

# HPLC 测定咳特灵胶囊中马来酸氯苯那敏的溶出度

姚雪莲\*, 孙涛, 彭红, 熊魏  
(江西中医学院, 南昌 310006)

**[摘要]** 目的: 建立咳特灵胶囊中马来酸氯苯那敏的溶出度测定方法, 并进行方法学考察。方法: 采用  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液 200 mL 为溶出介质, 转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 取样时间为 45 min, 高效液相色谱法测定, 检测波长 264 nm。结果: 马来酸氯苯那敏在线性范围  $0.012 \sim 0.072 \mu\text{g}$  ( $r = 0.9998$ ) 呈良好线性关系, 平均回收率 98.0%。RSD 2.34% ( $n = 5$ )。结论: 该方法能够用于测定咳特灵胶囊中马来酸氯苯那敏的溶出度, 操作简便, 准确可靠。

**[关键词]** 高效液相色谱法; 咳特灵胶囊; 马来酸氯苯那敏; 溶出度

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)03-0051-03

## Determination of Dissolution Rate of Chlorphenamine Maleate in Keteling Capsules by HPLC

YAO Xue-lian\*, SUN Tao, PENG Hong, XIONG Wei  
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 310006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a HPLC method for the determination of the dissolution rate of chlorphenamine maleate in Keteling capsules. **Method:** The dissolution rate was determined by HPLC, with  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  hydrochloric acid as dissolution medium and rotation speed at  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , and the detection wavelength was as 264 nm. **Result:** The good linear relationship and the average recovery rate for chlorphenamine maleate were in the range of  $0.012 \sim 0.072 \mu\text{g}$  ( $r = 0.9998$ ) and 98.05%, RSD 2.34% ( $n = 5$ ). **Conclusion:** The method is simple, accurate and reproducible, and it can be used for the determination of the dissolution rate of chlorphenamine maleate in Keteling capsules.

**[Key words]** HPLC; Keteling capsules; chlorphenamine maleate; dissolution

咳特灵胶囊是由小叶榕浸膏、马来酸氯苯那敏组成的一种中西药复方制剂, 具有镇咳、祛痰、平喘、

消炎之功用, 用于治疗咳嗽及慢性支气管炎咳嗽。卫生部药品标准采用比色法对马来酸氯苯那敏仅作限度检查, 有文献报道采用 HPLC 对其含量进行测定<sup>[1-3]</sup>, 但对中西复方制剂中的化学药成分的体外溶出行为为研究报道较少。本试验采用 HPLC 测定其中马来酸氯苯那敏溶出度, 从而考察咳特灵胶囊中马来酸氯苯那敏的体外溶出行为。

**[收稿日期]** 20110716(005)

**[通讯作者]** \*姚雪莲, 硕士, 讲师, 从事中药分析的的教学与科研工作, Tel: 0791-7118916, 13767065845, E-mail: xuelianyao@163.com

(1): 82.

- [3] 白红进, 赵小亮, 刘文杰. 刺山柑果实挥发油化学成分的研究[J]. 安徽农业科学, 2007, 35(9): 2517.
- [4] 张道敬, 张偲, 吴军. 半红树药用植物杨叶肖槿树皮的化学成分[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2056.
- [5] 林鹏. 中国红树林环境生态及经济利用[M]. 北京: 高等教育出版社, 1995.
- [6] 陈桂葵, 陈桂珠. 中国红树林植物区系分析[J]. 生

态科学, 1998, 17(2): 19.

- [7] 朱秋燕, 张晓燕, 龚受基, 等. 红海榄叶挥发油的提取及 GC-MS 分析[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(14): 7274.
- [8] 林海生, 宋文东, 郭瑞, 等. 红海榄胚轴中挥发油和脂肪酸的 GC-MS 分析[J]. 福建林业科技, 2010, 37(1): 49.

[责任编辑 蔡仲德]

## 1 材料

ZRS-8G 型智能溶出试验, Agilent-1200 液相色谱仪(美国安捷伦公司, Agilent-1200 系列单元泵, 可变波长检测器, Agilent Chemstation 色谱工作站); 马来酸氯苯那敏对照品(供含量测定用, 批号 113-92-8, 中国药品生物制品检定所), 乙腈为色谱纯, 其他为分析纯。水为双蒸水。咳特灵胶囊均购于市场[批号分别为 A1(20100706), A2(20100303), A3(20100223)]。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶出度测定方法的建立

**2.1.1 供试品溶液制备** 取咳特灵胶囊 5 粒, 精密称定, 研细, 称取约 0.8 g, 置 25 mL 量瓶中, 加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl 20 mL, 超声处理 20 min, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

**2.1.2 测定波长的选择** 取马来酸氯苯那敏对照品溶液, 以水为空白, 置分光光度计中, 在 200 ~ 400 nm 进行波长扫描, 结果对照品溶液在 264 nm 处有最大吸收, 故选定检测波长 264 nm。

**2.1.3 色谱条件与系统适用性实验** 色谱柱 ZOBAX SB-C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相 [0.5% 十二烷基硫酸钠-磷酸 (100:0.25)]-乙腈 (38:62), 柱温 30 °C, 检测波长 264 nm, 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 理论塔板数不小于 5 000。

**2.1.4 辅料干扰试验** 取本品处方辅料, 用甲醇制成仅含辅料的空白溶液, 照上述色谱条件进样测定, 记录峰面积, 结果显示本品辅料不干扰马来酸氯苯那敏的含量测定。

**2.1.5 线性关系考察** 精密称取马来酸氯苯那敏对照品适量, 加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl, 制成 0.010 4 g·L<sup>-1</sup> 的对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液 2, 4, 6, 8, 10 μL, 各进样 2 次, 自动计算峰面积, 以峰面积积分值对对照品量进行线性回归, 得到回归方程  $Y = 892.62X + 4.19$  ( $r = 0.9998$ ) 线性关系好, 线性范围为 0.012 ~ 0.072 μg。

**2.1.6 稳定性试验** 取供试品溶液依法在放置 1, 2, 4, 8, 24 h 各测定 1 次, 结果 RSD 为 1.98%, 说明供试品溶液稳定性较好。

**2.1.7 精密度试验** 取供试品溶液, 重复进样 5 次, 每次 5 μL, 记录色谱峰面积, RSD 0.16%。

**2.1.8 重复性试验** 取同 1 批号咳特灵胶囊, 按含量测定方法重复测定 6 次 ( $n = 6$ ), 计算含量 RSD 0.18%。

**2.1.9 回收率试验** 精密称取马来酸氯苯那敏 28, 35, 42 mg, 分别置 500 mL 量瓶中, 加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl 溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl 稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。平行操作 3 份; 照上述色谱条件进样测定, 记录峰面积, 计算回收率为 99.2%, RSD 0.55%, 见表 1。

表 1 马来酸氯苯那敏加样回收率试验 ( $n = 9$ )

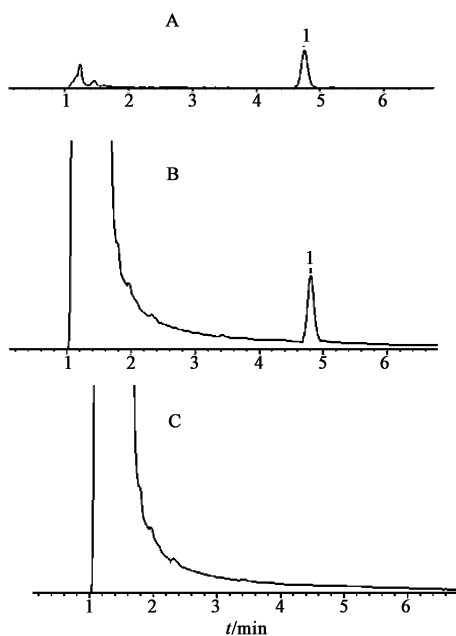
加入量 /mg	测得值 /mg	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
28.43	28.52	100.3		
28.14	27.70	98.4		
28.29	28.06	99.2		
35.22	34.86	99.0		
35.25	35.04	99.4	99.2	0.55
35.56	35.28	99.2		
42.15	41.73	99.0		
42.56	42.47	99.8		
42.44	41.97	98.9		

### 2.2 溶出度测定条件的选择

**2.2.1 溶出介质的选择试验** 常用的溶出介质有蒸馏水、0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液及不同 pH 的缓冲液等。因马来酸氯苯那敏溶于水, 因此水适宜作为溶出介质; 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液较接近于人体胃部环境, 且溶出介质的 pH 在 1.2 ~ 7.5 之间对马来酸氯苯那敏的溶出度没有影响, 因此选择人工胃液 (0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液) 作为溶出介质。

**2.2.2 溶出度测定方法** 取咳特灵胶囊 6 粒, 分别投入 6 个溶出杯中, 照《中国药典》2010 年版二部附录溶出度测定的小杯法<sup>[1]</sup> 装置, 以经脱气处理的 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液 200 mL, 转速 100 r·min<sup>-1</sup>, 溶出温度 (37 ± 0.5) °C, 分别在第 5, 10, 15, 25, 35, 50 min 取溶液 10 mL, 每次取样后, 立即补充同体积同温度的溶出介质, 所取溶出液经 0.45 μm 滤膜滤过; 另取马来酸氯苯那敏对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成 0.1 g·L<sup>-1</sup> 马来酸氯苯那敏的溶液, 作为对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 5 μL; 注入液相色谱仪, 记录色谱图。对照品、样品、空白辅料 HPLC 图见图 1。

**2.2.3 3 批样品溶出度测定** 取 3 批样品, 每批 6 粒, 照溶出度测定方法操作, 计算出每粒的溶出量及每批样品的平均溶出度, 结果表明样品测定的结果基本一致, 3 批样品在 45 min 时溶出度均已超过标示量的 90%, 见表 2。



A. 对照品;B. 样品;C. 阴性;1. 马来酸氯苯那敏

图1 咳特灵胶囊 HPLC

**2.2.4 溶出参数的提取** 将不同批次咳特灵胶囊,溶出时间数据分别进行威布尔函数拟合,计算溶出参数  $T_d$ ,  $T_{50}$ 。结果见表3。

**2.2.5 参数的方差分析** 3个批号咳特灵胶囊溶出参数进行方差分析,结果表明三批号间  $m$ ,  $T_{50}$ ,  $T_d$  无显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

**3.1 测定方法的确定** 咳特灵胶囊是中西药复方制剂,干扰比较多,考虑到高效液相色谱法在测定复方制剂单一成分的较强专属性,故采用高效液相色谱法。

**3.2 溶出介质的选择** 常用的溶出介质有蒸馏水、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液及不同 pH 的缓冲液等。因马来酸氯苯那敏溶于水,因此水适宜作为溶出介质;  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液较接近于人体胃部环境,且溶出介质的 pH 在 1.2 ~ 7.5 对马来酸氯苯那敏的溶出度没有影响,因此选择人工胃液 ( $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液) 作为溶出介质。

表2 3批样品累积溶出度百分率测定 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

%

批号	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
20100706	37.2 ± 1.08	46.1 ± 1.91	53.5 ± 1.33	90.4 ± 1.75	91.2 ± 1.62	94.6 ± 2.85
20100303	30.5 ± 1.32	40.0 ± 1.98	57.2 ± 1.07	90.1 ± 0.86	92.3 ± 2.01	93.2 ± 2.33
20100223	31.3 ± 1.47	42.5 ± 2.15	50.7 ± 1.68	89.5 ± 1.96	90.5 ± 0.89	91.5 ± 1.02

表3 咳特灵胶囊体外溶出参数

批号	函数式	$T_d/\text{min}$	$T_{50}/\text{min}$
20100706	$\ln \ln \{1/[1 - F(t)]\} = 0.825 \ln t - 2.25$	15.30 ± 0.3	9.78 ± 1.3
20100303	$\ln \ln \{1/[1 - F(t)]\} = 0.911 \ln t - 2.57$	16.79 ± 0.4	11.20 ± 1.1
20100223	$\ln \ln \{1/[1 - F(t)]\} = 0.862 \ln t - 2.46$	17.52 ± 0.5	11.42 ± 1.9

**3.3 取样时间的确定** 试验结果表明,3个批号咳特灵胶囊样品溶出度,45 min 后溶出较平稳,故选择 45 min 为取样时间,可暂定溶出率不少于 75%。

### [参考文献]

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2010:附录 85.  
 [2] 冯向东,高光伟,黄海欣. HPLC 法测定咳特灵胶囊中马来酸氯苯那敏的含量[J]. 中国药品标准, 2009, 10

(1):59.

- [3] 周娟,朱玲. HPLC 法测定咳特灵胶囊中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度[J]. 安徽医药, 2010, 14 (4):407.  
 [4] 方崇波. 运用 Excel 程序快速计算片剂的溶出参数[J]. 中国药业, 2006, 15(18):41.

[责任编辑 蔡仲德]