

布洛芬混悬液抑菌效力的研究与质量分析

陈伟盛, 潘雯, 朱荣峰, 章娟

(广州市药品检验所, 广州 510260)

摘要 目的:通过分析 2021 年国家评价性抽验工作,考察市售布洛芬混悬液的抑菌效力,了解产品的质量情况同时查找风险点。**方法:**采用《中国药典》2020 年版四部通则 <1121> 抑菌效力检查法对市售的 7 个企业的产品进行抑菌效力测定。**结果:**只有 1 家企业的布洛芬混悬液抑菌效力不符合规定。对影响抑菌效力的因素进行分析探讨,发现 pH 设定可影响抑菌效力。**结论:**建议结合处方,对现行产品标准中的 pH 值进行重新考察,修订一个合理的 pH 范围,提高产品用药安全。

关键词:布洛芬混悬液; 解热镇痛药; 抑菌剂; 抑菌效力; 质量分析

中图分类号: R 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2023)02-0000-00

doi: 10.19778/j.chp.2023.02.00?

Quality analysis and research for antimicrobial effectiveness of ibuprofen suspension

CHEN Weisheng, PAN Wen, ZHU Rongfeng, Zhang Juan

(Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160, China)

Abstract Objective: By analyzing the national evaluation sampling test work in 2021, the antibacterial efficacy of the commercially available ibuprofen suspension was investigated, and the risk points were identified to understand the quality of the product. Through the national evaluation sampling test in 2021, the bacteriostatic efficacy of commercially available ibuprofen suspension was investigated to understand the product quality and identify risk points. **Methods:** The bacteriostatic efficacy of the products from 7 enterprises on the market was tested by bacteriostatic efficacy test of the general chapters <1121> of the Chinese Pharmacopoeia 2020 IV. **Results:** Only one company's ibuprofen suspension did not meet the requirements for bacteriostasis. The factors affecting the bacteriostatic efficacy were analyzed and discussed. It was found that pH setting could affect the bacteriostatic efficacy. **Conclusion:** It is suggested that the pH value in the current product standard should be reviewed in combination with the prescription, and a reasonable pH range should be revised to improve the drug safety of products.

Key words: ibuprofen suspension; antipyretic and analgesic; antimicrobial; antimicrobial effectiveness; quality analysis

布洛芬混悬液为解热镇痛药,通过减少前列腺素合成,使体温调节中枢的调定点下降,产生周围血管扩张、出汗散热而发挥解热作用,主要用于儿童普通感冒或流行性感冒引起的发热^[1]。目前市售的

布洛芬混悬液为含 2% 布洛芬的多剂量包装口服液体制剂,执行标准为国家药品标准 WS1-(X-161)-2003Z 以及其他 3 个企业获批的产品标准。因其疗效显著副作用少,临床上得以优先应用。在欧美国

家,布洛芬已作为儿童退热的首选药物。布洛芬混悬液为多剂量包装制剂,主要成分有布洛芬,辅料为甘油、蔗糖、聚山梨酯 80、胭脂红等,活性成分抗菌作用较弱,需适量加入抑菌剂,以应对在使用过程中潜在的微生物污染。

多剂量抑菌效力的报道主要集中在滴眼剂^[2,4],口服多剂量液体制剂的抑菌效力报道比较少^[5,6]。由于缺乏前期研究,抑菌效力存在风险的可能性比较大。本文通过 2021 年的国家评价性抽验工作,对市售样品的抑菌效力进行测定以及质量分析,探讨抑菌效力的可能存在的风险点。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

IGS180 培养箱(Thermo 公司);1378 型生物安全柜(Thermo 公司);MIR-254 低温培养箱(Panasonic 公司)。

1.2 菌种

金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26003]、大肠埃希菌[CMCC(B)44102]、铜绿假单胞菌[CMCC(B)10104]、白念珠菌[CMCC(F)98001]、黑曲霉[CMCC(F)98003],以上菌株均来自中国食品药品检定研究院;鲁氏酵母[CICC 32899]来源于中国工业微生物菌种保藏管理中心。

1.3 试剂及培养基

胰酪胨大豆琼脂培养基(TSA)(批号 1101961,广东环凯公司)、胰酪胨大豆肉汤培养基(TSB)(批号 210324,北京三药公司)、沙氏葡萄糖琼脂培养基(SDA)(批号 2001152,北京三药公司)、麦芽糖肉汤培养基(批号 1090302,广东环凯微生物科技有限公司)0.9% 无菌氯化钠溶液(批号 20201103,广州市化学试剂厂)、氢氧化钠(批号 20150602-1、广州市化学试剂厂)。

1.4 样品情况

本国家评价性抽样共收集到 7 个企业,合计 53 批次样品,具体样品信息表见表 1。

表 1 样品信息表

Tab. 1 Sampling information

生产企业(manufacturer)	A	B	C	D	E	F	G
样品总批次(quantity of batch)	8	9	15	7	7	3	4

2 方法

2.1 菌种制备

分别接种金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26003]、

大肠埃希菌[CMCC(B)44102]、铜绿假单胞菌[CMCC(B)10104]至胰酪胨大豆肉汤培养基,30~35℃ 培养 24~48 h,制成约 $10^7 \sim 10^8$ cfu·mL⁻¹ 的菌液,备用。接种白念珠菌[CMCC(F)98001]至沙氏葡萄糖液体培养基,20~25℃ 培养 72 h,制成约 10^8 cfu·mL⁻¹ 的菌液,备用。接种黑曲霉[CMCC(F)98003]至沙氏葡萄糖琼脂培养基,20~25℃ 培养 5~7 d,用 0.1% 吐温 80 的无菌生理盐水洗脱孢子,制成约 $10^7 \sim 10^8$ cfu·mL⁻¹ 的菌液,备用。接种鲁氏酵母[CICC 32899]至麦芽糖肉汤培养基,28℃ 培养 72 h,制成约 $10^7 \sim 10^8$ cfu·mL⁻¹ 的菌液,备用。

2.2 抑菌效力测定

取包装完整的供试品,直接接种上述试验菌,使供试品 1 mL 中的接菌量为 $10^5 \sim 10^6$ cfu,接种菌液的体积不得超过供试品体积的 1%,充分混合,20~25℃ 避光贮存。对上述 5 种菌的加菌样品于 14,28 d 的时间点进行存活菌数进行测定。

2.3 抑菌效力影响因素试验

根据企业提供的处方资料,采用 5 mol·L⁻¹ 枸橼酸以及饱和氢氧化钠对抑菌剂含量相近但抑菌效力差异大的样品进行 pH 值调节,确认影响抑菌效力的因素,调节 pH 后的样品按照“2.2”项下方法进行抑菌效力测定。

3 结果

3.1 抑菌效力结果

对 7 个厂家的产品进行抑菌效力测定,根据抑菌剂含量测定结果,除企业 G 抑菌剂含量严重超过处方量外,其余企业的抑菌剂含量均为处方量。因此取企业 G 抑菌剂含量最高与最低批次,其余企业取其中 1 批进行抑菌效力测定,每批次进行两次平行试验,结果见表 2。根据表 2 结果,仅有企业 F 的布洛芬混悬液抑菌效力不符合规定。

3.2 鲁氏酵母结果

布洛芬混悬剂含糖量比较高,其含糖量为 111~500 g·L⁻¹。在《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2020 年版通则 1121 中提到,含高浓度糖的口服制剂还应选用鲁氏酵母作为试验菌株,因此对样品的抑菌效力测定增加了鲁氏酵母,其抑菌效力结果见表 3。7 个企业对于鲁氏酵母的抑菌效力结果均符合《中国药典》的要求。从结果看出,企业 F 的抑菌效果最差,14 d 的减少 lg 值只有 1。

表2 抑菌效力测定结果

Tab. 2 Result of antimicrobial effectiveness

企业(批号) (manufacturer & batch)		细菌减少的lg值(lg reduction for bacteria)		真菌减少的lg值(lg reduction for fungal)		结论 (conclusion)
		14 d	28 d	14 d	28 d	
A(50220022)	第1次	7	7	6	6	符合规定(pass)
	第2次	7	7	6	6	
B(20210113-2)	第1次	7	7	6	6	
	第2次	7	7	6	6	
C(200407246)	第1次	7	7	6	6	
	第2次	7	7	6	6	
D(200409LA)	第1次	7	7	6	6	
	第2次	7	7	6	6	
E(191008)	第1次	7	7	6	6	
	第2次	7	7	6	6	
F(C200324-1)	第1次	1	1	1	1	不符合规定(fail)
	第2次	1	1	1	1	
G(200310)	第1次	7	7	6	6	符合规定(pass)
	第2次	7	7	6	6	
G(210204)	第1次	7	7	6	6	
	第2次	7	7	6	6	

注:中国药典通则 1121 规定:14 d 细菌减少的lg值不少于3,真菌减少lg值不少于1;28 d 细菌与真菌减少的lg值不增加(增加不超过0.5lg) (Criteria in CHP <1121>: NLT 3 lg reduction for bacteria and NLT 1 lg reduction for fungal from the initial calculated at 14 days, no increase for bacterial and fungal from the 14 days count at 28 days, NMT 0.5 lg)

表3 鲁氏酵母抑菌效力结果

Tab. 3 Antimicrobial effectiveness result of *Saccharomyces rouxii*

企业(批号) (manufacturer & batch)	A (50220022)	B (20210113-2)	C (200407246)	D (200409LA)	E (191008)	F (C200324-1)	G (200310)	G (210204)
14 d 减少的lg值(lg reduction at 14 days)	5	5	5	5	5	1	5	5
28 d 减少的lg值(lg reduction at 28 days)	5	5	5	5	5	2	5	5

3.3 抑菌效力影响因素试验结果

影响抑菌效力的一般因素有:抑菌剂种类、抑菌剂含量、主成分含量等,于是对7个企业的处方进行分析(表4),根据处方比较情况,7家企业主成分含量一致,均使用同一种抑菌剂,虽然抑菌剂含量有差异,但是抑菌效力最差的企业F所含的抑菌剂含量并非最低,因此认为该产品影响抑菌效力的因素并非抑菌剂含量。

比对其他常规检验结果,发现样品之间的pH值差异较大,企业F的pH值最高,其结果见表5。初步认为对抑菌效力产生影响的主要因素是pH。选用与企业F抑菌剂含量相近的企业C以及pH值最低的企业A,使用 $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 枸橼酸以及饱和氢氧化钠对三家企业的pH进行调节,调节后的抑菌效力结果见表6。可见,企业F的抑菌效力明显提高,企业A和C对真菌的抑菌效力明显下降。

表4 处方分析比较表

Tab. 4 Comparison table of prescription

企业(manufacturer)	A	B	C	D	E	F	G
主成分含量(concentration of major component)($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	20						
抑菌剂种类(preservative)	苯甲酸钠(Sodium benzoate)						
抑菌剂含量(concentration of preservative)/($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	2.5	3	2	1.5	2	2	2.5

表5 pH 比较结果

Tab.5 Comparison table of pH

企业(manufacturer)	A	B	C	D	E	F	G
pH	2.8-2.9	4.5	3.8-3.9	3.6-3.7	3.8-4.0	5.1-5.3	3.4-3.8

表6 调节 pH 抑菌效力结果表

Tab.6 Antimicrobial effectiveness result of pH adjusting

企业(批号) (manufacturer & batch)	细菌减少的 lg 值(lg reduction for bacteria)		真菌减少的 lg 值(lg reduction for bacteria)		结论 (conclusion)
	14 d	28 d	14 d	28 d	
F(C200324-1) ²	7	7	6	6	符合规定(pass)
A(50220022) ²	7	7	1	1	符合规定(pass)
C(200415271) ²	7	7	1	1	符合规定(pass)

注:1、中国药典通则 1121 规定:14 d 细菌减少的 lg 值不少于 3,真菌减少 lg 值不少于 1;28 d 细菌与真菌减少的 lg 值不增加(增加不超过 0.5 lg)(Criteria in CHP <1121>: NLT 3 lg reduction for bacteria and NLT 1 lg reduction for fungal from the initial calculated at 14 days, no increase for bacterial and fungal from the 14days count at 28 days, NMT 0.5 lg);2、企业 F 调节后 pH 值为 2.8;企业 A 和 C 调节后 pH 值为 5.3(the terminal pH for manufacturer F is 2.8. The terminal pH for manufacturer A and C is 5.3)

4 讨论与结论

4.1 抑菌效力不符合规定的原因分析

从上述结果看出,采用苯甲酸钠作为抑菌剂时企业 F 的样品 pH 从 5.3 调至 2.8 后,抑菌效力明显提升,从原来的不符合规定变成与其他企业抑菌效力基本一致。而企业 A 和企业 C 的样品 pH 调至 5.3 后,其真菌的抑菌效力明显下降,减少 lg 值从原来的 5 下降至 1。说明 pH 对苯甲酸钠的抑菌效力影响较大。查阅相关文献,发现苯甲酸钠属于酸性抑菌剂,其抑菌成分是苯甲酸,因此其最适宜的 pH 范围是 2.5~4.0,在 pH 4.0 以下抑菌效力较佳^[7]。

通过标准比较发现,企业 F 执行的国家食品药品监督管理局批准的产品标准,其 pH 规定范围是 4.5~6.5,该企业市售的产品均符合标准规定。从上述分析可知,该 pH 范围明显不合理,超过了苯甲酸钠的抑菌最适宜的 pH 范围。而国家食品药品监督管理局批准的国家标准 WS1-(X-161)-2003Z,规定的 pH 范围是 2.0~6.5,其规定过于宽,有可能超过苯甲酸钠最适抑菌 pH 范围。其余两个原国家食品药品监督管理局批准的产品标准规定的 pH 范围均在苯甲酸钠的最适抑菌范围,因此可认为企业 F 的抑菌效力不符合规定的主要原因是标准制定不够合理。

从上述结果也可以看出,当企业 A 和 C 在调节 pH 后,其抑菌效力虽然明显下降,但是也符合规定。说明产品的抑菌效力属于制剂的整体综合效果,企业 F 的处方中可能还存在其他不合理的情况,需要

进一步考察和研究。

4.2 鲁氏酵母的结果分析

根据表 3 结果,对于布洛芬混悬液,由于其糖浓度很高,最高的是 500 g·L⁻¹。在如此高糖浓度下,鲁氏酵母的耐糖特性无法明显体现,其抑菌效果与白念珠菌的抑菌效果无明显差异。有研究报道,布洛芬混悬液的苯甲酸钠的最少用量为 0.4%^[8],即 4 mg·mL⁻¹。文献中的苯甲酸含量明显高于市售产品苯甲酸钠含量(1.5~3 mg·mL⁻¹)。说明产品的高渗环境有利于抑制微生物的生长,可以一定程度减少抑菌剂的使用量,减少抑菌剂带来的副作用及风险。

4.3 结论及建议

根据《中国药典》2020 年版四部通则 0123 规定:“除另有规定外,在制剂确定处方时,如需加入抑菌剂,该处方的抑菌效力应符合抑菌效力检查法(通则 1121)的规定。”笔者认为企业 F 的抑菌效力不符合《中国药典》通则要求的原因是处方中使用的是酸性抑菌剂,其产品的标准规定 pH 范围过高,虽符合产品标准要求,但不符合《中国药典》抑菌效力测定的规定。在多剂量口服混悬剂使用过程中,会有微生物污染进一步增加的风险。

通过国家评价性的抽验工作,发现洛芬混悬液质量风险是由于质量标准制定不合理所导致的,因此建议对其质量标准进行提高,综合考虑市售布洛芬混悬液的抑菌剂使用情况以及考察处方的合理性,将 pH 调整到抑菌效果最好的范围内,增加用药的安全性。

参考文献

- [1] 张志超,韩慧丽,苏莎莎. 儿童服用布洛芬混悬液时苯甲酸钠摄入量的测定[J]. 实用药物与临床,2020,23(9):842
ZHANG ZC, HANG HL, SU SS. Determination of sodium benzoate intake in ibuprofen suspension for children [J]. *Prac Pharm Clin Rem*, 2020, 23(9): 842
- [2] 牟建平,滕宝霞,贺晓文,等. 色甘酸钠滴眼液中抑菌剂抑菌效力的评价[J]. 中国医药工业杂志,2021,52(10):1361
MOU JP, TANG BX, HE XW, *et al.* Evaluation of bacteriostatic efficacy of the bacteriostatic agent in sodium cromoglycate eye drops [J]. *Chin J Pharm*, 2021, 52(10): 1361
- [3] 潘雯,陈伟盛. 硫酸软骨素滴眼液抑菌效力的研究[J]. 药物分析杂志,2020,40(9):1709
PAN W, CHEN WS. Studies on the antibacterial efficacy of chondroitin sulfate eye drops [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2020, 40(9): 1709
- [4] 肖璜,戴翠,杨美琴,等. 国产滴眼液中常用抑菌剂的应用分析与评价[J]. 药学研究,2017,36(9):519
XIAO H, DAI H, YANG MQ, *et al.* Analysis and evaluation of bacteriostatic agent application in domestic eye drops [J]. *J Pharm Res*, 2017, 36(9): 519
- [5] 孙继超,姜兴荣,王玮玮,等. 五氯柳胺混悬液抑菌效力测定[J]. 中国兽医杂志,2019,55(1):28
SUN JC, JIANG XC, WANG WW, *et al.* Determination of preservative effect on oxyclozanide oral suspension [J]. *Chin J Vet Med*, 2019, 55(1): 28
- [6] 杨晓莉,马英英,绳金房. 多潘立酮混悬液抑菌效能测试与评价[J]. 中国医药导刊,2015,17(11):1178
YANG XL, MA YY, SHENG JF. Test and evaluation of antimicrobial effectiveness of domperidone suspension [J]. *Chin J Med Guid*, 2015, 17(11): 1178
- [7] 章瑛,刘彭浩邦,刘绪平,等. 和肤洗剂中抑菌剂的抑菌效力评价[J]. 药品评价,2021,18(2):74
ZHANG Y, LIU PHB, LIU XP, *et al.* Evaluation of antibacterial effect of antibacterial agents in hefu lotion [J]. *Drug Evaluat*, 2021, 18(2): 74
- [8] 夏哲林,周彬. 布洛芬混悬液滴剂抑菌剂剂量筛选与抑菌效力研究[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(3):154
XIA ZL, ZHOU B. Screening concentration of antimicrobial preservative for ibuprofen suspension and its antimicrobial effectiveness [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2016, 36(3): 154

(收稿日期:2022-07-11)