

## pH 对酒石酸溴莫尼定滴眼液稳定性的影响

税庆华, 苏 淮, 李 津, 蓝伟伟, 武利芬 (山东博士伦福瑞达制药有限公司, 山东 济南 250014)

**摘要** 目的: 考察 pH 对酒石酸溴莫尼定滴眼液稳定性的影响, 确定本品最佳的 pH 范围及贮存条件。方法: 采用 HPLC 法测定酒石酸溴莫尼定滴眼液的含量及有关物质, 考察本品在强光、高温条件下的稳定性。结果: 酒石酸溴莫尼定滴眼液对强光、高温较敏感, 且随着 pH 值的升高, 稳定性下降。结论: 本品最适宜的 pH 范围为偏酸性, 最适宜的贮存条件为低温、避光。

**关键词** 酒石酸溴莫尼定滴眼液; pH; 稳定性

**中图分类号:** R943 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2008)05-0364-04

## Effect of pH on the stability of brimonidine tartrate eye drops

SHUI Qing-hua, SU Huai, LI Jin, LAN Wei-wei, WU Li-fen (Shandong Bausch & Lomb Freda Pharmaceuticals Co., Ltd., Jinan 250014, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the effect of pH on stability of brimonidine tartrate eye drops and to determine the optimal range of pH and storage conditions of it. **Methods:** HPLC method was used for the determination of content and related substance of brimonidine tartrate eye drops. The stability of the preparation at high temperature and intense light illumination was studied. **Results:** Brimonidine tartrate eye drops was sensitive to high temperature and strong illumination. The stability of the preparation would get lower with the increase of pH. **Conclusion:** The optimum pH of the preparation was partial to acidity, and the optimum storage condition was low temperature and away from light.

**KEY WORDS** brimonidine tartrate; pH; stability

酒石酸溴莫尼定 (brimonidine tartrate, 商品名: Alphagan) 首先由美国 Allergan (眼力健) 公司开发, 1996 年首次在美国上市, 1999 年在我国批准进口, 用于治疗开角型青光眼的一种新药。该品为一种新型高度选择性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂, 对  $\alpha_2$  受体的选择性比可乐定高 7~12 倍, 比阿可乐定高 23~32 倍。酒石酸溴莫尼定的降眼压效果与可乐定相似, 强于阿可乐定<sup>[1]</sup>。溴莫尼定除具有较好的降眼压效果外, 同时还有潜在的神经保护作用, 这对于日益严峻的青光眼及视神经保护问题无疑是有益的<sup>[2]</sup>。本品可单独应用, 也可替代或与其它抗青光眼药联合应用, 长期应用安全、有效、且具有较好的耐受性<sup>[3]</sup>。目前酒石酸溴莫尼定滴眼液已在国内外上市, 临床效果较好。本实验通过对酒石酸溴莫尼定滴眼液稳定性的研究, 确定了滴眼剂的最佳 pH 范围及贮存条件。

### 1 仪器与试剂

Waters 996 型高效液相色谱仪, Waters 600E 泵, 996PDA 二极管阵列检测器 (美国 Waters 公司)。酒石酸溴莫尼定对照品 (山东博士伦福瑞达制药有限公司, 批号 20000526A, 纯度 99.8%), 酒石酸溴莫尼定滴眼液 (山东博士伦福瑞达制药有限公司, 批号 200008091); 甲醇 (天津市康科德科技有限公司) 为色谱纯, 其他试剂 (上海国药集团化学试剂有限公司) 为分析纯, 水为纯净水。

### 2 方法与结果

**2.1 样品制备** 称取氯化钠 17.0 g, 苯扎氯铵 0.1 g, 加入注射用水 1600 mL, 搅拌使溶解, 加入酒石酸溴莫尼定 4.0 g, 搅拌使溶解, 过滤, 用注射用水定容至总体积。用 0.1 mol/L 的氢氧化钠或盐酸调节上述药液 pH 分别为 4.5, 5.5, 6.5, 7.0, 7.5。

#### 2.2 含量测定

**2.2.1 色谱条件与系统适用性试验**<sup>[4]</sup> 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 甲醇-0.05 mol/L 枸橼酸溶液 (三乙胺调 pH 3.0)-水 (12: 30: 58); 检测波长: 246 nm; 柱温: 35 °C; 流速: 1.0 mL/min; 进样量: 20  $\mu$ L; 理论板数按酒石酸溴莫尼定计

作者简介: 税庆华 (1960-), 女, 副主任药师。Tel: (0531) 88937780-1521, 13001713584, E-mail: shui2000@126.com.

算应不低于 2 000,主成分峰与相邻杂质峰的分度应符合规定。

**2.2.2 专属性试验** 使用高温、光照、强酸、强碱、氧化等方法对上述“2.1”项下的各样品进行有条件性破坏试验。取各破坏样品适量,加水稀释制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的供试品溶液。分别取各供试品 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,照“2.2.1”项下的色谱条件

测定,记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍,结果表明各样品在有条件性破坏试验中(高温、光照、强酸、强碱、氧化)均有降解产物产生,且本色谱条件下主峰与杂质可获得基线的分离。酒石酸溴莫尼定对照品、破坏前供试品及高温破坏后测定的 HPLC 图谱见图 1~3。流动相及空白辅料溶液不干扰测定。

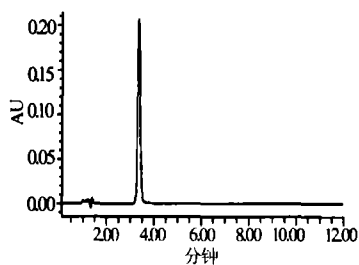


图 1 对照品色谱图

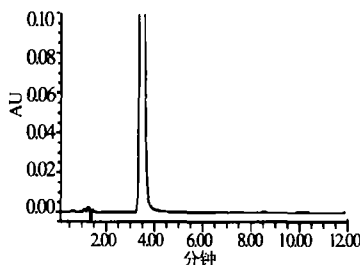


图 2 破坏前的供试品色谱图

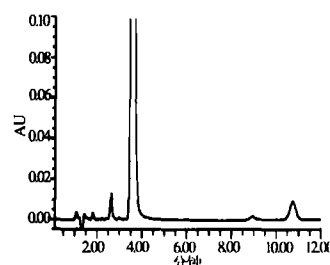


图 3 高温破坏的供试品色谱图

**2.2.3 线性关系试验** 取酒石酸溴莫尼定对照品 52.8 mg,置 50 mL 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,分别取 0.50、0.75、1.00、1.25、2.50、5.00 mL 于 6 个 25 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,取 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,照“2.2.1”项下的色谱条件测定,记录色谱图。以峰面积 A 对质量浓度 C ( $\mu$ g/mL) 作回归分析,得线性回归方程:  $A = 69\,259.6C + 35\,543.26$  ( $n=5$ ),  $r=0.999\,9$ 。结果表明,酒石酸溴莫尼定在 10.6 ~ 105.6  $\mu$ g/mL 的质量浓度范围内呈现良好的线性关系,结果见表 1。

表 1 酒石酸溴莫尼定对照品线性试验结果

峰面积	对照品浓度 ( $\mu$ g/mL)					
	10.56	15.84	21.12	26.40	52.80	105.60
727 220	1 140 724	1 507 143	1 888 986	3 698 510	7 341 066	

**2.2.4 精密度试验** 取线性关系试验项下的 3 号溶液,连续进样 6 次,照“2.2.1”项下的色谱条件测定,其峰面积分别为:1 515 174、1 539 455、1 532 378、1 520 799、1 525 392、1 537 717,  $RSD = 0.63\%$  ( $n=6$ )。

**2.2.5 回收率试验** 取对照品适量,加水溶解并稀释制成每 1 mL 中含 20  $\mu$ g 的对照品溶液;另取酒石酸溴莫尼定原料适量,加辅料溶液制成处方量的 80%、100%、120% 的供试品溶液,再分别用水稀释制成每 1 mL 中分别含 16、20、24  $\mu$ g 的溶液 ( $n=9$ ),分别取供试品溶液和对照品溶液各 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,照“2.2.1”项下的色谱条件测定,记录色谱图,以外标法计算,平均回收率为 100.1%,  $RSD = 0.44\%$ ,结果见表 2。

表 2 酒石酸溴莫尼定对照品回收率试验结果

序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
加入量 ( $\mu$ g/mL)	15.848	15.852	15.862	20.012	20.004	20.008	23.550	23.556	23.562
测定量 ( $\mu$ g/mL)	15.910	15.755	15.829	19.996	20.004	20.138	23.675	23.650	23.458
回收率 (%)	100.39	99.39	99.79	99.92	100.00	100.65	100.53	100.40	99.56

**2.2.6 含量测定** 取各样品适量,加水稀释制成每 1 mL 中含 20  $\mu$ g 的供试品溶液。另取经 105  $^{\circ}$ C 干燥至恒重的酒石酸溴莫尼定对照品适量,加水溶解并稀释制成每 1 mL 中含 20  $\mu$ g 的对照品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液各 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,照“2.2.1”项下的色谱条件测定,记录色谱图,以外标法计算供试品中酒石酸溴莫尼定的含量。5 份样品含量 (%) 测定结果分别为:97.86%、98.28%、103.07%、97.47%、97.73%。

**2.2.7 有关物质** 取各样品适量,加水稀释制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的供试品溶液。取适量,加水稀释制成每 1 mL 中含 1  $\mu$ g 的对照溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液各 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,照“2.2.1”项下的色谱条件测定,记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍,供试品溶液色谱图中如显杂质峰,各杂质峰面积之和与对照品溶液主峰面积的比值乘以 1% 即得。5 份样品有关物质测定 (%) 结果分别为:0.03%、0.03%、0.04%、0.05%、0.04%。

### 2.3 影响因素试验

**2.3.1 强光照射试验** 将各样品在照度为(4 500 ± 500)lx 条件下放置 10 d,于 5,10 d 取样观察其性状、pH、含量、有关物质等指标,结果见表 3。

表 3 酒石酸溴莫尼定样品强光照射试验结果

pH 值	性状	含量 (%)	有关物质 (%)
0d			
4.52	无色澄明	97.86	0.03
5.49	几乎无色澄明	98.28	0.03
6.47	微黄绿色澄明	103.07	0.04
6.96	淡黄绿色澄明	97.47	0.05
7.45	淡黄绿色澄明	97.73	0.04
5d			
4.50	无色澄明	97.27	0.18
5.49	几乎无色澄明	97.47	0.33
6.45	微黄绿色澄明	102.69	0.36
6.96	黄绿色澄明	98.34	0.48
7.45	黄绿色澄明	96.52	0.50
10d			
4.53	几乎无色澄明	94.63	0.48
5.50	微黄绿色澄明	92.99	0.61
6.47	淡黄绿色澄明	97.86	0.70
6.93	黄绿色澄明	91.31	0.70
7.38	黄绿色澄明	87.10	1.48

**2.3.2 高温试验** 将各样品在 60 °C 温度条件下放置 10 d,于 5,10 d 取样观察其性状、pH、含量、有关物质等指标,结果见表 4。

表 4 酒石酸溴莫尼定样品高温试验结果

pH 值	性状	含量 (%)	有关物质 (%)
0d			
4.52	无色澄明	97.86	0.03
5.49	几乎无色澄明	98.28	0.03
6.47	微黄绿色澄明	103.07	0.04
6.96	淡黄绿色澄明	97.47	0.05
7.45	淡黄绿色澄明	97.73	0.04
5d			
4.51	几乎无色澄明	96.11	0.25
5.49	微黄绿色澄明	95.05	0.38
6.49	淡黄绿色澄明	101.73	0.35
6.98	淡黄绿色澄明	95.98	0.63
7.50	黄绿色澄明	93.74	0.77
10d			
4.52	微黄绿色澄明	93.01	0.45
5.54	淡黄绿色澄明	89.49	1.06
6.60	黄绿色澄明	96.67	1.15
7.12	黄绿色澄明	87.95	1.75
7.66	黄绿色澄明	87.21	1.98

**2.3.3 进口样品试验** 将阿法根™ 样品分别置于照度为(4 500 ± 500)lx 和 60 °C 温度条件下放置 10 d,于 10 d 取样观察其性状、pH、含量、有关物质等指标,结果见表 5。

表 5 酒石酸溴莫尼定进口样品试验结果

考察条件	pH 值	性状	含量 (%)	有关物质 (%)
60 °C				
0d	6.42	淡黄绿色澄明	100.4	0.08
5d	6.42	黄绿色澄明	98.19	0.43
10d	6.54	/	94.2	1.23
光照(4 500 ± 500) lx				
5d	6.41	淡黄绿色澄明	99.30	0.42
10d	6.42	黄绿色澄明	95.2	0.94

### 3 讨论

眼的生理 pH 值为 7.4,可耐受 pH 值为 4 ~ 9,阿法根™<sup>[5]</sup> (Alphagan) 要求 pH 值为 6.3 ~ 6.5,性状为淡黄绿色澄明液体。我们调节各试验样品 pH 值在 4.5 ~ 7.5,pH 值调至 8.0 时,溶液中析出结晶,pH 在 4.5 ~ 6.5 范围内溶液颜色由无色到淡黄绿色不等,随 pH 值增加而变深。在 pH 6.3 ~ 6.5 范围内溶液颜色与阿法根™ 性状要求基本相符。

研究表明,酒石酸溴莫尼定对光、高温较为敏感,但对高温的敏感性强于光照。在 pH 4.5 ~ 6.5 眼睛可耐受的范围内比较稳定,而在 6.5 以上则随 pH 值增高,稳定性下降,颜色也更深。因此我们认为在该 pH 条件下,低温、避光的贮存条件利于本品稳定。阿法根™ 为白色不透明塑料瓶包装,25 °C 以下贮存,该贮存条件与本研究结果基本一致。

阿法根™ 要求 pH 值为 6.3 ~ 6.5,我们将 pH 范围放宽至 4.5 ~ 6.5,该范围覆盖了 6.3 ~ 6.5 的 pH 范围,结果表明在此 pH 条件,样品比较稳定,相同 pH 值下,与阿法根™ 无明显差异。因此认为本品最适宜的 pH 范围为偏酸性,最适宜的贮存条件为低温、避光。

### 参考文献:

- [1] 张翠莲. 酒石酸溴莫尼定[J]. 中国新药杂志,1998,7(4): 329.
- [2] 葛 坚. 青光眼的研究进展与发展趋势[J]. 中华眼科杂志,2000,36(3):192.
- [3] Lee DA, Gornbein J, Abrams C. The effectiveness and safety of brimonidine as mono-combination, or replacement therapy for patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: A post hoc analysis of an open-label community trial [J]. J Ocul Pharmacol,2000,16(1):3.
- [4] 税庆华,刘 燕,李小平,等. HPLC 法测定酒石酸溴莫尼定滴眼液含量[J]. 食品与药品,2006,8(01A):38.
- [5] 阿法根™ 说明书.

收稿日期:2007-12-17