

多个厂家维C银翘片中5种成分的含量测定结果分析

刘佳*,杨宝,陈繁华,郭伟魁(梅州市食品药品监督管理局,广东梅州 514071)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1680-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.32

摘要 目的:为提高维C银翘片质量标准 and 改善药品质量提供理论依据。方法:采用2010年版《中国药典》(一部)维C银翘片项下的高效液相色谱法,测定并比较多个厂家维C银翘片中绿原酸、牛蒡苷、维生素C、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏的含量。结果:不同厂家维C银翘片中5种成分的含量差异较大。结论:可考虑改进《中国药典》中收录的维C银翘片的含量测定方法;另厂家应注意对该制剂生产工艺的提高和中药材质量的控制。

关键词 维C银翘片;高效液相色谱法;含量;比较

Analysis on Content Determination of 5 Components in Vitamin C Yinqiao Tablet from Multiple Manufacturers

LIU Jia, YANG Bao, CHEN Fanhua, WU Weikui (Meizhou Institute for Food and Drug Control, Guangdong Meizhou 514071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the quality standard of Vitamin C yinqiao tablet, and to provide a theoretical basis for improving the standards and quality of medicines. METHODS: HPLC in Chinese Pharmacopoeia (2010 edition) was conducted to determine the content of chlorogenic acid, arctiin, vitamin C, acetaminophen, chlorphenamine maleate in Vitamin C yinqiao tablet from multiple manufacturers. RESULTS: There were big differences of the 5 components in Vitamin C yinqiao tablet among different manufacturers. CONCLUSIONS: The content determination method for Vitamin C yinqiao tablet contained in Chinese Pharmacopoeia remains to be further improved; and the manufacturers should pay attention to the process of production and quality of traditional Chinese medicinal materials of the preparation.

KEYWORDS Vitamin C yinqiao tablet; HPLC; Content; Comparison

维C银翘片是用于治疗感冒的常用非处方中成药,收载于2010年版《中国药典》(一部)、2015年版《中国药典》(一部),该处方由山银花、连翘、荆芥、牛蒡子、马来酸氯苯那敏、对乙酰氨基酚、维生素C等多种中药组成。2010年版和2015年版《中国药典》中此片剂含量测定项下采用高效液相色谱(HPLC)法测定山银花中绿原酸、牛蒡子中牛蒡苷、维生素C、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏5种成分。2013年香港的维C银翘片假药事件引起媒体和大众对此片剂的广泛关注,国家药监和药检部门也高度重视此事件^[1-2]。而后,本食品药品监督管理局(以下简称本所)对多个厂家维C银翘片进行了抽验,按照2010年版《中国药典》(一部)维C银翘片含量测定项下的方法检验,得出多个厂家产品含量测定结果。本研究中各成分含量测定结果数据来源于本所检验报告,故不再重复方法学验证。经研究发现,不同厂家维C银翘片存在较大的质量差异,而这将直接影响药品治疗效果。

1 材料

1.1 仪器

1100型HPLC仪,包括G1379型四元泵、G1314A型紫外-可见光检测器(美国Agilent公司);AB204-N型万分之一电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司);BP211D型十万分之一电子分析天平(德国Sartorius公司);KQ-250DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

*副主任药师。研究方向:药品检验及质量标准提高。电话:0753-2319696。E-mail:84099921@qq.com

1.2 药品与试剂

维C银翘片共9批样品,来自9个不同厂家,均为我市市售品种,均为2013年本所日常抽检样品;绿原酸对照品(批号:110753-201314,纯度:96.6%)、牛蒡苷对照品(批号:110819-201108,纯度:94.6%)、维生素C对照品(批号:100425-201103,纯度:100%)、对乙酰氨基酚对照品(批号:100018-200408,纯度:100%)、马来酸氯苯那敏对照品(批号:100047-200606,纯度:99.7%)均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈为色谱纯,磷酸二氢钾、1-庚烷磺酸钠、三氯甲烷、石油醚均为分析纯,水为超纯水。

2 方法

2.1 绿原酸含量测定

2.1.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱:SHIMADZU VP-ODS(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-1%冰醋酸溶液(6:94, V/V);流速:1.0 ml/min;检测波长:327 nm;柱温:30℃;进样量:10 μl。按上述色谱条件进样测定,色谱见图1。结果表明,绿原酸峰与其他峰均能达到基线分离,分离度>1.5,理论板数以绿原酸峰计为4 159,保留时间为17.8 min。

2.1.2 溶液的制备 (1)对照品溶液。取绿原酸对照品适量,精密称定,置于量瓶中,加甲醇溶解并定容,制成每1 ml中含绿原酸30 μg的对照品溶液。(2)供试品溶液。取本品10片,除去包衣,精密称定,研细,取约1 g,精密称定,置于100 ml量瓶中,加甲醇适量,超声处理(功率:300 W,频率:40 kHz,下同)45 min,放冷,加甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

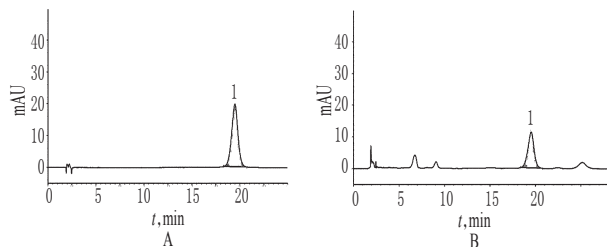


图1 绿原酸高效液相色谱图
A. 对照品; B. 供试品; 1. 绿原酸

Fig 1 HPLC chromatograms of chlorogenic acid

A. reference substance; B. test sample; 1. chlorogenic acid

2.2 牛蒡苷含量测定

2.2.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱: SHIMADZU VP-ODS(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-1%冰醋酸溶液(20:80, V/V); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 280 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 10 μl。按上述色谱条件进样测定, 色谱见图2。结果表明, 牛蒡苷峰与其他峰均能达到基线分离, 分离度>1.5, 理论板数以牛蒡苷峰计为6 463, 保留时间为24.3 min。

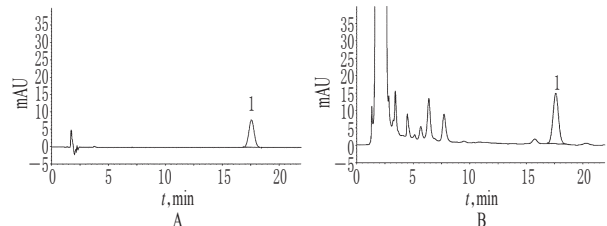


图2 牛蒡苷高效液相色谱图
A. 对照品; B. 供试品; 1. 牛蒡苷

Fig 2 HPLC chromatograms of arctiin

A. reference substance; B. test sample; 1. arctiin

2.2.2 溶液的制备 (1)对照品溶液。取牛蒡苷对照品适量, 精密称定, 置于10 ml量瓶中, 加甲醇溶解并定容, 制成每1 ml含牛蒡苷50 μg的对照品溶液。(2)供试品溶液。取“2.1.2”项下的溶液作为供试品溶液。

2.3 维生素C含量测定

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱: 依利特 Hypesil NH2(200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH至2.4)(70:30, V/V); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 246 nm; 柱温30 ℃; 进样量: 10 μl。按上述色谱条件进样测定, 色谱见图3。结果表明, 维生素C峰与其他峰均能达到基线分离, 分离度>1.5, 理论板数以维生素C峰计为6 821, 保留时间为3.5 min。

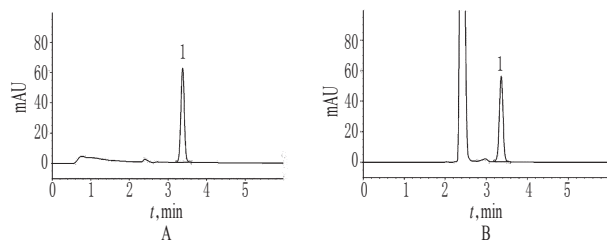


图3 维生素C高效液相色谱图
A. 对照品; B. 供试品; 1. 维生素C

Fig 3 HPLC chromatograms of vitamin C

A. reference substance; B. test sample; 1. vitamin C

2.3.2 溶液的制备 (1)对照品溶液。取维生素C对照品适量, 精密称定, 置于10 ml量瓶中, 加0.5%亚硫酸氢钠溶液(用

磷酸调节pH至2.4)溶解并定容, 制成每1 ml中含维生素C 20 μg的对照品溶液。(2)供试品溶液。取“2.1.2”项下供试品溶液中制备的细粉适量(约相当于维生素C 10 mg), 精密称定, 置于50 ml量瓶中, 加入0.5%亚硫酸氢钠溶液(用磷酸调节pH至2.4)40 ml, 超声处理5 min, 放冷, 加0.5%亚硫酸氢钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密吸取续滤液1 ml, 置于10 ml量瓶中, 加0.5%亚硫酸氢钠溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

2.4 对乙酰氨基酚含量测定

2.4.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱: SHIMADZU VP-ODS(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.5%冰醋酸溶液(20:80, V/V); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 249 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 10 μl。按上述色谱条件进样测定, 色谱见图4。结果表明, 对乙酰氨基酚峰与其他峰均能达到基线分离, 分离度>1.5, 理论板数以对乙酰氨基酚峰计为7 023, 保留时间为4.3 min。

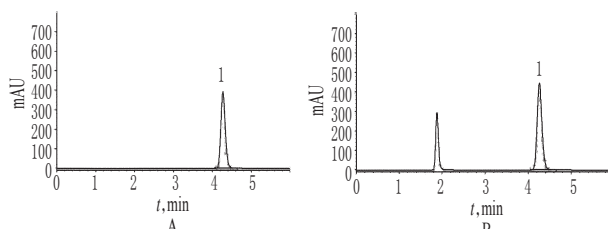


图4 对乙酰氨基酚高效液相色谱图
A. 对照品; B. 供试品; 1. 对乙酰氨基酚

Fig 4 HPLC chromatograms of acetaminophen

A. reference substance; B. test sample; 1. acetaminophen

2.4.2 溶液的制备 (1)对照品溶液。取对乙酰氨基酚对照品适量, 精密称定, 置于10 ml量瓶中, 用“2.4.1”项下流动相溶解并定容, 制成每1 ml中含对乙酰氨基酚80 μg的对照品溶液。(2)供试品溶液。取“2.1.2”项下供试品溶液中制备的细粉适量(约相当于对乙酰氨基酚4 mg), 精密称定, 置于50 ml量瓶中, 加流动相约40 ml, 超声处理1 min, 放冷, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液。

2.5 马来酸氯苯那敏含量测定

2.5.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱: SHIMADZU VP-ODS(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-含1%三乙胺和0.005 mol/L 1-庚烷磺酸钠的0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH至3.0)(60:40, V/V); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 264 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 10 μl。按上述色谱条件进样测定, 色谱见图5。结果表明, 马来酸氯苯那敏峰与其他峰均能达到基线分离, 分离度>1.5, 理论板数以马来酸氯苯那敏峰计为6 984, 保留时间为5.7 min。

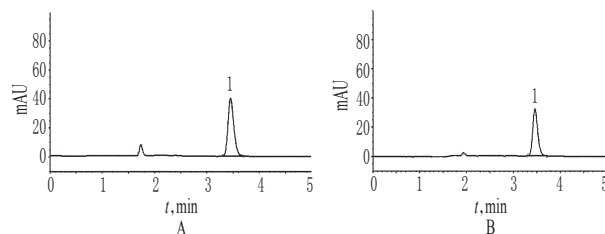


图5 马来酸氯苯那敏高效液相色谱图
A. 对照品; B. 供试品; 1. 马来酸氯苯那敏

Fig 5 HPLC chromatograms of chlorphenamine maleate

A. reference substance; B. test sample; 1. chlorphenamine maleate

2.5.2 溶液的制备 (1)对照品溶液。取马来酸氯苯那敏对

照品适量,精密称定,置于10 ml量瓶中,用“2.5.1”项下流动相溶解并定容,制成每1 ml中含马来酸氯苯那敏40 μg的对照品溶液。(2)供试品溶液。取“2.1.2”项下供试品溶液中制备的细粉适量(约相当于马来酸氯苯那敏2 mg),精密称定,置于50 ml量瓶中,加甲醇15 ml,超声处理10 min,加三氯甲烷30 ml,摇匀,再超声处理5 min,放冷,加三氯甲烷稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液25 ml,蒸干,残渣加5%氢氧化钠溶液10 ml使溶解,置于分液漏斗中,蒸发皿用10 ml水洗涤,洗涤液并入分液漏斗中,加40%氢氧化钠溶液8 ml,用石油醚(30~60 ℃)振摇提取4次,每次40 ml,合并提取液,加10%盐酸乙醇溶液4 ml,置水浴上蒸干,残渣加甲醇3 ml使溶解,移至25 ml量瓶中,用流动相洗涤蒸发皿,洗液并入量瓶中,加流动相定容,摇匀,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

3 结果

各厂家维C银翘片中5种成分的含量测定结果见表1、表2。5种成分药典规定限度如下——绿原酸:每片含山银花以绿原酸(C₁₆H₁₈O₉)计,不得少于1.5 mg;牛蒡苷:每片含牛蒡子以牛蒡苷(C₂₇H₃₄O₁₁)计,不得少于2.5 mg;维生素C:含维生素C(C₆H₈O₆)应为标示量的90.0%~110.0%;对乙酰氨基酚:含对乙酰氨基酚(C₈H₉NO₂)应为标示量的90.0%~110.0%;马来酸氯苯那敏:含马来酸氯苯那敏(C₁₆H₁₉C₁N₂·C₄H₇O₄)应为标示量的85.0%~115.0%。本文试验数据来源于本所检验报告,抽验的样品参照多省份公布的药品质量公告进行选取,具有针对性。且本试验选择性地针对易出现不合格的项目进行,故部分含量测定数据在以下表格中未体现。

表1 各中药成分含量测定结果

厂家	生产批号	绿原酸, mg/片	绿原酸复验结果, mg/片	牛蒡苷, mg/片	性状
1.广东A公司	130502	1.9		3.7	合格
2.贵州B集团	20121137	1.8		3.9	合格
3.广西C公司	120201				裂片
4.吉林D公司	20130101	1.9		6.1	合格
5.云南E公司	20121103	0.93	1.1	2.8	合格
6.湖北F公司	121201	1.5			合格
7.云南G公司	120406	1.5		2.8	合格
8.云南H公司	120306	1.5		2.6	合格
9.广州I厂	20121101	2.3		4.7	合格

表2 各化学药成分含量测定结果

厂家	生产批号	维生素C, %	维生素C复验结果, %	对乙酰氨基酚, %	马来酸氯苯那敏, %
1.广东A公司	130502	105.2		101.3	88.6
2.贵州B集团	20121137	99.4		98.7	89.2
3.广西C公司	120201	90.0			
4.吉林D公司	20130101	90.1		99.9	85.0
5.云南E公司	20121103	82.8	81.8	105.6	85.0
6.湖北F公司	121201	90.1			
7.云南G公司	120406			95.3	
8.云南H公司	120306			105.3	
9.广州I厂	20121101			96.8	

4 讨论

4.1 中药成分含量测定结果分析

绿原酸为处方中山银花的主要有效成分,由表1可知,9个厂家中有1个厂家产品含量低于药典(2010年版)标准中的1.5 mg/片,3个厂家等于1.5 mg/片,较低含量水平的厂家几乎

占到一半。牛蒡苷为处方中牛蒡子的主要有效成分,由表1可知,虽然9个厂家产品牛蒡苷的含量均高于药典(2010年版)标准,但差异较大,其中更有3个厂家的含量高于3.75 mg/片(药典规定为不得低于2.5 mg/片),最高含量可达6.1 mg/片,最低为2.6 mg/片。

4.2 化学药成分含量测定结果分析

各个厂家对乙酰氨基酚的测定结果均符合规定,且含量水平基本一致,表明各个厂家对乙酰氨基酚质量控制方法成熟。而各厂家之间维生素C含量差异较大,范围在82.8%~105.2%之间,有1个厂家含量不符合规定,3个厂家在合格边缘。另外,马来酸氯苯那敏含量普遍偏向于低限,2个厂家为85.0%,在合格边缘,另有2个厂家分别为88.6%、89.2%。

4.3 药典方法存在的问题

2010年版和2015年版《中国药典》维C银翘片各成分的含量测定项相同,无改动。药典方法中马来酸氯苯那敏的样品处理过程烦琐,有机试剂使用量大,且不同检验人员操作萃取的过程(振摇的力度、静置的时间等)对试验结果影响较大。王晓钰等^[9]优化了含量测定项下马来酸氯苯那敏样品提取方法,采用直接提取法,用流动相超声提取的方式进行试验操作,比药典方法提取过程操作简便,减少了萃取、分层等环节对试验结果准确性和精密性的影响,且回收率比药典方法好,优化后平均回收率为100.33%,而药典方法仅为91.4%,可考虑将此法替换药典方法中的样品提取方法。

在试验中发现,按药典条件和方法,维生素C含量测定的色谱柱需预平衡2 h以上才能获得峰形较好的色谱峰及稳定的保留时间。

张伟南等^[4]研究以不加辅料计算,该片中浸膏粉与化学药部分每片质量总共达0.36 g,但在本试验过程中发现部分厂家片芯质量低。该作者认为片芯质量低主要是因为浸膏粉回收率低,这可能是由于使用药材质量差或者提取的生产设备或工艺参数不良而造成中药材有效成分提取不完全。也有可能个别厂家为了增加维生素C的稳定性,降低了浸膏粉回收率。

可见,尽管2010年版《中国药典》(一部)维C银翘片质量标准比之前版本的标准已有大幅度提高,但仍然存在局限性。近年关于维C银翘片的研究文献中出现了许多优化的方法,如董丽、杨晓、邵艳玲、高光伟、黄婧、周天祥、俞志东等^[5-11]研究了同时测定多组分的方法,严妍等^[12]增加了新的成分甘草酸的含量测定,黄道、于洪英等^[13-16]研究了生产制备工艺的提提高。

综上所述,可考虑改进《中国药典》中收录的维C银翘片的测定方法;另外,生产厂家应注意对该制剂生产工艺的提高和中药材质量的控制。

参考文献

- [1] 孙忠实.从维C银翘片事件看药品的监督管理[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(9):769.
- [2] 吴嘉瑞,秦丹,董玲,等.复方制剂维C银翘片的不良反应与合理应用[J].中华全科医师杂志,2013,12(10):797.
- [3] 王晓钰,曾玉婷,江荣高,等.维C银翘片中马来酸氯苯那敏含量测定方法的优化[J].中国药品标准,2013,14(5):352.
- [4] 张伟南,相雨,江嫒嫒,等.不同厂家维C银翘片质量比较研究及问题分析[J].中国中药杂志,2007,32(22):2364.
- [5] 董丽,孙祥德,李琴,等.高效液相色谱双波长检测法测定

HPLC法测定洛伐他汀分散片中的有关物质

孙婷^{1*}, 杨浩天², 刘红莉¹, 盖宾杰¹, 耿 韞¹, 盖 成¹(1.河北省药品检验研究院, 石家庄 050011; 2.河北医科大学药物分析教研室, 石家庄 050017)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1683-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.33

摘要 目的:建立测定洛伐他汀分散片中有关物质的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为 Waters XTerra[®] MS C₁₈, 流动相A为0.01%磷酸溶液、流动相B为乙腈(梯度洗脱),流速为1.0 ml/min,柱温为40℃,检测波长为238 nm,进样量为10 μl。结果:各杂质成分与主成分间分离良好;洛伐他汀检测质量浓度线性范围为17.5~700 μg/ml($r=0.9999$);精密性、稳定性、重复性试验的RSD<1%;回收率为99.30%~100.67%,RSD=0.4%($n=9$)。结论:该方法重复性和耐用性好、准确度高,适用于洛伐他汀分散片的质量控制。

关键词 高效液相色谱法;洛伐他汀分散片;有关物质

Determination of Related Substances in Lovastatin Tablet by HPLC

SUN Ting¹, YANG Haotian², LIU Hongli¹, GE Binjie¹, GENG Yun¹, GE Cheng¹(1.Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 2.Dept. of Pharmaceutical Analysis, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of related substances in Lovastatin tablet. METHODS: HPLC was performed on the column of Waters XTerra[®] MS C₁₈ with mobile phase A of 0.01% Phosphoric acid solution and B of acetonitrile (gradient elution) at a flow rate 1.0 ml/min, column temperature was 40℃, the detection wavelength was 238 nm, and the injection volume was 10 μl. RESULTS: The impurity components were well separated in principal components; the linear range of lovastatin was 17.5-700 μg/ml ($r=0.9999$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 1%; recovery was 99.30%-100.67% (RSD=0.4%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is reproducible with good durability and high precision, and can be used for the quality control of Lovastatin tablet.

KEYWORDS HPLC; Lovastatin dispersible tablet; Related substance

洛伐他汀(Lovastatin)为美国默克公司研发,是20世纪80年代上市的第一个他汀类调血脂药,由于其独特的疗效,被誉为治疗心血管系统疾病的里程碑,深受广大患者的欢迎。该药主要作用部位在肝脏,在体内可竞争性地抑制胆固醇合成过程中的限速酶羟甲戊二酰辅酶A还原酶,使胆固醇合成减少,并使低密度脂蛋白受体合成增加,从而使血清总胆固醇和

低密度脂蛋白胆固醇水平降低,由此对动脉粥样硬化和冠心病具有防治作用。同时,该药还可降低血清三酰甘油水平和增高高密度脂蛋白胆固醇水平^[1]。洛伐他汀系发酵产品,发酵液中含有的与其结构功能相似的同类化合物较多,在现有的提取工艺下,洛伐他汀原料药中常含有美伐他汀、加氢洛伐他汀、脱水洛伐他汀和洛伐他汀二聚体等杂质。同时,由于其片

- 维C银翘片中4种组分的含量[J].色谱,2010,28(2):204.
- [6] 杨晓,杨钊,李新荣,等.LC-MS/MS法同时测定维C银翘片中6种成分[J].中成药,2013,35(10):2153.
- [7] 邵艳玲,孙国祥,李婷婷,等.高效液相色谱数字化定量指纹图谱评价维C银翘片的中药组份物质均一性[J].中兽药,2011,9(8):623.
- [8] 高光伟,冯向东,黄海欣,等.HPLC同时测定维C银翘片中绿原酸、对乙酰氨基酚、维生素C、马来酸氯苯那敏的含量[J].中成药,2008,30(2):207.
- [9] 黄婧,马健雄.RP-HPLC法同时测定维C银翘片中绿原酸和牛蒡苷的含量[J].中国民族民间医药,2013,22(14):17.
- [10] 周天祥,周嵩煜.运用NIR对维C银翘片中异性有机物的

- 应急检验研究[J].中国药事,2012,26(4):390.
- [11] 俞志东,于湘.LC-MS法测定维C银翘片中有有效组分含量[J].广州化工,2012,40(15):142.
- [12] 魏丽萍,吴春敏.HPLC法测定维C银翘片中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度[J].中国药品标准,2011,12(6):424.
- [13] 严妍,郝秀艳,姜波,等.HPLC测定维C银翘片中甘草酸的含量[J].科技创新与应用,2012(22):70.
- [14] 黄道.用正交试验法优选维C银翘片的生产工艺研究[J].中国民族民间医药,2012,21(16):56.
- [15] 于洪英,李泰琴,尹东峰.维C银翘片制备工艺的研究[J].中国医药指南,2012,10(28):64.
- [16] 邓锡有.改进维C银翘片稳定性的生产工艺研究[J].中国医药指南,2008,6(19):84.

* 主管药师。研究方向:药物分析、药品检验。E-mail: 122547652@qq.com

(收稿日期:2015-05-05 修回日期:2016-01-06)
(编辑:刘 柳)