

贯黄感冒颗粒(无糖型)质量标准研究

张艳秋,梁其冰(海南省药物研究所,海南 海口 570314)

摘要:目的 建立贯黄感冒颗粒(无糖型)的质量控制标准。方法 采用薄层色谱法鉴别制剂中的路边青和马来酸氯苯那敏;采用高效液相色谱法对马来酸氯苯那敏进行含量测定。结果 马来酸氯苯那敏线性范围在 $0.2 \sim 1.2 \mu\text{g}$, 相关系数 $r = 0.9999$; 回收率 96.8% , 变异系数为 1.2% ($n = 5$)。结论 本法简便、快速,测定结果准确,可以用于贯黄感冒颗粒(无糖型)的质量控制。

关键词:贯黄感冒颗粒(无糖型);路边青;马来酸氯苯那敏;薄层色谱法;高效液相色谱法

中图分类号:R943.3;R926 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2004)06-0502-03

Study on quality control standard for Guanhuang ganmao granules (non sucrose)

ZHANG Yan qiu, LIANG Qi bing (Pharmaceutical Institute of Hainan Province, Haikou 570314, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for quality control of Guanhuang ganmao granules (non-sucrose). **METHOD** The Herba Clerodendri Cyrtophylli and chlorphenamine maleate in granules were identified by TLC. The content of chlorphenamine

作者简介:张艳秋(1962~),女,海南省药物研究所副研究员,执业药师;研究方向:中药新制剂的研究与质量分析。电话:(0898) 68635220。传真:(0898)68631177。E-mail: zhangyanqiu983@sohu.com

maleate in granules was determined by HPLC. **RESULTS** The assay for chlorphenamine maleate showed a good linearity in range of $0.2 \sim 1.2 \mu\text{g}$ ($r = 0.9999$). The average recovery was 96.8% and RSD was 1.2% ($n = 5$). **CONCLUSION** The method is simple, convenient, rapid, accurate and reliable and it can be used to control the quality of Guanhuang ganmao granules (non-sucrose).

KEY WORDS: Guanhuang ganmao granules (non-sucrose); *Herba Clerodendri cyrtophylli*; chlorphenamine maleate; TLC; HPLC

贯黄感冒颗粒(无糖型)是海南制药厂有限公司的老产品,是由贯众、黄皮叶、路边青、马来酸氯苯那敏等组成的中西药复方制剂,具有清热解毒,祛风止咳作用,用于感冒、发热、咳嗽,在市场上已得到患者的认可。该品种过去为海南省地方标准^[1],标准中无含量测定,其他质量控制标准也较低,为提高产品质量,增加产品在市场的竞争力,我们对其质量控制标准进行了研究,增加了 TLC 鉴别及马来酸氯苯那敏的 HPLC 测定。使质量控制标准得到了很大的提高。

1 仪器、试剂与样品

日本岛津 LC-10A 高效液相色谱仪, SPD-10AV 检测器, 中北液相色谱工作站。实验用样品(每袋 3g)为海南制药厂有限公司生产,本实验所用化学对照品购自中国药品生物制品检定所,路边青对照药材由海南省药品检验所鉴定,硅胶 G₆₀为青岛海洋化工厂生产,乙腈为色谱纯,其他均为分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 薄层色谱鉴别

2.1.1 路边青的鉴别 取本品 3g,研细,加甲醇 30 mL,超声处理 30 min,滤过,滤液蒸干,残渣加水 15 mL 使溶解,移至分液漏斗中,加氯仿 20, 20 mL 提取 2 次,分离氯仿,蒸干,残渣加甲醇 1 mL 使溶解,作为供试品溶液。另取路边青对照药材 4g,加水 60 mL,煎煮 20 min,滤过,滤液浓缩至 20 mL,放凉,同供试品溶液制备法,以氯仿提取制成 1 mL 含药材 4g 的对照药材溶液。再取按处方量同法制备的不含路边青的贯黄颗粒剂样品适量,同法制得路边青阴性对照品溶液。分别吸取上述 3 种溶液各 8 μL ,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以甲苯-丙酮(8:3)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 10% 硫

酸乙醇溶液,电吹风加热至斑点显色清晰。供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同的黄色斑点,阴性对照无此特征。

2.1.2 马来酸氯苯那敏的鉴别 取马来酸氯苯那敏对照品,加甲醇制成每 1 mL 含 0.5 mg 的溶液,作为对照品溶液。另取处方量同法制备的不含马来酸氯苯那敏的贯黄颗粒剂样品适量,并按供试品溶液的制备方法制得马来酸氯苯那敏的阴性对照品溶液。分别吸取上述对照品溶液、马来酸氯苯那敏的阴性对照品溶液及“2.1.1”项下的供试品溶液各 8 μL 分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以乙醇-水-浓氨试液(50:50:1)为展开剂,置盛有展开剂的双槽展开缸内预平衡 10 min 后,展开,取出,晾干,熏以碘蒸气显色。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点,阴性对照无此特征斑点。

2.2 马来酸氯苯那敏含量测定

2.2.1 色谱条件与系统适应性 色谱柱: Puritex C₁₈ (200 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.5% 十二烷基硫酸钠-磷酸(600:400:1); 流速为 1 mL/min; 检测波长为 210 nm^[2]。在此条件下,取马来酸氯苯那敏对照品溶液、阴性对照品溶液、供试品溶液分别进样 20 mL,所得色谱图见图 1。马来酸氯苯那敏峰与其他峰分离度大于 1.5,理论板数按马来酸氯苯那敏峰计算不低于 3500。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取马来酸氯苯那敏对照品 25 mg,置 50 mL 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 2 mL,置 50 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得。

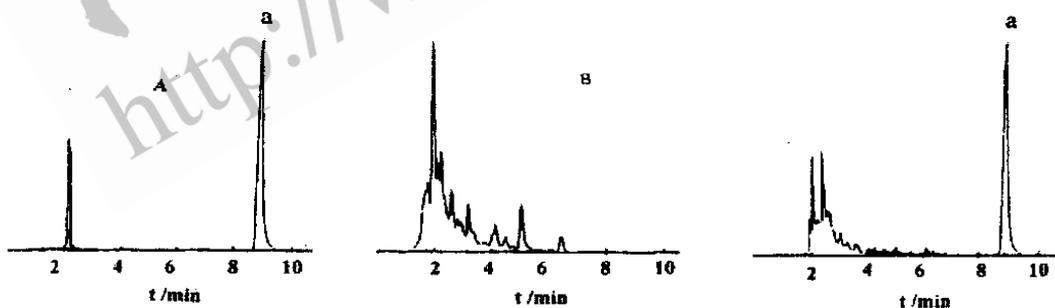


图 1 贯黄感冒颗粒 HPLC 色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of Guanhuang ganmao granules

A. 马来酸氯苯那敏对照品(chlorphenamine maleate reference substance), B. 马来酸氯苯那敏阴性(sample without chlorphenamine maleate) C. 样品(sample), a. 马来酸氯苯那敏(chlorphenamine maleate)

2.2.3 标准曲线的制备 精密称定 25 mg 马来酸氯苯那敏对照品于 50 mL 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,分别精密吸取 1, 2, 4, 5, 6 mL,置 50 mL 量瓶并加流动相定容,各精密进样 20 μL ,测得峰面积分别为 1 030 950, 2 035 775,

4 042 947, 5 034 938, 5 966 572,以峰面积 A 对浓度 C 进行直线回归,回归方程为 $A = 54 017.2 + 99 117.2 C$, $r = 0.9999$,结果表明马来酸氯苯那敏在 $10 \sim 60 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($0.2 \sim 1.2 \mu\text{g}$) 内呈良好的线性关系。

2.2.4 阴性对照品溶液与供试品溶液的制备 分别取不含马来酸氯苯那敏的样品,装量差异项下的内容物,混合均匀,精密称重,计算平均装量。分别精密称取约0.5g,置具塞锥形瓶中,加水15mL,超声处理10min,定量转移至分液漏斗中,用10mL水分两次洗涤锥形瓶,洗液并入分液漏斗中,加0.25mL浓氨溶液,摇匀,用氯仿提取6次,依次用20,20,20,10,10,10mL,提取时轻轻振摇,提取液经铺有无水硫酸钠的滤纸滤过,并以适量氯仿洗涤滤器,合并滤液至蒸发皿中,置水浴上蒸干,残渣加流动相洗涤4次,每次5mL,洗涤液转移至25mL量瓶中,加流动相至刻度,摇匀,用0.45 μ m微孔滤膜滤过,取续滤液用于HPLC分析。

2.2.5 重现性试验 按样品测定法对同一供试品(批号为020602)分取5份,同法处理,分别测其相对标示含量,分别为92.1%,91.4%,93.4%,90.2%,92.2%结果RSD=1.1%,表明重现性良好。

2.2.6 精密度试验 吸取同一对照品溶液依法分别重复进行5次测定,记录峰面积分别为:2 035 775,2 067 592,2 050 792,2 034 324,2 008 573,RSD=1.1%表明重现性良好。

2.2.7 稳定性考察 取同一供试品(批号020603)分别在0,4,6,8,12h进行测定,测得峰面积值分别为,1 794 438,1 760 925,1 772 021,1 730 139,1 749 678,RSD=1.4%,可见本品在12h内稳定。

2.2.8 回收率测定 采用加样回收法,取已知含量(0.842mg/g)的本品(批号:020602)5包,混匀,精密称定5份,每份2g,分别精密加入2.0mg马来酸氯苯那敏,依法测定,结果表明本方法回收率良好,见表1。

表1 加样回收率试验结果($n=5$)

Tab 1 Results of recovery test of chlorphenamine maleate ($n=5$)

样品含量 (mg)	添加量 (mg)	测出量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1.70	2.0	3.63	96.5		
1.71	2.0	3.66	97.5		
1.72	2.0	3.69	98.5	96.8	1.2
1.70	2.0	3.61	95.5		
1.73	2.0	3.65	96.0		

2.2.9 样品的测定 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各20 μ L,注入液相色谱仪,测定峰面积,以外标法计算即得。测得10批样品结果见表2。

表2 样品测定结果($n=3$)

Tab 2 Determination results of samples ($n=3$)

批号	为标示含量(%)	批号	为标示含量(%)
020601	92.2	020606	91.3
020602	91.9	020607	89.8
020603	88.8	020608	88.5
020604	91.1	020609	91.7
020605	89.3	020610	88.9

3 讨论

3.1 本品为中西药复方制剂,成分比较复杂,采用传统的试管反应鉴别的专属性不强,通过TLC法可以达到有效的鉴别,本试验纳入标准的两项鉴别均专属性强,阴性对照无干扰。

3.2 本品原地方标准未列含量测定。马来酸氯苯那敏是方中唯一的化学药品,其用量少作用强,因该成分有促睡作用,用量过多会影响工作或导致不良事件发生,对其含量进行有效的控制是十分必要的。但由于马来酸氯苯那敏在方中相对含量低,吸附于众中药浸膏粉及辅料中,而且本身可溶于不同极性的溶剂,给含量测定带来难度。用水等极性大的溶剂提取杂质多不利于HPLC测定,我们利用马来酸氯苯那敏易溶于水和氯仿的性质,以及马来酸氯苯那敏本身结构特点,其在碱性状态下能够游离,采用以水将颗粒剂溶解,调pH值至9以上,以分次萃取的方式进行,增加了马来酸氯苯那敏的提取率,减少了杂质的干扰。与直接用氯仿回流或超声提取细粉比较,此法提取提取率要高出30%,平均回收率达到了96%以上,基本消除了辅料的吸附作用,且不同操作者测得的结果无明显区别,故将此法列入标准。

3.3 本品每袋重3g,马来酸氯苯那敏标示含量为2.775mg/袋。测得本品10批样品的含量(表2)为标示量的88.5%~92.2%之间,测得含量偏低,与马来酸氯苯那敏在处方相对含量少有直接关系。大生产过程中容易出现混合不均匀、损耗等问题,同时其他大量的原辅料对马来酸氯苯那敏的分离提取也有一定的影响,故将含量标准定在相对标示含量的80%~120%内。

参考文献

- [1] 海南省标准[S]. 琼Q/WS-166-94.
- [2] 陈赞民. 高效液相色谱法测定伤风友感冒液中盐酸甲基麻黄碱及马来酸氯苯那敏的含量[J]. 药物分析杂志, 2000, 20(5): 349.