doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.15.018

市售乳膏剂水分活度分布规律及应用*

闵 红[1,2],李林樾[1,2],呼延婷婷[1],安凤秋[3]

(1. 陕西省食品药品检验研究院,陕西 西安 710065; 2. 国家药品监督管理局药品微生物检测技术重点实验室,陕西 西安 710065; 3. 西安工程大学环境与化学工程学院,陕西 西安 710048)

摘要:目的 探讨市售乳膏剂的水分活度分布规律及应用。**方法** 采用水分活度仪,于25 ℃条件下,检测32家生产企业的31个品种、共108批次乳膏剂的水分活度。**结果** 乳膏剂的平均水分活度为0.571 9~0.998 7[95%*CI*(0.949 1,0.968 3)],水分活度为0.571 9~0.804 7,0.804 8~0.843 5,0.843 6~0.882 3,0.882 4~0.921 1,0.921 2~0.959 9,0.960 0~0.998 7的乳膏剂数量分别占0.93%,3.70%,2.78%,3.70%,14.81%,74.07%。**结论** 乳膏剂适合多数革兰阴性菌、革兰阳性菌、部分芽孢杆菌属、霉菌、酵母菌的生长,主要潜在污染菌为革兰阴性菌。对于水分活度较低的乳膏剂,可通过风险评估来减少微生物限度检查的频次,实施跳批次检查。

关键词:乳膏剂;水分活度;分布规律;药品微生物安全评价;质量控制

中图分类号:R917;R986 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2022)15 - 0084 - 04**

Distribution and Application of Water Activity of Commercial Cream Preparations

MIN Hong[1,2], LI Linyue[1,2], HUYAN Tingting[1], AN Fengqiu[3]

(1. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 2. NMPA Key Laboratory for Testing Technology of Pharmaceutical Microbiolgy, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 3. School of Environmental and Chemical Engineering, Xi'an Polytechnic University, Xi'an, Shaanxi, China 710048)

Abstract: Objective To investigate the distribution and application of water activity of commercial cream preparations. **Methods** The water activity of 108 batches of cream preparations belonging to 31 varieties from 32 manufacturers was determined by the water activity meter at 25 ℃. **Results** The average water activity of the cream preparations was 0.571 9 - 0.998 7 [95%*CI* (0.949 1, 0.968 3)]. The number of cream preparations with water activity of 0.571 9 - 0.804 7, 0.804 8 - 0.843 5, 0.843 6 - 0.882 3, 0.882 4 - 0.921 1, 0.921 2 - 0.959 9 and 0.960 0 - 0.998 7 accounted for 0.93%, 3.70%, 2.78%, 3.70%, 14.81% and 74.07%, respectively. **Conclusion** The cream preparations are suitable for the growth of most Gram - negative bacteria, Gram - positive bacteria, some bacillus, mold and yeast. The main potential contaminating bacteria are Gram - negative bacteria. For cream preparations with low water activity, we can reduce the frequency of microbial limit test through risk assessment and implement batch - skipping test.

Key words: cream preparations; water activity; distribution; microbiological safety evaluation in drugs; quality control

乳膏剂中的水分一般以结合水和非结合水的形式存在,只有非结合水能被微生物生长、繁殖和孢子萌发所利用。水分活度反映乳膏剂中微生物新陈代谢可利用水(非结合水)的量度[1],可用水分的饱和蒸气压和纯水饱和蒸气压(相同温度下)的比值表示,数值为0~1[2-3]。水分活度是食品安全控制和质量控制的重要指标[4-8]。《美国食品生产过程良好操作规范》要求,将水分活度作为反映食品安全性的重要指标;《危害分析和关键控制点(HACCP)体系及其应用指南》GB / T 19538 — 2004中规定,可通过限制水分活度来控制微生物病原体的生长[9]。水分活度在药品中的应用仅体现在《美国药典(41版)》中收载的《非无菌药物制剂水分活度测定的应用指导原则》中[3]。乳膏剂的水分活度与潜在微生物的生长、繁殖密切相关,了解其中的水分活度具有以下意义:1)可评估该剂型的潜在污染菌和不可接受微生物,建立该剂型微生物检测指标,降低微生

*基金项目:2017年国家药品标准提高项目[食药监办药化管〔2017〕139号]。

第一作者:闵红,女,博士,副主任药师,研究方向为食品、药品与化妆品微生物,(电子信箱)hong - min518@163. com。

Based on UPLC and HPLC[J]. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2020, 2020: 3950609.

[12] 李宗云,刘 莉,何世学,等. 一测多评法测定心可宁胶囊中6种蟾蜍二烯内酯类化合物[J]. 中国现代应用药学,2020,37(17):2093 - 2097.

[13] 钱正明,孙敏甜,艾 中,等. 一测多评法测定冬虫夏草中3种核苷的含量[J]. 中国药学杂志,2015,50(15):1297 - 1300.

[14] 何昌雄. 一测多评法测定参芪扶正注射液中苯丙素苷类和核苷类成分含量[J]. 中国药业,2020,29(19):52 - 57.

[15] 王智民,钱忠直,张启伟,等. 一测多评法建立的技术指南[J]. 中国中药杂志,2011,36(6):657 - 658.

[16] 王 发,张秉华,王嫦鹤,等. 高效液相色谱法测定混合核苷片中四种核苷的含量[J]. 安徽医药,2016,20(9):1649 - 1651.

(收稿日期:2021 - 10 - 20;修回日期:2022 - 01 - 18)

物污染风险；2）通过风险评估减少乳膏剂微生物检查频次，提供合理的微生物控制策略；3）优化乳膏剂处方，降低水分活度，提高药品对潜在微生物的自身防腐能力；4）对乳膏剂包装的密闭系统提出更高的要求，阻止水分进入包装体系。本研究中探讨了市售乳膏剂的水分活度分布规律及应用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试药

仪器：Aqualab 型水分活度仪（美国 Decagon 公司）。

试药：0.25，0.50，0.76，0.92 水分活度标准溶液（美国 Decagon 公司）；市售 32 家生产企业的 31 个品种、共 108 批次乳膏剂，其信息见表 1。

1.2 方法

水分活度测定：采用 Aqualab 型水分活度仪测定乳膏剂的水分活度，以 0.25，0.50，0.76，0.92 水分活度标准溶液对仪器进行多点校准。取试样置一次性塑料样品杯中，样品量要求覆盖样品杯底部，但不超过样品杯的 1/2。将开口的样品杯置样品仓中，合上杯盖，将仪器把手置 Read 位置，设定温度为 25 ℃。AquaLab 循环读数，直到水分活度 3 次连续读数间的差值小于 0.000 5 时，仪器达到平衡，并准确读数。每个样品重复测定 3 次，取平均值。

表 1 32 家生产企业的乳膏剂信息

Tab. 1 Information of the cream preparations from 32 manufacturers

乳膏剂名称	生产企业	批号
曲安奈德益康唑乳膏	西安杨森制药有限公司	180705913，180711916，180312370，IJJ072K
	福建太平洋制药有限公司	180904，181206
	华润三九（南昌）药业有限公司	1805008J，1804003J
	湖南迪诺制药股份有限公司	190417，181222
酮康唑乳膏	西安杨森制药有限公司	181025271，IIJ041N，IIJ091U，IIJ061R，JAJ0534，190408940，190409941，190411943，190411944，190412945，190413946，190413947，180524461
	金日制药（中国）有限公司	181201
尿素维E乳膏	滇虹药业集团股份有限公司	CY04682，CY05377
	合肥立方制药股份有限公司	20181206，20181207
	浙江康恩贝制药股份有限公司	190102，181110
	华润三九（南昌）药业有限公司	08181006
	福元药业有限公司	181109
硝酸咪康唑乳膏	西安杨森制药有限公司	181108315，180329302，IGJ080R，IHJ0G1C，IHJ0D1F，171212098
	福建太平洋制药有限公司	180202
复方角菜酸酯乳膏	西安杨森制药有限公司	IHJ0P20，IJJ0C2S，IJJ0F2T，180115761，180312291，180709520
复方醋酸地塞米松乳膏	福元药业有限公司	190209，180510
	广州白云山医药集团股份有限公司	C1137
	华润三九（南昌）药业有限公司	1806016H，1903014X
	广东康恩泰制药厂有限公司	181206
曲咪新乳膏	广东华润顺峰药业有限公司	20190403，20190101
	山东良福制药有限公司	181008
	湖北人福成田药业有限公司	20190101
	广东恒健制药有限公司	190101
	福元药业制药有限公司	190201
阿昔洛韦乳膏	湖北人福成田药业有限公司	20190113，20190307，20181012，20190308
	福建太平洋制药有限公司	190302，180805
盐酸特比萘芬乳膏	齐鲁制药有限公司	8J146N02，8K153N02，8K162N02
	GSK Consumer Healthcare Schweiz AG	U03834R，U03831A
丁酸氢化可的松乳膏	重庆华邦制药有限公司	2018007，2018017
	湖南迪诺制药股份有限公司	190112
	浙江仙琚制药股份有限公司	180702
	天津金耀药业有限公司	18110301
糠酸莫米松乳膏	浙江仙琚制药股份有限公司	190105，190204，190203
尿素乳膏	马应龙药业有限公司	190206，190107，190110
	上海世康特制药有限公司	180302
复方樟脑乳膏	重庆华邦制药有限公司	2018012，2018003
	武汉诺安制药有限公司	2018100179
丁硼乳膏	漳州无极药业有限公司	180207，181206
	宁波立华制药有限公司	180701
氟轻松维B_6乳膏	湖南天龙制药有限公司	181202，190206，180505
维胺酯维E乳膏	重庆华邦制药有限公司	2019006，2018022，2019005
醋酸氟轻松乳膏	福元药业有限公司	18070104
	天津金耀药业有限公司	
环吡酮胺乳膏	吉林吉春制药股份有限公司	180513，180512
醋酸曲安奈德乳膏	福元药业有限公司	190501
复方倍氯米松樟脑乳膏	上海延安药业（湖北）有限公司	20180739
联苯苄唑乳膏	遥成药业股份有限公司	1806271
聚维酮碘乳膏	广东恒健制药有限公司	180901
肝素钠乳膏	山东博士伦福瑞达制药有限公司	181125022
维A酸乳膏	重庆华邦制药有限公司	2019027
地奈德乳膏	重庆华邦制药有限公司	2019003
多磺酸粘多糖乳膏	MobilatProduktions GmbH	201823
丁苯羟酸乳膏	湖南迪诺制药有限公司	180508
卤米松乳膏	重庆华邦制药有限公司	2018005
羌月乳膏	健民集团叶开泰国药（随州）有限公司	180915
喷昔洛韦乳膏	重庆华邦制药有限公司	2018013
克霉唑乳膏	福元药业有限公司	181204

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计学软件对数据进行单因素方差分析。

2 结果

不同生产企业乳膏剂平均水分活度测定结果见图1。乳膏剂的平均水分活度为0.571 9～0.998 7[95%*CI*(0.949 1,0.968 3)],最大的来自维A酸乳膏(重庆华邦制药有限公司),最小的来自聚维酮碘乳膏(广东恒健制药有限公司),极差为0.426 8,组距为0.038 8。平均水分活度为0.571 9～0.804 7,0.804 8～0.843 5,0.843 6～0.882 3,0.882 4～0.921 1,0.921 2～0.959 9,0.960 0～0.998 7的乳膏剂数量分别占0.93%,3.70%,2.78%,3.70%,14.81%,74.07%,多数乳膏剂平均水分活度为0.921 2～0.998 7。根据标准差法去除离群值0.571 9后,乳膏剂的平均水分活度为0.835 3～0.998 7[95%*CI*(0.955 2,0.968 6)]。

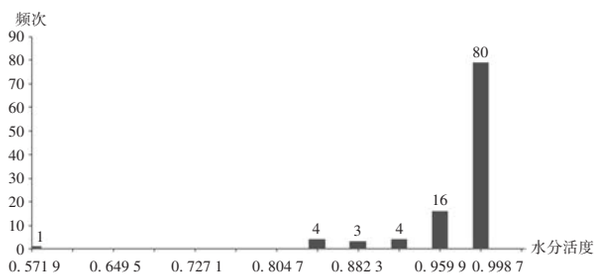


图1 不同生产企业乳膏剂平均水分活度测定结果

Fig. 1 Results of the average water activity determination of the cream preparations from different manufacturers

3 讨论

3.1 建立微生物检测指标,合理控制微生物污染

微生物的生长与水分活度密切相关,不同类型的微生物均有最低水分活度要求[10],当药品的水分活度低于此临界值时,该类型的微生物将无法生长[11-12]。革兰阴性菌铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、沙门菌属、洋葱伯克霍尔德菌的最低水分活度分别为0.97,0.95,0.95,0.95;革兰阳性菌金黄色葡萄球菌的最低水分活度为0.86;芽孢杆菌属蜡样芽孢杆菌和枯草芽孢杆菌的最低水分活度分别为0.95和0.80;真菌白色念珠菌和黑曲霉的最低水分活度分别为0.87和0.77;最耐高渗酵母菌和耐旱真菌的水分活度低于0.60时无法增殖[3,13]。乳膏剂指原料药溶解或分散于适宜基质中形成的均匀半固体制剂[14],本研究中聚维酮碘乳膏(广东恒健制药有限公司)的水分活度为0.571 9,其余乳膏剂的平均水分活度在0.835 3～0.998 7之间。参考文献[3,13]可知,此次检测的108批次乳膏剂适合多数革兰阴性菌、革兰阳性菌、部分芽孢杆菌属、霉菌、酵母菌的生长,主要潜在污染菌为革兰阴性菌。建议后续检测需氧菌总数、霉菌及酵母菌总数;乳膏剂为外用制剂,故还需检测金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌条件致病菌。聚维酮碘乳膏(广东恒健制药有限公司)不适合任何微生物生长繁殖,但不表示不存在微生物[15-16]。故水分活度是非无菌制剂微生物控制体系的有力补充,但不能完全代替微生物限度检查。

3.2 提供合理微生物控制策略的有力工具

对于水分活度较低的乳膏剂,由于其不支持孢子萌发或微生物生长,可通过风险评估来减少微生物限度检查的频次,实施跳批次检查,甚至可取消微生物常规检查[3]。风险评估包括乳膏剂开发、生产、过程验证、常规检查(至少20批次)的微生物历史监测数据,以及证明原材料、制药用水、生产过程、制剂、包装体系的微生物控制策略是否具有有效性[3,17]。如聚维酮碘乳膏(广东恒健制药有限公司)的水分活度为0.571 9,建议该生产企业可对此产品进行风险评估,实施跳批次检查,建立符合产品特征的日常微生物控制策略,节约成本,提高效率。

3.3 优化处方,提高乳膏剂自身防腐能力

降低乳膏剂水分活度可有效阻止微生物的生长与繁殖。对于已上市乳膏剂水分活度为0.835 3～0.998 7或处于研发阶段的乳膏剂,可对其水分活度进行评估,并优化处方,以提高药品的自身防腐能力[3]。如通过微调氯化钠、蔗糖、乙醇、丙二醇或甘油的处方量,将药品中的自由水转变为结合水[18],降低乳膏剂的水分活度,从而阻碍乳膏剂中潜在微生物的生长。

3.4 建立非无菌制剂中水分活度应用指导原则

目前,2020年版《中国药典》借鉴了国外药典的先进理念,并结合国情对乳膏剂微生物限度检查等内容作了较大修订,但仍未建立水分活度测定方法,也未收载水分活度在非无菌制剂中应用的相关指导原则。建议制订符合我国国情的水分活度在非无菌制剂中应用指导原则,完善制药行业微生物污染的过程控制和源头控制,促进我国药品微生物控制发展迈上新台阶。

参考文献

[1] 闵 红,杨 静,呼延婷婷,等. 片剂水分活度迁移规律与载荷微生物生长状况研究[J]. 中国药业,2019,28(22):21-25.
[2] SCOTT WJ. Water relations of food spoilage microorganisms[J]. Advances in Food Research,1957,7:83-127.
[3] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 41th Edition[M]. Rockville: The United States Pharmacopieial Convention,2018:7298-7300.
[4] ZHANG HM,QI Y,WANG L,et al. Salmonella survival during thermal dehydration of fresh garlic and storage of dehydrated garlic products[J]. International Journal of Food Microbiology,2017,263:26-31.