



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101816753 A

(43) 申请公布日 2010.09.01

(21) 申请号 201010124756.9

A61K 31/4402(2006.01)

(22) 申请日 2010.03.15

(71) 申请人 江西新赣江药业有限公司

地址 343000 江西省吉安市北门上杭江西新
赣江药业有限公司

(72) 发明人 刘晓鹏 孙香花 刘贤良

(74) 专利代理机构 南昌新天下专利商标代理有
限公司 36115

代理人 施秀瑾

(51) Int. Cl.

A61K 36/899(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

G01N 30/02(2006.01)

G01N 30/90(2006.01)

A61K 31/375(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 3 页

(54) 发明名称

一种治疗感冒的复方制剂的质量检测方法

(57) 摘要

本发明公开了一种由对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、连翘挥发油、维生素 C、薄荷油、银翘浸膏、荆芥挥发油等中药原料药和化学原料药组成的具有解热镇痛作用,用于治疗感冒的复方制剂的质量检测方法。该方法主要包括高效液相法测定对乙酰氨基酚含量;与现有技术中利用双波长紫外分光光度法测定对乙酰氨基酚含量的方法相比,高效液相法相对偏差小,专属性、灵敏度更好,能够准确地反映所述复方制剂的质量。本发明所述的质量检测方法还包括对乙酰氨基酚和马来酸氯苯那敏的薄层鉴别和维生素 C 的含量测定。

1. 一种原料药组成如下的治疗感冒的复方制剂的质量检测方法,

对乙酰氨基酚 100-150g, 马来酸氯苯那敏 1-1.5g, 连翘挥发油 0.2-0.5ml, 薄荷油 1-1.5ml, 维生素 C 40-60g, 干银翘浸膏 140-180g, 荆芥挥发油 0.1-0.5ml ;

所述中药复方制剂是指:取上述原料药,按常规工艺,加入常规辅料制备成临床上可以接受的 1000 制剂单位的任一种制剂;其特征在于所述质量检测方法包括如下高效液相色谱法含量测定:

色谱条件与系统适用性试验:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以体积比为 35 : 65 甲醇-水为流动相,检测波长为 249nm,理论塔板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低于 1500 ;

对照品溶液的制备:精密称取对乙酰氨基酚对照品适量,加甲醇制成每 1ml 含 40 μ g 的溶液,摇匀,即得;

供试品溶液的制备:取相当于日用剂量 1/6 的所述复方制剂,研细,称取约相当于对乙酰氨基酚 100mg 的细粉,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50ml,密塞,称定重量,超声处理 20 分钟,放冷,再称定重量,用甲醇补足加 90% 甲醇至刻度,摇匀,滤过,精密吸取续滤液 25ml 置水浴上蒸至近干,加流动相溶解,移至 25ml 容量瓶,加流动相至刻度,摇匀,用孔径 0.45 μ m 的微孔滤膜滤过,取滤液,即得;

测定法:分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l,注入液相色谱仪,测定,即得;

相当于日用剂量 1/6 的所述复方制剂含对乙酰氨基酚 $C_8H_9NO_2$ 为标示量的 90.0% ~ 110.0%。

2. 根据权利要求 1 所述的中药复方制剂的质量检测方法,其特征在于所述的检测方法还包括如下的鉴别和含量测定:

I. 取相当于日用剂量 2/3 的所述复方制剂,研细,置具塞锥形瓶中,加丙酮 10ml,浸渍 10 分钟,时加振摇,滤过,滤液作为供试品溶液;另取对乙酰氨基酚及马来酸氯苯那敏对照品,加丙酮制成每 1ml 含对乙酰氨基酚 28mg 和马来酸氯苯那敏 0.28mg 的混合溶液作为对照溶液;照薄层色谱法试验,吸取上述两种溶液各 5 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以体积比为 40 : 0.3 的甲醇-浓氨试液为展开剂,展开,取出,晾干,熏以碘蒸气,供试品溶液在与对照品溶液相应的位置上,显相同颜色的斑点;

II. 取相当于日用剂量 1/6 的所述复方制剂,研细,精密称取约相当于维生素 C 0.2g 的细粉,置 100ml 量瓶中,加体积比为 10 : 1 的新沸冷水-稀醋酸混合液适量,超声处理使溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 50ml,加所述新沸冷水-稀醋酸混合液 50ml,加淀粉指示剂 3ml,用 0.1mol/L 碘滴定液滴定,每 1ml 的 0.1mol/L 碘滴定液相当于 8.806mg 的维生素 C。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的中药复方制剂的质量检测方法,其特征在于所述的中药复方制剂是原料药组成如下的胶囊剂:

对乙酰氨基酚 113g, 马来酸氯苯那敏 1.13g, 连翘挥发油 0.32ml, 薄荷油 1.16ml, 维生素 C 53.23g, 干银翘浸膏 161.3g, 荆芥挥发油 0.24ml ;

所述胶囊剂通过如下方法制备:

取相当于干浸膏 161.3g 的 65 ~ 70℃ 相对密度 1.25 ~ 1.30 的银翘浸膏加入适量淀粉,干燥,粉碎,过筛,加入所述重量的对乙酰氨基酚、维生素 C 及马来酸氯苯那敏混匀,过

重筛, 喷入所述体积的连翘挥发油、荆芥挥发油及薄荷油, 混匀, 分装, 即得 1000 粒所述胶囊剂。

4. 根据权利要求 3 所述的中药复方制剂的质量检测方法, 其特征在于所述胶囊剂的质量检测方法包括如下的鉴别和含量测定:

I. 取所述胶囊剂 4 粒, 倾出内容物, 置具塞锥形瓶中, 加丙酮 10ml, 浸渍 10 分钟, 时加振摇, 滤过, 滤液作为供试品溶液; 另取对乙酰氨基酚及马来酸氯苯那敏对照品, 加丙酮制成每 1ml 含对乙酰氨基酚 28mg 和马来酸氯苯那敏 0.28mg 的混合溶液作为对照溶液; 照薄层色谱法试验, 吸取上述两种溶液各 5 μ l, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以体积比 40 : 0.3 的甲醇-浓氨试液为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 熏以碘蒸气, 供试品溶液在与对照品溶液相应的位置上, 显相同颜色的斑点;

II. 取装量差异项下的所述胶囊剂内容物, 研细, 精密称取约相当于维生素 C 0.2g 的细粉, 置 100ml 量瓶中, 加体积比为 10 : 1 的新沸冷水-稀醋酸混合液适量, 超声处理使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 50ml, 加所述新沸冷水-稀醋酸混合液 50ml, 加淀粉指示剂 3ml, 用 0.1mol/L 碘滴定液滴定, 每 1ml 的 0.1mol/L 碘滴定液相当于 8.806mg 的维生素 C; 每 1 粒所述胶囊含维生素 C 为标示量的 90.0 ~ 110.0 %;

III. 高效液相色谱法含量测定:

色谱条件与系统适用性试验: 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以体积比为 35 : 65 甲醇-水为流动相, 检测波长为 249nm, 理论塔板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低于 1500;

对照品溶液的制备: 精密称取对乙酰氨基酚对照品适量, 加甲醇制成每 1ml 含 40 μ g 的溶液, 摇匀, 即得;

供试品溶液的制备: 取装量差异项下的所述胶囊剂, 研细, 称取约相当于对乙酰氨基酚 100mg 的细粉, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 50ml, 密塞, 称定重量, 超声处理 20 分钟, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足加 90% 甲醇至刻度, 摇匀, 滤过, 精密吸取续滤液 25ml 置水浴上蒸至近干, 加流动相溶解, 移至 25ml 容量瓶, 加流动相至刻度, 摇匀, 用孔径 0.45 μ m 的微孔滤膜滤过, 取滤液, 即得;

测定法: 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪, 测定, 即得;

每 1 粒所述胶囊含对乙酰氨基酚 $C_8H_9NO_2$ 为标示量的 90.0% ~ 110.0%。

一种治疗感冒的复方制剂的质量检测方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物复方制剂的质量检测方法,特别是一种治疗感冒的复方制剂的质量检测方法。

背景技术

[0002] 商品名称为复方银翘氨敏胶囊或维 C 银翘胶囊的中西药复方制剂,为常用的解热镇痛药,用于治疗感冒,临床效果确切。该复方制剂的原料药组成比较复杂,既包括化学药——对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏和维生素 C,又包括中药——连翘挥发油、薄荷油、荆芥挥发油以及由金银花、连翘、芦根、桔梗、淡竹叶、荆芥、淡豆豉、甘草、牛蒡子制备的银翘浸膏。现有技术中,对原料药中的主要成分——对乙酰氨基酚的含量测定为双波长紫外分光光度法。由于紫外分光光度法本身专属性较差,影响因素多;而该复方制剂中中药成分多,且中药材因产地不同,其吸光度也有可能不同,都会对紫外分光光度法的测定造成影响。故采用分光光度法检测对乙酰氨基酚时出现结果不稳定的问题。在实际中,还有可能处方组成与复方银翘氨敏胶囊相同的其它复方制剂上市;因此,有必要改进复方银翘氨敏胶囊的含量测定方法,建立专属性更好,更灵敏的检测方法,从而保证用药安全。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种治疗感冒的复方制剂的质量检测方法。

[0004] 为了解决上述技术问题,本发明采用的技术方案是:

[0005] 本发明所述治疗感冒的复方制剂的原料药组成如下:

[0006]	对乙酰氨基酚	100-150g	马来酸氯苯那敏	1-1.5g
[0007]	连翘挥发油	0.2-0.5ml	薄荷油	1-1.5ml
[0008]	维生素 C	40-60g	干银翘浸膏	140-180g
[0009]	荆芥挥发油	0.1-0.5ml		
[0010]	上述原料药组成优选:			
[0011]	对乙酰氨基酚	113g	马来酸氯苯那敏	1.13g
[0012]	连翘挥发油	0.32ml	薄荷油	1.16ml
[0013]	维生素 C	53.23g	干银翘浸膏	161.3g
[0014]	荆芥挥发油	0.24ml		

[0015] 上述重量或体积的原料药按常规工艺,加入常规辅料制备成 1000 制剂单位的临床上可以接受的任一种制剂,如片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、控释制剂。

[0016] 本发明所述复方胶囊剂的制备工艺是:

[0017] 取相当于干浸膏 161.3g 的 65~70℃ 相对密度 1.25~1.30 的银翘浸膏加入适量淀粉,干燥,粉碎,过筛,加入所述重量的对乙酰氨基酚、维生素 C 及马来酸氯苯那敏混匀,过重筛,喷入所述体积的连翘挥发油、荆芥挥发油及薄荷油,混匀,分装,即得 1000 粒所述胶囊剂。一天 3 次,每次 2 粒。

[0018] 本发明所述银翘浸膏的原料药组成是：

[0019] 金银花 200g 连翘 200g 芦根 120g

[0020] 桔梗 120g 淡竹叶 80g 荆芥 80g

[0021] 淡豆豉 100g 甘草 100g 牛蒡子 120g

[0022] 通过如下方法制备：

[0023] 连翘、荆芥分别提取挥发油，油液另器收集备用。药渣与金银花、淡豆豉、淡竹叶、芦根、桔梗、甘草加水煎煮 2 次，加水量分别为 7 倍量、5 倍量，每次 2 小时，合并煎液，滤过备用。牛蒡子破碎后，用 60% 乙醇加热提取 2 次，加乙醇量分别为 6 倍量、4 倍量，每次 2 小时，滤液合并，回收乙醇，浓缩液备用。将上述备用液合并，浓缩至相对密度 1.25 ~ 1.30 (65 ~ 70℃) 的浸膏 360g。浸膏按中国药典 2005 年版二部附录 VIII L 测定水分后，折算成干浸膏投料。

[0024] 本发明每种复方制剂的日服剂量是确定的，故用日用剂量为单位来称取所述复方制剂。

[0025] 本发明所述复方制剂的质量检测方法包括如下高效液相色谱法含量测定：

[0026] 色谱条件与系统适用性试验：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以体积比为 35 : 65 甲醇 - 水为流动相，检测波长为 249nm，理论塔板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低于 1500；

[0027] 对照品溶液的制备：精密称取对乙酰氨基酚对照品适量，加甲醇制成每 1ml 含 40 μg 的溶液，摇匀，即得；

[0028] 供试品溶液的制备：取相当于日用剂量 1/6 的所述复方制剂，研细，称取约相当于对乙酰氨基酚 100mg 的细粉，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇 50ml，密塞，称定重量，超声处理 20 分钟，放冷，再称定重量，用甲醇补足加 90% 甲醇至刻度，摇匀，滤过，精密吸取续滤液 25ml 置水浴上蒸至近干，加流动相溶解，移至 25ml 容量瓶，加流动相至刻度，摇匀，用孔径 0.45 μm 的微孔滤膜滤过，取滤液，即得；

[0029] 测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μl，注入液相色谱仪，测定，即得；

[0030] 相当于日用剂量 1/6 的所述复方制剂含对乙酰氨基酚 $C_8H_9NO_2$ 为标示量的 90.0% ~ 110.0%。

[0031] 本发明所述复方制剂的质量检测方法还包括如下的鉴别和含量测定：

[0032] I. 取相当于日用剂量 2/3 的所述复方制剂，倾出内容物，置具塞锥形瓶中，加丙酮 10ml，浸渍 10 分钟，时加振摇，滤过，滤液作为供试品溶液；另取对乙酰氨基酚及马来酸氯苯那敏对照品，加丙酮制成每 1ml 含对乙酰氨基酚 28mg 和马来酸氯苯那敏 0.28mg 的混合溶液作为对照溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各 5 μl，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以体积比为 40 : 0.3 的甲醇 - 浓氨试液为展开剂，展开，取出，晾干，熏以碘蒸气，供试品溶液在与对照品溶液相应的位置上，显相同颜色的斑点；

[0033] II. 取相当于日用剂量 1/6 的所述复方制剂，研细，精密称取约相当于维生素 C 0.2g 的细粉，置 100ml 量瓶中，加体积比为 10 : 1 的新沸冷水 - 稀醋酸混合液适量，超声处理使溶解并稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液 50ml，加所述新沸冷水 - 稀醋酸混合液 50ml，加淀粉指示剂 3ml，用 0.1mol/L 碘滴定液滴定，每 1ml 的 0.1mol/L 碘滴定液相当

于 8.806mg 的维生素 C。

[0034] 对于本发明所述的胶囊剂,上述质量检测方法中的取样量和检测结果为:

[0035] 1) 对乙酰氨基酚的高效液相法含量测定

[0036] 取装量差异项下的所述胶囊剂,按照说明书记载的方法进行含量测定,每 1 粒所述胶囊剂含对乙酰氨基酚 $C_8H_9NO_2$ 为标示量的 90.0%~110.0%。

[0037] 2) 鉴别方法

[0038] 取 4 粒所述胶囊剂,照说明书记载的方法进行对乙酰氨基酚及马来酸氯苯那敏的薄层鉴别,供试品溶液在与对照品溶液相应的位置上,显相同颜色的斑点。

[0039] 3) 维生素 C 含量测定

[0040] 取装量差异项下的所述胶囊剂内容物,照说明书记载的方法进行维生素 C 含量测定,每 1 粒所述胶囊剂含维生素 C ($C_6H_8O_6$) 为标示量的 90.0%~110.0%。

[0041] 本发明所述薄层鉴别可以采用市售的预制硅胶 G 薄层板,也可以采用手工铺制的硅胶 G 薄层板,两种薄层板的分离效果没有明显差别。

[0042] 下面以本发明所述复方胶囊剂为例通过实验说明本发明所述高效液相法的建立以及与现有技术的紫外分光光度法的比较。

[0043] 实验例 1 高效液相法的建立

[0044] 1.1 仪器与试药

[0045] LC-10ATvp 高效液相色谱仪(日本岛津);N2000 色谱数据工作站(浙江大学智能信息工程研究所);色谱柱:Diainsil C18 柱($5\mu m$, $4.6\times 200mm$);TY4010 超纯水机(南昌桃源水处理设备厂);SB2200 超声波清洗器(上海必能信超声有限公司,功率 150W、频率 50kHz);梅特勒 AB265-S 型电子天平(瑞士);微量进样器(上海安亭微量进样器厂);TU-1901 型紫外可见分光光度计(北京普析)。

[0046] 对乙酰氨基酚对照品购自中国药品生物制品检定所(批号 100018-200408)。试剂除 HPLC 用甲醇为色谱纯外,其他均为分析纯,水为超纯水。

[0047] 1.2 色谱条件

[0048] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以体积比为 35:65 的甲醇-水为流动相,流速:1.0ml/min;柱温:室温;理论塔板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低于 1500。

[0049] 1.3 波长选择

[0050] 现有技术中对乙酰氨基酚的紫外分光光度法检测波长为 249nm。取对乙酰氨基酚对照品溶液在 200nm~400nm 进行光谱扫描,最大吸收波长为 249nm,与现有技术公开的最大吸收波长相同,故确定对乙酰氨基酚的检测波长定为 249nm。结果见图 1。

[0051] 故确定采用 249nm 为检测波长。

[0052] 1.4 供试液的制备

[0053] 1.4.1 对乙酰氨基酚对照品溶液的制备

[0054] 精密称取对乙酰氨基酚对照品适量,加甲醇制成每 1ml 含 $40\mu g$ 的溶液,即得。

[0055] 1.4.2 供试品溶液超声提取时间的确定

[0056] 超声提取时间很大程度上决定样品中对乙酰氨基酚是否提取完全,从而对含量测定结果产生影响。为了确定最佳的提取时间,分别考察了超声提取 5min、10min、20min、30min 的提取效果,结果见表 1。

[0057] 表 1 不同超声时间的对比

	超声提取时间(min)	对乙酰氨基酚含量(mg/g)
[0058]	5	260.24
	10	280.17
	20	280.21
	30	280.15

[0059] 结果显示,样品超声处理 10min 即可提取完全,为了保证对乙酰氨基酚提取充分,确定超声时间为 20min。

[0060] 1.4.3 供试品溶液的制备

[0061] 取装量差异项下的所述胶囊剂内容物,研细,精密称取适量(约相当于对乙酰氨基酚 100mg)置具塞锥形瓶中,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50ml,密塞,称定重量,超声处理(功率 150W,频率 50kHz)20 分钟,放冷,再称定重量,用甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,精密量取续滤液 1ml,置 50ml 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0062] 1.4.4 阴性样品溶液的制备

[0063] 取处方中不含对乙酰氨基酚的其它药品按照说明书记载的制备方法制成阴性样品,取所述阴性样品 0.35g,照说明书记载的供试品溶液的制备方法,制成阴性样品溶液。

[0064] 1.4.5 空白溶剂的制备

[0065] 取甲醇,微孔滤膜过滤,作为空白溶剂。

[0066] 1.5 系统适应性试验

[0067] 分别精密吸取对乙酰氨基酚对照品溶液、供试品溶液、阴性样品溶液及空白溶剂各 10 μ l,注入液相色谱仪,测定,结果见图 2~图 5。供试品 HPLC 色谱图中指标成分的分度度 > 1.5,阴性无干扰。理论塔板数以对乙酰氨基酚峰计算大于 1500。

[0068] 1.6 线性关系考察

[0069] 分别精密吸取 114.50 μ g/ml 的对乙酰氨基酚对照品溶液 1.0ml、2.0ml、3.0ml、4.0ml、5.0ml、6.0ml,分别置 10ml 的量瓶中,加甲醇至刻度,即得 11.45 μ g/ml、22.90 μ g/ml、34.35 μ g/ml、45.80 μ g/ml、57.25 μ g/ml、68.70 μ g/ml 的对乙酰氨基酚对照品溶液,分别精密吸取 10 μ l,依次注入液相色谱仪,测定,以峰面积(A)对浓度(C)进行线性回归,得回归方程为:

[0070] $A = 20828 \times C + 33540, R^2 = 0.9999$,对乙酰氨基酚在 11.45 μ g/ml ~ 68.70 μ g/ml 范围内成良好线性关系,结果见表 2、图 6。

[0071] 表 2 对乙酰氨基酚线性关系考察

[0072]

浓度(μ g/ml)	11.45	22.90	34.35	45.80	57.25	68.70
峰面积	269193.75	515590.906	743306.375	991628.875	1228428.75	1461193.625

[0073] 1.7 最低检测限的考察

[0074] 对对乙酰氨基酚最低检测限进行考察,照说明书记载的 HPLC 实验条件操作,将对乙酰氨基酚对照品溶液不断稀释进样,当对乙酰氨基酚浓度为 0.01145 μ g/ml 时,信噪比

(S/N) 约为 4,所以对乙酰氨基酚定量限约为 0.11ng,结果见图 7。

[0075] 1.8 精密度试验

[0076] 精密吸取对乙酰氨基酚对照品溶液 10 μl,重复进样测定 5 次,结果见表 3。

[0077] 表 3 精密度试验结果

[0078]

编号	1	2	3	4	5	RSD(%)
峰面积	1009271.375	1002863.688	1005089.625	998095.688	1000358.125	0.43

[0079] 结果表明,本法精密度良好。

[0080] 1.9 稳定性试验

[0081] 精密吸取供试品溶液 10 μl,分别于 0 小时、2 小时、4 小时、6 小时和 12 小时进样测定,结果见表 4。

[0082] 表 4 稳定性试验结果

[0083]

时间 (h)	0	2	4	6	12	RSD
峰面积	952203.813	967044.875	949531.875	937209.875	944490.875	1.16%

[0084] 结果表明:本法稳定性较好,在 12 小时以内测定结果稳定。

[0085] 1.10 重复性试验

[0086] 分别取同一批所述胶囊剂内容物 6 份,精密称定,按照说明书记载的方法制成供试品溶液,在说明书记载的色谱条件下,测定样品中对乙酰氨基酚的含量, $RSD = 0.70\%$,表明本法重复性良好,结果见表 5。

[0087] 表 5 样品含量测定重复性试验结果

[0088]

编 号	1	2	3	4	5	6	\bar{X}	RSD(%)
含量 (mg/g)	278.15	280.49	283.21	279.76	282.62	279.37	280.60	0.70

[0089] 1.11 回收率试验

[0090] 采用加样回收法,取已知对乙酰氨基酚含量为 280.60mg/g 的所述复方胶囊剂内容物 9 份,精密称定,分别精密加入对乙酰氨基酚对照品,照说明书记载的含量测定方法测定,以下列公式计算回收率,结果见表 6。

[0091]

$$\text{回收率} = \frac{\text{测得对乙酰氨基酚量} - \text{样中对乙酰氨基酚量}}{\text{加入对乙酰氨基酚量}} \times 100\%$$

[0092] 表 6 回收率试验结果

[0093]

编号	称样量 (g)	样品中含量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均值 (%)	RSD(%)
1	0.2758	77.39	60.08	136.91	99.07		
2	0.2249	63.11	51.23	113.98	99.30		
3	0.2089	58.62	50.67	110.17	101.74		
4	0.2577	72.31	72.78	144.37	99.01		
5	0.2845	79.83	80.34	159.28	98.89	99.66	0.96
6	0.2049	57.49	58.91	115.70	98.81		
7	0.1939	54.41	68.35	123.00	100.35		
8	0.2248	63.08	77.46	140.67	100.17		
9	0.1971	55.31	67.33	122.40	99.64		

[0094] 结果表明,本法回收率良好。

[0095] 实验例 2 高效液相法与双波长紫外分光光度法比较

[0096] 现有技术中,复方银翘氨敏胶囊中对乙酰氨基酚的含量测定方法采用的是双波长紫外分光光度法,方法为:取装量差异项下的内容物,研细,精密称取适量(约相当于对乙酰氨基酚 60mg),置 100ml 量瓶中,加无水乙醇 70ml 超声处理 10 分钟使溶解,放冷,加无水乙醇稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 1ml 置另一 100ml 量瓶中,加无水乙醇稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另取 105℃干燥至恒重的对乙酰氨基酚对照品,加无水乙醇制成每 1ml 中含 6 μg 的溶液。取上述两种溶液,照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 VI A),在 247nm 和 288nm 的波长处分别测定吸收度,并求出供试品溶液和对照品溶液在两个波长处的吸收度差值 $\Delta A_{\text{供试品}}$, $\Delta A_{\text{对照品}}$, 计算,即得。

[0097] 下面从重复性、回收率、样品含量测定等方面比较高效液相法与双波长紫外分光光度法。

[0098] 2.1 重复性比较

[0099] 分光光度法重复性测定:分别取同一批所述胶囊剂内容物 6 份,照说明书记载的分光光度法测定样品中对乙酰氨基酚的含量,结果见表 7。

[0100] 表 7 分光光度法重复性试验结果

[0101]

编 号	1	2	3	4	5	6	\bar{X}	RSD(%)
含量 (mg/g)	273.52	270.74	282.37	277.91	269.45	293.34	277.89	3.22

对高效液相色谱法与分光光度法两种测定方法的重复性试验结果进行比较,结果见表 8。

表 8 重复性试验结果比较

方 法	高效液相色谱法	分光光度法
平均值 (mg/g)	280.60	277.89
RSD(%)	0.21	3.22

[0102] 结果表明,与高效液相色谱法相比,分光光度法测定所得的含量偏低,虽无显著性差异,但分光光度法的 RSD 值较大。

[0103] 2.2 回收率比较

[0104] 分光光度法的回收率测定:采用加样回收法,取已知对乙酰氨基酚含量为 277.89mg/g 的所述复方胶囊剂内容物 9 份,精密称定,分别精密加入对乙酰氨基酚对照品,照说明书记载的分光光度法含量测定方法测定,以下列公式计算回收率,结果见表 9。

[0105]

$$\text{回收率} = \frac{\text{测得对乙酰氨基酚量} - \text{样中对乙酰氨基酚量}}{\text{加入对乙酰氨基酚量}} \times 100\%$$

[0106] 表 9 分光光度法回收率试验结果

[0107]

编号	称样量 (g)	样品中含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率 (%)	平均值 (%)	RSD(%)
1	0.1557	43.27	37.45	81.78	102.83		
2	0.1604	44.57	35.56	79.7	98.79		
3	0.187	51.97	45.07	96.16	98.05		
4	0.188	52.24	52.55	102.92	96.44		
5	0.1492	41.46	41.5	82.06	97.83	98.59	2.22
6	0.1776	49.35	48.37	97.15	98.82		
7	0.2157	59.94	72.13	132.4	100.46		
8	0.1391	38.65	42.86	79.47	95.24		
9	0.1559	43.32	49.68	92.44	98.87		

[0108] 对高效液相法与分光光度法两种测定方法的回收度试验结果进行比较,结果见表 10。

[0109] 表 10 回收率试验结果比较

[0110]

方 法	高效液相色谱法	分光光度法
平均值	99.66	98.59
RSD(%)	0.96	2.22

[0111] 结果表明,与高效液效色谱法相比,分光光度法的平均回收率稍低,虽无显著性差异,但分光光度法的 RSD 较大。

[0112] 2.3 样品含量测定结果比较

[0113] 分别按说明书记载的高效液相法与分光光度法测定三批所述复方胶囊剂中对乙酰氨基酚的含量,计算所测含量相当于标示量的百分比,结果见表 11。

[0114] 表 11 样品中对乙酰氨基酚含量测定结果

编号	高效液相法		分光光度法		
	含量(%)	RDS(%)	含量(%)	RDS(%)	
[0115]	1	101.3	0.21	99.7	2.13
	2	100.8	0.18	99.1	1.98
	3	100.2	0.33	98.6	1.54

[0116] 结果表明,与高效液效色谱法相比,分光光度法测定所得的含量偏低,虽无显著性差异,但分光光度法的 RSD 值较大。

[0117] 2.4 两种含量测定方法比较结果

[0118] 由上述对两种测定方法进行的比较试验结果可知,高效液相法的重复性和回收率均较分光光度法好。高效液相色谱法优于分光光度法,能够更好地控制所述复方制剂的质量。

附图说明

[0119] 图 1 是对乙酰氨基酚紫外光谱

[0120] 图 2 是对乙酰氨基酚对照品溶液 HPLC 图谱

[0121] 图 3 是所述胶囊剂供试品溶液 (40 μ g/ml)HPLC 图谱

[0122] 图 4 是阴性样品溶液 HPLC 图谱

[0123] 图 5 是空白溶剂 HPLC 图谱

[0124] 图 6 是对乙酰氨基酚对照品溶液标准曲线图

[0125] 图 7 是对乙酰氨基酚对照品溶液 (0.01145 μ g/ml)HPLC 图谱

具体实施方式

[0126] 下述实施例均能实现上述实验例的效果,但本发明并不限于所述实施例。

[0127] 实施例 1 本发明复方胶囊剂

[0128] 对乙酰氨基酚 113g 马来酸氯苯那敏 1.13g

[0129] 连翘挥发油 0.36ml 薄荷油 1.3ml

[0130] 维生素 C 53.23g 干银翘浸膏 161.3g

[0131] 荆芥挥发油 0.24ml

[0132] 取相当于干浸膏 161.3g 的 65 ~ 70℃ 相对密度 1.25 ~ 1.30 的银翘浸膏加入适量淀粉,干燥,粉碎,过筛,加入所述重量的对乙酰氨基酚、维生素 C 及马来酸氯苯那敏混匀,过重筛,喷入所述体积的连翘挥发油、荆芥挥发油及薄荷油,混匀,分装,即得 1000 粒所述复方胶囊剂。

[0133] 服用方法:口服,一次 2 粒,一天 3 次。

[0134] 实施例 2 本发明复方片剂

[0135] 对乙酰氨基酚 100g 马来酸氯苯那敏 1.5g

[0136] 连翘挥发油 0.32ml 薄荷油 1.16ml

[0137] 维生素 C 60g 干银翘浸膏 180g

[0138] 荆芥挥发油 0.27ml

[0139] 上述原料药按常规工艺,加入常规辅料制备成 0.3g/ 片的复方片剂 1000 片。

[0140] 服用方法:口服,一次 2 片,一天 3 次。

[0141] 实施例 3 本发明复方颗粒剂

[0142] 对乙酰氨基酚 150g 马来酸氯苯那敏 1g

[0143] 连翘挥发油 0.28ml 薄荷油 1.0ml

[0144] 维生素 C 42g 干银翘浸膏 140g

[0145] 荆芥挥发油 0.21ml

[0146] 上述原料药按常规工艺,加入常规辅料制备成复方颗粒剂,0.5g/ 袋。

[0147] 服用方法:一次一袋,一天三次。

[0148] 实施例 4 实施例 1 制备的本发明复方胶囊剂质量检测方法

[0149] 【鉴别】照中国药典 2000 年版一部附录 VI B 薄层色谱法

[0150] 取所述胶囊剂 4 粒,倾出内容物,置具塞锥形瓶中,加丙酮 10ml,浸渍 10 分钟,时加振摇,滤过,滤液作为供试品溶液;另取对乙酰氨基酚及马来酸氯苯那敏对照品,加丙酮制成每 1ml 含对乙酰氨基酚 28mg 和马来酸氯苯那敏 0.28mg 的混合溶液作为对照溶液;照薄层色谱法试验,吸取上述两种溶液各 5 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以体积比 40 : 0.3 的甲醇 - 浓氨试液为展开剂,展开,取出,晾干,熏以碘蒸气,供试品溶液在与对照品溶液相应的位置上,显相同颜色的斑点;

[0151] 【含量测定】

[0152] 维生素 C

[0153] 取装量差异项下的所述胶囊剂内容物,研细,精密称取约相当于维生素 C 0.2g 的细粉,置 100ml 量瓶中,加体积比为 10 : 1 的新沸冷水 - 稀醋酸混合液适量,超声处理使溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 50ml,加所述新沸冷水 - 稀醋酸混合液 50ml,加淀粉指示剂 3ml,用 0.1mol/L 碘滴定液滴定,每 1ml 的 0.1mol/L 碘滴定液相当于 8.806mg 的维生素 C。

[0154] 每 1 粒所述胶囊含维生素 C 为标示量的 90.0 ~ 110.0% ;

[0155] 对乙酰氨基酚照高效液相色谱法 (《中国药典》2005 年版二部附录 VD) 测定。

[0156] 色谱条件与系统适用性试验:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以体积比为 35 : 65 甲醇 - 水为流动相,检测波长为 249nm,理论塔板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低

于 1500 ;

[0157] 对照品溶液的制备 :精密称取对乙酰氨基酚对照品适量,加甲醇制成每 1ml 含 40 μ g 的溶液,摇匀,即得 ;

[0158] 供试品溶液的制备 :取装量差异项下的所述胶囊剂,研细,称取约相当于对乙酰氨基酚 100mg 的细粉,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50ml,密塞,称定重量,超声处 20 分钟,放冷,再称定重量,用甲醇补足加 90% 甲醇至刻度,摇匀,滤过,精密吸取续滤液 25ml 置水浴上蒸至近干,加流动相溶解,移至 25ml 容量瓶,加流动相至刻度,摇匀,用孔径 0.45 μ m 的微孔滤膜滤过,取滤液,即得 ;

[0159] 测定法 :分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l,注入液相色谱仪,测定,即得 ;

[0160] 每 1 粒胶囊含对乙酰氨基酚 $C_8H_9NO_2$ 为标示量的 90.0% ~ 110.0%。

[0161] 实施例 5 实施例 2 制备的本发明所述片剂的质量检测方法

[0162] 【鉴别】照中国药典 2000 年版一部附录 VI B 薄层色谱法

[0163] 取所述片剂 4 片,研细,置具塞锥形瓶中,加丙酮 10ml,浸渍 10 分钟,时加振摇,滤过,滤液作为供试品溶液 ;另取对乙酰氨基酚及马来酸氯苯那敏对照品,加丙酮制成每 1ml 含对乙酰氨基酚 28mg 和马来酸氯苯那敏 0.28mg 的混合溶液作为对照溶液 ;照薄层色谱法试验,吸取上述两种溶液各 5 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以体积比 40 : 0.3 的甲醇 - 浓氨试液为展开剂,展开,取出,晾干,熏以碘蒸气,供试品溶液在与对照品溶液相应的位置上,显相同颜色的斑点 ;

[0164] 【含量测定】

[0165] 维生素 C

[0166] 取所述片剂,研细,精密称取约相当于维生素 C 0.2g 的细粉,置 100ml 量瓶中,加体积比为 10 : 1 的新沸冷水 - 稀醋酸混合液适量,超声处理使溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 50ml,加所述新沸冷水 - 稀醋酸混合液 50ml,加淀粉指示剂 3ml,用 0.1mol/L 碘滴定液滴定,每 1ml 的 0.1mol/L 碘滴定液相当于 8.806mg 的维生素 C。

[0167] 每片含维生素 C 为标示量的 90.0 ~ 110.0%。

[0168] 对乙酰氨基酚照高效液相色谱法 (《中国药典》2005 年版二部附录 V D) 测定。

[0169] 色谱条件与系统适用性试验 :用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以体积比为 35 : 65 甲醇 - 水为流动相,检测波长为 249nm,理论塔板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低于 1500 ;

[0170] 对照品溶液的制备 :精密称取对乙酰氨基酚对照品适量,加甲醇制成每 1ml 含 40 μ g 的溶液,摇匀,即得 ;

[0171] 供试品溶液的制备 :取所述片剂,研细,称取约相当于对乙酰氨基酚 100mg 的细粉,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50ml,密塞,称定重量,超声处理 20 分钟,放冷,再称定重量,用甲醇补足加 90% 甲醇至刻度,摇匀,滤过,精密吸取续滤液 25ml 置水浴上蒸至近干,加流动相溶解,移至 25ml 容量瓶,加流动相至刻度,摇匀,用孔径 0.45 μ m 的微孔滤膜滤过,取滤液,即得 ;

[0172] 测定法 :分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l,注入液相色谱仪,测定,即得 ;

[0173] 每片含对乙酰氨基酚 $C_8H_9NO_2$ 为标示量的 90.0%~110.0%。

[0174] 实施例 6 实施例 2 制备的本发明复方颗粒剂的质量检测方法

[0175] **【含量测定】**

[0176] 维生素 C

[0177] 取相当于日用剂量 1/6 的所述颗粒剂,研细,精密称取约相当于维生素 C 0.2g 的细粉,置 100ml 量瓶中,加体积比为 10 : 1 的新沸冷水-稀醋酸混合液适量,超声处理使溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 50ml,加所述新沸冷水-稀醋酸混合液 50ml,加淀粉指示剂 3ml,用 0.1mol/L 碘滴定液滴定,每 1ml 的 0.1mol/L 碘滴定液相当于 8.806mg 的维生素 C。

[0178] 每袋含维生素 C 为标示量的 90.0 ~ 110.0%。

[0179] 对乙酰氨基酚照高效液相色谱法(《中国药典》2005 年版二部附录 V D)测定。

[0180] 色谱条件与系统适用性试验:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以体积比为 35 : 65 甲醇-水为流动相,检测波长为 249nm,理论塔板数按对乙酰氨基酚峰计算应不低于 1500 ;

[0181] 对照品溶液的制备:精密称取对乙酰氨基酚对照品适量,加甲醇制成每 1ml 含 40 μ g 的溶液,摇匀,即得 ;

[0182] 供试品溶液的制备:取相当于日用剂量 1/6 的所述颗粒剂,研细,称取约相当于对乙酰氨基酚 100mg 的细粉,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50ml,密塞,称定重量,超声处理 20 分钟,放冷,再称定重量,用甲醇补足加 90%甲醇至刻度,摇匀,滤过,精密吸取续滤液 25ml 置水浴上蒸至近干,加流动相溶解,移至 25ml 容量瓶,加流动相至刻度,摇匀,用孔径 0.45 μ m 的微孔滤膜滤过,取滤液,即得 ;

[0183] 测定法:分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l,注入液相色谱仪,测定,即得 ;

[0184] 每袋含对乙酰氨基酚 $C_8H_9NO_2$ 为标示量的 90.0%~110.0%。

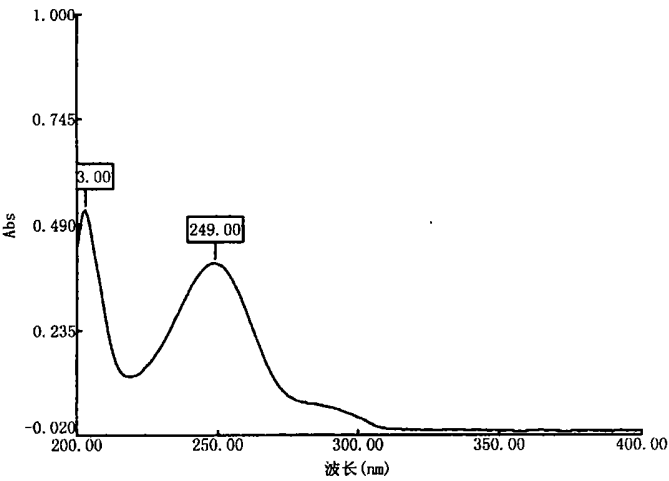


图 1

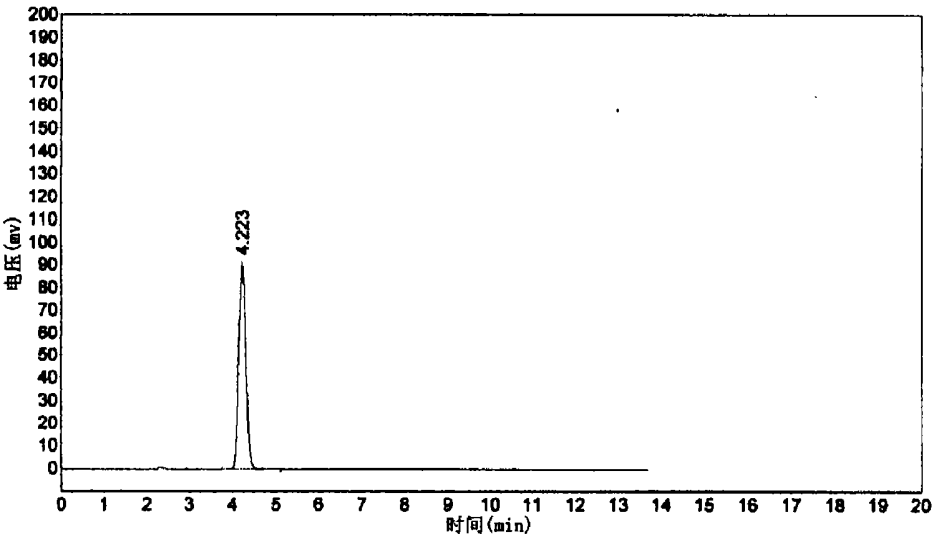


图 2

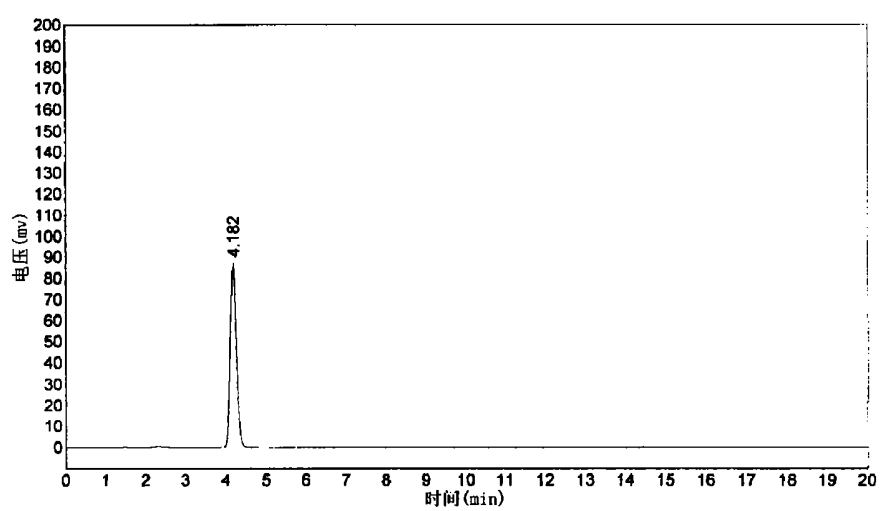


图 3

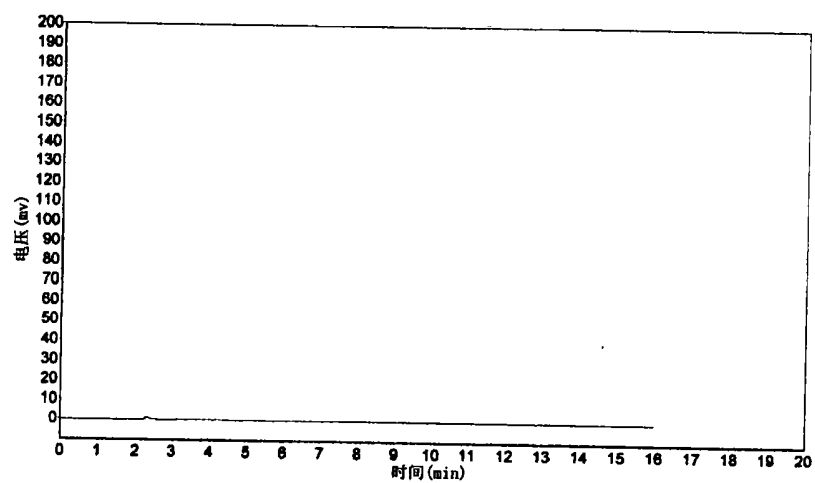


图 4

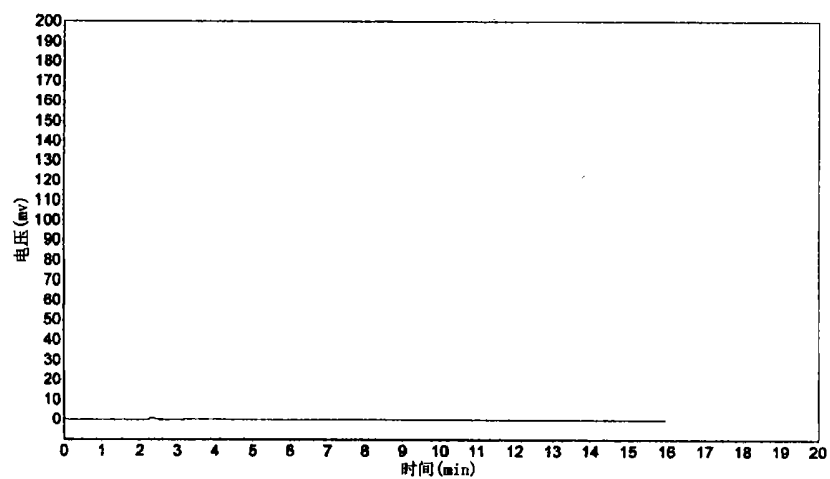


图 5

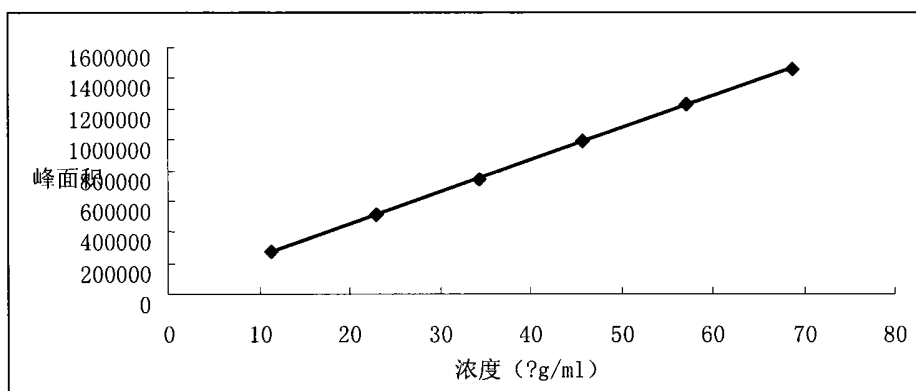


图 6

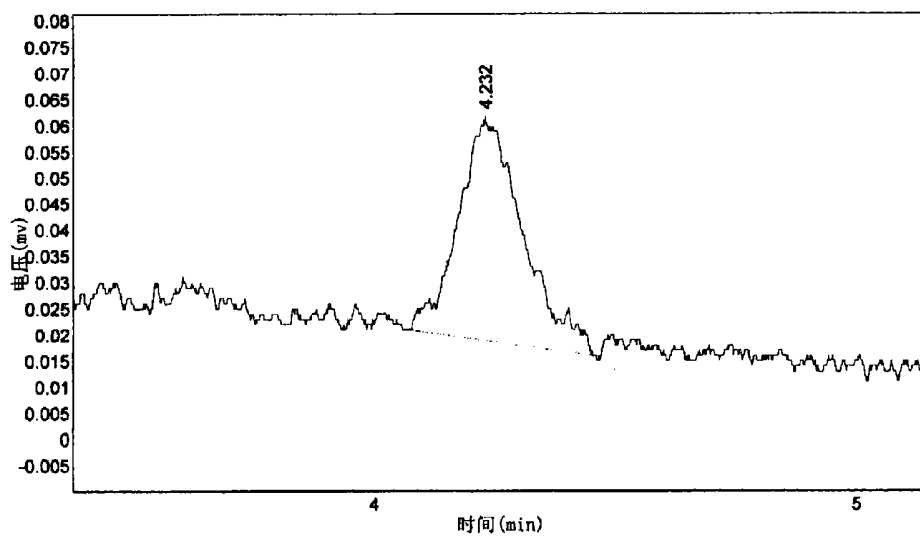


图 7