

# 萘敏维滴眼液稳定性考察

许东辉, 解钰, 刘建祯, 张英

山西省食品药品检验所, 山西 太原 030031

**【摘要】目的:** 对不同企业不同处方工艺的萘敏维滴眼液样品进行稳定性考察。**方法:** 不同企业样品置 60℃下放置, 于 0 天、5 天、10 天时分别取样考察不同处方工艺下性状、pH 值、有关物质、可见异物和含量等结果的变化。**结果:** 各企业样品的性状、可见异物、pH 值均无明显变化, 由于包材透水性造成样品含量普遍提高, 有关物质受各企业样品的 pH 值影响较大。**结论:** 样品的 pH 值为 5.1 时最稳定, 建议企业进一步优化处方工艺。

**【关键词】** 萘敏维滴眼液; 稳定性; 处方工艺; 高温试验; pH

**【中图分类号】** R-33

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1008-0430(2020)17-0115-02

萘敏维滴眼液为复方制剂, 主要原料有盐酸萘甲唑啉、马来酸氯苯那敏和维生素 B<sub>12</sub>, 临床用于缓解眼睛疲劳、结膜充血以及眼睛发痒等症状。由日本大冢制药公司研发, 最早在日本上市, 1997 年中国大冢制药有限公司获 SFDA 批准在国内上市(西药第三类), 曾用名“萘扑维滴眼液”<sup>[1]</sup>。

目前国内萘敏维滴眼液生产企业有 17 家, 不同企业采用的处方工艺有差别, 样品 pH 值控制不同, 在企业调研时发现个别企业存在高温配料和高温灭菌工艺。在对不同企业样品进行评价时发现各企业杂质水平差距较大。现选取几家企业的产品进行高温试验, 旨在通过加速降解的方式来考察不同处方工艺的样品质量稳定性。

## 1 材料与方 法

### 1.1 试剂与仪器

维生素 B<sub>12</sub> (批号: 100248-201705, 供 HPLC 使用 含量: 90.5%) 购自中国食品药品检定研究院; 盐酸萘甲唑啉 (批号: 100111-201104, 含量: 99.2%) 购自中国食品药品检定研究院; 马来酸氯苯那敏 (批号: 100047-201507, 含量: 99.7%) 购自中国食品药品检定研究院; 乙腈 (色谱纯 DIKMA Lot: R141066), 三乙胺 (分析纯西陇化工股份有限公司 130425), 冰醋酸 (分析纯国药集团化学试剂有限公司 20170930) 均购自国药集团化学试剂有限公司; 水为实验室自制超纯水。高效液相色谱仪 (型号: Ultimate 3000) 购自美国戴安公司; 电子天平 (型号: XS-105 DU) 购自瑞士梅特勒-托利多公司; pH 计 (型号: S40K) 购自瑞士梅特勒-托利多公司。

选取 7 家生产企业的萘敏维滴眼液: 山东 A 企业 (批号: 19070501)、辽宁 B 企业 (批号: 20190501)、广东 C 企业 (批号: 20030421)、江西 D 企业 (批号: 20191002)、江西 E 企业 (批号: 191002)、黑龙江 F 企业 (批号: 190503)、安徽 G 企业 (批号: 191001)

### 1.2 试验方法

将样品置 60℃下放置, 于 0 天、5 天、10 天时分别取样考察不同处方工艺下性状、pH 值、有关物质、可见异物和含量等结果的变化。

## 2 方法和结果

### 2.1 各项目检测方法

#### 2.1.1 性状

采用目测方法

#### 2.1.2 可见异物

依据《中国药典》2020 年版四部 0904<sup>[2]</sup>, 取样品 20 支,

在光照度 3000lx 下目检。

#### 2.1.3 pH 值

依据《中国药典》2020 年版四部 0631 进行测定。

#### 2.1.4 有关物质

有关物质一: (马来酸氯苯那敏和盐酸萘甲唑啉)

色谱条件与系统适用性试验: 用十八烷基键合硅胶为填充剂, 以辛烷磺酸钠缓冲液 (辛烷磺酸钠 1.57g 与磷酸二氢钾 1.7g, 用水溶解并稀释至 1000ml, 加三乙胺 5ml, 用磷酸调节 pH 值至 2.8) 为流动相 A, 以乙腈为流动相 B, 梯度洗脱 (0~10min、90%~78% A, 10~20min、78%~74% A, 20~32min、74% A, 32~60min、74%~60% A, 60~70min、60% A, 70~80min、60%~90% A); 检测波长为 223nm; 流速: 1.0ml/min; 进样量: 50 μl; 柱温: 30℃。

将样品作为供试品溶液, 将样品稀释 100 倍作为对照溶液。

系统适用性: 取盐酸萘甲唑啉适量, 用水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.2mg 的溶液, 取该溶液 1ml, 置 10ml 量瓶中, 加 1mol/L 氢氧化钠溶液 1ml, 摇匀, 放置 15 分钟后, 加 1mol/L 盐酸溶液 1ml, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为系统适用性溶液。精密量取 60 μl, 注入液相色谱仪, 系统适用性溶液中出现萘甲唑啉峰与萘甲唑啉杂质 A 峰 (相对保留时间约为 1.1), 二者的分离度应符合要求, 萘甲唑啉峰、马来酸峰、氯苯那敏峰、各杂质峰之间的分离度应符合要求。

有关物质二: (维生素 B<sub>12</sub>)

色谱条件同有关物质一

检测波长为 361nm 避光操作, 溶液临用新制。

#### 2.1.5 含量测定

色谱柱为 CN-3 柱, 流动相为 0.5%三乙胺 (用磷酸调节 pH 值至 3.5), 流速为 1.0ml/min, 检测波长为 280nm, 柱温: 30℃, 进样量: 20 μl。

### 2.2 试验结果

7 批样品置 60℃放置 10 天, 外观均无显著性变化、可见异物也均未见异常, pH 值也无显著变化, 见图 1。

#### 2.2.1 有关物质

##### 2.2.1.1 有关物质一

盐酸萘甲唑啉杂质 A 是盐酸萘甲唑啉主要的降解杂质, 也是制剂最主要的降解杂质。各企业样品中, 在 60℃放置条件下, 杂质呈增大趋势, 其中盐酸萘甲唑啉杂质 A 增幅较大, 江西 E 企业、黑龙江 F 企业和安徽 G 企业的盐酸萘甲唑啉杂质 A 变化明显, 见图 2、图 3、图 4。

盐酸萘甲唑啉稳定性与样品 pH 值有关, 用 spss 软件将 60℃放置 10 天的盐酸萘甲唑啉杂质 A 增长幅度与样品 pH 值

进行相关分析,相关系数为0.854,二者显著相关(P<0.01),二者关系见图5。

从图中可以看出,pH值越高,样品越不稳定,越容易降解出杂质A。

2.2.1.2 有关物质二

各企业样品,在60℃放置条件下,维生素B<sub>12</sub>最大单杂都有增大趋势,其中安徽G企业样品最大单杂增幅较大。B<sub>12</sub>总杂增幅明显,其中山东A企业、安徽G企业和黑龙江F企业总杂增长较大,见图6、图7。

维生素B<sub>12</sub>的稳定性受溶液pH值影响较大<sup>[3]</sup>,对60℃放置10天的维生素B<sub>12</sub>总杂增长幅度与样品pH进行分析,见图8。

从图中可以看出,维生素B<sub>12</sub>稳定性与样品的pH值有关,在pH值为5.1时,维生素B<sub>12</sub>最稳定。

2.2.2 含量考察(见图9、图10、图11)

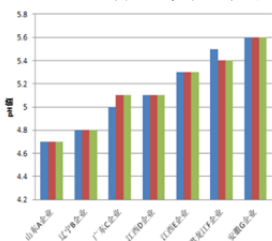


图1 样品pH值变化图  
Figure 1 The variation diagram of pH

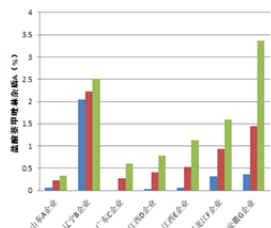


图2 盐酸萘甲唑啉杂质A变化图  
Figure 2 The variation diagram of impurity A

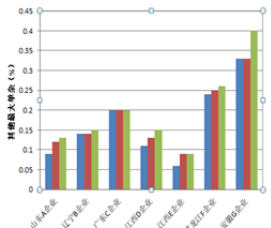


图3 有关物质一其他最大单杂变化图  
Figure 3 The variation diagram of the maximal other impurities

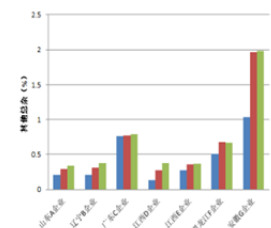


图4 有关物质一其他总杂变化图  
Figure 4 The variation diagram of the Sum of other impurities

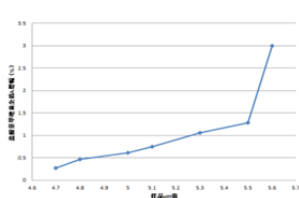


图5 盐酸萘甲唑啉杂质A增幅均值与样品pH值关系图谱  
Figure 5 The diagram of the relationship between the growth of impurity A and pH

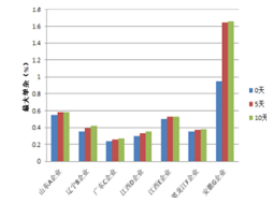


图6 维生素B<sub>12</sub>最大单杂变化图  
Figure 6 The variation diagram of the maximal impurities of VB<sub>12</sub>

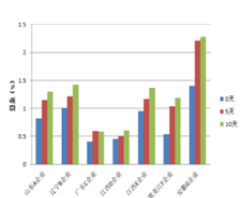


图7 维生素B<sub>12</sub>总杂变化图  
Figure 7 The variation diagram of the Sum of impurities of VB<sub>12</sub>

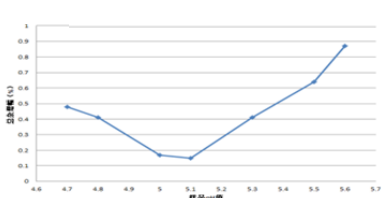


图8 维生素B<sub>12</sub>总杂增幅与样品pH关系图谱  
Figure 8 The diagram of the relationship between the growth of the Sum of impurities of VB<sub>12</sub> and pH

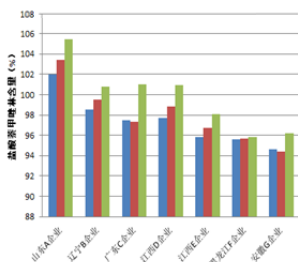


图9 盐酸萘甲唑啉含量变化图  
Figure 9 The variation diagram of the content of Naphazoline Hydrochloride

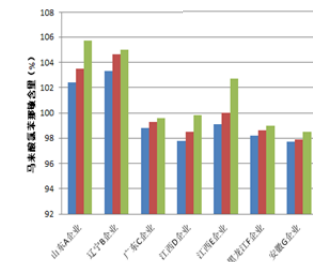


图10 马来酸氯苯那敏含量变化图  
Figure 10 The variation diagram of the content of the Chlorphenamine Maleate

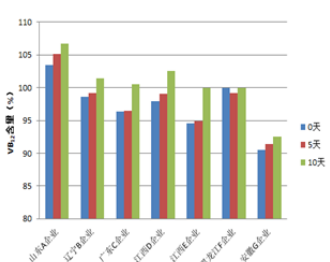


图11 维生素B<sub>12</sub>含量变化图  
Figure 11 The variation diagram of the content of VB<sub>12</sub>

结果显示:随着60℃放置时间的增加,三个主成分含量呈增大趋势,这和滴眼剂瓶透水失水相关。

3 讨论

在60℃放置加速降解的条件下,各企业样品的性状、可见异物、pH值均无明显变化。由于包材透水性造成样品含量普遍提高。在60℃条件下放置,杂质呈增大趋势,同时还发现样品稳定性受pH值影响较大。现行标准规定萘敏维滴眼液的pH值应为4.5~6.0,但不同企业的产品pH值控制不同。样品的pH值越高,越容易降解出盐酸萘甲唑啉杂质A;而维生素B<sub>12</sub>在样品的pH值为5.1时最稳定。结合现行质量标准杂质限度<sup>[4-7]</sup>,建议生产企业控制样品的pH值为5.1。个别企业生产中存在的高温配料和高温灭菌步骤,有主药成分降解风险,建议相关企业进一步优化生产工艺,保证产品稳定性,提高产品质量。

参考文献:

[1] 张世磊,白若琬,李津,等.萘敏维滴眼液的抑菌效力测定[J].食品与药品,2011,13(1):42~43  
[2] 中国药典[s].2020年版.四部.116~118  
[3] 许倩倩,成雪,贾迪等.对高效液相色谱法测定保健食品

中维生素B<sub>12</sub>含量结果的影响[J].食品安全质量检测学报.2020,11(23):8793~8797  
[4] 中国药典[s].2020年版.二部.1207~1208  
[5] 国家食品药品监督管理总局标准YBH01912017[s]  
[6] 国家食品药品监督管理总局标准YBH00192016[s]  
[7] 国家食品药品监督管理总局标准YBH02422014[s]