

气相色谱法同时测定复方氨酚烷胺片中4种成分的含量

董秋香*,张月寒,付萍萍,刘志玮(保定市食品药品检验所,河北保定 071051)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0844-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.34

摘要 目的:建立同时测定复方氨酚烷胺片中对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏含量的方法。方法:采用气相色谱法。色谱柱为HP-5石英毛细管柱,程序升温,检测器为氢火焰离子化检测器,检测器温度为300℃,载气为氮气,流速为1.5 mL/min,分流比为20:1,进样量为1 μL。结果:对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏检测质量浓度线性范围分别为156.0~4 990.4、125.7~4 023.2、19.14~612.4、2.515~80.48 μg/mL(r 均为0.999 9);定量限分别为1.4、0.5、1.1、0.9 ng,检测限分别为0.4、0.2、0.3、0.3 ng;精密度、稳定性、重复性试验的RSD<2.0%;加样回收率分别为99.59%~101.77%(RSD=0.8%, $n=9$)、99.56%~101.80%(RSD=0.7%, $n=9$)、98.44%~100.83%(RSD=0.7%, $n=9$)、100.05%~101.91%(RSD=0.6%, $n=9$)。结论:该方法简便快速、准确可靠,适用于复方氨酚烷胺片中对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的同时测定。

关键词 复方氨酚烷胺片;气相色谱法;对乙酰氨基酚;盐酸金刚烷胺;咖啡因;马来酸氯苯那敏;含量

Simultaneous Determination of 4 Components in Compound Paracetamol and Amantadine Hydrochloride Tablet by GC

DONG Qiuxiang, ZHANG Yuehan, FU Pingping, LIU Zhiwei (Baoding Municipal Institute for Food and Drug Control, Hebei Baoding 071051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the simultaneous determination of paracetamol, amantadine hydrochloride, caffeine, chlorphenamine maleate in Compound paracetamol and amantadine hydrochloride tablet. METHODS: GC was performed on the column of HP-5 silica capillary, temperature programmed, detector was FID detector, with the temperature of 300 °C, carrier gas was nitrogen gas, the flow rate is 1.5 mL/min, the split ratio was 20:1 and injection volume was 1 μL. RESULTS: The linear range was 156.0-4 990.4 μg/mL for paracetamol, 125.7-4 023.2 μg/mL for amantadine hydrochloride, 19.14-612.4 μg/mL for caffeine and 2.515-80.48 μg/mL for chlorphenamine maleate (all $r=0.999\ 9$); the limits of quantification were 1.4, 0.5, 1.1, 0.9 ng, limits of detection were 0.4, 0.2, 0.3, 0.3 ng; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2.0%; recoveries were 99.59%-101.77% (RSD=0.8%, $n=9$), 99.56%-101.80% (RSD=0.7%, $n=9$), 98.44%-100.83% (RSD=0.7%, $n=9$) and 100.05%-101.91% (RSD=0.6%, $n=9$), respectively. CONCLUSIONS: This method is simple, rapid, accurate and reliable, and suitable for the simultaneous determination of paracetamol, amantadine hydrochloride, caffeine, chlorphenamine maleate in Compound paracetamol and amantadine hydrochloride tablet.

KEYWORDS Compound paracetamol and amantadine hydrochloride tablet; GC; Paracetamol; Amantadine hydrochloride; Caffeine; Chlorphenamine maleate; Content

复方氨酚烷胺片是常见的抗感冒药,用于缓解普通感冒及流行性感引起的发热、头痛、鼻塞、咽痛等症状,也可用于流行性感冒的预防和治疗。本品为复方制剂,由对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏及人工牛黄组成,收载于《国家药品标准》^[1]和国家食品药品监督管理局标准 YBH06802005^[2]。现行标准中的含量测定分别采用滴定法和高效液相色谱法(HPLC);滴定法操作烦琐,易产生误差,结果重复性差。该制剂中各成分的处方量、紫外吸收强度差异均较大,采用HPLC法测定其中主成分的含量,多为测定对乙酰氨基酚、咖啡因或马来酸氯苯那敏中1~3种成分的含量^[3-6],若同时测定4种成分的含量需采用双波长法^[7],无法实现真正意义上的同时检测。因此,本试验采用气相

色谱法(GC)建立了同时测定该制剂中对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏含量的方法,以期全面评价药品质量提供参考。

1 材料

1.1 仪器

7820A型GC仪,包括氢火焰离子化检测器、G4513A自动进样器、EC Chrom Elite工作站(美国Agilent公司);BP211D型电子天平(德国Sartorius公司);DK-2000-III LA型电热恒温水浴锅(天津泰斯特仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

复方氨酚烷胺片(A厂,批号:141028、141023、140414、140931、20130613、141020、20141007;B厂,批号:1410087、1410071、1411092;C厂,批号:1501241、1411071;D厂,批号:20150106、20140911;E厂,批号:

*主管药师,硕士。研究方向:化学药品检验。电话:0312-5906322。E-mail: 739998331@qq.com

140701;F厂,批号:141216;G厂,批号:1141241)规格均为12片/盒;盐酸金刚烷胺对照品(批号:100426-201002,纯度:100%)、对乙酰氨基酚对照品(批号:100018-201409,纯度:99.9%)、咖啡因对照品(批号:171215-200406,纯度:100%)和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;无水乙醇、三氯甲烷为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:HP-5石英毛细管柱(30 m×0.32 mm,0.25 μm);程序升温:起始温度为170℃,保持3 min,再以12℃/min升温至260℃,保持2 min;检测器:氢火焰离子化检测器;检测器温度:300℃;载气:氮气;流速:1.5 mL/min;分流比:20:1;进样量:1 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 称取马来酸氯苯那敏对照品50.30 mg,置于25 mL量瓶中,加无水乙醇溶解并定容,摇匀,作为马来酸氯苯那敏对照品溶液;称取对乙酰氨基酚对照品124.76 mg、盐酸金刚烷胺对照品100.58 mg、咖啡因对照品15.31 mg,置于25 mL量瓶中,加无水乙醇适量使溶解,再精密加入马来酸氯苯那敏对照品溶液1 mL,加无水乙醇定容,摇匀,作为混合对照品贮备液。取上述混合对照品贮备液适量,置于25 mL量瓶中,加无水乙醇定容,摇匀,作为混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取样品20片,精密称定,研细,称取细粉适量(约相当于对乙酰氨基酚125 mg),置于50 mL量瓶中,加无水乙醇适量,于80℃水浴加热30 min,放冷至室温,加无水乙醇定容,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

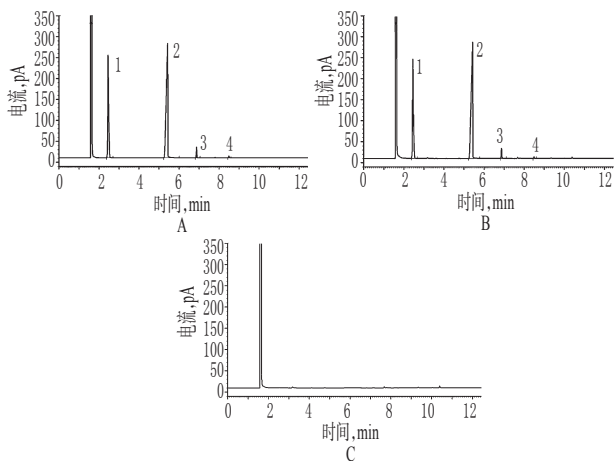
2.2.3 阴性对照溶液 按样品的处方比例和制备工艺制备缺对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的阴性样品,再按“2.2.2”项下方法制备阴性对照溶液。

2.3 系统适用性试验

精密量取“2.2”项下混合对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,在该色谱条件下,各成分均能达到基线分离,分离度>10;理论板数以盐酸金刚烷胺峰计为17 614,保留时间为2.450、5.430、6.870、8.490 min。结果表明,其他成分对测定无干扰。

2.4 线性关系考察

取“2.2.1”项下混合对照品贮备液适量,倍比稀释,制备乙酰氨基酚质量浓度分别为4 990.4、2 495.2、1 248.6、623.8、311.9、156.0 μg/mL,盐酸金刚烷胺质量浓度分别为4 023.2、2 011.6、1 005.8、502.9、251.4、125.7 μg/mL,咖啡因质量浓度分别为612.4、306.2、153.1、76.55、38.28、19.14 μg/mL,马来酸氯苯那敏质量浓度分别为80.48、40.24、20.12、10.06、5.030、2.515 μg/mL的系



A.混合对照品;B.供试品;C.阴性对照;1.盐酸金刚烷胺;2.对乙酰氨基酚;3.咖啡因;4.马来酸氯苯那敏

A.mixed reference substance; B.test sample; C.negative control; 1.amanatidine hydrochloride; 2.paracetamol; 3.caffeine; 4.chlorphenamine maleate

图1 气相色谱图

Fig 1 GC Chromatograms

列混合对照品溶液。取上述溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分质量浓度($x, \mu\text{g/mL}$)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的回归方程分别为 $y=4.404 \times 10^3 x - 7.304 \times 10^4$ ($r=0.9999$)、 $y=5.734 \times 10^3 x + 4.927 \times 10^4$ ($r=0.9999$)、 $y=2.597 \times 10^3 x + 1.356 \times 10^2$ ($r=0.9999$)、 $y=3.383 \times 10^3 x + 1.789 \times 10^3$ ($r=0.9999$)。结果表明,对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏检测质量浓度线性范围分别为156.0~4 990.4、125.7~4 023.2、19.14~612.4、2.515~80.48 μg/mL。

2.5 定量限和检测限考察

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,倍比稀释,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。当信噪比为10:1时,得定量限(LOQ);当信噪比为3:1时,得检测限(LOD)。结果,对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的LOQ分别为1.4、0.5、1.1、0.9 ng;LOD分别为0.4、0.2、0.3、0.3 ng。

2.6 精密度试验

精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,盐酸金刚烷胺、对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏峰面积的RSD分别为0.2%、0.3%、0.6%、0.4% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下供试品溶液(批号:141028)适量,分别于室温下放置0、1、2、4、6、8、10、24 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏峰面积的RSD分别为0.9%、1.2%、1.2%、1.5% ($n=8$),表明供试品溶液

在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.8 重复性试验

取同一批样品(批号:141028)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算平均含量。结果,对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因和马来酸氯苯那敏的平均含量分别为99.2%、94.4%、100.7%、98.4%,RSD分别为0.8%、1.0%、0.8%、0.9%($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

取已知含量的样品(批号:141028),研细,精密称取细粉适量(约相当于对乙酰氨基酚125 mg),共9份,各置于50 mL量瓶中,分别精密加入一定质量的对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏对照品,按“2.2.2”项下方法制备低、中、高质量浓度的供试品溶液。取上述溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果($n=9$)
Tab 1 Results of recovery test($n=9$)

待测成分	取样量, g	样品含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %	
对乙酰氨基酚	0.134 9	72.19	37.02	109.06	99.59	100.47	0.8	
	0.135 8	72.67	37.02	109.64	99.86			
	0.135 4	72.46	37.02	109.43	99.86			
	0.136 7	73.15	61.70	135.22	100.60			
	0.136 2	72.88	61.70	135.67	101.77			
	0.131 8	70.53	61.70	132.11	99.81			
	0.140 1	74.97	86.38	161.88	100.61			
	0.137 3	73.47	86.38	161.20	101.56			
	0.131 1	70.16	86.38	157.03	100.57			
	盐酸金刚烷胺	0.134 9	27.48	14.98	42.67	101.40	100.81	0.7
		0.135 8	27.66	14.98	42.91	101.80		
		0.135 4	27.58	14.98	42.73	101.13		
0.136 7		27.84	24.96	52.94	100.56			
0.136 2		27.74	24.96	52.91	100.84			
0.131 8		26.85	24.96	51.70	99.56			
0.140 1		28.54	34.95	63.46	99.91			
0.137 3		27.97	34.95	63.36	101.26			
0.131 1		26.70	34.95	61.94	100.83			
咖啡因		0.134 9	4.024	2.272	6.293	99.87	100.05	0.7
		0.135 8	4.050	2.272	6.340	100.79		
		0.135 4	4.038	2.272	6.313	100.13		
	0.136 7	4.077	3.787	7.852	99.68			
	0.136 2	4.062	3.787	7.866	100.45			
	0.131 8	3.931	3.787	7.659	98.44			
	0.140 1	4.179	5.302	9.474	99.87			
	0.137 3	4.095	5.302	9.441	100.83			
	0.131 1	3.910	5.302	9.234	100.41			
	马来酸氯苯那敏	0.134 9	0.573 1	0.320 1	0.893 9	100.22	100.64	0.6
		0.135 8	0.577 0	0.320 1	0.900 1	100.94		
		0.135 4	0.575 3	0.320 1	0.896 3	100.28		
0.136 7		0.580 8	0.533 5	1.124 5	101.91			
0.136 2		0.578 7	0.533 5	1.114 3	100.39			
0.131 8		0.560 0	0.533 5	1.094 4	100.17			
0.140 1		0.595 2	0.746 9	1.342 5	100.05			
0.137 3		0.583 3	0.746 9	1.333 4	100.43			
0.131 1		0.557 0	0.746 9	1.314 3	101.39			

2.10 样品含量测定

取17批样品各适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的含量,结果见表2。

表2 样品含量测定结果($n=3$, %)

Tab 2 Results of contents determination of samples ($n=3$, %)

厂家	样品批号	对乙酰氨基酚	盐酸金刚烷胺	咖啡因	马来酸氯苯那敏
A	141028	99.2	94.4	100.7	98.4
	141023	98.3	92.5	99.7	92.1
	140414	98.3	92.0	100.7	103.0
	140931	102.1	96.9	105.5	96.7
	20130613	98.3	91.2	101.1	98.0
	141020	101.1	94.9	107.8	103.4
	20141007	100.2	92.9	100.8	102.7
B	1410087	105.3	97.0	107.6	96.3
	1410071	106.1	98.3	108.7	86.6
	1411092	100.6	93.6	103.3	93.5
C	1501241	99.5	98.8	95.0	87.3
	1411071	100.7	99.4	95.3	93.0
D	20150106	105.7	93.1	96.0	103.0
	20140911	105.7	91.1	87.5	92.0
E	140701	99.2	92.9	88.0	78.1
F	141216	98.5	90.5	95.2	67.2
G	1141241	101.2	99.0	94.5	98.0

3 讨论

3.1 耐用性考察

本试验分别选择两种色谱柱[HP-5石英毛细管柱(30 m×0.32 mm, 0.25 μm),美国Agilent公司]、[DM-5石英毛细管柱(30 m×0.32 mm, 0.25 μm),重庆迪马工业有限责任公司],对对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的分离度进行考察。结果表明,不同品牌色谱柱对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的分离度影响不大,测定结果均符合要求,表明本方法的耐用性较好。

3.2 提取条件的选择

本品为复方制剂,笔者参考相关文献^[8]并根据样品及各成分的理化性质,选取了毒性较低的无水乙醇为溶剂,采用超声振荡15 min提取相关成分。结果,咖啡因、马来酸氯苯那敏提取不完全;后改为80 ℃水浴加热30 min进行提取,对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏均能提取完全。因此,本试验采用80 ℃水浴加热30 min进行提取。

综上所述,本方法简便快速、准确可靠,适用于复方氨酚烷胺片中对乙酰氨基酚、盐酸金刚烷胺、咖啡因、马来酸氯苯那敏的同时测定。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 复方氨酚烷胺片[S]. WS1-XG-015-2002. 2003.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 复方氨酚烷胺片[S]. YBH

顶空气相色谱法同时测定甲苯磺酸妥舒沙星原料药中6种有机溶剂的残留量

章 为^{1,2*},李文波³,李晓燕¹,王伟姣¹,谭桂山²(1.湖南省药品检验研究院,长沙 410001;2.中南大学湘雅药学院,长沙 410013;3.中南大学湘雅三医院,长沙 410013)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0847-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.35

摘要 目的:建立同时测定甲苯磺酸妥舒沙星原料药中甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯等有机溶剂残留量的方法。方法:采用顶空气相色谱法。色谱柱为以6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷(DB-624)为固定液的毛细管柱,程序升温,进样口温度为180℃,检测器为氢火焰离子化检测器,温度为300℃,载气为高纯氮气,载气流速为1.5 mL/min,分流比为10:1,顶空平衡温度为100℃,平衡时间为40 min,顶空瓶装样量为10 mL,顶空进样量为1 mL。结果:甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯检测质量浓度线性范围分别为178.3~1 782.7 μg/mL($r=0.999\ 1$)、301.2~3 012.1 μg/mL($r=0.999\ 7$)、33.81~338.10 μg/mL($r=0.999\ 3$)、18.02~180.22 μg/mL($r=0.999\ 1$)、43.26~432.58 μg/mL($r=0.999\ 1$)、0.126 8~1.268 1 μg/mL($r=0.999\ 1$);定量限分别为0.31、3.00、0.67、0.02、0.005、0.10 μg/mL,检测限分别为0.15、1.51、0.22、0.01、0.001、0.05 μg/mL;精密度的RSD≤3.1%;稳定性、重复性试验中甲醇、正己烷的RSD≤5%;加样回收率分别为93.72%~102.20%(RSD=3.1%, $n=9$)、90.10%~101.79%(RSD=4.0%, $n=9$)、97.07%~103.11%(RSD=2.0%, $n=9$)、92.38%~103.83%(RSD=3.9%, $n=9$)、95.44%~103.62%(RSD=2.8%, $n=9$)、94.00%~104.73%(RSD=4.1%, $n=9$)。结论:该方法快速、灵敏、准确,适用于甲苯磺酸妥舒沙星原料药中甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯等有机溶剂残留量的同时测定。

关键词 甲苯磺酸妥舒沙星原料药;气相色谱法;顶空进样;有机溶剂;残留量

Simultaneous Determination of 6 Organic Solvents in Tosufloxacin Tosylate by Headspace GC

ZHANG Wei^{1,2}, LI Wenbo³, LI Xiaoyan¹, WANG Weijiao¹, TAN Guishan²(1.Hunan Institute for Drug Control, Changsha 410001, China; 2.Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China; 3.Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the residual simultaneous determination of methanol, alcohol, dichloromethane, *n*-hexane, tetrahydrofuran and benzene in tosofloxacin tosylat. METHODS: Headspace GC was performed on the capillary column with 6% cyanopropylphenyl-94% dimethylpolysiloxane (DB-624) as fixative lipid, temperature programmed, the inlet temperature was 180℃, detector was flame ionization detector with temperature of 300℃, carrier gas was high purity N₂ at a flow rate of 1.5 mL/min, split ratio was 10:1, headspace equilibrium temperature was 100℃, equilibrium time was 40 min, headspace sample volume was 10 mL, and the headspace sample volume was 1 mL. RESULTS: The linear range was 178.3-1 782.7 μg/mL for methanol ($r=0.999\ 1$), 301.2-3 012.1 μg/mL for alcohol ($r=0.999\ 7$), 33.81-338.10 μg/mL for dichloromethane ($r=0.999\ 3$), 18.02-180.22 μg/mL for *n*-hexane ($r=0.999\ 1$), 43.26-432.58 μg/mL for tetrahydrofuran ($r=0.999\ 1$) and 0.126 8-1.268 1 μg/mL for benzene ($r=0.999\ 1$); limits of quantification were 0.31, 3.00, 0.67, 0.02, 0.005, 0.10 μg/mL, limits of detection were 0.15, 1.51, 0.22, 0.01, 0.001, 0.05 μg/mL; RSD of precision test was no higher than 3.1%; RSDs of methanol and *n*-hexane in stabil-

06802005.2005.

[3] 田洪根,王洪明.HPLC法测定复方氨酚烷胺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,2008,9(3):207-209.

[4] 石强.HPLC法同时测定复方氨酚烷胺片中咖啡因、马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度[J].齐鲁药事,2012,31(10):585-587.

[5] 王军,权勤波,宋建建,等.UFLC同时测定复方氨酚烷胺片中对乙酰氨基酚和咖啡因的含量[J].中国药师,2009,

12(12):1775-1777.

[6] 谢华,傅萍,张悦杨,等.HPLC测定复方氨酚烷胺片中的对乙酰氨基酚、咖啡因和马来酸氯苯那敏[J].华西药学杂志,2012,27(3):307-308.

[7] 黄军.RP-HPLC法测定复方氨酚烷胺片中4种主要成分的含量[J].生命科学仪器,2006,4(6):16-18.

[8] 黄义纯,刘旺培.HPLC测定氨咖黄敏中对乙酰氨基酚和咖啡因的含量[J].首都医药,2007,14(16):472-474.

(收稿日期:2016-02-28 修回日期:2016-11-12)

(编辑:刘柳)

* 副主任药师,博士研究生。研究方向:药品检验。E-mail: Zw5890@qq.com