

醋酸氯己定泡腾滴丸的老化及其对策研究

杨雪萍^{1*}, 赵 豫², 刘 卫^{1#}(1.解放军第88医院药剂科, 山东泰安 271000; 2.解放军72433部队卫生所, 济南250014)

中图分类号 R979.7; R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0447-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.21

摘要 目的:对醋酸氯己定泡腾滴丸的老化现象进行研究,并提出预防老化的措施。方法:考察置于透明敞口三角瓶、透明具塞三角瓶及不透明具塞瓷瓶中储存的醋酸氯己定泡腾滴丸的性状变化,并对发生变化的滴丸在200~400 nm波长范围内进行紫外扫描、高效液相色谱分析,考察老化情况;在密封、避光、温度(30±2)℃、湿度(65±5)%、放置6个月的条件下,对置于不透明具塞瓷瓶中的滴丸进行加速试验,考察其性状、溶散时限及含量变化,同时进行电镜扫描。结果:置于透明敞口三角瓶中3 d、透明具塞三角瓶中22 d的滴丸性状发生了变化,而置于不透明具塞瓷瓶中的滴丸至考察结束性状都未发生变化。产生变化的滴丸均在259 nm波长处有最大吸收,吸收行为完全一致,均没有新的有紫外吸收的物质生成;各滴丸中醋酸氯己定主峰均未分解,并没有其他物质产生。加速试验结果表明性状、溶散时限在6个月内均变化不大,且符合要求;电镜扫描性状没有明显变化。结论:湿度、光线是引起泡腾滴丸老化的主要因素,但老化对主药醋酸氯己定影响不大。建议严格控制生产时环境湿度在(60±10)%,并尽量减少贮存时与水分接触,采用密封避光的贮藏方式可有效预防滴丸老化。

关键词 醋酸氯己定;泡腾滴丸;老化;预防;对策

Aging of Chlorhexidine Acetate Effervescence Dropping Pills and Its Countermeasures

YANG Xue-ping¹, ZHAO Yu², LIU Wei¹(1.Dept. of Pharmacy, No. 88 Hospital of PLA, Shandong Tai'an 271000, China; 2.Health Clinic, 72433 Force of PLA, Jinan 250014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study aging of Chlorhexidine acetate effervescence dropping pills and put forward countermeasures. METHODS: The properties of Chlorhexidine acetate effervescence dropping pills in open transparent triangular flask, transparent triangular flask with stopper and non-transparent triangular flask with stopper were investigated. UV scanning and HPLC were employed to examine the dropping pills in the wavelength range of 200-400 nm and investigate the situation of aging. Under the condition of sealing, dark and humidity of (65±5)%, acceleration test was conducted to investigate the property, melting time limit and content change after 6 months at (30±2)℃; the morphology of dropping pills was observed by scanning electron. RESULTS: The property of dropping pills in open transparent triangular flask had changed after 3 days and in transparent triangular flask with stopper had changed after 22 days. There was no change in non-transparent triangular flask with stopper over the whole course. The peak absorption of dropping pills in different storage conditions were all at 259 nm. The absorption behaviors of them are same completely, and no new substance was found by UV scanning. The main peak of chlorhexidine acetate hadn't been degraded, and no other substance was found. The acceleration test showed that the property and dissolution limit had no significant change within 6 months and both were in line with the requirements. No significant change was found in property by electron scanning. CONCLUSIONS: The major factors which result in aging of pills are humidity and light. Main component hasn't been influenced by the aging of dropping pills. It is suggested to control humidity within (60±10)% and protect from moisture during storage. It can prevent aging when storing in sealed dark vessels.

KEYWORDS Chlorhexidine acetate; Effervescence dropping pills; Aging; Prevention; Countermeasures

室温留样12个月,结果显示各项指标基本稳定,与加速试验结果一致。所以本包装能够保证本产品质量,结合考察结果,可将本品有效期暂定为1年。

本试验的标准曲线是用体积定量法(自动进样器)进行绘制的。与传统方法相比较,采用不同体积产生不同响应值的办法获得标准曲线,简化步骤,方便快捷;其所获得曲线的相关系数(r)更好,可达到0.999 9以上,曲线标准差(s)更小,精密度更高,更准确。用新方法定量未知样品时,采用体积进样,可以根据需要灵活调整,不受限制。

综上,笔者参考文献^[2-5]建立的主药含量测定方法,简便易

*药师,硕士。研究方向:中药质量控制与标准。E-mail: coolery-ang3@163.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。E-mail: liutrun@163.com

行,方法灵敏、准确、重复性好。

参考文献

- [1] 郭美华,张新建,马妍妍,等.安神益心液的稳定性考察[J].中国药师,2011,14(8):1149.
- [2] 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9、10、44、75、76、103.
- [3] 闫瑾,刘美欣,张蕊,等.复方盐酸左氧氟沙星丁卡因滴眼液的制备及其质量控制[J].中国药房,2012,23(29):2729.
- [4] 胡正波,李航.HPLC法测定盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液的含量[J].中国药师,2008,11(1):108.
- [5] 蔡佳玉,孙树茂,孟永春,等.HPLC测定微球中盐酸左氧氟沙星的含量[J].中国现代应用药学,2012,29(5):437.

(收稿日期:2013-04-11 修回日期:2013-06-07)

泡腾滴丸是一个较新的剂型^[1],它兼备泡腾制剂与滴丸剂的特点,在水中可迅速溶散形成澄清液体,具有制备简单、剂量准确、使用方便、便于携带等优点^[2]。该剂型可使部分液体制剂实现现配现用,弥补了液体制剂尤其是大剂量液体制剂稳定性差、不易携带等不足。但与此同时,泡腾滴丸在贮存过程中会出现变粉、变硬、溶散时限延长等老化现象^[3]。笔者以醋酸氯己定为模型药物,采用紫外检测、高效液相色谱等技术观察醋酸氯己定泡腾滴丸在见光、避光、密封、暴露于空气等不同条件下贮存的形态、成分等方面的变化,并在密封避光条件下进行加速试验,分析外界因素对泡腾滴丸稳定性的影响,并提出预防老化的方法,以期对泡腾滴丸的生产、贮存条件的选择提供一定的依据。

1 材料

1.1 仪器

JSM-6601LV 扫描电镜(日本 JEOL 公司);IB-3 离子喷涂机(日本 EIKO 公司);1200 高效液相色谱仪、VWD 检测器(美国 Agilent 公司);UV2450 紫外分光光度计(日本岛津公司);YPJ-2008B 型片剂硬度仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

醋酸氯己定泡腾滴丸(解放军第 88 医院制剂室制备,批号:110916);醋酸氯己定对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100183-199902,纯度:99.0%);乙腈、甲醇为色谱纯,三乙胺、冰醋酸为分析纯。

2 方法与结果

将同批醋酸氯己定泡腾滴丸,在温度为(25±2)℃、湿度为(60±10)%、照度为(4 500±500)lx 的条件下,分别置于透明敞口三角瓶、透明具塞三角瓶及不透明具塞瓷瓶中进行老化情况考察;并将泡腾滴丸置于具塞瓷瓶中进行加速试验[温度为(30±2)℃,湿度为(65±5)%],考察其稳定性。

2.1 不同贮存条件下泡腾滴丸老化情况考察

取同批次的醋酸氯己定泡腾滴丸样品 3 份各 10 粒,分别置于透明敞口三角瓶、透明具塞三角瓶及不透明具塞瓷瓶中,室温保存,对其性状进行观察,并对发生变化的滴丸进行紫外扫描、高效液相色谱分析和电镜扫描试验。

2.1.1 性状考察。对考察的泡腾滴丸的性状连续观察 30 d。置于透明敞口三角瓶的泡腾滴丸第 3 天时表面略显粗糙,不油润,用手轻捏即粉;置于透明具塞三角瓶的泡腾滴丸颜色逐渐变深,第 22 天时颜色略显黄白色,滴丸表面不油润,用手捏较新制滴丸硬,测定硬度,由新制泡腾滴丸的 0.32 kg 变为 0.49 kg;置于不透明具塞瓷瓶的泡腾滴丸至考察结束时均未见明显变化。对不同贮存条件下泡腾滴丸老化情况考察的结果表明,照度(4 500±500)lx 对泡腾滴丸的老化起到促进作用。在湿度(60±10)%时,泡腾滴丸很快变粉;在照度(4 500±500)lx 的情况下泡腾滴丸会变色、变硬,失去原有的性状。

2.1.2 紫外扫描图对比。醋酸氯己定为 1,6-双(*N*³-对氯苯基-*N*⁶-双胍基)己烷二醋酸盐,具有共轭体系,在 259 nm 波长处有最大吸收。分别对置于透明敞口三角瓶中 3 d、置于透明具塞三角瓶 22 d 和置于不透明具塞瓷瓶 30 d 的泡腾滴丸于

200~400 nm 波长处进行紫外扫描,并与新制备的醋酸氯己定泡腾滴丸进行比较。结果均在 259 nm 波长处有最大吸收,在 200~400 nm 波长各吸收行为完全一致,说明在不同条件下贮存,无新的有紫外吸收的物质生成。扫描光谱见图 1。

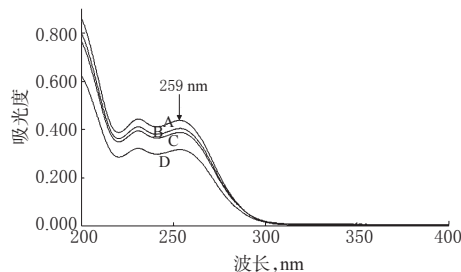


图 1 紫外扫描光谱图

A. 新制泡腾滴丸; B. 置于透明具塞三角瓶 22 d 的泡腾滴丸; C. 置于不透明具塞瓷瓶 30 d 的泡腾滴丸; D. 置于透明敞口三角瓶 3 d 的泡腾滴丸

Fig 1 UV scanning spectrum

A. freshly prepared effervescence dropping pills; B. effervescence dropping pills kept in transparent triangular flask with stopper for 22 days; C. effervescence dropping pills kept in non-transparent triangular flask with stopper for 30 days; D. effervescence dropping pills kept in open transparent triangular flask for 3 days

2.1.3 高效液相色谱法对不同条件下贮存的滴丸进行考察。分别取暴露于空气中 3 d、密封见光贮存 22 d 和密封不见光贮存 30 d 的泡腾滴丸进行高效液相色谱分析,并与新制备的醋酸氯己定泡腾滴丸进行比较。

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Kromosil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.8% 三乙胺(冰醋酸调 pH 至 4.9)-甲醇(40:60), 流速为 1.0 ml/min; 检测波长为 259 nm^[4]; 柱温为 30℃; 进样量为 10 μl。理论板数按醋酸氯己定计不得低于 5 000。

(2) 对照品溶液的制备: 取醋酸氯己定对照品约 50 mg, 精密称定, 置于 100 ml 量瓶, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密吸取上述溶液 2 ml 于 50 ml 量瓶, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得。供试品溶液的制备: 取醋酸氯己定泡腾滴丸 3 粒, 精密称定, 置于 50 ml 量瓶, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

(3) 测定法: 分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液各 10 μl, 进样分析。结果, 各样品中醋酸氯己定主峰未分解, 且在此波长下无其他物质产生, 高效液相色谱图见图 2。

根据峰面积积分值计算不同贮存条件下泡腾滴丸中醋酸氯己定的含量: 置于透明敞口三角瓶 3 d 的为 5.02%; 置于透明具塞三角瓶 22 d 的为 5.05%; 置于不透明具塞瓷瓶 30 d 的为 4.98%; 新制泡腾滴丸为 5.04%。表明不同条件下贮存的泡腾滴丸, 其主药没有发生化学反应生成其他物质。

2.2 加速试验

参照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 XI X C 中“原料药与药物制剂稳定性试验指导原则”中加速试验规定, 将醋酸氯己定滴丸(批号: 110906)不拆包装(包装为不透光瓷瓶, 密封), 置于药物稳定性试验箱中, 设置温度(30±2)℃、湿度(65±5)%, 放置 6 个月, 并在 0、1、2、3、6 个月末分别取样 1 次, 对其性状、溶散时限、电镜扫描结果、含量进行考察。

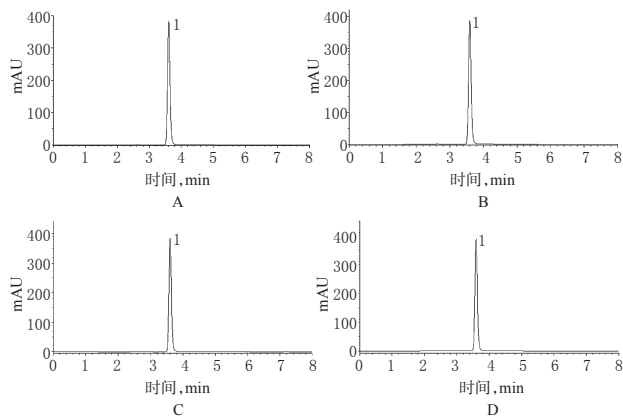


图2 高效液相色谱图

A. 置于透明敞口三角瓶3 d的泡腾滴丸; B. 置于透明具塞三角瓶22 d的泡腾滴丸; C. 置于不透明具塞瓷瓶30 d的泡腾滴丸; D. 新制泡腾滴丸; 1. 醋酸氯己定

Fig 2 HPLC chromatograms

A. effervescence dropping pills kept in open transparent triangular flask for 3 days; B. effervescence dropping pills kept in transparent triangular flask with stopper for 22 days; C. effervescence dropping pills kept in non-transparent triangular flask with stopper for 30 days; D. freshly prepared effervescence dropping pills; 1. chlorhexidine acetate

2.2.1 性状、溶散时限考察。参照2010年版《中国药典》(二部)附录I H丸剂中相关规定及附录XA崩解时限检查法, 分别对0、1、2、3、6个月末取样的泡腾滴丸进行性状、溶散时限考察。结果0、1、2个月时泡腾滴丸均为白色滴丸, 表面光滑油润; 3、6个月时均为白色滴丸, 表面较油润; 0、1、2、3、6个月时溶散时限为2.5、2.4、3.0、2.8、3.1 min。表明贮存于具塞瓷瓶的泡腾滴丸, 性状、溶散时限在6个月内均变化不大。

2.2.2 电镜扫描图对比。分别对0、1、2、3、6个月末取样的泡腾滴丸进行横切面镀膜, 电镜扫描。测试条件: 20 kV加速电压, 放大倍数1 500倍。结果泡腾滴丸没有明显变化, 电镜扫描图见图3。

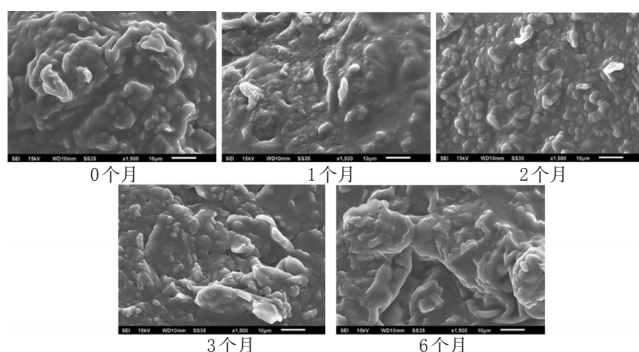


图3 泡腾滴丸电镜扫描图($\times 1\ 500$)

Fig 3 Scanning electron micrographs of effervescence dropping pills($\times 1\ 500$)

2.2.3 含量测定。参考“2.1.3”项下方法, 对0、1、2、3、6个月末取样的泡腾滴丸的含量进行测定。结果含量分别为5.13%、5.07%、4.95%、5.09%、5.02%, 可见各个月的含量差别不大, 说明制剂稳定性良好。

3 讨论

3.1 影响泡腾滴丸老化的因素

老化是滴丸常见的问题之一^[5]。泡腾滴丸受到泡腾剂及滴丸基质的影响更容易老化, 出现变粉、变硬等现象, 直接影响了泡腾滴丸的溶散及使用。

根据紫外扫描图谱和高效液相色谱图结果, 老化的泡腾滴丸, 其主药醋酸氯己定的含量没有发生变化, 没有新物质产生, 可见滴丸老化对主药醋酸氯己定影响不大; 空气、光线对泡腾剂和滴丸基质的影响导致了泡腾滴丸老化。

对醋酸氯己定泡腾滴丸进行0、1、2、3、6个月的加速试验, 结果显示在密封避光情况下, 滴丸性质稳定, 性状、溶散时限、电镜扫描、醋酸氯己定主药含量没有显著变化, 且结果均符合规定。

3.2 预防泡腾滴丸老化的措施

根据分析结果, 提出以下措施以延缓泡腾滴丸老化。

3.2.1 控制湿度。湿度对本品影响较大, 在湿度高的情况下, 空气的水分使泡腾滴丸中酸碱发生反应, 使本品在使用前失去了发泡能力。故应严格控制生产时环境湿度在 $(60 \pm 10)\%$, 并尽量减少贮存时与水分的接触。

3.2.2 采用避光的包装材料。光线对本品老化有一定的促进作用, 在照度为 $(4\ 500 \pm 500)$ lx的条件下, 即使隔绝空气、避免水分与泡腾剂的接触, 滴丸亦出现了变色、变硬的老化情况, 故应尽量避光。

参考文献

- [1] 刘卫, 张强, 张兆芹, 等. 泡腾滴丸的制备方法: 中国, CN101836968A[P]. 2010-09-22.
- [2] 孙昕, 杨雪萍, 关景丽, 等. 醋酸氯己定泡腾滴丸的制备及质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(20): 1 757.
- [3] 刘卫, 张强, 孙昕, 等. 聚维酮碘泡腾滴丸与醋酸洗必泰泡腾滴丸的制备及其稳定性考察[J]. 中国药房, 2011, 22(5): 431.
- [4] 卢素格, 刘红丽, 杨瑞春. 高效液相色谱测定皮肤消毒液中醋酸氯己定含量[J]. 中国消毒学杂志, 2011, 29(3): 317.
- [5] 刘勇, 马艳秋, 任鲁华, 等. 盐酸多西环素滴丸抗老化研究[J]. 黑龙江医药, 2009, 22(6): 785.

(收稿日期: 2013-04-25 修回日期: 2013-08-01)