

硫酸镁甘油溶液质量标准提高研究

高旭*,孔火旺,孙燕,蒋培培,付桂英*(解放军第307医院,北京 100071)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4297-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.23

摘要 目的:提高硫酸镁甘油溶液的质量及其控制标准。方法:针对本品原处方中不含防腐剂且质量标准无甘油鉴别项进行改进。通过微生物限度检查筛选硫酸镁甘油溶液防腐剂的种类及浓度(苯甲酸0.03%、0.08%,羟苯乙酯0.01%、0.03%,苯扎溴铵0.01%、0.02%,醋酸氯己定0.001%、0.0001%);采用化学法鉴别甘油。结果:除在冷处苯甲酸(0.08%)和羟苯乙酯(0.03%)有结晶析出外,其余各浓度防腐剂均在硫酸镁甘油溶液中无明显变化;含有苯甲酸(0.03%)、苯扎溴铵(0.01%、0.02%)、醋酸氯己定(0.001%)的样品放置15d内微生物限度检查符合规定;综合考虑后优选0.03%苯甲酸为硫酸镁甘油溶液的防腐剂。新处方甘油鉴别呈正反应。结论:建议硫酸镁甘油溶液的处方中增加0.03%苯甲酸为防腐剂,质量控制标准中增加甘油鉴别项。

关键词 硫酸镁甘油溶液;质量标准;防腐剂;微生物限度检查;鉴别

Study on Enhancing Quality Standards of Magnesium Sulfate Glycerin Solution

GAO Xu, KONG Huo-wang, SUN Yan, JIANG Pei-pei, FU Gui-ying (No. 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To improve the quality and its control standards of Magnesium sulfate glycerin solution. **METHODS:** The quality standards were improved in terms of free of preservatives in the formulation and no glycerol identification in previous standard. The microbial limit test was conducted to select the type and concentration of antiseptic agents for Magnesium sulfate glycerin solution (benzoic acid 0.03%, 0.08%; ethylparaben 0.01%, 0.03%; benzalkonium bromide 0.01%, 0.02%; chlorhexidine acetate 0.001%, 0.0001%). Chemical method was used to identify glycerin. **RESULTS:** Except crystal separated out from benzoic acid (0.08%) and ethylparaben (0.03%) under cold condition, other antiseptic agents had no obvious change in magnesium sulfate glycerin solution. The microbial limit test of samples containing benzoic acid (0.03%), benzalkonium bromide (0.01%, 0.02%) and chlorhexidine acetate (0.001%) were in line with the standard of microbial limit test after 15 days. After overall consideration, 0.03% benzoic acid was the best choice as antiseptic agents for Magnesium sulfate glycerin solution. The identification of glycerin was positive chemical reaction. **CONCLUSIONS:** It is suggested to add 0.03% benzoic acid as antiseptic agents into Magnesium sulfate glycerin solution, and the item of glycerol identification should be included in standard.

KEYWORDS Magnesium sulfate glycerin solution; Quality standard; Antiseptic agents; Microbial limit test; Identification

硫酸镁甘油溶液收载于2002年版《中国人民解放军医疗机构制剂规范》(简称《军队制剂规范》)中^[1],是目前临床常用的容积性泻药。该制剂中硫酸镁有导泻作用,而甘油能润滑肠壁,引起排便反射^[2]。因硫酸镁甘油溶液易被微生物污染而霉变,从而对制剂生产、医院调配及临床应用等方面均可造成诸多不便。因此,选用合适的防腐剂提高硫酸镁甘油溶液稳定性和药品质量,对保证其临床疗效非常重要。甘油是硫酸镁甘油溶液中的主要成分,而2002年版《军队制剂规范》中尚无甘油的鉴别项。为有效控制本品质量,进一步提高其质量标准,笔者通过对溶液剂中常用的防腐剂(羟苯乙酯、苯扎溴铵、醋酸氯己定、苯甲酸)在硫酸镁甘油溶液中防腐效果的比较,筛选出最佳的防腐剂;同时参考2002年版《军队制剂规范》收载的甘油鉴别方法,采用化学法对新处方中的甘油进行了鉴别。

1 材料

1.1 仪器

*药师,硕士。研究方向:新药与新制剂。E-mail: xuxugao0871@sina.com

#通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院制剂。电话:010-66947251。E-mail: fuhaha12@126.com

SPX-150B-Z生化培养箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂);HPS-160生化培养箱(哈尔滨东联电子技术开发有限公司);BSC-1100IIA2-X生物安全柜(浙江鑫贝西生物技术有限公司);SW-CJ-1F净化工作台(苏州净化设备厂)。

1.2 药品与试剂

硫酸镁(原料药,台山市新宁制药有限公司,批号:20130405,纯度:99.9%);甘油(北京贞玉民生药业有限公司,批号:20120512,含量:不低于95%);5%苯扎溴铵溶液(南昌白云药业有限公司,批号:20130608,含量:4.95%);羟苯乙酯(广州市汉普医药有限公司,批号:20120201,含量:99.3%);苯甲酸(镇江前进化工有限公司,批号:120513,含量:99.7%);醋酸氯己定(原料药,锦州九泰药业有限公司,批号:100609,纯度:99.1%);水为纯化水,其他试剂均为分析纯。

1.3 培养基及菌种

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) [CMCC (B) 26003]、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) [CMCC (B) 10104]、营养肉汤培养基(批号:101123)、营养琼脂培养基(批号:121122)、玫瑰红钠琼脂培养基(批号:121114)、胆盐乳糖培养基(批号:120322)均来源于中国食品药品检定研究院;稀释液:pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液。

2 方法与结果

2.1 硫酸镁甘油溶液原处方

取50%硫酸镁溶液30 ml、甘油60 ml,加水至180 ml,搅匀,即得。

2.2 防腐剂筛选

2.2.1 防腐剂贮备液的制备。将羟苯乙酯、苯甲酸分别制成0.5%的乙醇溶液,醋酸氯己定制成0.005%的75%乙醇水溶液,5%苯扎溴铵溶液制成0.5%的水溶液。

2.2.2 硫酸镁甘油溶液的制备。按照文献^[1]处方制备硫酸镁甘油溶液9组,其中8组分别量取50%硫酸镁溶液150 ml、甘油300 ml,参照防腐剂的常用抑菌浓度^[9],分别加入羟苯乙酯(0.01%、0.03%)、苯甲酸(0.03%、0.08%)、苯扎溴铵(0.01%、0.02%)、醋酸氯己定(0.001%、0.0001%),边加边搅拌,加纯化水至900 ml,搅匀,分装即得试样;剩余1组以不加防腐剂的硫酸镁甘油溶液作为对照品。

2.2.3 防腐剂稳定性的比较。将“2.2.2”项下加入防腐剂制备的硫酸镁甘油溶液试样分别置于常温(18~26℃)及冷处(2~10℃),观察不同浓度的防腐剂在硫酸镁甘油溶液中的稳定性。结果在常温下各浓度防腐剂无明显变化。在冷处(2~10℃),含0.03%羟苯乙酯和0.08%苯甲酸的硫酸镁甘油溶液发生析出,将析出物质进行分离后,采用加乙醇溶解的方法进行鉴别,发现析出物在乙醇中易溶,表明析出物为羟苯乙酯和苯甲酸。表明硫酸镁甘油溶液中加入0.03%羟苯乙酯和0.08%苯甲酸,存在稳定性问题,不再进行以下试验。

2.2.4 防腐抑菌作用的比较。将“2.2.2”项下制备的7组硫酸镁甘油溶液放置0、5、15 d,参考文献^[11-14]中硫酸镁甘油溶液的微生物检查方法,分别取样进行微生物限度检查。采用平皿法点计细菌、霉菌菌落。取样品10 ml,加稀释液至100 ml,制成浓度为1:10的供试液。取均匀供试液,进一步稀释成1:10²的稀释级溶液。分别取连续2级10倍稀释的供试液各1 ml,置于平皿中,分别再注入约45℃的营养琼脂培养基、玫瑰红钠琼脂培养基约15 ml,混匀,待凝固后,倒置,每稀释级做2个平皿。营养琼脂培养基用于细菌计数,玫瑰红钠琼脂培养基用于霉菌计数。细菌培养72 h,点计菌落数;霉菌、酵母培养120 h,点计菌落数。点计后,计算各稀释级的平均菌落数,按菌数报告规则报告菌数。取稀释液各1 ml为阴性对照,置于4个无菌平皿中,分别按细菌、霉菌计数用的培养基制备平板,培养,检查。同时按《中国药典》常规法^[10]对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌两种控制菌进行检查,结果见表1(表中“-”表示无菌生长,“+”表示长菌)。

由表1可以看出,不添加任何防腐剂的硫酸镁甘油溶液即对照极易长菌,微生物限度超出合格范围;硫酸镁甘油溶液中加入不同种类、不同浓度的防腐剂的防腐效果不同。其中,苯甲酸(0.03%)、苯扎溴铵(0.01%、0.02%)、醋酸氯己定(0.001%)微生物限度检查符合规定,表明其防腐效果较好。但苯扎溴铵配制过程中易产生泡沫,增加操作难度,而醋酸氯己定常在皮肤消毒剂配方中使用。本着“最小的防腐剂用量,达到最佳的防腐效果”的原则,本试验选用0.03%苯甲酸作为硫酸镁甘油溶液的防腐剂,经验证结果表明样品微生物限度检查符合规定。

2.3 硫酸镁甘油溶液处方确定

量取50%硫酸镁溶液30 ml、甘油60 ml、0.5%苯甲酸乙醇溶液10.8 ml,加水至180 ml,搅匀,即得。

表1 加入不同防腐剂的硫酸镁甘油溶液微生物限度检查结果(CFU/ml)

Tab 1 Microbial limit test of Magnesium sulfate glycerin solution mixed with different antiseptic agents(CFU/ml)

时间,d	菌名	羟苯乙酯		苯甲酸		苯扎溴铵		醋酸氯己定		对照
		0.01%	0.03%	0.01%	0.02%	0.0001%	0.001%	无防腐剂		
0	细菌	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
	霉菌	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
	铜绿假单胞菌	-	-	-	-	-	-	-	-	
	金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	
5	细菌	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
	霉菌	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
	铜绿假单胞菌	-	-	-	-	-	-	-	-	
	金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	
15	细菌	>200	<10	<10	<10	>100	<10	>100	>100	
	霉菌	>10	<10	<10	<10	>200	<10	>200	>200	
	铜绿假单胞菌	+	-	-	-	+	-	+	+	
	金黄色葡萄球菌	+	-	-	-	+	-	+	+	

2.4 甘油鉴别^[1]

取本品2 ml,加热浓缩至1 ml,加硫酸氢钾0.5 g,加热,产生丙烯醛刺激性臭气。取处方中除50%硫酸镁溶液以外的成分制备成阳性对照,取2 ml,加热浓缩至1 ml,加硫酸氢钾0.5 g,产生丙烯醛刺激性臭气。取处方中除甘油以外的成分配成阴性对照,取2 ml,加热浓缩至1 ml,加硫酸氢钾0.5 g,加热未见臭气产生,表明其他成分对此反应无干扰。

3 讨论

由于患者在服用过程中会多次启封药品包装,因此液体制剂易被微生物污染^[5]。镁离子是微生物生长所需的良好营养成分,是细菌滋生的温床^[6]。硫酸镁甘油溶液中含有镁离子,2002年版《军队制剂规范》中本品不含防腐剂,其溶液易霉变,故制剂中加入适宜的防腐剂十分重要。

防腐剂应在其抑菌浓度范围内对人体无毒、无刺激,对热稳定,不影响制剂的理化性质、药理活性,可溶解,与药物无配伍禁忌,不改变药物的作用,也不受药物的影响而降低其防腐能力,能在较广的pH范围内有防腐作用,对大部分微生物有较强的防腐能力^[5]。

苯扎溴铵属季铵盐类阳离子表面活性剂,具有广谱杀菌效果,常作外用。其溶液无色、无臭、刺激性轻微,能吸附于细菌表面,改变膜通透性,使菌体内的酶、辅酶和代谢中间产物外渗,阻碍其代谢,从而发挥杀菌作用^[7]。在配制含苯扎溴铵的硫酸镁甘油溶液试验中发现,苯扎溴铵极易产生泡沫且不易消失,大大降低了配制的准确性,增加了配制难度。醋酸氯己定常在皮肤消毒剂配方中使用,其阳离子通过与细菌细胞膜上的磷脂负电荷离子相互吸附,使细菌细胞膜破裂,从而发挥杀菌作用^[8]。从经济学和适应性方面考虑,目前液体制剂多用羟苯乙酯类和苯甲酸类防腐剂,二者皆在酸性溶液中防腐作用较强^[9],故本处方未选用醋酸氯己定。

羟苯乙酯醇溶液是常用的脂溶性防腐剂之一,多用于内服液体制剂的防腐^[9]。苯甲酸价格低廉,具有广谱抗菌作用,其醇溶液显酸性,适用于pH<6的溶液^[10]。硫酸镁甘油溶液临床上作灌肠液使用,故苯甲酸较羟苯乙酯和醋酸氯己定更适宜作本品防腐剂。有文献建议优选0.01%度灭芬作50%硫酸镁溶液的防腐剂^[11]。管世煌^[12]发现选用0.01%度灭芬作50%硫酸镁溶液的防腐剂易于发生析出现象。度灭芬为季铵盐阳

HPLC法检查盐酸托莫西汀左旋异构体的有关物质

陈杰*,李展(河南省食品药品检验所,郑州 450003)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4299-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.24

摘要 目的:建立盐酸托莫西汀左旋异构体有关物质的检查方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为CHIRALPAK® OT(+),流动相为甲醇-异丙醇-三乙胺(960:40:0.5),检测器为蒸发光散射检测器,漂移管温度为90℃,气流速度为2.5 L/min。结果:各杂质峰与主成分峰分离度良好,已知杂质D-ATM、3-ATM、4-ATM与盐酸托莫西汀峰的相对保留时间分别约为0.65、1.26、1.50,前三者检测限分别为0.002 2、0.004 1、0.003 9 μg;3批样品中检出D-ATM,未检出3-ATM和4-ATM。结论:建立了盐酸托莫西汀中包括旋光异构体及同分异构体在内的有关物质的检查方法,且方法操作简便、专属性好。

关键词 盐酸托莫西汀;左旋异构体;HPLC;蒸发光散射检测器;有关物质;分离;检查

Determination of the Related Substances of Atomoxetine Hydrochloride Levamisole Isomer by HPLC CHEN Jie, LI Zhan (Henan Provincial Institute of Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the detection of related substances in atomoxetine hydrochloride levamisole isomer. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on CHIRALPAK® OT(+) column with mobile phase consisted of methanol-isopropyl alcohol- triethylamine (960:40:0.5). ELSD detector was used, and the temperature of drift pipe was 90 °C; flow rate was 2.5 L/min. RESULTS: The impurity peak was well separated from main component peak; the relative retention time of known impurity D-ATM, 3-ATM, 4-ATM and atomoxetine hydrochloride were 0.65, 1.26 and 1.50, respectively. The detection limits were 0.002 2, 0.004 1 and 0.003 9 μg, respectively. D-ATM was found in 3 batches of sample, while 3-ATM and 4-ATM were not. CONCLUSIONS: The method has been established for the determination of the related substances as optical isomer and isomer in atomoxetine hydrochloride. The method is simple and specific.

KEYWORDS Atomoxetine hydrochloride; Levamisole isomer; HPLC; ELSD; Related substances; Separation; Detection

离子表面活性剂,季铵盐类化合物在碱性环境中杀菌作用较强,但硫酸镁溶液在碱性环境下容易生成碱式碳酸镁白色沉淀,而在酸性环境下则较稳定^[1]。笔者测定硫酸镁甘油溶液pH结果显示偏酸,而0.03%苯甲酸(pH 3.63)偏酸性,有利于提高硫酸镁甘油溶液的稳定性、发挥最佳的防腐效果。结合防腐剂筛选试验结果,优选0.03%苯甲酸为本品防腐剂。

有文献^[2]报道,以沉淀和显色反应鉴别甘油,操作简便、灵敏度高、便于观察。原理是由于甘油易被高碘酸氧化生成碘酸和甲酸,碘酸与硝酸银作用生成白色的碘酸银沉淀;甲酸与变色酸在硫酸中显红色。本品中含有硫酸镁,采用沉淀和显色反应鉴别甘油,硫酸镁会干扰结果判断,因此笔者根据2002年版《军队制剂规范》记载的甘油鉴别方法,即加硫酸氢钾0.5 g,加热,产生丙烯醛刺激性臭气。该方法操作简单,基层医院易于操作;且硫酸镁甘油溶液中甘油含量较高,丙烯醛刺激性臭气气味明显,易于辨识,能有效控制硫酸镁甘油溶液的质量。

本试验建立的提高硫酸镁甘油溶液质量及其标准的方法,可操作性强,能够有效控制本品的质量,使临床用药更加安全、有效。因此,建议在硫酸镁甘油溶液处方中增加0.03%苯甲酸为防腐剂,并增加甘油的鉴别项以提高其质量标准。

参考文献

- [1] 解放军总后勤部卫生部.中国人民解放军医疗机构制剂规范[M].2版.北京:人民军医出版社,2003:95-103.
- [2] 王志杰.1、2、3灌肠液在脑卒中便秘患者中的应用[J].中

*副主任药师,硕士。研究方向:药品质量控制。电话:0371-63388289。E-mail:chenjiehn@163.com

日友好医院学报,2013,27(4):254.

- [3] 罗明生,高天惠.药用辅料大全[M].成都:四川科技出版社,1995:46-49.
- [4] 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,2010:437、1 223,附录107-116.
- [5] 梁小岩,曾伟强,雷桂华.常用液体制剂的防腐实验[J].齐鲁药事,2005,24(4):225.
- [6] 袁惠英.50%硫酸镁溶液的防腐剂筛选研究[J].中国药房,2011,22(9):812.
- [7] 李凡,刘晶星.医学微生物学[M].北京:人民卫生出版社,2010:41-42.
- [8] 邱凯.氯己定类消毒剂的研究进展[J].中国消毒学杂志,2010,27(4):460.
- [9] 张红,金琛,余洁.薄荷水防腐剂的筛选[J].中国药业,2013,22(20):56.
- [10] 李巧.10%氯化钾溶液防腐剂的筛选[J].医药导报,2005,24(3):223.
- [11] 莫玉芳,叶延武.5种防腐剂在50%硫酸镁溶液中的溶解及防腐效果[J].国际医药卫生导报,2006,12(12):109.
- [12] 管世煌.度灭芬在制剂中的应用[J].中国医院药学杂志,1983,3(4):29.
- [13] 任华君.开塞露鉴别方法的改进[J].华西药学杂志,1996,11(2):94.

(收稿日期:2014-01-23 修回日期:2014-04-03)