

不同浓度 pH 缓冲溶液对盐酸氨溴索注射液稳定性的影响研究

王明

杭州澳亚生物技术股份有限公司, 浙江 杭州 310018

摘要：目的 探究不同浓度 pH 缓冲溶液对盐酸氨溴索注射液稳定性的影响，为该产品的处方工艺开发提供依据。方法 采用电位法、高效液相色谱法，对高温条件下五种不同处方的盐酸氨溴索注射液进行 pH 值及有关物质含量检测。结果 五个处方在 60℃ 条件下放置 30 天的 pH 值有略微增长趋势，增长速率基本一致；统计分析表明五个处方杂质增长速率分别为 0.0096%/天、0.0024%/天、0.0029%/天、0.0036%/天、0.0029%/天。结论 选用一水合柠檬酸-二水磷酸氢二钠（1:1.7）为最优缓冲体系，可保障药品质量。

关键词：盐酸氨溴索注射液；pH 值；有关物质；电位法；高效液相色谱法

Studies on the Effect of pH Buffer Solutions with Different Concentrations on the Stability of Ambroxol Hydrochloride Injection

Wang Ming

Hangzhou Ausia Biological Technology Company, LTD. Hangzhou, Zhejiang 310018

Abstract： Objective Explore the effect of different concentrations of pH buffer solutions on the stability of ambroxol hydrochloride injection, and provide a basis for the formulation and process development of the product. Methods The pH value and related substance content of five different formulations of ambroxol hydrochloride injection under high temperature conditions were detected using potentiometry and HPLC. Results The pH values of the five prescriptions showed a slight increase trend after being placed at 60 °C for 0, 5, 10, and 30 days, and the growth rate was basically consistent; Statistical analysis shows that the growth rates of impurities in the five prescriptions are 0.0096%/day, 0.0024%/day, 0.0029%/day, 0.0036%/day, and 0.0029%/day, respectively. Conclusion A buffer pair of 100mg citric acid and 190mg disodium hydrogen phosphate dihydrate is used to prepare the prescription. This product is stable and can ensure the quality of the drug.

Keywords： ambroxol hydrochloride injection; pH value; related substances; potential method; high performance liquid chromatography

盐酸氨溴索（Ambroxol Hydrochloride），化学名称为反式-4-[(2-氨基-3,5-二溴苄基)氨基]，是溴己新的活性代谢物，具有良好祛痰效果，可稀化痰液，促进排痰反应，从而改善临床症状，有效减轻患者炎症反应。适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性呼吸道等疾病，为临床常用的粘痰溶解药，常用于喘息性支气管炎、慢性支气管炎急性加重等的祛痰治疗^[1]。

近些年临床上广泛应用盐酸氨溴索注射液进行治疗，可有效保证患者的呼吸道通畅程度，降低患者呼吸道内黏液滞留程度，促进患者呼吸道分泌物溶解，缓解患者呼吸异常问题。

一、仪器、试剂与材料

（一）仪器

Agilent1260型高效液相色谱仪，包括：G1311C多元泵、G1329B自动进样器、G1316A柱温箱、G1314F检测器和色谱工作站（德国安捷伦科技有限公司）

XSE205DU型电子天平[梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司]

Fortis 5 μ m Fortis C18型色谱柱（长度和内径：250mm \times 4.6mm，粒径：5 μ m，SN：H13130412-1）

（二）试剂

盐酸氨溴索（山东罗欣药业集团恒欣药业有限公司，批号：17C0462011031）

一水合柠檬酸（枸橼酸）（湖南尔康制药股份有限公司，批号：100820210902）

二水磷酸氢二钠（湖南九典宏阳制药有限公司，批号：WT202109G101）

氯化钠（江苏省勤奋药业有限公司，批号：20011301/20200104）

磷酸氢二铵（分析纯，西陇科学股份有限公司）

乙腈（色谱纯，TEDIA）
磷酸（色谱级，ROE SCIENTIFIC INC.）
甲醛（分析纯，上海凌峰化学试剂有限公司）
甲醇（色谱级，Merk）

（三）材料

中硼硅玻璃管制注射剂瓶（肖特新康药品包装有限公司，批号：17030413，规格：7mL）
局部覆聚四氟乙烯膜卤化橡胶塞（氯化）（湖北华强科技有限责任公司，批号：201211075，规格：20mm）
抗生素瓶用铝塑组合盖（苏州三诚医药包装有限公司，批号：180409M02，规格：20mm）

二、方法与结果

（一）产品处方及生产工艺

1. 处方溶液配制

处方1（R1）：①称取盐酸氨溴索约750mg至烧杯中，加注射用水溶解；②称取一水合柠檬酸约80mg置另一烧杯中，加入二水磷酸氢二钠约150mg，加注射用水溶解；③转移至①烧杯中混匀；④称取氯化钠约750mg；⑤溶解后转移至100ml量瓶中，用注射用水定容至刻度。

处方2（R2）：①称取盐酸氨溴索约750mg至烧杯中，加注射用水溶解；②称取一水合柠檬酸约90mg置另一烧杯中，加入二水磷酸氢二钠约170mg，加注射用水溶解；③转移至①烧杯中混匀；④称取氯化钠约750mg；⑤溶解后转移至100ml量瓶中，用注射用水定容至刻度。

处方3（R3）：①称取盐酸氨溴索约750mg至烧杯中，加注射用水溶解；②称取一水合柠檬酸约100mg置另一烧杯中，加入二水磷酸氢二钠约190mg，加注射用水溶解；③转移至①烧杯中混匀；④称取氯化钠约750mg；⑤溶解后转移至100ml量瓶中，用注射用水定容至刻度。

处方4（R4）：①称取盐酸氨溴索约750mg至烧杯中，加注射用水溶解；②称取一水合柠檬酸约110mg置另一烧杯中，加入二水磷酸氢二钠约210mg，加注射用水溶解；③转移至①烧杯中，混匀；④称取氯化钠约750mg；⑤溶解后转移至100ml量瓶中，用注射用水定容至刻度。

处方5（R5）：①称取盐酸氨溴索约750mg至烧杯中，加注射用水溶解；②称取一水合柠檬酸约120mg置另一烧杯中，加入二水磷酸氢二钠约230mg，加注射用水溶解；③转移至①烧杯中，混匀；④再称取氯化钠约750mg；⑤溶解后转移至100ml量瓶中，用注射用水定容至刻度。

2. 处方溶液灌装

按每瓶2ml分装至已清洗灭菌的中硼硅玻璃管制注射剂瓶中，瓶口采用已清洗灭菌的局部覆四氟乙烯膜卤化橡胶塞（氯化）和抗生素瓶用铝塑组合盖进行密封。

（二）样品检测

1. pH值检测 为监测处方配制过程中的 pH 值变化，故利用电

位法^[2]，对处方 R1~R5 配制过程中①~⑤均进行 pH 值检测。数据如表1。

表1 pH值检测结果

处方	pH ₁ /°C	pH ₂ /°C	pH ₃ /°C	pH ₄ /°C	pH ₅ /°C	是否符合标准 (3.5~5.5)
R1	4.88/ 25.3	5.22/ 24.9	5.29/ 24.8	4.99/ 25.0	5.09/ 24.8	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
R2	4.88/ 25.3	5.22/ 24.9	5.30/ 24.8	5.01/ 24.9	5.11/ 24.8	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
R3	4.84/ 25.2	5.24/ 25.2	5.33/ 25.0	5.02/ 24.9	5.12/ 24.8	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
R4	4.84/ 24.9	5.26/ 25.1	5.33/ 25.2	5.06/ 24.9	5.14/ 24.9	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
R5	4.82/ 25.0	5.26/ 25.2	5.33/ 25.1	5.05/ 25.3	5.14/ 24.8	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

2. 有关物质检测

（1）色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以0.01mol/L磷酸氢二铵溶液（取磷酸氢二铵1.32g，加水1000ml溶解，用磷酸调节 pH 至7.0）-乙腈（50:50）为流动相；检测波长248nm；流速每分钟1.0ml；柱温25℃；进样量20μl。

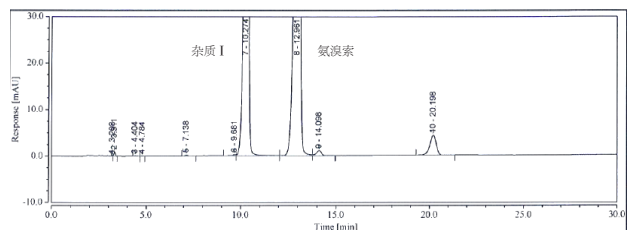
（2）溶液配制

系统适用性溶液 取盐酸氨溴索约5mg，加甲醇0.2ml溶解，再加甲醛溶液（1→100）40μl，摇匀，置60℃水浴中加热5min。加水5ml溶解，用流动相稀释至20ml，摇匀。

供试品溶液 精密量取本品3ml，置20ml量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀。

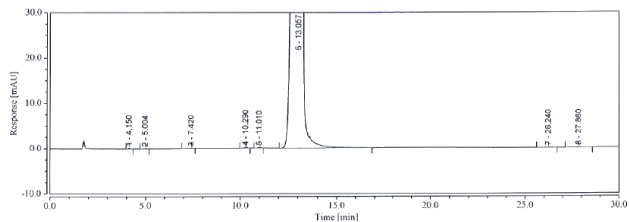
（3）系统适用性

取系统适用性溶液，按色谱条件试验，记录色谱图，氨溴索峰与杂质 I 峰（相对保留时间约为0.8）之间的分离度应大于4.0。结果见图1。



> 图1 系统适用性溶液图谱

（4）测定法 取各处方溶液，分别配制成供试品溶液后进样，记录色谱图。结果（以 R1 为例）见图2。



> 图2 供试品溶液（R1-0d）图谱

（三）稳定性考察

取制备后的样品在60℃高温条件下放置，分别于5d、10d、30d取样检测 pH 值及有关物质。

1. pH 检测

表2 各处方高温放置30天 pH值结果

稳定性放置 时间 (d)	pH值				
	R1	R2	R3	R4	R5
0	5.09	5.11	5.12	5.14	5.14
5	5.10	5.09	5.11	5.08	5.09
10	5.08	5.09	5.10	5.14	5.12
30	5.21	5.23	5.23	5.25	5.25

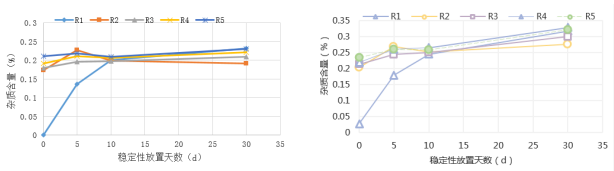
2. 有关物质 按面积归一化法计算有关物质含量, 结果见表

3, 变化趋势图见图3~4。

表3 各处方高温放置30天有关物质结果

处方	稳定性放置 天数 (d)	最大单杂 (RRT 约 1.08) 含量 (%)	总杂含量 (%)
R1	0	/	0.028
	5	0.137	0.179
	10	0.201	0.245
	30	0.232	0.317
R2	0	0.174	0.203
	5	0.228	0.268
	10	0.199	0.252
	30	0.191	0.276
R3	0	0.180	0.214
	5	0.196	0.244
	10	0.197	0.251
	30	0.209	0.300
R4	0	0.192	0.220
	5	0.211	0.260
	10	0.206	0.265
	30	0.222	0.328
R5	0	0.211	0.234
	5	0.218	0.260
	10	0.210	0.259
	30	0.230	0.322

备注: 仅统计最大单杂及总杂情况。



> 图3 最大单杂含量 (左) 及总杂含量 (右) 变化趋势图

试验结果表明: 处方 R1~R5 在 60℃ 条件下放置 30 天 pH 值有增长趋势, 但均符合标准要求 (3.5~5.5), 增长速率基本一致, 故从 pH 值看, 五个处方均较稳定^[3]; 分析 60℃ 条件下 30 天各处方有关物质, 5 个处方的最大单杂 (RRT 约 1.08) 变化趋势基本一致。综合各有关物质变化趋势及总杂情况可得到, 各处方 0 天的总杂含量 R1<R2<R3<R4<R5, 放置 30 天后各处方总杂基本一致, 杂质增长速率分别为 0.0096%/天、0.0024%/天、0.0029%/天、0.0036%/天、0.0029%/天, 增长速率均较低^[4]。综上, 采用枸橼酸 90mg 与二水磷酸氢二钠 170mg 形成缓冲对配制处方, 产品最为稳定^[5]。

三、讨论

不同酸碱环境会影响药物的稳定性^[6]。盐酸氨溴索在氧化或碱性条件下, 会产生游离碱, 导致有关物质增加, 影响药物的稳定性^[7]。柠檬酸-磷酸氢二钠缓冲体系缓冲能力良好, 与盐酸氨溴索达到一定重量比后, 可保证 pH, 药物稳定性高^[8]。因此, 需合理控制 pH 值, 保证药品稳定性^[9]。

本研究利用一水合柠檬酸与二水磷酸氢二钠形成缓冲能力不同的缓冲溶液, 制成含不同浓度 pH 缓冲溶液的不同处方制剂, 并考察其稳定性。

在满足缓冲的前提下, 考虑有关物质增长情况, 选择药用辅料应遵循“辅料越少越好”原则, 尽可能用较小的用量发挥较大的作用^[10]。

综上, 选用一水合柠檬酸-二水磷酸氢二钠 (1:1.7) 为最优缓冲体系。

参考文献

- [1] 霍姝琦, 舒桂华, 王艳等. 氨溴索联合布地奈德混悬液雾化吸入对重型新生儿肺炎患儿的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16): 1847-1850.
- [2] 严伟, 袁大辉. pH 计在急冷水测量中的应用 [J]. 炼油与化工, 2012, 23 (01): 55-56.
- [3] 赵敏, 陈晓红, 刘涛. 缓冲溶液体系对药物稳定性影响的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(15): 1234-1240
- [4] 李明华, 商世云, 宋良伟, 李晓峰. 盐酸氨溴索注射液的制备工艺研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2012, 12(8): 169-170.
- [5] 中国药典 [S]. 2020 年版. 四部. 32-33.
- [6] 亢泽坤, 许萌, 刘剑. 配置环境对盐酸氨溴索注射液与溶媒配伍后不溶性微粒的影响 [J]. 中国药业, 2013, (7): 20-21.
- [7] 顾健, 吴伟. 盐酸氨溴索注射液的制备工艺路线研究 [J]. 临床医学, 2018, 22 (25): 3605-3607.
- [8] 吴秀荣, 林焕泽, 李桃, 等. 5 种中药注射液与输液配伍前后不溶性微粒变化 [J]. 中国药业, 2012, (7): 6-7
- [9] 李玲, 黄荣富, 晏晨阳. 不同 pH 条件下盐酸氨溴索与 0.9% 氯化钠注射液配伍禁忌研究 [J]. 中国药业, 2022, 31(10): 1175-1177.
- [10] 王强, 李晓燕, 张伟. 盐酸氨溴索注射液在不同 pH 条件下的降解动力学研究 [J]. 药物生物技术, 2020, 27(6): 541-545.