

牛磺酸滴眼液的渗透压考察及其影响因素分析

张彤¹, 王焱², 余立¹

(1. 北京市药品检验所 北京 100035; 2. 沈阳药科大学 沈阳 110016)

摘要 目的: 了解牛磺酸滴眼液的渗透压现状及处方组成对其影响情况。方法: 采用 SMC-30B 渗透压摩尔浓度测定仪, 采用冰点下降法对国内 5 个厂家牛磺酸滴眼液进行渗透压摩尔浓度测定。结果: 多数牛磺酸滴眼液的渗透压均高出人眼可耐受的渗透压范围, 处方组成的不合理是造成渗透压超标的主要因素。结论: 牛磺酸滴眼液的渗透压现状亟待解决, 其处方组成需要进一步研究改进。

关键词: 牛磺酸滴眼液; 渗透压摩尔浓度; 处方组成

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2011)03-0589-03

Studies on the osmotic pressure of Taurine Eye Drops and its affect factors

ZHANG Tong¹, WANG Yan², YU Li¹

(1. Beijing Insititute for Drug Control, Beijing 100035, China;

2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract Objective: In order to understand the current information about the osmotic pressure of taurine eye drops and the influence of components of the formulation. **Method:** Using SMC-30B osmotic pressure tester to measure the osmolality of taurine eye drops of the 5 factories by freezing-point depression method. **Results:** Most of the samples have higher osmotic pressure beyond the tolerance of human's eyes, the unreasonable prescription is the main factor leading to the results. **Conclusion:** The situation of Taurine eye drops of osmotic pressure is urgently to be solved. Component of formulation needs to be further studied and improved.

Key words: taurine eye drops; osmolality; components of formulation

渗透压与人体生物膜的溶质扩散或液体转移的生物过程有很大关系。生产注射剂、滴眼剂等药物制剂时必须考虑其渗透压。滴眼剂的渗透压应与人的泪液等渗, 人泪液的渗透压为 749.805 kPa ($286\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) 与 0.91% 氯化钠溶液渗透压相当^[1]。若使用高渗滴眼液, 可使患者眼内角膜失去水分, 致使眼组织干燥而产生不适感觉。低渗的滴眼液能使患眼角膜胀大而产生刺激, 这些让眼部不适的刺激感还会使患者泪液增加而迅速稀释或冲去药液, 从而降低药品的生物利用度。

牛磺酸滴眼液自 2005 年版《中国药典》^[2] 开始成为药典收载品种, 临床主要用于牛磺酸代谢失调引起的白内障, 也可用于急性结膜炎、疱疹性结膜炎、病毒性结膜炎的辅助治疗。牛磺酸滴眼液主要

由牛磺酸和适量辅料组成, 辅料主要包括 pH 调节剂、渗透压调节剂、增稠剂、抑菌剂和防腐剂。各生产厂家在处方组成和辅料用量上存在明显差异。2005 年版《中国药典》牛磺酸滴眼液项下未设立渗透压摩尔浓度检查项, 因此, 本文作者对国内生产的牛磺酸滴眼液进行了渗透压摩尔浓度考察, 并就本品的组成对其渗透压的影响进行了初步分析, 为 2010 年版《中国药典》牛磺酸滴眼液项下增设渗透压摩尔浓度检查项及进一步研究改进其处方组成提供了科学依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 SMC-30B 渗透压摩尔浓度测定仪(天河医疗仪器有限公司), 仪器测定范围 0 ~ 3000 $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{H}_2\text{O}$, 准确度为 $\pm 3 \text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{H}_2\text{O}$

第一作者 Tel: (010) 83222411; E-mail: zhangtong74@hotmail.com

O 重复性 $RSD \leq 1\%$ ($300 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1} \text{H}_2\text{O}$)。50 μL 自动移液器(GILSON)。

1.2 试药 牛磺酸滴眼液(均为国产市售品,规格均为 5%。湖北 A 厂样品批号: 070701,宁夏 B 厂样品批号: 3061203,长春 C 厂样品批号: 071001,山东 D 厂样品批号: 070522201,武汉 E 厂样品批号: 060701),氯化钠(基准)北京化学试剂公司,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 测定方法 照《中国药典》2010 年版二部附录 IX G 渗透压摩尔浓度测定法^[3]及 SMC-30B 渗透压摩尔浓度测定仪说明书,按冰点下降法测定 5 个厂家样品的渗透压摩尔浓度,以每千克溶液中溶质的毫渗透压摩尔浓度($\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$)表示。

2.2 线性试验 取经 105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 2 h 的基准氯化钠适量,精密称定,分别配成每 1 mL 中含 6.9,15,

21,24 mg 的系列标准溶液。各精密量取 50 μL ,按“2.1”项下方法测定。以 X 表示氯化钠浓度, Y 表示渗透压摩尔浓度,求得线性回归方程为:

$$Y = 31.73X - 0.8129 \quad r = 0.9998$$

2.3 重现性试验 用标准氯化钠溶液($300 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$)重复测定 6 次,结果分别为 298,300,298,299,298,300 $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。平均 299 $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$, $RSD = 0.33\%$ 。

2.4 样品测定结果 对市售的 5 个国内厂家生产的牛磺酸滴眼液分别进行测定,结果见表 1(注:①表 1 中渗透压测定结果为 2 次测定的平均值。②由于具体辅料量不便公开,所以用主辅料重量比表达辅料的加入量,因主药浓度一定,故将牛磺酸加入量设为 1000,辅料数值越高,说明本品组成中辅料所占比例越大,加入量越多)。

表 1 渗透压考察结果及处方

Tab 1 The results of osmotic pressure and prescription

样品 (sample)	结果(result) $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$	处方组成 (prescription)	主辅料重量比 (weight ratio of drug and excipient)
湖北 A 厂 (Hubei factory A)	633	牛磺酸(taurine)、硼酸(boric acid)、硼砂(borax)、羟苯乙酯(hydroxyphenyl ethyl ester)	1000:261
宁夏 B 厂 (Ningxia factory B)	663	牛磺酸(taurine)、硼酸(boric acid)、氯化钠(sodium chloride solution)、玻璃酸钠(sodium hyaluronate)、苯扎溴铵(benzalkonium bromide)	1000:292
长春 C 厂 (Changchun factory C)	629	牛磺酸(taurine)、硼酸(boric acid)、硼砂(borax)、羟苯乙酯(hydroxyphenyl ethyl ester)	1000:256
山东 D 厂 (Shandong factory D)	413	牛磺酸(taurine)、玻璃酸钠(sodium hyaluronate)、硼砂(borax)、依地酸二钠(EDTA)、苯扎溴铵(benzalkonium bromide)	1000:39
武汉 E 厂 (Wuhan factory E)	681	牛磺酸(taurine)、硼酸(boric acid)、硼砂(borax)、玻璃酸钠(sodium hyaluronate)、羟苯甲酯(hydroxybenzyl methyl ester)、羟苯丙酯(hydroxybenzyl propyl ester)	1000:386
0.6% 氯化钠溶液 (0.6% sodium chloride solution)	177		
1.5% 氯化钠溶液 (1.5% sodium chloride solution)	445		
5% 牛磺酸溶液 (5% taurine solution)	385		

3 讨论

3.1 每份样品测定平行 2 次时,应重新取样置另一干净的测定管中,因为降至冰点后再融化的溶液,溶质可能不是均匀分布于溶剂中,易导致过早结晶,影响测定结果的重现性。同时应保证每次取样量一

致,并排除测定管底部可能存在的气泡。

3.2 据文献报道,眼部可适应相当于 0.8%~1.2% 氯化钠溶液的渗透压,最多可至 0.6%~1.5% 氯化钠溶液的渗透压^[1]。因此,从表 1 试验结果可看出:仅 D 厂样品的渗透压摩尔浓度在人眼部

耐受范围内(约 $180 \sim 450 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) ,而其余 4 个厂的样品均高出范围。经在国家药监局的网站查询,获得本品批准文号的生产厂家有 35 家,推测国内可能还有其他厂家的产品不能满足要求。

3.3 牛磺酸滴眼液在 USP、BP、EP 和 JP 中均未收载,《中国药典》2005 年版和 2010 年版中收载的本品浓度规格均为 5%。从表 1 试验结果可看出:不加任何辅料的 5% 牛磺酸溶液的渗透压浓度已经达到 $385 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 了,本身就高于人泪液的渗透压。经与这 5 个厂家联系,了解到多数厂家从未考虑或考察过本品主药的浓度规格对渗透压的影响,只是作为仿制药生产沿用至今。所以,随着对滴眼剂质量控制提高的需要,可以在满足临床疗效的基础上,结合渗透压指标,重新评价或研究牛磺酸滴眼液中牛磺酸浓度的合理性和科学性。

3.4 溶液的渗透压依赖于溶液中溶质粒子的数量,

是溶液的依数性之一,它反映的是溶液中各种溶质对溶液渗透压贡献的总和。如果降低主药浓度对临床疗效有不利影响,那么从表 1 也可看出,在各厂产品浓度规格均为 5% 的条件下,主辅料重量比越高则其渗透压摩尔浓度就越高,但主辅料重量比降低至较低的数值(如山东 D 厂的 1000:39),其渗透压摩尔浓度就可达到人眼部耐受范围内。因此,考虑合理减少辅料用量,从而降低产品渗透压也不失为一种有效的改进途径。

参考文献

- 1 HU Xu-ming(胡绪鸣). Practical technology of eye drops(实用滴眼剂工艺学). Hubei(湖北): Wuhan Publishing House(武汉出版社), 1997. 29
 - 2 Ch P(中国药典). 2005. Vol II(二部): 51
 - 3 Ch P(中国药典). 2005. Vol II(二部): Appendix(附录) 65
- (本文于 2010 年 6 月 21 日收到)

安捷伦科技公司推出第二代低热容系统

2011 年 3 月 15 日,北京 - 安捷伦科技公司(纽约证交所: A) 今日推出用于气相色谱的 Agilent LTM - II 系统,这是第二代低热容专利技术,使用更快的色谱柱加热/冷却循环大大提高样品通量。

LTM - II 系统可以利用标准安捷伦色谱数据系统软件,使用户能够将通量更高的 LTM 技术无缝集成到他们的实验室工作流程中。

Agilent LTM - II 系统可与以性能强大而闻名的 Agilent 7890A GC 联用。与使用传统气相色谱柱温箱的 7890A 不同,此系统的色谱柱被加热元件和温度传感器包裹,程序升温速率与降温速度都将显著加快。

LTM 系列 II 系统使用与 7890A GC 相同的、现有 GC 和 GC/MS 方法所采用的进样系统、检测器和熔融石英色谱柱。安捷伦方法转换软件能够方便用户进行方法转化,利用更快的程序升温和降温实现更快速的色谱运行周期。

安捷伦的另一项气相色谱专利技术 - 微板流路控制技术,可提供可靠的、无泄漏的反吹功能,延长色谱柱寿命。这使色谱柱免受污染,还省去了烘烤去除后流出化合物所耗的时间,进一步提高了效率。微板流路控制技术配合 LTM - II 能够实现二维色谱的功能,可实现对不同色谱柱在同一运行周期同时提供独立的温度控制。

这些特性使得快速 Agilent LTM - II 系统非常适于石油化工、环境分析、食品安全检测、法医学、药物 QA/QC 以及食品/香精/香料的分析。

LTM 硬件包含一个用于安捷伦 7890A GC 的可更换的柱箱门,包括内置电子器件和插槽,可以控制多达四个 LTM 柱模块。如有需要,7890A GC 仍可用作传统柱温箱的气相色谱。

要了解安捷伦 LTM 系列 II GC 的详情和订购信息,请访问: www.agilent.com/chem/LTM。

更多资讯请访问公司官网 www.agilent.com.cn。