

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.019

生产工艺对小儿氨酚黄那敏颗粒质量的影响

王红梅¹, 靳玲², 赵婉婷², 张轶华^{2Δ}

(1. 四川省交通运输厅公路局医院, 四川 成都 611731; 2. 河北省药品医疗器械检验研究院, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 建立小儿氨酚黄那敏颗粒含量均匀度的考察方法, 并比较喷雾工艺和干混工艺对制剂质量的影响。方法 采用高效液相色谱(HPLC)法, 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱(200 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为磷酸盐缓冲液-乙腈(75:25, V/V), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 262 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 10 μL; 比较分别采用喷雾工艺和干混工艺的各 6 家企业共 90 批次样品的合格情况。结果 马来酸氯苯那敏质量浓度在 0.005~0.1 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r=0.9997, n=5$); 检测限为 2.0 ng, 定量限为 6.2 ng; 精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 1.0%; 平均加样回收率为 99.91%, RSD 为 0.63% ($n=9$)。样品合格率为 86.05% (370/430), 不合格药品的 $A+2.2S$ 值集中在 16.0~46.2。喷雾工艺样品平均合格率为 100.00% (70/70), 干混工艺样品平均合格率为 45.00% (9/20)。结论 该方法灵敏、准确, 可用于小儿氨酚黄那敏颗粒中马来酸氯苯那敏含量均匀度的考察。喷雾工艺的样品质量明显优于干混工艺。

关键词: 小儿氨酚黄那敏颗粒; 马来酸氯苯那敏; 含量均匀度; 高效液相色谱法; 喷雾工艺; 干混工艺

中图分类号: R917; R943 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)12-0081-03

Effect of Production Technology on the Quality of Pediatric Paracetamol, Artificial Cow - Bezoar and Chlorphenamine Maleate Granules

WANG Hongmei¹, JIN Ling², ZHAO Wanting², ZHANG Yihua²

(1. Highway Bureau Hospital of Sichuan Provincial Department of Transportation, Chengdu, Sichuan, China 611731; 2. Hebei Institute of Drug and Medical Device Inspection, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: Objective To establish a determination method for the content uniformity of Pediatric Paracetamol, Artificial Cow - Bezoar and Chlorphenamine Maleate Granules, and to compare the effects of spray technology and dry mixing technology on the quality of the preparations. **Methods** High - performance liquid chromatography (HPLC) method was adopted. The chromatographic column was Diamonsil C₁₈ column (200 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was phosphate buffer - acetonitrile (75 : 25, V / V), the flow rate was 1.0 mL / min, the detection wavelength was 262 nm, the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 10 μL. The qualification of 90 batches of samples prepared with spray technology and dry mixing technology respectively from six manufacturers were compared. **Results** The linear range of chlorphenamine maleate was 0.005 - 0.1 mg / mL ($r=0.9997, n=5$). The limit of detection (LOD) was 2.0 ng and the limit of quantitation (LOQ) was 6.2 ng. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were less than 1.0%. The average recovery of chlorphenamine maleate was 99.91% with an RSD of 0.63% ($n=9$). The qualified rate of samples was 86.05% (370 / 430). The $A+2.2S$ value of unqualified drugs was concentrated in the range of 16.0 - 46.2. The average qualified rate of samples prepared with spray technology was 100.00% (70 / 70), while that of samples prepared with dry mixing technology was 45.00% (9 / 20). **Conclusion** The method is sensitive and accurate, which can be used to determine the content uniformity of chlorphenamine maleate in Pediatric Paracetamol, Artificial Cow - Bezoar and Chlorphenamine Maleate Granules. The quality of samples prepared with spray technology is significantly better than that prepared with dry mixing technology.

Key words: Pediatric Paracetamol, Artificial Cow - Bezoar and Chlorphenamine Maleate Granules; chlorphenamine maleate; content uniformity; HPLC; spray technology; dry mixing technology

小儿氨酚黄那敏颗粒为非处方药, 适用于缓解儿童普通感冒及流行性感感冒引起的发热、头痛、四肢酸痛、打喷嚏、流鼻涕、鼻塞、咽痛等症状, 为复方制剂, 现行标准包括国家药品标准[WS-10001-(HD-0214)-2002和WS-10001-(HD-0214)-2002-2006]和注册标准(YBH12082005和YBH00342007)。制剂中马来酸氯苯那敏含量虽极低, 但其混合均匀程度直接影响

制剂质量, 而现行标准中均未对其含量均匀度进行控制。已有文献报道了本品及类似制剂质量标准的研究^[1-6], 亦有研究对药品的处方工艺进行优化考察^[7-10], 但同时进行2项研究的报道较少。为此, 本研究中建立了高效液相色谱(HPLC)法测定小儿氨酚黄那敏颗粒中马来酸氯苯那敏的含量, 计算含量均匀度, 并比较干混工艺及喷雾工艺对药品质量的影响, 以为

第一作者: 王红梅, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)49567976@qq.com。

Δ通信作者: 张轶华, 女, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为药品质量标准和药物分析, (电子信箱)zhangyihua0915@163.com。

企业提高产品的内在质量提供依据。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Dionex Ultimate 3000型高效液相色谱仪(美国Dionex公司);XS105型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司)。

1.2 试药

小儿氨酚黄那敏颗粒430批[规格均为每袋含对乙酰氨基酚125 mg、马来酸氯苯那敏0.5 mg、人工牛黄(或体外培养牛黄)5 mg],共涉及140家企业,涵盖全国31个省市自治区;马来酸氯苯那敏对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100047-200606,按 $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ 计,含量为99.7%);乙腈为色谱纯,其余试剂为均分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Diamonsil C_{18} 柱(200 mm × 4.6 mm, 5 μ m);流动相:磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢铵11.5 g,加水适量使溶解,加磷酸1 mL,用水稀释至1 000 mL) - 乙腈(75:25, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:262 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;进样量:10 μ L。

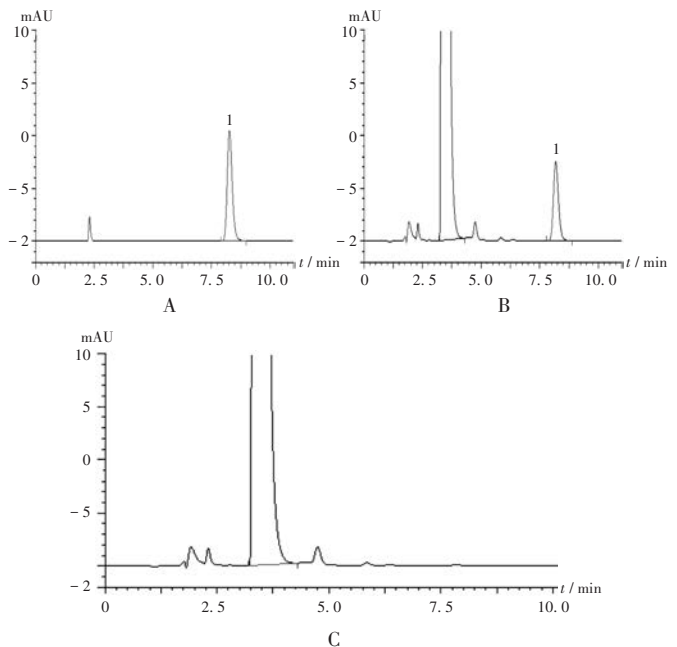
2.2 溶液制备

取马来酸氯苯那敏对照品10 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加流动相溶解并定容,摇匀,作为对照品贮备液;精密量取10 mL,置50 mL容量瓶中,加流动相定容,摇匀,作为对照品溶液。取样品1袋,内容物置乳钵中,加流动相适量,研磨,用流动相分次转移至25 mL容量瓶中,振摇,加马来酸氯苯那敏溶解并用流动相定容,摇匀,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。按小儿氨酚黄那敏颗粒处方(以1袋计)和工艺制备缺马来酸氯苯那敏的阴性样品,并按供试品溶液制备方法制成阴性对照品溶液。

2.3 方法学考察

系统适用性试验:精密吸取对照品溶液、供试品溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应位置有吸收峰。理论板数按马来酸峰、氯苯那敏峰计均不低于3 000,分离度均大于1.5,基线分离良好。详见图1。

线性关系考察:取对照品贮备液,逐级稀释成质量浓度分别为0.100, 0.050, 0.020, 0.010, 0.005 mg/mL的系列对照品溶液,分别精密吸取10 μ L,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以氯苯那敏质量浓度(X , μ g/mL)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 8442.6X - 9999$ ($r = 0.9997, n = 5$)。结果表明,氯苯那敏质量浓度在0.005 ~ 0.1 mg/mL范围内与峰面积线性关系良好。



1. 氯苯那敏

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Chlorphenamine

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

检测限和定量限确定:取2.2项下对照品溶液适量,逐级稀释,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以信噪比(S/N)为3:1和10:1时分别计算检测限及定量限。结果氯苯那敏检测限为2.0 ng,定量限为6.2 ng。

精密度试验:取2.2项下供试品溶液适量,按2.1项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积。结果氯苯那敏峰面积的 RSD 为0.58% ($n = 6$),表明方法精密度良好。

稳定性试验:取供试品溶液适量,分别于室温下放置0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h时进样测定,记录峰面积,计算含量。结果氯苯那敏峰面积的 RSD 为0.61% ($n = 7$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内基本稳定。

重复性试验:取样品内容物适量,共6份,精密称定,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果氯苯那敏含量的 RSD 为0.23% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(A厂,批号为20101107)内容物适量,共9份,分别精密加入对照品贮备液4, 5, 6 mL,各3份。依法制备供试品溶液,再按2.1项下色谱条件进样测定,外标法计算回收率。结果见表1。

2.4 样品含量均匀度测定

430批样品中,有370批含量均匀度符合2020年版《中国药典(四部)》规定($A + 2.2 S < 15.0$),合格率为86.05%;不合格样品的 $A + 2.2 S$ 集中在16.0 ~ 46.2。

表1 加样回收试验结果 (n = 9)

Tab. 1 Results of the recovery test (n = 9)

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
0.50	0.40	0.899	99.75		
0.50	0.40	0.901	100.25		
0.50	0.40	0.897	99.25		
0.50	0.51	1.013	100.59		
0.50	0.51	1.011	100.20	99.91	0.63
0.50	0.51	1.015	100.98		
0.50	0.61	1.108	99.67		
0.50	0.61	1.105	99.18		
0.50	0.61	1.106	99.34		

以本次抽验抽到批次较多的2家企业为例,共抽到B企业样品15批,含量均低于90%;C企业样品26批,其中5批含量在88%左右,其余批次含量均大于90%。结果见图2。

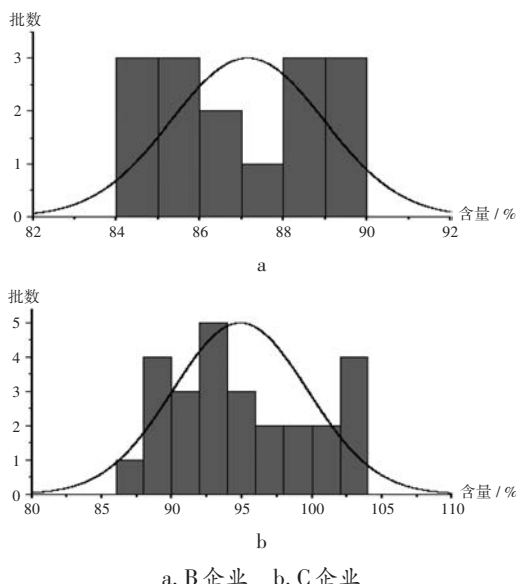


图2 马来酸氯苯那敏含量测定结果直方图

a. Manufacturer B b. Manufacturer C

Fig. 2 Histogram of content determination of chlorpheniramine maleate

2.5 工艺研究

选取采用2种生产工艺的企业各6家共90批次样品(见表2),对其产品进行数据分析,见图3。可见,喷雾工艺能很好地解决制剂中马来酸氯苯那敏均匀度问题。

3 讨论

目前,部分企业在生产投料时随意性较大,按本研究中建立的方法进行检测,430批样品合格率仅为86.05%。故应在现行标准中增加马来酸氯苯那敏的含量均匀度检查项,以提高制剂质量。

前期实地调研结果表明,干混工艺很难将处方中含量较少的马来酸氯苯那敏混合均匀,即部分生产工艺缺陷是造成该成分在制剂中均匀度差的主要原因。本研究中涉及企业的生产工艺主要分2种:一是干混工

表2 两种不同工艺的样品合格情况

Tab. 2 Qualification of samples prepared by two different technologies

喷雾工艺			干混工艺		
生产企业	批数	合格批数	生产企业	批数	合格批数
D	21	21	J	5	2
E	26	26	K	4	1
F	7	7	L	4	1
G	7	7	M	3	1
H	5	5	N	2	2
I	4	4	O	2	2

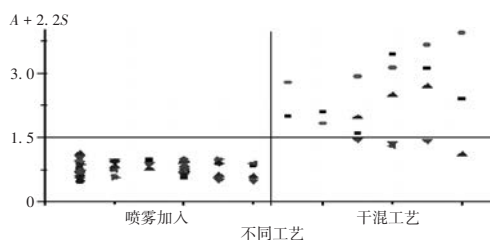


图3 两种不同工艺马来酸氯苯那敏含量均匀度测定结果对比图

Fig. 3 Comparison of content uniformity of chlorpheniramine maleate prepared by two different technologies

艺,即将马来酸氯苯那敏和其他原辅料直接混合后制粒;二是喷雾工艺,即将马来酸氯苯那敏先溶于10%糖浆,再雾喷至其他原辅料的干混粉末中制粒。本研究结果显示,喷雾工艺制备的样品中,马来酸氯苯那敏的含量均匀度明显优于干混工艺。因此,建议生产企业可考虑喷雾工艺以优化生产工艺,提升药品的内在质量。

参考文献

- [1] 张轶华,姜建国,田 兰,等. HPLC法测定小儿氨酚烷胺颗粒中马来酸氯苯那敏的含量[J]. 中国药品标准,2011,12(6):421-424.
- [2] 姜建国,张轶华,张西如,等. 小儿氨酚黄那敏颗粒全组分色谱分析[J]. 中国药房,2013,24(13):1215-1217.
- [3] 张轶华,张西如,张 玉,等. LC-MS/MS法测定小儿氨酚黄那敏颗粒中的有关物质[J]. 华西药理学杂志,2014,29(2):191-193.
- [4] 赵向阳. 小儿氨酚黄那敏颗粒质量标准研究[J]. 中国实用医药,2007,24(2):29-31.
- [5] 张轶华,姜建国,韩学静,等. 高效液相色谱-双波长检测-梯度洗脱法同时测定小儿氨酚烷胺颗粒中的3种有效组分[J]. 色谱,2010,28(10):1005-1008.
- [6] 侯 均. 高效液相色谱法测定小儿氨酚黄那敏颗粒中马来酸氯苯那敏含量[J]. 中国药业,2014,23(13):30-31.
- [7] 曾 媛,朱兰琼,彭 瑛,等. 盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片处方与制备工艺优化[J]. 中国药业,2021,30(9):22-26.
- [8] 金伟华,于波涛,张 明,等. 复方连翘鼻液制备工艺优化及质量控制[J]. 中国药业,2021,30(6):32-35.
- [9] 刘光先,陈文飞,林兆福,等. 新百鼻渊颗粒喷雾制粒工艺优选[J]. 中国药业,2021,30(5):26-29.
- [10] 王腾飞,张先华,王 丽. 阿奇霉素固体分散体制备工艺研究[J]. 中国药业,2020,29(3):31-34.

(收稿日期:2021-08-11;修回日期:2021-12-14)