

# 酒石酸溴莫尼定滴眼液中 12 种抑菌剂含量测定方法的建立及评价

蒋静静\*

(无锡市药品安全检验检测中心, 无锡 214028)

**摘要: 目的** 建立高效液相色谱法同时测定酒石酸溴莫尼定滴眼液中可能含有的 12 种常见抑菌剂(苯甲酸、苯甲醇、山梨酸、羟苯甲酯、硫柳汞钠、羟苯乙酯、盐酸氯己定、羟苯丙酯、羟苯丁酯、苯扎氯铵、度米芬、苯扎溴铵)的含量,对收集到的国内 4 个生产厂家的 48 批样品进行检测及评价。**方法** 采用资生堂 CAPCELL PAK C18 MGII 色谱柱(4.6×250 mm, 5 μm);以 0.02 mol/L 乙酸铵溶液(用冰醋酸调节 pH 值至 4.5)为流动相 A, 甲醇为流动相 B, 梯度洗脱, 检测波长为 262 nm。**结果** 12 种抑菌剂间分离度均符合要求, 空白辅料对抑菌剂测定没有干扰, 各抑菌剂在所考察的浓度范围内具有良好的线性关系, 平均回收率范围为 92.8%~105.7%, RSD 为 0.3%~1.9% (n=9)。结果显示 48 批样品所测抑菌剂的种类与处方标示相符, 抑菌剂含量为各自处方标示量的 24%~102%。**结论** 该方法灵敏、快速、专属性强, 可作为酒石酸溴莫尼定滴眼液中抑菌剂质量控制的方法, 为滴眼液的质量控制提供依据。**关键词:** 抑菌剂; 酒石酸溴莫尼定滴眼液; 梯度洗脱; 高效液相色谱法

## Establishment and evaluation of determination methods of 12 bacteriostatic agents in brimonidine tartrate eye drops

JIANG Jing-Jing\*

(Wuxi Center for Drug Safety Control, Wuxi 214028, China)

**ABSTRACT: Objective** To establish an HPLC method for the simultaneous determination of 12 common bacteriostatic agents (benzoic acid, benzyl alcohol, sorbic acid, methylparaben, thimerosal, ethylparaben, chlorhexidine acetate, propyl hydroxybenzoate, butyl p-hydroxybenzoate, benzalkonium bromide, domiphen bromide, benzalkonium chloride) in brimonidine tartrate eye drops. The 48 batches of samples collected from 4 domestic manufacturers were tested and evaluated. **Methods** Shiseido CAPCELL PAK C18 MGII column (4.6 mm×250 mm, 5 μm) was used, 0.02 mol/L ammonium acetate (pH adjusted to 4.5 by glacial acetic acid) (mobile phase A) and methyl alcohol (mobile phase B) were used for gradient elution, and the detection wavelength was 262 nm. **Results** The separation degree of 12 bacteriostatic agents reached the requirements, and the blank excipients did not interfere with the determination of bacteriostatic agents, the linear relationship of bacteriostatic agents in their linear range was good, the average recoveries were in the range of 92.8% to 105.7% and the RSDs were 0.3%~1.9% (n=9). The qualitative analysis showed that the types of bacterial inhibitors in 48 batches were all in agreement with the formulation. The quantitative determination showed that the contents of bacterial inhibitors were between 24%~102% of the formulation. **Conclusion** The method is sensitive, rapid and specific, and can be

\* 通信作者: 蒋静静, 主管药师, 研究方向为药物分析。E-mail: 270227671@qq.com

\*Corresponding author: JIANG Jing-Jing, Pharmacist-in-Charge, Wuxi Center for Drug Safety Control, Wuxi 214028, China. E-mail: 270227671@qq.com

used for the accurate quantitative determination of multiple bacteriostatic agents in brimonidine tartrate eye drops. This study can provide technical support for the standardized use of bacteriostatic agents in this variety.

**KEY WORDS:** bacteriostatic agents; brimonidine tartrate eye drops; gradient elution; high performance liquid chromatography

## 0 引言

青光眼是一种发病迅速、危害性大、可随时导致失明的常见疑难眼病。其特征就是眼内压间断或持续性升高的水平超过眼球所能耐受的程度,从而给眼球各部分组织和视功能带来损害,导致视神经萎缩、视野缩小、视力减退<sup>[1]</sup>。眼压是其中唯一已知的可控风险因素,目前使用局部抗青光眼药品是降低眼压的主要方法之一<sup>[2]</sup>。酒石酸溴莫尼定滴眼液为一种肾上腺素受体激动剂,其可以高度选择 $\alpha_2$ -肾上腺素受体,用于降低眼压,是一种较为安全有效的治疗青光眼的药物<sup>[3]</sup>。酒石酸溴莫尼定滴眼液,原研生产商为 Allergan Inc.,主要用于降低开角型青光眼及高眼压症患者的眼压。

本文收集了国产酒石酸溴莫尼定滴眼液共 48 批次,覆盖全部国内 4 家生产企业及 4 个批准文号。其中 1 家企业为单剂量包装,其余 3 家均为多剂量包装。《中国药典》2020 年版(四部)规定,多剂量眼用制剂一般应加适当抑菌剂,尽量选用安全风险小的抑菌剂<sup>[4]</sup>,但对抑菌剂的具体种类和加入量未作规定,并非所有生产企业均使用相同的抑菌剂,部分生产企业也未在药品说明书中明确标示抑菌剂的含量<sup>[5]</sup>。临床数据表明,抑菌剂的加入对眼部均有不同程度的刺激性,使用过量还会对眼组织产生损害,如苯扎氯铵可导致眼部炎症、过敏、纤维化和干眼症;硫柳汞可引起明显的点状角膜上皮损伤、可使隐形眼镜变色,眼药水中的防腐剂有细胞毒性作用。因此抑菌剂加入的量应严格控制<sup>[6]</sup>。国产酒石酸溴莫尼定滴眼液执行《中国药典》2020 年版(二部)及散剂标准,除 1 家企业未添加抑菌剂,其余均缺少抑菌剂相关的检测项目。针对国产酒石酸溴莫尼定滴眼液现行标准存在的一些不足,为客观分析国产酒石酸溴莫尼定滴眼液的质量现状,评价其抑菌剂种类及含量是否与处方标注一致,本文在参考文献<sup>[7-10]</sup>的基础上,建立高效液相色谱(HPLC)法测定酒石酸溴莫尼定滴眼液中抑菌剂含量的方法。

## 1 材料与方 法

### 1.1 仪器与试剂

高效液相色谱仪带二极管阵列检测器(美国 Waters 公司, e2695-2998); XSE205 型电子天平(梅特勒公司); S400 型酸度计(梅特勒公司); Genpure Pro UV-TOC/UF 超纯水仪(赛默飞公司)。

甲醇、乙腈(色谱纯,美国 Merck 公司); 乙酸铵、冰醋酸(分

析纯,国药集团化学试剂有限公司); 水为超纯水。

对照品: 苯甲酸(批号: 100419-201703, 纯度为 99.9%), 苯甲醇(批号: 190019-202205, 纯度为 100.0%), 山梨酸(批号: 190126-202102, 纯度为 99.7%), 羟苯甲酯(批号: 100278-201906, 纯度为 99.9%), 硫柳汞钠(批号: 135050-201401, 纯度为 94.6%), 羟苯乙酯(批号: 100847-202105, 纯度为 100.0%), 醋酸氯己定(批号: 100183-202105, 纯度为 97.1%), 羟苯丙酯(批号: 100444-202005, 纯度为 99.9%), 羟苯丁酯(批号: 110792-202204, 纯度为 99.8%), 苯扎溴铵(批号: 135051-202002, 含苯扎溴铵 10.2 mg/mL), 度米芬(批号: 100455-202002, 纯度为 99.8%), 苯扎氯铵(批号: 101565-202201, 含苯扎氯铵 12.56 mg/mL, 含十二烷基取代同系物约 75%, 十四烷基取代同系物约 24%) 均购自中国食品药品检定研究院。

### 1.2 实验样品

酒石酸溴莫尼定滴眼液样品均为国家药品抽检样品, 样品来源可靠。共 48 批, 分别来自 4 个生产企业: I-IV, 样品信息见表 1。

酒石酸溴莫尼定原料(III 企业提供), 空白辅料为各企业提供。

表 1 样品信息

Table 1 The sample information

生产企业	批次	规格	抑菌剂种类	标示量 (mg/mL)
I	14	5 mL:10 mg	苯扎溴铵	0.05
II	15	0.3 mL:0.45 mg	未添加	无标示量
III	1	5 mL:10 mg	苯扎溴铵	0.05
IV	18	5 mL:10 mg	苯扎氯铵	0.05

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 溶液的配制

供试品溶液: 直接取样品作为供试品溶液。

混合对照品溶液: 精密称(量)取上述 12 种对照品各适量, 分别加 20% 乙腈稀释制成浓度为 1 mg/mL 的对照品贮备液。精密量取除苯扎氯铵对照品贮备液外的其他 11 种对照品贮备液适量, 置同一量瓶中, 用水稀释制成分别约含 0.05 mg/mL 苯甲酸、0.05 mg/mL 苯甲醇、0.005 mg/mL 山梨酸、0.005 mg/mL 羟苯甲酯、0.02 mg/mL 硫柳汞钠、0.005 mg/mL 羟苯乙酯、0.02 mg/mL 醋酸氯己定、0.005 mg/mL 羟苯丙酯、0.005 mg/mL 羟苯丁酯、0.05 mg/mL 苯扎溴铵和 0.05 mg/mL 度米芬的混合对照品溶液。

苯扎氯铵对照品溶液: 精密量取适量苯扎氯铵对照品贮备

液,用水稀释制成约含 0.05 mg/mL 苯扎氯铵的对照品溶液(苯扎氯铵由取代同系物组成,其中十二烷基取代同系物与苯扎溴铵色谱行为一致,因此,将苯扎氯铵对照品溶液单独配制)。

含量测定对照品溶液:精密量取苯扎溴铵、苯扎氯铵对照品适量,分别用水稀释制成各含 0.05 mg/mL 的含量测定对照品溶液。

空白辅料溶液:取各家企业处方中所有辅料(除抑菌剂外)与主药酒石酸溴莫尼定,按各自最大处方浓度混合配制。

### 1.3.2 色谱条件

采用资生堂 CAPCELL PAK C18 MGII 色谱柱(4.6×250 mm, 5 μm);以 0.02 mol/L 乙酸铵溶液(用冰醋酸调节 pH 值至 4.5)为流动相 A,甲醇为流动相 B;梯度洗脱;柱温:30°C;进样量:20 μL;流速 1.0 mL/min;检测波长 262 nm。梯度洗脱程序见表 2。

表 2 梯度洗脱程序  
Table 2 Gradient elution program

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	60	40
8	60	40
18	10	90
23	10	90
24	60	40
30	60	40

## 2 结果与分析

### 2.1 抑菌剂的选择

因化学结构与性质不同,滴眼液常用的抑菌剂分为 5 类,分别为季铵盐类(苯扎溴铵、苯扎氯铵)、有机汞类(硫柳汞、醋酸苯汞、硝酸苯汞)、醇类(三氯叔丁醇、苯甲醇)、对羟基苯甲酸酯类(羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯等)、酸及其盐类(山梨酸、苯甲酸钠、盐酸氯己定、硼酸类化合物)<sup>[11]</sup>。本研究建立了 HPLC 同时测定 5 大类中 12 种常用抑菌剂的方法,并首次用于国产酒石酸溴莫尼定滴眼液上市后再评价。

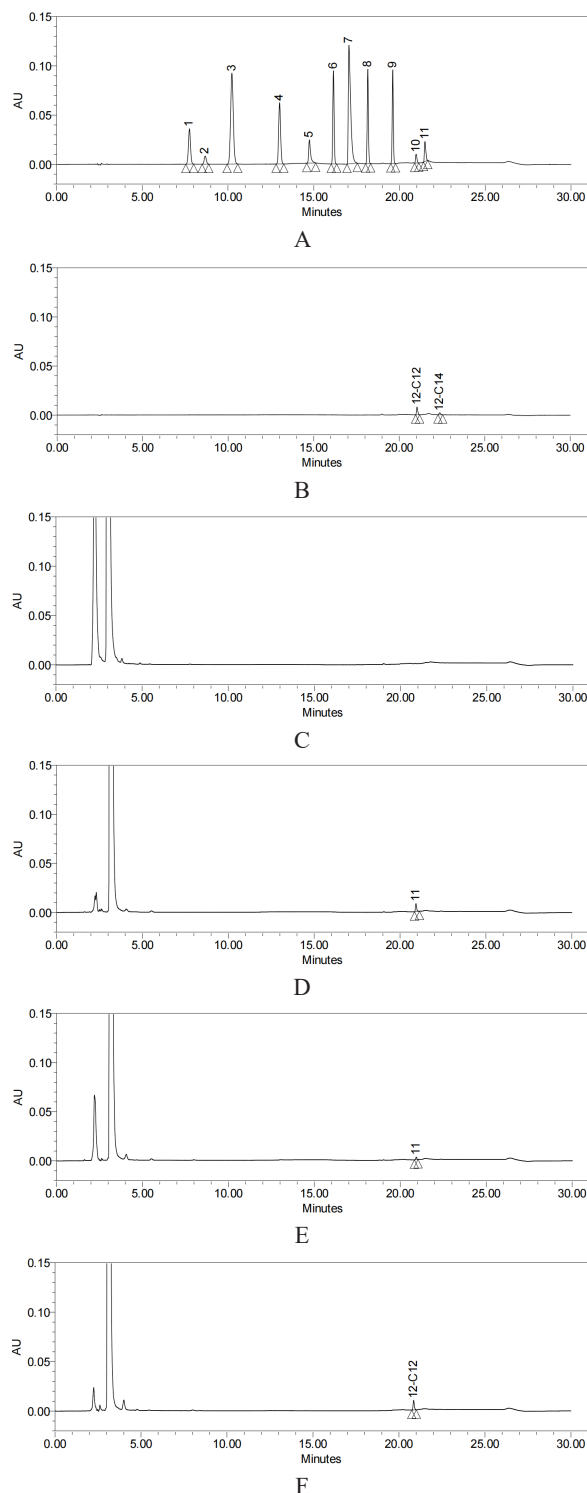
### 2.2 检测波长的确定

综合考虑到 12 种抑菌剂的最大吸收波长和响应值,且酒石酸溴莫尼定滴眼液处方中含有的苯扎溴铵和苯扎氯铵在 262 nm 附近有最大吸收,并保证各个成分的检测限、定量限均能达到定性、定量的要求,最终选择在 262 nm 波长对滴眼液中抑菌剂含量进行测定。

### 2.3 方法学考察

#### 2.3.1 专属性

取 1.3.1 项下混合对照品溶液、苯扎氯铵对照品溶液、空白辅料溶液、供试品溶液,按 1.3.2 项下色谱条件进样分析,结果见图 1,主成分和空白辅料均不干扰抑菌剂的测定。



A. 混合对照品溶液; B. 苯扎氯铵对照品溶液; C. 空白辅料溶液; D. 生产企业 I 供试品溶液;  
E. 生产企业 III 供试品溶液; F. 生产企业 IV 供试品溶液  
1. 苯甲酸对照品; 2. 苯甲醇对照品; 3. 山梨酸对照品; 4. 羟苯甲酯对照品; 5. 硫柳汞对照品;  
6. 羟苯乙酯对照品; 7. 醋酸氯己定对照品; 8. 羟苯丙酯对照品; 9. 羟苯丁酯对照品; 10. 苯扎溴铵对照品;  
11. 度米芬对照品; 12-C12. 苯扎氯铵对照品 n-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; 12-C14. 苯扎氯铵对照品 n-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical chromatograms

#### 2.3.2 PAD 光谱图

采用 PAD 检测器在 210~400 nm 分别对苯甲酸(7.800 min)、

苯甲醇 (8.643 min)、山梨酸 (10.215 min)、羟苯甲酯 (12.948 min)、硫柳汞钠 (14.535 min)、羟苯乙酯 (16.120 min)、醋酸氯己定 (16.938 min)、羟苯丙酯 (18.130 min)、羟苯丁酯 (19.609 min)、苯扎溴铵 (20.914 min)、度米芬 (21.431 min)、苯扎氯铵 (n-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 峰 21.014 min、n-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub> 峰 22.373 min) 对照品溶液进行光谱扫描, 各抑菌剂的紫外吸收光谱图见图 2。通过保留时间与紫外吸收光谱对样品中的抑菌剂进行定性分析。

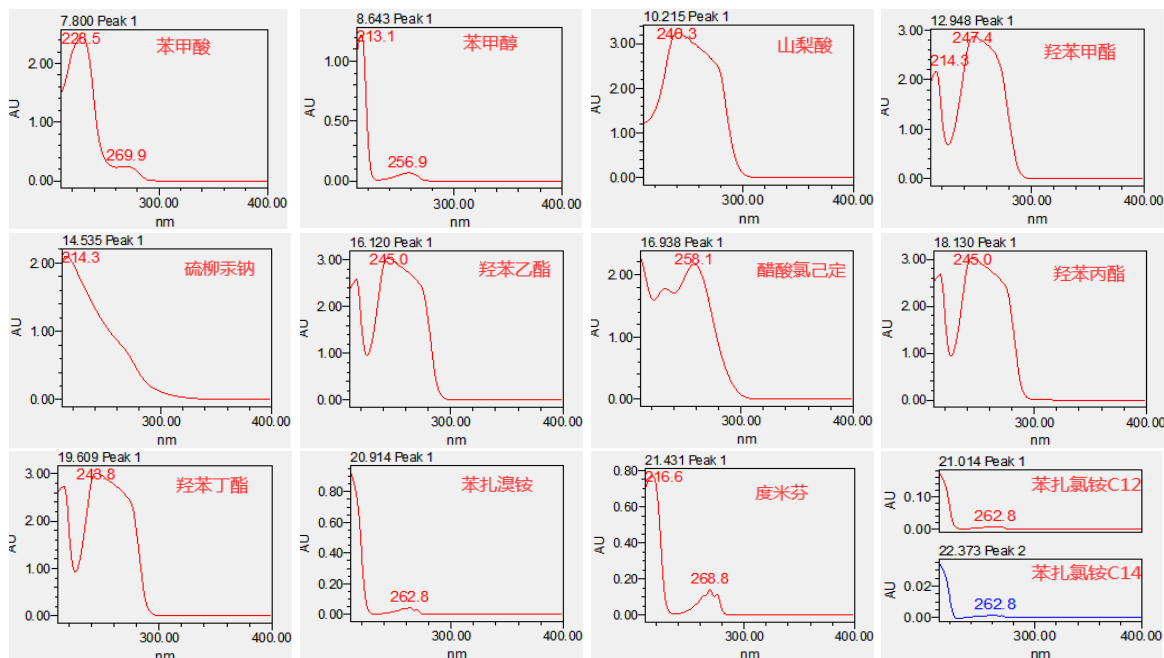


图 2 各抑菌剂 PDA 扫描图 (210~400 nm)

Fig.2 PDA scan of each bacteriostatic agent (210~400 nm)

表 3 线性、定量限与检测限结果

Table 3 Results of linearity, quantitation limit and detection limit

对照品	线性方程	相关系数 (r)	范围 (μg/mL)	定量限 (μg/mL)	检测限 (μg/mL)
苯甲酸	y=6099x-1365	0.9997	2.5794~103.1767	1.5	0.5
苯甲醇	y=1491x-847	0.9996	5.1220~102.4400	5.1	1.5
山梨酸	y=247184x-6786	0.9996	0.2547~10.1893	0.05	0.02
羟苯甲酯	y=107337x-2931	0.9996	0.2524~10.0979	0.05	0.02
硫柳汞钠	y=20801x-54812	0.9991	3.8173~38.1730	1.9	0.6
羟苯乙酯	y=100958x-1674	0.9996	0.2575~10.3000	0.05	0.02
醋酸氯己定	y=61282x-34144	0.9996	1.0028~40.1140	0.6	0.2
羟苯丙酯	y=94526x-2047	0.9996	0.2541~10.1658	0.05	0.02
羟苯丁酯	y=87353x-3836	0.9994	0.2592~10.3672	0.05	0.02
苯扎溴铵	y=1007x-1025	0.9997	5.1000~102.0000	5.1	1.5
度米芬	y=2613x-1721	0.9993	2.5209~100.8379	2.5	0.8
苯扎氯铵 n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	y=1130x-712	0.9999	7.5360~75.3600	5.7	1.9
苯扎氯铵 n-C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	y=1073x-369	0.9990	2.4115~24.1152	1.8	0.6

### 2.3.4 精密度

取 1.3.1 项下混合对照品溶液和苯扎氯铵对照品溶液, 按 1.3.2 项下色谱条件, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 苯甲酸、苯甲醇、山梨酸、羟苯甲酯、硫柳汞钠、羟苯乙酯、醋酸氯己定、羟苯丙酯、

### 2.3.3 线性和范围、定量限与检测限

取 1.3.1 项下的对照品贮备液适量, 用水逐级稀释配制成一一系列不同浓度的混合对照品溶液, 按 1.3.2 项下的色谱条件, 进行测定, 以 S/N=3 为检测限 (LOD), 以 S/N=10 为定量限 (LOQ), 以浓度为横坐标 (X, μg/mL), 峰面积为纵坐标 (Y), 进行线性回归, 结果各抑菌剂的线性相关系数 r 均不小于 0.9990, 线性关系良好, 结果详见表 3。

羟苯丁酯、苯扎溴铵、度米芬、苯扎氯铵 n-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 和苯扎氯铵 n-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub> 峰面积的 RSD 分别为 0.2%、0.8%、0.1%、0.3%、0.4%、0.1%、0.2%、0.1%、0.3%、0.3%、0.7%、0.3% 和 1.2%, 均小于 2.0%, 精密度良好。

## 2.3.5 重复性

取 1.3.1 项下对照品贮备液，用空白辅料溶液稀释，制成含 0.05 mg/mL 苯甲酸、0.05 mg/mL 苯甲醇、0.005 mg/mL 山梨酸、0.005 mg/mL 羟苯甲酯、0.02 mg/mL 硫柳汞钠、0.005 mg/mL 羟苯乙酯、0.02 mg/mL 醋酸氯己定、0.005 mg/mL 羟苯丙酯、0.005 mg/mL 羟苯丁酯、0.05 mg/mL 苯扎溴铵和 0.05 mg/mL 度米芬混合抑菌剂的滴眼液 (1) 以及含 0.05 mg/mL 苯扎氯铵的滴眼液 (2)。均平行制备 6 份，按 1.3.2 项下色谱条件进样分析，按外标法计算各抑菌剂含量及 RSD% (n=6)。结果显示，抑菌剂苯甲酸、苯甲醇、山梨酸、羟苯甲酯、硫柳汞钠、羟苯乙酯、醋酸氯己定、羟苯丙酯、羟苯丁酯、苯扎溴铵、度米芬、苯扎氯铵 n-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 和苯扎氯铵 n-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub> 重复性 RSD 分别为 0.6%、0.5%、0.3%、0.2%、1.0%、0.2%、0.7%、0.5%、0.5%、0.5%、0.4%、0.3% 和 0.4% (n=6)，均小于 2.0%，重复性良好。

## 2.3.6 回收率

精密量取除苯扎氯铵外的 11 种抑菌剂的对照品溶液，用 1.3.1 项下空白辅料溶液稀释，制成相对混合对照品溶液浓度 80%、100% 和 120% 的回收率溶液，各 3 份；精密量取苯扎氯铵对照品溶液，用 1.3.1 项下空白辅料溶液稀释，制成相对苯扎氯铵对照品溶液浓度为 80%、100% 和 120% 的苯扎氯铵回收率溶液，各 3 份。按 1.3.2 项下色谱条件进样分析，计算各抑菌剂的回收率及 RSD% (n=9)，结果平均回收率在 92.8%~105.7% 之间，回收率 RSD 值均小于 2%，详见表 4，准确度良好。

表 4 回收率结果 (n=9)  
Table 4 Results of accuracy (n=9)

名称	回收率均值 (%)	RSD (n=9) (%)
苯甲酸	105.7	0.3
苯甲醇	103.7	0.8
山梨酸	104.9	0.3
羟苯甲酯	104.3	0.4
硫柳汞	96.3	0.2
羟苯乙酯	103.3	0.4
醋酸氯己定	102.9	0.9
羟苯丙酯	101.1	0.7
羟苯丁酯	92.8	1.9
苯扎溴铵	103.3	0.5
度米芬	98.9	0.9
苯扎氯铵 n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	99.7	0.4
苯扎氯铵 n-C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	97.1	1.0

## 2.3.7 稳定性

将 1.3.1 项下混合对照品溶液和苯扎氯铵对照品溶液分别在室温放置，于 0、2、4、6、12、24、48 h 后，按 1.3.2 项下色谱条件进样分析。结果 12 种抑菌剂主峰面积 RSD 均小于 2%，表明溶液在室温 48 h 内稳定。

## 2.3.8 耐用性

取 1.3.1 项下混合对照品和苯扎氯铵对照品溶液，分别考察不同色谱柱、流速相对值变化 ±10%、柱温变化 ±5°C、流动相 A 的 pH 值变化 ±0.2 个单位时，各抑菌剂峰之间的分离度均符合要求，表明方法耐用性较好。

## 2.4 样品筛查的结果

取国产 48 批酒石酸溴莫尼定滴眼液作为供试品溶液，取 1.3.1 项下的混合对照品溶液和苯扎氯铵对照品溶液，按 1.3.2 项下的色谱条件进样分析，色谱图见图 1。I 企业和 III 企业均检出与苯扎溴铵对照品保留时间一致的色谱峰，II 企业未检出与筛查的 12 种抑菌剂对照品一致的色谱峰。此外，IV 企业说明书标示处方组成含有苯扎氯铵抑菌剂，虽然其色谱图 (图 1-F) 与苯扎氯铵对照品色谱图 (图 1-B) 相比，缺少 C<sub>14</sub> 的色谱峰，但 IV 企业提供的原辅料信息与国家食品药品监督管理局数据库查询一致，根据文献报道<sup>[12]</sup> 苯扎氯铵原料仅 1 个国家批准文号，批准的生产工艺仅能生产 C<sub>12</sub> 取代的同系物纯品，即国内产品为单一组分。并经化学鉴别确认 IV 企业添加的抑菌剂含有氯离子，说明 IV 企业抑菌剂的成分与说明书标示一致。因此，筛查结果表明 4 家国产企业生产的酒石酸溴莫尼定滴眼液抑菌剂种类均与处方标示一致或未添加抑菌剂，且未发现违规添加抑菌剂的情况。

## 2.5 样品含量测定的结果

取国产 48 批酒石酸溴莫尼定滴眼液作为供试品溶液，取 1.3.1 项下的含量测定对照品溶液，按 1.3.2 项下的色谱条件进样分析，以外标法计算供试品中抑菌剂的含量，结果见表 5。

表 5 供试品含量测定结果 (%，n=2)  
Table 5 Results of sample test (%，n=2)

生产企业	批次	抑菌剂种类	标示量 (mg/mL)	含量 (%)
I	14	苯扎溴铵	0.05	79~83
II	15	未添加	无标示量	/
III	1	苯扎溴铵	0.05	24
IV	18	苯扎氯铵	0.05	83~102

## 2.6 影响因素和加速试验对抑菌剂影响的结果

按《中国药典》2020 年版四部通则 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则中影响因素试验和加速试验的条件<sup>[4]</sup>，在高温 (60°C)、光照 (4500±500 lx) 和加速条件 (40°C、25%) 试验下，选取 I、III、IV 企业各一批样品按 1.3.2 项下的色谱条件进样分析。在高温 (60°C)、光照 (4500±500 lx) 和加速条件 (40°C、25%) 试验下，I 企业苯扎溴铵含量降低了 10%、12% 和 11%，III 企业苯扎溴铵含量降低了 6%、8% 和 6%，IV 企业苯扎氯铵含量降低了 2%、5% 和 15%。I 企业包装为透明低密度聚乙烯瓶，III 企业包装为不透明低密度聚乙烯瓶，在光照 (4500±500 lx) 下，I 企业的苯扎溴铵比 III 企业降解更多，

提示企业选用透光率适宜的包材；在温度的影响下，苯扎溴铵、苯扎氯铵均有不同程度的降低，提示企业应规范贮藏条件。

### 3 讨论与结论

#### 3.1 讨论

《美国药典 - 国家处方集》2024 年版通则 <341> 规定：添加到多剂量或单剂量肠外、耳外、鼻内和眼内制剂中的抗菌防腐剂的浓度在产品的保质期内可能会减少。因此，生产商应确定抑菌剂有效的最低水平，并且产品的配制应确保在整个保质期内超过该水平。在生产时，产品应含有标示量的抗菌防腐剂（在  $\pm 20\%$  以内，以允许生产和分析变化）<sup>[13]</sup>。结合《中国药典》2020 年版二部中收录的部分滴眼液标准中对限度的要求<sup>[14]</sup>，将酒石酸溴莫尼定滴眼液中抑菌剂的限度拟定为标示量的 80%~120%。

试验结果表明，使用苯扎溴铵为抑菌剂的 2 家企业中，共有 5 批样品抑菌剂含量测定结果超出拟定限度，分别为 I 企业 4 批，III 企业 1 批。I 企业样品的苯扎溴铵含量普遍接近低限，有 4 批次低于 80%，较低的抑菌剂含量可能无法保证多剂量滴眼液在有效期内的抑菌效果。III 企业 1 批次苯扎溴铵含量为标示量（0.05 mg/mL）的 24%，即为 0.0012%（g/mL）。文献报道<sup>[15]</sup>苯扎溴铵在体外抑菌试验中，含量为 0.005% 对各试验菌有明显抑菌作用，通过剂量筛选试验显示浓度 0.003% 的苯扎溴铵为酒石酸溴莫尼定滴眼液中最低有效抑菌浓度。III 企业的 1 批次滴眼液苯扎溴铵含量低于 0.003%，可能影响到产品的有效性和安全性。

使用苯扎氯铵为抑菌剂的 IV 企业，18 批样品抑菌剂含量测定结果均在拟定限度范围内。IV 企业使用的苯扎氯铵原料为单一组分 C<sub>12</sub> 取代的同系物纯品，据文献报道<sup>[12]</sup>，C<sub>12</sub> 取代的同系物是最有效的酵母菌和真菌抑制剂，C<sub>14</sub> 和 C<sub>16</sub> 取代的同系物则能够分别作用于革兰阳性菌和阴性菌，提醒企业单一组分 C<sub>12</sub> 纯品的抑菌效力不够全面，可能影响其有效性和安全性。

#### 3.2 结论

目前，国产酒石酸溴莫尼定滴眼液除 1 家为单剂量包装未添加抑菌剂外，其余企业均为多剂量包装添加了抑菌剂，但国内企业现行标准中均未对抑菌剂进行控制，建议酒石酸溴莫尼定滴眼液法定标准中增加抑菌剂检查项目，规范抑菌剂使用种类及用量。本研究建立了 HPLC 同时测定 12 种常用抑菌剂含量方法，该方法简单、高效、准确、灵敏、重复性好，可为酒石酸溴莫尼定滴眼液中抑菌剂的质量控制和标准提高提供科学依据，为生产企业和监管部门提供技术支持。

#### 参考文献

[1] 张慧萍. 青光眼 53 例围术期护理体会 [J]. 基层医学论坛,

2011, 15(32): 1026.

- [2] 张雪, 席宇飞, 丁英卓, 等. 2019 年至 2022 年某眼科医院局部抗青光眼药品使用情况分析 [J]. 中国药业, 2024, 33(08): 17-20.
- [3] 车伟, 曹明超. 酒石酸溴莫尼定滴眼液、盐酸卡替洛尔滴眼液治疗原发性开角型青光眼的效果 [J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(18): 126-130.
- [4] 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: 7, 457-460.
- [5] 陈再洁, 陈艳芝, 吴小梅, 等. 高效液相色谱法同时测定复方硫酸新霉素滴眼液中 7 种抑菌剂 [J]. 中国药业, 2022, 31(07): 82-85.
- [6] 张冬梅, 李玉杰, 王松, 等. HPLC 法测定妥布霉素滴眼液中 5 种抑菌剂 [J]. 药学研究, 2019, 38(08): 464-467, 473.
- [7] 田海燕, 李智慧. HPLC 法同时测定吡诺克辛钠滴眼液中不同抑菌剂的含量 [J]. 中国药事, 2017, 31(02): 150-156.
- [8] 童颖, 杨园, 叶小敏, 等. UPLC 法同时测定马来酸噻吗洛尔滴眼液中 11 种抑菌剂 [J]. 中国药师, 2022, 25(09): 1684-1689.
- [9] 罗建琴, 冯雨薇, 袁军, 等. 滴眼液中 13 种常用抑菌剂含量测定的 HPLC 法建立及其在利巴韦林滴眼液测定中的应用 [J]. 中国测试, 2023, 49(04): 73-79.
- [10] 杨梅, 李欣, 陈红. HPLC 同时测定萘敏维滴眼液中的 9 种抑菌剂 [J]. 华西药学杂志, 2017, 32(05): 533-537.
- [11] 肖璜, 戴翠, 杨美琴, 等. 国产滴眼液中常用抑菌剂的应用分析与评价 [J]. 药学研究, 2017, 36(09): 519-522.
- [12] 彭琳, 刘雁鸣, 龙海燕, 等. HPLC-MS 法鉴定苯扎氯铵同系物 [J]. 中南药学, 2016, 14(10): 1101-1103.
- [13] The United States Pharmacopieial. <341>Antimicrobial agents-content [EB/OL]. [2016-12-01]. [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-C97C9F1B-ABC1-461C-A4FE-77E9A54680E5\\_1\\_en-US](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-C97C9F1B-ABC1-461C-A4FE-77E9A54680E5_1_en-US) [2024-04-09].
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (二部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020, 185-186, 1197.
- [15] 李伟栋, 苑艳飞, 王维欣, 等. 酒石酸溴莫尼定滴眼液抑菌剂苯扎溴铵剂量筛选研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11): 1324-1328.

#### 作者简介



蒋静静, 主管药师, 研究方向为药物分析。