·论著·

磺胺嘧啶银乳膏含量测定方法的优化和极端环境下的稳定性考察

李　玲[a], 宋洪杰[b], 丁德英[a], 舒丽芯[a]（海军军医大学: a. 药学院, b. 长海医院药材科, 上海 200433）

［摘要］ **目的**　优化磺胺嘧啶银乳膏中磺胺嘧啶银的含量测定方法, 并考察其在高温、高湿、高盐环境下的稳定性。**方法**　采用反相高效液相色谱法, 选用 Agilent ZORBAX SB-C_{18} 色谱柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm), 流动相: 乙腈-0.1%磷酸 (8∶92, *V*/*V*), 流速 1.0 ml/min, 柱温 30 ℃, 检测波长 254 nm。采用复合式盐雾试验箱模拟高温、高湿、高盐环境, 考察 0、2、4、6、8、10、12 周磺胺嘧啶银含量变化情况。**结果**　磺胺嘧啶银在 4.00 ~ 20.00 μg/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系 (r=0.999 9), 平均回收率为 101.47% (RSD=2.33%)。含量测定结果显示, 磺胺嘧啶银乳膏在 4 周以后含量开始显著下降。**结论**　该方法简便、准确、可靠, 可用于磺胺嘧啶银乳膏中磺胺嘧啶银的含量测定。测定结果表明, 磺胺嘧啶银乳膏在高温、高湿、高盐环境下不稳定, 在其运输、储存和使用过程中应充分考虑环境的影响, 执行长远航任务时应考虑对其外包装增加防护措施, 或更换具有类似药效作用的其他品种。

［关键词］ 磺胺嘧啶银; 含量测定; 稳定性; 高效液相色谱法
［中图分类号］ R284.1　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1006-0111(2021)04-0345-03
［DOI］ 10.12206/j.issn.1006-0111.202012011

Optimization of determination method for silver sulfadiazine cream and its stability under extreme conditions

LI Ling[a], SONG Hongjie[b], DING Deying[a], SHU Lixin[a](a. School of Pharmacy, b. Department of Pharmacy, Changhai Hospital; Naval Medical University, Shanghai 200433, China）

［**Abstract**］ **Objective**　To optimize the method of assay for silver sulfadiazine, and to investigate its stability in high temperature, humidity and salt environment. **Methods**　Agilent ZORBAX SB-C_{18} column was used in HPLC for the determination of silver sulfadiazine with acetonitrile and 0.1% phosphoric acid as mobile phase.The flowing rate was 1.0 ml/min and column temperature was 30℃. Salt spray test chamber was used to simulate the high temperature, humidity and salt environment. The silver sulfadiazine content was assayed at 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 weeks. **Results**　The calibration curve was linear within the range of 4.00 ~ 20.00 μg/ml (r=0.999 9). The average recovery was 101.47% (RSD=2.33%). The content of silver sulfadiazine cream began to decrease significantly after 4 weeks. **Conclusion**　This method is convenient, accurate and reliable. It can be used for the content determination of silver sulfadiazine in the cream.The results showed that the silver sulfadiazine cream was unstable in the environment of high temperature, humidity and salt. Therefore, environmental impact should be fully considered in transportation, storage and application. For the long-distance navigation mission, protective measures should be taken for its packaging or replace it with more stable products.

［**Key words**］ silver sulfadiazine; content determination; stability; HPLC

近年来, 我国海军大力加强实战化军事训练, 不断提高军事应对能力和应急突击能力, 高新技术条件下的未来海上作战对药材保障的要求越来越高, 药材保障是影响救治的主要因素之一[1]。海上高温、高湿、高盐环境对药品的运输、储存和使用提出了新的考验。磺胺嘧啶银乳膏为磺胺类抗菌药, 临床常用于预防和治疗轻度烧伤继发创面感染等, 是一种疗效好、应用广泛的外用抗菌药物。药物制剂的含量符合规定标准是保障药物疗效的重要指标之一。目前, 磺胺嘧啶银乳膏含量测定的方法多种多样,《中国药典(二部)》2015 年版采用的是永停滴定法[2],《中国医院制剂规范》(第二版)则采用硫氰酸铵滴定法[3], 而《美国药典》采用 HPLC 法测定磺胺嘧啶银的含量[4]。用滴定法测定含量时容易受到基质的干扰, 影响终点的判断,《美国药典》方法的供试品前处理烦琐。根据已报道的文献资料[5-6], 本研究对磺胺嘧啶银乳膏含量测定方法进行优化, 建立了反相 HPLC 测定磺胺嘧啶银乳膏中该成分含量的方法, 并首次采用复合式盐雾试验箱

［作者简介］ 李　玲, 高级实验师, Email: 316262150@163.com
［通信作者］ 舒丽芯, 副教授, 研究方向: 药事管理, Email: luky_shu@sina.com

模拟海洋高温、高湿、高盐环境，考察了磺胺嘧啶银乳膏在极端环境下的稳定性，为特殊环境下的药品质量研究提供方法借鉴，并为优化远海作战药材保障提供数据支持。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-20A 高效液相色谱仪，包括 LC-20AT 紫外检测器和 Labsolution 工作站（日本岛津公司）METTLER AE240 型电子天平（瑞士梅特勒公司），ZH-AYSH-90 复合式盐雾试验箱 (香港正航仪器设备有限公司)。

1.2 试药

对照品：磺胺嘧啶银 (USP，批号：RO3500，纯度 99.9%)，磺胺嘧啶银乳膏 (海军军医大学附属长海医院，规格：1%，批号：20191207、20191208、20191209)，乙腈为色谱纯，氨水为分析纯，磷酸为优级纯 (国药集团化学试剂有限公司)，实验用水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱：Agilent ZORBAX SB-C_{18} (4.6 mm×150 mm，5μm)；流动相：乙腈-0.1%磷酸 (8∶92，*V*/*V*)，流速 1.0 ml/min，进样量 10 μl，柱温 30℃，检测波长 254 nm。

2.2 对照品溶液的制备

取磺胺嘧啶银对照品 10 mg，精密称定，置 50 ml 棕色量瓶中，加入 10% 氨水溶液溶解稀释至刻度，摇匀，作为对照品储备液 (0.2 mg/ml)，精密量取对照品储备液 0.5 ml 置 10 ml 量瓶中，加 10% 氨水溶液稀释至刻度，摇匀，即得磺胺嘧啶银对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

将磺胺嘧啶银乳膏置于复合式盐雾试验箱中，温度 50℃，湿度 90%，盐度 5% 氯化钠[7-8]，分别放置 0、2、4、6、8、10、12 周取样测定。

精密称定磺胺嘧啶银乳膏 1 g，置于 50 ml 棕色量瓶中，加入 10% 氨水溶液适量，超声 20 min，使乳膏充分溶解并稀释至刻度，过滤，取续滤液 0.5 ml，置于 10 ml 量瓶，用流动相稀释至刻度，摇匀，即为供试品溶液。

2.4 阴性样品溶液的制备

根据磺胺嘧啶银乳膏处方制备不含磺胺嘧啶银的空白乳膏剂，按照“2.3”项下制备方法制成阴性样品溶液。

2.5 专属性试验

分别取阴性样品溶液、对照品溶液及供试品溶液各 10 μl，按“2.1”项下的色谱条件进样分析，结果如图 1 所示，供试品溶液在与对照品溶液对应位置出现相对应的色谱峰，阴性样品溶液无干扰，方法专属性良好。

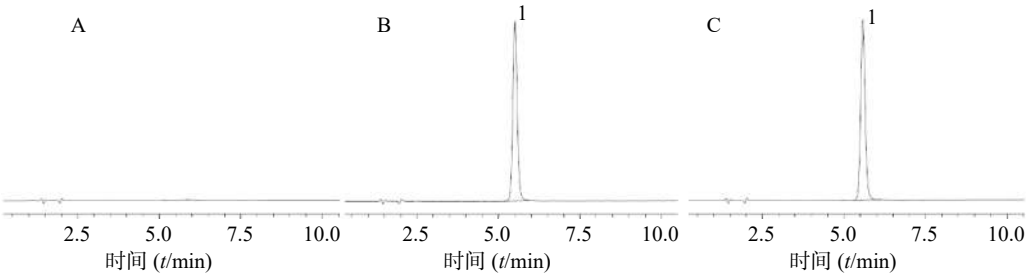

图 1 专属性考察典型色谱图

A.阴性样品溶液；B.对照品溶液；C.供试品溶液；1.磺胺嘧啶银。

2.6 线性及范围

精密量取对照品储备液适量置于 10 ml 棕色量瓶中，用 10% 氨水稀释，依次配制成浓度分别为 4.00、8.00、10.00、12.00、16.00、20.00 μg/ml 的对照品溶液，作为线性工作溶液。按“2.1”项下色谱条件，进样 10 μl，以磺胺嘧啶银的浓度为横坐标 (*X*)，峰面积为纵坐标 (*Y*)，进行线性回归，得到回归方程：Y=22 808X−1 858，r =0.999 9，结果表明，磺胺嘧啶银在 4.00 ~ 20.00 μg/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.7 精密度试验

取对照品溶液适量，按“2.1”项下色谱条件在 1 d 内进样 6 次，以及连续 3 d 分别进样，测定磺胺嘧啶银峰面积，结果显示，日内精密度 RSD 为 0.33%，日间精密度 RSD 为 0.97%，表明仪器的精密度良好。

2.8 重复性试验

取同一批号 (20191208) 样品 1 g，共 6 份，精密

称定，按照“2.3”项下方法制备供试品溶液，按“2.1”项下色谱条件分别测定，结果显示，磺胺嘧啶银平均含量为 95.27%，RSD 为 1.07% (n=6)，表明方法的重复性良好。

2.9　稳定性试验

取同一份供试品溶液，室温下分别放置 0、2、4、8、12、24 h 后分别按“2.1”项下色谱条件进样分析，考察溶液的稳定性，测定结果的 RSD 为 0.97%，表明供试品溶液至少在 24 h 内稳定性良好。

2.10　回收率试验

精密称取磺胺嘧啶银乳膏空白基质 6 份，各 1 g，置于 50 ml 量瓶中，分别加入磺胺嘧啶银对照品 10 mg，再加入 10% 氨水溶液适量，超声后按“2.3”项下方法进行制备并测定，计算回收率，结果平均回收率为 101.47%，RSD 为 2.33% (n=6)。

2.11　耐用性考察

考察包括色谱柱（Agilent ZORBAX SB-C_{18}：4.6 mm×150 mm，5 μm，Agilent EXTEND-C_{18}：4.6 mm×250 mm，5 μm），柱温（28、30、32℃），流速（0.9、1.0、1.1 ml／min）3 个因素对试验结果的影响，结果显示，磺胺嘧啶银峰面积的 RSD 均<10%，其中，微调流速对保留时间和峰面积的影响较大，但主成分与降解后出现的新杂质分离度良好，不影响含量测定结果，如图 2 所示，表明该方法具有良好的耐用性。

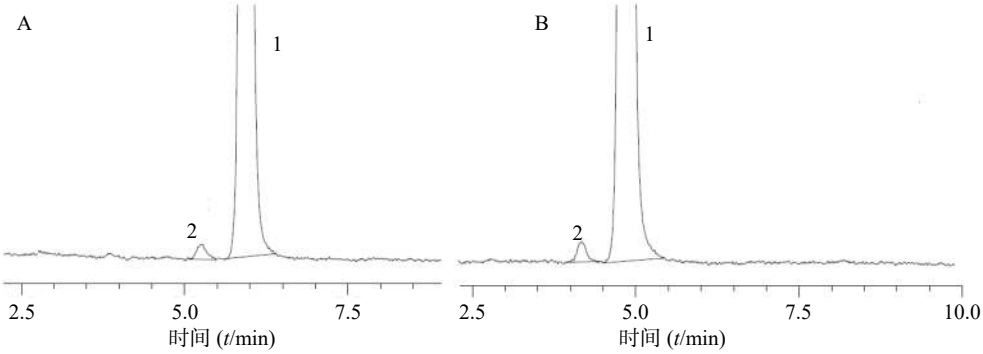

图 2　耐用性考察流速对分离的影响

A.流速 0.9 ml/min；B.流速 1.1 ml/min；1.磺胺嘧啶银；2.杂质。

2.12　含量测定

分别取 3 个批次的样品，按照“2.3”项下方法制备供试品溶液，用“2.1”项下色谱条件测定，记录峰面积，按外标法分别计算磺胺嘧啶银的含量，结果如表 1 所示。

表 1　不同存储时间样品中磺胺嘧啶银的含量变化测定结果
(按标示量计算/%)

批号	存储时间（t/w）						
	0	2	4	6	8	10	12
20191207	94.22	93.40	94.07	85.28	57.86	63.23	52.33
20191208	94.63	94.09	94.10	82.94	60.19	58.25	51.41
20191209	95.47	96.75	95.93	78.74	66.58	53.25	51.89

3　讨论

磺胺嘧啶银是难溶的两性药物，只能在硝酸、氨水等少数溶剂中溶解[9]。本研究采用 10% 氨水溶解磺胺嘧啶银，并用 50℃ 超声处理，使基质分散，冷却至室温后，定容，静置 20 min，过滤，再用流动相稀释，HPLC 测定磺胺嘧啶银的含量，并进行了完整的方法学考察，符合药典规定的各项要求。与《美国药典》的样品前处理方法相比，该方法操作简单、容易过滤、重复性良好。

乳膏剂常规应保存在阴凉干燥处，然而，远海作战环境特殊，高温、高湿、高盐是其主要特征，例如，担负海上救护任务的医院船，船舱多为密闭空间，舱内温度高，不利于药品的长期保存[10]。在如此特殊的环境下，药品是否能在其拟定的保质期内保持质量的稳定性，如何确定或延长药品在极端环境下的保质期是值得深入研究的课题。本研究首次采用复合式盐雾试验箱模拟高温、高湿、高盐环境，考察磺胺嘧啶银乳膏的稳定性，结果显示，在此极端环境下，磺胺嘧啶银乳膏在 1 个月内，其性状、pH 值、粒度和含量没有发生显著变化，2 个月以后，乳膏由白色转为褐色，明显呈水样状，有较大的块状凝结，含量下降超过 30%，结果表明磺胺嘧啶银乳膏在温高、湿高、盐环境下不稳定，在其运输、储存和使用过程中应充分考虑环境的影响，对于长远航任务应考虑对该制剂的外包装加以防护措施，或更换同类型的其他品种。本研究可为极端环境下的药品稳定性研究方法的开发和运用提供参考。

（下转第 368 页）

中 SSRIs 使用率最高，但是 SSRIs 剂存在的缺点是起效慢、副作用较大等，因此临床上在治疗该疾病时，有时需要协同其他的有效治疗方式[5]。中医将抑郁症划分至“郁证”的范畴，郁病指的是：因为情志不舒、气机淤滞所致，患者抑郁善忧、表情淡漠、情绪不宁等[6]。针灸治疗该疾病逐渐取得了较为满意的效果，但是大多集中于针刺和电针，有研究表明，针灸和药物联合治疗效果更佳[7]。

本研究结果表明治疗后联合治疗组抑郁症患者的 HAMA、HAMD 评分均低于对照组 ($P<0.05$)，说明针灸结合 SSRIs 类抗抑郁药治疗效果明显优于单用 SSRIs 类抗抑郁药。这与其他针灸、针刺、电针等联合 SSRIs 类抗抑郁药治疗抑郁症研究结果相似，且治疗总有效率相差约±7%[8-10]，其造成疗效差距的原因大致归纳为观察病例数不同、患者抑郁程度差异、患者对药物反应及耐受能力差、对针灸的接受度等。本研究较其他相似研究总有效率低的原因为观察病例较多、治疗患者以中度抑郁为主；总有效率较其他相似研究高的原因，为未纳入对药物反应及耐受能力差的患者。

针灸治疗抑郁症有效与抑郁症的中医病机等相关。抑郁症归属于中医内科的“郁病”范畴，其主要病理机制包括：气机紊乱、阴阳失调、脑神失养。临床治疗时主张“治郁先治脑、其病在血脉”，中医认为醒脑通脉、脉舍神、血脉通、郁病自然而然改变。通过针灸治疗能够促进患者血液循环，改善患者气血瘀滞。艾灸治疗可以起到温补、通顺的作用，还能够有效改善患者脑部功能作用，达到抗抑郁的效果。从现代药理学出发，艾灸对抑郁症患者能够起到直接作用，从而改善患者抑郁症症状。相较于西药治疗，通过西药联合针灸治疗，能够有效减少药物副作用，并降低复发率发生，从而有效提高患者的治疗依从性，为患者寻找到新的治疗思路[11]。本研究中患者对针灸的接受度良好，依从性较好，除偶有针刺部位局部青紫，未出现其他不良反应。针灸治疗能够减少 SSRIs 类药物使用剂量，从而降低其副作用的产生，具有较高的临床应用价值。因本研究病例数量不够大，研究对象主要为中度抑郁症患者，轻度病例较少，且未纳入重度抑郁症患者，故存在一定的局限性，今后将继续收集更多的病例，寻求多专业、多学科交叉合作，寻找更加有效的治疗方法。

【参考文献】

[1] 过伟峰, 曹晓岚, 盛蕾, 等. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 141-148.
[2] 张丽明, 朱玉良, 夏文辉, 等. MECT合并SSRIs类药物治疗抑郁症的临床效果及安全性分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(22): 48-50.
[3] 邹卿, 袁也丰, 孙伟铭, 等. 阿戈美拉汀与SSRI、SNRI类药物治疗抑郁症疗效与安全性的Meta分析[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(10): 1288-1292.
[4] 况雷雨, 谷传正, 吉峰. 阿戈美拉汀与5-HT再摄取抑制剂治疗抑郁症安全性的Meta分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(6): 565-571.
[5] 王超蕾. 针灸治疗对产后抑郁症睡眠障碍的效果[J]. 山西职工医学院学报, 2019, 29(4): 107-109.
[6] 赵洁. 针灸治疗脑卒中抑郁症的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(7): 97-98.
[7] 刘航. 背俞穴温针灸治疗更年期抑郁症临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(7): 103-105.
[8] 姜劲峰, 徐蕾, 林燕红, 等. 基于SSRIs药物治疗的针、灸抗抑郁效应研究[J]. 中国针灸, 2012, 32(3): 219-223.
[9] ZHAO B C, LI Z G, WANG Y Z, et al. Manual or electroacupuncture as an add-on therapy to SSRIs for depression: a randomized controlled trial[J]. J Psychiatr Res, 2019, 114: 24-33.
[10] 申永辉, 陈致宇, 张学平, 等. 血清炎症细胞因子水平与抗抑郁疗效的关系[J]. 浙江医学, 2019, 41(13): 1370-1373.
[11] 夏降元, 刘桂华, 李林文. 针灸结合中药治疗脑卒中后抑郁症的效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(12): 57-58.

［收稿日期］ 2020-06-24 ［修回日期］ 2021-04-28
［本文编辑］ 陈盛新

(上接第 347 页)

【参考文献】

[1] 季茹, 勉闻光, 李民, 等. 远海训练中卫勤演练存在的问题和应对策略[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(12): 864-866.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)2015年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1558-1559.
[3] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 147.
[4] 美国药典会员会. 美国药典(第35修订版)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2012: 4708-4709.
[5] 李洁, 李婷婷, 张广伟, 等. 磺胺嘧啶银乳膏质量评价[J]. 中国药事, 2015, 29(6): 588-594.
[6] 赵永德, 田洪根, 丁长玲, 等. HPLC法测定复方磺胺嘧啶银混悬液中2种组分的含量[J]. 中国药房, 2013, 24(9): 816-818.
[7] DOD. Extending the shelf life of critical chemical, biological, nuclear and radiological (CBRN) medical materiel using the FDA/DOD shelf life extension program [EP/OL]. 2006-01-24.
[8] 中国人民解放军总装备部. 军用装备实验室环境试验方法[S]. 第11部分: 盐雾试验 GJB150.11A-2009.
[9] 宋祖栏. 磺胺嘧啶银乳膏检测方法的改进[J]. 海峡药学, 2016, 28(7): 53-55.
[10] 李晏, 王雁霞. 远海非战争军事行动中医院船的药品保障探讨[J]. 海军医学杂志, 2012, 33(5): 301-302.

［收稿日期］ 2020-12-28 ［修回日期］ 2021-02-25
［本文编辑］ 李睿旻