

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)22-0076-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.22.016



甲巯咪唑片质量标准研究*

陈欢, 孙莹, 姜文霞, 马玉霞, 黄钰馨, 臧娅妮, 马玲[△]

(宁夏回族自治区药品检验研究院·宁夏药品质量控制与评价重点实验室, 宁夏 银川 750002)

摘要:目的 提升甲巯咪唑片的质量标准。方法 采用高效液相色谱法测定样品含量、含量均匀度、有关物质;采用紫外-可见分光光度法测定样品溶出度。结果 甲巯咪唑质量浓度在 8.643 6~216.090 0 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好,精密性、稳定性、重复性、耐用性试验结果的 *RSD* 均小于 2.0%。有关物质检查中,空白辅料对测定结果无干扰;在强制降解试验中,主峰与杂质峰可有效分离,稳定性、重复性、耐用性试验结果的 *RSD* 均小于 3.0%。8 批次样品含量测定结果为 95.11%~100.37%,含量均匀度结果为 94.8%~100.2%,单个杂质和总杂的最大检出量分别为 0.1% 和 0.2%,溶出度结果为 93%~101%。结论 所建立的方法专属性好,结果准确可靠,可用于甲巯咪唑片的质量控制。

关键词: 甲巯咪唑片;质量标准;含量测定;含量均匀度;溶出度;有关物质

Study on the Quality Standard of Thiamazole Tablets

CHEN Huan, SUN Ying, JIANG Wenxia, MA Yuxia, HUANG Yuxin, ZANG Yani, MA Ling

(Ningxia Hui Autonomous Region Institute for Drug Inspection·Ningxia Key Laboratory of Drug Quality Control and Evaluation, Yinchuan, Ningxia, China 750002)

Abstract: **Objective** To improve the quality standard of Thiamazole Tablets. **Methods** The content, content uniformity, and related substances of the samples were determined by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. The dissolution of the samples was determined by ultraviolet-visible (UV-Vis) spectrophotometry. **Results** The linear range of thiamazole was 8.643 6 - 216.090 0 $\mu\text{g/mL}$; the *RSDs* of precision, stability, repeatability, and robustness tests were all lower than 2.0%. In the related substances test, the blank excipients showed no interference with the determination results. In the forced degradation tests, the main peak and impurity peaks were effectively separated, with *RSDs* of stability, repeatability, and robustness tests were all lower than 3.0%. The content determination result for eight batches of samples was 95.11% - 100.37%, the content uniformity result was 94.8% - 100.2%, the maximum amounts of individual and total impurities detected were 0.1% and 0.2%, respectively, and the dissolution result was 93% - 101%. **Conclusion** The established method is specific, accurate, and reliable, and can be used for the quality control of Thiamazole Tablets.

Key words: Thiamazole Tablets; quality standard; content determination; content uniformity; dissolution; related substances

甲巯咪唑属巯脲类抗甲状腺药物,其作用机制为抑制甲状腺内碘化物的氧化及酪氨酸的偶联,阻碍甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸的合成,临床主要用于治疗各种类型的甲状腺功能亢进症^[1-5]。甲巯咪唑片最早

*基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目[宁科社[2017]13号];国家药典委员会国家药品标准制修订研究课题[2022H011]。

第一作者:陈欢,女,硕士,副主任药师,研究方向为药物分析及药品质量控制,(电子信箱)233496697@qq.com。

[△]通信作者:马玲,女,大学本科,主任药师,研究方向为药物分析及药品质量控制,(电子信箱)763746007@qq.com。

究[D]. 咸阳:西北农林科技大学,2021.

2021,38(2):69-72.

[10] 胡冬梅,陆杨,房敏峰,等. 特女贞苷对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报,2016,32(9):1260-1263.

[15] 宋艳玲,任萌,周凌竹,等. 甘草酸及其衍生物抗病毒研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2023,40(12):1703-1712.

[11] 刘娜,肖纯. 保健食品——泽兰的研究进展[J]. 食品工业科技,2016,37(7):392-395.

[16] 王敬. 肠道菌群介导的甘草酸治疗大鼠慢性肝损伤机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2019.

[12] 吕利. 迷迭香酸对APAP致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制[D]. 南宁:广西大学,2020.

[17] 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(5):844-852.

[13] 杨倩倩,孟子盈,王晓禹,等. 甘草苷的提取纯化和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2023,42(4):12-17.

[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:47-48,88-89,367-368.

[14] 张芬芬,程梦迪,周珊珊,等. 甘草苷对急性灌酒小鼠肝损伤的保护作用[J]. 阜阳师范大学学报(自然科学版),

[19] 刘佳萌,刘岩,彭佳慧,等. 中成药均一化投料工艺研究——以芍药甘草汤为例[J]. 中草药,2025,56(5):1534-1548.

(收稿日期:2024-10-13;修回日期:2025-06-13)

以“甲巯咪唑片”收载于 1977 年版《中国药典(二部)》^[6], 之后各版《中国药典》均有收载, 其中 2020 年版^[7]中仅修订化学鉴别(2)为紫外鉴别, 增加了含量均匀度检查项。2021 年在国家药品抽检活动中发现, 现行质量标准存在含量测定可操作性差, 有关物质和溶出度项目缺失问题。为此, 本研究中结合片剂的质量控制要点, 增订有关物质和溶出度检查, 修订含量均匀度检查和含量测定, 完善质量标准, 为该品种质量控制提供可行性方案。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); XPE205 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司, 精度为 0.01 mg); GH-10L 型超声波清洗机(北京国环高科自动化技术研究院); UV-2700 型紫外-可见分光光度计(日本 Shimadzu 公司); FODT-1206 型溶出度仪(上海富科思分析仪器有限公司)。

1.2 试药

甲巯咪唑片(企业 A, 批号分别为 200404、200511、220701112、220702112, 企业 B, 批号分别为 20200501、20221101、20221102、20221103); 甲巯咪唑对照品(中国食品药品检定研究院, 批号为 100030-201805, 含量 99.7%); 甲巯咪唑二聚物对照品(德国 Merck KGaA 公司, 批号为 TI20191007-00216, 含量 100%); 磷酸、甲醇为色谱纯, 磷酸二氢钾为分析纯, 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件

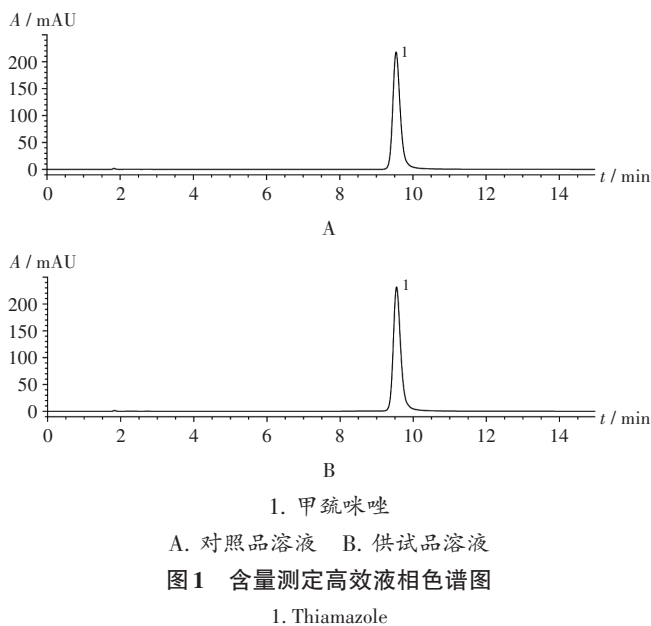
色谱柱: Agilent Eclipse XDB-C₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液(磷酸二氢钾 13.6 g, 加水 1 000 mL 使溶解, 用磷酸调 pH 至 2.5) - 甲醇(98:2, V/V); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 252 nm; 柱温: 25 °C; 进样量: 10 μL。色谱图见图 1。

2.1.2 溶液制备

取甲巯咪唑对照品适量, 精密称定, 用流动相溶解并稀释, 制成质量浓度为 4.321 8 mg/mL 的对照品贮备液, 精密量取 1 mL, 置 100 mL 容量瓶中, 用流动相定容, 即得对照品溶液。取样品适量(约相当于甲巯咪唑 25 mg), 加流动相超声(功率 120 W、频率 40 kHz, 下同)使溶解, 用流动相稀释, 制成每 1 mL 中约含甲巯咪唑 50 μg 的供试品溶液。

2.1.3 方法学考察

线性关系考察: 分别精密量取 2.1.2 项下对照品贮备液 0.2、0.4、1.0、2.0、5.0 mL, 置 100 mL 容量瓶中, 加



A. Reference solution B. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms of content determination

流动相定容, 摇匀, 制成系列对照品溶液。取适量, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以甲巯咪唑质量浓度($X, \mu\text{g/mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y = 78.262\ 2X + 0.402\ 6$ ($R^2 = 0.999\ 9$)。结果表明, 甲巯咪唑质量浓度在 8.643 6 ~ 216.090 0 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限和定量限: 分别精密量取 2.1.2 项下对照品溶液适量, 倍比稀释, 并按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 以信噪比为 3:1、10:1 时的质量浓度分别记作检测限、定量限。结果甲巯咪唑检测限、定量限分别为 0.083 1 $\mu\text{g/mL}$ 、0.024 9 $\mu\text{g/mL}$ 。

精密度试验: 取 2.1.2 项下对照品溶液适量, 按 2.1.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次, 记录峰面积。结果甲巯咪唑峰面积的 RSD 为 0.37% ($n = 6$), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验: 取 2.1.2 项下供试品溶液(批号为 200404)适量, 分别于室温下放置 0、2、4、8、12、20、24 h 时按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果甲巯咪唑峰面积的 RSD 为 0.51% ($n = 7$), 表明供试品溶液在室温放置 24 h 内基本稳定。

重复性试验: 称取样品(批号为 200404)适量, 精密称定, 各 6 份, 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 再按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算含量。结果甲巯咪唑平均含量为 98.88%, RSD 为 0.57% ($n = 6$), 表明方法重复性良好。

加样回收试验: 取已知含量样品(批号为 200404)适量, 共 9 份, 分别加入低、中、高质量浓度的对照品溶液,

表 1 加样回收试验结果 ($n = 9$)

Tab. 1 Results of the recovery test ($n = 9$)

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	加样回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
12.051 7	8.643 6	20.760 3	100.75	99.78	0.84
12.141 4	8.643 6	20.802 0	100.20		
11.967 2	8.643 6	20.526 1	99.02		
12.375 1	12.965 4	25.149 3	98.53		
12.009 6	12.965 4	25.107 8	101.02		
11.857 5	12.965 4	24.807 6	99.88		
11.932 6	17.287 2	29.039 3	98.96		
12.079 2	17.287 2	29.367 4	100.01		
12.155 1	17.287 2	29.376 1	99.62		

按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,再按 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。

耐用性考察:取 2.1.2 项下对照品溶液适量,考察不同流速(0.9, 1.0, 1.1 mL/min),不同柱温(20, 25, 30℃),不同色谱柱[Merck LiChroCART® 250-4 HPLC- Cartridge 柱(250 mm×4.6 mm, 5 mm)、Agilent Eclipse XDB-C₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 mm)、Agilent Eclipse plus C₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 mm)],不同波长(250, 252, 254 nm)对检测结果的影响。结果样品含量的 RSD 分别为 0.59%, 0.49%, 0.25%, 0.20% ($n = 3$),表明色谱条件一定程度变化对测定结果无影响,方法耐用性良好。

2.1.4 样品含量测定

取 8 批样品各适量,分别按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,再按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,平行测定 3 次,记录峰面积,计算样品含量,并与原有方法测定结果比较。结果见表 2。

2.2 含量均匀度

取样品 10 片,分别置 100 mL 容量瓶中,加流动相适量,超声使溶解,放冷,用流动相补足减失的质量,摇

表 2 有关物质、含量均匀度、溶出度和含量测定结果(%)

Tab. 2 Results of related substances, content uniformity, dissolution and content determination(%)

企业	批号	有关物质		含量均匀度	溶出度	含量	
		单杂	总杂			建立方法	法定方法
A	200404	0.1	0.2	99.8	94	98.88	102.01
	200511	0.01	0.04	98.0	95	97.27	101.18
	220701112	未检出	未检出	98.4	96	98.02	99.23
	220702112	未检出	未检出	100.2	96	100.37	104.01
B	20200501	0.06	0.2	94.8	93	95.60	97.16
	20221101	未检出	未检出	96.8	101	95.11	99.03
	20221102	未检出	未检出	98.2	101	98.64	101.59
	20221103	未检出	未检出	96.6	98	96.83	100.20

匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品含量及含量均匀度。结果见表 2。

2.3 有关物质

2.3.1 溶液制备

取样品粉末适量(约相当于甲硫咪唑 25 mg),加流动相超声使溶解,用流动相稀释制成每 1 mL 中约含 50 μg 甲硫咪唑的供试品溶液。精密量取供试品溶液 2 mL,置 50 mL 容量瓶中,用流动相定容,摇匀,再精密量取 5 mL,置 100 mL 容量瓶中,用流动相定容,摇匀,即得对照溶液。取甲硫咪唑二聚物对照品适量,加流动相超声溶解,用流动相稀释制成每 1 mL 中约含 50 μg 甲硫咪唑二聚物对照品溶液。按甲硫咪唑片处方和比例制备空白辅料,并按供试品溶液制备方法制备空白辅料溶液。

2.3.2 方法学考察

专属性考察:取同一批次样品(批号为 200404)适量,分别在酸(1 mol/L 盐酸溶液 10 mL、室温 8 h),碱(1 mol/L 氢氧化钠溶液 10 mL、室温 8 h),氧化(0.1% 过氧化氢溶液 10 mL、室温 1 h),高温(100℃水浴 8 h)和光照条件(4 500 lx、8 h)下进行破坏,按 2.3.1 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,同时检查空白辅料溶液对结果的影响。结果空白辅料对测定结果无干扰;在强制降解试验中,主峰与杂质峰均可有效分离。详见图 2、图 3。

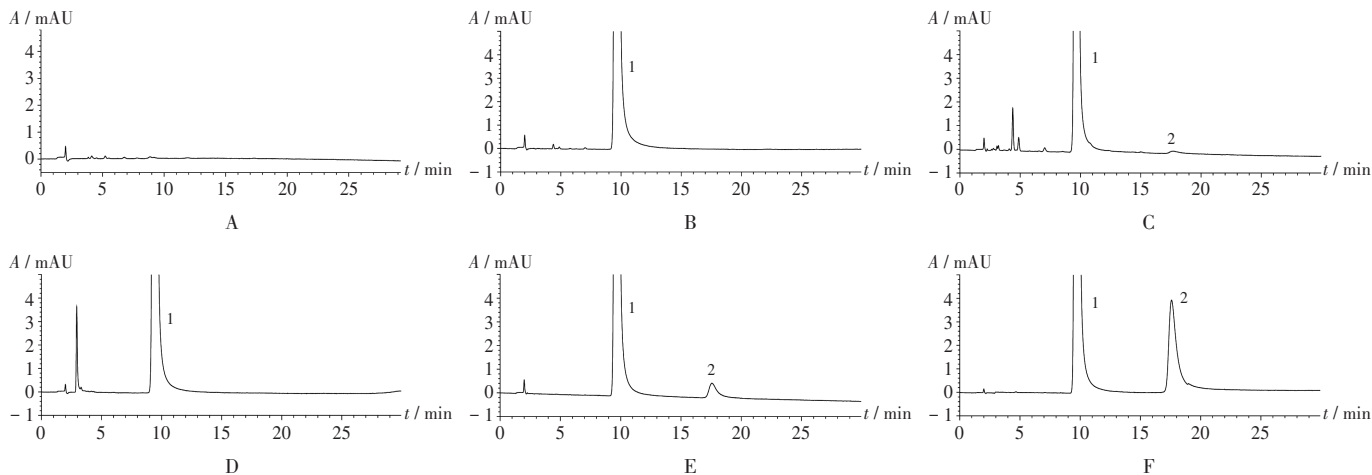
稳定性试验:取 2.3.1 项下供试品溶液(批号为 200404)适量,分别于室温下放置 0, 2, 4, 8, 12, 20, 24 h 时按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,各杂质及主峰峰面积的 RSD 均小于 2.0% ($n = 7$),表明供试品溶液室温放置 24 h 内基本稳定。

重复性试验:称取样品(批号为 200404)适量,精密称定,各 6 份,按 2.3.1 项下方法制备供试品溶液,再按 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,单个最大杂质和总杂的平均含量分别为 0.08%, 0.24%, RSD 均小于 2.0% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

耐用性考察:取 2.1.2 项下对照品溶液适量,按 2.1.3 项下方法学考察中的耐用性考察条件进样测定,记录峰面积。结果各条件下主峰与杂质峰分离度良好,单杂峰面积的 RSD 分别为 2.65%, 1.47%, 2.91%, 0.74%, 总杂峰面积的 RSD 分别为 2.37%, 2.34%, 2.47%, 0,表明方法耐用性良好。

2.3.3 样品中杂质含量测定

取 8 批样品各适量,分别按 2.3.1 项下方法制备



1. 甲巯咪唑 2. 甲巯咪唑二聚物

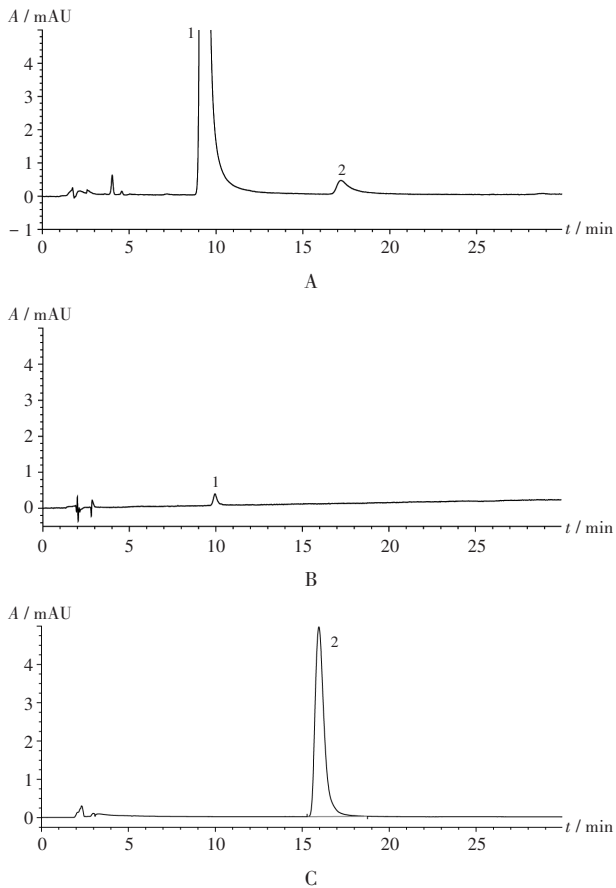
A. 空白辅料溶液 B. 酸破坏 C. 碱破坏 D. 高温破坏 E. 光破坏 F. 氧化破坏

图2 专属性试验高效液相色谱图

1. Thiamazole 2. Thiamazole dimer

A. Blank excipient solution B. Acid degradation C. Alkali degradation D. High-temperature degradation E. Light degradation F. Oxidation degradation

Fig. 2 HPLC chromatograms of specificity test



1. 甲巯咪唑 2. 甲巯咪唑二聚物

A. 供试品溶液 B. 对照溶液 C. 甲巯咪唑二聚物对照品溶液

图3 有关物质高效液相色谱图

1. Thiamazole 2. Thiamazole dimer

A. Test solution B. Reference solution C. Thiamazole dimer reference solution

Fig. 3 HPLC chromatograms of related substances

供试品溶液,再按2.1.1项下色谱条件进样,平行测定3次,记录峰面积,计算样品中杂质的含量。结果见表2。

2.4 溶出度

2.4.1 溶出条件与测定方法

按2020年版《中国药典(四部)》通则0931第二法测定溶出度。以水900 mL为溶出介质,转速为50 r/min,30 min时取样。按2020年版《中国药典(四部)》通则0401(紫外-可见分光光度法)于252 nm波长处测定吸光度,计算每片的溶出量。

2.4.2 溶液制备

取溶出液10 mL,滤过,取续滤液适量,精密量取,用水稀释制成每1 mL中约含甲巯咪唑2.8 μg的供试品溶液。取甲巯咪唑对照品适量,精密称定,加水溶解并稀释制成每1 mL中约含2.8 μg的对照品溶液。按甲巯咪唑处方和比例制备空白辅料,并按供试品溶液制备方法制得空白辅料溶液。

2.4.3 方法学考察

经相关规定进行线性关系考察及精密度、稳定性、重复性、回收试验,结果甲巯咪唑质量浓度在0.733 3~5.866 3 μg/mL范围内与吸光度线性关系良好($R^2 = 1.000, n = 6$)。精密度试验结果的RSD为0.51% ($n = 6$),表明仪器精密度良好;稳定性试验结果的RSD为0.33%,表明供试品溶液室温放置12 h内基本稳定;平均溶出量为94.16%,RSD为1.02% ($n = 6$),表明方法重复性良好。平均回收率为99.78%,RSD为0.72% ($n = 9$)。

2.4.4 溶出度测定

取8批样品各适量,分别按2.4.2项下方法制备供试品溶液,再按2.4.1项下溶出条件与测定方法进行测定,平行操作3次,记录吸光度,计算样品含量及溶出度。结果见表2。

3 讨论

3.1 含量测定

2020年版《中国药典(二部)》甲巯咪唑含量测定采用酸碱滴定法,以溴麝香草酚蓝为指示剂指示终点,实验发现,供试品溶液制备时存在不易过滤的问题,使用中速滤纸过滤大约需要2.5 h,快速滤纸过滤大约需要1.5 h,且蓝绿色突变不明显,滴定终点不易判断,不同的检验人员对终点判定存在差异,影响结果的准确性,因此修订为专属性强、准确度高的HPLC法。

取8批次样品,分别按照新建方法和法定方法进行含量测定,结果法定方法测定结果均高于建立的方法,分析原因为前者专属性较差,而建立的HPLC法专属性强,测定结果更能准确反映药品质量。

3.2 有关物质

2020年版《中国药典(二部)》中无有关物质检查项,根据药物性质,巯基易被氧化,同时甲巯咪唑会聚合产生二聚物,因此增加有关物质检查。预试验中对甲巯咪唑二聚物进行了考察和测定,结果含量均低于0.1%,同时考虑二聚物对照品不易获得,因此未单独控制二聚物,仅控制单杂和总杂。

3.3 溶出度

2020年版《中国药典(二部)》中无溶出度检查项,进行崩解时限检查,发现部分企业样品批内或批间崩解时限均一性较差。为严格控制质量,增加溶出度检查项。同时对参比制剂进行了考察,优选出科学合理的溶出条件。预试验中对pH 1.2、4.5、6.8和水4种介质中甲巯咪唑的溶解度和甲巯咪唑片的溶出曲线进行考察,结果甲巯咪唑在水中溶解度最大,甲巯咪唑片在4种溶出介质中的溶出行为基本一致,说明甲巯咪唑片的溶出不受pH影响,考虑经济性,确定溶出介质为水。

预试验中考察了篮法(75 r/min、100 r/min)和桨法(50 r/min、75 r/min)的溶出曲线。篮法75 r/min、篮法100 r/min和桨法75 r/min溶出行为基本一致,在20 min时达到完全释放,桨法50 r/min溶出速率减慢,30 min时完全释放。桨法50 r/min能较好地反映慢速胃蠕动下制剂的溶出行为^[9],结合《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》^[10]中“在溶出试验方法

建立的过程中,转速的选择推荐由低到高”,故选择桨法50 r/min。

设置取样时间点为5、10、15、20、25、30、35、40、45、60 min。参照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》^[11]中溶出曲线考察截止时间点选择的依据“连续两点溶出量均达85%以上,且差值在5%以内”,在30 min时溶出量满足要求且保持稳定状态,因此确定取样时间为30 min。采用溶出仪为自动取样,考察了管路系统和滤膜对样品的吸附性^[12],自动取样的同时手动取样,滤膜过滤和离心两种方法制备样品,结果管路和滤膜对样品均无吸附。

3.4 方法评价

该研究中对甲巯咪唑片从含量,含量均匀度、有关物质、溶出度进行了系统研究,能有效控制其质量,为完善制剂的质量控制提供了参考。

参考文献

- [1] 周 娟. 甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症儿童单中心不良反应观察[D]. 沈阳:中国医科大学,2022.
- [2] 李佩佩,陈 俊,林仙珠. 普萘洛尔联合甲巯咪唑治疗原发性甲状腺功能亢进症的临床疗效[J]. 临床合理用药,2023,16(32):11-13.
- [3] 余东丰,林德华. 甲巯咪唑片治疗甲状腺功能亢进症的效果研究[J]. 中国药物滥用防治杂志,2022,28(12):1824-1826.
- [4] 张莉丽,毛丽燕. 不同用药方案治疗甲状腺功能亢进的疗效及药物经济学评价[J]. 中国药业,2021,30(11):81-85.
- [5] 安亚琴,许巍巍,刘红梅,等. 小剂量甲泼尼龙联合甲巯咪唑治疗 Graves 病疗效及对患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国药师,2021,24(7):297-300.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:人民卫生出版社,1977:123.
- [7] 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,2020:263.
- [8] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[A/OL]. (2015-02-05)[2024-05-27]. https://amr.hainan.gov.cn/himpa/ztzl/fzy/201607/t20160720_1591589.html.
- [9] 谢沐风. 如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准[J]. 中国医药工业杂志,2012,43(3):243-252.
- [10] 刘 超,宗剑飞. 影响片剂溶出度的因素分析[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(3):252-259.
- [11] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[A/OL]. (2016-03-18)[2024-05-27]. <http://www.cmea-cmec.com/nd.jsp?id=62>.
- [12] 屈晓萍,屠相土,李 俊. 复方芦丁片溶出度测定方法的建立及应用[J]. 中国药业,2023,32(18):81-84.

(收稿日期:2024-07-16;修回日期:2025-05-10)