

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.004

# 氨溴索注射亚微乳稳定性研究

张会丽, 李书平, 姜亚玲

(郑州工业应用技术学院药学与化学工程学院, 河南 郑州 451150)

**摘要:**目的 优化氨溴索亚微乳储存条件, 保证药品理化性质稳定。方法 以粒径和含量为检测指标, 对氨溴索亚微乳进行影响因素试验、加速试验和长期试验, 考察制剂的稳定性。结果 影响因素试验结果显示, 制备的乳剂在各条件下粒径变化不明显, 但温度增高时, 其含量和 pH 下降较明显; 冻融试验结果显示, 乳剂含量变化不明显, 但 40℃ 时粒径变化大于 60℃ 时; 6 个月加速试验和长期试验结果显示, 乳剂含量 pH 下降不明显, 粒径略微增加。结论 为确保氨溴索亚微乳注射剂的理化性质稳定, 需冷藏储存。

**关键词:**氨溴索; 亚微乳; 稳定性; 药品储存

中图分类号: R944.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)16-0011-03

## Study on Stability of Injectable Ambroxol Submicromulsion

Zhang Huili, Li Shuping, Jiang Yaling

(College of Pharmacy and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Industrial Technology, Zhengzhou, Henan, China 451150)

**Abstract: Objective** To optimize the storage conditions of ambroxol submicroemulsion, in order to ensure the stability of the physicochemical properties of the drugs. **Methods** The influencing factors test, accelerated test and long-term test of ambroxol submicroemulsion were carried out with particle size and content as indexes. **Results** The results of influencing factors test showed that the particle size of the emulsion prepared under all conditions did not change significantly, but the content and pH decreased significantly with the temperature increased. The results of freeze-thaw test showed that the content of emulsion did not change significantly, but the particle size at 40℃ changed greater than that at 60℃. The results of 6 months of accelerated test and long-term test showed that the content and pH of emulsion did not change significantly, but the particle size increased slightly. **Conclusion** The injectable ambroxol submicroemulsion should be refrigerated storage to ensure its stability of the physicochemical properties.

**Key words:** ambroxol; submicronemulsion; stability; drug storage

盐酸氨溴索为黏痰溶解药, 2015 年版《中国药典(二部)》<sup>[1]</sup> 记载的剂型有口服溶液、片剂、注射液、胶囊、缓释胶囊、糖浆 6 种。虽有缓释片上市, 但对于不能口服给药的患者无法使用, 又存在临床注射剂用量较大且有减少给药次数的需求。鉴于该药无乳剂品种上市, 考虑将其制成乳剂以达到缓释作用, 而水/油(W/O)型和水/油/水(W/O/W)型乳剂由于注射时的生物相容性问题和储藏不稳定性使得制备和使用的可能性较小。本研究中将盐酸氨溴索制成氨溴索, 再用剪切仪及均质仪做成油/水(O/W)型乳剂, 以期制成有缓释作用的注射用乳剂<sup>[2-4]</sup>, 并对其稳定性进行研究<sup>[1,5-6]</sup>。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

隔水式电热恒温培养箱(上海市跃进医疗器械厂); YSEI 药品稳定性试验箱(重庆市永生实验仪器厂); AT460 型电子天平、AG245 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 仪器公司); D-79282 型高速剪切仪(德国 Fluko 公司); M-110L 型高压微射流纳米均质机(美国 Mfics 公司); TGL-16GB 型小型通用离心机(上海安亭科学仪器厂); Professional Meter PP-50 型电位与 pH 计(德国 Sartorius 公司); BI-9000AT 型光子相关光谱仪(美国 Brookhaven 公司)。

### 1.2 试药

盐酸氨溴索(北京太洋药业有限公司, 批号为 M130909); 氨溴索亚微乳(自制, 规格 10 mL, 批号分别为 2014112001, 2014112002, 2014112003); 磷酸二氢钾(天津科密欧化学试剂有限公司, 批号为 20120512)、氢氧化钠(天津市进丰化工有限公司, 批号为 20140512)均为分析纯; 甲醇(Merck 公司, 批号为 1637030-217)为色谱纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 影响因素试验

#### 2.1.1 考察项目及测定方法

按最终处方和制备工艺制备 3 批载药乳剂(编号分别为 001, 002, 003), 氮气流下灌封于 10 mL 安瓿, 悬挂式震荡灭菌。分别于 40℃, 60℃, (4 500 ± 500)lx 光照, 冰箱冻融 3 次后, 考察以下项目。

外观: 目测, 乳剂呈乳白色, 倒转后不粘壁, 流动性良好, 记为(+), 表示乳剂稳定; 乳剂混浊、分层、粘壁或析油, 记为(-), 表示乳剂不稳定。

离心稳定性: 取适量乳剂置 5 mL 离心管中, 以 4 000 r/min 的速率离心 15 min, 同法评价乳剂稳定性。

pH: 用 Professional Meter PP-50 酸度计测定乳剂

的 pH, 结果应符合规定。

粒径: 采用动态激光光散射法测量。

含量测定: 采用高效液相色谱法测定氨溴索亚微乳含量<sup>[1,7]</sup>。采用 LC-10AT 型高效液相色谱仪(含 ANAS-TAR 工作站, 日本岛津公司), Diamonsil® C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm, 迪马公司), 检测波长 248 nm, 柱温 30 ℃, 流速 1.0 mL/min, 流动相为 pH = 7.0 的磷酸盐缓冲液-甲醇(27:73), 进样量 20 μL。精密量取乳剂 1 mL, 置 10 mL 容量瓶中, 加甲醇适量溶解, 定容, 精密量取 1 mL, 置 10 mL 容量瓶中, 加甲醇适量溶解, 定容; 另配制同浓度的氨溴索对照溶液, 进样, 按外标法计算氨溴索含量。

## 2.1.2 稳定性考察

高温试验: 将氮气流下灌封于 10 mL 安瓿的载药乳剂置 40 ℃ 或 60 ℃ 下 10 d, 分别于第 5, 10 天取样, 按稳定性重点考察项目进行检测。结果见表 1 和图 1。可见, 温度越高, 乳剂的含量和 pH 下降越大, 但粒径几乎无变化, 说明乳滴本身对该条件稳定; 由于高温会影响药物稳定性, 因此, 该药乳剂应避免高温贮藏(因篇幅所限, 仅附 60 ℃ 高温下 5 d 粒径分布图)。

表 1 高温试验结果

| 时间     | 编号  | 40 ℃ & 60 ℃ |     | 40 ℃ |        | 60 ℃ |        |
|--------|-----|-------------|-----|------|--------|------|--------|
|        |     | 外观          | 稳定性 | pH   | 含量(%)  | pH   | 含量(%)  |
| 第 0 天  | 001 | +           | +   | 8.29 | 100.10 | 8.29 | 100.12 |
|        | 002 | +           | +   | 8.22 | 99.90  | 8.22 | 99.88  |
|        | 003 | +           | +   | 8.21 | 100.20 | 8.21 | 100.21 |
| 第 5 天  | 001 | +           | +   | 8.22 | 99.80  | 8.17 | 98.84  |
|        | 002 | +           | +   | 8.18 | 99.30  | 8.13 | 98.14  |
|        | 003 | +           | +   | 8.16 | 99.90  | 8.14 | 98.24  |
| 第 10 天 | 001 | +           | +   | 8.15 | 99.10  | 8.11 | 97.84  |
|        | 002 | +           | +   | 8.11 | 99.20  | 8.05 | 97.24  |
|        | 003 | +           | +   | 8.07 | 99.40  | 8.01 | 97.44  |

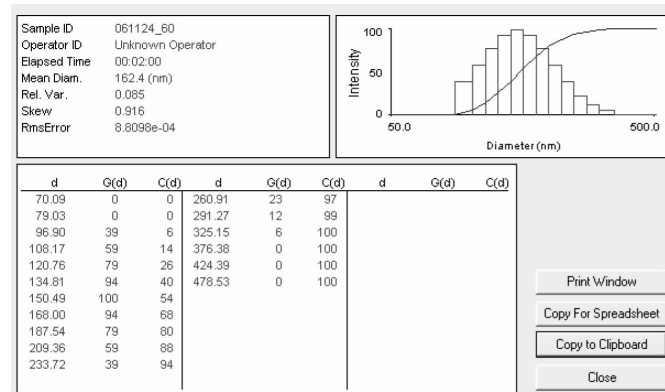


图 1 60 ℃ 高温试验 5 d 粒径分布图

强光照射试验: 将氮气流下灌封于 10 mL 安瓿的载药乳剂置(4 500 ± 500)lx 照度的条件下 10 d, 分别于第 5 天和第 10 天取样, 按稳定性重点考察项目进行检测。

结果见表 2。可见, 不同光照条件下, 乳剂粒径几乎无变化, 含量下降不明显, 但考虑到光是引起药物降解的主要因素, 因此乳剂仍宜避光贮藏。

表 2 强光照射试验结果

| 时间     | 编号  | 外观 | 稳定性 | pH   | 含量(%)  |
|--------|-----|----|-----|------|--------|
| 第 0 天  | 001 | +  | +   | 8.29 | 100.09 |
|        | 002 | +  | +   | 8.22 | 99.91  |
|        | 003 | +  | +   | 8.21 | 100.18 |
| 第 5 天  | 001 | +  | +   | 8.23 | 99.82  |
|        | 002 | +  | +   | 8.13 | 99.86  |
|        | 003 | +  | +   | 8.15 | 99.76  |
| 第 10 天 | 001 | +  | +   | 8.20 | 99.71  |
|        | 002 | +  | +   | 8.14 | 99.46  |
|        | 003 | +  | +   | 8.12 | 99.61  |

冻融试验(热循环试验): 美国食品药品监督管理局(FDA)于 1998 年 6 月发布的稳定性指导原则草案提出, 对于易发生相分离、黏度减小、沉淀或聚集的药品, 需通过热循环试验来验证其运输或使用过程中的稳定性。作为影响因素试验的一部分, 应模拟药品在运输与使用过程中可能碰到的温度条件下循环考察上市包装药品的稳定性。将氮气流下灌封于 10 mL 安瓿的载药乳剂, 以 -20 ℃ 条件下冷冻 48 h 和 40 ℃ 条件下放置 48 h 为 1 个循环, 共循环 3 次。每完成 1 个循环, 按稳定性重点考察项目进行检测。结果见表 3。可见, 乳剂在该条件下含量变化不明显, 但粒径变化高于 60 ℃ 时, 贮藏乳剂时应避免剧烈的温度变化。

表 3 冻融试验结果

| 冻融次数 | 编号  | 外观 | 稳定性 | pH   | 含量(%)  |
|------|-----|----|-----|------|--------|
| 0    | 001 | +  | +   | 8.29 | 100.12 |
|      | 002 | +  | +   | 8.22 | 99.89  |
|      | 003 | +  | +   | 8.21 | 100.22 |
| 1    | 001 | +  | +   | 8.21 | 99.80  |
|      | 002 | +  | +   | 8.15 | 99.71  |
|      | 003 | +  | +   | 8.17 | 99.63  |
| 2    | 001 | +  | +   | 8.19 | 99.31  |
|      | 002 | +  | +   | 8.16 | 99.52  |
|      | 003 | +  | +   | 8.14 | 99.38  |
| 3    | 001 | +  | +   | 8.20 | 99.12  |
|      | 002 | +  | +   | 8.13 | 98.87  |
|      | 003 | +  | -   | 8.09 | 99.31  |

## 2.2 加速试验

按最终处方和制备工艺制备 3 批载药乳剂(编号分别为 001, 002, 003), 氮气流下灌封于 10 mL 安瓿, 悬挂式震荡灭菌。置温度(30 ± 2)℃、相对湿度(65 ± 5)% 的条件下 6 个月, 分别于第 1, 2, 3, 6 个月末取样, 按稳定性重点考察项目进行检测。结果见表 4。可见, 6 个月内

氨溴索亚微乳 pH 降低不明显,粒径稍增大,说明乳剂在该试验条件下相对稳定,但考虑到乳剂本身的热力学不稳定性,仍宜冷藏保存。

表4 加速试验结果

| 时间  | 编号  | 外观 | 稳定性 | 粒径(nm) | pH   | 含量(%)  |
|-----|-----|----|-----|--------|------|--------|
| 第0月 | 001 | +  | +   | 162.1  | 8.29 | 100.14 |
|     | 002 | +  | +   | 162.9  | 8.22 | 99.92  |
|     | 003 | +  | +   | 160.4  | 8.21 | 100.23 |
| 第1月 | 001 | +  | +   | 164.7  | 8.02 | 99.80  |
|     | 002 | +  | +   | 168.0  | 8.01 | 99.62  |
|     | 003 | +  | +   | 163.8  | 8.07 | 99.71  |
| 第2月 | 001 | +  | +   | 167.1  | 7.96 | 99.42  |
|     | 002 | +  | +   | 168.9  | 7.88 | 99.12  |
|     | 003 | +  | +   | 166.0  | 7.95 | 99.21  |
| 第3月 | 001 | +  | +   | 170.5  | 7.85 | 99.03  |
|     | 002 | +  | +   | 171.4  | 7.82 | 98.74  |
|     | 003 | +  | +   | 169.9  | 7.81 | 98.92  |
| 第6月 | 001 | +  | +   | 174.1  | 7.68 | 98.46  |
|     | 002 | +  | +   | 174.2  | 7.79 | 98.26  |
|     | 003 | +  | +   | 173.3  | 7.71 | 98.55  |

### 2.3 长期留样试验

按最终处方和制备工艺制备3批载药乳剂(编号分别为001,002,003),氮气流下灌封于10 mL安瓿,悬挂式震荡灭菌。置温度(25±2)℃、相对湿度(60±10)%条件下6个月,分别于第1,2,3,6个月末取样,按稳定性重点考察项目进行检测。结果见表5。可见,6个月内氨溴索亚微乳 pH 降低不明显,粒径稍微增大。

表5 长期留样试验结果

| 时间  | 编号  | 外观 | 稳定性 | 粒径(nm) | pH   | 含量(%)  |
|-----|-----|----|-----|--------|------|--------|
| 第0月 | 001 | +  | +   | 162.1  | 8.29 | 100.12 |
|     | 002 | +  | +   | 162.9  | 8.22 | 99.93  |
|     | 003 | +  | +   | 160.4  | 8.21 | 100.22 |
| 第1月 | 001 | +  | +   | 164.1  | 8.14 | 99.94  |
|     | 002 | +  | +   | 163.2  | 8.11 | 99.82  |
|     | 003 | +  | +   | 163.2  | 8.05 | 100.03 |
| 第2月 | 001 | +  | +   | 163.8  | 8.08 | 99.52  |
|     | 002 | +  | +   | 167.1  | 7.96 | 99.34  |
|     | 003 | +  | +   | 166.2  | 8.04 | 99.52  |
| 第3月 | 001 | +  | +   | 166.5  | 7.97 | 99.14  |
|     | 002 | +  | +   | 169.4  | 7.91 | 98.93  |
|     | 003 | +  | +   | 169.3  | 7.89 | 99.24  |
| 第6月 | 001 | +  | +   | 171.1  | 7.84 | 98.92  |
|     | 002 | +  | +   | 172.2  | 7.83 | 98.64  |
|     | 003 | +  | +   | 171.3  | 7.81 | 98.84  |

### 3 讨论

盐酸氨溴索有溶解分泌黏液及促进黏液排出的作

用,并能增加呼吸道黏膜浆液腺的分泌,减少黏液腺分泌,从而降低痰液黏度;同时可促进肺表面活性物质的分泌,增加支气管纤毛运动,使痰液易于咳出,达到显著排痰及改善呼吸的作用。肺癌患者由于肿块压迫、侵犯气管,使得支气管狭窄,引流不畅,致使症状迁延不愈,感染不易控制<sup>[8]</sup>。对于合并阻塞性肺炎的肺癌患者,联合盐酸氨溴索治疗能更好地缓解症状,控制炎症,提高氧合能力,促进病灶吸收,减少抗菌药物的使用时间和住院时间<sup>[9]</sup>。

在不同影响因素、加速试验和长期试验条件下,乳剂的粒径变化均不明显,说明乳滴本身对该条件稳定。但影响因素试验中,乳剂的 pH 及氨溴索亚微乳含量略有下降,对含量的影响大小顺序为 60℃ > 40℃ > 冻融 > 光照。因此,乳剂在贮存时宜阴凉处避光保存。

由于温度和贮存期间甘油酯和磷脂的水解会产生游离脂肪酸,从而导致乳剂 pH 下降,故制备乳剂时 pH 需调至弱碱性。又因在各种条件下,乳剂 pH 均有下降,故制备乳剂时宜将其 pH 调至 8.5 左右。

60℃ 高温试验结果显示,乳剂的含量和 pH 值下降较大;加速试验 6 个月和长期试验 6 个月结果显示,乳剂中氨溴索亚微乳下降率较小,分别为 1.67% 和 1.29%。由于高温会影响药物稳定性,因此该药乳剂应阴凉处贮藏。

### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1058-1061.
- [2] 何海冰,殷春阳,徐丽双,等. 丁酸氯维地平亚微乳注射液的制备与理化性质考察[J]. 中国药科大学学报, 2015, 32(10): 760-766.
- [3] 时佳,宋艳志,李宣,等. 星点设计效应面法优化维生素 K<sub>2</sub> 口服亚微乳的处方[J]. 中国药科大学学报, 2017, 34(6): 443-450.
- [4] 肖瑶,苏文晶,张明珠,等. 番茄素亚微乳的制备及其抗肿瘤作用研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1325-1330.
- [5] 黎红佳,赖秀俊,黎伟,等. 细辛脑亚微乳注射液的质量评价及稳定性考察[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3945-3949.
- [6] 陈伟,周君卓,董武军,等. 12 种市售亚微乳制剂稳定性评价及稳定性考察方法研究[J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1769-1773.
- [7] 夏学军,王艳宝,徐佳茗,等. 高效液相色谱法测定紫杉醇亚微乳含量[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 26-27.
- [8] 李崇阳,段忠玉,杨榆青,等. 晚期肺癌化疗后肺部感染的病原学分析[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(5): 64-67.
- [9] 罗麟洁. 盐酸氨溴索在肺癌合并阻塞性肺炎中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10): 1325-1326.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-03-15)