

文章编号: 1671-8836(2005)S2-0269-04

# 马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂的含量测定及药效研究

彭俊清, 郑 穹<sup>†</sup>, 段建利  
(武汉大学 药学院, 湖北 武汉 430072)

**摘 要:** 用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法测定了马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂中噻吗洛尔的含量,并对制剂的药效进行了考察. 色谱条件: Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水-三乙胺(50:50:0.1, 磷酸调节 pH 值到 5.0), 流动相流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 检测波长 295 nm, 柱温 30 °C. 在上述色谱条件下, 分别进行了线性、精密度、稳定性、回收率、样品含量测定等实验. 结果表明, 本检测方法简便、精确, 适于马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂中噻吗洛尔含量的测定. 该药物凝胶剂的药效优于滴眼液.

**关 键 词:** 马来酸噻吗洛尔; 凝胶; 高效液相色谱法; 药效

**中图分类号:** R 927.2; R 965.1 **文献标识码:** A

## 0 引 言

马来酸噻吗洛尔是一种非选择性  $\alpha_1$ -受体阻滞剂, 具有较好的降压作用且副作用小, 近年来广泛用于开角型、闭角型及继发性青光眼和其他高血压症的临床治疗<sup>[1]</sup>. 马来酸噻吗洛尔的传统剂型是滴眼液, 存在生物利用度低、需多次给药等弊端, 有时还会产生严重的不良反应<sup>[2]</sup>. 根据文献<sup>[3]</sup>可知, 眼用凝胶剂具有延长药物在眼部的滞留时间, 减少给药次数, 提高药物生物利用度, 降低副作用等优点.

本文对马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂的含量测定进行了研究, 并与市售的马来酸噻吗洛尔滴眼液进行药效对比考察. 对噻吗洛尔原料药及其凝胶剂外的剂型的含量的测定方法, 主要有紫外分光光度计法<sup>[4,5]</sup>、高效薄层色谱法<sup>[6]</sup>、高效液相色谱法<sup>[7-9]</sup>. 其中, 高效液相色谱法具有专属性好、灵敏度高等优点, 在药物分析中应用较多. 马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂是一种新剂型, 本研究采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法对其含量进行了测定. 该工作尚未见国内外的报道. 结果表明, 本检测方法简便、精确. 药效实验表明, 该药物的凝胶剂对正常兔眼压降低作用强于市售的滴眼液.

## 1 实验与方法

### 1.1 仪器、试药和动物

德国 KNAUER 高效液相色谱仪(K-501 泵, K-2501 检测器, 恒温箱), 色谱工作站(南京千谱软件公司), 扩散池(自制), YZ7A 型眼压计(苏州六六视觉科技股份有限公司). 马来酸噻吗洛尔(天津中央制药厂, 批号 20030502, TM), 甲醇(色谱纯), 羟丙基甲基纤维素 K4M(医药级), 尼泊金乙酯(医药级), 依地酸二钠(EDTA-2Na)(分析纯), 亚硫酸钠(分析纯), 甘油(分析纯), 二次蒸馏水, 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液(天津市中央药业有限公司 030302), 1% 地卡因, 其他试药均为分析纯. 2 ~ 2.5 kg 健康成年家兔(武汉大学动物实验中心提供).

### 1.2 处方及制备工艺

经过前期研究, 确定本剂型的处方为: 马来酸噻吗洛尔 0.683 0 g, 羟丙基甲基纤维素 K4M 适量, 尼泊金乙酯 0.03 g, EDTA-2Na 0.03 g, 亚硫酸钠 0.2 g, 甘油 2 g, 水 98 g.

制备工艺: 羟丙基甲基纤维素 K4M 用水浸泡, 自然溶胀; 热水将适量尼泊金乙酯溶解; 按处方量依次将 EDTA-2Na、亚硫酸钠、甘油、尼泊金乙酯溶液

收稿日期: 2005-10-16 <sup>†</sup>通讯联系人 E-mail: amoxid@whu.edu.cn  
作者简介: 彭俊清(1980-), 男, 硕士生, 现从事药物制剂的研究. E-mail: pengjunqing@126.com

加入到羟丙基甲基纤维素 K4M 的水溶液中, 补水至所需量, 搅拌均匀, 即得到马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂。

### 1.3 分析方法

#### 1.3.1 样品的制备

专属性实验样品的制备. 分别用盐酸、氢氧化钠和双氧水对凝胶剂进行破坏处理, 得到杂质和降解产物. 按处方比例称取除主药外的其他成分, 制成空白基质. 处理后的凝胶剂和空白基质用流动相溶解。

对照品溶液的制备. 精密称取经 105 ℃ 恒重的马来酸噻吗洛尔对照品适量 (相当于噻吗洛尔 0.1 g), 置于 100 mL 容量瓶中, 用蒸馏水定容, 作为储备液. 临用时, 取所需量置于容量瓶中, 用流动相定容, 得到浓度依次为 20, 40, 60, 80, 100 mg L<sup>-1</sup> 的对照品溶液。

凝胶剂溶液的制备. 精密称取凝胶剂 500 mg 于 50 mL 容量瓶中, 加入少量流动相后剧烈震荡使凝胶充分溶解, 用流动相定容, 水浴超声 15 min, 即得。

#### 1.3.2 流动相的优化

按色谱柱 Diamonsil C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)、流动相流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>、柱温 30 ℃、进样量 20 μL、检测波长 295 nm, 采用不同比例的流动

相, 考察专属性实验样品中噻吗洛尔与杂质和降解产物的分离效果及辅料的出峰情况。

#### 1.3.3 实验步骤

在优化的色谱条件下, 依次进行线性、精密度、稳定性、回收率、含量测定等实验。

### 1.4 药效实验

动物实验方法: 用眼压计测量家兔的眼压, 每次测量前需用 1% 地卡因对眼进行局部麻醉。

取家兔 5 只, 测量眼压, 记为原始眼压. 滴一滴马来酸噻吗洛尔凝胶剂, 依次在 1, 2, 3, 4, 5 h 后测量家兔的眼压, 每组测量 3 次, 求平均值。

饲养 4 d, 用 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液进行给药, 其余步骤同上, 作为对照. 比较马来酸噻吗洛尔凝胶剂和马来酸噻吗洛尔滴眼液药效差别。

## 2 结果与讨论

### 2.1 流动相的优化

通过对色谱条件的研究, 发现色谱条件以甲醇-H<sub>2</sub>O-三乙胺 (体积比 50:50:0.1, 磷酸调节 pH 值到 5.0) 为流动相时, 噻吗洛尔出峰时间适中, 且与其他物质分离效果较好, 此时辅料对噻吗洛尔的测量也无干扰. 在此条件下, 专属性实验样品的出峰情况见图 1。

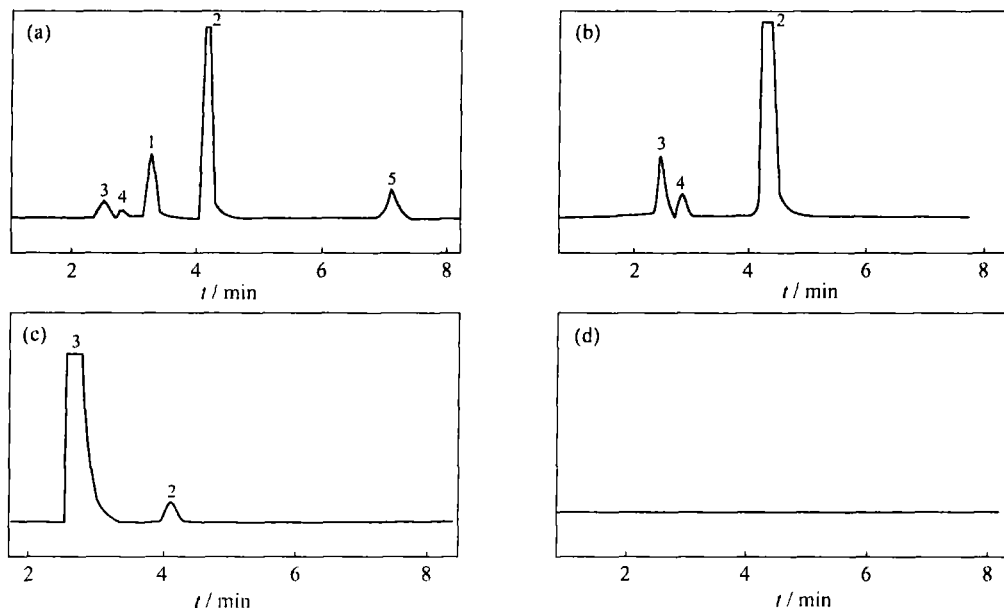


图 1 专属性实验样品的色谱图

(a) ~ (d) 分别为碱破坏实验、酸破坏实验、氧化破坏实验、辅料干扰实验

峰 1: 马来酸峰; 峰 2: 噻吗洛尔峰; 峰 3 ~ 5: 杂质和降解产物峰

## 2.2 线性考察

取对照品溶液各 20  $\mu\text{L}$  注入高效液相色谱仪中,以噻吗洛尔峰面积对其浓度进行线性回归计算,得到回归拟合方程和相关系数为:

$$A = 417\,648\,c - 235\,272, \quad r = 0.999\,5$$

式中  $A$ :噻吗洛尔峰面积,  $c/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ :噻吗洛尔浓度值,  $r$ :相关系数. 结果表明,在 20~100  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  范围内,噻吗洛尔峰面积与浓度的线性关系良好.

## 2.3 精密度考察

取 60  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的对照品溶液,重复进样 6 次,噻吗洛尔峰面积的相对标准偏差 (RSD) 为 0.87% ( $n=6$ ),表明该方法有较好的重现性.

## 2.4 稳定性考察

取同一样品溶液,分别放置 2,4,6,8,12 h 后,进样,噻吗洛尔峰面积的 RSD 为 1.13% ( $n=5$ ),表明样品溶液比较稳定.

## 2.5 回收率考察

按处方比例称取辅料适量,分别加入处方量 80%,100%,120% 的马来酸噻吗洛尔对照品,制成 3 种浓度的样品. 每种样品取 3 份. 按外标法计算噻吗洛尔的回收率和 RSD. 3 种浓度样品的平均回收率分别为 99.2%,100.9%,100.8%,RSD 分别为 0.93%,1.16%,0.88% ( $n=3$ ). 表明该方法有较好的回收率.

## 2.6 药物含量测定

取 3 批自制的凝胶剂,测定样品中噻吗洛尔的含量. 3 批样品中噻吗洛尔的含量分别为标示量的 100.4%,99.1%,100.7%,RSD 分别为 0.65%,0.91%,0.54% ( $n=3$ ).

## 2.7 降眼压药效实验

以家兔为研究对象,进行降眼压实验,结果见图 2. 由图 2 可知马来酸噻吗洛尔凝胶剂和马来酸噻吗洛尔滴眼液两种剂型对正常兔的眼压均有降低作用;最低眼压均出现在 1 h 时;在各时间点,凝胶剂降压效果均较滴眼液好. 以上实验说明,凝胶剂在降

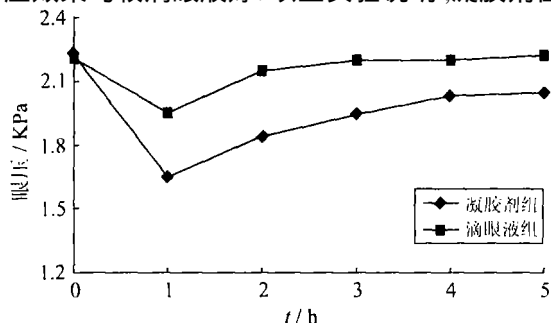


图 2 凝胶剂与滴眼液对正常兔眼压的影响

低正常兔眼压效果上优于滴眼液.

## 3 结 论

本文采用 RP-HPLC 法测定了马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂中噻吗洛尔的含量,还对其药效进行了研究. 结果表明,本文提供的分析方法简便、精确,马来酸噻吗洛尔凝胶剂在降低正常兔眼压的效果上优于市售的马来酸噻吗洛尔滴眼液.

## 参考文献:

- [1] 王兴民. 噻吗洛尔在眼科的合理应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2000,21(1):10-11.  
Wang Xing-ming. Logical Use of Timolol Maleate as Ophthalmic Drug [J]. *Journal of Qiqihar Medical Collage*,2000,21(1):10-11 (Ch).
- [2] 刘惠娟,吴渭虹,解卉云. 噻吗洛尔点眼致严重不良反应[J]. 临床误诊误治,2000,13(6):474.  
Liu Hui-juan,Wu Wei-hong,Xie Hui-yun. Serious Adverse Reaction Can be Caused by Timolol Maleate Eye Drops [J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*,2000,13(6):474 (Ch).
- [3] 周勤,刘学丽,潘伟娜,等. 马来酸噻吗洛尔眼用胶体溶液的研制[J]. 中国药科大学学报,1998,29(3):190-192.  
Zhou Qin,Liu Xue-li,Pan Wei-na,et al. Preparation of Timolol Maleate Ophthalmic Gel-Forming Solution[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*,1998,29(3):190-192 (Ch).
- [4] 朱宛中. 噻吗洛尔片的光光度测定法[J]. 中国医药工业杂志,1993,24(2):82-83.  
Zhu Wan-zhong. Spectrophotometric Determination of Timolol Maleate Tablets [J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*,1993,24(2):82-83 (Ch).
- [5] 陈志东,胡蓉梅,胡洁,等. 右旋噻吗洛尔滴眼液的制备及含量测定[J]. 中国医院药学杂志,2001,21(9):557-558.  
Chen Zhi-dong,Hu Rong-mei,Hu Jie,et al. Preparation and Content Determination of  $d$ -Timolol Eye Drops[J]. *Chin Hosp Pharm J*,2001,21(9):557-558 (Ch).
- [6] Kulkarni S P,Amin P D. Stability Indicating HPTLC Determination of Timolol Maleate as Bulk Drug and in Pharmaceutical Preparations[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*,2000,23:983-987.
- [7] 霍秀敏. 反相离子对色谱法测定马来酸噻吗洛尔及其滴眼液中有关物质[J]. 药物分析杂志,2000,20(3):181-184.

- Huo Xiur-min. Determination of Related Substances in Timolol Maleate and Its Eye Drops by Reversed Phased Ion-Pair HPLC[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2000, **20**(3):181-184(Ch).
- [8] 左明, 段更利, 曹志娟. 高效液相色谱法测定右旋噻吗洛尔及其对映体含量[J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, **22**(9):539-542.
- Zuo Ming, Duan Geng-li, Cao Zhi-juan. High Performance Liquid Chromatography Determination of *d*-Timolol and Its Enantiomer Content [J]. *Chin J New Drug Clin Rem*, 2003, **22**(9):539-542(Ch).
- [9] 钱厚海, 梁贵键, 朱莉, 等. 马来酸噻吗洛尔滴眼液的 HPLC 测定[J]. *中国医药工业杂志*, 1995, **26**(5):209-212.
- Qian Hou-hai, Liang Gui-jian, Zhu Li, et al. HPLC Determination of Timolol Maleate Eye Drops[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1995, **26**(5):209-212(Ch).

## Study on Content Determination and Efficacy of Timolol Maleate Ophthalmic Gel

PENG Jun-qing, ZHENG Qiong, DUAN Jian-li

(School of Pharmacy, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China)

**Abstract:** It is studied that the efficacy of Timolol Maleate ophthalmic gel in this paper. The content of Timolol in the gel was determined by RP-HPLC method. The chromatographic conditions were as following: Diamonsil C<sub>18</sub> column (4.6 mm ×250 mm, 5 μm) at a temperature of 30 °C, the mobile phase consisted of methanol-water-triethylamine (50:50:0.1, adjust pH to 5.0 with phosphoric acid) at a flow rate of 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, the detection wavelength was set at 295 nm. Under the optimized chromatographic conditions, linearity, precision, stabilization, recovery and content determination of Timolol were carried out, respectively. The result showed that the method was convenient, accurate and suitable for the content determination of Timolol Maleate ophthalmic gel, and the efficacy of the gel was better than that of eye drops.

**Key words:** Timolol Maleate; gel; High Performance Liquid Chromatography; efficacy