

# 曲尼司特滴鼻液的制备及其质量控制

金伟华<sup>1\*</sup>, 刘永胜<sup>1</sup>, 谭永红<sup>1</sup>, 陈 华<sup>1</sup>, 邱 维<sup>2</sup>(1.成都军区总医院药剂科, 成都 610083; 2.泸州医学院药理学系, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1205-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.18

**摘要** 目的:制备曲尼司特滴鼻液,并对其进行质量控制。方法:以水为溶媒、葡甲胺为助溶剂进行制备;采用高效液相色谱法测定其中曲尼司特的含量;并进行制剂的稳定性试验。结果:所制备的曲尼司特滴鼻液的物理、化学性质稳定。曲尼司特检测质量浓度在5~40 mg/L范围内与峰面积积分值线性关系良好( $r=0.999\ 9, n=5$ ),平均回收率为98.53%,RSD=1.69%( $n=6$ )。本品在6个月内稳定性较好,有效期可暂定为6个月。结论:该制剂配方合理,制备工艺简单,稳定性良好,质量控制方法简便、准确。**关键词** 曲尼司特;滴鼻液;制备;质量控制;高效液相色谱法;稳定性

## Preparation and Quality Control of Tranilast Nasal Drops

JIN Wei-hua<sup>1</sup>, LIU Yong-sheng<sup>1</sup>, TAN Yong-hong<sup>1</sup>, CHEN Hua<sup>1</sup>, QIU Wei<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu 610083, China; 2.Dept. of Pharmacy, Luzhou Medicine College, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Tranilast nasal drops, and to control the quality. METHODS: Water was used as menstruum, and meglumine was used as cosolvent to prepare Tranilast nasal drops; the contents of tranilast were determined by HPLC; and the stability of Tranilast nasal drops was investigated. RESULTS: The physico-chemical property of Tranilast nasal drops was stable. The linear ranges of tranilast were 5-40 mg/L ( $r=0.999\ 9, n=5$ ) with an average recovery of 98.53% (RSD=1.69%,  $n=6$ ). The nasal drops were stable within 6 months, and period of validity should be 6 months tentatively. CONCLUSIONS: The preparation is rational in formula, simple in preparation, good in stability, simple and accurate in quality control.

**KEY WORDS** Tranilast; Nasal drops; Preparation; Quality control; HPLC; Stability

曲尼司特(Tranilast, 肉桂氨基萘酸),系抗变态反应药物,可稳定肥大细胞和嗜碱细胞膜,阻止细胞裂解脱颗粒,从而抑制组胺、5-羟色胺等过敏介质释放,临床上主要用于过敏性哮喘、过敏性鼻炎和过敏性皮炎的治疗与预防<sup>[1]</sup>。20世纪70年代,其首先由日本学者Koda等研制成功<sup>[2]</sup>,我国由中国药科大学研制成功,并已有了曲尼司特滴眼液<sup>[3]</sup>的相关报道,尚无治疗过敏性鼻炎的滴鼻剂,为此笔者研制了曲尼司特滴鼻液。曲尼司特易溶于二甲基甲酰胺、吡啶等有机溶剂,但在水中极难溶解。如何将曲尼司特溶解于水性溶液中,得到治疗浓度的曲尼司特溶液,是制备曲尼司特滴鼻液的关键所在。在曲尼司特滴眼液<sup>[3]</sup>的基础上,笔者采用葡甲胺作为助溶剂制备曲尼司特滴鼻液,使其溶解度达到要求,能够达到治疗浓度;并采用高效液相色谱(HPLC)法控制其质量<sup>[4]</sup>。依本方法制得的滴鼻液制备工艺简单、性质稳定,质量控制方法准确可靠。

## 1 材料

Agilent 1200 HPLC仪,配备Eclipse XDB-C<sub>18</sub>色谱柱、四元泵、可变波长检测器、Agilent 1200化学工作站(美国Agilent公司);C<sub>18</sub>保护柱(美国月旭公司);AL204型电子天平[瑞士Mettler-toledo仪器(上海)有限公司,精度:0.000 1 g]。

曲尼司特原料药(中国药科大学制药有限公司,批号:11051801,纯度:100.0%);曲尼司特对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100938-200701,纯度:99.98%);葡甲胺(上海新华制药有限公司,批号:1110301);枸橼酸(台山市新宁制药有限公司,批号:20100306);甲醇为色谱纯,磷酸二氢钾等试剂均为分析纯。

\*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:028-86570424。E-mail:jwh311@sina.com

## 2 处方与制备

### 2.1 处方

曲尼司特5.0 g,葡甲胺25.0 g,枸橼酸8.0 g,加注射用水至1 000 ml。

### 2.2 制备

称取处方量曲尼司特、葡甲胺加注射用水200 ml搅拌均匀后,分次缓缓加入已溶解的枸橼酸溶液500 ml,调节pH值至7.0左右,再加水至全量,搅拌均匀,加入0.1%注射用活性炭,加热煮沸15 min,趁热脱炭,无菌过滤,测定含量、pH值等,合格后灌封于5 ml滴鼻液瓶中,进行澄明度、外观色泽、含量、有关物质等检查,即得曲尼司特滴鼻液。

## 3 质量控制

### 3.1 性状

本品应为淡黄绿色澄明液体,结果符合要求。

### 3.2 pH值

量取本品50 ml,依据2010年版《中国药典》(二部)附录pH值测定法进行测定<sup>[5]</sup>,本品pH值应为5.5~7.0,结果符合要求。

### 3.3 其他

其他各项(鉴别、装量、微生物限度)检查均应符合2010年版《中国药典》(二部)鼻用制剂项下相关要求<sup>[6]</sup>,结果符合要求。

### 3.4 含量测定

3.4.1 色谱条件。色谱柱:Eclipse XDB-C<sub>18</sub>(50 mm×4.6 mm, 5 μm),保护柱C<sub>18</sub>(15 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.02 mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH值至4.2)(60:40, V/V),流速:1.0 ml/min;检测波长:333 nm;进样量:20 μl。

3.4.2 对照品溶液的制备。精密称取干燥至恒质量后的曲尼

司特对照品约 25 mg,置于 50 ml 棕色量瓶中,加无水乙醇适量使恰溶,再加流动相稀释至刻度,摇匀,作为基准溶液。再精密量取基准溶液 0.4 ml,置于 10 ml 棕色量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

3.4.3 样品溶液及空白样品溶液的制备。精密量取曲尼司特滴鼻液 2 ml,置于 50 ml 棕色量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,再精密量取 1 ml,置于 10 ml 棕色量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为样品溶液;取处方量辅料,用流动相配成模拟处方溶液,振摇,过滤,取续滤液作为空白样品溶液。

3.4.4 系统适用性试验。分别取对照品溶液、样品溶液及空白样品溶液各 20  $\mu$ l,注入色谱仪,记录色谱图,见图 1。

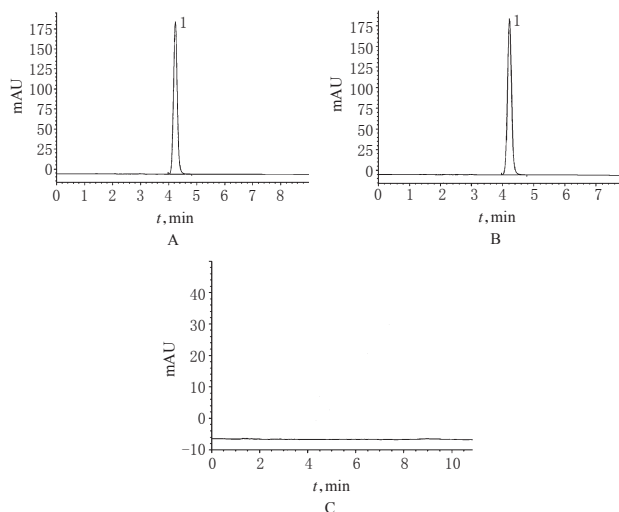


图 1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 样品; C. 空白样品; 1. 曲尼司特

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. blank test sample; 1. tranilast

从图 1 可见,空白辅料对曲尼司特峰无干扰,保留时间约 4.2 min,理论板数不低于 5 000。结果表明本色谱条件用于曲尼司特含量测定是可行的。

3.4.5 线性关系考察。取“3.4.2”项下的基准溶液,精密量取 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8 ml,分别置于 10 ml 棕色量瓶中,加流动相至刻度,摇匀,制成系列浓度的标准溶液,分别进样 20  $\mu$ l,记录色谱图。以曲尼司特质量浓度( $c$ )为横坐标,峰面积( $y$ )为纵坐标,得回归方程: $y=99.316c-7.7067$  ( $r=0.9999, n=5$ )。结果表明曲尼司特检测质量浓度在 5~40 mg/L 范围内与峰面积积分值线性关系良好。

3.4.6 精密度试验。取“3.4.2”项下对照品溶液,在同日内连续进样 5 次,每次进样 20  $\mu$ l,测定曲尼司特峰面积。结果,曲尼司特峰面积 RSD=0.47% ( $n=5$ ),表明仪器精密度均良好。

3.4.7 回收率试验。取处方量辅料,加水制成处方浓度的空白溶液。按标示量的 80%、100%、120% 比例加入曲尼司特对照品,加流动相稀释成每 1 ml 含曲尼司特分别为 20、30、40  $\mu$ g 的溶液各 2 份,精密量取 20  $\mu$ l 进样,计算回收率,结果详见表 1。

3.4.8 稳定性试验。取“3.4.3”项下样品溶液,分别放置 0、1、2、4、8 h 后进样,每次进样 20  $\mu$ l 测定。结果,曲尼司特峰面积 RSD=0.95%;另比较各时间的色谱图,未见新的杂质峰,说明溶液在 8 h 内稳定。

3.4.9 重复性试验。按样品含量测定项下方法测定同一批样品,平行 5 份。结果,曲尼司特的平均含量相当于标示量的 98.03%,RSD=0.41%。

表 1 回收率试验结果( $n=6$ )

Tab 1 Results of recovery tests ( $n=6$ )

加入量, $\mu$ g	测得量, $\mu$ g	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
20	19.2	96.00		
20	19.4	97.00		
30	29.8	99.33	98.53	1.69
30	30.1	100.33		
40	39.6	99.00		
40	39.8	99.50		

3.4.10 含量测定。分别精密量取对照品溶液和样品溶液 20  $\mu$ l,注入色谱仪,依“3.4.1”项下色谱条件测定,以外标法计算含量,测定 3 批样品占标示量的百分数(%),详见表 2。

表 2 样品含量测定结果( $n=3$ )

Tab 2 Results of content determination of samples ( $n=3$ )

样品批号	占标示量的百分数, %	RSD, %
1	97.12	0.40
2	98.36	0.32
3	97.42	0.16

结果,3 批样品含量均符合要求(应为标示量 90.0%~110.0%)<sup>[9]</sup>。

3.4.11 稳定性试验。取 3 批样品适量,置于普通药柜中避光保存,温度控制在(20 $\pm$ 2)  $^{\circ}$ C~(25 $\pm$ 2)  $^{\circ}$ C 之间,相对湿度控制在(45 $\pm$ 10)%~(75 $\pm$ 10)% 之间,于试验期间的 0、2、4、6 个月未取样,照以上方法检测,并观察外观,结果详见表 3。

表 3 样品稳定性试验结果( $n=3$ )

Tab 3 Results of stability tests of sample ( $n=3$ )

时间	pH 值	含量, %	占标示量的百分数, %
0 个月	6.72	0.489 1	97.82
2 个月	6.67	0.483 2	96.64
4 个月	6.74	0.479 9	95.98
6 个月	6.55	0.472 1	94.42

由表 3 可见,样品澄清,无沉淀物生成,pH 值和含量均在合格范围,说明该滴鼻液在 6 个月内稳定性较好,有效期可暂定为 6 个月。

## 4 讨论

### 4.1 需要注意的情况

4.1.1 制备。曲尼司特难溶于水,其在水中溶解度极小,这给曲尼司特滴鼻液的制备造成了极大的困难;而且溶液 pH 值、极性、离子强度或温度等条件有微小变化都可能引起曲尼司特的析出,造成制剂失败。因此笔者通过加入适量的葡甲胺作为助溶剂来克服上述难溶问题。而在制备对照品溶液时,先加入少量无水乙醇使之恰溶,然后加流动相定量,结果并未干扰本品的含量测定,从而解决了对照品的难溶问题。

4.1.2 贮存。本品在低温 4  $^{\circ}$ C 下放置 2 d 后有絮状沉淀生成,且振摇之后不能溶解,故应在常温下贮存。

本品在光照条件下有关物质会有增加<sup>[3]</sup>,故在制备和贮存时都应注意避光,宜使用棕色量瓶,减少降解。

### 4.2 流动相 pH 值的选择

流动相 pH 值对试验有较大影响,当用磷酸调节 pH 值至 4.2 时,其色谱行为最佳。曲尼司特在 5~40 mg/L 质量浓度范围内与色谱峰面积积分值线性关系良好,本方法回收率高且重复性良好,可克服辅料及有关物质的干扰,具有准确、可靠、灵敏度高等特点,对控制本品及相关制剂的质量具有重要的意义。

### 4.3 剂型的优势

# HPLC法检查不同厂家盐酸氨溴索口服溶液的有关物质

陈阳\*, 金薇, 杨永健<sup>#</sup>(上海市食品药品检验所, 上海 201203)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1207-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.19

**摘要** 目的:建立测定多厂家盐酸氨溴索口服溶液中有关物质(包括6种已知杂质化合物1~6)含量的方法。方法:采用高效液相色谱法测定20个厂家161批样品的有关物质。色谱柱为Agilent Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub>,流动相A为醋酸铵缓冲液(pH 8.7)-甲醇(8:2),流动相B为乙腈-甲醇(8:2),梯度洗脱,流速为1.0 ml/min,检测波长为245 nm,柱温为40 ℃。对6种已知杂质进行外标法定量。结果:在建立的色谱条件下,盐酸氨溴索、6种已知杂质和5种防腐剂均能达到良好分离;6种杂质线性关系良好, $r$ 均>0.999 5,回收率为85.4%~113.7%,检测限均小于5 ng。结论:该方法专属性好、灵敏度高、结果准确,可用于盐酸氨溴索制剂的有关物质考察。

**关键词** 高效液相色谱法;厂家;盐酸氨溴索口服溶液;有关物质

## Study of Related Substances in Ambroxol Hydrochloride Oral Solution from Different Manufacturers by HPLC CHEN Yang, JIN Wei, YANG Yong-jian(Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the determination of related substances (including 6 known impurities, ie. compound 1, 2, 3, 4, 5, 6) in Ambroxol hydrochloride oral solution from different manufacturers. METHODS: The related substances in 161 batches of samples from 20 manufacturers were determined by HPLC. Agilent Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub> column was adopted with mobile phase A consisted of ammonium acetate buffer (pH 8.7)-methanol (8:2) and mobile phase B consisted of acetonitrile-methanol (8:2) with gradient elution at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 245 nm, the temperature of column was 40 ℃, and external standard method was used to quantify 6 known impurities. RESULTS: Ambroxol hydrochloride, 6 known impurities and 5 preservatives were separated well under the chromatographic condition. 6 impurities were good in linear range ( $r > 0.999 5$ ). The recoveries were from 85.4% to 113.7%, and the detection limits were all less than 5 ng. CONCLUSIONS: The method is specific, sensitive and accurate, and can be used for the determination of related substances in Ambroxol hydrochloride preparations.

**KEY WORDS** HPLC; Manufacturers; Ambroxol hydrochloride oral solution; Related substances

曲尼司特的作用机制为抑制肥大细胞和嗜碱细胞释放化学介质,能抑制肥大细胞和嗜碱细胞的磷酸二酯酶,使细胞内环磷酸腺苷的水平升高,进入细胞的游离钙减少,稳定细胞膜,防止其细胞脱颗粒和释放组胺等化学介质<sup>[7-9]</sup>。而本品可直接作用于鼻腔黏膜上皮细胞,能够更快速、直接地稳定鼻腔内黏膜细胞膜,防止其细胞脱颗粒和释放组胺等化学介质,对缓解喷嚏、鼻痒、流涕和鼻塞的四大症状具有积极的作用,以达到治疗目的。

综上所述,该制剂配方合理,制备工艺简单,稳定性良好,质量控制方法简便、准确。

### 参考文献

- [1] Koda A, Nagai H, Watanabe S, *et al.* Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, *N*(3', 4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (*N*-5') [J]. *J Allergy and Clin Immunol*, 1976, 57(5): 396.
- [2] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 15版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 416, 562.

- [3] 倪冲, 缪玉山, 陈围明, 等. 曲尼司特滴眼液的研制及质量研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(12): 886.
- [4] 倪冲, 缪玉山, 陈围明, 等. 高效液相色谱法测定曲尼司特滴眼液中曲尼司特及其有关物质的含量[J]. 东南大学学报: 医学版, 2008, 27(5): 365.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录VIH、附录IR.
- [6] 叶勇, 晏亦林, 张健泓. RP-HPLC法测定甲磺酸酚妥拉明滴鼻剂中甲磺酸酚妥拉明的含量[J]. 中国药房, 2011, 22(28): 2 680.
- [7] Komatsu H, Kojima M, Tsutsumi N, *et al.* Study of the mechanism of inhibitory action of tranilast on chemical mediator release[J]. *Jpn J Pharmacol*, 1988, 46(1): 43.
- [8] Suzawa H, Kikuchi S, Ichikawa K, *et al.* Inhibitory action of tranilast, an anti-allergic drug, on the release of cytokines and PGE2 from human monocytes-macrophages [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1992, 60(2): 85.
- [9] Kawano Y, Noma T. Cell action mechanism of tranilast--effect on the expression of HLA-class II antigen[J]. *Int J Immunopharmacol*, 1993, 15(4): 487.

(收稿日期:2012-06-08 修回日期:2012-07-02)

\* 主管药师。研究方向:药物分析。电话:021-38839900-26316。E-mail: ycmirror@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:药物分析。电话:021-38839900。E-mail: yongjianyang@163.com