doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.08.016

甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液内包装材料稳定性研究

严家文[1],朱 琼[2△]

(1. 江苏省泰州市医药高新技术产业园区,江苏 泰州 225300; 2. 江苏省泰州市药品检验院,江苏 泰州 225300)

摘要:目的 考察甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液内包装材料的稳定性。**方法** 测定滴眼剂瓶口与瓶盖的密封性及滴眼剂瓶平均滴出量。采用高效液相色谱法测定样品中单个杂质、总杂质及有效物质含量。通过加速试验、光照试验、水蒸气透过试验、浸水试验、低温循环试验、高温试验考察样品的稳定性。**结果** 滴眼剂瓶口与瓶盖配合适宜、无滑牙,抽真空无进水或冒泡现象;滴眼剂瓶平均滴出量均为0.05 mL。水蒸气透过试验,3批样品中水蒸气透过量分别为0.001%~0.012%,0.001%~0.010%,0.001%~0.014%;浸水试验,3批样品中有效物质含量分别为99.01%~99.52%,99.51%~99.53%,98.82%~99.09%;其余各试验中,3批样品的性状均为无色至黄色澄清液体且无肉眼可见异物,渗透压均在289~304 mmol / L范围内,pH均在5.03~5.35范围内,单个杂质含量均在0.03%~0.43%范围内,总杂质含量均在0.13%~1.10%范围内,有效物质含量均在95.44%~101.62%范围内,均符合相关质量标准规定。**结论** 甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液与拟订内包装材料的相容性及稳定性良好。该研究可为其他滴眼液类药物选择适宜的内包装材料提供参考,有助于保证药品安全有效。

关键词:甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液;内包装材料;相容性;稳定性试验

中图分类号:R988.1;R94 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2022)08 - 0068 - 04**

Stability Study on the Internal Packaging Material of Tosufloxacin Tosylate Eye Drops

YAN Jiawen[1], ZHU Qiong[2]

(1. Taizhou Pharmaceutical High - Tech Industrial Park, Taizhou, Jiangsu, China 225300; 2. Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: Objective To investigate the internal packaging material stability of Tosufloxacin Tosylate Eye Drops. **Methods** The tightness of the bottle's mouth and cap, and average drop volume of eye drops bottle were tested. The content of the effective substance, single impurity, total impurity of samples were determined by high - performance liquid chromatography (HPLC). The stability of samples was investigated by the accelerated test, light test, water vapor transmission test, immersion test, low temperature cycle test, high temperature test. **Results** The mouth and the cap of eye drops bottle matched properly, without sliding teeth and no water or bubble after vacuum pumping. The average drop volume of the eye drops bottle was 0.05 mL. The water vapor permeance of the three samples were 0.001% - 0.012%, 0.001% - 0.010%, 0.001% - 0.014% respectively in the water vapor transmission test. The content of effective substance were 99.01% - 99.52%, 99.51% - 99.53%, 98.82% - 99.09% respectively in the immersion test. Three samples were clear liquid of colorless to yellow and no visible foreign matter was observed in other tests, the osmotic pressure of them were in the range of 289 - 304 mmol / L and pH of them were in the range of 5.03 - 5.35. The content of single impurity in the three samples were in the range of 0.03% - 0.43%, the total impurity content was in the range of 0.13% - 1.10%. The effective substance in the three samples were in the range of 95.44% - 101.62%, and results of all tests complied with relevant quality standards. **Conclusion** Tosufloxacin Tosylate Eye Drops has good compatibility and stability with the proposed internal packaging material. The study can provide a reference for the selection of suitable internal packaging material in other drugs of eye drops, which can be used to ensure the safety and effectiveness of drugs.

Key words: Tosufloxacin Tosylate Eye Drops; internal packaging material; compatibility; stability test

第一作者:严家文,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为仿制药工艺开发,(电子信箱)yjwjs@126.com。

△通信作者:朱琼,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)zhuqiong1988@dingtalk.com。

[13] The United States Pharmacopieial Convention. USP 38 - NF 33[M]. Rockville: The United States Pharmacopieial Convention, 2015: 1178 - 1180.

[14] CUNDELL T. The role of water activity in the microbial stability of non - sterile drug products[J]. European Pharmaceutical Review, 2015, 20(1): 58 - 63.

[15] 杨晓莉,李 辉,马英英,等. 中国药典2015年版非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法解读[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(3): 1101 - 1107.

[16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 160 - 165.

[17] 孙之南,王 娟,鲁梅芳,等. 氯化钠对几种常见菌的抑制作用[J]. 盐业与化工, 2007, 36(1): 12 - 15.

[18] 孙 佳,王 普,章鹏鹏,等. 甘油在微生物代谢合成及生物催化中的应用[J]. 化学进展, 2016, 28(9): 1426 - 1434.

(收稿日期:2021 - 08 - 02;修回日期:2021 - 10 - 09)

0.3%甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液(5 mL∶15 mg)是日本富山化学工业株式会社开发的氟喹诺酮类抗菌药物,对眼睑炎、泪囊炎、睑腺炎、结膜炎、角膜炎等临床疗效好。该制剂为无菌等渗水溶液,选用常见的低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶灌装。由于药品包装材料全程伴随药品的生产、运输和使用,因此其材质成分、原辅料的选择及制造工艺等均为影响药品质量的潜在因素,继而可能影响患者的身体健康,甚至导致严重的医疗伤害。药品生产企业对药品包装材料的材质及生产环节并未给予足够重视,且滴眼液作为小众剂型,少见其与药品包装材料相容性的研究报道[1-6]。为此,本研究中考察了不同试验条件对甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液与内包装材料相容性的影响,以确认所选包装材料是否可靠,为滴眼液内包装材料相容性的试验研究提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);MGC-100型光照试验箱(上海一恒科技有限公司);BSA224S型电子天平、FE28型pH计,均购自瑞士Mettler Toledo公司;STY-1A型渗透压测定仪(天津天河医疗仪器有限公司);HP-100型扭矩测试仪(深圳市深测计量仪器有限公司)。

1.2 试药

滴眼剂瓶(委外定制,批号分别为20190908,20190502,20190703,生产原料为低密度聚乙烯树脂,其中不含任何其他添加剂成分);滴眼剂瓶瓶盖(外购,以聚丙烯为主要原料);甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液(本院自制,含量>98%,分别灌入上述3个不同批号滴眼剂瓶,得3批样品);乙腈、甲醇均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 包装材料配合性考察

2.1.1 滴眼剂瓶口与瓶盖的密封性试验

每批取5个空滴眼剂瓶,在扭力为55~80 N·cm条件下,检测滴眼剂瓶口与瓶盖配合情况,随后刺破瓶口,再以相同扭力旋紧瓶盖,置带有抽气装置的容器中,加挡板,用水浸没,抽真空至真空度为20 kPa,维持2 min。参考第40版美国药典1207.2《包材完整性泄露测试技术》章节要求检视[7]。结果3批滴眼剂瓶口与瓶盖配合适宜、无滑牙,抽真空无进水或冒泡现象。

2.1.2 滴眼剂瓶滴出量试验

每批取5个空滴眼剂瓶,刺破瓶口,取下瓶盖,从瓶口处吸入约为标示容量的氯化钠注射液,擦干瓶口,先弃去前20滴,后均匀收集(滴出速率为10滴/分)50滴,结果平均滴出量均为0.05 mL,符合标准[(0.05±0.01)mL]。

2.2 甲苯磺酸妥舒沙星含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Zorbax SB-C_{18}柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(50∶50,*V*/*V*);流速:1.0 mL/min;检测波长:272 nm;柱温:30 ℃;进样量:20 μL。

2.2.2 溶液制备

取自制甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液,作为对照品溶液;取已装入定制滴眼剂瓶的本院自制甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液,作为供试品溶液;取流动相,作为空白对照品溶液。

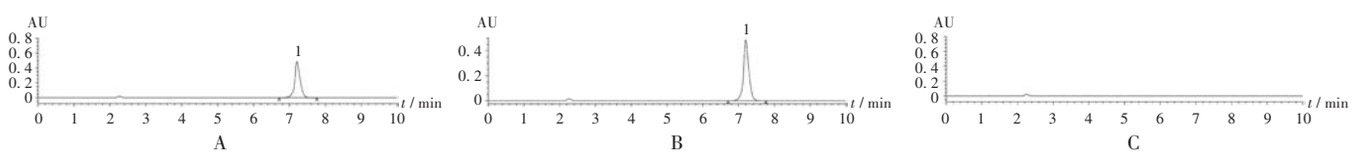
2.2.3 方法学考察

系统适用性试验:取2.2.2项下3种溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应位置有吸收峰,阴性对照无干扰。理论板数按甲苯磺酸妥舒沙星峰计大于10^4,专属性良好,且基线分离良好。详见图1。

线性关系、精密度、重复性等考察:甲苯磺酸妥舒沙星质量浓度在26.2~68.7 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好;精密度、重复性、耐用性试验结果的*RSD*均小于3.0%,平均回收率为96.45%,*RSD*<3.0%(n=6)。

2.3 正常使用环境稳定性考察

取不同批号3批滴眼液瓶所装样品,刺破瓶口,参考《室内空气质量标准》(GB/T 18883-2002)取室内环境较舒适条件[8],于温度25 ℃、相对湿度40%条件下放置,分别于第0,15,30,45,60天时取样,参考原研产品上市说明书《オゼックス点眼液0.3%添付文書》制订标准范围,按样品质量标准进行检测,考察项目与结果



1. 甲苯磺酸妥舒沙星

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白对照品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Tosufloxacin tosylate

A. Reference solution B. Test solution C. Blank reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

见表1。可见，样品在此条件下放置60 d，各项指标与0 d时比较均无明显变化，在第30天和第60天的有关物质含量（含单个杂质和总杂质，下文同）均符合规定。样品均为浅黄色澄清液体，均未检出可见异物。

表1 模拟正常使用试验结果

Tab. 1 Results of simulating normal use test

批号	时间(d)	渗透压(mmol/L)	pH	单个杂质(%)	总杂质(%)	样品含量(%)
20190908	0	299	5.12	0.08	0.18	99.45
	15	298	5.13	0.03	0.13	101.62
	30	300	5.35	0.05	0.15	100.21
	45	295	5.13	0.08	0.13	99.91
	60	299	5.14	0.06	0.22	100.16
20190502	0	297	5.26	0.08	0.16	99.72
	15	297	5.14	0.03	0.13	101.21
	30	299	5.25	0.05	0.19	99.59
	45	300	5.13	0.03	0.14	100.42
	60	300	5.17	0.06	0.21	99.52
20190703	0	290	5.25	0.08	0.18	98.71
	15	289	5.24	0.03	0.13	100.24
	30	292	5.12	0.06	0.17	98.64
	45	287	5.17	0.03	0.19	98.15
	60	289	5.17	0.06	0.20	98.43
标准范围		280~310	4.9~5.5	≤0.5	≤2.0	90.0~110.0

2.4 模拟环境稳定性考察

2.4.1 加速试验

取3批样品各适量，按市售包装，参考2020年版《中国药典（四部）》规定[9]，于温度40 ℃、相对湿度25%条件下放置，分别于第0，1，2，3，6个月末取样，考察项目与结果见表2。可见，样品在此条件下放置6个月，各项指标与放置0个月时比较，有关物质含量、渗透压均有较明显的上升趋势，样品含量有所下降。结果3批样品均符合样品质量标准规定。且样品均为无色至黄色澄清液体，均未检出可见异物。

2.4.2 光照试验

取3批样品各适量，置光照箱内，于4 500 lx照度光照下放置，分别于第0，5，10天取样，按样品质量标准进行检测，考察项目[1]与结果见表3。可见，3批样品在此条件下放置10 d，各项指标与0 d时比较均无明显变化。且样品均为无色至黄色澄清液体，均未检出可见异物。均符合样品质量标准规定。

2.4.3 水蒸气透过试验

参照低密度聚乙烯输液瓶标准[7]中的水蒸气渗透试验进行。取不同批号3批样品各20支，置恒温恒湿箱内，于温度20 ℃，相对湿度65%条件下放置14 d，计算每个滴眼剂瓶减少的质量。计算公式为 $W=(W_0-W_1)/W_0\times100\%$，其中 W_0 为试验前瓶质量，W_1 为减失后瓶质量。结果批号为20190908，20190502，20190703样品的测定结果分别为0.001%~0.012%，0.001%~0.010%，0.001%~0.014%（标准为不超过0.2%），表明3批样品的水蒸气透过量均符合样品质量标准规定。

表2 加速试验结果

Tab. 2 Results of the accelerated test

批号	时间(d)	渗透压(mmol/L)	pH	单个杂质(%)	总杂质(%)	含量(%)
20190908	0	287	5.12	0.13	0.18	101.31
	1	295	5.01	0.07	0.24	100.33
	2	296	5.10	0.10	0.37	99.32
	3	300	5.13	0.17	0.51	98.31
	6	305	5.10	0.31	0.77	95.44
20190502	0	298	5.12	0.09	0.20	100.61
	1	302	5.13	0.06	0.27	99.22
	2	305	5.21	0.08	0.36	99.02
	3	309	5.11	0.15	0.72	98.30
	6	309	5.12	0.29	1.08	96.44
20190703	0	297	5.21	0.15	0.14	101.21
	1	301	5.12	0.06	0.17	100.32
	2	305	5.21	0.11	0.29	99.39
	3	309	5.10	0.27	0.43	99.41
	6	309	5.10	0.43	0.76	98.59
标准范围		280~310	4.9~5.5	≤0.5	≤2.0	90.0~110.0

表3 光照试验结果

Tab. 3 Results of the light test

批号	时间(d)	渗透压(mmol/L)	pH	单个杂质(%)	总杂质(%)	样品含量(%)
20190908	0	291	5.21	0.08	0.18	98.71
	5	289	5.24	0.04	0.13	96.92
	10	291	5.13	0.10	0.31	96.61
20190502	0	297	5.21	0.08	0.16	99.43
	5	301	5.22	0.04	0.14	97.82
	10	300	5.21	0.09	0.25	96.81
20190703	0	299	5.12	0.08	0.18	99.74
	5	298	5.03	0.05	0.16	98.01
	10	299	5.21	0.10	0.25	97.14
标准范围		280~310	4.9~5.5	≤0.5	≤2.0	90.0~110.0

2.4.4 浸水试验

取3批样品各适量，分别于水中放置30 min，取出暴露4 h后进行含量测定。结果表明，浸水试验前后3批样品含量无明显差异，其中批号为20190908，20190502，20190703的样品水中放置前后的样品含量分别为99.52%和99.01%，99.51%和99.53%，99.09%和98.82%，表明3批样品的密封性均良好。

2.4.5 低温循环试验

取3批样品各适量，首先于4 ℃低温条件下放置2 d，然后在40 ℃加速条件下考察2 d，循环3次，每次循环结

束后取样[2]。考察项目[3]与结果见表4。可见，循环结束后，3批样品各项指标与0 d时比较均无明显变化。且各样品均为无色至黄色澄清液体，均未检出可见异物。均符合样品质量标准规定。

表4 低温循环试验结果

Tab. 4 Results of the low temperature cycle test

批号	时间(d)	渗透压(mmol/L)	pH	单个杂质(%)	总杂质(%)	样品含量(%)
20190908	0	297	5.21	0.08	0.18	98.71
	1	297	5.20	0.03	0.13	98.43
	2	298	5.21	0.05	0.16	100.62
	3	299	5.22	0.06	0.21	98.81
20190502	0	290	5.21	0.08	0.16	99.72
	1	290	5.22	0.03	0.14	99.44
	2	291	5.21	0.05	0.17	101.31
	3	288	5.10	0.06	0.21	99.74
20190703	0	299	5.21	0.08	0.18	99.42
	1	299	5.20	0.08	0.19	98.81
	2	299	5.22	0.05	0.15	101.11
	3	299	5.11	0.05	0.19	99.62
标准范围		280~310	4.9~5.5	≤0.5	≤2.0	90.0~110.0

2.4.6 高温试验

取3批样品各适量，于60 ℃高温条件下放置，分别于第0，5，10天取样[4]，考察项目[5]与结果见表5。可见，3批样品在此条件下放置10 d的各项指标与0 d时比较均无明显变化。且各样品性状均为无色至黄色澄清液体，均未检出可见异物。均符合样品质量标准规定。

表5 高温试验结果

Tab. 5 Results of the high temperature test

批号	时间(d)	渗透压(mmol/L)	pH	单个杂质(%)	总杂质(%)	样品含量(%)
20190908	0	290	5.20	0.08	0.18	99.42
	5	293	5.20	0.11	0.42	97.62
	10	302	5.11	0.19	1.10	97.51
20190502	0	299	5.21	0.08	0.16	99.74
	5	300	5.22	0.12	0.44	97.61
	10	303	5.21	0.20	1.10	96.23
20190703	0	297	5.22	0.08	0.18	98.72
	5	302	5.21	0.10	0.38	97.11
	10	304	5.21	0.17	0.78	99.10
标准范围		280~310	4.9~5.5	≤0.5	≤2.0	90.0~110.0

3 讨论

本研究中选用以低密度聚乙烯树脂为原料的滴眼液瓶和以聚丙烯为主要原料的滴眼剂瓶瓶盖，作为甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液的内包装材料，研究了不同条件下内包装材料对甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液各项指标的影响。从上述试验结果可见，所选滴眼剂瓶口与瓶盖配合适宜、无滑牙，抽真空无进水或冒泡现象，滴出量试验结果符合规定。拟订使用的内包装材料在正常使用条件和可能遇到的恶劣环境或不良贮存环境下，均显示出稳定的化学性质，与甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液之间相容性良好，且有较好的阻隔水蒸气作用。因此，选择其作为甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液内包装材料，可保证药品质量。内包材本身是否会带来新的杂质，影响药品的安全性，将是下一步研究的重点[10-14]。

参考文献

[1] KIM YD, KIM MK, WEE WR, et al. Tosufloxacin Deposits in Compromised Corneas[J]. Optom Vis Sci, 2014, 91(9): e241-e244.
[2] 宋佳丽. 浅析药品包装材料对药品质量的影响[J]. 科学技术创新, 2016(4): 3.
[3] 刘 东, 魏 晶. 美国DMF备案制度的实施对我国药包材监管制度变革的启示研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(14): 1572-1576.
[4] 韩晓伟, 陈 新. 药品包装材料对液体药剂质量的影响[J]. 生物技术世界, 2016(6): 212.
[5] 邢雪彬, 张 云, 孙姝琪, 等. 基于聚合物添加剂谱库的缓冲盐中塑料药品包装材料难挥发可溶出物的快速分析方法研究[J]. 分析测试学报, 2017(1): 25-30.
[6] 梁吉雷, 吴萌萌, 宋玉鹤, 等. 浅议我国药品包装材料现状及发展趋势[J]. 山东化工, 2017, 46(6): 65-67.
[7] YBB00012002, 国家药品包装容器(材料)标准: 低密度聚乙烯输液瓶[S].
[8] GB/T 18883-2002, 室内空气质量标准[S].
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 458-459.
[10] GRGUREVIĆ MH, JURETIĆ M, HAFNER A, et al. Tear fluid-eye drops compatibility assessment using surface tension[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2017, 43(2): 275-282.
[11] PUCKER AD. A Review of the Compatibility of Topical Artificial Tears and Rewetting Drops with Contact Lenses[J]. Contact Lens and Anterior Eye, 2020, 43(5): 426-432.
[12] WANG M, GANESALINGAM K, LOH CS, et al. Compatibility of phospholipid liposomal spray with silicone hydrogel contact lens wear[J]. Contact Lens and Anterior Eye, 2016, 40(1): 53-58.
[13] HONG HL, SUN JF, ZHANG Y, et al. Preparation, characterization and in vitro evaluation of tosufloxacin tosylate and hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex[J]. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 81(2): 249-258.
[14] REN YZ, CHENG WM, WANG YQ, et al. Analysis of the distortion of cantilever box girder with inner flexible diaphragms using initial parameter method[J]. Thin-Walled Structures, 2017, 117: 140-154.

（收稿日期：2021-06-17；修回日期：2021-09-24）