

分析质控与制剂

林可霉素利多卡因凝胶的质量评价

牟建平 滕宝霞* 何小英 顾海燕 朱玲 贺晓文
(甘肃省药品检验研究院, 兰州 730060)

摘要: **目的** 评价林可霉素利多卡因凝胶的质量现状并分析存在问题。**方法** 按照 2018 年评价性抽验计划总体要求, 采用法定检验方法进行样品检验, 并结合探索性研究进行统计分析, 对林可霉素利多卡因凝胶的质量现状进行评价。**结果** 共抽取样品 214 批次, 按国家标准检验不合格率为 0.5%。探索性研究显示个别生产企业盐酸利多卡因的含量较低, 部分生产企业防腐剂使用过量, 个别生产企业处方中未添加防腐剂。**结论** 林可霉素利多卡因凝胶法定检验合格率较好, 但仍存在一些问题, 建议企业对处方的抑菌效力进行评价, 加强工艺控制, 建议进一步完善质量标准, 加强监管。

关键词: 林可霉素利多卡因凝胶; 评价性抽验; 质量评价

中图分类号: R978.1⁺5 **文献标志码:** A

Quality assessment of lincomycin hydrochloride and lidocaine hydrochloride gel

Mu Jian-ping, Teng Bao-xia, He Xiao-ying, Gu Hai-yan, Zhu Ling and He Xiao-wen
(Gansu Institute for Drug Control, Lanzhou 730060)

Abstract Objective To evaluate the quality status of the lincomycin hydrochloride and lidocaine hydrochloride gel and to analyze the existing problems. **Methods** According to the general requirements of national assessment programs in 2018, statutory testing methods combined with the exploratory research were used to evaluate the quality of lincomycin hydrochloride and lidocaine hydrochloride gel, and the results were analyzed statistically. **Results** According to the statutory standards for the examination of the 214 batches, the unqualified rate was 0.5%. Exploratory studies showed that the lidocaine hydrochloride content of the samples from some companies was obviously low. Some manufacturers used excessive preservatives, and a few producers did not add preservatives. **Conclusion** At present, the quality of most of the lincomycin hydrochloride and lidocaine hydrochloride gel injection can meet the current standards, but there were still some problems. Companies need to adjust their evaluation of the antibacterial efficacy of prescriptions, strengthen process control, further improve quality standards, and strengthen supervision.

Key words Lincomycin hydrochloride and lidocaine hydrochloride gel; Evaluative testing; Quality evaluation

林可霉素利多卡因凝胶是由盐酸林可霉素、盐酸利多卡因组成的复方制剂, 曾用名绿药膏, 主要用于外科烧伤及蚊虫叮咬引起的各种皮肤感染, 在我国广泛使用。2002 年收载于《化学药品地标升国标第 2 册》, 国外药典无收载, 林可霉素利多卡因凝胶国内共有 32 家生产企业, 32 个批准文号。本品的给药方式为: 外用, 搽于患处, 一日 2~3 次。偶

见皮疹、瘙痒等过敏反应。本品主要用于外科烧伤及蚊虫叮咬引起的各种皮肤感染。本品需密封保存。本品为抑菌性抗生素^[1]。

2018 年国家评价性抽验从国内 29 个自治区直辖市抽样 214 批次, 覆盖了我国绝大部分地区, 涉及批准文号 10 个 (占总批准文号的 31%)、生产企业 10 家 (占总生产企业的 31%)、包括 4 种规格。

收稿日期: 2019-02-22

作者简介: 牟建平, 男, 生于 1990 年, 硕士, 药师, 主要从事抗生素药品检验工作, E-mail: 837506034@qq.com

* 通讯作者, E-mail: tengbx66@163.com

1 仪器与试剂

高效液相色谱仪(日立 Chromaster5430 型 DAD 检测器);酸度计(Mettler, 型号: FE28);电子天平(Mettler 精密电子天平, 型号: DU205)。林可霉素对照品(来源:中国食品药品检定研究院,批号:130432-201510,含量:85.5%);利多卡因对照品(来源:中国食品药品检定研究院,批号:100342-201304,含量:99.8%);2,6-二甲基苯胺对照品(来源:中国食品药品检定研究院,批号:100868-201603,含量:99.9%);乳酸依沙吡啶对照品(来源:中国食品药品检定研究院,批号:100290-201002,含量:94.3%);羟苯乙酯对照品(来源:中国食品药品检定研究院,批号:100847-201604,含量:99.9%);苯甲酸钠对照品(来源:中国食品药品检定研究院,批号:100433-201702,含量:99.7%);山梨酸对照品(来源:中国食品药品检定研究院,批号:190126-201501,含量:99.6%);甲醇、乙腈为色谱纯;四硼酸钠(国药集团化学试剂有限公司,优级纯);磷酸(天津市科密欧化学试剂开发中心,分析纯)。林可霉素利多卡因凝胶为来自10家生产企业214批样品均为2018年国家评价性抽检样品。

2 方法

2.1 法定检验

根据各厂家药品批准文号信息,按现行质量标准进行法定检验。

2.2 探索性研究

根据法定检验结果,参考相关文献[2-7],围绕着药品安全性、有效性和质量标准的可控性,进一步开展盐酸利多卡因含量、林可霉素 B、2,6-二甲基苯胺、微生物限度和抑菌剂的使用等项目的探索性研究。

2.2.1 盐酸利多卡因含量测定

现行质量标准中未对盐酸利多卡因的含量进行控制,该制剂的质量和疗效无法得到有效保证。建立盐酸利多卡因含量测定方法,色谱条件:以 Agilent 5 Tc-C₁₈(2) 柱(250mm×4.6mm, 5μm)为色谱柱;0.05mol/L 硼砂溶液(用磷酸调节 pH 值至 6.0)-甲醇-乙腈(68:19:13)为流动相;流速:1.0mL/min;检测波长:214nm;柱温:30℃;进样量:20μL。相关方法学线性范围、专属性、回收率等实验的研究见文献[3]。

2.2.2 林可霉素 B

林可霉素是由链霉菌发酵生成,主要以 A 组分为主要活性物质,含有少量的 B~D 等结构类似物质,其中 B 组分抗菌活性较小,毒性强,林可霉素原料

及其它制剂均严格控制林可霉素 B,采用中国药典 2015 年版二部林可霉素原料中的检验方法^[4],对凝胶中林可霉素 B 进行检查。

2.2.3 2,6-二甲基苯胺

2,6-二甲基苯胺是世界卫生组织国际癌症研究机构公布的 2B 类致癌物,是盐酸利多卡因合成过程中的起始原料。林可霉素利多卡因凝胶生产和贮存过程中,水解生成 2,6-二甲基苯胺。参照中国药典 2015 年版盐酸利多卡因凝胶中 2,6-二甲基苯胺含量测定方法^[4],测定林可霉素利多卡因凝胶中 2,6-二甲基苯胺。

2.2.4 微生物限度和抑菌剂^[5]

(1)微生物限度检查:本品为非无菌制剂,按中国药典 2015 年版四部微生物计数法(通则 1105)和控制菌检查法(通则 1106)及非无菌药品微生物限度标准(通则 1107)检查,建立林可霉素利多卡因凝胶微生物限度方法学适用性,建立微生物限度检查方法。

(2)抑菌剂使用考察:添加抑菌剂的药品标签中均应标识抑菌剂的种类和浓度,现行质量标准中无抑菌剂的检查,通过建立林可霉素利多卡因凝胶抑菌剂含量检查方法,对 10 家生产企业 214 批样品中 4 种抑菌剂进行检测,确定抑菌剂用量的合理性。

3 结果与讨论

3.1 法定检验结果

按现行质量标准检验,214 批林可霉素利多卡因凝胶 213 批合格,不合格率为 0.5%,不合格项目为装量,不合格产品涉及 1 个厂家的 1 批次样品。林可霉素含量在 91.1%~116.6%,含量值分布范围分散,企业之间林可霉素含量差异大,部分企业不同批次间差异较大,见图 1。

3.2 探索性研究结果

针对林可霉素利多卡因凝胶质量标准现状,对其盐酸利多卡因含量、林可霉素 B、2,6-二甲基苯胺、微生物限度和抑菌剂的使用等项目进行研究,以进一步评价各生产企业产品的质量。

3.2.1 盐酸利多卡因

盐酸利多卡因含量在 84.0%~101.5%之间,见图 2,参考中国药典 2015 年版二部盐酸利多卡因凝胶中盐酸利多卡因的限值,暂定林可霉素利多卡因凝胶中盐酸利多卡因的含量限度为 90%~110%,结果 214 批次凝胶中有 32 批含量低于 90%,不合格率为 15%,制剂中盐酸利多卡因存在低限投料,制剂的质量和疗效未得到保障。

3.2.2 林可霉素 B

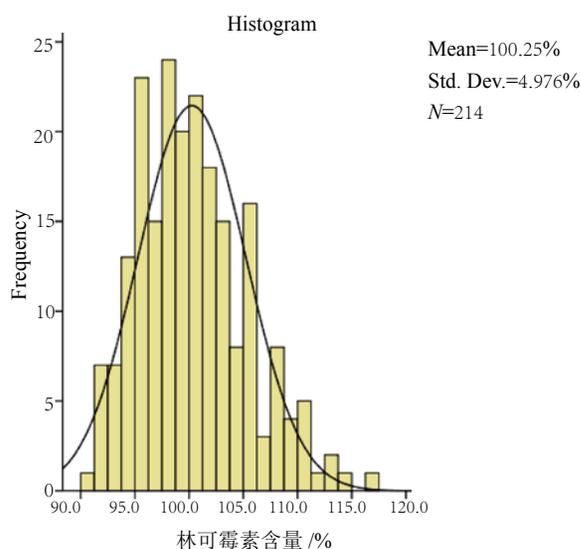


图 1 214 批次样品林可霉素含量的频数分布图

Fig. 1 Frequency distribution of 214 batches of lincomycin

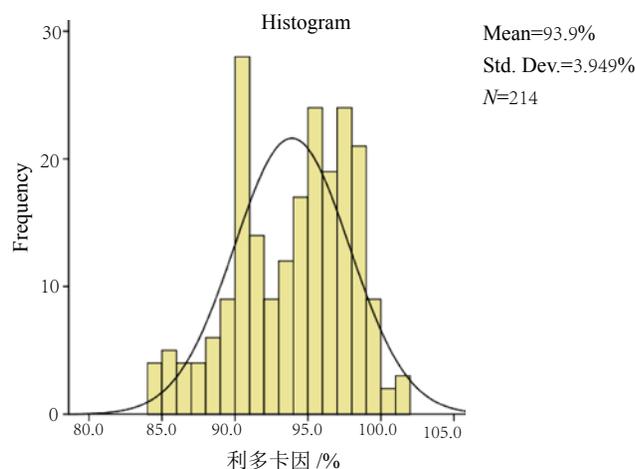


图 2 214 批次样品盐酸利多卡因含量的频数分布图

Fig. 2 Frequency distribution of 214 batches of lidocaine hydrochloride

建立了凝胶中林可霉素 B 的测定方法, 214 批次林可霉素利多卡因凝胶中林可霉素 B 含量在 0.7%~4.2% 之间, 见图 3, 参照中国药典 2015 年版二部林可霉素外用制剂对林可霉素 B 的限值定为不得过 5.0%, 本次检测未发现不合格原料投料现象, 但是不同企业、不同批次间林可霉素 B 含量有较大差异, 因此有必要增加林可霉素 B 的检查, 预防不合格原料投料。

3.2.3 2,6- 二甲基苯胺

建立 2,6- 二甲基苯胺的检查方法, 214 批次林可霉素利多卡因凝胶中 2,6- 二甲基苯胺均低于检出限 (40ng/mL)。鉴于 2,6- 二甲基苯胺的毒性和在制剂中存在可能性, 林可霉素利多卡因凝胶有必要控制 2,6- 二甲基苯胺的量, 参照中国药典 2015 年版二部盐酸

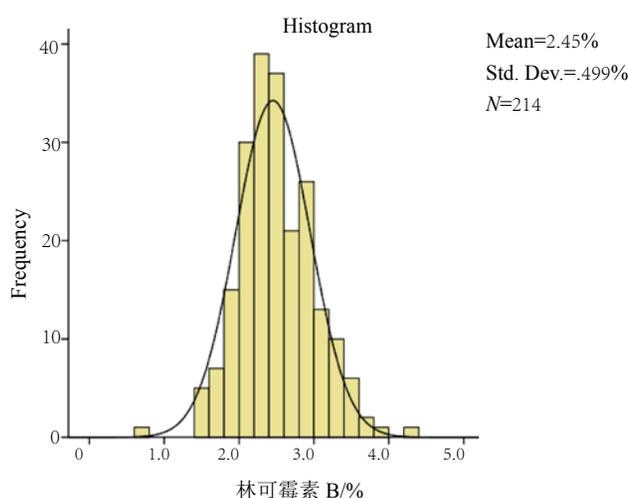


图 3 214 批次样品林可霉素 B 含量的频数分布图

Fig. 3 Frequency distribution of 214 batches of lincomycin B

利多卡因凝胶中 2,6- 二甲基苯胺的检查, 制定其限量为不得过盐酸利多卡因标示量的 0.04%。

3.2.4 微生物限度和抑菌剂

本品为非无菌制剂, 8 家企业提供的微生物限度检查方法不能满足方法适用性试验要求; 2 家企业提供的方法回收率可以达到要求, 但是选用的中和剂为有毒试剂 (BaCl_2); 建立林可霉素利多卡因凝胶的微生物检验方法。

(1) 计数检查方法: 需氧菌总数检查: 取林可霉素利多卡因凝胶 10g, 加中和剂 10% MgCl_2 10mL, 加 pH7.0 蛋白胍氯化钠缓冲液至 100mL, 制成 1:10 的供试液, 取 1:10 的供试液 10mL 加到 pH7.0 无菌氯化钠 - 蛋白胍缓冲液 200mL 中, 进行薄膜过滤, 每膜用 pH7.0 无菌氯化钠 - 蛋白胍缓冲液 500mL 冲洗, 取出滤膜, 面朝上贴于胰酪大豆胍琼脂培养基上, 按中国药典 2015 年版四部 144 页平皿法进行实验。霉菌和酵母菌总数检查: 取林可霉素利多卡因凝胶 10g, 加中和剂 10% MgCl_2 10mL, 加 pH7.0 蛋白胍氯化钠缓冲液至 100mL, 制成 1:10 的供试液, 取 1:10 的供试液各 1mL, 分别置于 2 个直径 90mm 的无菌平皿中, 注入 20mL 温度不超过 45℃ 的溶化的沙氏葡萄糖琼脂培养基, 按中国药典 2015 年版四部 144 页平皿法进行实验。

(2) 控制菌检查方法: 取林可霉素利多卡因凝胶 10g, 加中和剂 10% MgCl_2 10mL, 加 pH7.0 蛋白胍氯化钠缓冲液至 100mL, 制成 1:10 的供试液, 取 1:10 的供试液 10mL 加到 pH7.0 无菌氯化钠 - 蛋白胍缓冲液 200mL, 进行薄膜过滤, 每膜用 pH7.0 无菌氯化钠 - 蛋白胍缓冲液 800mL 冲洗, 加入 100mL 胰酪大豆胍

液体培养基,金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌按中国药典 2015 年版四部薄膜过滤法进行实验。

建立的微生物限度检验方法,简便、易行,满足方法适用性试验,方法可行,214 批次样品进行检查,个别批次有霉菌污染。

通过对 10 家生产企业处方中抑菌剂检测,结果见表 1,6 家企业加入两种抑菌剂,存在抑菌剂过量加入的问题;3 家企业仅加入乳酸依沙吡啶(0.01%~0.02%)远小于抑菌浓度(0.1%~0.2%),存在抑菌能力过低的问题,建议企业进行抑菌效力验证。

表 1 林可霉素利多卡因凝胶中抑菌剂含量

Tab. 1 Fungicide content in lincomycin hydrochloride and lidocaine hydrochloride gel

生产企业	羟苯乙酯	乳酸依沙吡啶	苯甲酸钠	山梨酸
A	0.05%	0.01%	-	-
B	0.05%	0.01%	-	-
C	-	0.01%	-	-
D	0.05%	-	-	-
E	-	0.01%	0.60%	-
F	0.10%	0.01%	-	-
G	-	0.02%	-	-
H	-	0.01%	-	-
I	0.10%	0.02%	-	-
J	-	0.01%	-	0.20%

“-”：样品中未添加该抑菌剂

4 结论

林可霉素利多卡因凝胶现行质量标准无盐酸利多卡因含量测定项,拟增加盐酸利多卡因的含量测定项。盐酸利多卡因的薄层鉴别因凝胶基质的影响,不易萃取,薄层展开 Rf 值小,斑点颜色浅,灵敏度差,拟将薄层鉴别修订为专属性强的 HPLC 方法。林可霉素利多卡因凝胶的处方工艺由 20 世纪 80 年代初批准,处方的抑菌效力未进行评价,抑菌剂的使用剂量不合理,建议企业根据中国药典 2015 年版四部抑菌效力检查法(通则 1121)要求对处方的抑菌效力进行评价。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 化学药品地方标准上升国家标准[S]. 第二册 WS-10001-(HD-0140)-2002: 147
- [2] 胡昌勤. 对抗生素药品评价性抽验基本思路与方法的思考[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(1): 1-11.
- [3] 欧阳晓玫, 牟建平, 滕宝霞, 等. 高效液相色谱法测定林可霉素利多卡因凝胶中盐酸利多卡因含量[J]. 分析测试技术与仪器, 2019, 25(1): 39-42.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [6] 涂晓真, 吴建设, 付丽娟. HPLC 法测定林可霉素利多卡因凝胶的含量[J]. 中国药品标准, 2005, 6(2): 24-25.
- [7] 易文琳. HPLC 法同时测定林可霉素利多卡因凝胶中 2 组分的含量[J]. 中国药房, 2007, 18(16): 1258-1259.