方改进后的硫酸锌滴眼液各指标基本

无变化。

2.6.2 留样观察试验^[3]。取改进后处方配制的硫酸锌滴眼液,在包装完整、温度(40±2) °C的条件下放置3个月,并对真实温度进行监测。在第0、1、2、3个月末分别取样1次,考察其性状、pH、澄明度、含量等指标的变化,结果见表3。

表3 留样观察试验考察改进处方后滴眼液的稳定性结果

Tab 3 Stability of improved Zinc sulfate eye drops in sample observation test

项目	0个月	1个月	2个月	3个月
性状	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
pH	4.68	4.70	4.68	4.69
可见异物	无	无	无	无
渗透压摩尔浓度比	0.916	0.920	0.918	0.917
硫酸锌标示百分含量, %	100.5	101.1	100.8	100.2

从表3可以看出,改进后的硫酸锌滴眼液各指标在考察期内均无变化。

2.7 初步刺激性实验

取改进后处方配制的硫酸锌滴眼液,与生理氯化钠溶液分别滴于健康兔的左眼及右眼,在给药后1、2、4、24、48、72 h对眼部进行检查。通过肉眼观察,2只兔均未见结膜充血、水肿等不良反应,与生理盐水相比无差异,初步判断本品无刺激性。

2.8 硼酸用量确定

为了能够保证硫酸锌滴眼液制剂质量,使其pH及渗透压摩尔浓度比均符合规范要求,根据以上数据,建议将原处方中硼酸用量由17 g改为13 g。

3 讨论

本试验是为了保证制剂质量,解决硫酸锌滴眼液中pH及渗透压摩尔浓度比不合格问题而展开的,因此对新配制的硫酸锌滴眼液进行了pH的测定、渗透压摩尔浓度比的测定及含量测定等一系列的方法步骤来检验其质量。

第一步进行pH的测定。pH对滴眼液有重要的影响,由于pH不当而引起的刺激性,可增加泪液的分泌,导致药物迅速流失,甚至损伤角膜。pH 7.4的溶液对眼刺激性最小,pH 6~8时无不舒适感觉。但许多药物在中性或偏碱性的情况下不稳定,因此,要兼顾到最大的疗效和最小的刺激,以及药物的稳定性等诸方面情况。另一方面,控制适宜的pH还可增加药物的治疗效果。

第二步进行渗透压摩尔浓度比的测定,是为了能够保证其渗透压不超出人眼所能耐受的渗透压范围。对于滴眼剂,药物的刺激性、疼痛性产生的原因,有些是药物本身就具有刺激性,但多数是由于pH与渗透压不适当引起的。硫酸锌滴眼液在使用时,其渗透压应与人的泪液等渗。人泪液的渗透压为749.805 kPa,即与标准氯化钠溶液渗透压相当,《中国药典》规定滴眼液的渗透压摩尔浓度比应在0.9~1.1。因此,在制备硫酸锌滴眼液时,必须注意渗透压摩尔浓度比应在合适的范围内。

第三步进行含量测定是为了试验加入的硼酸量对硫酸锌滴眼液的含量无影响。由于硫酸锌在水溶液中锌离子常形成水合络离子如 $Zn(H_2O)_4SO_4$ 或水合氢氧化锌 $Zn(H_2O)_2(OH)_2$ 等,在中性或弱碱性溶液中易生成 $Zn(OH)_2$ 沉淀,故加硼酸的作用是使溶液呈微酸性以保持稳定,但是不能因此影响硫酸锌滴眼液的含量及疗效。

第四步进行稳定性考察是为了确定改进后的硫酸锌滴眼

腺苷钴胺片的质量评价

杨桂英*, 官晓平, 董 琨, 崔璐璐, 武莉莉, 陈佳琛(张家口市食品药品检验中心, 河北 张家口 075000)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2751-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.21

摘要 目的:通过省级基本药物评价性检验评价腺苷钴胺片的质量现状及存在问题。方法:按照2010年版《中国药典》二部腺苷钴胺片项下相关方法对5个生产厂家的33批样品进行法定检验和探索性研究(溶出度试验)以考察其质量状况。结果:依据法定标准检验产品合格率为97.0%;通过增加溶出度对比的探索性研究,结果54.5%的样品溶出度低于70%。结论:该品种的质量基本符合现行法定标准的要求,但在溶出度方面各厂家间差异较大。提示本品在处方及生产工艺方面需要提高,现行检验标准尚有待修订之处。

关键词 腺苷钴胺片;评价性检验;质量评价;法定标准;溶出度

Quality Evaluation of Cobamamide Tablets

YANG Gui-ying, GONG Xiao-ping, DONG Kun, CUI Lu-lu, WU Li-li, CHEN Jia-chen (Zhangjiakou Institute for Food and Drug Control, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality and existing problems of Cobamamide tablets through provincial essential medicine evaluation. METHODS: According to related determination methods of Cobamamide tablets stated in the second part of *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition), the quality of 33 batches of samples from 5 manufacturers was investigated through prescribe examination and the exploratory research. RESULTS: The results of prescribe examination showed that pass rate of samples was 97.0%. Through the exploratory research on dissolutions to test samples, the dissolution of 54.5% samples was lower than 70%. CONCLUSIONS: The quality of the tablet is up to the present requirements mostly, but there is great difference in dissolution of samples from different manufacturers. The formulation and production process needs to be improved. Current standard should be revised.

KEYWORDS Cobamamide tablets; Evaluative test; Quality evaluation; Prescribe examination; Dissolution

腺苷钴胺,又称腺苷辅酶维生素B₁₂,是维生素B₁₂的活性辅酶形式之一。其于1958年由美国科学家贝克等人发现,我国20世纪70年代开始生产,临床上主要用于巨幼红细胞贫血、妊娠期贫血、多发性神经炎、神经根炎、三叉神经痛、坐骨神经痛、神经麻痹的治疗,也可用于营养性疾患以及放射线和药物引起的白细胞减少症的辅助治疗^[1]。腺苷钴胺片现收载于2010年版《中国药典》二部中^[2],为糖衣片,是2012年度河北省药品质量评价性抽验计划品种。按评价性抽样工作的要求,对抽验品种除按法定标准进行常规的全检外,还应对检验结果进行统计分析^[3],再根据分析结果,对检验中发现问题有针对性地开展探索性研究工作。本文主要对现行标准合理

性及国内同品种产品的质量差异性进行分析,针对《中国药典》中未规定的溶出度测定方法进行探索性研究。溶出度试验是口服固体制剂质量评价的重要指标^[4]。笔者按照建立的溶出度试验方法,对国内多厂家多批次样品进行考察,以了解市场上流通的腺苷钴胺片的质量,从而为有关部门进行监管、提高药品的有效性、安全性提供一定的技术支撑,也为药品生产企业改进工艺指出方向。

1 材料

1.1 仪器

e2695-2998型高效液相色谱仪(美国Waters公司); LC-20AT型液相色谱仪(日本岛津公司);RCZ-8M型智能溶出

液的有效期,保证硫酸锌滴眼液在保存期间不会变质。

第五步进行了初步刺激性实验,结果初步认为改进后处方对眼无刺激性。

综上,改进后处方与原处方相比更能保证制剂质量。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1 068.

*高级工程师。研究方向:药物分析、药品质量标准。电话:0313-4061038-813。E-mail:ygy5901688@126.com

[2] 卫生部药政局.中国医院制剂规范:西药制剂[S].2版.北京:中国医学科技出版社,1995:183.

[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,2010:1 000,附录 I G、VI G、IX G、IX H、X IX C.

[4] 庆贻慧,鲁纯素.药物稳定性预测方法的简化:初匀速法[J].药学报,1982,17(3):207.

[5] 江波,侯世祥,孙立立.初匀速法预测中药复方注射剂的有效期[J].中国药学杂志,2000,25(2):91.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-11-14)