

# Determination of Chlorphenamine Maleate and Its Content Uniformity in Compound Bergeninum Tablets by HPLC

Yuan Luo, Zekai Hu\*

Chengdu Institute Center for Drug and Food Control, Chengdu Sichuan  
Email: luoyuan\_1102@163.com, \*362524633@qq.com

Received: Jun. 29<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jul. 15<sup>th</sup>, 2020; published: Jul. 22<sup>nd</sup>, 2020

## Abstract

**OBJECTIVE:** To establish an HPLC method for the determination of chlorphenamine maleate and its content uniformity in compound bergeninum tablets. **METHODS:** The C8 column was adopted at the flow rate of 1.0 mL·min<sup>-1</sup> with the column temperature of 30°C. The mobile phase was methanol-1% acetic acid (adjust pH to 3.7 with diethylamine) (50:50). The detection wavelength was 262 nm. **RESULTS:** The analytes had a good linear relation in the range of 0.0104 - 0.0833 mg·mL<sup>-1</sup>,  $r = 0.9995$ . The average recovery was 99.9% (RSD = 1.0%,  $n = 9$ ); the contents of chlorphenamine maleate in samples of twelve batches were 92.1% - 100.7%. The content uniformity ( $A + 2.2 S$ ) of these samples were 3.2 - 13.5. **CONCLUSION:** The method was accurate, reliable and has good specificity, suitable for the determination of chlorphenamine maleate and its content uniformity in compound bergeninum tablets.

## Keywords

Compound Bergeninum Tablets, Chlorphenamine Maleate, Component Determination, Content Uniformity, HPLC

# 复方岩白菜素片中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度HPLC方法的建立和研究

罗 嫻, 胡泽锴\*

成都市食品药品检验研究院, 四川 成都  
Email: luoyuan\_1102@163.com, \*362524633@qq.com

\*通讯作者。

**文章引用:** 罗嫻, 胡泽锴. 复方岩白菜素片中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度 HPLC 方法的建立和研究[J]. 药物资讯, 2020, 9(4): 150-155. DOI: 10.12677/pi.2020.94022

收稿日期: 2020年6月29日; 录用日期: 2020年7月15日; 发布日期: 2020年7月22日

## 摘要

目的: 建立了复方岩白菜素片中马来酸氯苯那敏含量及含量均匀度测定的HPLC方法。方法: 采用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 柱温30℃, 流速1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 以甲醇-1%醋酸(二乙胺调节pH至3.7) (50:50)为流动相, 检测波长为262 nm。结果: 马来酸氯苯那敏的线性范围为0.0104~0.0833 mg·min<sup>-1</sup> ( $r = 0.9995$ ); 平均回收率为99.9% (RSD为1.0%,  $n = 9$ ); 十二批次样品马来酸氯苯那敏含量在92.1%~100.7%, 含量均匀度值( $A + 2.2 S$ )在3.2~13.5。结论: 经方法学验证, 该方法准确, 专属性强, 重现性好, 适用性广, 可用于复方岩白菜素片中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度的检测。

## 关键词

复方岩白菜素片, 马来酸氯苯那敏, 含量测定, 含量均匀度, 高效液相色谱法

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

复方岩白菜素片由岩白菜素和马来酸氯苯那敏组成。岩白菜素对慢性支气管炎具有良好的镇咳、祛痰作用; 马来酸氯苯那敏具有较强的组胺 H1 受体阻断作用, 可减轻过敏引起的呼吸道其他症状。复方岩白菜素片收载于部颁药品标准化学药品及制剂第一册[1]中, 该标准于 1989 年出版, 其沿用《中国药典》1977 年版[2]所收载标准, 仅采用紫外分光光度法控制了岩白菜素的含量, 并未对马来酸氯苯那敏进行含量控制。马来酸氯苯那敏作为有效成分之一并且是中枢神经系统不良反应的主要来源, 应该对其含量进行控制。另外, 根据现行中国药典标准, 该制剂中马来酸氯苯那敏的处方含量(每片含岩白菜素 125 mg, 马来酸氯苯那敏 2 mg)已达到需要进行含量均匀度控制的浓度, 但鲜有文献报道。为了提高药品的安全性, 本文参考现有文献资料[3], 收集了五个厂家的制剂及辅料, 对复方岩白菜素片中马来酸氯苯那敏的含量测定及含量均匀度检查的 HPLC 方法进行了相关研究。

## 2. 仪器与试剂

Agilent 1260 高效液相色谱仪, 梅特勒-MS205DU 电子天平(精度: 十万分之一), 岛津 AEG220 电子天平(精度: 万分之一)。

对照品马来酸氯苯那敏(中检院, 批号 100047-201507, 含量 99.7%)、甲醇(费休, 纯度 99.9%)为色谱纯, 其余试剂为分析纯。

复方岩白菜素片共 12 批(A 药厂, 批号: 180301、180905、190302; B 药厂, 批号: 180301、180701、190501; C 药厂, 批号: 180504、180806; D 药厂, 批号: 180502、180908; E 药厂, 批号: 181101、181103)。

辅料: 玉米淀粉、淀粉、预胶化淀粉、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、依地酸二钠、薄膜包衣剂、糊精、羧甲淀粉钠、滑石粉、微晶纤维素、蔗糖均由厂家提供。

### 3. 方法与结果

#### 3.1. 溶液的配制

##### 3.1.1. 对照品溶液的制备

精密称取马来酸氯苯那敏对照品 21.62 mg, 置 50 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品储备液, 精密量取此液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 混匀, 即得每 1 mL 含马来酸氯苯那敏 0.04 mg 的对照品溶液。

##### 3.1.2. 供试品溶液的制备

1) 含量测定供试品溶液: 取样品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量(约相当于马来酸氯苯那敏 2 mg), 置 50 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声使溶解并定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为含量测定供试品溶液。

2) 含量均匀度检查供试品溶液: 取样品 1 片, 置 50 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声使溶解并定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为含量均匀度检查供试品溶液。

##### 3.1.3. 空白辅料溶液的制备

将各厂家的辅料按各自处方成分和比例混合, 制成相应空白辅料, 各取适量, 与供试品溶液同法操作。

#### 3.2. 色谱条件

色谱柱: 资生堂 C8 (250 × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-1%醋酸(二乙胺调 pH 3.7) (50:50); 检测波长为 262 nm; 柱温 30°C, 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 进样量 20 μL。

#### 3.3. 系统适用性试验

取对照品溶液进样, 理论板数按氯苯那敏计算应不低于 2000。取对照品溶液和供试品溶液进样, 记录色谱图, 见图 1、图 2。

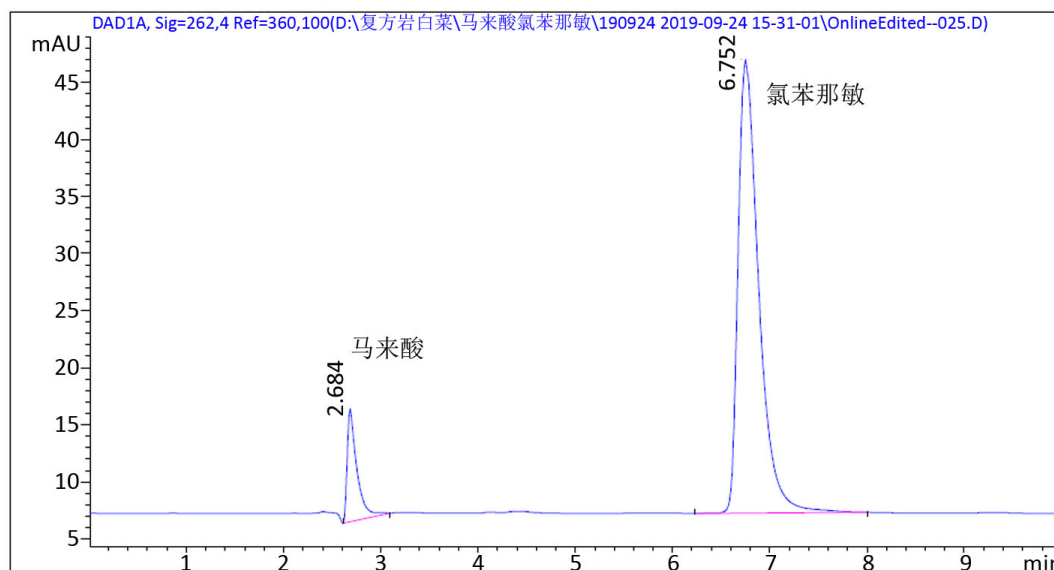


Figure 1. Chromatograms of reference substance

图 1. 对照品溶液

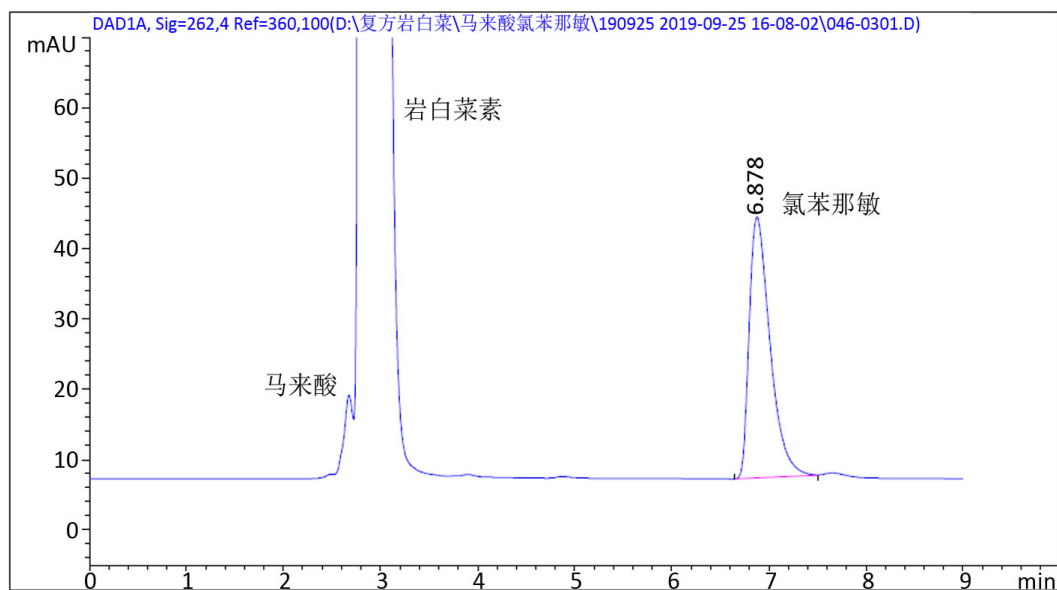


Figure 2. Chromatograms of sample  
图 2. 供试品溶液

### 3.4. 专属性试验

将各个厂家的空白辅料溶液照 3.2 项下色谱条件分别进样, 均不干扰氯苯那敏峰的检出。同时以二极管阵列检测器进行供试品溶液中氯苯那敏峰纯度分析。

### 3.5. 线性关系考察

精密量取 3.1.1 项下的对照品储备液 0.25、0.5、1、1.5 和 2 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 照 3.2 项下色谱条件试验, 记录色谱图, 以浓度  $X$  ( $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 为横坐标, 峰面积  $Y$  为纵坐标, 绘制标准曲线, 马来酸氯苯那敏回归方程为  $Y = 13744X + 10.14$ ,  $r = 0.9995$ , 在  $0.0104\sim 0.0833$   $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  范围内与峰面积线性关系良好。

### 3.6. 精密度试验

#### 3.6.1. 进样精密度

取 3.1.1 项下马来酸氯苯那敏对照品溶液连续进样, 峰面积 RSD 为 0.2%, 结果良好。

#### 3.6.2. 中间精密度

对 B 药厂 190501 批次样品进行中间精密度考察, RSD 为 0.8%, 结果良好。

#### 3.6.3. 重复性试验

取上述批次样品平行制备 6 份含量测定供试品溶液, 照 3.2 项下色谱条件进样检测, 6 份样品结果 RSD 为 0.7%, 结果良好。

### 3.7. 回收率试验

精密称取上述批次样品约 90 mg, 共 9 份, 置 50 ml 量瓶中, 分三组按 80%、100%、120% 比例加入马来酸氯苯那敏对照品储备液适量, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液照 2.2 项下色谱条件测定回收率, 结果 3 个浓度回收率的平均值分别为 100.4%、99.8% 和 99.5%, RSD 为 1.0% ( $n = 9$ )。

### 3.8. 稳定性试验

取马来酸氯苯那敏对照品溶液及供试品溶液, 在 0~8 h 内进样, 结果对照品溶液中氯苯那敏峰峰面积的 RSD 为 0.2%; 供试品溶液中氯苯那敏峰峰面积的 RSD 为 0.2%。表明对照品溶液与供试品溶液在 8 h 内稳定。

### 3.9. 耐用性试验

改变 3.2 项下的色谱条件中的参数: pH 值、有机相比比例、柱温、流速、换用不同品牌的相同填料的色谱柱(Thermo C8 柱 250 \* 4.6 mm, 5  $\mu$ m)、换用不同液相色谱仪(Waters 2695-2998)试验, 结果样品中马来酸氯苯那敏含量结果基本一致, 说明方法耐用性良好, 能满足测定要求。

### 3.10. 样品测定

照 3.1.2 项下方法制备五个厂家共 12 批次样品的含量测定和含量均匀度检查供试品溶液, 照 3.2 项下的色谱条件下测定, 记录峰面积, 按外标法计算含量, 结果见表 1。

**Table 1.** Determination results of sample

**表 1.** 样品测定结果

厂家	批号	含量(%)	A + 2.2 S
A	180301	98.1	8.8
	180905	95.4	11.6
	190302	100.7	12.7
B	180301	92.1	8.7
	180701	96.2	8.9
	190501	94.4	13.5
C	180504	99.1	4.5
	180806	96.0	11.2
D	180502	98.1	6.9
	180908	97.5	4.8
E	181101	98.9	3.2
	181103	95.9	4.9

## 4. 讨论

### 4.1. 流动相的确定

有部分研究[4]以同时测定两个组分的含量为目的, 但此二组分含量悬殊较大(岩白菜素/马来酸氯苯那敏为 62.2), 经试验, 在方法学研究中存在岩白菜素紫外响应过高或马来酸氯苯那敏响应过低的问题, 若要作为广泛应用的含量测定标准, 供试品溶液的浓度控制上难以两面顾全, 故本文单独进行马来酸氯苯那敏的组分测定。

参考文献[5][6][7], 筛选了不同流动相, 色谱柱填料及流动相比比例, 并经过不同色谱柱(Agilent C8 250  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu$ m、资生堂 C8 250  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu$ m 和 Thermo C8 250  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu$ m)和不同色谱仪(Agilent 1260 和 Waters 2695-2998)验证, 最终确定此流动相下峰形对称较好, 保留时间适中, 基线分离良好。

## 4.2. 检测波长的选择

本文单独测定马来酸氯苯那敏, 故优先考虑其紫外吸收特征。从不同色谱仪的 PDA 光谱图中均显示氯苯那敏在 220 nm 与 262 nm 处有最大吸收, 本法中配制溶液所用的流动相中有机相比例较高, 为排除末端吸收干扰选择了 262 nm 作为检测波长。

## 4.3. 溶剂的选择

资料显示, 两个组分的溶解性不同: 马来酸氯苯那敏在水或乙醇中易溶, 而岩白菜素在甲醇中溶解, 在水或乙醇中微溶。另外, 因各厂家处方中所采用的辅料种类及比例不同, 在研究过程中发现, 若是降低溶剂所含甲醇比例, 部分厂家检测结果会有一定程度偏低且含量均匀度检查值会增高甚至高于标准限度, 即每片中马来酸氯苯那敏溶解行为差异变大, 应是甲醇比例降低岩白菜素溶解度产生差异对其或有不同程度的掩蔽导致; 若是溶剂甲醇比例升高, 又不能保证其完全溶解。为了增加方法对各个厂家的适用度, 经试验, 本文选择了流动相作为溶剂。

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 卫生部药品标准: 化学药品及制剂第一册[S]. 1989: 89.
- [2] 中华人民共和国药典 1977 年版一部[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1977: 790-791.
- [3] 谢沐风. 高效液相色谱法测定含量时关于确立色谱条件与溶液浓度的讨论[J]. 中国药品标准, 2008, 9(4): 288-289.
- [4] 张亿, 朱蓉, 郑萍, 等. HPLC 测定复方岩白菜素片中的岩白菜素及马来酸氯苯那敏[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(2): 196-198.
- [5] 国家药典委员会编. 国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准第三册[S]. 2002: 169-170.
- [6] 国家药典委员会编. 国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准第十二册[S]. 2002: 29-30.
- [7] 国家药典委员会编. 国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准第十六册[S]. 2003: 396-397.