

盐酸氨溴索分散片的制备与质量控制

刘祖雄 张红 杨晓松 符旭东 王志朝

(广州军区武汉总医院药剂科 430070)

[摘要] 目的 探讨盐酸氨溴索分散片的制备与质量控制方法。方法 盐酸氨溴索分散片的溶出度测定采用紫外分光光度法,其含量测定采用高效液相色谱(HPLC)法。结果 盐酸氨溴索 HPLC 测定的线性范围为 15 ~ 45 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,平均回收率 100.33% ,RSD = 0.58% ($n=9$); 3 批样品 30 min 溶出度均 > 86.0%。结论 盐酸氨溴索分散片在水中能迅速崩解并均匀分散。该制剂处方工艺成熟,检测方法简便、准确、可靠,适用于医院制剂室配制和应用。

[关键词] 氨溴索分散片 盐酸; 制备; 质量控制

[中图分类号] R974.1; TQ460.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2011)06-0789-03

Preparation and Quality Control of Ambroxol Hydrochloride Dispersible Tablets

LIU Zu-xiong, ZHANG Hong, YANG Xiao-song, FU Xu-dong, WANG Zhi-chao (Department of Pharmacy, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430070, China)

ABSTRACT Objective To study the preparation and quality control of ambroxol hydrochloride dispersible tablets.

Methods UV spectrophotometry was used to detect dissolution of ambroxol hydrochloride dispersible tablets and HPLC was used to determine the content of ambroxol hydrochloride.

Results The linear range of ambroxol hydrochloride was over 15 ~ 45 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. The average rate of recovery was 100.33% and RSD was 0.58% ($n=9$). The dissolution of 3 batches of samples were all above 86.0%.

Conclusion The ambroxol hydrochloride dispersible tablets can disintegrate quickly in the water and disperse homogeneously. The preparation technology is reliable, simple and accurate, which can be used in producing and use of hospital preparations.

KEY WORDS Ambroxol dispersible tablets, hydrochloride; Preparation; Quality control

盐酸氨溴索主要作用于呼吸道分泌细胞,调节黏液性及浆液性物质的分泌,使浆液分泌增加,还能裂解痰液中的酸性糖蛋白的多糖纤维,抑制黏液腺和杯状细胞中酸性蛋白的合成,降低痰液的黏稠度,使痰液稀薄,易于排出;同时该药也可增加呼吸道纤毛的运动频率和强度,促进痰液排出及呼吸道的自净作用^[1-4]。

分散片是指遇水迅速崩解并均匀分散的片剂,在 $(21 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的水中 3 min 即可崩解分散并通过孔径 180 μm 的筛网,其吸收快,服用方便,可口服、咀嚼,含服或加水分散后服用。特别适合老年人、幼儿及吞服困难患者。分散片制备工艺简单,对生产设备无特殊要求。已成为近年来发展较为迅速的一种剂型^[5-7]。因此笔者研制了盐酸氨溴索分散片,结合了片剂和液体制剂的优点并避免其缺点,开发了可迅速崩解成均匀混悬液的分散片。现将其制备工艺及其质量控制方法报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 1100HPLC 仪; UV-2550 紫外分光光度计(日本岛津), AB204-N 型电子分析天平(瑞士梅特勒-

托利多仪器有限公司), 片剂四用测定仪(78X-2B 型, 上海黄海药检仪器有限公司), 溶出实验仪(RC-806 型, 天津市天大天发科技有限公司), 片剂硬度计(BY-300A, 上海黄海药检仪器有限公司), 混合机(CH-30 型, 武昌隆昌制药机械厂), 热风循环烘箱(CT-C-1A 型, 江苏一步干燥设备有限公司), 旋转式变速压片机(VFP-9 型, 常州市龙城晨光药化机械公司)。

1.2 试剂 盐酸氨溴索对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100599-200502, 99.9%), 盐酸氨溴索原料(京太药业, 批号: M080333), 微晶纤维素原料(山东聊城阿华制药有限公司, 批号: 20081008), 羧甲基淀粉钠(安徽山河药用辅料有限公司, 批号: 080116), 交联聚维酮(上海昌为医药辅料技术有限公司, 批号: 080410), 羟丙甲纤维素原料(湖州展望药业有限公司, 批号: 090802), 阿司帕坦原料(江苏汉光甜味剂有限公司, 批号: W08110410), 薄荷油原料(安徽太岛薄荷药业有限公司, 批号: 090501), 硬脂酸镁原料(安徽山河药用辅料有限公司, 批号: 090815), 微粉硅胶原料(安徽山河药用辅料有限公司, 批号: 090301)。

2 处方

盐酸氨溴索、羟丙基纤维素各 30.0 g, 微晶纤维素 80.0 g, 交联聚维酮 12.0 g, 羧甲基淀粉钠 60.0 g, 阿

[收稿日期] 2010-06-23 [修回日期] 2010-07-21

[作者简介] 刘祖雄(1965-), 男, 湖北天门人, 副主任药师, 学士, 主要从事临床药学及药物制剂工作。电话: 027-68879030, E-mail: whzylzx@163.com。

司帕坦 6.0 g,硬脂酸镁、微粉硅胶各 4.0 g,薄荷油 4.0 mL,纯化水适量,制成 1 000 片。

3 制备工艺与操作要求

称取处方量的盐酸氨溴索、微晶纤维素、交联聚维酮、羟丙纤维素、阿司帕坦,置于混合机中充分混匀 30 min,每 10 min 人工翻动一次,混合均匀;将纯化水和薄荷油加入上述混匀的物料中制成适用于制粒的软材,以孔径 1.18 mm(16 目)筛制粒;将制好的湿颗粒烘干至水分保持在 1%~3% 之间,过孔径 0.85 mm(20 目)筛整粒;再加入处方量的羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁、微粉硅胶,混合均匀;混匀后的颗粒经含量测定后计算片质量,按每片含盐酸氨溴索 30 mg 压片。压片过程中注意测定片质量差异,及时调整压片机。制得的素片完整光洁,色泽均匀,硬度 >80 N。生产过程中,注意将空气湿度尽量控制在 <60%。

4 质量控制

4.1 性状 本品为白色或类白色片,有薄荷味^[8]。

4.2 鉴别 在含量测定项下记录的色谱图中,供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。取溶出度项下的溶液,照紫外-可见分光光度法(《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 IV A)测定,在 244 与 308 nm 的波长处有最大吸收。

4.3 检查

4.3.1 有关物质 取本品细粉适量,用流动相溶解并稀释制成每毫升中含盐酸氨溴索 1 mg 的溶液,滤过,取续滤液,作为供试品溶液;精密量取 1 mL,至 100 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。照含量测定项下的色谱条件,取对照溶液 20 μ L 注入液相色谱仪,调节监测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高为满量程的 20%~25%;精密量取供试品溶液与对照溶液各 20 μ L,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。供试品溶液色谱图中,如有杂质峰,各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积。

4.3.2 溶出度 取本品,照溶出度测定法(《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 XC 第二法),以盐酸(9 \rightarrow 1 000)900 mL 为溶出介质,转速为 75 r \cdot min⁻¹,依法操作,经 30 min 时,取溶液适量滤过,精密量取续滤液 5 mL,置 10 mL 量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,照紫外-可见分光光度法,在 244 nm 的波长处测定吸光度;另取盐酸氨溴索对照品适量,精密称定,加溶出介质溶解并定量稀释制成每毫升中约含 15 μ g 的溶液,同法测定,计算每片的溶出量。限度为标示量的 75%,应符合规定。按照所述处方及工艺连续生产 3

批中试样品(批号:20100315,20100322,20100329),其溶出度检测结果分别为 88.9%、86.8%、87.3%,均符合规定。

4.3.3 其他 应符合片剂项下有关各项规定(《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 I A)。

4.4 含量测定^[3]

4.4.1 色谱条件与系统适用性实验 用十八烷基硅烷键合硅胶(Lichrospher C₁₈, Ser. No. 07052907)为填充剂;以 0.01 mol \cdot L⁻¹磷酸氢二铵溶液(用磷酸调节 pH 值至 7.0)-乙腈(50:50)为流动相;检测波长为 248 nm。取盐酸氨溴索对照品约 5 mg,加甲醇 0.2 mL 溶解,再加甲醛溶液(1 \rightarrow 100)40 μ L,摇匀,置 60 $^{\circ}$ C 加热 5 min,氮气吹干。残渣用水 5 mL 溶解,再加流动相稀释至 20 mL,取 20 μ L 注入液相色谱仪,盐酸氨溴索与杂质(相对保留时间约为 0.8 min)的分离度应 >4.0。在该色谱条件下,对照品及样品色谱峰良好,空白对照对测定无干扰。结果见图 1。

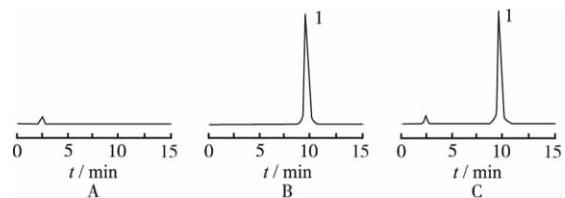


图 1 3 种溶液的高效液相色谱图

A. 阴性品; B. 对照品; C. 供试品; 1. 盐酸氨溴索

Fig. 1 HPLC chromatogram of the 3 kinds of solution

A. negative control; B. reference substance; C. sample; 1. ambroxol hydrochloride

4.4.2 线性关系考察 精密量取盐酸氨溴索对照品 10 mg,置 100 mL 量瓶中,加流动相制成每毫升含盐酸氨溴索 0.1 mg 的储备液,分别精密量取 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 mL 上述溶液,置于 10 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,精密量取适量甲醇分别配制成含盐酸氨溴索 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 μ g \cdot mL⁻¹的系列标准溶液,分别吸取 20 μ L 注入色谱仪,记录色谱图,以峰面积(A)对进样浓度(C)绘制标准曲线,计算回归方程。回归方程为: $A = 536.85 + 15.5C$, $r = 0.9999$ ($n = 7$)。结果表明,在 15~45 μ g \cdot mL⁻¹ 范围内,进样浓度与峰面积值具有良好的线性关系。

4.4.3 精密度实验 取上述对照品溶液,按上述色谱条件测定盐酸氨溴索峰面积,连续进样 5 次, RSD 为 0.46% ($n = 5$),表明精密度良好。

4.4.4 重复性实验 精密制备同一批号样品溶液 6 份,按照给定的色谱条件测定,平均含量为 100.12%, RSD 为 0.32% ($n = 6$)。

4.4.5 稳定性实验 精密吸取样品测定项下的溶液 20 μL , 分别放置 2, 4, 8, 12, 24 h 后依法进样测定, 测得峰面积, 结果 RSD 为 0.58%, 表明样品溶液在 24 h 内稳定。

4.4.6 加样回收率实验 精密量取储备液适量, 加入到已知含量的样品中, 按“4.4.4”项下方法测定, 计算回收率, 结果平均回收率 100.33%, RSD = 0.58%, 见表 1。

表 1 盐酸氨溴索加样回收率实验结果

Tab. 1 Result of recovery test of ambroxol hydrochloride

mg, n = 9			
原有量	加入量	测得量	回收率 / %
10.13	3.15	13.32	101.27
10.18	3.12	13.33	100.96
10.16	3.23	13.37	99.38
10.22	6.03	16.28	100.50
10.04	6.05	16.08	99.83
10.16	6.06	16.23	100.17
10.18	12.13	22.39	100.66
10.13	12.25	22.39	100.08
10.22	12.36	22.59	100.08

4.4.7 样品含量测定 取本品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量, 加流动相溶解并定量稀释制成每毫升中约含盐酸氨溴索 30 μg 的溶液, 滤过, 精密量取续滤液 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取盐酸氨溴索对照品适量, 精密称定, 用流动相溶解并定量稀释制成每毫升中约含 30 μg 的溶液, 同法测定。按外标法以峰面积计算, 即得。本品含盐酸氨溴索 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$) 应为标示量的 95.0% ~ 105.0%。取批号为 20100315, 20100322, 20100329 的 3 批样品按照上述方法测定并计算, 结果盐酸氨溴索含量分别为 99.99%, 100.00%, 100.02%。

5 讨论

盐酸氨溴索为白色至微黄色结晶性粉末, 几乎无臭, 本品在甲醇中溶解, 在乙醇中微溶, 在水中略溶, 因

此将该药做成分散片, 在水中能迅速崩解并均匀分散, 以利于加快吸收和提高药物的生物利用度, 对于儿童或吞咽比较困难的患者, 可以提高用药顺应性。

处方中加入了适量的阿司帕坦和薄荷油, 使分散片口感更好, 容易被患者, 尤其是儿童接受。选用阿司帕坦(也称为蛋白糖, 为二肽类甜味剂), 其甜度比蔗糖高 150 ~ 200 倍, 且无后苦味, 不易导致龋齿, 还可以有效降低热量, 因此较适用于糖尿病及肥胖症患者。为了提高颗粒的润滑性及流动性, 处方中加入了适量的硬脂酸镁和微粉硅胶。

本品采用交联聚维酮、羟丙基纤维素和羧甲基淀粉钠 3 种崩解剂联合使用, 并且在制备工艺中采用内外加法, 提高了分散性, 满足了分散均匀度检查。

体外溶出度实验表明, 盐酸氨溴索分散片在前 30 min 的溶出度明显高于盐酸氨溴索普通片剂, 这有利于加快盐酸氨溴索的吸收, 提高其生物利用度。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.06.034

【参考文献】

- [1] 李月清. 盐酸氨溴索的药理作用和临床分析[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(12): 102-103.
- [2] 杨荣时, 彭红星, 曾玉兰. 预先给予盐酸氨溴索对吸烟所致支气管炎大鼠气道炎症的影响[J]. 医药导报, 2009, 28(11): 1423-1426.
- [3] 刘新年, 冯汉平. 盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病伴排痰不畅 48 例[J]. 医药导报, 2008, 27(2): 186-187.
- [4] 张程. 盐酸氨溴索预防胸部手术并发症的效果观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(11): 918-920.
- [5] 薛洪源, 杨汉煜, 贺文涛, 等. 盐酸氨溴索口腔崩解片的生物等效性研究[J]. 医药导报, 2010, 29(1): 27-30.
- [6] 温预关, 廖日房, 尹惠标, 等. 盐酸氨溴索口腔崩片与普通片人体生物等效性比较[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(3): 293-296.
- [7] 吴国右, 钟鸣. 氯雷他定分散片的制备及质量研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(7): 40.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 561-562.

更正

本刊 2011 年 5 月第 30 卷第 5 期第 599 页“2.2.1”项下“标准方案组与周疗方案组患者 III 度粒细胞下降、血小板下降及贫血分别为 13/21 及 18 例与 1/8/8 例(表 2)”。应为“标准方案组与周疗方案组发生 III 和 IV 度粒细胞下降、血小板减少和贫血的患者分别为 75/35/29 例次和 38/12/8 例次(表 2)”;“2.2.2”项下“标准方案组出现 4 例(4%) III 度脱发”应为“标准方案组出现 4 例 III 度脱发”。特此更正。

《医药导报》编辑部