复方氨酚烷胺胶囊中 3 种主要成分的测定及溶出度比较

尹萌，孟月兰，徐力(扬州药品检验所，江苏 扬州 225009)

摘要：目的 建立同时测定复方氨酚烷胺胶囊中对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因 3 个组分含量的方法，并应用此方法考察上述 3 组分的体外溶出差异。**方法** 采用 Alltima C_{18}(4.6 mm×150 mm，5 μm)色谱柱，流动相：甲醇-0.05 moL·L^{-1} KH_2PO_4(用磷酸调节 pH 至 3.0)-三乙胺(20∶80∶0.02)，流速：1 mL·min^{-1}，检测波长：216 nm。溶出度采用转篮法，以水 1 000 mL 为溶出介质，转速 80 r·min^{-1}，温度(37±0.5)℃，分别在不同时间取样计算各成分的累积溶出百分率，采用相似因子进行溶出曲线的相似性比较。**结果** 对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的线性范围分别为 2.50~250.10，0.20~19.50，0.61~60.74 μg·mL^{-1}，*r* 分别为 1.000，1.000，0.999 9。马来酸氯苯那敏、咖啡因与对乙酰氨基酚的相似因子分别为 34，73。**结论** 该方法简便、准确、重复性好，可用于控制该制剂的质量，溶出度测定实验的结果表明该胶囊中上述 3 个组分不完全具有同步溶出的特点。

关键词：复方氨酚烷胺胶囊；高效液相色谱法；溶出度；相似因子；对乙酰氨基酚；马来酸氯苯那敏；咖啡因

中图分类号：R943.3 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2011)08-0768-03

Determination and Dissolution Comparison of Three Elements in Compound Paracetamot and Amantadine Lydrochloide Capsules

YIN Meng, MENG Yuelan, XU Li(*Yangzhou Institute for Drug Control, Yangzhou 225009, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for simultaneous determination of three components (paracetamol, chlorphenamine maleate and caffeine) of compound paracetamol and amantadine hydrochloride capsules, and applied this method to investigate the above three components' differences of dissolution rate *in vitro*. **METHODS** Using Alltima C_{18} (4.6 mm×150 mm, 5 μm) chromatographic column, mobile phase was methanol-KH_2PO_4 (0.05 mol·L^{-1}, pH 3.0)-triethylamine (20∶80∶0.02) and flow rate was 1 mL·min^{-1}, detected at 216 nm. The dissolution rate was measured by rotating basket method, applied 1 000 mL water as dissloution medium[80 r·min^{-1}, (37±0.5)℃], calculated cumulative dissolution percentage of each component at different time, then used similarity factor to compare the similarity of dissolution curve. **RESULTS** The linearity range of paracetamol, chlorphenamine maleate and caffeine were 2.50–250.10, 0.20–19.50 and 0.61–60.74 μg·mL^{-1}, and their correlation coefficient (*r*) were 1.000, 1.000, and 0.999 9, compared with paracetamol, chlorpheniramine maleate and caffeine's similarity factors were 34 and 73. **CONCLUSION** The HPLC method is simple, accurate and reproducible and can be used to control the quality of the preparation, the determination of dissolution results show that the above three components don't all have characteristics of synchronous dissolution.

KEY WORDS: compound paracetamol and amantadine hydrochloride capsules; HPLC; dissolution rate; similarity factor; paracetamol; chlorphenamine maleate; caffeine

复方氨酚烷胺胶囊为抗感冒药，是由对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、马来酸氯苯那敏、人工牛黄、咖啡因 5 个成分组成的复方制剂，质量标准收载于《卫生部药品标准》化学药品及制剂第 5 册。该质量标准中分别采用滴定法测定对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺的含量，而未测定马来酸氯苯那敏和咖啡因的含量；另质量标准中亦无溶出度检查项，对处方中药物发挥全身作用经过的溶解和吸收 2 个过程不能实施监控。本试验采用高效液相色谱法同时测定该制剂中对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因 3 种成分的含量[1]，并在此基础上建立了溶出度检查方法，同时进行了比较，考察上述 3 组分的体外溶出度的同步情况。实验结果表明，本方法简便，专属性强，重复性好，可用于该制剂的质量控制。

1 仪器与试药

美国 Waters 高效液相色谱仪(包括 Waters2695 型泵，2996 二极管阵列-紫外检测器，Empower 色谱工作站公司)；RCZ-8B 溶出试验仪(包括 RZQ-8D 自动取样收集系统，天大天发科技有限公司)；AG135 电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

对乙酰氨基酚对照品(批号：100018-200408，

作者简介：尹萌，女，副主任中药师 Tel: (0514)87950049 E-mail: ymeng8080@163.com

纯度：100.0%)、马来酸氯苯那敏对照品(批号：100047-200606，纯度：99.7%)、咖啡因对照品(批号：171215-200608，纯度：100.0%)均购自中国药品生物制品检定所；复方氨酚烷胺胶囊(市售品，北京三九药业有限公司，批号：20090218；河南省天工药业有限公司，批号：090338)。甲醇为色谱纯，水为纯化水，其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱：Alltima C_{18}(4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相：甲醇-0.05 $moL·L^{-1}$ KH_2PO_4(用磷酸调节 pH 至 3.0)-三乙胺(20∶80∶0.02)；流速：1.0 $mL·min^{-1}$；柱温：30 ℃；检测波长：216 nm，进样量：20 μL。各组分的分离度应符合要求，色谱图见图 1。

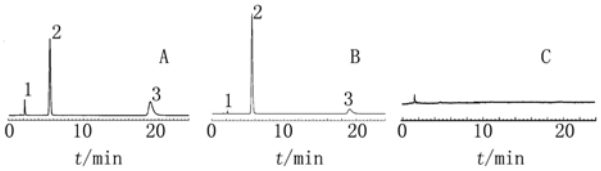

图 1 高效液相色谱图

A–对照品溶液；B–供试品溶液；C–阴性对照溶液；1–咖啡因；2–对乙酰氨基酚；3–马来酸氯苯那敏

Fig 1 HPLC chromatogram

A–reference substance; B–sample; C–negative control; 1–caffeine; 2–paracetamol; 3–chlorphenamine maleate

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称取在 105 ℃干燥至恒重的对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏及咖啡因对照品 125.05，9.75 和 30.37 mg，分别置 100 mL 量瓶中，加流动相溶解并稀释至刻度。作为单一对照品储备液。分别精密量取上述对照品储备液 20，2 和 5 mL，置同一 100 mL 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，即得对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取本品 20 粒，倾出内容物，精密称定，研细，精密称取适量(约相当于对乙酰氨基酚 25 mg)，置 100 mL 量瓶中，加流动相适量使溶解并稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液作为供试品溶液。

2.1.4 阴性对照溶液的制备 按处方工艺，取对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因以外的其他药物制成阴性对照样品，精密称取阴性对照样品适量，按“2.1.3”项下方法处理，制得阴性对照溶液。

2.1.5 线性关系考察 分别精密吸取“2.1.2”项下对照品溶液 0.2，1.0，2.0，5.0，10.0，20.0 mL，置 100 mL 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，制成不同浓度的对照品溶液。分别进样，测定峰面积，以浓度对峰面积进行线性回归，得对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的回归方程分别为：Y=30 762X+63.79(r=1.000)；Y=39 597X+1 540.5 (r=1.000)；Y=78 432X–40 984(r=0.999 9)。结果表明，对乙酰氨基酚在 2.50~250.10 $μg·mL^{-1}$ 内线性关系良好，马来酸氯苯那敏在 0.20~19.50 $μg·mL^{-1}$ 内线性关系良好，咖啡因在 0.61~60.74 $μg·mL^{-1}$ 内线性关系良好。

2.1.6 仪器精密度试验 取同一份对照品溶液连续进样 6 次，测定峰面积。结果对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏及咖啡因峰面积的 RSD 分别为 0.09%，0.42%，0.84%。

2.1.7 重复性试验 取批号为 20090218 的样品 6 份，按“2.1.3”项下方法处理，按含量测定的方法计算各组分的含量，对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的 RSD 分别为 0.71%，1.54%，0.93%。

2.1.8 稳定性试验 取同一供试品溶液，分别于 0，5，12，18，24 h 进样，对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因峰面积的 RSD 分别为 0.16%，0.59%，0.48%。表明供试品溶液在室温条件下 24 h 内稳定。

2.1.9 加样回收率试验 取已知含量的样品(批号：20090218)适量(约相当于对乙酰氨基酚 10 mg)，置 100 mL 量瓶中，共 9 份，分成 3 组，每组分别精密加入“2.1.2”项下的 3 种单一对照品储备液 2，5，8 mL，加流动相稀释至刻度，制成高、中、低 3 种浓度的溶液，进样，测得对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的平均回收率分别为 101.3%，101.6%，100.9%。其 RSD 分别为 0.72%，2.29%，0.61%。

2.1.10 样品含量测定 取本品，按“2.1.3”项下方法处理，进样，记录峰面积，按外标法计算对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的标示百分含量，结果见表 1。

表 1 样品含量测定结果(n=2)

Tab 1 Determination of samples(n=2)

样品批号	对乙酰氨基酚/%	马来酸氯苯那敏/%	咖啡因/%
20090218	98.4	95.1	99.6
090338	94.7	92.8	93.4

2.2 溶出度测定

2.2.1 测定条件 采用转篮法：转速为 80 r·min^{-1}，溶出介质为水 1 000 mL，温度为(37±0.5)℃，取样后按“2.1”项下方法测定。

2.2.2 测定方法 随机取本品 6 粒，分别置转篮中，按上述方法操作。分别于 3，9，15，21，30，40，50，60 min 时定点取样 10 mL(同时补充同温度的介质 10 mL)，经微孔滤器(0.45 μm 滤过)，取续滤液，进样，按外标法分别计算 3 个组分在各时间点的溶出度，绘制溶出曲线，见图 2。

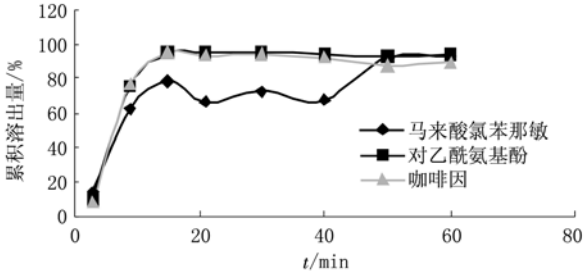

图 2 复方氨酚烷胺胶囊在水溶液中的溶出曲线

Fig 2 The dissolution curve of amantadine lydrochloide capsules in water

2.2.3 溶出曲线的比较 实验利用相似因子来比较溶出曲线的相似性。当水为溶出介质时，以对乙酰氨基酚为参比成分，马来酸氯苯那敏、咖啡因与对乙酰氨基酚的相似因子为 34，72，表明以水为溶出介质时，复方氨酚烷胺胶囊中对乙酰氨基酚与马来酸氯苯那敏不具有同步溶出的特点，与咖啡因具有同步溶出的特点。

3 讨论

马来酸氯苯那敏溶出度的实验数据中有 3 组数据偏离溶出规律，分析原因是因为该成分在处方中的标示含量低，每粒仅含 2 mg，实验中易产生较大相对误差所致。

由于咖啡因在复方胺酚烷胺胶囊中的含量较低，为了提高检测灵敏度，选择咖啡因有较大吸收的 216 nm 作为检测波长，而另一含量较低的成分马来酸氯苯那敏在此波长处有较强吸收，能满足检测灵敏度。

实验时考察了不同转速条件下 3 种成分的最佳溶出时间，结果表明当转篮转速为 80 r·min^{-1} 时，3 种成分均能达到较满意溶出量。

对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏及咖啡因 3 个组分都是在水或热水中不同程度的溶解，本实验选择了水 1 000 mL 作为溶出介质，能满足其溶出度的漏槽条件。

由于马来酸氯苯那敏与对乙酰氨基酚和咖啡因的溶出度不完全具有同步性，因此，建议为了使各成分起效一致，生产企业在改进工艺时可考虑将各成分制成溶出相似度接近的小丸，再按比例混合均匀制成胶囊。

REFERENCES

[1] WANG Z B, ZHANG H. Determination of paracetamol, caffeine and chlorphnamine maleate in compound paracetamol and amantadine hydrochloride capsules by HPLC [J]. China Pharm(中国药业), 2006, 15(18): 20-21.

收稿日期：2010-10-18