

对乙酰氨基酚、氢溴酸右美沙芬在口服液中的原辅料相容性研究

高 艺, 李 鑫*

哈尔滨商业大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 目的 制备以对乙酰氨基酚(PA)和氢溴酸右美沙芬(DX)为主成分的复方对乙酰氨基酚口服液, 考察PA、DX与辅料间的相容性。方法 建立适合口服液中PA、DX含量测定和有关物质检查的高效液相色谱(HPLC)法, 将PA和DX分别与辅料(甘油、丙二醇、山梨醇、三氯蔗糖、苯甲酸钠、依地酸二钠、黄原胶、色素、香精)按一定比例混合、加水溶解并调节pH值, 制备二元相容性样品, 并取制剂、PA阴性制剂、DX阴性制剂, 于高温(60℃)和光照(4 500 lx)条件下破坏0、5、10 d, 记录溶液性状、pH值; 采用HPLC法检测主成分和有关物质含量变化。结果 建立的HPLC法专属性好, 线性关系良好($r > 0.999$), 回收率、精密度和耐用性等均符合要求。在光照条件下, 除棕色PET瓶包装复方对乙酰氨基酚口服液外, 相容性样品从木槿紫色变为深蓝色。与0 d相比, 样品pH值逐渐增大, 高温条件下增加幅度整体高于光照条件; PA阴性制剂、DX阴性制剂和复方对乙酰氨基酚口服液, 作为一个比较完整的制剂体系, pH值变化不明显。光照条件下PA和DX的相容性样品含量降低程度总体高于高温条件; PA与依地酸二钠、黄原胶和香精的相容性样品含量降低幅度高于PA溶液; DX与苯甲酸钠和依地酸二钠的辅料相容性样品含量降低幅度较高; 辅料相容性样品含量降低幅度均在2.5%以下。PA总杂质最高达到1.3%, DX总杂质最高达到2.25%, DX在高温条件下稳定性较高, 在光照条件下稳定性较差。结论 光照和pH值对主成分稳定性影响较大, 将主成分制备成具有一定pH值缓冲区间的制剂, 并采用避光性较好的包装材料能够有效提高PA和DX的稳定性。

关键词: 对乙酰氨基酚; 氢溴酸右美沙芬; 相容性; 高效液相色谱法; 有关物质; 光照; 高温; pH值

中图分类号: R944.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)04-0710-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.014

Study on compatibility of acetaminophen and dextromethorphan hydrobromide in oral liquid

GAO Yi, LI Xin

College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: Objective To establish a high performance liquid chromatography (HPLC) for compound acetaminophen oral liquid assay and the related substances. To investigate the compatibility of acetaminophen and dextromethorphan hydrobromide with common excipients of oral liquid. **Methods** Mixed acetaminophen and dextromethorphan hydrobromide with single excipient (glycerol, propylene glycol, sorbitol, sucralose, sodium benzoate, disodium ediate, xanthan gum, pigment, essence) respectively in a certain proportion, the mixtures were dissolved by water, and the pH value were adjusted to suitable level, treated the mixtures under the conditions of high temperature (60 °C) and light (4 500 lx) for 0, 5 and 10 days. The changes of solutions properties, pH value, content and related substances were recorded. The content and related substances in the samples were determined by the established HPLC method. **Results** The method had good specificity and good linear relationship ($r > 0.998$), the average recovery precision and durability meet the requirements. Under the light condition, except for the brown PET bottle packaging compound acetaminophen oral solution, color of the compatibility samples change from hibiscus purple to dark blue. Compared with 0 d, the pH value of samples increased gradually, and the increase rate under high temperature was higher than that under light condition. The pH value of PA negative preparation, DX negative preparation and compound acetaminophen oral solution, as a relatively complete preparation system, did not change significantly. The reduction degree of the compatibility of PA and DX samples under light condition was higher than that under high temperature condition. The compatibility of PA with disodium ediate, xanthan gum and

收稿日期: 2021-08-30

第一作者: 高 艺(1989—), 女, 内蒙古自治区, 在读研究生, 研究方向为药物新剂型研究。E-mail: 843023308@qq.com

*通信作者: 李 鑫 E-mail: 102105@hrbcu.edu.cn

essence decreased more than that of PA solution. The excipient compatibility of DX with sodium benzoate and disodium ediate decreased significantly. The reduction range of excipient compatibility samples was less than 2.5%. The total impurities of acetaminophen and dextromethorphan hydrobromide reached 1.3% and 2.25% respectively. DX was more stable under high temperature and less stable under light. **Conclusion** Light and the solution's pH value had great influence on the stability of the principal components. The stability of acetaminophen and dextromethorphan hydrobromide can be effectively improved by preparing the solution into a certain pH value buffer and using light shielding packaging.

Key words: acetaminophen; dextromethorphan hydrobromide; compatibility; HPLC; related substances; light; high temperature; pH value

对乙酰氨基酚(PA)的解热镇痛作用有起效快、作用强、对胃肠道刺激小、正常剂量下对肝脏无损害等优点^[1-2]。氢溴酸右美沙芬(DX)是非成瘾性中枢镇咳药,镇咳效果与可待因相似,呼吸抑制不明显,正常剂量范围内安全性极高^[3-5]。目前市场上对上述两种成分的剂型有片剂、干混悬剂、颗粒剂、糖浆剂等,产品有酚麻美软胶囊、氨酚美伪麻片、酚麻美敏片、酚麻美敏胶囊和复方氨酚美沙糖浆等,除含上述2成分外,还含有盐酸伪麻黄碱、马来酸氯苯那敏和愈创甘油醚,盐酸伪麻黄碱和马来酸氯苯那敏用于缓解鼻塞,流涕等症状,愈创甘油醚为祛痰药。美国食品药品监督管理局(FDA)于2005年取消伪麻黄碱作为非处方药资格,且不推荐用于幼儿^[6]。复方氨酚美沙糖浆中含糖量较高,对儿童健康不利。

经调研,目前国内市场尚无仅含PA和DX两种成分组方的口服液体制剂,PA溶解度较低,不易控制其在固体制剂中溶出度,将其制备成口服溶液剂,有利于提高药物生物利用度;PA和DX间无药动学相互作用,药物半衰期相近,适合制备为复方制剂^[7]。本研究制备以PA和DX为主成分的复方对乙酰氨基酚口服液,本复方制剂成分少,主要针对感冒引起头痛、咽痛、肌肉痛和咳嗽症状的人群研制,有效避免无症状用药。口服液具有易吞服、口味佳、分剂量方便等特点,特别适合儿童抗感冒使用^[8]。

辅料可增加药物的溶解度、生物利用度,降低药物不良反应,但也可造成药物稳定性降低,导致用药安全风险增大^[9]。本实验按照国家食品药品监督管理局(CFDA)高级研修学院特聘讲师孙亚洲^[10]关于原辅料相容性研究的指导开展,模拟口服液体制剂环境制备原辅料相容性样品,按照《中国药典》2020年版第四部“9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则”影响因素试验条件及相关文献报道^[11-14]考察PA、DX与辅料的相容性,记录溶液pH值变化和性状变化。本品含多个紫外吸收成分,故在文献报道^[15-16]基础上建立了一种高效液相色谱(HPLC)

法,检测多组分含量及其有关物质含量。

1 材料

1.1 主要仪器

岛津LC-16 SPD-16紫外可见双波长检测器[岛津仪器(苏州)有限公司];万分之一电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司,型号ALC-110.4);十万分之一电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司,型号65-1CN);SHH-SSD型综合药品稳定性试验箱(重庆市永生试验仪器厂);LHH-250GP强光稳定性试验箱(上海一恒科学仪器有限公司);S210-K型pH计[梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司];G-100S型超声清洗机(深圳市歌能清洗设备有限公司)。

1.2 主要试剂

对照品PA(批号100018-201610,质量分数99.9%)、对氨基酚(批号100802-202005,质量分数100%)、DX(批号100201-201204,质量分数94.8%)均来自于中国食品药品检定研究院;对照品DX杂质A(3-甲氧基吗啡喃对映异构体,批号W995201,质量分数99.7%)、DX杂质B(17-甲基吗啡喃-3-醇对映异构体,批号W1030290,质量分数94.9%)、DX杂质C(3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-10-酮对映异构体,批号W986644,质量分数99.8%)、DX氮氧化物(批号W1021069,质量分数99.9%)均来自英国LGC公司;PA(河北冀衡药业有限公司,批号011809149);DX(浙江普洛康裕制药有限公司,批号KY-DMB-20171202);甘油(批号F113C200501)、丙二醇(批号F108C191101)、黄原胶(批号F238C200701)、苯甲酸钠(批号F305C201101)、苯甲酸钠(批号F305C201101),均购自湖北葛店人福药用辅料有限责任公司;三氯蔗糖(江西阿尔法高科药业有限公司,批号20210101);山梨醇(石家庄瑞雪制药有限公司,批号20040201);依地酸二钠(批号20190301)、枸橼酸(批号20200401)、枸橼酸钠(批号20190501),均购自湖南华日制药有限公司;诱惑红色素(批号RP17030092)、亮蓝色素(批号

RP20010011),均购自 Chemodist Industries; 葡萄香精[罗伯特香精香料(北京)有限公司,批号BJ200618002Y]; 辛烷磺酸钠、甲醇、乙腈为色谱纯,磷酸氢二钠、磷酸为分析纯。

2 方法

2.1 复方对乙酰氨基酚口服液的制备

以PA和DX为主成分制备复方对乙酰氨基酚口服液,采用甘油和丙二醇为溶剂,山梨醇为矫味剂,三氯蔗糖为甜味剂,苯甲酸钠为防腐剂,依地酸二钠为螯合剂,黄原胶为增稠剂,另外添加少量香精和色素,提高儿童服药顺应性,制备方法为:向甘油中加入DX、苯甲酸钠、无水枸橼酸、三氯蔗糖和依地酸二钠,搅拌均匀,加入40%用水量,继续加入山梨醇搅拌至完全溶解,可微加热助溶,得物料一。将黄原胶加入丙二醇中,搅拌使之分散均匀,加入PA继续搅拌5 min,得物料二;将物料一用剩余水转至物料二中,加入色素、香精,继续搅拌均匀即得。

2.2 溶液的制备

2.2.1 已知杂质储备液 对氨基酚临用现配,取对氨基酚适量,加入10%甲醇溶解并稀释制成质量浓度为 $128 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,作为对氨基酚储备液;取DX杂质A、DX杂质B、DX杂质C、DX氮氧化物适量,用10%甲醇溶解并稀释制成质量浓度为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,作为DX已知杂质储备液。

2.2.2 已知杂质对照溶液 取对氨基酚储备液、DX已知杂质储备液适量,用10%甲醇稀释制成含对氨基酚 $6.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,DX杂质A、DX杂质B、DX杂质C、DX氮氧化物各 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的已知杂质对照溶液。

2.2.3 含量测定对照品溶液 取PA对照品适量,用10%甲醇溶解并稀释制成质量浓度为 $64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 溶液,即为PA含量测定对照品溶液;取DX对照品适量,用10%甲醇溶解并稀释制成质量浓度为 $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,即为DX含量测定对照品溶液。

2.2.4 pH调节溶液 取枸橼酸、枸橼酸钠适量,加水溶解并稀释制备成质量浓度分别为 3.8 、 $1.9 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合溶液。

2.2.5 辅料对照溶液 取苯甲酸钠适量,加入10%甲醇溶液溶解并稀释制成质量浓度为 $120 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液;取诱惑红色素和亮蓝色素适量,加入10%甲醇溶液溶解并稀释制成质量浓度分别为 750 、 $175 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,作为色素储备液,取色素储备液1 mL用10%甲醇溶液稀释至50 mL作为混合色素溶液(制剂为木槿紫色);取葡萄香精0.2 mL加入10%甲醇溶液溶解后并稀释至50 mL。

2.2.6 阴性制剂 按处方用量取辅料制备空白辅料溶液200 mL。取空白辅料100 mL加入PA 3.2 g,振摇使之溶解完全,作为DX阴性制剂;取空白辅料100 mL加入DX 0.1 g,振摇使之溶解完全,作为PA阴性制剂。

2.2.7 供试品溶液I 取50 mL量瓶11个,分别加入PA原料320 mg,然后按表1所示用量分别加入DX和相应辅料,加水至满量程的90%,超声溶解后放至室温,加入pH调节溶液,调节pH值至约4.8,加水至刻度后混合均匀,作为第1组供试品溶液I;另取50 mL量瓶10个,分别加入DX 10 mg,然后按表1中“样品2~11”用量加入对应辅料,加水至满量程的90%,超声溶解后放至室温,加入pH调节溶液,调节pH值约4.8,加水至刻度后混合均匀,作为第2组供试品溶液I。

将上述21份供试品溶液I分装于10 mL量瓶内,分别放置于光照($4\ 500\pm\ 500$)lx、温度($60\pm\ 2$) $^{\circ}\text{C}$ 条件下,于0、5、10 d取样,记录溶液性状。取样后将样品放至室温,补充水量至刻度,混匀后检测并记录溶液pH值。

另取PA阴性制剂、DX阴性制剂10 mL于量瓶内,分别放置于光照($4\ 500\pm\ 500$)lx、温度($60\pm\ 2$) $^{\circ}\text{C}$ 条件下,于0、5、10 d取样,检测pH值;用10%甲醇溶液将样品转移至50 mL量瓶内,作为阴性制剂供试品溶液I。取棕色PET瓶包装复方对乙酰氨基酚口服液(100 mL)分别放置于光照($4\ 500\pm\ 500$)lx、温度($60\pm\ 2$) $^{\circ}\text{C}$ 条件下,于0、5、10 d取样,将制剂混合均匀检测pH值;取该制剂10 mL,用10%甲醇溶解并稀释至50 mL,作为制剂供试品溶液I。

取供试品溶液I续滤液进样 $20 \mu\text{L}$,220 nm下检测有关物质、280 nm下检测DX含量

2.2.8 供试品溶液II 取有关物质检测供试品溶液I 1 mL加入10%甲醇溶液稀释至100 mL,混合均匀,即得。取续滤液进样 $20 \mu\text{L}$,220 nm下作为有关物质1%自身对照、245 nm下检测PA含量。

2.3 色谱条件

安捷伦 ZORBAX Eclipse Plus C_{18} 色谱柱($250 \text{mm}\times\ 4.6 \text{mm}$, $5 \mu\text{m}$);缓冲盐: $30 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠、辛烷磺酸钠 $10 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液^[17](用磷酸调节pH值至3.00),有机相:甲醇-乙腈(40:60),流动相:缓冲盐-有机相(90:10)(A),缓冲盐-有机相(20:80)(B),按照表2进行梯度洗脱;检测波长:有关物质220 nm,PA 245 nm、DX 280 nm;柱温 $35 \text{ }^{\circ}\text{C}$;体积流量 $1 \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;进样体积 $20 \mu\text{L}$ 。

表1 原料与辅料混合比例

Table 1 Mixing proportion of raw materials and excipients

编号	DX/mg	甘油/mg	丙二醇/ mg	山梨醇/ mg	三氯蔗糖/ 糖/mg	苯甲酸 钠/mg	依地酸二 钠/mg	黄原胶/ mg	色素储备 液/mL	香精/mg
样品1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
样品2	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
样品3	—	32 000	—	—	—	—	—	—	—	—
样品4	—	—	32 000	—	—	—	—	—	—	—
样品5	—	—	—	32 000	—	—	—	—	—	—
样品6	—	—	—	—	32	—	—	—	—	—
样品7	—	—	—	—	—	32	—	—	—	—
样品8	—	—	—	—	—	—	32	—	—	—
样品9	—	—	—	—	—	—	—	32	—	—
样品10	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
样品11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	32

表2 梯度洗脱程序

Table 2 Gradient elution

t/min	流动相/%	
	A	B
0	100	0
18	75	25
35	75	25
40	20	80
65	20	80
70	100	0
90	100	0

2.4 方法学验证

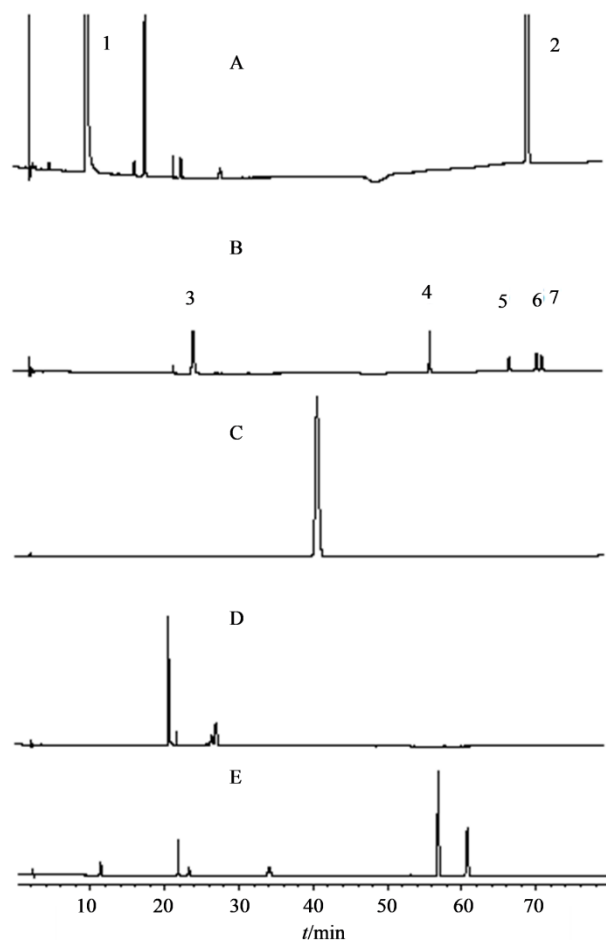
2.4.1 专属性考察 分别取已知杂质对照溶液、供试品溶液I(样品2高温10 d)、苯甲酸钠溶液、色素溶液、香精溶液样品各20 μL,按“2.3”项色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,溶剂、辅料对PA含量测定和有关物质检查均无干扰,各有关物质间分离度大于1.5,见图1。

2.4.2 线性关系考察 分别取PA、DX对照品适量,加入10%甲醇溶解并稀释成质量浓度分别为50、57、64、70、76 μg·mL⁻¹和160、180、200、220、240 μg·mL⁻¹的系列溶液;取对氨基酚储备液,用10%甲醇稀释成0.15、6.40、9.50、12.80、20.00 μg·mL⁻¹的系列溶液;取DX已知杂质储备液,用10%甲醇稀释成0.20、0.50、0.75、1.00、1.50 μg·mL⁻¹的系列溶液。按“2.3”项色谱条件测定上述溶液,记录峰面积,以质量浓度对峰面积进行线性回归,可得PA线性方程: $y=36\ 340\ 140x+57\ 748$, $r=0.999\ 5$,线性范围为50~76 μg·mL⁻¹;DX线性方程: $y=4\ 203\ 291x-98$, $r=$

0.999 0,线性范围为160~240 μg·mL⁻¹;对氨基酚线性方程: $y=58\ 387\ 172x+4\ 218$, $r=0.999\ 1$,线性范围为0.15~15.4 μg·mL⁻¹;DX杂质A线性方程: $y=21\ 344\ 215x+149$, $r=0.997\ 2$;DX杂质B线性方程: $y=19\ 003\ 449x-800$, $r=0.999\ 5$;DX杂质C线性方程: $y=16\ 247\ 839x-627$, $r=0.998\ 8$;DX氮氧化物线性方程: $y=38\ 470\ 588x-713$, $r=0.998\ 2$ 。

2.4.3 回收率考察 取PA对照品适量,加入处方量辅料,用10%甲醇溶解并稀释成50、64、76 μg·mL⁻¹,每个浓度样品3份,得PA回收率供试品溶液;取DX对照品适量,加入处方量辅料,用10%甲醇溶解并稀释成160、200、240 μg·mL⁻¹,每个浓度样品3份,得DX回收率供试品溶液;取对氨基酚储备液适量,加入处方制剂^[18],用10%甲醇稀释成6.4、12.8、20.0 μg·mL⁻¹,每个浓度样品3份,得对氨基酚回收率供试品溶液;取DX已知杂质储备液适量,加入处方制剂,用10%甲醇稀释成0.50、1.00、1.50 μg·mL⁻¹,每个浓度样品3份,得DX杂质回收率供试品溶液。取回收率供试品溶液按“2.3”项色谱条件测定,记录峰面积,计算回收率。PA回收率为101.09%,RSD为0.75%($n=9$);DX回收率为99.45%,RSD为0.59%($n=9$);对氨基酚回收率为105.9%,RSD为1.21%($n=9$);DX杂质A回收率为91.58%,RSD为3.05%($n=9$);DX杂质B回收率为99.23%,RSD为1.22%($n=9$);DX杂质C回收率为94.92%,RSD为2.12%($n=9$);DX氮氧化物回收率为97.63%,RSD为2.45%($n=9$)。

2.4.4 重复性考察 “2.3.3”项PA、DX、对氨基酚、



1-PA; 2-DX; 3-对氨基酚; 4-DX杂质B; 5-DX杂质C; 6-DX杂质A; 7-DX氮氧化物; A-供试品溶液 I; B-已知杂质对照溶液; C-苯甲酸钠溶液; D-色素溶液; E-香精溶液

1-acetaminophen; 2-dextromethorphan hydrobromide; 3-*p*-aminophenol; 4-dextromethorphan hydrobromide impurity B; 5-dextromethorphan hydrobromide impurity C; 6-dextromethorphan hydrobromide impurity A; 7-dextromethorphan hydrobromide nitrogen oxide; A-test sample I; B-solution of known impurities; C-sodium benzoate solution; D-pigment solution E-flavour solution

图1 专属性HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of Specificity

DX已知杂质回收率的中间质量浓度供试品溶液,重复制备6份,计算质量分数的RSD,其中PA为1.10%,DX为0.74%,对氨基酚为2.32%,DX杂质A为2.44%,DX杂质B为2.08%,DX杂质C为2.92%,DX氮氧化物为2.34%。

2.4.5 中间精密度考察 不同操作人员,按“2.3.3”项方法制备中间质量浓度回收率供试品溶液,重复进样6次,计算峰面积的RSD,其中PA为0.50%,DX为1.51%,对氨基酚为1.45%,DX杂质A为1.68%,DX杂质B为2.33%,DX杂质C为1.59%,DX氮氧化物为3.00%。

2.4.6 溶液稳定性考察 取“2.3.3”项下中间质量

浓度供试品溶液,分别于0、4、8、15、24、48 h,按“2.2”项色谱条件测定,记录峰面积并计算其RSD。其中PA RSD为0.73%,DX RSD为0.75%,DX杂质A RSD为4.82%^[19],DX杂质B RSD为0.91%,DX杂质C RSD为1.70%,DX氮氧化物RSD为3.94%。对氨基酚对照品为临用现配,未进行溶液稳定性试验。

2.4.7 检测限与定量限 取“2.3.2”项下对氨基酚供试品溶液和DX已知杂质供试品溶液,用10%甲醇逐步稀释成一系列溶液,按“2.2”项下色谱条件进样测定,以信噪比(*S/N*)为10时进样量作为定量限,*S/N*为3时进样量作为检测限。对氨基酚的检测限为0.798 7 ng,定量限为2.662 4 ng;DX杂质A的检测限为0.20 ng,定量限为10.2 ng;DX杂质B的检测限为0.20 ng,定量限为11.8 ng;DX杂质C的检测限为0.34 ng,定量限为11.8 ng;DX氮氧化物的检测限为0.20 ng,定量限为10.2 ng。

2.4.8 耐用性 取含量测定对照品溶液、已知杂质对照品溶液及“2.3.3”项下中间质量浓度供试品溶液,分别使用3个厂家同种填料色谱柱(安捷伦ZORBAX Eclipse Plus C₁₈色谱柱、ACE Excel 5 Super C₁₈色谱柱、迪马Platisil 5 μm ODS色谱柱)、改变体积流量(±0.1 mL·min⁻¹)、柱温(±5 °C)、流动相比(±3%)、缓冲盐pH值(±0.2)、波长(±2 nm),按“2.3”项色谱条件测定,每条件分别测定2次,外标法计算含量。耐用性结果显示,PA和DX与辅料峰及其他吸收峰分离度均大于1.5,含量测定结果的RSD均小于2.0%;对氨基酚、DX杂质A、DX杂质B、DX杂质C、DX氮氧化物与辅料及其他吸收峰分离度大于1.5,含量测定结果的RSD均小于6.0%。说明本方法在耐用性范围内,含量测定和有关物质检查结果准确。

3 结果

3.1 性状、pH值检测结果

相容性样品在高温和光照条件下,性状几乎无变化。其中PA与山梨醇混合溶液在光照10 d时,溶液中菌落明显,而其他样品均未出现菌落,判断上述结果为偶然现象;PA与色素样品、DX与色素样品、PA阴性制剂、DX阴性制剂和处方制剂在高温条件下未发生性状变化;而在光照条件下,除棕色PET瓶包装复方对乙酰氨基酚口服液外,上述样品从木槿紫色变为深蓝色。

与0 d相比,样品pH值逐渐增大,高温条件下增加幅度整体高于光照条件。PA阴性制剂、DX

阴性制剂和复方对乙酰氨基酚口服液,作为一个比较完整的制剂体系,pH值变化不明显,见表3。

3.2 含量测定结果

如图2所示,光照条件下,PA和DX的相容性样品含量降低程度总体高于高温条件;PA与依地酸二

表3 样品pH变化
Table 3 Changes of sample pH

样品	pH值					样品	pH值				
	0 d	高温 5 d	高温 10 d	光照 5 d	光照 10 d		0 d	高温 5 d	高温 10 d	光照 5 d	光照 10 d
PA	4.48	5.75	6.45	5.65	6.07	DX	4.56	4.9	6.53	6.51	8.14
PA+DX	4.64	6.2	7.01	6.16	6.42	DX+甘油	4.74	5.61	6.85	5.96	6.11
PA+甘油	4.56	5.22	5.70	4.88	6.71	DX+丙二醇	4.66	6.55	7.03	5.93	6.67
PA+丙二醇	4.72	6.52	7.01	4.96	5.97	DX+山梨醇	4.71	5.20	5.37	5.25	5.63
PA+山梨醇	4.69	4.81	7.06	5.53	5.57	DX+三氯蔗糖	4.86	4.96	5.42	5.31	6.44
PA+三氯蔗糖	4.82	4.95	5.02	4.70	5.06	DX+苯甲酸钠	5.22	5.13	5.32	5.24	5.09
PA+苯甲酸钠	5.07	5.43	5.46	5.14	5.09	DX+依地酸二钠	4.7	4.75	4.72	4.76	4.87
PA+依地酸二钠	4.79	5.18	5.54	4.85	5.02	DX+黄原胶	4.82	4.57	4.58	5.19	5.38
PA+黄原胶	4.79	5.78	5.38	4.94	5.2	DX+色素	4.77	6.06	7.32	6.25	6.42
PA+色素	4.65	5.06	6.68	5.37	5.63	DX+香精	4.23	4.33	6.64	4.27	4.79
PA+香精	4.22	4.83	5.55	4.42	4.54	PA 阴性	4.84	4.86	4.82	4.84	4.86
DX 阴性	4.82	4.88	4.87	4.87	4.92	复方对乙酰氨基酚口服液	4.75	4.77	4.76	4.79	4.81

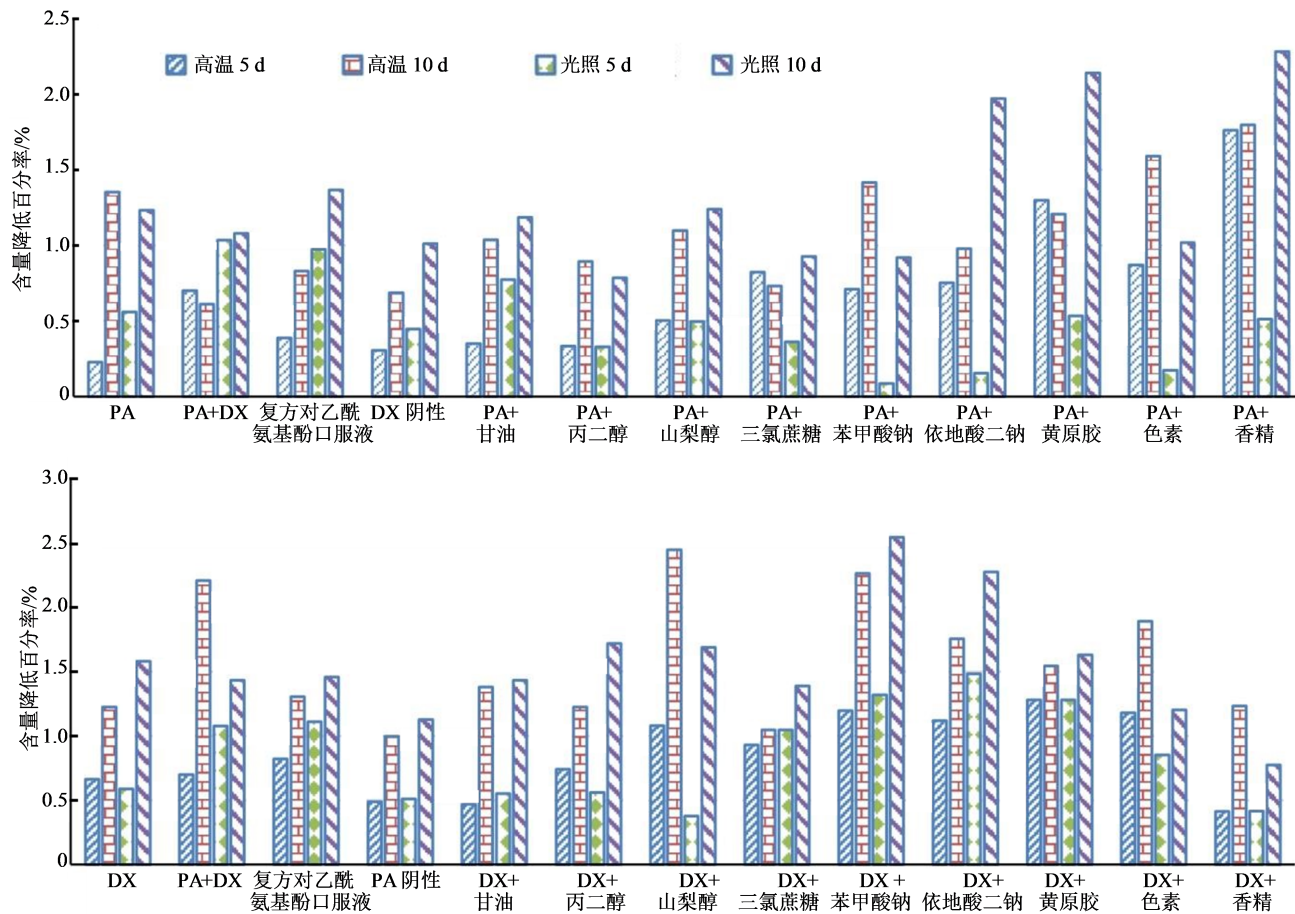


图2 PA、DX含量变化
Fig. 2 Changes of PA and DX content

钠、黄原胶和香精的相容性样品含量降低幅度高于PA溶液;DX与苯甲酸钠和依地酸二钠的辅料相容性样品含量降低幅度较高。辅料相容性样品含量降低幅度均在2.5%以下。

3.3 有关物质检查结果

相容性样品中PA和DX已知杂质、总杂质含量产生情况见表4。

PA单成分样品、PA+DX混合样品、丙二醇相

表4 杂质产生情况
Table 4 Impurities change

名称	杂质/%				
	0 d	高温 5 d	高温 10 d	光照 5 d	光照 10 d
PA	PA 总杂 0.056	PA 总杂 0.204	对氨基酚 0.002、 PA 总杂 0.987	PA 总杂 0.138	PA 总杂 0.235
PA+DX	PA 总杂 0.058	PA 总杂 0.567	对氨基酚 0.003、 PA 总杂 1.430、 DX 氮氧化物 0.062、 DX 总杂 0.062	PA 总杂 0.215、 DX 总杂 0.211	PA 总杂 0.268、 DX 总杂 0.323
PA+甘油	PA 总杂 0.070	PA 总杂 0.105	PA 总杂 0.284	PA 总杂 0.178	PA 总杂 0.251
PA+丙二醇	PA 总杂 0.198	PA 总杂 0.369	PA 总杂 0.749	PA 总杂 0.453	PA 总杂 0.703
PA+山梨醇	PA 总杂 0.092	PA 总杂 0.113	PA 总杂 0.420	PA 总杂 0.129	PA 总杂 0.381
PA+三氯蔗糖	PA 总杂 0.056	PA 总杂 0.126	PA 总杂 0.222	PA 总杂 0.162	PA 总杂 0.381
PA+苯甲酸钠	PA 总杂 0.056	PA 总杂 0.164	PA 总杂 0.345	PA 总杂 0.221	PA 总杂 0.614
PA+依地酸二钠	PA 总杂 0.064	PA 总杂 0.105	对氨基酚 0.002、 PA 总杂 0.163	PA 总杂 0.103	PA 总杂 0.282
PA+黄原胶	PA 总杂 0.056	PA 总杂 0.130	PA 总杂 0.310	PA 总杂 0.145	PA 总杂 0.396
PA+色素	PA 总杂 0.072	PA 总杂 0.154	PA 总杂 0.406	PA 总杂 0.087	PA 总杂 0.190
PA+香精	PA 总杂 0.069	PA 总杂 0.188	对氨基酚 0.002、 PA 总杂 0.272	PA 总杂 0.331	PA 总杂 1.316
PA 阴性	未检出	未检出	未检出	未检出	DX 总杂 0.200
DX 阴性	PA 总杂 0.066	PA 总杂 0.189	对氨基酚 0.006、 PA 总杂 0.786	PA 总杂 0.238	PA 总杂 0.643
复方对乙酰氨基酚口服液	PA 总杂 0.088	PA 总杂 0.129	PA 总杂 0.232、 DX 总杂 0.134	PA 总杂 0.301、 DX 总杂 0.240	PA 总杂 0.606、DX 氮氧化物 0.010、 DX 杂质 B 0.044、DX 杂质 C 0.079、DX 总杂 0.316
DX	未检出	未检出	未检出	DX 杂质 C 0.055、 DX 总杂 0.369	DX 杂质 C 0.331、DX 总杂 1.904
DX+甘油	未检出	未检出	未检出	未检出	DX 杂质 C 0.099、DX 总杂 0.234
DX+丙二醇	未检出	未检出	未检出	DX 总杂 0.051	DX 杂质 C 0.032、DX 总杂 0.114
DX+山梨醇	未检出	未检出	未检出	未检出	DX 杂质 C 1.007、DX 氮氧化物 0.102、DX 总杂 2.257
DX+三氯蔗糖	未检出	未检出	未检出	未检出	DX 杂质 C 0.042、DX 总杂 0.133
DX+苯甲酸钠	未检出	DX 总杂 0.029	DX 总杂 0.090	DX 总杂 0.209	DX 杂质 B 0.035、DX 杂质 C 0.104 DX 总杂 1.463
DX+依地酸二钠	未检出	未检出	未检出	未检出	DX 总杂 0.051
DX+黄原胶	未检出	未检出	未检出	DX 杂质 C 0.068、 DX 总杂 0.114	DX 杂质 C 0.236、DX 总杂 0.548
DX+色素	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
DX+香精	未检出	未检出	未检出	未检出	DX 总杂 0.200

容性样品及DX阴性制剂在高温条件下(60℃、10 d)PA总杂质含量超过质控限(0.6%)^[19]。DX阴性制剂、复方对乙酰氨基酚口服液、丙二醇相容性样品、苯甲酸钠相容性样品及香精相容性样品在光照条件(10 d)下PA总杂质含量超过质控限。对氨基酚仅在高温样品中产生,且含量较低。

DX在高温条件下稳定性较高,几乎未产生相关杂质;DX在光照条件下稳定性较差,DX杂质B、DX杂质C和DX氮氧化物在部分样品中检出。DX与山梨醇的相容性样品中,DX杂质C超过单个杂质限度1.0%,DX单成分样品、DX与山梨醇的相容性样品中杂质含量达到质控限2.0%水平^[20]。

4 讨论

目前辅料相容性试验多参考《化学药物制剂研究基本技术指导原则》进行样品制备和破坏处理,但该指导原则主要针对固体制剂相容性试验,对口服液体制剂指导意义不大。口服液体制剂中有效成分为溶解状态,并具有适宜的pH缓冲范围,若按照固体制剂相容性试验处理方式,不能真实反映有效成分与辅料间相互作用情况。本实验将PA、DX与辅料混合后,调节pH值至制剂水平,能够模拟有效成分与辅料在制剂中接触环境,得到更可靠的相容性结果。

复方对乙酰氨基酚口服液,含2个主成分,杂质较多,且多个辅料有紫外吸收。本研究建立了1套HPLC法,可检测多成分含量及其有关物质含量。本方法专属性强、灵敏度高,重复性和准确性好,原辅料相容性试验中有关物质含量与主成分含量降低水平基本一致。

PA在酸碱条件下易水解,稳定性降低,从相容性实验结果可以看出,PA与偏酸性辅料的混合样品,含量降低幅度和杂质总量较高。光照条件下PA总杂质含量高于高温条件,有研究指出,随着溶液pH升高,PA苯环的上电子云密度逐渐增加,提高了亲电性的羟基进攻苯环的几率,因此发生光解反应^[21]。本实验表明适量色素可有效达到避光作用,PA总杂质含量约为0.2%。

从含量测定结果和有关物质检测结果可以看出pH增高不利于DX稳定性。苯甲酸钠显碱性,其相容性样品的含量降低约2.5%,总杂质含量高达1.4%;而香精显酸性,其相容性样品含量降低约1.0%,总杂质含量为0.2%。有关物质检查结果显示,DX在光照条件下稳定性较差,产生了DX杂质B、DX杂质C、DX氮氧化物等杂质,总杂质含量最

高达到2.0%。色素有利于提高DX光稳定性,色素相容性样品中未检出相关杂质;采用棕色包装制剂的DX总杂质含量较低,约为0.3%。

本次辅料相容性研究结果显示,单个辅料造成主成分稳定性降低程度与阴性制剂稳定性降低程度相似,表明对主成分稳定性影响较大的因素为溶液pH和光照。将主成分制备成具有一定pH缓冲区间的制剂,并采用避光性较好的包装材料能够有效提高PA和DX的稳定性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 叶静,张晓宇,方群,等. 对乙酰氨基酚注射液制备工艺及稳定性研究[J]. 云南化工, 2019, 46(1): 59-61.
Ye J, Zhang X Y, Fang Q, et al. Preparation process and the stability of acetaminophen injection and the stability [J]. Yunnan Chem Technol, 2019, 46(1): 59-61.
- [2] Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: New vistas of an old drug [J]. CNS Drug Rev, 2006, 12(3/4): 250-275.
- [3] 陈禹霖,许巍. 氢溴酸右美沙芬药物滥用致少年中毒[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(5): 388-390.
Chen Y L, Xu W. Juvenile poisoning caused by drug abuse of dextromethorphan hydrobromide [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2017, 24(5): 388-390.
- [4] 费路华,费瀚雨,聂小春. 氢溴酸右美沙芬有关物质的测定[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(7): 1250-1256.
Fei L H, Fei H Y, Nie X C. Determination of related substances in dextromethorphan hydrobromide [J]. Chin J Pharm Anal, 2015, 35(7): 1250-1256.
- [5] Amaratunga P, Clothier M, Lorenz Lemberg B, et al. Determination of dextromethorphan in oral fluid by LC-MS-MS [J]. J Anal Toxicol, 2016, 40(5): 360-366.
- [6] 柯刚,李荣,蒋英蓝,等. 含麻黄碱类成分的感冒咳嗽药在儿童使用中存在的问题及建议[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(22): 1757-1760.
Ke G, Li R, Jiang Y L, et al. Problems and suggestions on the use of cough and cold medicines containing Ephedra alkaloids in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(22): 1757-1760.
- [7] 胡玉钦,张运好,邓鸣,等. 氨酚伪麻美芬片II在健康人体内的药动学和生物等效性[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(3): 165-169.
Hu Y Q, Zhang Y H, Deng M, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of paracetamol, pseudoephedrine and dextromethorphan tablets II in healthy volunteers [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2008, 27(3): 165-169.

- [8] 陈鑫, 卢安, 王向宇, 等. 儿童口服液体药物制剂的技术难点及研发策略分析 [J]. 药学学报, 2021, 56(1): 130-137.
Chen X, Lu A, Wang X Y, et al. Analysis of technical difficulties and new strategies of oral liquid pharmaceutical preparation for children [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(1): 130-137.
- [9] 张倩, 夏学军. 药物制剂中药物与辅料相互作用的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(1): 32-41.
Zhang Q, Xia X J. Progress in interaction between drugs and excipients in pharmaceutical formulations [J]. Chin J Pharm, 2021, 52(1): 32-41.
- [10] 孙亚洲. 原辅料相容性研究的重点内容与案例分析 [EB/OL]. (2021.05.16) [2021.11.22]. https://appnv8mymx8987.h5.xiaoeknow.com/content_page/eyJ0eXBlljoxMiwicmVzb3VyY2VfdHlwZSI6NCwicmVzb3VyY2VfaWQiOiJzXzVIYmI0MzZlNTkxOWFfZEVhdW51UXMiLCJwcm9kdWN0X2lkIjoilwiYXBwX2lkIjoilYXBwblY4bVlwbVg4OTg3IiwZLXh0cmFfZGF0YSI6MmH0?entry=2&entry_type=2001.
Sun Y Z. Key contents and case study of the compatibility of raw materials and auxiliary materials [EB/OL]. (2021.05.16) [2021.11.22]. https://appnv8mymx8987.h5.xiaoeknow.com/content_page/eyJ0eXBlljoxMiwicmVzb3VyY2VfdHlwZSI6NCwicmVzb3VyY2VfaWQiOiJzXzVIYmI0MzZlNTkxOWFfZEVhdW51UXMiLCJwcm9kdWN0X2lkIjoilwiYXBwX2lkIjoilYXBwblY4bVlwbVg4OTg3IiwZLXh0cmFfZGF0YSI6MmH0?entry=2&entry_type=2001.
- [11] 张婷, 彭红, 肖飞, 等. 药用辅料与药物活性成分相互作用及其分析技术研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 322-328.
Zhang T, Peng H, Xiao F, et al. The interaction between pharmaceutical ingredients and drug active components and their analytical techniques [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(3): 322-328.
- [12] 朱恒怡, 江舸, 刘峰, 等. 复方氨酚苯海拉明片有关物质及原辅料相容性研究 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(8): 1506-1514.
Zhu H Y, Jiang G, Liu F, et al. Study on the test of related substances in compound paracetamol and diphenhydramine hydrochloride tablets and the compatibility of raw material and excipient [J]. Chin J Pharm Anal, 2019, 39(8): 1506-1514.
- [13] 李先福, 李蒙, 李龙, 等. 盐酸右美托咪定凝胶剂的原辅料相容性研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(11): 867-872.
Li X F, Li M, Li L, et al. Compatibility of raw material and excipients in dexmetomidine hydrochloride gel [J]. J Int Pharm Res, 2019, 46(11): 867-872.
- [14] 杨大龙, 严相平, 冷柏榕. 高效液相色谱法测定酚麻美敏片中对氨基酚含量 [J]. 中国药业, 2018, 27(19): 17-19.
Yang D L, Yan X P, Leng B R. Content determination of *p*-aminophenol in Fenma Meimin tablets by HPLC [J]. China Pharm, 2018, 27(19): 17-19.
- [15] 李滋, 刘帅, 王卫. HPLC法测定酚麻美敏口服溶液中对氨基酚的含量 [J]. 天津药学, 2020, 32(4): 1-3.
Li Z, Liu S, Wang W. HPLC method for the determination of *p*-aminophenol in phenememamine oral solution [J]. Tianjin Pharm, 2020, 32(4): 1-3.
- [16] 王丽琼, 吴丽. 高效液相色谱法同时测定感冒清胶囊中对乙酰氨基酚和盐酸吗啡含量 [J]. 中国药业, 2019, 28(21): 38-40.
Wang L Q, Wu L. Simultaneous determination of paracetamol and moroxydine hydrochloride in ganmaoqing capsules by HPLC [J]. China Pharm, 2019, 28(21): 38-40.
- [17] Shabrawy Y E, Gindy A E, Shoeib A S, et. An HPLC method for determination of 15 pharmaceutical compounds in anti-cold products [J]. Stand Res J Pharm Pharmacol, 2014, 1(4): 86-94.
- [18] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 482.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 482.
- [19] The United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia: General Chapters [S]. 43th Edition. 2020: 45.
- [20] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 941-942.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 941-942.
- [21] 刘钰, 杨曦, 高颖. 扑热息痛在硝酸根溶液中的光解研究 [J]. 环境科学, 2007, 28(6): 1274-1279.
Liu Y, Yang X, Gao Y. Photodegradation of paracetamol in nitrate solution [J]. Environ Sci, 2007, 28(6): 1274-1279.

[责任编辑 兰新新]