

中图分类号: R978.5; R986 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)11-0048-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.11.011



# 复方土槿皮酊与外用液体药用高密度聚乙烯瓶相容性研究

苏锐辉, 江涛<sup>△</sup>, 李高捷, 陈晓坚, 曾晨, 侯艳冬, 汤迎湛

(广州白云山敬修堂药业股份有限公司, 广东 广州 510130)

**摘要:**目的 探讨复方土槿皮酊与外用液体药用高密度聚乙烯瓶的相容性。方法 采用高效液相色谱法测定苯甲酸和水杨酸的含量, 按2020年版《中国药典(四部)》通则0711第一法(毛细管柱法)测定乙醇体积分数。依据《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》, 通过加速试验[温度(40±2)℃、相对湿度(90±10)%条件下放置6个月], 长期试验[温度(25±2)℃、相对湿度(60±10)%条件下放置12个月], 加严条件的影响因素试验条件下[温度(25±2)℃、相对湿度(20±5)%(低湿)和温度(25±2)℃、相对湿度(90±10)%(高湿)条件下分别放置6个月], 以及多次开启试验, 考察高密度聚乙烯瓶包装的复方土槿皮酊实际使用过程中苯甲酸、水杨酸含量及乙醇体积分数的变化。结果 苯甲酸和水杨酸的进样量分别在0.102~1.812 μg和0.050~0.906 μg范围内与峰面积线性关系良好( $R^2 = 0.9999$ ,  $n = 5$ ); 精密性、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于0.5% ( $n = 6$ ); 平均加样回收率分别为99.34%和99.24%, RSD分别为0.72%和0.92% ( $n = 6$ )。加速试验、长期试验及加严条件的影响因素试验(低湿和高湿)条件下, 3批样品均为黄棕色至红棕色的澄清溶液, 无沉淀、浑浊、变色, 无微粒、块状物析出。在加速试验中, 3批样品中苯甲酸和水杨酸平均含量及乙醇平均体积分数分别为120.95~121.27 mg/mL、60.30~61.45 mg/mL、78.49%~79.49%, RSD均小于2.0% ( $n = 18$ ); 在长期试验中, 分别为121.06~121.89 mg/mL、60.49~61.81 mg/mL、79.40%~79.70%, RSD均小于2.0% ( $n = 18$ ); 在低湿加严条件的影响因素试验中, 分别为121.64~122.89 mg/mL、60.55~61.88 mg/mL、79.23%~80.05%, RSD均小于2.0% ( $n = 18$ ); 在高湿加严条件的影响因素试验中, 分别为121.11~122.99 mg/mL、60.51~61.88 mg/mL、79.45%~80.41%, RSD均小于2.0% ( $n = 18$ )。多次开启试验结果

第一作者: 苏锐辉, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药物分析, (电子信箱)suruihui3@163.com。

<sup>△</sup>通信作者: 江涛, 男, 硕士, 正高级工程师, 研究方向为中药学, (电子信箱)jiangtao1609@163.com。

- [3] 高 涛, 卢 帅, 王建华, 等. 去氢骆驼蓬碱致细粒棘球蚴DNA损伤修复相关基因表达量的检测[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(1): 32-36.
- [4] 巩月红, 赵 军, 王建华, 等. 去氢骆驼蓬碱体外诱导细粒棘球蚴原头节凋亡过程中caspase-3及抗氧化酶活性检测分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(11): 1207-1210.
- [5] 舒本水, 戴静华, 余竞成, 等. 喜树碱对草地贪夜蛾幼虫中肠细菌群落组成及多样性的影响[J]. 环境昆虫学报, 2022, 44(1): 44-51.
- [6] 葛孚晶, 刘湘宁, 张鸿宇, 等. 去泛素化酶JOSD2通过调控DNA损伤修复影响非小细胞肺癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(5): 533-543.
- [7] 任修德, 李 涛, 范吉康, 等. 胶质母细胞瘤FGFR3-TACC3融合基因介导丙酮酸激酶M2入核促进DNA损伤修复基础研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23(8): 745-757.
- [8] 朱效慧, 孟 琴, 冯世燕. TP53在不明原因复发性流产患者绒毛组织中的表达及其对人滋养层细胞生长的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(4): 796-800.
- [9] 龙 燕, 李 卉, 吴玲艳. 下调TP53INP1基于PI3K/AKT/mTOR信号通路对宫颈癌细胞凋亡、侵袭、迁移的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(3): 388-391.
- [10] 任瑞平, 何明远, 邵春林. DNA损伤修复相关蛋白H2AX, ATM, CDKN1A, TP53辐射响应研究现状[J]. 辐射防护通讯, 2011, 31(1): 32-35.
- [11] YU C, WANG J. A Physical Mechanism and Global Quantification of Breast Cancer[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0157422.
- [12] 白 夜, 王 勇, 张文进, 等. miR-381-3p通过靶向调控TP53表达对大鼠脊髓损伤后修复的作用及其机制研究[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(5): 461-473.
- [13] TOMICIC MT, DAWOOD M, EFFERTH T. Epigenetic Alterations Upstream and Downstream of p53 Signaling in Colorectal Carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4072.
- [14] 刘鸿满. 人DNA聚合酶Polδ及DDR相关蛋白在UV-C诱导细胞损伤与凋亡过程中的作用分析[D]. 镇江: 江苏大学, 2020.
- [15] 贾 梦. 化合物GA5对结肠癌细胞DNA损伤/修复的影响及增敏Topo抑制剂机制的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [16] LER AAL, CARTY MP. DNA Damage Tolerance Pathways in Human Cells: A Potential Therapeutic Target[J]. Front Oncol, 2022, 11: 822500.
- [17] LOU SH, WANG YF, ZHANG J, et al. Patient - Level DNA Damage Repair Pathway Profiles and Anti - Tumor Immunity for Gastric Cancer[J]. Front Immunol, 2022, 12: 806324.
- [18] 梁 丹, 赵思琪, 李志阳, 等. miR-22通过靶向抑制DDIT4促进糖尿病肾病肾小管上皮细胞DNA损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 1933-1941.

(收稿日期: 2023-08-17; 修回日期: 2023-11-05)

显示,3批样品中苯甲酸和水杨酸平均含量及乙醇平均体积分数分别为121.86~123.90 mg/mL、60.60~62.08 mg/mL、79.74%~80.57%,RSD均小于2.0%( $n=9$ )。结论 所建立的高效液相色谱法结果准确、精密度和重复性均良好,可用于复方土槿皮酊中苯甲酸和水杨酸的含量测定。外用液体药用高密度聚乙烯瓶与复方土槿皮酊的相容性良好,可保证复方土槿皮酊的质量稳定。

**关键词:** 复方土槿皮酊;高密度聚乙烯瓶;相容性;苯甲酸;水杨酸;乙醇

## Compatibility Between Compound Tujinpi Tincture and High - Density Polyethylene Bottle

SU Ruihui, JIANG Tao, LI Gaojie, CHEN Xiaojian, ZENG Chen, HOU Yandong, TANG Yingzhan

(Guangzhou Baiyunshan Jingxiutang Pharmaceutical Company Limited, Guangzhou, Guangdong, China 510130)

**Abstract: Objective** To investigate the compatibility between Compound Tujinpi Tincture and high - density polyethylene (HDPE) bottle for topical liquid medicine. **Methods** The content of benzoic acid and salicylic acid was determined by the high - performance liquid chromatography (HPLC) method, and the volume fraction of ethanol was determined by the capillary column method according to the general rule 0711 of the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV). According to the *Guidelines of Evaluating Compatibility Between Pharmaceutical Packaging and Pharmaceuticals*, the accelerated test [placed at a temperature of  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$  and a relative humidity of  $(90 \pm 10)\%$  for 6 months], long - term test [placed at a temperature of  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  and a relative humidity of  $(60 \pm 10)\%$  for 12 months], special requirements test [placed at a temperature of  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  and a relative humidity of  $(20 \pm 5)\%$  for 6 months (low humidity); placed at a temperature of  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  and a relative humidity of  $(90 \pm 10)\%$  for 6 months (high humidity)], and multiple open test were conducted to investigate the changes in the content of benzoic acid, salicylic acid, and the volume fraction of ethanol during the actual use of Compound Tujinpi Tincture packaged with HDPE bottles. **Results** The linear ranges of benzoic acid and salicylic acid were  $0.102 - 1.812\ \mu\text{g}$  and  $0.050 - 0.906\ \mu\text{g}$  ( $R^2 = 0.999\ 9, n = 5$ ), respectively, the RSDs of precision, stability, and repeatability test results were all lower than 0.5% ( $n = 6$ ), and the average recoveries of benzoic acid and salicylic acid were 99.34% and 99.24%, with RSDs of 0.72% and 0.92% ( $n = 6$ ), respectively. Under the conditions of accelerated test, long - term test, and special requirements test (low humidity and high humidity), all three batches of samples were clear solutions ranging from yellow - brown to reddish - brown, with no precipitation, turbidity, or discoloration, and no precipitation of particles or blocky substances. In the three batches of samples, average content of benzoic acid and salicylic acid, and the average volume fraction of ethanol in the accelerated test were  $120.95 - 121.27\ \text{mg/mL}$ ,  $60.30 - 61.45\ \text{mg/mL}$ , and  $78.49\% - 79.49\%$ , with RSDs  $< 2.0\%$  ( $n = 18$ ), those in the long - term test were  $121.06 - 121.89\ \text{mg/mL}$ ,  $60.49 - 61.81\ \text{mg/mL}$ , and  $79.40\% - 79.70\%$ , with RSDs  $< 2.0\%$  ( $n = 18$ ), those in the special requirements test (low humidity) were  $121.64 - 121.89\ \text{mg/mL}$ ,  $60.55 - 61.88\ \text{mg/mL}$ , and  $79.23\% - 80.05\%$ , with RSDs  $< 2.0\%$  ( $n = 18$ ), those in the special requirements test (high humidity) were  $121.11 - 122.99\ \text{mg/mL}$ ,  $60.51 - 61.88\ \text{mg/mL}$ , and  $79.45\% - 80.41\%$ , with RSDs  $< 2.0\%$  ( $n = 18$ ). The results of the multiple open test showed that the average content of benzoic acid and salicylic acid, and the average volume fraction of ethanol in samples were  $121.86 - 123.90\ \text{mg/mL}$ ,  $60.60 - 62.08\ \text{mg/mL}$ , and  $79.74\% - 80.57\%$ , with RSDs  $< 2.0\%$  ( $n = 9$ ). **Conclusion** The established HPLC method has accurate results, good precision and repeatability, which can be used for the determination of benzoic acid and salicylic acid in Compound Tujinpi Tincture. The compatibility between external liquid medicinal HDPE bottles and Compound Tujinpi Tincture is good, and the packaging can ensure the stable quality of Compound Tujinpi Tincture.

**Key words:** Compound Tujinpi Tincture; high - density polyethylene bottles; compatibility; benzoic acid; salicylic acid; ethanol

复方土槿皮酊主要成分为土槿皮、苯甲酸和水杨酸,具有杀菌、止痒功效<sup>[1-2]</sup>,临床多用于治疗足癣<sup>[3]</sup>及甲真菌感染<sup>[4]</sup>等症。其中,土槿皮提取物对细菌、真菌均有良好的抗菌活性<sup>[5-6]</sup>;苯甲酸对大肠杆菌、沙门菌和金黄色葡萄球菌均有抑制作用<sup>[7-8]</sup>;水杨酸属非甾体抗炎药,具有抗炎<sup>[9]</sup>、抑菌<sup>[10]</sup>、软化角质层<sup>[11]</sup>的作用。复方土槿皮酊属酊剂<sup>[12]</sup>,其中乙醇是溶剂,也是杀菌的主要有效成分。内包装材料是保证酊剂质量稳定的重要因素,需有良好的密封性,以减少乙醇挥发,避免水汽进入。为保证药品的安全性及有效性,复方土槿皮酊中乙醇体积分数应为70%~85%,苯甲酸含量应为112.5~137.5 mg/mL,水杨酸含量应为56.3~

68.8 mg/mL。现行质量标准中,分别采用滴定法<sup>[1]</sup>和紫外分光光度法<sup>[13]</sup>测定苯甲酸及水杨酸总量,但专属性不强、准确度不高。为此,本研究中建立了测定苯甲酸及水杨酸含量的高效液相色谱(HPLC)法,根据《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》<sup>[14]</sup>进行长期试验、加速试验和加严条件的影响因素试验,考察了复方土槿皮酊与外用液体药用高密度聚乙烯瓶(以下简称高密度聚乙烯瓶)的相容性;另外,复方土槿皮酊属多剂量包装产品,对其开展了多次开启试验,模拟日常用药场景,考察高密度聚乙烯瓶包装的复方土槿皮酊实际使用过程中苯甲酸、水杨酸含量及乙醇体积分数变化。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

SHH-500SD-2TA 型药品稳定性试验箱(重庆康诚永生试验设备有限公司);1260 型高效液相色谱仪,7890A 型气相色谱仪,均购自美国 Agilent 公司;XA105 型电子天平(精度为 0.01 mg),ME204T 型电子天平(精度为 0.1 mg),均购自梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;MFY-01 型密封测试仪(济南赛成电子科技有限公司)。

### 1.2 试药

复方土槿皮酊(广州白云山敬修堂药业股份有限公司,批号分别为 R17,R18,R19);苯甲酸对照品(批号为 100419-201703,含量为 99.9%),水杨酸对照品(批号为 100106-202106,含量为 99.9%),均购自中国食品药品检定研究院;乙腈、冰醋酸均为色谱纯,甲醇为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 HPLC 法测定苯甲酸与水杨酸含量

#### 2.1.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.2%冰醋酸溶液(40:60,V/V);流速:1.0 mL/min;柱温:25℃;检测波长:230 nm;进样量:10 μL。在拟订色谱条件下,苯甲酸与水杨酸的分离度均大于 1.5,理论板数按苯甲酸峰计应不低于 2 000。

#### 2.1.2 溶液制备

取苯甲酸、水杨酸对照品各适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含苯甲酸 120 μg、水杨酸 60 μg 的混合对照品溶液。精密量取复方土槿皮酊 2 mL,置 100 mL 容量瓶中,加甲醇定容,摇匀,精密量取 5 mL,置 100 mL 容量瓶中,加甲醇定容,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。按处方工艺制备缺土槿皮的阴性样品,按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

#### 2.1.3 方法学考察

专属性试验:分别吸取 2.1.2 项下 3 种溶液各 10 μL,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定。结果供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相同保留时间处有色谱峰出现,且阴性对照无干扰。色谱图见图 1。

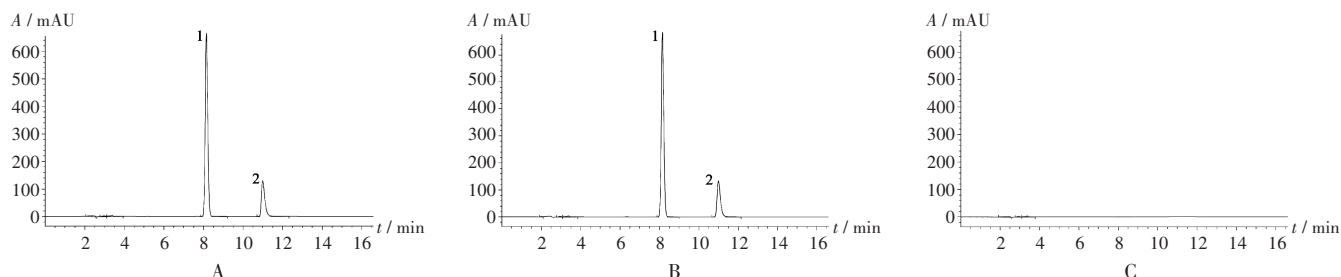
线性关系考察:取苯甲酸对照品适量,精密称定,加甲醇制成质量浓度分别为 0.010 2,0.020 0,0.060 3,0.121 6,0.181 2 mg/mL 的苯甲酸对照品溶液;取水杨酸对照品适量,精密称定,加甲醇制成质量浓度分别为 0.005 0,0.010 1,0.030 1,0.060 7,0.090 6 mg/mL 的水杨酸对照品溶液。按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,以对照品溶液进样量( $X$ ,μg)为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程  $Y = 4\,938.51X + 10.94$  ( $R^2 = 0.999\,9$ ,  $n = 5$ ) 和  $Y = 2\,583.45X + 2.23$  ( $R^2 = 0.999\,9$ ,  $n = 5$ )。结果表明,苯甲酸和水杨酸的进样量分别在 0.102~1.812 μg 和 0.050~0.906 μg 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密量取供试品溶液(批号为 R17)适量,按 2.1.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。结果的  $RSD$  分别为 0.10% 和 0.49% ( $n = 6$ ),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取样品(批号为 R17)适量,精密称定,按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液 6 份,分别于制备后 0,2,4,8,16,24 h 时按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的  $RSD$  分别为 0.05% 和 0.20% ( $n = 6$ ),表明供试品溶液在室温下放置 24 h 内稳定性良好。

重复性试验:取样品(批号为 R17)适量,精密称定,按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液 6 份,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果的  $RSD$  分别为 0.14% 和 0.37% ( $n = 6$ ),表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取已知苯甲酸和水杨酸含量的样品(批号为 R17)6 份,分别加入适量苯甲酸对照



1. 苯甲酸 2. 水杨酸  
A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. Benzoic acid 2. Salicylic acid

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

Fig. 1 HPLC chromatograms



品和水杨酸对照品,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果见表1。

表1 加样回收试验结果( $n = 6$ )

Tab. 1 Result of the recovery test ( $n = 6$ )

| 样品含量(mg) |       | 加入量(mg) |       | 测得量(mg) |       | 回收率(%) |        | $\bar{X}$ (%) |       | RSD(%) |      |
|----------|-------|---------|-------|---------|-------|--------|--------|---------------|-------|--------|------|
| 苯甲酸      | 水杨酸   | 苯甲酸     | 水杨酸   | 苯甲酸     | 水杨酸   | 苯甲酸    | 水杨酸    | 苯甲酸           | 水杨酸   | 苯甲酸    | 水杨酸  |
| 62.10    | 31.50 | 60.23   | 30.11 | 122.60  | 61.85 | 100.45 | 100.80 |               |       |        |      |
| 62.10    | 31.50 | 60.23   | 30.11 | 121.58  | 61.11 | 98.75  | 98.34  |               |       |        |      |
| 62.10    | 31.50 | 60.23   | 30.11 | 121.44  | 61.25 | 98.52  | 98.80  |               |       |        |      |
| 62.10    | 31.50 | 60.23   | 30.11 | 121.91  | 61.51 | 99.30  | 99.67  | 99.34         | 99.24 | 0.72   | 0.92 |
| 62.10    | 31.50 | 60.23   | 30.11 | 122.26  | 61.41 | 99.88  | 99.34  |               |       |        |      |
| 62.10    | 31.50 | 60.23   | 30.11 | 121.83  | 61.16 | 99.17  | 98.51  |               |       |        |      |

2.2 乙醇体积分数测定

按2020年版《中国药典(四部)》通则0711乙醇量测定法第一法(毛细管柱法)测定乙醇体积分数<sup>[15]</sup>。

2.3 加速试验

取3批(批号分别为R17,R18,R19)以高密度聚乙烯瓶包装的样品,置温度( $40 \pm 2$ )℃、相对湿度( $90 \pm 10$ )%的条件下,分别于放置0个月、1个月、2个月、3个月、6个月时取出,按2.1.1项下色谱条件和2.2项下方法平行检测3次。结果高密度聚乙烯瓶包装的复方土槿皮酊为黄棕色至红棕色的澄清溶液,无沉淀、浑浊、变色,无微粒、块状物析出;3批样品中苯甲酸、水杨酸含量及乙醇体积分数的RSD分别为1.82%,1.24%,0.82%;1.34%,1.07%,0.66%;1.57%,1.76%,1.88%( $n = 18$ )。详见表2。

表2 加速试验[温度( $40 \pm 2$ )℃,相对湿度( $90 \pm 10$ )%]苯甲酸、水杨酸含量与乙醇体积分数测定结果( $n = 3$ )

Tab. 2 Determination results of benzoic acid and salicylic acid content and ethanol volume fraction in the accelerated test [temperature of ( $40 \pm 2$ )℃,relative humidity of ( $90 \pm 10$ )%] ( $n = 3$ )

| 时间        | 苯甲酸(mg/mL) |        |        | 水杨酸(mg/mL) |       |       | 乙醇(%) |       |       |
|-----------|------------|--------|--------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           | R17        | R18    | R19    | R17        | R18   | R19   | R17   | R18   | R19   |
| 0个月       | 124.01     | 122.76 | 122.43 | 61.33      | 62.25 | 60.85 | 80.12 | 81.07 | 81.30 |
| 1个月       | 121.58     | 121.46 | 121.32 | 60.97      | 62.08 | 60.90 | 79.13 | 80.33 | 80.26 |
| 2个月       | 121.51     | 121.21 | 122.03 | 59.55      | 61.02 | 60.68 | 78.62 | 79.15 | 79.66 |
| 3个月       | 119.31     | 120.67 | 120.12 | 60.01      | 61.05 | 60.21 | 77.59 | 78.11 | 78.87 |
| 6个月       | 118.39     | 118.63 | 120.44 | 59.62      | 60.85 | 60.01 | 77.01 | 77.83 | 77.34 |
| $\bar{X}$ | 120.96     | 120.95 | 121.27 | 60.30      | 61.45 | 60.53 | 78.49 | 79.30 | 79.49 |

2.4 长期试验

取3批(批号分别为R17,R18,R19)以高密度聚乙烯瓶包装的样品,置温度( $25 \pm 2$ )℃、相对湿度( $60 \pm 10$ )%的条件下,分别于放置0个月、3个月、6个月、9个月、12个月时取出,按2.1.1项下色谱条件和2.2项下方法

平行检测3次。结果高密度聚乙烯瓶包装的复方土槿皮酊为黄棕色至红棕色的澄清溶液,无沉淀、浑浊、变色,无微粒、块状物析出;3批样品中苯甲酸、水杨酸含量及乙醇体积分数的RSD分别为1.38%,1.12%,0.70%;0.60%,0.75%,0.85%;1.49%,1.60%,1.97%( $n = 18$ )。详见表3。

表3 长期试验[温度( $25 \pm 2$ )℃,相对湿度( $60 \pm 10$ )%]苯甲酸、水杨酸含量与乙醇体积分数测定结果( $n = 3$ )

Tab. 3 Determination results of benzoic acid and salicylic acid content and ethanol volume fraction in the long-term test [temperature of ( $25 \pm 2$ )℃,relative humidity of ( $60 \pm 10$ )%] ( $n = 3$ )

| 时间        | 苯甲酸(mg/mL) |        |        | 水杨酸(mg/mL) |       |       | 乙醇(%) |       |       |
|-----------|------------|--------|--------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           | R17        | R18    | R19    | R17        | R18   | R19   | R17   | R18   | R19   |
| 0个月       | 124.01     | 122.76 | 122.43 | 61.33      | 62.25 | 60.85 | 80.12 | 81.07 | 81.30 |
| 3个月       | 122.80     | 121.15 | 121.68 | 61.47      | 62.11 | 61.06 | 80.87 | 80.69 | 80.43 |
| 6个月       | 121.49     | 121.55 | 121.91 | 61.02      | 61.97 | 60.58 | 79.58 | 79.82 | 79.81 |
| 9个月       | 121.66     | 120.84 | 120.41 | 60.88      | 61.66 | 60.13 | 78.40 | 79.03 | 78.73 |
| 12个月      | 119.47     | 119.01 | 120.69 | 60.54      | 61.08 | 59.81 | 78.02 | 77.91 | 77.26 |
| $\bar{X}$ | 121.89     | 121.06 | 121.42 | 61.05      | 61.81 | 60.49 | 79.40 | 79.70 | 79.51 |

2.5 加严条件的影响因素试验

取3批(批号分别为R17,R18,R19)以高密度聚乙烯瓶包装的样品,置低湿[温度( $25 \pm 2$ )℃、相对湿度( $20 \pm 5$ )%]和高湿[温度( $25 \pm 2$ )℃、相对湿度( $90 \pm 10$ )%]的条件下,分别于放置0个月、1个月、2个月、3个月、6个月时取出,按2.1.1项下色谱条件和2.2项下方法平行检测3次。结果在不同加严条件的影响因素试验中,高密度聚乙烯瓶包装的复方土槿皮酊均为黄棕色至红棕色的澄清溶液,无沉淀、浑浊、变色,无微粒、块状物析出;3批样品中苯甲酸、水杨酸含量及乙醇体积分数低湿、高湿条件下的RSD分别为0.68%,0.58%,0.49%;0.72%,0.52%,0.39%;1.46%,1.15%,1.55%( $n = 18$ )和1.08%,0.85%,1.12%;0.57%,0.57%,0.46%;0.82%,1.20%,1.10%( $n = 18$ )。详见表4。

2.6 多次开启试验

取3批(批号分别为R17,R18,R19)以高密度聚乙烯瓶包装的样品,置温度( $25 \pm 2$ )℃、相对湿度( $60 \pm 10$ )%的条件,分别于第0,7,14,21,28天精密量取2 mL,按2.1.1项下色谱条件和2.2项下方法平行检测3次。结果复方土槿皮酊中苯甲酸平均含量分别为123.90,122.12,121.86 mg/mL,RSD分别为0.24%,0.38%,0.46%( $n = 9$ );水杨酸平均含量分别为61.14,62.08,60.60 mg/mL,RSD分别为0.19%,0.21%,0.26%( $n = 9$ );乙醇平均体积分数分别为79.78%,79.74%,80.57%,RSD分别为0.67%,1.15%,0.91%( $n = 9$ )。可见,多次开启试验中复方土槿皮酊中苯甲酸、水杨酸含量及乙

表 4 加严条件的影响因素试验苯甲酸、水杨酸含量与乙醇体积分数测定结果( $n = 3$ )

| 加严条件 时间 |           | 苯甲酸(mg/mL) |        |        | 水杨酸(mg/mL) |       |       | 乙醇(%) |       |       |
|---------|-----------|------------|--------|--------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|         |           | R17        | R18    | R19    | R17        | R18   | R19   | R17   | R18   | R19   |
| 低温条件    | 0个月       | 124.01     | 122.76 | 122.43 | 61.33      | 62.25 | 60.85 | 80.12 | 81.07 | 81.30 |
|         | 1个月       | 123.47     | 122.45 | 121.83 | 61.05      | 62.07 | 60.63 | 80.25 | 80.87 | 81.02 |
|         | 2个月       | 122.60     | 121.84 | 121.79 | 61.10      | 61.95 | 60.64 | 79.82 | 80.02 | 80.11 |
|         | 3个月       | 122.47     | 121.28 | 121.29 | 60.90      | 61.68 | 60.30 | 78.14 | 79.36 | 79.53 |
|         | 6个月       | 121.92     | 121.14 | 120.85 | 60.18      | 61.43 | 60.32 | 77.83 | 78.95 | 78.21 |
|         | $\bar{X}$ | 122.89     | 121.89 | 121.64 | 60.91      | 61.88 | 60.55 | 79.23 | 80.05 | 80.03 |
| 高温条件    | 0个月       | 124.01     | 122.76 | 122.43 | 61.33      | 62.25 | 60.85 | 80.12 | 81.07 | 81.30 |
|         | 1个月       | 124.10     | 122.24 | 122.25 | 61.22      | 62.19 | 60.67 | 79.92 | 81.05 | 81.08 |
|         | 2个月       | 123.48     | 121.67 | 121.45 | 61.06      | 61.91 | 60.52 | 79.58 | 80.67 | 80.55 |
|         | 3个月       | 122.42     | 121.11 | 120.10 | 60.84      | 61.63 | 60.39 | 79.12 | 79.98 | 80.02 |
|         | 6个月       | 120.92     | 120.08 | 119.34 | 60.46      | 61.43 | 60.11 | 78.51 | 78.78 | 79.10 |
|         | $\bar{X}$ | 122.99     | 121.57 | 121.11 | 60.98      | 61.88 | 60.51 | 79.45 | 80.31 | 80.41 |

注:低温条件为温度( $25 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度( $20 \pm 5$ )%;高温条件为温度( $25 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度( $90 \pm 10$ )%。

Note: Low humidity refers to the temperature is ( $25 \pm 2$ )  $^{\circ}\text{C}$ , and the relative humidity is ( $20 \pm 5$ )%; High humidity refers to the temperature is ( $25 \pm 2$ )  $^{\circ}\text{C}$ , and the relative humidity is ( $90 \pm 10$ )%.

醇体积分数均保持稳定,表明高密度聚乙烯瓶密封性良好,可满足日常多次开启的使用要求。

3 讨论

3.1 检测指标选择

复方土槿皮酊中乙醇、苯甲酸、水杨酸均有挥发性,是主要药效成分。包装材料的密封性会显著影响3种成分的含量,故选择乙醇体积分数、苯甲酸和水杨酸含量作为主要评价指标。前期试验中,采用薄层色谱法对复方土槿皮酊中土槿皮药材进行质量评价,在加速试验及长期试验中发现,供试品溶液色谱中,在与对照药材溶液色谱相应位置显相同颜色的斑点,表明复方土槿皮酊中土槿皮质量稳定。

3.2 复方土槿皮酊对高密度聚乙烯瓶的作用

为考察复方土槿皮酊对高密度聚乙烯瓶外观、密封性、阻隔性能的影响,本研究中依据《国家药包材标准:外用液体药用高密度聚乙烯瓶》(YBB00392003-2015)<sup>[16]</sup>,对加速试验结束后的高密度聚乙烯瓶进行检验。结果显示,装载复方土槿皮酊后的高密度聚乙烯瓶外观光洁平整、无变形破损;瓶身密封性良好,密封性试验中未发生进水或冒泡现象。水蒸气透过量为0.1%,满足高密度聚乙烯瓶标准水分损失不得过0.2%的规定;乙醇透过量为0.2%,满足高密度聚乙烯瓶标

准乙醇损失不得过0.5%的规定。

3.3 方法评价

本研究中对复方土槿皮酊与高密度聚乙烯瓶的相容性进行研究发现,在加速试验、长期试验和加严条件的影响因素试验条件下,复方土槿皮酊的性状、苯甲酸和水杨酸含量、乙醇体积分数均未发生明显变化,产品质量保持稳定,且高密度聚乙烯瓶的质量不受复方土槿皮酊影响,试验过程保持稳定。复方土槿皮酊与高密度聚乙烯具有良好的相容性,可选择高密度聚乙烯瓶作为复方土槿皮酊的内包装材料。

参考文献

[1] WS<sub>3</sub>-B-3269-98, 中华人民共和国卫生部药品标准:中药成方制剂(第十七册)[S].

[2] 刘维海,常 青. 皮肤病外用处方分析及合理用药研究[J]. 中国药业,2016,25(18):80-82.

[3] 吴国根. 206 例足癣患者内外联合治疗的临床疗效分析[J]. 当代医学,2014,20(34):40-41.

[4] 李 丽. 盐酸特比萘芬乳膏配伍复方土槿皮酊溶液治疗真菌感染 22 例[J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(2):229-230.

[5] 王秋雨,田艳秋,刘洋成,等. 土槿皮提取物抗菌及抗肿瘤活性的初步研究[J]. 辽宁大学学报(自然科学版),2016,43(3):258-261.

[6] 高 璐,吴建美,刘登宇,等. 中药合剂对皮肤浅部真菌的体外抑菌作用[J]. 中国皮肤性病杂志,2022,36(1):32-36.

[7] 陈 琳,钱嵘嵘,花 露,等. 多种抑菌剂抑菌效力检查与研究[J]. 中国标准化,2022(1):221-224.

[8] 董瑗榕,苗建军,郭春华,等. 苯甲酸、富马酸及其复合酸对常见致病菌体外抑菌效果的研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版),2019,45(1):36-41.

[9] 杨 力. 超分子水杨酸对兔耳座疮模型 p38MAPK / NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[D]. 泸州:西南医科大学,2022.

[10] 陈家铃,吴航航,何益飞,等. 水杨酸纳米乳的制备、体外释放行为及抑菌活性研究[J]. 精细与专用化学品,2022,30(3):16-21.

[11] 丛 林. 控释三酸修护敷料治疗面部轻中度寻常痤疮及改善皮肤屏障的功效评价[J]. 中国美容医学,2020,29(10):89-92.

[12] 马林纳,白 明,苗明三. 中药酊剂临床外用现状与分析[J]. 中华中医药杂志,2021,36(1):532-535.

[13] 王 妍,何春晓,王 莹. 复方土槿皮酊中苯甲酸和水杨酸含量的测定[J]. 山东化工,2019,48(22):84-85.

[14] YBB00142002-2015, 国家药包材标准:药品包装材料与药物相容性试验指导原则[S].

[15] 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,2020:96-97.

[16] YBB00392003-2015, 国家药包材标准:外用液体药用高密度聚乙烯瓶[S].

(收稿日期:2023-08-09;修回日期:2024-01-08)