

复方敏维糖浆的制备及质量控制

于桂兰, 杨建春, 张琦, 王春艳, 唐靖禹(唐山市妇幼保健院, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的 制备复方敏维糖浆并建立其质量控制方法。方法 以维生素、马来酸氯苯那敏为主药制备糖浆剂, 采用高效液相色谱法测定维生素 B₁ 和烟酰胺的含量, 同时考察制剂稳定性。结果 所制剂为黄色粘稠液体, 味甜; 其鉴别、检查符合 2010 版中国药典二部糖浆剂项下的相关规定; 维生素 B₁ 和烟酰胺的线性范围分别为 38.808~194.040 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.9994$), 60.168~300.84 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.9995$); 回收率($n=9$)分别为 99.7%, 99.9%; RSD 分别为 0.89%, 0.78%。制剂于室温下放置 6 个月, 各项指标未见明显变化。结论 本制剂制备工艺简便可行, 质量稳定可控。

关键词: 复方敏维糖浆; 制备; 质量控制

中图分类号: R943.3;R944.12

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)09-0851-04

Preparation and Quality Control of Compound Chlorphenamine Maleate and Vitamin Syrup

YU Guilan, YANG Jianchun, ZHANG Qi, WANG Chunyan, TANG Jingyu(Women and Children's Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare compound chlorphenamine maleate and vitamin syrup, and establish the method for its quality control. **METHODS** The syrup was prepared with chlorphenamine maleate and vitamin as chief components. The content of vitamin B₁ and nicotinamide were determined by HPLC. The stability of the preparation was investigated as well. **RESULTS** The preparation was yellow sticky liquid and tasted sweet. Its identification and test conformed to the related standards stated in ChP(2010). The linear ranges of vitamin B₁ and nicotinamide were 38.808-194.040 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.9994$), 60.168-300.84 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.9995$); the average recovery was 99.7%, 99.9%, the RSD was 0.89%, 0.78%. After storing for 6 months under room temperature, respectively, no obvious change was noted for the preparation. **CONCLUSION** The preparation of compound chlorphenamine maleate and vitamin syrup is feasible in technique, stable and controllable in quality.

KEY WORDS: compound chlorphenamine maleate and vitamin syrup; preparation; quality control

复方敏维糖浆为我院根据临床需要自行研制的医院制剂, 用于治疗 B 族维生素缺乏症和过敏性皮肤病, 临床效果显著。本品主要成分为维生素、马来酸氯苯那敏, 剂型选择糖浆剂, 不仅因为糖浆具有矫味作用, 利于儿童患者接受, 也因为其中的糖浆性状较粘稠, 有助溶维生素 B₂ 的作用。其剂型便于婴幼儿服用, 口感好, 制备工艺简便, 质量稳定可控。

1 仪器与试剂

美国 Agilent 1100 高效液相色谱仪(包括 Agilent 1100 系列四元泵、真空脱气机、自动进样器、柱温箱、可变波长检测器、Chemstation 数据处理系统); BP211D 电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

维生素 B₁ 对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100390-200502, 纯度: 100%); 维生素 B₆ 对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100116-200502, 纯度: 100%)烟酰胺对照品(中国药品

生物制品检定所, 批号: 100115-200302, 纯度: 99.9%); 维生素 B₁ 原料药(天津中津药业股份有限公司, 批号: 20070104); 维生素 B₂ 原料药(湖北广济药业股份有限公司, 批号: 200807034); 维生素 B₆ 原料药(咸宁京汇药业有限公司, 批号: 20070604); 烟酰胺原料药(浙江新赛科药业有限公司, 批号: 070523); 马来酸氯苯那敏原料药(河南九势药业有限公司, 批号: 070523); 复方敏维糖浆(本院制剂室自制, 医院自制制剂许可证号冀药制字 H20050013); 甲醇为色谱纯; 庚烷磺酸钠为分析纯, 水为重蒸馏水。

2 处方与制备

2.1 处方

维生素 B₁ 1.0 g, 维生素 B₂ 0.5 g, 维生素 B₆ 0.1 g, 烟酰胺 1.5 g, 马来酸氯苯那敏 0.4 g, 苯甲酸钠 2.0 g, 单糖浆 800 mL, 纯化水加至 1 000 mL。

2.2 制备

单糖浆的制备: 取适量纯化水, 加热煮沸,

作者简介: 于桂兰, 主任药师 Tel: (0315)3726722 E-mail: ygl0506@sina.com

称取蔗糖 680 g, 加入上述纯化水中, 搅拌使溶解, 继续加热煮沸 5 min, 趁热用纱布过滤, 自过滤器上加蒸馏水至 800 mL, 即得。

复方敏维糖浆的制备: 称取处方量维生素 B₁、维生素 B₆、烟酰胺、马来酸氯苯那敏和苯甲酸钠加入适量水中, 搅拌使溶解, 加入事先用少量水调匀的维生素 B₂, 再加入热的单糖浆 800 mL, 搅拌均匀, 加入适量纯化水至 1 000 mL, 搅匀, 分装, 即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为黄色粘稠液体; 味甜。

3.2 鉴别

3.2.1 马来酸氯苯那敏 取本品适量加稀硫酸 1 mL, 滴加高锰酸钾试液, 红色即消失。

3.2.2 维生素 B₂ 本品摇匀后取适量, 在透射光下显黄绿色荧光, 加 NaOH 试液碱化, 溶液黄绿色荧光消失。

3.2.3 维生素 B₆ 照高效液相色谱法(中国药典 2010 年版二部附录 V D)测定。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以甲醇-庚烷磺酸钠缓冲液 pH2.3(20:80)为流动相; 检测波长为 291 nm。取维生素 B₆ 对照品适量, 加枸橼酸缓冲液(取枸橼酸 0.15 g, 加水 100 mL 使溶解, 用 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 4.5)溶解, 制成每 1 mL 中含 50 μg 维生素 B₆ 的对照品溶液, 用微孔滤膜过滤器(孔径 0.45 μm)过滤, 取续滤液注入液相色谱仪, 记录色谱图。取本品 25 mL 置 50 mL 量瓶中, 加枸橼酸缓冲液(pH4.5)稀释至刻度。用微孔滤膜过滤器(孔径 0.45 μm)过滤, 取续滤液注入液相色谱仪, 记录色谱图; 供试品溶液主峰保留时间与对照品溶液主峰保留时间一致, 见图 1。

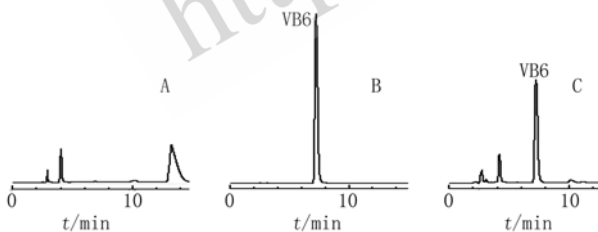


图 1 高效液相色谱图

A-空白对照; B-维生素 B₆ 对照品; C-供试品

Fig1 HPLC chromatogram

A-blank sample; B-reference sample; C-sample

3.3 检查^[1]

符合中国药典 2010 年版二部糖浆剂项下有关的规定。

3.4 含量测定^[2]

3.4.1 对照品溶液的制备 精密称取烟酰胺对照品 75.21 mg, 维生素 B₁ 对照品 48.51 mg, 置 25 mL 容量瓶中, 加枸橼酸缓冲液(取枸橼酸 0.15 g, 加水 100 mL 使溶解, 用 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 4.5)溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

3.4.2 供试品溶液的制备 精密量取本品 5 mL 置 50 mL 量瓶中, 加枸橼酸缓冲液(pH4.5)稀释至刻度。用微孔滤膜过滤器(孔径 0.45 μm)过滤, 取续滤液作为供试品溶液。

3.4.3 色谱条件 色谱柱: ZORBAX SB-C18(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-庚烷磺酸钠缓冲液(取 0.2 g 庚烷磺酸钠加水溶解后稀释至 500 mL, 加 1.5 mL 三乙胺, 用磷酸调节 pH 值至 2.3)(20:80); 检测波长: 261 nm; 柱温: 30 °C; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 压力: 1.35×10⁷ Pa; 进样量: 20 μL。在该色谱条件下, 烟酰胺的保留时间为 4.064 min, 理论塔板数按烟酰胺峰计算为 5 329; 维生素 B₁ 保留时间为 14.035 min, 理论塔板数按维生素 B₁ 峰计算为 3 694。

3.4.4 专属性试验 对照品溶液的制备见“3.4.1”项, 供试品溶液制备见“3.4.2”项, 按本制剂处方(不加烟酰胺和维生素 B₁)制备空白样品, 按供试品溶液制备方法, 制成空白样品溶液, 进样 20 μL。由色谱图 2 可见空白样品在对照品色谱峰相应的位置上无吸收峰, 说明样品中其他成分对烟酰胺和维生素 B₁ 含量测定无影响。

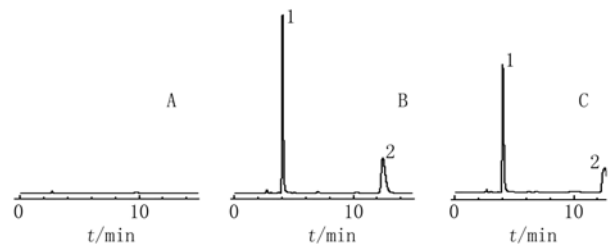


图 2 高效液相色谱图

1-烟酰胺; 2-维生素 B₁; A-空白对照; B-对照品; C-供试品

Fig 2 HPLC chromatogram

1-nicotinamide; 2-vitam B1; A-blank sample; B-control; C-sample

3.4.5 线性关系 精密量取对照品溶液 1.0, 2.0, 2.5, 3.5, 5.0 mL, 分别置 50 mL 量瓶中, 用枸橼酸缓冲液稀释至刻度, 摇匀, 制成一系列浓度的对照品溶液。分别精密取上述溶液 20 μ L 进样, 记录色谱图, 以峰面积 A 对浓度 C 进行线性回归, 得回归方程: 烟酰胺: $A=41.288\ 820\ 4C-58.352\ 896$, $r=0.999\ 5(n=3)$; 维生素 B₁: $A=40.136\ 011\ 3C-46.164\ 857$, $r=0.999\ 4(n=3)$ 。结果表明烟酰胺在 60.168~300.84 μ g·mL⁻¹ 内, 维生素 B₁ 在 38.808~194.040 μ g·mL⁻¹ 内, 峰面积与浓度分别呈良好的线性关系。

3.4.6 重复性试验 对同一批号样品(批号: 090506), 取 6 份以“3.4.2”项下方法制备供试品溶液。按“3.4.3”项下色谱条件进样 20 μ L, 连续平行测定 3 次。分别计算含量, 烟酰胺的含量相当于标示量的 99.8%, RSD 为 1.14%($n=6$); 维生

素 B₁ 的含量相当于标示量的 99.4%, RSD 为 1.83%($n=6$)。表明测定方法重复性较好。

3.4.7 精密度试验 取含烟酰胺 150.42 μ g·mL⁻¹、维生素 B₁ 97.02 μ g·mL⁻¹ 的对照品溶液, 进行精密度测定。日内精密度, 样品 1 d 内于 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 h 重复测定, 烟酰胺 RSD 为 1.23%, 维生素 B₁ RSD 为 1.21%($n=9$)。日间精密度, 样品每日测定 1 次, 连续测定 3 d, 烟酰胺 RSD 为 1.76%($n=3$), 维生素 B₁ RSD 为 1.71%($n=3$)。结果表明方法的精密度良好。

3.4.8 回收率测定 取“3.4.4”项下空白样品 5 mL 9 份, 分别精密加入对照品溶液 2.0, 2.5, 3.5 mL 各 3 份, 按“3.4.2”项下的方法制成 3 个浓度的供试品溶液, 按“3.4.3”项下色谱条件进样 20 μ L, 记录色谱图, 回归方程计算平均回收率。结果见表 1。

表 1 回收率试验($n=9$)

Tab 1 Results of recovery test($n=9$)

加入量/ μ g·mL ⁻¹		测定量/ μ g·mL ⁻¹		回收率/%		平均回收率/%		RSD/%	
VB ₁	烟酰胺	VB ₁	烟酰胺	VB ₁	烟酰胺	VB ₁	烟酰胺	VB ₁	烟酰胺
77.616	120.336	77.23	119.73	99.5	99.5				
77.616	120.336	76.68	121.54	98.8	101.0				
77.616	120.336	77.54	119.13	99.9	99.0				
97.020	150.420	97.80	151.77	100.8	100.9				
97.020	150.420	96.05	149.22	99.0	99.2	99.7	99.9	0.89	0.78
97.020	150.420	97.70	151.32	100.7	100.6				
135.828	210.588	136.91	210.80	100.8	100.1				
135.828	210.588	133.79	209.96	98.5	99.7				
135.828	210.588	135.15	208.69	99.5	99.1				

3.4.9 样品含量测定 按“3.4.3”项下色谱条件进样 20 μ L。连续平行测定 5 次, 记录色谱图, 回归方程计算样品含量。结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果($n=5$)

Tab 2 Determination results of samples($n=5$)

批号	烟酰胺/%	维生素 B ₁ /%
090521	99.9	99.7
090716	99.6	100.1
090906	98.9	99.6

3.4.10 制剂稳定性试验 将样品置于室温 (20 \pm 5) $^{\circ}$ C 下, 分别于 0, 12, 24, 48, 72 h 观察外观, 检查微生物限度, 做鉴别试验, 并测定烟酰胺和维生素 B₁ 的含量。结果各项指标均无变化。继续留样观察 6 个月, 分别于 0, 1, 2, 3, 6 月

抽样进行全检, 结果各项指标未见明显变化。

4 讨论

维生素 B₁ 结合三磷酸腺苷形成维生素 B₁ 焦磷酸盐, 是碳水化合物代谢时所必需的辅酶, 用于维生素 B₁ 缺乏的预防和治疗, 烟酰胺用于防治糙皮病等烟酸缺乏症, 且对维生素 B₂ 有助溶作用。2 种成分相对含量较高, 采用 HPLC 同时测定其含量, 灵敏度高, 操作简便快速, 结果准确, 且检测波长 261 nm 为二者最大吸收波长, 其它成分对其无干扰, 可用于控制制剂的质量。

制剂处方中维生素 B₆、维生素 B₂、马来酸氯苯那敏的含量较低, 糖浆剂的粘度对液相柱也有影响, 不宜与维生素 B₁、烟酰胺同时测定; 所以对上述 3 种原料药严格按照中国药典 2010 年版二部标准检验合格后, 精密称量, 准确投料, 并根

据理化性质对制剂成品进行密封遮光凉暗处存放，加强留样观察，以确保质量。

本制剂制备工艺简便可行，质量稳定可控，服用方便，口感好，起效快，适用于儿童服用。通过临床观察，复方敏维糖浆对治疗维生素缺乏和摄入不足所致口角炎及糙皮病等 B 族维生素缺乏症均取得较好的疗效；能够改善过敏性皮肤病的各种临床症状，治疗各种类型过敏性皮肤病的

总有效率达 93%，可以推广使用。

REFERENCES

- [1] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版.二部) [S]. 2010: Appendix 11.
- [2] LIU X L, WU G, ZHONG H B. Determination of vitamin B₁, B₂, B₆ and nicotinamide in compound vitamin B oral solution by HPLC [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2003, 17(4): 241-242.

收稿日期: 2010-02-01