

感冒灵胶囊质量标准的研究

李嘉^{1*}, 邓治旭¹, 黄建猷¹, 张克力¹, 黄瑞松²

(1. 广西中医药研究所, 广西南宁 530022; 2. 广西民族医药研究所, 广西南宁 530001)

[摘要] 目的: 改进感冒灵胶囊的质量标准。方法: 采用薄层色谱法鉴别感冒灵胶囊中的三叉苦、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因; 并采用 HPLC 法测定该药中对乙酰氨基酚的含量。结果: 对乙酰氨基酚在 0.408~1.224 μ g 范围内, 与峰面积呈良好的线性关系, $r=0.9994$, 平均回收率为 98.83%, RSD 为 1.48%。结论: 该方法简便易行, 重复性好, 可有效地控制制剂的质量。

[关键词] 感冒灵胶囊; 对乙酰氨基酚; 薄层色谱法; 高效液相色谱法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)05-0009-03

感冒灵胶囊由三叉苦、金盏银盘、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因等八味药组成, 具有解热镇痛的功效, 用于感冒引起的头痛、发热、鼻塞流涕、咽痛等症。为《卫生部药品标准中药成方制剂第十三册》收录的品种, 原标准中已有对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的薄层鉴别和采用滴定法测定对乙酰氨基酚的含量, 但薄层鉴别效果不理想且含量测定方法操作繁琐, 费时, 误差来源多。为此, 我们对原标准的对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的薄层鉴别方法进行了改进, 新增了三叉苦的薄层鉴别, 并采用 HPLC 法对感冒灵胶囊中对乙酰氨基酚进行含量测定, 使本品的质量标准得到改进和提高, 能有效地控制药品质量。

1 仪器与试剂

日本岛津 LC-10A 高效液相色谱仪, UV-10A 紫外检测器; 威玛龙色谱工作站; HPLC 流动相所用甲醇为色谱纯, 水为超纯水, 其余所用试剂均为分析纯; 对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和咖啡因对照品均由中国药品生物制品检定所提供; 感冒灵胶囊及各被检药材的阴性制剂均由桂林莱茵制药有限公司提供; 三叉苦药材经本所中药室鉴定为芸香科植物三叉苦 *Evodia lepta* (Spreng.) Merr 的干燥全株。

2 方法与结果

2.1 薄层鉴别

2.1.1 三叉苦的鉴别^[1] 取本品内容物 3g, 研细,

加甲醇 30mL, 超声处理 20min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加水 15mL 溶解, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 每次 15mL, 合并乙酸乙酯液, 蒸干, 残渣加乙酸乙酯 1mL 溶解, 作为供试品溶液。另取三叉苦对照药材 2g, 同法制成对照药材溶液。取缺三叉苦的阴性制剂 3g, 同法制成阴性样品溶液。吸取供试品溶液、三叉苦药材溶液、阴性样品溶液各 5 μ L, 分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 G 板上, 以氯仿: 甲醇 (9.5 : 0.5) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 置紫外灯 (365nm) 下检视。结果供试品色谱中, 在与对照药材色谱相应的位置上有相同的荧光斑点, 阴性制剂无干扰。

2.1.2 对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的鉴别 取本品内容物 5g, 研细, 加氯仿 30mL, 超声处理 10min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加氯仿 1mL 溶解作为供试品溶液。另取对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和咖啡因对照品, 分别加氯仿制成每 1mL 各含 20mg、0.4mg、0.4mg 的溶液, 作为对照品溶液。取缺对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因的阴性制剂 5g, 同法制成阴性对照溶液。吸取上述 5 种溶液各 5 μ L, 分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上, 以氯仿-甲醇-丙酮-浓氨溶液 (18: 3: 2: 0.024) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 置紫外灯 (254nm) 下检视。供试品色谱中, 在与对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏及咖啡因各自对照品色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点, 再以碘蒸气熏约 10min, 供试品色谱中, 在与对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏各自对照品色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点, 阴性对照无干扰。

[收稿日期] 2005-08-12

[通讯作者] 李嘉, Tel: (0771) 5893113

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱: ZORBAX SB-C₁₈ (4.6mm × 250mm, 5μm); 流动相: 甲醇-水 (10: 90); 流速: 1.0mL/min; 检测波长: 249nm; 进样量为 20μL; 理论板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低于 3000。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取在 105℃干燥至恒重的对乙酰氨基酚对照品适量置量瓶中, 加流动相溶解, 制成 40μg/mL 的溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取供试品约 0.2g (约相当于对乙酰氨基酚 40mg), 精密称定, 置 100mL 量瓶中, 加流动相 60mL, 超声处理 10min, 放冷, 加流动相至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5mL, 置 50mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜 (0.45μm) 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液。

2.2.4 阴性供试品溶液的制备 取缺对乙酰氨基酚的阴性制剂, 照 2.2.3 项下方法制成阴性对照溶液。

2.2.5 专属性检查 分别精密吸取上述 3 种溶液各 20μL, 注入色谱仪, 在上述色谱条件下测定。结果表明供试品色谱图有与对乙酰氨基酚对照品相同保留时间的色谱峰, 与其他组分分离良好; 对乙酰氨基酚的保留时间为 13.22min, 阴性对照品溶液在对乙酰氨基酚出峰的时间没有干扰。见图 1。

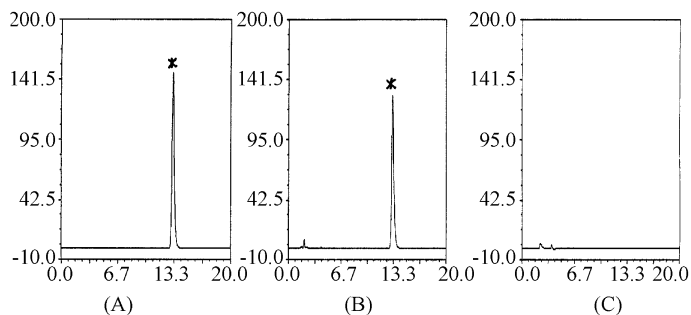


图 1 对乙酰氨基酚 HPLC 色谱图

(A) 对乙酰氨基酚对照品; (B) 感冒灵胶囊; (C) 阴性对照

2.2.6 线性关系考察 精密称取对乙酰氨基酚对照品 10.2mg, 置 100mL 棕色量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度。精密量取 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0mL, 分别置 10mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀。精密吸取上述溶液各 20μL, 分别注入色谱仪, 测定峰面积值。以对照品进样浓度为横坐标, 峰面积积分为纵坐标进行线性回归, 得回归方程为: $Y = 70241X - 133166$, $r = 0.9994$ 。结果表明: 对乙酰氨基酚进样浓度在 0.408~ 1.224μg/mL 范围内与峰面积呈良好线性关系。

2.2.7 精密度试验 精密吸取同一供试品溶液 (批号 030910) 20μL, 注入液相色谱仪, 分别连续进样 5 次, 依次测定对乙酰氨基酚峰面积, 计算 RSD。结果其峰面积的 RSD 为 0.14%。

2.2.8 稳定性试验 取同一供试品溶液 (批号 030910), 在 0, 4, 8, 12, 24h 分别进样 20μL, 测定峰面积, 计算 RSD。结果峰面积的 RSD 为 0.20%, 表明供试品溶液在 24h 内保持稳定。

2.2.9 重复性试验 取同一批号制剂内容物 (批号 030910) 5 份, 按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液, 分别进样 20μL 测定。结果对乙酰氨基酚平均含量为标示量的 97.3%, RSD 为 1.5%。

2.2.10 回收率试验 取已测知对乙酰氨基酚含量的制剂内容物 (批号 030910) 5 份, 每份约 0.1g, 精密称定, 置 100mL 量瓶中, 精密加入对乙酰氨基酚对照品 20mg, 按 2.2.3 色谱条件测定对乙酰氨基酚峰面积, 计算回收率及 RSD。结果平均回收率为 98.83%, RSD 为 1.48%。见表 1。

表 1 加样回收试验结果 (n = 5)

序号	取样量 (g)	对乙酰氨基酚含量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	0.1006	19.90	20.00	39.63	98.6		
2	0.1010	19.98	20.00	39.47	97.4		
3	0.1017	20.12	20.00	39.95	99.2	98.8	1.5
4	0.1022	20.22	20.00	40.45	101.2		
5	0.1015	20.08	20.00	39.63	97.8		

2.2.11 样品含量测定 取本品, 按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.1 色谱条件测定。结果见表 2。

表 2 感冒灵胶囊中对乙酰氨基酚含量测定结果 (n = 3)

批号	含量/标示量 (%)	RSD (%)
030901	95.9	0.61
030903	98.9	0.42
030912	96.1	0.33
030920	101.5	0.19
030925	97.7	0.58

3 讨论

对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因薄层鉴别的改进: 我们曾按原标准操作, 用丙酮来提取供试品, 但点样展开后发现对乙酰氨基酚与马来酸氯苯那敏、咖啡因的斑点大小相差悬殊, 不易点好薄层板, 这是因为它们的处方量相差 50 倍, 并全溶于丙

酮的缘故。现改用氯仿超声处理提取, 因对乙酰氨基酚略溶于氯仿, 马来酸氯苯那敏和咖啡因易溶于氯仿, 这样就缩小了它们之间的浓度差, 点样展开, 三个斑点一样大, 并且清晰、集中, 重现性好。故改用氯仿来提取样品。

原质量标准采用滴定法测定对乙酰氨基酚的含量, 以碘化钾淀粉指示液指示终点, 但因滴定溶液中酸度很强, 对游离碘在碘离子存在下与淀粉的特效吸附作用有妨碍, 同时强酸亦能使 KI 易被空气氧化成 I_2 而使指示液变蓝色滴定时又不时取出溶液作试验, 操作麻烦, 供试品易丢失, 造成系统误差^[2]。笔者参阅有关文献^[3,4], 建立了 HPLC 法测定感冒灵胶囊中对乙酰氨基酚含量的方法。该法简便易行, 结果准确, 重复性好, 能更有效地控制药品质量。

流动相组成及配比选择: 曾试用甲醇-水-冰醋

酸(16:83:1)、水-甲醇(65:35)的不同配比, 摸索液相色谱的最佳测定条件, 试验结果表明, 选用甲醇-水(10:90), 对乙酰氨基酚出峰时间适宜, 与其它共存成分分离较好。

[参考文献]

- [1] 刘乡乡, 康志英, 黄晓玲, 等. 复方感冒灵片质量标准研究[J]. 中药材, 2003, 26(4): 243.
- [2] 许瑞庭. 实用药物分析化学[M]. 浙江: 浙江科学技术出版社, 1992. 354.
- [3] 吴泽君, 王爱良, 张国浩, 等. HPLC 法测定复方感冒灵片中对乙酰氨基酚的含量[J]. 中国药品标准, 2003, 4(5): 61.
- [4] 刘怡, 李瑞明, 陈君远, 等. HPLC 法测定维 C 银翘颗粒中对乙酰氨基酚的含量[J]. 中国临床医药研究杂志, 2003(97): 101.