

咽速康气雾剂变更辅料对生产工艺及质量的影响

常新全^{1*}, 杨娜², 宋潇², 刘玉川², 李飒², 李昌福²

(1. 中国药材公司, 北京 102600; 2. 华颐药业有限公司, 北京 102600)

[摘要] **目的:**考察抛射剂变更对咽速康气雾剂生产工艺及质量的影响。**方法:**通过观察药液与抛射剂混合液的均一性筛选咽速康气雾剂处方,以总揿次数为指标优选四氟乙烷灌装量,以泄漏率、残留量、外观等为指标,对比咽速康气雾剂变更抛射剂前后的质量。**结果:**药液与抛射剂混合液无分层现象,均一性良好。四氟乙烷灌装量 4.5 g 时,总揿次数与变更前基本一致。泄漏率、残留量、体外喷雾雾滴粒度分布、模拟体内微细粒子分布、外观等与变更前均无显著性差异。**结论:**变更抛射剂和定量阀门后,产品处方无需调整。生产工艺需将四氟乙烷的灌装量由 2.5 g 调至 4.5 g。生产工艺稳定可控,药品质量具有一致性。

[关键词] 咽速康气雾剂; 二氯二氟甲烷; 四氟乙烷; 生产工艺

[中图分类号] R283.6;R943;R944.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0048-04

[doi] 10.11653/syfy2013180048

Effects of Excipient Change on Productive Technology and Quality of Yansukang Aerosols

CHANG Xin-quan^{1*}, YANG Na², SONG Xiao², LIU Yu-chuan², LI Sa², LI Chang-fu²

(1. China National Corp. of Traditional & Herbal Medicine, Beijing 102600, China;
2. Huayi Pharmaceutical Co. Ltd, Beijing 102600, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate productive technology and quality of Yansukang aerosols after changed excipient. **Method:** Through observing uniformity of mixture of liquid and propellant, Yansukang aerosol prescription was screened, with total press times as index to optimize tetrafluoroethane filling volume, leakage rate, residual, appearance were taken as qualitative and quantitative indicators to make comparative study on Yansukang aerosols before and after propellant changed. **Result:** Mixture of liquid and propellant was homogeneous without stratification phenomenon; When tetrafluoroethane filling volume was 4.5 g, total press times was almost the same with that before propellant changed; Leakage rate, residual, droplet size distribution of *in vitro* spray and simulated distribution of *in vivo* micro-particles distribution, appearance and so on all had no significant difference. **Conclusion:** Product prescription was not necessary to be adjusted after change of propellant and quantitative valve. Filling volume of tetrafluoroethane should be adjusted from 2.5 g to 4.5 g. Productive technology was controllable and stable, quality of Yansukang aerosols was consistent before and after propellant changed.

[Key words] Yansukang aerosols; dichlorodifluoromethane; tetrafluoroethane; productive technology

咽速康气雾剂来源于“六神丸”,是由人工牛

黄、珍珠、雄黄、蟾酥、人工麝香、冰片等制成的定量气雾剂,具有解毒、消肿、止痛功能,临床用于咽喉肿痛、单双乳蛾的肺胃实热证。根据《国食药监注[2006]279号文件》,开展了咽速康气雾剂中抛射剂的变更研究,同时变更定量阀门^[1-8]。在药液灌装量不变的情况下,为保证变更抛射剂和定量阀前后

[收稿日期] 20130428(008)

[通讯作者] *常新全,硕士,高级工程师,从事中成药研发、生产工艺和质量检验研究, Tel: 010-61252991, E-mail: 13911273610@139.com

每揆喷量的一致性,本实验进行了变更抛射剂和定量阀门前、后总揆次和药液状态的对比研究,生产了3批中试产品,考察产品的泄漏率、残留量、体外喷雾雾滴粒度分布、模拟体内微细粒子分布等^[9],为咽速康气雾剂的生产与应用提供依据。

1 材料

华颐药业有限公司气雾剂生产线(GMP证书编号京J0360),LDSA-1400A型激光粒度分布测量仪(日本TOHNICHI公司),DK-98-1型电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司),DUSA for MDI型气雾剂剂量收集器(Copley Scientific公司,符合欧盟药典标准),M170型微细粒子分布测定仪(MSP公司,EP收载)。

华蟾酥毒基、脂蟾毒配基、胆酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号110803-200605分别为110718-200507,100078-200414),砷标准液(国家化学试剂质检中心,10 mg·L⁻¹,配制日期2011-08-19),咽速康气雾剂(自制,抛射剂为氟利昂的批号1202001,1202002,1202003,抛射剂为四氟乙烷的批号1105001,1105002,1105003),1,2-丙二醇(北京化工厂),失水山梨醇单油酸酯(司盘-80,汕头市西陇化工厂有限公司),四氟乙烷^[10][中化近代环保化工(西安)有限公司],甲醇、正丙醇为色谱纯,水为哇哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯。

人工牛黄饮片(白云山东泰商丘药业有限公司,批号110310),蟾酥、珍珠饮片(安国市昌达中药材饮片有限公司,批号分别为1100801,1109001),雄黄饮片(郑州瑞龙制药股份有限公司,批号090801),人工麝香饮片(北京联馨药业有限公司,批号2010YR244),冰片饮片(安国金桐冰片有限公司,批号110103),经作者鉴定,均符合《中国药典》2010年版相关项下要求。

2 方法与结果

2.1 咽速康气雾剂的制备 人工牛黄、珍珠、雄黄干燥后粉碎成极细粉,蟾酥、人工麝香用无水乙醇回流提取3次,依次提取3,2,1.5 h,滤过,合并滤液,加冰片使溶解,加入人工牛黄、雄黄、珍珠极细粉,用无水乙醇稀释至1.5 L,依次加入1,2-丙二醇和15%司盘-80的无水乙醇溶液各500 mL,不断搅拌,灌封于特制耐压瓶内,制成1000瓶,压入抛射剂(二氯二氟甲烷或四氟乙烷)适量,即得。

2.2 定量室考察

2.2.1 相同体积定量室 分别选用适用于二氯二氟甲烷和四氟乙烷的定量阀门,定量室体积均为

63 μL。按2.1项下方法各制备10瓶样品,每瓶压入抛射剂2.5~2.7 g,结果每瓶平均总揆次分别为95.7(RSD 2.4%),76次(RSD 1.5%),存在显著差异,每瓶总揆次的显著减少,必然会引起每揆喷出药物成分的增加,而本品含有蟾酥、雄黄,可能会存在安全性影响。

2.2.2 50 μL 定量室 选择定量室体积为50 μL的定量阀,压入不同质量(2.0~2.2,2.5~2.7,3.0~3.2 g)的四氟乙烷作抛射剂,各制备10瓶样品,考察每瓶总揆次的变化情况,结果每瓶平均总揆次分别为88.8(RSD 1.55%),97.0(RSD 1.56%),108.1次(RSD 3%),表明抛射剂的灌装量会影响每瓶总揆次,试验发现样品在每揆喷射完成后,药液的喷射力度较变更抛射剂前明显变小,导向套前端经常流出药液,故认为不宜采用50 μL定量室的定量阀。

2.2.3 63 μL 定量室 拟采用63 μL定量室的定量阀门,压入不同质量(3.0~3.2,4.0~4.2,4.5~4.7,5.0~5.2 g)四氟乙烷作抛射剂,分别制备10瓶样品,结果每瓶平均总揆次分别为81.1,89.6,95.2,105.8次,RSD分别为2.86%,1.43%,1.23%,2.48%,表明压入四氟乙烷4.5~4.7 g时,制得样品的每瓶平均总揆次与变更前相近,且导向套装置漏液现象较为轻微,故决定采用63 μL定量室的定量阀门,压入四氟乙烷抛射剂的质量4.5 g。

2.3 抛射剂变更后对药液状态的影响 耐压透明玻璃瓶容积(V_1)23.5 mL,咽速康气雾剂所用铝瓶容积(V_2)8.0 mL, $V_1/V_2=2.94$ 。原铝瓶咽速康气雾剂每瓶灌装药液2.5 mL,灌装二氯二氟甲烷2.5~2.7 g,压入四氟乙烷抛射剂4.5~4.7 g,故变更后试验用样品玻璃瓶每瓶灌装药液7.3 mL,灌装二氯二氟甲烷7.3~7.5 g,灌装四氟乙烷13.2~13.4 g。

2.3.1 不含中药时溶剂与抛射剂的溶解性考察 剔除处方中6味中药,选择无水乙醇、1,2-丙二醇和司盘-80为溶剂,按2.1项下方法制备适量溶剂混合液,每瓶灌装溶剂混合液7.3 mL,分别观察灌装二氯二氟甲烷、四氟乙烷、四氟乙烷7.3~7.5,7.3~7.5,13.2~13.4 g的溶解性,结果均未出现分层现象,证明溶剂和抛射剂的溶解性能良好。

2.3.2 不含固体原粉中药时药液与抛射剂的溶解性考察 剔除人工牛黄、雄黄和珍珠,按2.1项下方法制备适量药液,每瓶灌装药液7.3 mL,分别观察灌装二氯二氟甲烷、四氟乙烷、四氟乙烷7.3~7.5,7.3~7.5,13.2~13.4 g的溶解性,结果均未出现分

层现象,证明药液和抛射剂间溶解性能良好。

2.4 中试样品制备与检测 按 2.1 项下方法制备 3 500 瓶样品,即药材及溶剂用量均增至 2.1 项下的 3.5 倍,压入四氟乙烷 4.5 g,制得 3 批咽速康气雾剂中试样品。

2.4.1 泄漏率检查^[1] 参照《中国药典》2010 版二部附录 II【泄漏率】项下进行检查,3 批中试样品年泄漏率分别为 0.621% ,0.507% ,0.751% ,符合规定。

2.4.2 残留量检查 量取待灌装药液,置已称定质量的量瓶中,定容至 100 mL,精密称定,计算药液密度 0.871 g·mL⁻¹,根据每瓶咽速康气雾剂灌装药液 2.5 mL,计算每瓶药液质量 2.177 g。取供试品 1 瓶,除去导向套和包装标签,用乙醇将表面清洗干净,待表面完全干燥后,精密称定质量,将供试品充分振摇,倒置将药液完全喷出,喷至不再有气体喷出,精密称定质量(W_1),将瓶盖打开,用乙醇将定量阀和瓶内清洗干净,待完全干燥后,精密称定质量(W_2),计算每瓶残留率。结果变更抛射剂和定量阀前的 3 批样品残留率分别为 13.55% ,14.33% ,13.77% ,变更后 3 批样品残留率分别为 8.97% ,9.07% ,9.98% ,约比变更前降低 4% ,说明瓶内药液残留更少。

$$\text{每瓶残留率} = (W_1 - W_2) / \text{药液质量} \times 100\%$$

2.4.3 体外喷雾雾滴粒度分布 咽速康气雾剂为非吸入气雾剂,用药部位为口腔咽喉黏膜,鉴于其含有雄黄极细粉,需保证绝大部分喷出雾滴粒径 < 10 μm。取咽速康气雾剂样品每批 3 瓶,振摇 10 s,分别预喷 6 次,至稳定后,在导管出口距离检测激光束 5~6 cm 处按下触动器,记录第 1 次喷雾雾滴激光粒度分布;再喷射 10 次后,记录第 2 次喷雾雾滴激光粒度分布;再喷射 10 次后,记录第 3 次喷雾雾滴激光粒度分布。结果变更抛射剂和定量阀前 < 10 μm 药液雾滴粒度累积率分别为 9.4% ,7.26% ,6.71% ,变更后则分别为 8.7% ,7.57% ,9.91% ,变更前后无明显变化^[2],表明药液雾滴将主要沉积在咽喉部位,进入气管内药液雾滴极少。

2.4.4 模拟体内微细粒子分布 采用微细粒子分布测定仪(8 级撞击器^[3]),以蟾酥中华蟾酥毒基为指标,对药液微细粒子分布进行测定,结果见表 1,表明从气雾剂装置中喷出的药液约 70% 沉积在撞击器的弯头部分(代表人体的咽喉部位),仅有 < 5% 沉积在撞击器的 2~8 级(气管和支气管等部位),证明变更抛射剂后药液主要停留部位仍为咽喉部位,进入气管的药液量极少。

表 1 变更抛射剂和定量阀前后咽速康气雾剂的体内微细粒子分布

样品	装置质量 分数/%	弯头质量 分数/%	1 级/%	2 级/%	3 级/%	4 级/%	5 级/%	6~8 级/%	质量中质空气流 动力学直径/μm	GSD /μm
1202001	27.68 ± 3.04	67.61 ± 3.23	1.50 ± 0.35	0.86 ± 0.16	0.68 ± 0.07	0.66 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.58 ± 0.05	6.62 ± 0.86	3.43 ± 0.22
1105001	23.03 ± 2.86	72.30 ± 2.79	1.46 ± 0.21	0.86 ± 0.04	0.75 ± 0.04	0.65 ± 0.07	0.40 ± 0.05	0.56 ± 0.07	6.34 ± 0.63	3.45 ± 0.20

2.5 质量对比 分别取变更抛射剂和定量阀前、后样品各 3 批,按修订的咽速康气雾剂质量标准草案中与抛射剂相关指标,进行质量对比研究,结果见表 2,表明变更抛射剂前后相关质量指标无较大变化,二氯二氟甲烷可用四氟乙烷替代。

表 2 咽速康气雾剂变更抛射剂和定量阀前后样品的质量对比

样品	每瓶 总撒数 /次	每瓶人工 牛黄质量 ^[5-6] (以胆酸计) /μg	每瓶蟾酥质量 (华蟾酥毒基 + 脂蟾毒配基) /μg	每瓶雄黄质 量(以砷计) /μg
标准规定	≥70	≥11	4.0~14	40~60
1105001	95	19.14	9.7	47.5
1105002	96	21.35	9.7	48.0
1105003	95	19.32	9.8	46.0
1202001	97	17.45	9.4	45.5
1202002	96	20.39	9.5	44.8
1202003	96	18.03	9.5	46.0

3 讨论

生产工艺研究表明,变更抛射剂和定量阀门后,

产品处方无需进行调整,生产工艺只需将抛射剂四氟乙烷的灌装量由 2.5 g 调至 4.5 g。模拟体内微细粒子分布(NGI)的测定在国内尚不普及,多采用《中国药典》2010 年版二部中二级液体撞击法(TI 测试)对粒度分布进行测定,但在申报生产时,采用二级液体撞击法时需 ACI(Anderson Cascade Impact)或 NGI^[8]进行深入对比,只有当 ACI 或 NGI 与采用二级液体撞击法得到的空气动力学粒度分布一致时方可采用。为证明变更抛射剂和定量阀门前后咽速康气雾剂体外等效性,直接采用 NGI 完成比较。

二氯二氟甲烷、四氟乙烷密度(21℃)分别为 1.33,1.23 g·mL⁻¹。按一般规律推论,同质量(2.5 g)的 2 种抛射剂,四氟乙烷体积应稍大于二氯二氟甲烷体积,在药液配比和灌装体积相同情况下,每瓶总撒次、数应稍有增加,试验发现每瓶总撒数反而减少近 20 次,只有增加四氟乙烷装量至 4.5 g,才使得变更前后每瓶总撒次基本一致,推测可能与灌装四氟乙

Box-Behnken 设计优化荷叶总黄酮的温浸提取工艺

侯莉伟¹, 杨凤梅¹, 杨明^{1,2*}, 邹文铨³, 许润春¹, 黄晶¹

- (1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137;
2. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;
3. 四川大学分析测试中心, 成都 610054)

[摘要] 目的: 优化荷叶总黄酮的温浸提取工艺。方法: 在单因素试验基础上, 以总黄酮提取率为指标, 通过 Box-Behnken 响应面设计考察乙醇体积分数、温浸时间、液固比及温浸温度对荷叶总黄酮提取工艺的影响。结果: 最佳提取工艺为加 39 倍量 51% 乙醇于 71 °C 温浸 2 次, 每次 62 min, 总黄酮提取率 6.21%。结论: 利用温浸方法提取荷叶总黄酮的工艺稳定可行。

[关键词] 荷叶; 总黄酮; 温浸提取; Box-Behnken 设计

[中图分类号] R283.6; R284.2; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0051-04

[doi] 10.11653/syjf2013180051

Optimization of Soaking Extraction Technology of Total Flavonoids from Nelumbinis Folium by Box-Behnken Design

HOU Li-wei¹, YANG Feng-mei¹, YANG Ming^{1,2*}, ZOU Wen-quan³, XU Run-chun¹, HUANG Jing¹

- (1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;
2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM,

[收稿日期] 20130306(014)

[第一作者] 侯莉伟, 硕士, 从事中药药剂学研究, Tel: 18782085707, E-mail: 514296193@qq.com

[通讯作者] * 杨明, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂研究, E-mail: yangming16@126.com

烷后容器内压力比二氯二氟甲烷高数倍有关。

在抛射剂与药液体系中, 加入表面活性剂可稳定混悬的药物微粒或增溶药物, 表面活性剂应溶解在抛射剂中。但体系若不含助溶剂(如乙醇), 在二氯二氟甲烷中互溶的表面活性剂司盘-80、油酸和卵磷脂, 在四氟乙烷中均难溶^[4]。但在体系中含有乙醇时, 此问题将不存在。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 12.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 吸入制剂质量控制研究技术指导原则[S]. [H]GPH9-1, 2007.
- [3] 蒋国民. 气雾剂理论与技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 1167.
- [4] 雷伯开, 金方. 药用定量吸入气雾剂中氟里昂抛射剂替代的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38

(6): 447.

- [5] 季艳艳, 周林, 常新全, 等. HPLC-ELSD 测定咽速康气雾剂中胆酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 91.
- [6] 常新全, 杨娜, 宋潇. HPLC-ELSD 测定咽速康气雾剂中每揆胆酸含量[J]. 中国现代中药, 2013, 15(8): 694.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 316.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 已上市吸入气雾剂变更抛射剂研究技术要求[S]. 国食药监注[2011]185号, 2011.
- [9] 丁立, 张钧寿, 游一中, 等. 药用气雾剂抛射剂的替代: 从 CFC 到 HFA[J]. 药学进展, 2001, 25(2): 93.
- [10] 刘海静, 王豆, 杨欣, 等. 医药用 1, 1, 1, 2-四氟乙烷(HFC-134a)及其主要杂质毒副作用的概述[J]. 中国药事, 2012, 26(12): 1393.

[责任编辑 全燕]