

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<sup>[2]</sup>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 只称量扁瓶,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 KNO<sub>3</sub> 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。

表3 KNO<sub>3</sub> 饱和溶液(相对湿度92.5%±5%,25℃±2℃)

| 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℃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℃±2℃)

| 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)℃后置于颗粒贮存间(相对湿度60%±5%,20℃±5)℃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,