影响磺胺甲噁唑 - 甲氧苄啶共晶形成的因素

陆纪宏[1]，范珊珊[1]，王　强[2]，刘相奎[2]，沈裕辉[2*]
（1. 浙江金华康恩贝生物制药有限公司，浙江金华 321016；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

摘要：药物共晶在改善难溶性药物溶解和溶出方面有广阔的应用前景。复方磺胺甲噁唑片中含磺胺甲噁唑和甲氧苄啶，这 2 种活性药物成分可能形成共晶。经过与标准样品对比，确定该现象存在于片剂中。该文继续探讨了制剂工艺中水分含量、压力和温度这 3 个因素对磺胺甲噁唑 - 甲氧苄啶共晶形成的影响。结果显示，水分可诱导共晶形成；温度升高至 128 ℃后才会形成共晶；压力对共晶的形成无影响。2 种活性药物成分形成的共晶，晶体结构稳定，提高了片剂的抗压性。

关键字：磺胺甲噁唑；甲氧苄啶；共晶；复方磺胺甲噁唑片；抗菌药
中图分类号：TQ460.6；R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)08-1114-07
引用：陆纪宏，范珊珊，王　强，等．影响磺胺甲噁唑 - 甲氧苄啶共晶形成的因素［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(8)：1114-1120．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.012

Factors Affecting the Formation of Sulfamethoxazole-trimethoprim Co-crystal

LU Jihong[1], FAN Shanshan[1], WANG Qiang[2], LIU Xiangkui[2], SHEN Yuhui[2*]
(*1. Zhejiang Jinhua CONBA Bio-pharm. Co., Ltd., Jinhua 321016; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Drug co-crystal had a promising application in improving the solubility and dissolution of poorly water-soluble drugs. The compound sulfamethoxazole tablets contain two active pharmaceutical ingredients: sulfamethoxazole and trimethoprim, which may form co-crystal. In this paper, the existence of the co-crystal in the tablets had been confirmed by comparison with the standard samples. Then, three influence factors introduced in the formulation process, namely water content, pressure and temperature, on the formation of sulfamethoxazole-trimethoprim co-crystal was investigated. The results showed that water content was the key parameter for the formation of the co-crystal, whereas the co-crystal was formed only when the temperature reached above 128 ℃. Pressure was proved to have no effect on the formation of the co-crystal. The formed co-crystal had a stable crystal structure, which improved the compression resistance of the tablets.

Key Words: sulfamethoxazole; trimethoprim; co-crystal; compound sulfamethoxazole tablet; antibacterial drug

难溶性药物的口服生物利用度低、给药剂量不易确定，易产生个体差异大的问题[1]。药物共晶是 API 与共晶配体（coformer）通过氢键、卤键、范德华力和 π-π 堆积作用等结合在同一晶格中形成的固态形式，具有固定的化学计量比[2—4]。通过将 API 与具有特殊性质的配体共结晶，改变 API 原有的分子间作用方式和空间堆积模式，可在不改变其化学结构的基础上改变固体性质，提高口服生物利用度[5]。因此，共晶可有效改善难溶性药物的溶解和溶出问题。

共晶的制备方法主要有溶液结晶和蒸发研磨等[6]。此外，有报道[7]采用热熔挤出法制备吲哚美辛 - 糖精共晶，也有研究用声学共振混合法制备卡马西平 - 烟酰胺共晶[8]和超临界抗溶剂法制备二氟

收稿日期：2024-01-08
基金项目：上海市 2023 年度“科技创新行动计划”专业技术服务平台项目（23DZ2292600）
作者简介：陆纪宏（1975—），男，副主任药师，从事药品开发的研究。
通信作者：沈裕辉（1981—），男，副研究员，从事药物合成及其固体状态的研究。
E-mail：shenyuhui@126.com

尼柳 - 烟酰胺共晶[9]。药物共晶通常由 API 和配体形成，但也有少量报道[6,10]探索了由 2 种 API 制成共晶的应用，上市产品有抗心力衰竭药物沙库比曲 - 缬沙坦钠片[11—12]和镇痛药盐酸曲马多 - 塞来昔布共晶片[13—14]。

复方磺胺甲噁唑片含 2 种 API，即磺胺甲噁唑（sulfamethoxazole，SMZ）400 mg 和甲氧苄啶（trimethoprim，TMP）80 mg，二者结构如图 1 所示，适应证为敏感菌株所致的尿路感染、2 岁以上小儿急性中耳炎、成人慢性支气管炎急性发作等。文献[15—17]报道，TMP 与磺胺类化合物易形成 1 ∶ 1 的共晶。共晶的形成受多重因素影响，复方磺胺甲噁唑片制剂工艺中引入的水分、压力和温度都有可能影响制剂中 API 的晶体状态。本研究检测了复方磺胺甲噁唑片中 API 的固体形态，并进一步讨论了水分含量、压力和温度对 SMZ-TMP 共晶形成的影响，同时考察了 SMZ 和 TMP 形成的共晶在水中的溶解度。

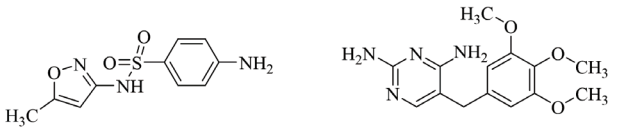


图 1 SMZ 和 TMP 的化学结构

Fig.1 Chemical Structures of SMZ and TMP

1 仪器与试药

SMZ 原料药（含量 99.5%，批号 2B1712013）、TMP 原料药（含量 99.5%，批号 2B1804046）、复方磺胺甲噁唑片（规格：含 SMZ 400 mg 和 TMP 80 mg，批号 PA1805001）均为浙江金华康恩贝生物制药有限公司提供；去离子水［采用 Milli-Q® Direct Water Purification System（美国 Merck 公司）自制］；乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯。

PANAlytical X'Pert Powder 型 X 射线衍射仪（荷兰帕纳科公司）；Q2000 型差示扫描量热仪、Q500 型热重分析仪（美国 TA 仪器公司）；IRTracer-100 型傅里叶变换红外光谱仪（日本岛津公司）；MM400 型高能振荡撞击式球磨仪（德国莱驰公司）；M-450 型显微镜（上海巴拓仪器有限公司）；HSC622GXY 型热载台（美国 Instec 公司）；MK2000 型高精温度控制仪（美国 Instec 公司）；Crystal 16™ 型平行结晶仪（荷兰 Technobis 公司）；UltiMate 3000 型高效液相色谱仪（美国戴安公司）。

2 方法与结果

2.1 受试样品的制备

SMZ-TMP 共晶：参考文献[17]，将 SMZ 原料药（1.27 g，0.05 mol）和 TMP 原料药（1.45 g，0.05 mol）加至甲醇（10 mL）中，搅拌至溶解，室温静置；待溶剂自然挥发，得白色固体（2.05g，75.4%）。

物理混合物：将 SMZ 和 TMP 分别按照共晶中的比例（质量比 1 ∶ 1.16）和片剂中的比例（质量比 5 ∶ 1）进行物理混合，分别命名为物理混合物①和物理混合物②。

2.2 共晶的表征方法

PXRD：阳极材料为 Cu Kα（靶）；发生器设置为 40 mA，40 kV；扫描模式为带旋转的透射模式；扫描范围（2θ）为 3° ～ 40°；步长（2θ）为 0.013 00，每步扫描时间为 100 ms。取样品 5 ～ 50 mg 置样品台上，在上述条件下测量，每个样品平行测量 2 次。

DSC：取样品 3 ～ 5 mg 置铝坩埚中，以 10 ℃ /min 从 30 ℃升温至 300 ℃，每个样品平行测量 2 次。

TGA：取样品约 10 mg 置坩埚中，以 10 ℃ /min 从 30 ℃升温至 400 ℃，每个样品平行测量 2 次。

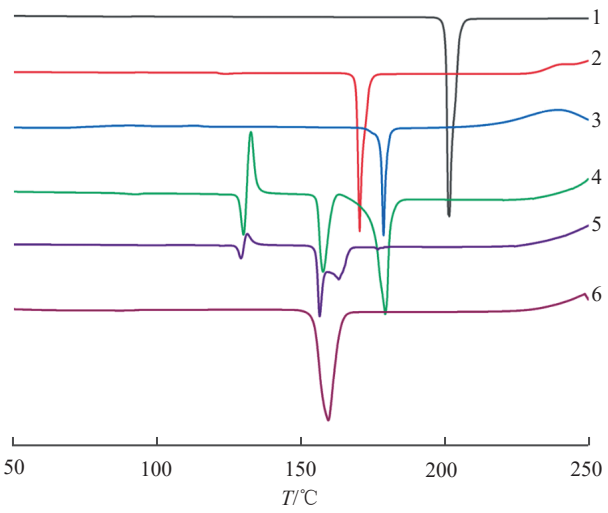
IR：取供试品约 1 mg，置玛瑙钵中，加入干燥的溴化钾约 100 mg，研磨 5 min，移至压模中，铺布均匀，加压，制成透明薄片，置仪器中检测。

2.3 复方磺胺甲噁唑片中药物状态的确证

在鉴定复方磺胺甲噁唑片前，首先采用 DSC、TGA、PXRD 和 IR 方法分别对单一原料药 SMZ 和 TMP 进行晶型鉴定；其次检测 SMZ-TMP 共晶及其不同比例的物理混合物，进一步对比；最后鉴定片剂样品中 API 的晶型。

SMZ 原料药和 TMP 原料药经过 DSC、TGA、PXRD 和 IR 分析确证，分别为 SMZ 热稳定晶型Ⅰ[18—19]和 TMP 热稳定晶型Ⅰ[20—22]。

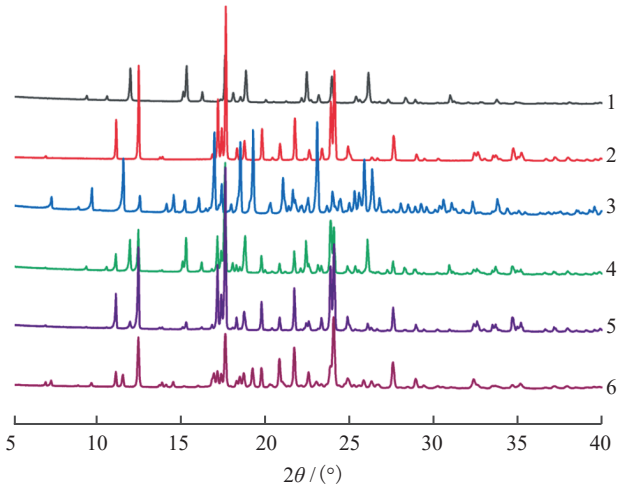
DSC 检测结果（图 2）显示，TMP 熔融吸热单峰 T_{peak} 为 201.69 ℃，非溶剂 / 水合物；SMZ 的熔融吸热单峰 T_{peak} 为 170.58 ℃（图 2），非溶剂 / 水合物；SMZ-TMP 共晶的 DSC 图谱中，仅有的熔融吸热单



1—TMP；2—SMZ；3—SMZ-TMP 共晶；4—物理混合物①；5—物理混合物②；6—复方磺胺甲噁唑片。

图 2 标准物质及受试样品的 DSC 曲线

Fig.2 DSC Curves of Standard Substances and the Test Samples



1—TMP；2—SMZ；3—SMZ-TMP 共晶；4—物理混合物①；5—物理混合物②；6—复方磺胺甲噁唑片。

图 3 标准物质及受试样品的 PXRD 图谱

Fig.3 PXRD Patterns of the Standard Substances and the Test Samples

峰 T_{peak} 为 180.97 ℃（文献[17]：178.82 ℃），与文献[15—17]基本一致。

由 PXRD 图谱（图 3）可见，TMP 的特征峰在 12.0°、15.3°、17.6° 和 22.5° 处；SMZ 的特征峰在 12.4°、17.6°、24.1° 和 27.6° 处；SMZ-TMP 共晶的 PXRD 图谱中 SMZ 和 TMP 的特征峰 12.0° 和 12.4° 已完全消失，取而代之的是共晶特征峰，分别为 7.2°、11.5°、16.9°、19.2° 和 24.0°（文献[17]：7.3°、11.5°、16.9°、19.2° 和 24.0°），与文献[15—17]基本一致。复方磺胺甲噁唑片的 PXRD 图谱中可明显发现 SMZ-TMP 共晶的所有特征峰，特别是 7.3°、11.5° 和 19.2° 等处的共晶特征峰处尤为明显。

IR 图谱（图 4）中，TMP 结构中伯胺基的对称和不对称伸缩振动峰分别在 3 470 和 3 318 cm^{-1} 处，且在 3 408 ～ 3 409 cm^{-1} 处无胺基伸缩振动，均与 TMP 晶型Ⅰ的主要 IR 特征峰[22]相符；SMZ 的强吸收带在 3 298 和 3 144 cm^{-1} 处，与 SMZ 晶型Ⅰ的特征峰[18—19]相符。SMZ-TMP 共晶图谱中未见 2 800 ～ 3 000 cm^{-1} 处的峰，3 144 cm^{-1} 强吸收带明显。

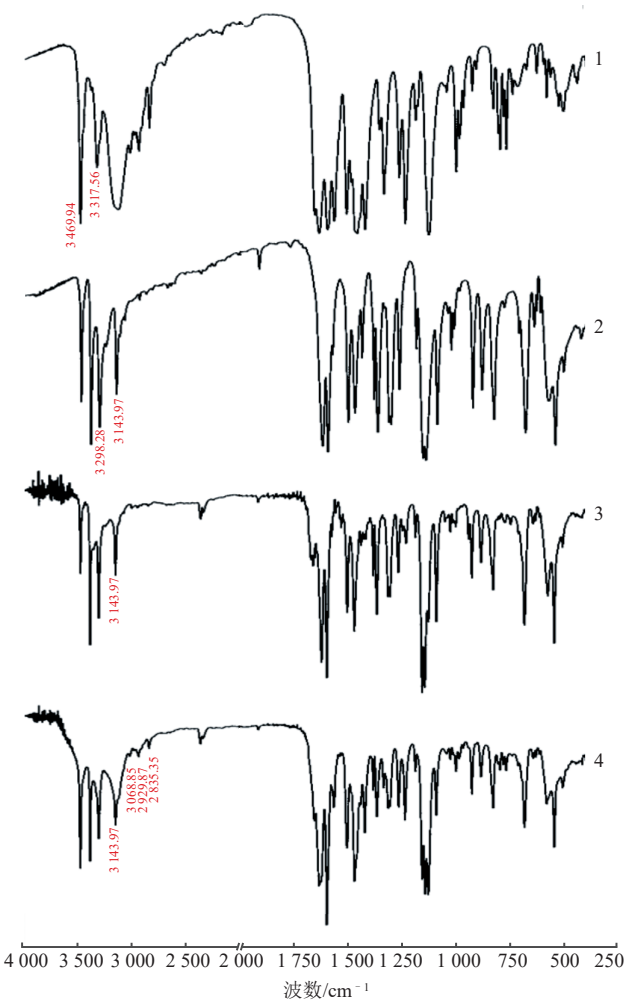
为进一步确定复方磺胺甲噁唑片中共晶的晶型，综合对比原料药、共晶、物理混合物和片剂的 DSC、TGA、PXRD 和 IR 结果，如表 1 所示。2 种物理混合物的 DSC 曲线上均显示出多重叠加峰（图 2），可能是因为 DSC 检测过程中受热引起了晶型的变化；而其 PXRD 测定结果均显示为 SMZ 与 TMP 的叠加图谱（图 3）。上述试验结果表明，复方磺胺甲噁唑片中存在 SMZ-TMP 共晶，也存在少量 SMZ 晶型Ⅰ。

2.4 影响 SMZ-TMP 共晶形成的因素

复方磺胺甲噁唑片采用传统的湿法制粒方法制备，主要包括混合、粉碎、过筛、混合（黏合剂/崩解剂）、制软材、制湿粒、干燥、整粒、混合和压片等步骤。其中，湿法制粒步骤中有水引入，压片步骤中受到压力的影响，压力也有可能造成温度升高。因此，为确定制剂工艺中产生共晶的原因，考察了水分含量、压力和温度的影响。

2.4.1 压力的影响

分别将 SMZ（0.5 g）、TMP（0.5 g）和物理混合物①（含 SMZ 0.25 g 和 TMP 0.29 g）置研磨罐中，加入 2 个小研磨球，在 30 Hz 下振荡，并于 5、15 和 30 min 取样，进行 PXRD 和 DSC 检测。结果显示，SMZ 与 TMP 分别研磨 30 min 依然保持原晶型（图 5 和图 6）；而物理混合物①研磨刚开始并没有生成 SMZ-TMP 共晶，研磨的时间越长，样品越趋于无定

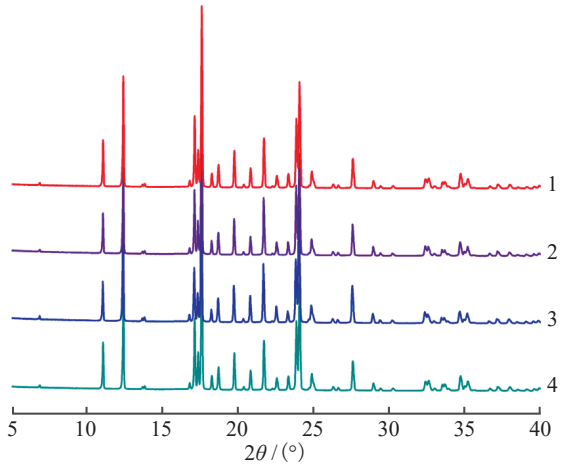


1—TMP；2—SMZ；3—SMZ-TMP 共晶；4—物理混合物①。

图 4 标准物质及受试样品的 IR 图谱

Fig.4 IR Spectra of the Standard Substances and the Test Samples

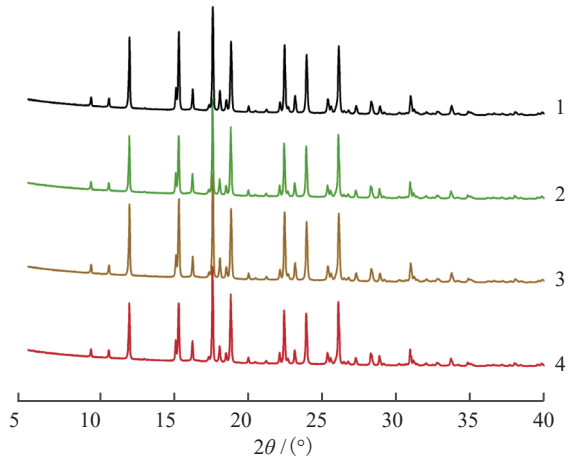
型状态，但长时间研磨后有部分 SMZ-TMP 共晶的特征峰出现，这也有可能是长时间研磨产生大量的热量造成的（图 7）。



1—SMZ；2—SMZ 研磨 5 min；3—SMZ 研磨 15 min；4—SMZ 研磨 30 min。

图 5 研磨法所得 SMZ 的 PXRD 图谱

Fig.5 PXRD Patterns of SMZ by Grinding



1—TMP；2—TMP 研磨 5 min；3—TMP 研磨 15 min；4—TMP 研磨 30 min。

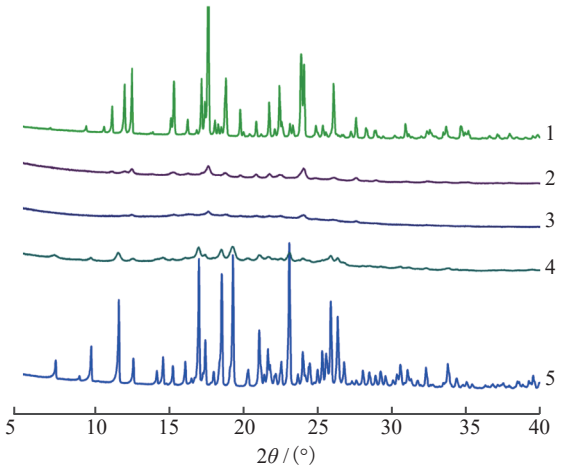
图 6 研磨法所得 TMP 的 PXRD 图谱

Fig.6 PXRD Patterns of TMP by Grinding

表 1 复方磺胺甲噁唑片中 API 的晶型鉴定

Tab.1 The Crystal Identification of API in Compound Sulfamethoxazole Tablets

受试样品	DSC 图谱中的熔融吸热峰 /℃	TGA	PXRD 结论	IR 结论
TMP	202	200 ℃前无失重	TMP 晶型 I	TMP 晶型 I
SMZ	171	200 ℃前无失重	SMZ 晶型 I	SMZ 晶型 I
SMZ-TMP 共晶	179	200 ℃前无失重	SMZ-TMP 共晶	SMZ-TMP 共晶
物理混合物①	多重峰	200 ℃前无失重	SMZ 晶型 I +TMP 晶型 I	SMZ 晶型 I +TMP 晶型 I
物理混合物②	多重峰	200 ℃前无失重	SMZ 晶型 I +TMP 晶型 I	—
复方磺胺甲噁唑片	—	200 ℃前无失重	SMZ-TMP 共晶 +SMZ 晶型 I	—



1—物理混合物①；2—研磨 5 min；3—研磨 15 min；4—研磨 30 min；5—SMZ-TMP 共晶。

图 7　研磨法所得 SMZ 和 TMP 物理混合物的 PXRD 图谱

Fig.7　PXRD Patterns of Physical Mixture of SMZ and TMP by Grinding

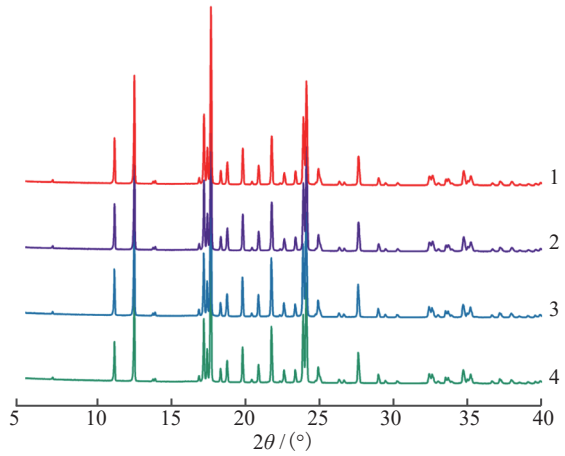
2.4.2　水分含量的影响

分别将 SMZ（0.5 g）、TMP（0.5 g）和物理混合物①（含 SMZ 0.25 g 和 TMP 0.29 g）置于 25 mL 单口瓶中，加水（10 mL），25 ℃下悬浮搅拌，分别于 0.5、1、2 h 取样，过滤。取部分滤饼进行 PXRD 检测。

结果显示，当 SMZ 和 TMP 单独在水中悬浮时，4 h 后依然保持原有的晶型（图 8 和图 9）；而物理混合物①在水中悬浮搅拌 0.5 h 即几乎全部转化为 SMZ-TMP 共晶，且维持 SMZ-TMP 共晶不变，证明水分会促使 SMZ-TMP 共晶的形成（图 10）。

为验证水对共晶的影响，在研磨过程中加入微量的水，即取 SMZ 0.25 g、TMP 0.29 g 和水 0.1 mL 置研磨罐中，照“**2.4.1**”项下方法研磨，于 5、15 和 30 min 取样进行 PXRD 和 DSC 检测。

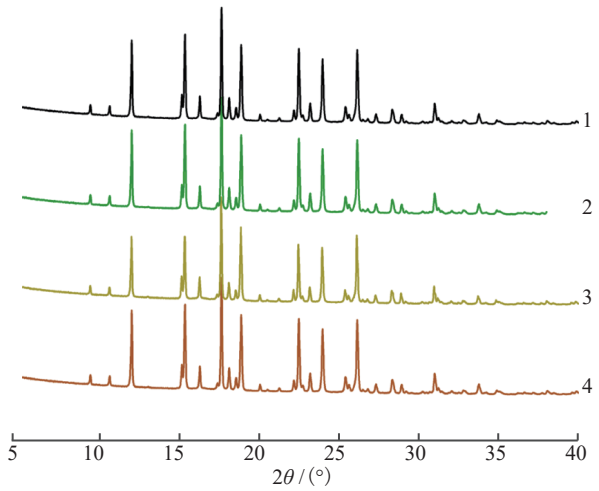
结果显示，当仅有微量水存在下，SMZ 与 TMP 共同研磨 5 min 即形成 SMZ-TMP 共晶，持续长时间的研磨，在压力和热量的双重作用下，仍然保持 SMZ-TMP 共晶形式，晶体结构稳定（图 10）。因此，水分会诱导 SMZ-TMP 共晶的形成，并且形成共晶后，对压力和热能均较为稳定，大大提高了 API 的抗压能力及稳定性。



1—SMZ；2—SMZ 悬浮 0.5 h；3—SMZ 悬浮 1 h；4—SMZ 悬浮 2 h。

图 8　悬浮法所得 SMZ 的 PXRD 图谱

Fig.8　PXRD Patterns of SMZ by Suspension



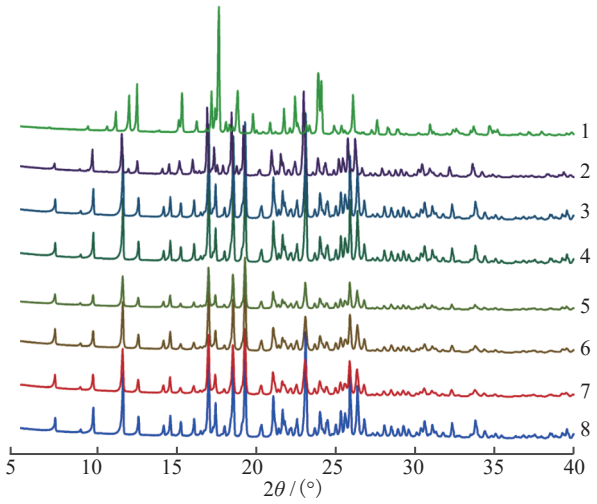
1—TMP；2—TMP 悬浮 0.5 h；3—TMP 悬浮 1 h；4—TMP 悬浮 2 h。

图 9　悬浮法所得 TMP 的 PXRD 图谱

Fig.9　PXRD Patterns of TMP by Suspension

2.4.3　温度的影响

由图 2 可见，物理混合物①的 DSC 曲线并不是 2 个 API 谱线的简单叠加，而是显示为多重峰，这可能是因为在 DSC 检测过程中受热生成了共晶，而且物理混合①在长时间研磨下出现了共晶的特征峰，这也有可能是热量造成的。为确定共晶的转晶温度，在热载台显微镜下观察升温对共晶生成的影响。将物理混合物①（含 SMZ 0.25 g 和 TMP 0.29 g）充分



1—物理混合物①；2—悬浮 0.5 h；3—悬浮 1 h；4—悬浮 2 h；5—加水研磨 5 min；6—加水研磨 15 min；7—加水研磨 30 min；8—SMZ-TMP 共晶。

图 10 悬浮法和研磨法所得 SMZ 和 TMP 物理混合物的 PXRD 图谱

Fig.10 PXRD Patterns of Physical Mixture of SMZ and TMP by Grinding and Suspension

混合后，取少量样品置在热载台显微镜下以 2 ℃ /min 的速度升温至 300 ℃。

在热载台显微镜下，物理混合物①加热至 130 ℃时可观测到明显的转晶变化，且于 181 ℃（SMZ-TMP 共晶的熔点）下完全熔融。在物理混合物②的 DSC 图谱（图 2）中也可见 125 ～ 130 ℃处有一吸热峰叠加放热峰，这是转晶的重要标志，进一步复证其加热转晶温度。综上所述，SMZ 和 TMP 在加热至 130 ℃后可转化为 SMZ-TMP 共晶。

2.5 形成 SMZ-TMP 共晶对溶解度的影响

药物形成共晶后，物化性质一般会发生改变，如溶解度等，进而影响其临床疗效。因此，本研究考察了共晶在室温下的水中溶解度。分别将 SMZ（50 mg）、TMP（50 mg）和 SMZ-TMP 共晶（100 mg）置 1 mL 小瓶中，封口后置平行结晶仪中，设定温度为 25 ℃，搅拌 24 h；静置 10 h，取上清液过滤，量取滤液 20 μL 并精密称定，精确称量加入的乙腈的质量，采用 HPLC 法以外标法测定[23—24]，再计算 SMZ 和 TMP 的溶解度。同时取上述滤饼进行 PXRD 检测，确定其晶型是否改变。

结果表明，形成共晶后，SMZ 和 TMP 在水中的溶解度均不同程度降低，其中 SMZ 在水中的溶解度由原先的 8.76×10^{-4} mg/mL 下降至 2.25×10^{-4} mg/mL；而 TMP 在水中的溶解度由原先的 6.66×10^{-4} mg/mL 下降至 5.70×10^{-4} mg/mL。

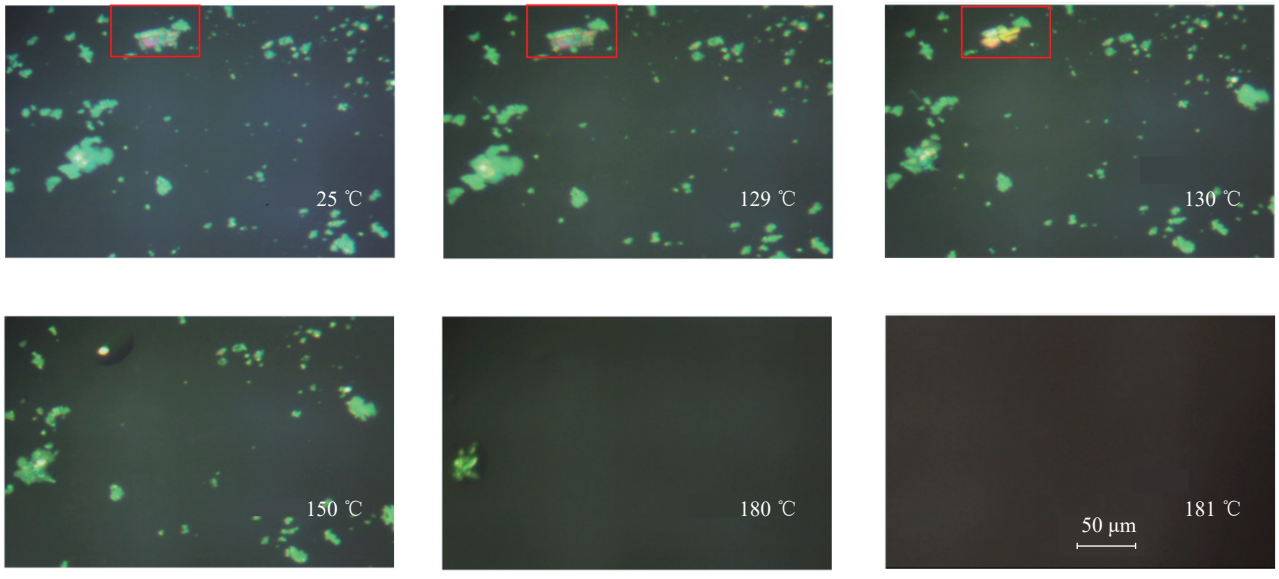


图 11 热载台显微镜图（物理混合物缓慢升温）

Fig.11 Hot Stage Microscop'c Images (Slowly Heating the Physical Mixture)

3 讨论

复方磺胺甲噁唑片已在临床使用了几十年，当初开发片剂时，尚未有共晶的概念。本研究结果显示，片剂中存在 SMZ-TMP 共晶，而制粒工艺中引入的水分是形成共晶的主要原因。在共晶研究过程中观察到，热量也会导致 SMZ-TMP 共晶的形成。因此，在后续研究中选用共晶的表征方法时，应选择红外光谱或拉曼光谱等不产生干扰的方法。

目前上市的复方磺胺甲噁唑片剂（包括原研药）一般都采用湿法制粒工艺，水分的引入使其中的药物在制剂过程中很容易形成共晶，而形成的共晶却降低了 SMZ 和 TMP 在水中的溶解度，有必要进一步考证形成共晶后对临床药效的影响。

参考文献：

[1] LOFTSSON T, BREWSTER M E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, **62**(11): 1607-1621.

[2] 吕　扬，杜冠华. 晶型药物 [M]. 北京：人民卫生出版社，2009: 28-32.

[3] ALMARSSON O, ZAWOROTKO M J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? [J]. *Chem Commun*, 2004, (17): 1889-1896.

[4] AITIPAMULA S, BANERJEE R, BANSAL A K, *et al*. Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name? [J]. *Cryst Growth Des*, 2012, **12**(5): 2147-2152.

[5] THIPPARABOINA R, KUMAR D, MITTAPALLI S, *et al*. Ionic, neutral, and hybrid acid-base crystalline adducts of lamotrigine with improved pharmaceutical performance [J]. *Cryst Growth Des*, 2015, **15**(12): 5816-5826.

[6] BANERJEE M, NIMKAR K, NAIK S, *et al*. Unlocking the potential of drug-drug cocrystals-a comprehensive review [J]. *J Control Release*, 2022, **348**: 456-469.

[7] MORADIYA H G, ISLAM M T, SCOUTARIS N, *et al*. Continuous manufacturing of high quality pharmaceutical cocrystals integrated with process analytical tools for in-line process control [J]. *Cryst Growth Des*, 2016, **16**(6): 3425-3434.

[8] ENDE D A, ANDERSON S R, SALAN J S. Development and scale-up of cocrystals using resonant acoustic mixing [J]. *Org Process Res Dev*, 2014, **18**(2): 331-341.

[9] CUADRA I A, CABAÑAS A, CHEDA J A R, *et al*. Pharmaceutical co-crystals of the anti-inflammatory drug diflunisal and nicotinamide obtained using supercritical CO_2 as an antisolvent [J]. *J CO_2 Util*, 2016, **13**: 29-37.

[10] KALE D P, ZODE S S, BANSAL A K. Challenges in translational development of pharmaceutical cocrystals [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(2): 457-470.

[11] GU J, NOE A, CHANDRA P, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, **50**(4): 401-414.

[12] DESAI A S, MCMURRAY J J, PACKER M, *et al*. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients [J]. *Eur Heart J*, 2015, **36**(30): 1990-1997.

[13] ALMANSA C, MERCÈ R, TESSON N, *et al*. Co-crystal of tramadol hydrochloride-celecoxib (ctc): a novel API-API co-crystal for the treatment of pain [J]. *Cryst Growth Des*, 2017, **17**(4): 1884-1892.

[14] VIDELA S, LAHJOU M, VAQUÉ A, *et al*. Single-dose pharmacokinetics of co-crystal of tramadol-celecoxib: results of a four-way randomized open-label phase Ⅰ clinical trial in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, **83**(12): 2718-2728.

[15] GIORDANO F, BETTINETTI G P, MANNA A L, *et al*. Preparation and characterization of the sulfamethoxazole-trimethoprim 1 ∶ 1 molecular compound [J]. *Farmaco Sci*, 1977, **32**(12): 889-896.

[16] ZAINI E, SUMIRTAPURA Y C, SOEWANDHI, *et al*. Cocrystalline phase transformation of binary mixture of trimethoprim and sulfamethoxazole by slurry technique [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2010, **3**(4): 26-29.

[17] ERIZAL Z, SUMIRTAPURA Y C, HALIM A, *et al*. Formation and characterization of sulfamethoxazole-trimethoprim cocrystal by milling process [J]. *J Appl Pharm Sci*, 2017, **7**(12): 169-173.

[18] YANG S S, GUILLORY J K. Polymorphism in sulfonamides [J]. *J Pharm Sci*, 1972, **61**(1): 26-40.

[19] KAWASHIMA Y, LIN S Y, TAKENAKA H. Polymorphism and drug release behavior of spray-dried microcapsules of sulfamethoxazole with polysaccharide gum and colloidal silica [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1983, **9**(8): 1445-1463.

[20] BETTINETTI G P, GIORDANO F, MANNA A L, *et al*.

（下转第 1128 页）

保持时间、压力 / 保持时间）；②目视法检测人员对颜色的敏感度等主观因素；③制剂的特点（包材的颜色，制剂的颜色、规格、成分、黏稠度等）[6]。为排除因人员对颜色敏感度不同造成的结果判断差异，本研究设计了由不同人员、重复测试 3 次的方式。

色水法作为一种测试成本低、操作维护简单的传统泄漏检测方法，已被国内企业普遍使用 [7]。但该法存在一定的局限性，如制剂的颜色、规格、成分、黏稠度等均会影响其灵敏度，在进行色水法的验证时应充分考察制剂的特点。

常晓强等 [6] 考察色水法、真空衰减法及微生物挑战法在密封性测试中的应用时，将色水法参数设置为：真空度 0.025 MPa、负压保持时间 30 min、染料为 10% 亚甲基蓝溶液、常压放置时间 30 min。该法对孔径为 3、5、10 μm 的 2 mL 西林瓶样品的阳性检出率分别为 22%、47%、93%。可见，该法在 USP、EP 国际标准化组织推荐方法的参数基础上，提高了染色液的浓度，所得的检测灵敏度优于本研究方法的灵敏度。本研究中染色液浓度采用了法规方法的推荐浓度，后续可继续考察染色液浓度对色水法灵敏度的影响。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心．化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）[EB/OL]．[2023-07-01]．https://amr．hainan．gov．cn/himpa/HICDME/zdyz/yp/202302/t20230209_3357656．htmL,2020．10．21/2022．10．09．

[2] 郭涤亮，董武军，马骏威，等．《美国药典》<1207> 无菌药品包装系统密封性评估的介绍与解读 [J]．中国新药杂志，2021, **30**(10)：880-885．

[3] 姚　琳，咸富荣，张芳芳．质量提取法测试西林瓶包装系统密封性 [J]．中国医药工业杂志，2022, **53**(7)：1013-1017．

[4] ISO．Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use．Part 5: functional requirements and testing <8871-5> [S]．2016．

[5] 周　浩，王　欢，张士博，等．色水法包装系统密封性研究策略 [J]．中国药学杂志，2022, **57**(15)：1293-1296．

[6] 常晓强，刘海鹏，智晓日．色水法、真空衰减法及微生物挑战法在密封性测试中的研究分析 [J]．计量与测试技术，2022, **49**(11)：23-25．

[7] 封二飞，张筱宜，赵　明．无菌药品容器密封完整性检测方法对比研究 [J]．中国药业，2021, **30**(14)：51-54．

（上接第 1120 页）

Trimethoprim crystal forms [J]．*J Pharm Pharmacol*, 1976, **28**(1)：87-88．

[21] BETTINETTI G P, GIORDANO F, MANNA A L．Polymorphism of trimethoprim Ⅰ．Preparation of polymorph modifications（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ）and of a hydrate（TMP·H_2O）[J]．*Boll Chim Farm*, 1978, **117**(9)：522-529．

[22] MADDILETI D, SWAPNA B, NANGIA A．Tetramorphs of the antibiotic drug trimethoprim: characterization and stability [J]．*Cryst Growth Des*, 2015, **15**(4)：1745-1756．

[23] SUI J J, LUO Y, ZHAI J H, *et al*．Solubility measurement, model evaluation and molecular simulations of aprepitant（form Ⅰ）in eight pure solvents [J]．*J Mol Liq*, 2020, **304**: 112723．

[24] LOU B, XU Y, QIN X L, *et al*．Solubility measurement and molecular simulation of unsolvated and solvated estrogen receptor agonist（*R*）-equol in binary solvents（alcohols+*n*-heptane）from 273.15 K to 333.15 K [J]．*J Mol Liq*, 2023, **376**: 121460．