

2.2.2 供试液的制备 取本品 10 ml 置于无菌锥形瓶中,加入 pH 7.0 氯化钠——蛋白胨缓冲液 90 ml,摇匀,使溶解成 1:10 的供试液。

2.2.3 大肠埃希菌验证方法 (1) 试验组,取供试液 10 ml,加入胆盐乳糖培养基 100 ml 中,加入大肠埃希菌作为阳性对照,37℃ 培养 24 小时,取上述培养物 0.2 ml,加入 5 ml 的 4-甲基伞形酮葡萄糖苷培养基(MUG)试管中,置 37℃ 培养 24 小时后,在 366 nm 紫外灯下观察。然后,沿培养管管壁滴入 2 滴靛基质指示液,观察液面颜色。液面呈玫瑰红色,为靛基质阳性;呈试剂本色,为靛基质阴性。结果见表 2。

(2) 阴性菌对照组,验证大肠埃希菌采用革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌,取胆盐乳糖培养基 100 ml,照试验组方法操作,加入金黄色葡萄球菌作为阴性对照,37℃ 培养 24 小时,取此增菌液 0.2 ml,加入含 5 ml 的 4-甲基伞形酮葡萄糖苷培养基(MUG)试管中,37℃ 培养 24 小时后,在 366 nm 紫外灯下观察。然后,沿培养管管壁滴入 2 滴靛基质指示液,观察液面颜色。应呈试剂本色,为靛基质阴性。结果见表 2。

表 2 虫草川贝膏大肠埃希菌验证结果

试验	批号	试验组	阴性菌对照组
MUG	050501	阳性	阴性
	050502	阳性	阴性
	050503	阳性	阴性
靛基质	050501	阳性	阴性
	050502	阳性	阴性
	050503	阳性	阴性
EMB 平板	—	—	—

2.2.4 结论 本品经按中国药典 2005 年版一部附录 XⅢC 微生物限度检查法中控制菌检查验证方法验证,结果表明可用常规法虫草川贝膏的大肠埃希菌。

3 小结

根据试验结果,本品按中国药典 2005 年版一部附录 XⅢC 微生物限度检查法中细菌、霉菌和酵母菌及控制菌检查进行方法学验证,结果表明:本品可采用常规法检验细菌、霉菌及酵母菌和控制菌。

本品经按中国药典 2005 年版一部附录 XⅢC 微生物限度检查法中方法检查,符合规定。

参考文献

- [1] 卫生部药典委员会编. 中国药典[M]. 北京:化学工业出版社, 2005.

· 药学研究 ·

醋酸可的松滴眼液 pH 值下降原因分析

★ 文强 (江西珍视明药业有限公司 抚州 344000)

关键词: 醋酸可的松滴眼液; pH 值; 温度; 吐温-80

醋酸可的松滴眼液为微细颗粒的混悬液,静置后微细颗粒下沉,振摇后成均匀的乳白色混悬液。本品为糖皮质激素类药物,具有抗炎、抗过敏作用,适用于过敏性结膜炎。其主要辅料有羧甲基纤维素钠、吐温-80、硼酸、纯化水、防腐剂(醋酸苯汞)。但留样观察发现其成品在有效期内(有效期为两年)会出现 pH 下降到 4.5 以下(有效 pH 值范围 4.5-7.0)的质量问题。本实验采用不同的工艺和处方配制醋酸可的松滴眼液并通过常温和加速实验比较期 pH 值的变化,从而确定其 pH 值下降的原因。

1 仪器与试剂

pHS-3C 精密 pH 计(E-201C 型 pH 复合电极),TG328A 电光天平,S312 数显恒速搅拌机,SC-1513 数控超级恒温槽,RXZ 型智能人工气候箱;醋酸可的松微晶(天津市津津制药厂,批号 007769);羧甲基纤维素钠(上海赛璐璐厂,批号 071033);硼酸(上海云岭化工厂,批号 070610);吐温-80(上海大众药业有限公司,批号 20070711);醋酸苯汞(泰兴市化学试剂厂,批号 070803)

2 方法与结果

(1) 醋酸可的松滴眼液原处方为每 1 000 ml:醋酸可的松 5 g;硼酸 20 g;羧甲基纤维素钠 2 g;吐温-80 0.8 g;醋酸苯汞 0.02 g;纯化水适量。

(2) 将处方中羧甲基纤维素钠按处方量配制 1 000 ml 溶液,按工艺进行灌装,在常温和 40℃ 二种温度下进行常温和加速^[2]实验,并在不同时间段检测 pH 值,经过六个月的检测观察发现,该溶液初始 pH 值为 7.18,在二种温度条件下放置 6 个月后:常温条件的 pH 值为 7.14;40℃ 加速条件下的 pH 值为 7.10。

(3) 将处方中硼酸和羧甲基纤维素钠按处方量配制 1 000 ml 溶液,按工艺进行灌装,在常温和 40℃ 二种温度下进行常温和加速实验,并在不同时间段检测 pH 值,经过六个月的检测观察发现,该溶液初始 pH 值为 5.53,在二种温度条件下放置 6 个月后:常温条件的 pH 值为 5.58;40℃ 加速条件下的 pH 值为 5.56。

(4) 将处方中吐温-80 和羧甲基纤维素钠按处方量配制

1 000 ml 溶液,按工艺进行灌装,在常温和 40℃ 二种温度下进行常温和加速^[2]实验,并在不同时间段检测 pH 值,经过 6 个月的检测观察发现,该溶液初始 pH 值为 7.09,在二种温度条件下放置 6 个月后:常温条件的 pH 值为 6.13;40℃ 加速条件下的 pH 值为 4.46。

(5)将处方中吐温-80、硼酸和羧甲基纤维素钠按处方量配制 1 000 ml 溶液,按工艺进行灌装,在常温和 40℃ 二种温度下进行常温和加速实验,并在不同时间段检测 pH 值,经过 6 个月的检测观察发现,该溶液初始 pH 值为 5.73,在二种温度条件下放置 6 个月后:常温条件的 pH 值为 4.89;40℃ 加速条件下的 pH 值为 4.35。

观察(2)和(3)项在二种实验温度下的检测结果,发现 pH 值变化不是很明显,可以初步断定处方中硼酸和羧甲基纤维素钠不是引起醋酸可的松滴眼液 pH 值下降的主要原因。

观察(4)和(5)项在二种实验温度下的检测结果,发现 pH 值变化比较明显,再对比(3)与(5)项两种溶液在有无吐温-80 情况下 pH 值的变化,可以断定处方中吐温-80 是引起

醋酸可的松滴眼液 pH 值下降的主要原因。

3 依据以上分析改变醋酸可的松滴眼液中吐温-80 的处方量

(1)按原处方配制 1000ml 溶液,按工艺进行灌装,在常温和 40℃ 二种温度下进行常温和加速实验,并在不同时间段检测 pH 值。

(2)将原处方中吐温-80 的处方量改为 1.6 g 其它处方不变配制 1000ml 溶液,按工艺进行灌装,在常温和 40℃ 二种温度下进行常温和加速实验,并在不同时间段检测 pH 值。

(3)将原处方中吐温-80 的处方量改为 0.5 g 其它处方不变配制 1 000 ml 溶液,按工艺进行灌装,在常温和 40℃ 二种温度下进行常温和加速实验,并在不同时间段检测 pH 值。

从以上改变吐温-80 处方量的观察结果来看,(2)项中吐温-80 处方量增加后 pH 值明显下降的更快,(3)项中吐温-80 处方量减少后 pH 值明显下降的更慢,故从以上观察结果分析来看要使醋酸可的松滴眼液在有效期内(即两年内)维持在 4.5~7.5 的有效水平,就必须减少处方中吐温-80 的用量或用其它表面活性剂作潜代品。

利福平胶囊干燥失重项不稳定原因分析

★ 熊晓英 (江西制药有限责任公司 南昌 330052)

关键词:干燥失重;影响因素试验;追踪试验

利福平胶囊为我车间产量较大的品种,年产量在 600 万左右。因利福平虽不溶于水,但遇水不稳定,易分解。故药典对其干燥失重项要求较高:原材料为 1.0%,胶囊剂为 2.0%。而我车间按现行生产工艺生产的利福平胶囊,其干燥失重项很不稳定,往往在合格的边缘,波动范围在 1.25%~2.68% 之间,有时需要重新干燥才能达标。随着我国药监制度的完善,对药品质量的抽查力度不断加大,找出利福平胶囊失重项不稳定的原因刻不容缓。

1 材料、仪器

1.1 药品、试剂 利福平原料药[浙江医药股份有限公司新昌制药厂,批号 0203231(60 目)、0205211(80 目)、0203081(100 目)],羧甲基淀粉钠(CMS-Na)(湖州展望化学药业公司),批号 200207080,淀粉(河北廊坊淀粉厂,批号 200209104),硬脂酸镁(浙江湖州食品化工厂,批号 200211028)。

1.2 仪器 TG328A 电光分析天平(上海天平仪器厂)

2 实验方法与结果

2.1 现行利福平胶囊生产工艺

表 1 现行利福平胶囊生产处方(每 10 万片)

原辅料名称	重量	备注	粘合剂
利福平	15.0	名称	淀粉浆
淀粉	2.0	制粒	浓度 5%
维生素 C	0.15	溶于淀粉浆中	用量 约 6~7 kg
CMS-Na	1.0	14 目尼龙筛制粒	
硬脂酸镁	0.3	混粒加入	14 目铁筛混粒

3 利福平胶囊干燥失重项变化追踪试验

根据生产经验,利福平胶囊在干燥后这段时间会吸湿。导致干燥失重发生变化,尤其是在雨季。故我们对 0209061

批利福平胶囊的颗粒在干燥中[烘箱内温度(60±5)℃]及干燥后放置在颗粒贮存间[相对湿度 60%±5%,(20±5)℃]的干燥失重变化情况进行追踪试验。

3.1 方法 取适量颗粒置于大生产同等条件工艺条件下,测其干燥失重。

3.2 结果

见表 2。

表 2 利福平干燥失重后变化结果

项目/数据	烘箱内干燥 32h	烘箱内干燥 48h	贮存间放置 5d 后
样 1	2.63%	1.61%	2.23%
样 2	2.58%	1.49%	2.17%

由表 2 可知:利福平胶囊在生产工艺条件下,其干燥失重项要达到≤2% 的药典标准,需要较长时间;且证明了颗粒在干燥后的贮存过程中存在吸湿现象,而导致干燥失重反复,超过药典标准。

4 利福平胶囊原辅料影响因素试验(高湿度试验)

4.1 相对湿度 90%±5% 条件下影响因素试验

4.1.1 方法 取 6 只称量瓶,精密称重;称取约 1 g 的 CMS-Na、淀粉、硬脂酸镁,以及不同细粉度的三批利福平原料分别加入称量瓶中,精密称重,计算出药粉净重。供试品开口置恒湿密闭干燥器中,内有 KNO₃ 饱和溶液(相对湿度 92.5%),在 25℃ 的条件下放置 10 天,于第 5 天和第 10 天取样,参照稳定性重点考察项目要求,准确称量试验前后供试品的重量,重点考察供试品的吸湿潮解性能。

4.1.2 结果 见表 3。