

酚麻美敏口腔崩解片中四组分的体外溶出速率的实验研究

翁水旺 (福建省药品检验所,福州 350001)

摘要:目的 研究酚麻美敏口腔崩解片中四组分的体外溶出速率的方法。方法 选用小杯法,溶剂为水,对乙酰氨基酚的溶出量采用分光光度法测定;氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱的溶出量采用高效液相色谱法同时测定。结果 浓度依次为对乙酰氨基酚 $2.0 \sim 20.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,氢溴酸右美沙芬 $5.203 \sim 26.02 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,马来酸氯苯那敏 $0.982 \sim 4.910 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,盐酸伪麻黄碱 $14.94 \sim 74.70 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内与各自的峰面积呈良好的线性关系, r 分别为 $0.9999, 0.9999, 0.9998, 0.9999$ 。平均回收率依次为对乙酰氨基酚 98.4% ,RSD为 0.84% ;氢溴酸右美沙芬 100.2% ,RSD为 1.02% ;马来酸氯苯那敏 99.4% ,RSD为 1.82% ;盐酸伪麻黄碱 97.8% ,RSD为 1.05% 。该药3批样品10 min溶出量均在90%以上。结论 本方法用于酚麻美敏口腔崩解片中四组分的溶出度测定切实可行。

关键词:酚麻美敏口腔崩解片;对乙酰氨基酚;氢溴酸右美沙芬;马来酸氯苯那敏;盐酸伪麻黄碱;溶出度

中图分类号:R927.1 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2007)03-0219-03

Study on the Dissolution Rate of Four Ingredients from "Paracetamol, Pseudoephedrine Hydrochloride, Dextromethorphan Hydrobromide and Chlorphenamine Maleate Orally Disintegrating Tablets"

WENG Shui-wang (Fujian Provincial Institute for Drug Control, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the dissolution rate in vitro of four ingredients from "paracetamol, pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide and chlorphenamine maleate orally disintegrating tablets". **METHODS** The small glass cup method was used as the stirring element. The solvent was water. The dissolution rate of paracetamol was determined by UV, and the dissolution rate of dextromethorphan hydrobromide, pseudoephedrine hydrochloride and chlorphenamine maleate were determined by HPLC. **RESULTS** The calibration curves were linear in the range of $2.0 \sim 20.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ for paracetamol, $r=0.99998$; $5.203 \sim 26.02 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ for dextromethorphan hydrobromide, $r=0.9999$; $0.982 \sim 4.910 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ for chlorphenamine maleate, $r=0.9998$; $14.94 \sim 74.70 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ for pseudoephedrine hydrochloride, $r=0.9999$, respectively. The average recoveries were 98.4% with RSD 0.84% , 100.2% with RSD 1.02% , 99.4% with RSD 1.82% , 97.8% with RSD 1.05% for four above mentioned components, respectively. The average dissolution amounts of drug for three batches were above 90% in 10 min. **CONCLUSION** The method is good for the dissolution determination of four ingredients in "paracetamol, pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide and chlorphenamine maleate orally disintegrating tablets".

KEY WORDS: "paracetamol; pseudoephedrine hydrochloride; dextromethorphan hydrobromide and chlorphenamine maleate orally disintegrating tablets"; paracetamol; dextromethorphan hydrobromide; chlorphenamine maleate; pseudoephedrine hydrochloride; dissolution rate

酚麻美敏口腔崩解片为抗感冒药,治疗感冒疗效迅速,效果好。口腔崩解片为药物制剂中的较新剂型,它能够不用水或在少量水的条件下服用,在口腔中能迅速崩解(15~30 s),分解或溶于唾液中,患者仅需几个吞咽动作即可完成服药过程。且在口腔中无砂砾感,口感好,该剂型可以满足不同用药人群的需要,尤其适用于老年和儿童或在野外不便取水者。该药每片含有对乙酰氨基酚 80 mg、氢溴酸右美沙芬 2.5 mg、盐酸伪麻黄碱 7.5 mg和马来酸氯苯那敏 0.5 mg,我们对酚麻美敏口腔崩解片中该四组分的体外溶出度进行了研究,为探讨该药溶出度的测定方法提供实验依据。

1 仪器与试剂

HP1100型高效液相色谱仪(G1311A四元泵,G1322A脱气机,G1313A自动进样器,G1316A二极管矩阵检测器)、Ver801 chem station色谱工作站(Agilent公司)、MILLIPORE纯水器、Cary100分光光度计(美国VARIAN公司);RCZ-8B智能溶出实验仪(天津大学无线电厂),RZQ-8A溶出仪自动取样系统(天津大学精密仪器厂)。对乙酰氨基酚对照品(批号:00018-200107)、氢溴酸右美沙芬对照品(批号:100201-199901)、马来酸氯苯那敏对照品(批号:100047-200305),均为中国药品生物制品鉴定所提供;盐酸

作者简介:翁水旺,男,副主任药师,电话:0591-87967382 E-mail: wengshuiwang@citiz.net 通讯地址:福州市通湖路330号 福建省药品检验所 邮编:350001

伪麻黄碱(批号:1237-9601,国家麻醉品实验室)。酚麻美敏口腔崩解片,批号 040920、040921、040928(福建兴安药业有限公司);乙腈、甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出度试验条件选择

2.1.1 溶出介质的选择 根据有关文献^[1]的方法,先取酚麻美敏口腔崩解片进行不同溶出介质中的溶解度试验。分别取水、0.1 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液、0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液作为溶出介质,试验结果酚麻美敏口腔崩解片都易溶于上述3种介质。再取酚麻美敏口腔崩解片,用小杯法,选用样品经过溶解度试验的水、0.1 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液、0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液3种溶出介质进行溶出度测定的试验。结果表明3种溶出介质的溶出量均较高,10 min平均溶出量均在90%以上。确定水为溶出介质。

2.1.2 转速的选择 取酚麻美敏口腔崩解片,以水作为溶出介质,分别在50 r·min⁻¹、75 r·min⁻¹、100 r·min⁻¹进行溶出度试验,结果溶出时间同样在10 min下,三种转速溶出量均很高,平均溶出量均超过90%,确定转速用50 r·min⁻¹。

2.1.3 溶出度测定方法 随机取本品6片,照溶出度测定法(中国药典2000年版二部附录XC第三法)测定,以水250 mL为溶剂,转速为50 r·min⁻¹,于10 min时,取溶液适量滤过。精密量取续滤液,用水制成每1 mL约含对乙酰氨基酚6 μg的溶液,按下述对乙酰氨基酚的溶出量测定的方法进行测定,计算对乙酰氨基酚的溶出量。另取续滤液,并配制相应浓度的要测定的三种组分的对照品混合溶液,按下述氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱溶出量的测定方法进行测定,计算三组分的溶出量。

2.2 对乙酰氨基酚的溶出量测定

采用紫外分光光度法。

2.2.1 专属性 精密称取对乙酰氨基酚对照品用水溶解并稀释成每1 mL含6 μg的对照品溶液;另取样品按溶出度测定项下的方法测定的溶出液作为供试品溶液。并按处方称取除对乙酰氨基酚以外的其他成分和辅料,用水溶解并稀释制成阴性溶液。分别取上述三种溶液,照分光光度法,在200~400 nm波长处扫描,结果对照品溶液和供试品溶液均在243 nm波长处有最大吸收,阴性溶液在243 nm波长处几无吸收,说明其他成分和辅料不干扰对乙酰氨基酚的测定。

2.2.2 线性关系 称取对乙酰氨基酚对照品0.04998 g,置50 mL量瓶中,用水使溶解并稀释至刻度,摇匀。吸取10.0 mL置100 mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀。精密量取1、3、5、7、10 mL分别置50 mL量瓶中,用水稀释至刻度,分别在243 nm波长处测定吸收度,以溶液的浓度为横坐标,吸收值为纵坐标,进行线性回归,回归方程为: A = 6.305C × 10⁻² + 6.25 × 10⁻³, r = 0.999 98。说明溶液浓度在2.0~20.0 μg·mL范围内与吸收值呈良好的线性关系。

2.2.3 回收率 精密称取对乙酰氨基酚适量,按处方加入其他成分和辅料,用水配成低、中、高各3份的三种不同浓度的溶液,同时配制对照品溶液,照分光光度法,在243 nm波长处测定吸收度,计算回收率,结果见表1。

表 1 对乙酰氨基酚回收率试验测定结果

Tab 1 Results of recovery for paracetamol					
序号	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均 回收率 /%	RSD /%
1	9.421	9.186	97.51	98.4	0.84
2	9.583	9.369	97.77		
3	9.723	9.560	98.32		
4	11.68	11.59	99.23		
5	12.13	12.05	99.34		
6	12.45	12.39	99.52		
7	14.01	13.63	97.29		
8	14.48	14.18	97.93		
9	14.63	14.43	98.63		

2.2.4 样品中对乙酰氨基酚溶出度测定 取批号为040920、040921、040928的3批样品按溶出度测定法(中国药典2005年版二部附录XC第三法)进行测定,以水250 mL为溶剂,转速为50 r·min⁻¹,10 min时取样,并配制对照品溶液,同时测定,计算,3批样品对乙酰氨基酚平均溶出量见表2。

表 2 酚麻美敏口腔崩解片中对乙酰氨基酚溶出度测定结果

Tab 2 Results of dissolution of paracetamol in orally disintegrating tablets		
批号	溶出度 /%	RSD /%
040920	96.0	2.45
040921	98.3	2.82
040928	97.6	1.97

2.3 氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱的溶出量测定

采用高效液相色谱法测定。

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱: Luna 5 u SCX 100A (4.6 mm × 250 mm)(美国phenomenex公司);流动相: 乙腈-0.05 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液(68:32);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长为265 nm;进样量100 μL。样品测定记录的色谱图中理论板数按色谱图中出现的第一个要测定组分的色谱峰氢溴酸右美沙芬峰计为13 278,三种要测定的组分的峰之间分离度均大于3.5。

2.3.2 溶液的制备 取溶出度测定项下的溶出液作为供试品溶液。精密称取要测定的三种组分的对照品适量,加水适量,加热超声使溶解,放冷后用水稀释成每1 mL约含氢溴酸右美沙芬18 μg、马来酸氯苯那敏3.5 μg、盐酸伪麻黄碱50 μg的溶液,作为对照品溶液。

2.3.3 专属性试验 取上述的供试品溶液和对照品溶液,并按处方比例配制除三种组分以外的其他成分和辅料的阴性溶液,按上述选定的色谱条件进行测定,色谱图显示供试品溶液出现的三种组分的峰与各自的对照品主峰的保留时间一致,阴性溶液在三种组分出峰位置没有出现其他的杂质峰,说明此方法可避免其他成分和辅料的干扰。

2.3.4 线性关系 称取氢溴酸右美沙芬对照品0.05203 g、马来酸氯苯那敏对照品0.00982 g、盐酸伪麻黄碱对照品0.14936 g置同一100 mL量瓶中,加水适量,加热超声使溶解,放冷后用水稀释至刻度,摇匀,分别量取5.0、10.0、15.0、20.0、25.0 mL各置50 mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,按

上述色谱条件分别精密量取 100 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,以对照品浓度 $c(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$ 为横坐标,峰面积 A 为纵坐标,进行线性回归,回归方程及线性范围见表 3。

表 3 酚麻美敏口腔崩解片三组分回归方程及线性范围

Tab 3 Regression equation and linear range in orally disintegrating tablets

组 分	回归方程	r	线性范围 / $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
氢溴酸右美沙芬	$A = 10.22c + 0.9563$	0.999 9	5.203 ~ 26.02
马来酸氯苯那敏	$A = 58.62c - 4.782$	0.999 8	0.982 ~ 4.910
盐酸伪麻黄碱	$A = 3.391c - 1.208$	0.999 9	14.94 ~ 74.70

表明上述组分在各自浓度范围内与其峰面积呈良好的线性关系。

2.3.5 溶出曲线试验 取同一批号酚麻美敏口腔崩解片,随机取 6 片,按上述选定的溶出度测定条件操作,分别于 2, 5, 15, 10, 45 min 5 个时间点抽取溶出液 5 mL(同时立即补入 5 mL 的 37℃ 的水),同时配制对照品溶液,按上述选定的溶出量测定方法进行测定,利用校正公式^[2]。

$$C_{\text{校}} = C_{\text{测}} \cdot n + \frac{V_1}{V_2} \sum_{i=1}^{n-1} C_{\text{测}} (n-1)$$

注: V_1 — 为取样体积

V_2 — 为溶出介质总体积

校正后计算累积溶出量。结果见表 4。

表 4 酚麻美敏口腔崩解片三组分不同时间溶出率

Tab 4 Test results of dissolution for three ingredients in different time

溶出时间 /min	平均累积溶出量 标示量 % 氢溴酸右美沙芬	马来酸氯苯那敏	盐酸伪麻黄碱
2	93.6	91.8	92.5
5	95.2	93.2	94.2
15	96.7	94.1	95.4
30	98.3	95.4	96.6
45	99.1	95.7	97.3

2.3.6 精密度试验 取同一份对照品溶液,按上述选定的色谱条件测定,连续进样 6 次,记录色谱图,以峰面积计算,氢溴酸右美沙芬 RSD 为 0.38%,马来酸氯苯那敏 RSD 为 0.69%,盐酸伪麻黄碱 RSD 为 0.48%,说明精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 取同一份溶出液,按上述选定的方法于 0, 6, 12, 18, 24 h 测定,以百分含量计算,氢溴酸右美沙芬 RSD 为 0.67%,马来酸氯苯那敏 RSD 为 1.32%,盐酸伪麻黄碱 RSD 为 0.73%,表明溶出液 24 h 内稳定。

2.3.8 回收率试验 精密称取氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱适量,按处方比例加入一定量的除三组分以外的其他成分和辅料,用水配成为各自标示量的 80%, 100%, 120% 三种不同浓度的溶液,每种浓度各 3 份,共 9 份,按上述选定的色谱条件测定,计算回收率。结果见表 5。

2.3.8 样品中氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱溶出度测定 取本品按溶出度测定法进行测定,以水 250 mL 为溶剂,转速为 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 10 min 时取样,配制对照品溶液,同时测定。结果批号为 040920、040921、040928 的本品 3 批氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱

平均溶出量结果见表 6。

表 5 酚麻美敏口腔崩解片三组分回收率测定结果

Tab 5 Recoveries of three ingredients in orally disintegrating tablets

组 分	平均回收率 /%	RSD /%
氢溴酸右美沙芬	100.2	1.02
马来酸氯苯那敏	99.4	1.82
盐酸伪麻黄碱	97.8	1.05

表 6 酚麻美敏口腔崩解片三组分溶出度测定结果

Tab 6 Results of dissolution of three ingredients in orally disintegrating tablets

组 分	040920 /%	RSD /%	040921 /%	RSD /%	040928 /%	RSD /%
氢溴酸右美沙芬	96.2	2.63	101.2	1.96	95.8	2.21
马来酸氯苯那敏	103.6	2.73	99.4	2.87	94.9	1.8
盐酸伪麻黄碱	98.8	2.43	98.3	1.75	101.6	2.05

3 讨论

3.1 口腔崩解片在水中 30 s 内就能崩解,比普通的片剂或胶囊剂溶解快,起效迅速。酚麻美敏口腔崩解片是否达到该要求,溶出速率的研究就很有必要,本研究为该目的提供了方法和依据。

3.2 对乙酰氨基酚、氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱四组分均能溶于水、 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液、 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液,水最为便利,选用水作为本方法的溶出介质。

3.3 本品中含有对乙酰氨基酚、氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱四组分,由于处方中对乙酰氨基酚含的量比其他三组分含的量得多,而要用 HPLC 法同时测定四组分的溶出量比较困难,故测定对乙酰氨基酚的溶出量时采用 UV 法,另三种成分用 HPLC 法同时测定。

3.4 由于氢溴酸右美沙芬、盐酸伪麻黄碱属于有机生物碱类,极性大。本方法中采用磺酸基离子交换树脂 (SCX) 色谱柱就可以同时测定氢溴酸右美沙芬、马来酸氯苯那敏、盐酸伪麻黄碱三组分的溶出量,并可避免在 C_{18} 柱下使用离子对试剂^[3-4]而影响色谱柱的寿命。

参考文献

[1] Chp(2005) Vol II (中国药典 2000 年版二部) [S]. 2005: XIII
[2] ZHANG Q Z, JIANG Z Q, JIANG X G. Investigation on vitro dissolution of glipizide tablets[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学杂志), 1999, 16(4): 27.
[3] LUO H, WANG L J, WANG J. Study on quantitative determination of ingredients in “ dextromethorphan hydrobromide diphenhydramine hydrochloride paracetamol pseudoephedrine hydrochloride dispersed tables” by HPLC[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2002, 22(3): 222-224.
[4] NAN N, ZHAO W. Determination for the contents of three active ingredients in madame pearl’s cough syrup for children[J]. Chin J Drug Depend(中国药物依赖性杂志), 2003, 12(1): 60-62.

收稿日期: 2006-04-21