

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.012

盐酸美西律滴鼻剂的制备及质量控制

金伟华¹, 邓凯文^{1△}, 蒲志强¹, 廖艳²

(1. 中国人民解放军西部战区总医院, 四川 成都 610083; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 探讨盐酸美西律滴鼻剂的制备方法, 并建立其质量控制标准。方法 采用溶解法制备盐酸美西律滴鼻剂; 通过视觉观察制剂的性状; 采用 pH 计考察制剂的 pH; 采用高效液相色谱法测定滴鼻剂中盐酸美西律含量, 色谱柱为 Eclipse XDB-C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为 0.1 mol/L 醋酸钠溶液[醋酸调节 pH 为(5.8 ± 0.1)]-甲醇(49:51, V/V), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 262 nm。结果 盐酸美西律滴鼻剂为无色透明澄清溶液; pH 为 5.60~5.72。盐酸美西律质量浓度在 0.250 2~1.251 0 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r=0.999\ 9, n=5$); 精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0% ($n=6$); 平均加样回收率为 100.84%, RSD 为 1.05% ($n=9$)。结论 该制剂处方合理、工艺可行, 所建立的质量控制方法可靠。

关键词: 盐酸美西律滴鼻剂; 高效液相色谱法; 制备工艺; 含量测定; 质量控制

中图分类号: R987; TQ460.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)21-0052-03

Preparation and Quality Control of Mexiletine Hydrochloride Nasal Drops

JIN Weihua¹, DENG Kaiwen¹, PU Zhiqiang¹, LIAO Yan²

(1. The General Hospital of Western Theater Command of Chinese PLA, Chengdu, Sichuan, China 610083; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000)

Abstract: Objective To investigate the preparation method of Mexiletine Hydrochloride Nasal Drops, and to establish the standard of its quality control. **Methods** The Mexiletine Hydrochloride Nasal Drops were prepared by the dissolution method, the properties of the preparation were observed by the vision, and the pH of the preparation was investigated by the pH meter. The content of mexiletide hydrochloride in the nasal drops was determined by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method, the chromatographic column was Eclipse XDB-C₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was 0.1 mol/L sodium acetate solution [adjusted to pH (5.8 ± 0.1) with acetic acid]-methanol (49:51, V/V), the flow rate was 1.0 mL/min, and the detection wavelength was 262 nm. **Results** The Mexiletide Hydrochloride Nasal Drops were colorless, transparent and clear solution with pH 5.60-5.72. The linear range of mexiletide hydrochloride was 0.250 2-1.251 0 mg/mL ($r=0.999\ 9, n=5$). The RSDs of precision, stability and repeatability tests were lower than 2.0% ($n=6$). The average recovery rate of mexiletide hydrochloride was 100.84% with an RSD of 1.05% ($n=9$). **Conclusion** The prescription of the Mexiletine Hydrochloride Nasal Drops is reasonable, the process is feasible, and the established quality control method is reliable.

Key words: Mexiletine Hydrochloride Nasal Drops; HPLC; preparation process; content determination; quality control

盐酸美西律属钠通道阻滞药中的 I b 类抗心律失常药, 化学名为 1-(2,6-二甲基苯氧基)-丙胺盐酸盐, 具有抑制钠离子内流和促进钾离子外流的电生理效应, 能抑制 0 相, 减慢传导, 缩短浦氏纤维的有效不应期等作用, 临床主要用于治疗室性早搏和室性心动过速^[1]。目前, 盐酸美西律已有片剂、栓剂、乳膏剂等剂型, 但其最常见的不良反应为胃肠道反应。滴鼻剂有利于减少不良反应, 提高生物利用度, 扩大临床应用范围。为此, 本研究中建立了测定盐酸美西律滴鼻剂中盐酸美西律含量的高效液相色谱(HPLC)法, 并对其进行质量控制。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

1200 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); PHS-3C

型精密 pH 计(上海康仪仪器有限公司); AL204 型电子天平($d=0.000\ 1$), AB135-5 型电子天平($d=0.000\ 01$), 均购于梅特勒-托利多仪器上海有限公司。

1.2 试药

盐酸美西律对照品及原料药(Solarbio LIFE SCIENCES, 批号 20151211, 含量 ≥ 98%); 羟苯乙酯(批号 20150406), 冰醋酸(批号 20151108), 均购自台山市新宁制药有限公司; 氯化钠(批号 2018012601, 含量 ≥ 99.5%), 甲醇(批号 2016041101, 含量 ≥ 99.5%), 无水乙醇(批号 2016042801, 含量 ≥ 99.7%), 乙酸钠(批号 20170604, 含量 ≥ 99.0%), 均购自成都市科龙化工试剂厂。

2 方法与结果

2.1 处方工艺与制备

处方工艺: 盐酸美西律 2.5 g, 氯化钠 6 g, 5% 羟苯

第一作者: 金伟华, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电话)028-86570836(电子信箱)jwh311@sina.com。

△通信作者: 邓凯文, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电话)028-86570831。

乙酯溶液 5 mL,加纯化水至 1 000 mL。

制备方法:按处方工艺量取盐酸美西律、氯化钠,加适量水,搅拌溶解,再加入 5% 羟苯乙酯溶液,用纯化水稀释至 1 000 mL,即得盐酸美西律滴鼻剂样品。

2.2 质量控制

性状:通过视觉观察到,样品为无色透明澄清液体。

pH 检查^[2-3]:采用 pH 计考察制剂的 pH,盐酸美西律滴鼻剂的 pH 应与鼻腔内分泌液 pH 相近。取 2 批样品(批号分别为 20210417, 20210419),连续 2 d 进行 pH 考察,结果的 RSD 为 0.76% ($n = 6$),详见表 1。可见,盐酸美西律易溶于水,水溶液呈弱酸性, pH 不用调节就可在合格范围(pH 为 5.5 ~ 7.5)内。盐酸美西律滴鼻剂 pH 为 5.5 ~ 6.5,其他均符合滴鼻剂项下各项规定。

表 1 盐酸美西律滴鼻剂 pH 值考察结果 ($n = 6$)

批号	pH(第 1 天 / 第 2 天)			RSD(%)
	1	2	3	
20210417	5.70 / 5.61	5.71 / 5.64	5.72 / 5.63	0.76
20210419	5.64 / 5.72	5.63 / 5.64	5.60 / 5.67	

2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件^[4-9]与系统适用性试验

色谱柱: Eclipse XDB - C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相: 0.1 mol/L 醋酸钠溶液[冰醋酸调 pH 至 (5.8 ± 0.1)] - 甲醇(49:51, V/V);柱温: 30 °C;检测波长: 262 nm;流速: 1.0 mL/min;进样量: 10 μL。在此色谱条件下的色谱图见图 1,表明阴性对照无干扰,理论板数按盐酸美西律峰计不低于 3 000。

2.3.2 溶液制备^[10]

精密称取盐酸美西律对照品适量,加流动相溶解并制成质量浓度为 1.251 mg/mL 的,对照品贮备液。取样品 5 mL,置 10 mL 容量瓶中,加流动相定容,摇匀,即得供试品溶液。取不含盐酸美西律的空白溶液 5 mL,置 10 mL 容量瓶中,加流动相定容,按供试品溶液制备方

法制备阴性对照品溶液。

2.3.3 方法学考察

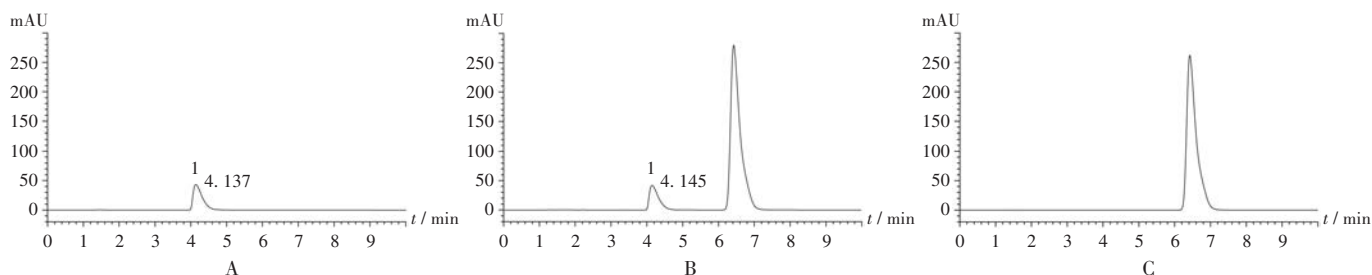
线性关系考察与检测限、定量限确定:精密量取对照品贮备液(质量浓度为 1.251 mg/mL) 2, 4, 6, 8, 10 mL, 置 10 mL 容量瓶中,加流动相稀释成质量浓度分别为 0.250 2, 0.500 4, 0.750 6, 1.000 8, 1.251 0 mg/mL 的系列对照品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件进样测定,以进样质量浓度(X)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 638.65X - 3.81$ ($r = 0.9999$, $n = 5$)。结果表明,盐酸美西律质量浓度在 0.250 2 ~ 1.251 0 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。以 3 倍信噪比(S/N)的质量浓度为检测限,以 10 倍 S/N 的质量浓度为定量限,基线噪声为 0.011 62 mAU,得检测限、定量限分别为 0.000 645 mg/mL 和 0.002 15 mg/mL。

精密度试验:精密吸取对照品溶液 10 μL,按 2.3.1 项下色谱条件重复测定 6 次,记录峰面积,结果的 RSD 为 0.66% ($n = 6$)。另配制对照品溶液(质量浓度为 0.775 mg/mL),连续 3 d 按 2.3.1 项下色谱条件测定 6 次,记录峰面积。结果的 RSD 为 1.22% ($n = 6$),表明日内和日间精密度均良好。

稳定性试验:精密量取样品(批号 20210419)适量,按 2.3.2 项下方法制备供试品溶液,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 24 h 时按 2.3.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的 RSD 为 0.72% ($n = 6$),表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

重复性试验:精密量取样品(批号 20210419)适量,共 6 份,按 2.3.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的 RSD 为 1.82% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量的样品 9 份,按 2.3.2 项下方法制备供试品溶液,按盐酸美西律低、中、高质量浓度精密加入对照品溶液,各 3 份,按 2.3.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算加样回收率。结果见表 2。



1. 盐酸美西律
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. Mexiletine hydrochloride

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

Fig. 1 HPLC chromatograms

表2 加样回收试验结果($n=9$)
Tab. 2 Results of the recovery test ($n=9$)

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
1.251	1.053	2.321	101.61		
1.251	1.053	2.315	101.04		
1.251	1.053	2.316	101.14		
1.251	1.316	2.585	101.37		
1.251	1.316	2.556	99.16	100.84	1.05
1.251	1.316	2.559	99.39		
1.251	1.579	2.865	102.22		
1.251	1.579	2.831	100.06		
1.251	1.579	2.855	101.58		

2.3.4 样品含量测定

取3批(批号分别为20210415,20210416,20210417)样品,依法制备供试品溶液,按2.3.1项下色谱条件平行测定3次,记录峰面积,以外标法计算含量。结果见表3。

表3 样品含量测定结果($n=9$)

Tab. 3 Results of the content determination of mexiletine hydrochloride in the samples ($n=9$)

批号	含量(mg/mL)			\bar{X} (mg/mL)	RSD(%)
	1	2	3		
20210415	2.520	2.442	2.496	2.486	1.61
20210416	2.512	2.496	2.486	2.498	0.53
20210417	2.522	2.508	2.504	2.511	0.38

2.4 防腐剂考察^[11]

处方中采用5%羟苯乙酯醇溶液作为防腐剂,对制剂中防腐剂在室温下的影响进行考察,以制剂中羟苯乙酯的峰面积及外观澄清度作为考察指标。结果7 d内,盐酸美西律滴鼻剂澄清透明且无沉淀,制剂中羟苯乙酯峰面积的RSD为0.36%($n=6$)。可见,防腐剂对盐酸美西律制剂无影响,且本身稳定性较强。

3 讨论

3.1 防腐剂选择

本研究中采用5%羟苯乙酯醇溶液作为防腐剂。羟苯乙酯又叫4-羟基苯甲酸乙酯,属尼泊金类,通过破坏微生物的细胞膜使细胞内的蛋白质变性而抑制菌落的生长^[12]。该防腐剂化学性质稳定,能耐100℃2 h灭菌,其pH适用值在3~8范围内,在酸性溶液中作用较强,一般用量不得超过0.05%,由于其溶解度较差,故选用5%羟苯乙酯醇溶液,避免损害仪器。

3.2 pH范围确定

鼻用制剂需对鼻黏膜无刺激性和对鼻纤毛运动不产生影响,水性介质的鼻用制剂可通过调节pH和渗透压、减小刺激性^[13]。因此,pH是鼻用制剂质量控制的重点考察内容。正常人鼻腔分泌液的pH一般为5.5~

6.5,当鼻腔内发生病变时,鼻腔环境pH升高甚至呈碱性,细菌更易增殖繁衍,进而影响鼻腔内纤毛的正常运动和分泌物的溶菌作用。因此,盐酸美西律滴鼻剂的pH应与鼻腔内分泌物的pH相近。盐酸美西律易溶于水,其水溶液本身呈弱酸性,故其pH不用调节就在合格范围内。

3.3 含量测定方法选择

HPLC法分离效能高,能有效避免其他杂质对含量测定结果的干扰;选择性好,专属性高;检测灵敏度高,对质量浓度在0.001 mg/mL以下的溶液也能进行含量测定,紫外检测器可达0.01 ng;应用范围广。同时,考虑盐酸美西律的治疗窗较窄^[14],有效剂量与最小中毒剂量很近等,故对盐酸美西律制剂的质量进行控制时需选用准确、灵敏、专属性强的方法^[15],故采用HPLC法进行含量测定。

参考文献

- [1] 张丹丹,孙梦杰,欧阳慧子,等. 盐酸美西律片在大鼠体内的药动学研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(12):2309-2312.
- [2] 金伟华,刘永胜,谭永红,等. 曲尼司特滴鼻液的制备及其质量控制[J]. 中国药房,2013,24(13):1205-1207.
- [3] 林红,李忠红,任焱. 呋麻滴鼻液质量控制及稳定性研究[J]. 海峡药学,2019,31(6):62-65.
- [4] 王巍. HPLC测定盐酸美西律片的含量[J]. 黑龙江科技信息,2013(29):143.
- [5] 韩学静,张轶华,庞文哲. HPLC测定盐酸美西律片的含量[J]. 华西药学杂志,2011,26(1):77-78.
- [6] 金伟华,蒲志强,陈华,等. 盐酸美西律乳膏的研制[J]. 中国医药工业杂志,2017,48(9):1351-1354.
- [7] 韩学静,赫晓军,张轶华. HPLC法测定盐酸美西律中有关物质[J]. 中国药师,2010,13(6):811-812.
- [8] 刘红莉,韩学静,闫凯. 反相高效液相色谱法测定盐酸美西律片的含量[J]. 中国药业,2012,21(3):20-21.
- [9] 蔡涛,霍玉. 高效液相色谱法测定盐酸美西律片的含量[J]. 中国药品标准,2010,11(2):120-131.
- [10] 金伟华,陈华,张明,等. 盐酸美西律栓剂的制备及质量控制[J]. 解放军药学报,2017,33(3):247-249.
- [11] 杜建红,申冬妮,何德云,等. HPLC法测定羟苯乙酯醇溶液中羟苯乙酯含量[J]. 临床医药文献杂志,2018,5(57):182-183.
- [12] 郑萍,丁培,武利平,等. 对羟基苯甲酸酯类防腐剂的抑菌效果评价[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(10):1540-1541.
- [13] 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,2020:8.
- [14] YULS,HONG YJ,LIL,et al. Enantioselective drug-protein interaction between mexiletine and plasma protein [J]. J Pharm Pharmacol,2012,64(6):792-801.
- [15] 杨敏,崔艳,吴威. 液质联用法测定盐酸美西律片的含量[J]. 中国药业,2017,26(2):35-37.

(收稿日期:2021-09-22;修回日期:2022-05-10)