

# 盐酸氨溴索片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究

DIS-001

**摘要：** 本文建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400 配合液相色谱方法测定盐酸氨溴索片溶出率的方法。盐酸氨溴索片经溶出实验，用超高效液相色谱 LC-30A 系统进行含量测定。在四种介质中分别对两组 33 $\mu$ g/mL 浓度的盐酸氨溴索对照品连续测定 3 次作为对照，结果显示使用岛津 SNTR-8400 溶出度仪以及岛津 LC-30A 超高效液相色谱系统在测定盐酸氨溴索片体外溶出曲线时具有良好适应性和重复性，能够满足国家规定药物体外溶出曲线测定的相关要求。

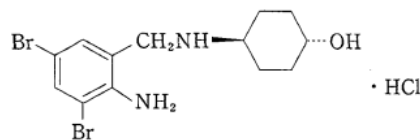
**关键词：** 盐酸氨溴索 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 高效液相色谱

盐酸氨溴索 (Ambroxol Hydrochloride)

于 20 世纪 80 年代在德国上市，后在法国、日本等国家陆续上市，是目前临床作用较强的祛痰药。其作用机理为增加呼吸道黏膜浆液腺的分泌，减少粘液腺分泌，促进肺表面活性物质分泌，增加支气管纤毛运动，使痰液易于咳出。

盐酸氨溴索片为固体制剂，其体外溶出度的考察不仅是评价产品质量的一个重要指标，还是我国食品药品监督管理局规定的仿制药一致性评价中需要与原研药对比的一个重要指标。

本研究根据国食药监注 [2013]34 号文《国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》要求制定的仿制药质量一致性评价—盐酸氨溴索片一致性评价参比制剂 / 溶出曲线测定（草案）制定实验方案。使用岛津 SNTR-8400 溶出度仪和 LC-30A 超高效液相色谱



盐酸氨溴索的结构式

## 实验部分

### 1.1 药品与试剂

盐酸氨溴索片（上海勃林格殷格翰药业有限公司）；乙腈（Merck 公司，HPLC 级别）；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

### 1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，具体配置包括 FST-6000 自动过滤器工作站，SSAS-6000 自动取样器。超高效液相色谱仪 LC-30A 系统，具体配置为 LC-30AD $\times$ 2 输液泵，DGU-20A5R 在线脱气机，SIL-30AC 自动进样器，CTO-30A 柱温箱，CBM-20A 系统控制器，LabSolutions Ver.5.60 色谱工作站。



### 1.3 分析条件

#### 液相条件

色谱柱: Shim-pack XR-ODS II 2.0 mm I.D.× 75 mm L., 2.2 μm

流动相 A: 0.01 mol/L 磷酸二氢铵水溶液

流动相 B: 乙腈

洗脱方式: 等度洗脱, A / B = 1:1(v/v)

流速: 0.4 mL/min

柱温: 40°C

检测波长: 244 nm

进样量: 5μL

#### 溶出度测定条件

根据国家药品监督管理局制定的盐酸氨溴索片仿制药一致性评价草案, 称取本品量 30 mg。以 0.1 mol/L HCl, pH 4.5, pH 6.8 和水四种溶液作为溶出介质, 桨板法, 溶出介质体积 900 mL, 转速为 50 r/min, 温度 (37±0.2) °C, 依法操作。分别于 5, 10, 15, 20, 30 min 五个时间点定点取样 10 mL, 其中馏分量 3 mL, 废液量 7 mL, 自动补液, 在线过滤。液相检测波长设置为 244 nm, 与其他条件均参照《中国药典》2010 版盐酸氨溴索片含量测定方法。

### 1.4 四种溶出介质的配制以及对照品的配制

#### 1.4.1 0.1mol/L HCl 溶出介质的配制

取 9 mL 盐酸, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 1。

表 1 盐酸溶液的配制

pH 值	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
盐酸 (mL)	9.00	7.65	6.05	4.79	3.73	2.92	2.34	1.84	1.46	1.17	0.92	0.70

#### 1.4.2. pH 4.5 溶出介质的配制

取醋酸钠 2.99 g, 2 mol/L 醋酸溶液 (取 120.0 g 冰醋酸用水稀释至 1000 mL, 即得) 14.0 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

表 2 醋酸盐缓冲溶液

pH 值	3.8	4.0	4.5	5.5	5.8
醋酸钠取样量 (g)	0.67	1.22	2.99	5.98	6.23
2mol/L 醋酸溶液取样量 (mL)	22.6	20.5	14.0	3.0	2.1

#### 1.4.3. pH 6.8 溶出介质的配制

取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 3。

表3 磷酸盐缓冲液

pH 值	4.5	5.5	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	0	9.0	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0
pH 值	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	112.0	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

#### 1.4.4. 水介质

使用桶装蒸馏水。

#### 1.4.5. 对照品溶液的配制

四种介质的对照品溶液需分别配制，具体方法：

- (1) 精密称取 33.3 mg 盐酸氨溴索标准品溶解于一定量实验介质中；
- (2) 将 (1) 中完全溶解的标准品定容至 100 mL；
- (3) 取 100  $\mu$ L (2) 中溶液稀释至 1 mL 过滤后进样；
- (4) 重复上述操作一次，共配制 2 个对照品，各进样 3 次共 6 次取平均值作为对照品测定值。

## 结果与讨论

### 2.1 盐酸氨溴索液相色谱图

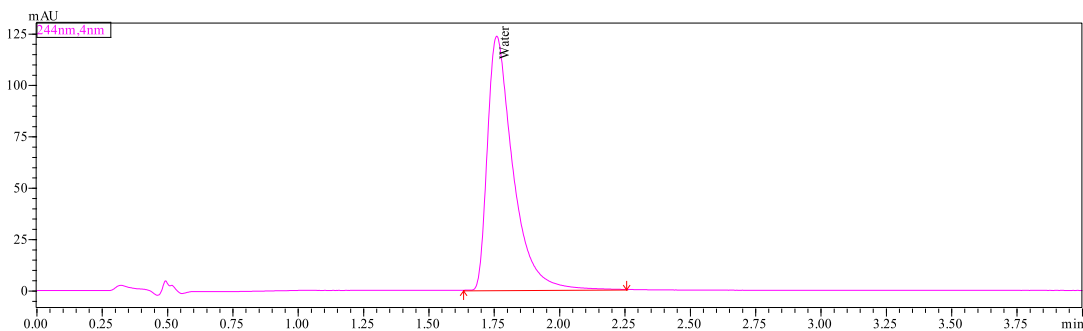


图1 盐酸氨溴索对照品的液相色谱图

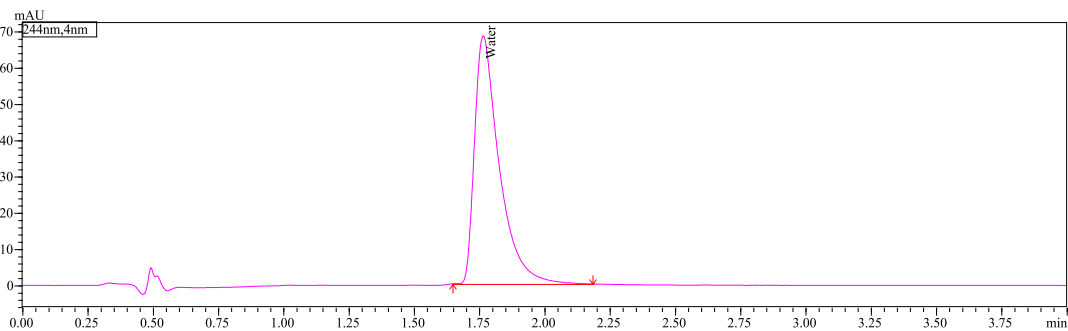


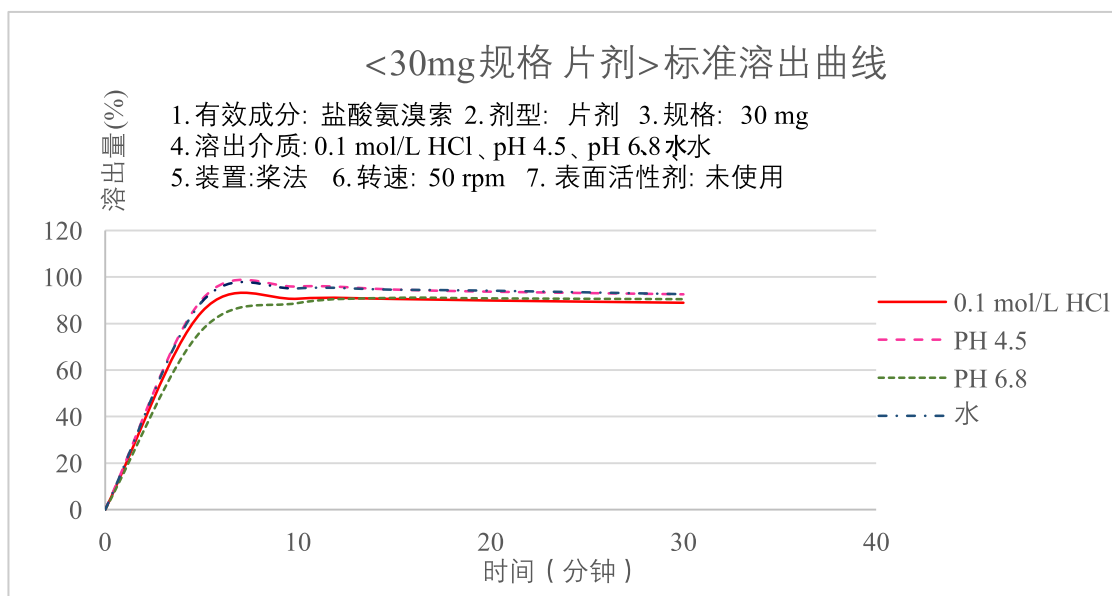
图2 盐酸氨溴索溶出样品的液相色谱图

## 2.2 盐酸氨溴索片溶出度测定结果

表4 盐酸氨溴索片溶出度测定结果 (n=12,  $\bar{x}\pm s$ )

时间 (min)	累计溶出量			
	0.1 mol/L HCl	PH 4.5	PH 6.8	水
5	84.93±2.69	90.08±5.69	76.98±3.77	89.24±7.08
10	90.68±1.04	95.85±1.27	88.81±1.36	95.13±1.56
15	90.57±1.05	94.54±0.79	91.02±1.03	94.55±1.21
20	89.89±0.86	93.63±0.91	90.80±1.11	94.16±4.00
30	88.94±1.08	92.51±0.75	90.47±0.99	92.64±1.52

## 2.3 四种介质中盐酸氨溴索溶出度曲线



## 结论

本研究建立了使用岛津 SNTR-8400AT 和 LC-30A 超高效液相色谱测定盐酸氨溴索片体外溶出曲线的实验方法。实验结果显示四种溶出曲线与国家药品质量监督局仿制药一致性评价草案中规定的盐酸氨溴索溶出曲线相似, 在 15 分钟时, 盐酸氨溴索片的平均溶出量不低于 85%。