

3 种塑料外包装对复方西瓜霜滴眼液主要成分的影响

刘宝峰¹, 权超²

1. 天津市第四中心医院, 天津 300140

2. 天津宜耀科技有限公司, 天津 300450

摘要:目的 考察不同塑料外包装对复方西瓜霜滴眼液中主要成分含量的影响。方法 采用常温留样和加速试验法(40℃±2℃), 用高效液相色谱法(测定瓜氨酸含量)和气相色谱法(测定天然冰片、乙醇的含量), 分别考察复方西瓜霜滴眼液在低密度聚乙烯(LDPE)、聚丙烯(PP)和聚酯(PET) 3种塑料外包装中存放0、1、2、3、6个月后瓜氨酸、天然冰片和乙醇的含量。结果 PET材料的药用滴眼剂瓶密封性最好, PP材料的次之, LDPE材料的密封性相对最差, 不利于复方滴眼液的保存。结论 复方西瓜霜滴眼液适合选择密封性相对较好的聚酯、聚丙烯材料作为外包装材料。

关键词: 塑料外包装; 复方西瓜霜滴眼液; 瓜氨酸; 天然冰片; 乙醇

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2014)02-0158-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.02.014

Effect of three plastic packaging materials on main components in Compound Mirabilitum Praeparatum Eye Drops

LIU Bao-feng¹, QUAN Chao²

1. The Fourth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300140, China

2. Tianjin Should Yao Technology Co., Ltd., Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To determine the effects of different plastic packaging materials on the main components in Compound Mirabilitum Praeparatum Eye Drops. **Methods** The retention samples were put at the room temperature (25℃±2℃) and in the acceleration test (40℃±2℃). The contents of citrulline, natural borneol, and ethanol in Compound Mirabilitum Praeparatum Eye Drops packaged respectively by low density polyethylene (LDPE), polypropylene (PP), and polyester (PET), which were stored for 0—3, and 6 months, were determined by HPLC and GC. **Results** The bottle sealing by PET is best, followed by PP. LDPE is the worst and not conducive to be preserved in it. **Conclusion** PET and PP are suitable to use as the packages of Compound Mirabilitum Praeparatum Eye Drops.

Key words: plastic package; Compound Mirabilitum Praeparatum Eye Drops; citrulline; natural borneol; ethanol

复方西瓜霜滴眼液由西瓜霜和天然冰片组成, 具有清热泻火、消肿退赤、退翳明目的功效, 用于热邪所致赤脉下垂、血翳包睛、暴风客热、金疳、火疳等, 并可缓解用眼过度造成的视力疲劳。方中西瓜霜为葫芦科植物西瓜的成熟新鲜果实与皮硝经加工制成^[1]。西瓜霜含有氨基酸, 其中又以瓜氨酸为主要代表成分, 含量最高, 因此复方西瓜霜滴眼液将瓜氨酸的含量作为检测指标之一。天然冰片作为复方西瓜霜滴眼液的主药成分, 开窍醒神、清热止痛, 并具有一定的防腐作用, 常作为重要辅料用于滴眼液的生产, 如珍视明滴眼液、夏天无滴眼液

等。天然冰片在乙醇、三氯甲烷或乙醚中易溶, 在水中几乎不溶, 复方西瓜霜滴眼液采用乙醇作为增溶剂, 但是乙醇对眼有一定的刺激作用, 因此在量的把握上有严格要求, 测定其含量也作为产品质量的一个重要指标。而且天然冰片、乙醇均具有挥发性, 随温度升高其挥发得增快。因此, 复方西瓜霜滴眼液在塑料外包装材料的选择上非常重要, 优良的塑料外包装材料是保证产品质量的关键因素之一^[2]。有研究资料表明^[3], 聚酯(polyester, PET)材质塑料瓶对芳香挥发油的阻隔作用优于低密度聚乙烯(low density polyethylene, LDPE)材质塑料瓶。另

收稿日期: 2013-12-03

作者简介: 刘宝峰, 主管药师, 研究方向为药物临床应用。Tel: (022)63388712 E-mail: tjyjkj@126.com

有文献记载^[4], 聚酯材质的水气和氧气透过性较小, 具有很好的保香性。本次考察选取了低密度聚乙烯、聚丙烯 (polypropylene, PP)、聚酯这 3 种滴眼液常用的塑料外包装材料, 其中每种材质选择 2~4 家生产厂家。按照 2010 版《中国药典》二部附录 X IX C 的要求^[5], 考察药液样品在常温和加速条件下的瓜氨酸、天然冰片、乙醇含量的变化, 从而选定最佳包装材料, 确保产品质量 (瓜氨酸含量不得少于 2.0 ng/mL, 天然冰片含量不得少于 0.050 mg/mL, 乙醇含量 (C₂H₅OH) 不得多于 5.0 mg/mL)。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱仪, 配有 G1314A 型紫外检测器、G1316A 型柱温箱、G1329A 型恒温自动进样器以及原装工作站; 岛津 GC-2010A 型气相色谱仪, 配有氢焰离子化检测器 (FID)、GC Solution 工作站, 以及顶空进样器。

1.2 试药与试剂

复方西瓜霜滴眼液, 规格 1 mL/支, 由浙江三叶药业有限公司生产提供, 批号 S20111101。瓜氨酸标准品, 购自 Sigma 公司, 质量分数 99%, 批号 A0016。乙腈, 购自德国 Merck 公司, 批号 1.00030.4004。异硫氰酸苯酯, 购自上海金山亭新化工试剂厂, 批号 20100801。右旋龙脑对照品, 购自中国食品药品检定研究院, 批号 111688-20050。乙醇对照品, 购自天津光复精细化工研究所, 质量分数 99.9%, 批号 H071101。聚乙二醇 20000、乙酸乙酯均为色谱纯, 水杨酸甲酯、丙酮为气相色谱标准物。

1.3 塑料外包装材料

塑料外包装材料选择药用滴眼剂瓶, 规格为 5 mL, 均为圆柱形, 瓶、盖、塞三件套, 瓶身材料共有 3 种, 分别为低密度聚乙烯、聚丙烯和聚酯。每种材质由 2~4 个生产厂家提供, 经质量检验, 均符合相应的国家药品包装容器 (材料) 标准和地方标准。具体见表 1。

表 1 3 种塑料外包装材料的基本情况
Table 1 Inspection of three plastic packages

编号	材质	生产厂家	批号	符合标准
1	LDPE	汕头市源润塑胶厂有限公司	111004	国家标准 YBB00062002
2	LDPE	河北沧县康复药用包装材料厂	120310	国家标准 YBB00062002
3	LDPE	杭州余杭南湖塑料制品厂	20110503	国家标准 YBB00062002
4	LDPE	慈溪市观城塑料包装容器厂	110711	国家标准 YBB00062002
5	PP	无锡市南泉塑料包装机械厂	110602	国家标准 YBB00072002
6	PP	慈溪市观城塑料包装容器厂	110720	国家标准 YBB00072002
7	PP	汕头市源润塑胶厂有限公司	120410	国家标准 YBB00072002
8	PET	汕头医用塑料制品厂	120317	国家标准 YBB00102002
9	PET	汕头市源润塑胶厂有限公司	111103	广东省标准 Q/XKT4-2003
				国家标准 YBB00102002
				广东省标准 Q/XKT4-2003

2 方法与结果

2.1 瓜氨酸含量

参考柱前衍生化 HPLC 法测定瓜氨酸的含量^[6]。

2.1.1 色谱条件 色谱柱 DIONEX Acclaim 120 C₁₈ 柱, 检测波长 254 nm, 柱温 40 °C, 体积流量 0.5 mL/min, 进样量 10 μL, 流动相 A: 0.2 mol/L 醋酸钠-乙腈溶液 (体积比 93:7), 流动相 B: 水-乙腈溶液 (体积比 20:80)。

2.1.2 瓜氨酸标准溶液的配制 精密称取 0.02 g 的瓜氨酸标准品, 用 10 mL 纯净水配制成瓜氨酸标准

溶液, 浓度为 2.0 mg/mL。

2.1.3 衍生化处理 分别精密量取标准溶液和试药各 200 μL 置 1.5 mL 离心管中, 加入 1.0 mg/mL 正亮氨酸溶液 10 μL, 再加入 1.0 mol/L 三乙胺-乙腈溶液 100 μL, 0.1 mol/L 异硫氰酸苯酯乙腈溶液 100 μL, 混匀后室温放置 1 h, 加入正己烷 400 μL, 静置 10 min 取澄清的下层溶液经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后进行 HPLC 分析。

2.2 天然冰片的含量

参考《中国药典》2010 版一部天然冰片的含量

测定方法^[7], 对样品进行了天然冰片的含量测定。

2.2.1 色谱条件与系统适用性试验 以 EG-20M 为固定相, 涂布浓度为 10%; 柱温 170 °C。理论塔板数按右旋龙脑峰计算, 应不低 1 900。

2.2.2 内标溶液的制备 精密称取水杨酸甲酯内标物适量, 用醋酸乙酯稀释, 制成内标物水杨酸甲酯质量浓度为 0.25 mg/mL 的溶液, 即得。

2.2.3 对照品溶液的制备 取右旋龙脑对照品约 12.5 mg, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 用内标溶液溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.4 校正因子测定 吸取内标溶液 2 μ L, 注入气相色谱仪, 计算校正因子。同时按此法测定含右旋龙脑对照品量为 80% 和 120% 时的校正因子。计算平均校正因子。相对标准偏差不得大于 2%。

2.2.5 样品制备和考察期限的确定 药品对包装的特殊要求, 主要是防止塑料瓶内的药品气体的挥发和外部气体向瓶内渗透, 要求塑料瓶口与瓶盖间有很好的密封性能^[8]。因此, 本试验选择在室温 (25 °C $\pm$ 2 °C) 条件下, 用玻璃注射器将复方西瓜霜滴眼液 5 mL 迅速注入编号为 1~9 号的塑料瓶中, 用封口膜密封, 分别置于常温留样室和恒温箱 (40 °C $\pm$ 2 °C) 中避光保存, 于第 0、1、2、3、6 月末测定各编号塑料瓶中的天然冰片含量。

2.2.6 含量测定 精密量取试药 5 mL 置具塞试管中, 精密加入内标溶液 5 mL, 振摇提取, 静置分层, 平行 2 份。量取上层清液 2 μ L 进样, 注入气相色谱仪, 平行 3 次。记录色谱图。计算算术平均值, 相对标准偏差不得大于 2%。

2.3 乙醇含量

参照气相色谱法 (《中国药典》2010 年版一部附录 VIE) 测定。

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 以 PEG-20M 为固定液, 涂布浓度为 10%; 顶空进样; 平衡条件 80 °C 30 min; 柱温为 60 °C。理论塔板数按乙醇峰计算应不低 1500。

2.3.2 校正因子测定 精密称取丙酮内标物适量, 用水稀释, 制成每 1 毫升约含内标物 0.8 mg 的内标物溶液。另精密称取乙醇对照品适量用水稀释, 制成每 1 毫升约含乙醇约 5.0 mg 的对照溶液。在 20 mL 西林瓶中, 精密移入 5 mL 乙醇标准溶液和 5 mL 内标物溶液, 扎盖、轻轻摇匀, 制成每 1 毫升含内标物丙酮约 0.4 mg, 含乙醇约 2.5 mg 的校正因子溶液。顶空进样。理论塔板数按乙醇峰计算应不低于 1 500。连续平行 5 份, 计算校正因子。相对标准偏差不得大于 5%。

2.3.3 样品测定 精密量取试药 5 mL 和内标物溶液 5 mL 于 20 mL 西林瓶中, 扎盖, 轻轻摇匀, 放入顶空进样器, 样品顶空平衡条件为 80 °C 30 min, 用进样针在西林瓶颈部取气体样 100 μ L, 进样。按内标法以峰面积计算供试品中乙醇的含量。平行 2 份。计算平均值。相对标准偏差不得大于 5%。本品含乙醇不得多于 5.0 mg/mL。

3 结果

复方西瓜霜滴眼液置于 3 种不同包装材料的塑料瓶中, 常温留样 6 个月和加速试验 6 个月, 其天然冰片、乙醇的含量均有所下降, 见表 2、表 3。

表 2 常温留样考察结果
Table 2 Inspection of retention samples at room temperature

编号	瓜氨酸/(ng·mL ⁻¹)					天然冰片/(mg·mL ⁻¹)					乙醇/(mg·mL ⁻¹)				
	0月	1月	2月	3月	6月	0月	1月	2月	3月	6月	0月	1月	2月	3月	6月
1	2.8	2.8	2.6	2.6	2.5	0.122	0.115	0.110	0.105	0.091	4.7	4.6	4.5	4.3	4.5
2	2.8	2.8	2.7	2.6	2.4	0.122	0.114	0.109	0.104	0.088	4.7	4.6	4.5	4.3	4.4
3	2.8	2.7	2.6	2.6	2.5	0.122	0.113	0.108	0.104	0.085	4.7	4.4	4.3	4.2	4.5
4	2.8	2.7	2.5	2.5	2.4	0.122	0.114	0.108	0.104	0.090	4.7	4.5	4.4	4.3	4.4
5	2.8	2.8	2.8	2.7	2.5	0.122	0.118	0.115	0.111	0.102	4.7	4.6	4.6	4.5	4.5
6	2.8	2.8	2.7	2.7	2.5	0.122	0.114	0.113	0.100	0.098	4.7	4.5	4.5	4.4	4.5
7	2.8	2.8	2.8	2.8	2.6	0.122	0.118	0.114	0.109	0.101	4.7	4.6	4.5	4.4	4.6
8	2.8	2.8	2.8	2.7	2.6	0.122	0.118	0.115	0.112	0.103	4.7	4.6	4.5	4.5	4.6
9	2.8	2.8	2.8	2.8	2.6	0.122	0.118	0.116	0.114	0.108	4.7	4.6	4.6	4.5	4.6

表 3 加速试验考察结果
Table 3 Inspection of retention samples by acceleration tests

编号	瓜氨酸/(ng·mL ⁻¹)					天然冰片/(mg·mL ⁻¹)					乙醇/(mg·mL ⁻¹)				
	0月	1月	2月	3月	6月	0月	1月	2月	3月	6月	0月	1月	2月	3月	6月
1	2.8	2.6	2.4	2.3	2.1	0.122	0.101	0.088	0.076	0.048	4.7	4.2	3.5	3.1	1.8
2	2.8	2.5	2.4	2.3	2.2	0.122	0.099	0.084	0.070	0.041	4.7	4.1	3.4	2.9	1.7
3	2.8	2.6	2.5	2.6	2.4	0.122	0.098	0.084	0.066	0.038	4.7	4.1	3.5	2.7	1.5
4	2.8	2.6	2.4	2.3	2.1	0.122	0.099	0.087	0.070	0.039	4.7	4.1	3.4	2.9	1.5
5	2.8	2.7	2.5	2.4	2.3	0.122	0.107	0.097	0.087	0.066	4.7	4.5	4.0	3.6	2.7
6	2.8	2.7	2.5	2.5	2.3	0.122	0.105	0.094	0.082	0.061	4.7	4.4	3.9	3.4	2.5
7	2.8	2.8	2.7	2.6	2.4	0.122	0.105	0.096	0.084	0.063	4.7	4.4	4.0	3.4	2.6
8	2.8	2.7	2.6	2.6	2.5	0.122	0.107	0.097	0.088	0.070	4.7	4.5	4.0	3.6	2.9
9	2.8	2.7	2.7	2.6	2.4	0.122	0.109	0.099	0.091	0.073	4.7	4.5	4.1	3.8	3.0

这是由于天然冰片、乙醇本身具有的挥发性和外包装材料的通透性造成的。而瓜氨酸因受外包装材料的通透性影响,含量也有所下降,但影响比较小。在3种包装材料中,以低密度聚乙烯材料的包装瓶中天然冰片的量下降得最快,特别是加速6个

月后,其含量已经不符合质量标准(不得少于0.050 mg/mL)的要求;聚丙烯材料中的下降幅度次之,聚酯材料中的下降幅度相对最小。实验过程中乙醇含量的下降也有与天然冰片有类似的趋势,具体结果详见表4、表5。

表 4 各材质外包装材料中瓜氨酸、天然冰片、乙醇的相对含量(常温留样)
Table 4 Relative contents of citrulline, natural borneol, and ethanol in different plastic packages (retention samples at room temperature)

成分	外包装材料	相对含量/%				
		第0月	第1月	第2月	第3月	第6月
瓜氨酸	LDPE	100.0±0	98.2±2.1	92.9±2.9	92.0±1.8	87.5±2.1
	PP	100.0±0	100.0±0	98.8±2.1	97.6±2.1***	90.5±2.1
	PET	100.0±0	100.0±0	100.0±0	98.2±2.5	92.9±0*
天然冰片	LDPE	100.0±0	93.4±0.7	89.1±0.8	85.4±0.5	72.6±2.2
	PP	100.0±0	95.6±1.9*	93.4±0.9	87.4±4.8	82.2±1.7
	PET	100.0±0	96.7±0*	94.7±0.6	92.6±1.1	86.5±2.9
乙醇	LDPE	100.0±0	96.3±2.1	94.1±2.0	91.0±1.1	75.0±2.1
	PP	100.0±0	97.2±1.3	96.4±1.3	94.3±1.2	88.7±1.3***
	PET	100.0±0	97.9±0	96.8±1.6	95.7±0	92.6±1.5***

与LDPE组比较: * $P<0.05$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ *** $P<0.001$ vs LDPE group

表 5 各材质外包装材料中瓜氨酸、天然冰片、乙醇的相对含量(加速试验)
Table 5 Relative contents of citrulline, natural borneol and ethanol in different plastic packages (retention samples by acceleration tests)

成分	外包装材料	相对含量/%				
		第0月	第1月	第2月	第3月	第6月
瓜氨酸	LDPE	100.0±0	92.0±1.8	86.6±1.8	84.8±5.4	78.6±5.0
	PP	100.0±0	97.6±2.1**	91.7±4.1***	89.3±3.6	83.3±2.1
	PET	100.0±0	96.4±0	94.7±2.5	92.9±0	87.5±2.5*
天然冰片	LDPE	100.0±0	81.3±1.1	70.3±1.6	57.8±3.4	34.0±3.7
	PP	100.0±0	86.6±0.9	78.4±1.3	69.1±2.1**	51.9±2.1***
	PET	100.0±0	88.5±1.1	80.3±1.1	73.4±1.8***	58.6±1.7***△△
乙醇	LDPE	100.0±0	87.8±1.1	73.4±1.3	62.8±4.1	34.6±3.2
	PP	100.0±0	94.3±1.2	84.4±1.2	73.7±2.5***	55.3±2.1***
	PET	100.0±0	95.7±0	86.2±1.5	78.8±3.0***△	62.8±1.5***

与LDPE组比较: ** $P<0.01$, 与PP组比较: △ $P<0.05$ △△ $P<0.01$

** $P<0.01$ vs LDPE group; △ $P<0.05$ △△ $P<0.01$ vs PP group

装材料的生产工艺对包装材料的密封性的影响无显著差异。由此可见,在选择复方西瓜霜滴眼液的外包装材料时,需要考虑外包装材料对天然冰片、乙醇的影响,尽可能选择对这些成分影响小的聚酯、聚丙烯材质。同时,有研究表明,在同一材质和同一规格的条件下,瓶子容积和表面积越小,则透气性就越小,越有利于冰片的贮存^[9]。

4 讨论

本次考察的试药为中药复方西瓜霜滴眼液,主要成分为西瓜霜和天然冰片。西瓜霜为提取物,主要含氨基酸,因其化学物质组成复杂,故以瓜氨酸作为氨基酸的质量指标之一。瓜氨酸无紫外吸收,故先将其做衍生化处理后,再采用灵敏度高、检测误差相对较小的高效液相色谱法做定量分析检测。因外包装材料的通透性,对其含量有一定的影响,但不明显。天然冰片的测定方法在参考《中国药典》2010年版的基础上,选用内标法,将水杨酸甲酯作为内标物,以校准和消除误差,提高分析结果的准确度。由于天然冰片有挥发性,不同的塑料外包装材料对该滴眼液中的天然冰片含量影响各不相同。聚酯材料的药用滴眼剂瓶密封性最好,聚丙烯材料的次之,低密度聚乙烯材料的密封性相对最差,不利于挥发性成分的保存。乙醇在该制剂中作为天然

冰片的增溶剂,对眼睛有一定的刺激性,故其含量也作为一个重要的质量指标。因其具有挥发性,不同的包装材料对其含量的影响也与天然冰片类似。同时,经检验合格,由不同生产厂家生产的相同材料的塑料药用滴眼剂瓶之间无显著差异,说明外包

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 120.
- [2] 欧斯健, 朱小凤, 何 坦, 等. 双柏喷膜剂塑料包材吸附性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2537-2541.
- [3] 余盛刚, 周常军, 彭成国. 珍珠明目滴眼液塑料外包装的考察 [J]. 中国药师, 2004, 7(3): 229-230.
- [4] 新材料新技术引导药品塑料包装走势 [J]. 塑料工业, 2009, 37(S1): 25.
- [5] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录 199-201.
- [6] 周 慧, 郝 宁, 严 明, 等. 柱前衍生化 HPLC 法测定发酵液中 *L*-瓜氨酸和 *L*-鸟氨酸的含量 [J]. 南京工业大学学报: 自然科学版, 2009, 31(2): 77-80.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 56.
- [8] 白 冰. 药品塑料包装的现状与发展趋势 [J]. 塑料包装, 2000, 10(4): 24-25.
- [9] 胡建人. 塑料密封包装中中药芳香挥发成份逸失的原因及其防范对策 [J]. 包装工程, 1999, 20(2): 25-27.