

HPLC 测定布洛芬口服溶液中苯甲酸钠、安赛蜜含量

黎艳刚^{1*}, 段峰², 郭丽蓉¹, 程飞¹, 王真¹, 杨武亮³

- (1. 云南白药集团股份有限公司云南白药研究院, 昆明 650500;
2. 江西省吉安市食品药品检验所, 江西 吉安 343000;
3. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 建立 HPLC 测定布洛芬口服溶液中苯甲酸钠和安赛蜜含量的方法。方法: 采用 HPLC 测定, 色谱条件为 J'sphere ODS-H80 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 4.0 μm), 流动相 0.02 mol·L⁻¹ 乙酸铵-甲醇(85:15), 流速 1 mL·min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 230 nm, 进样量 10 μL。结果: 苯甲酸钠和安赛蜜可有效分离, 安赛蜜、苯甲酸钠线性范围依次为 15.75 ~ 110.25, 7.8 ~ 47.8 μg; 平均回收率依次为 100.51% (RSD 0.79%), 100.42% (RSD 1.56%)。结论: 该方法灵敏、简便、重复性好, 可为布洛芬口服溶液中苯甲酸钠和安赛蜜的含量测定提供参考。

[关键词] 布洛芬口服液; 苯甲酸钠; 安赛蜜; 高效液相色谱法

[中图分类号] R284.1, R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0069-03

[doi] 10.11653/syjf2013080069

Content Determination of Sodium Benzoate and Acesulfame in Ibuprofen Oral Solution by HPLC

LI Yan-gang^{1*}, DUAN Feng², GUO Li-rong¹, CHENG Fei¹, WANG Zhen¹, YANG Wu-liang³

- (1. Academe of Yunnan Baiyao, Yunnan Baiyao Group Co. Ltd, Kunming 650500, China;
2. Ji'an Institute For Food and Drug Control, Ji'an 343000, China;
3. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a HPLC method for simultaneously determining the content of sodium benzoate and acesulfame in ibuprofen oral solution. **Method:** The content of sodium benzoate and acesulfame was determined by HPLC, chromatographic conditions were as follows: J'sphere ODS-H80 column (4.6 mm × 250

[收稿日期] 20121227(019)

[通讯作者] *黎艳刚, 硕士, 助理工程师, 从事药物分析研究, Tel: 0871-65934569, E-mail: jesseliyangang@163.com

提取物。将以上 3 种方法提取得到的浸膏做成栓剂, 进行体内药效学试验。结果表明采用水提醇沉法所得浸膏药效最佳。因此本试验未选择提取溶剂为考察因素, 而直接以水为提取溶剂。中药复方制剂成分复杂, 在工艺优化的过程中应尽可能选择多个已知的有效成分作为考察指标, 使试验结果更加准确可靠。

[参考文献]

[1] 冷玉杰, 刘兵, 张振秋. 高效液相色谱法测定抗感冒灵片中盐酸小檗碱的含量[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34

(5): 640.

- [2] 刘为萍, 阮征, 白梅. HPLC 法测定复方神安颗粒中苦参碱含量[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1818.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 295.
- [4] 秦超, 容蓉, 杨勇, 等. 多指标正交试验优选麻黄附子细辛汤提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 35.
- [5] 侯林中, 张熙洁, 王玉, 等. 正交试验优选宽心口服液醇沉工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 32.

[责任编辑 全燕]

mm, 4.0 μm), the mobile phase of methanol-0.02 mol·L⁻¹ ammonium acetate (15:85), column temperature 30 °C, the flow rate of 1.0 mL·min⁻¹, detection wavelength 230 nm, the injection volume 10 μL . **Result:** Acesulfame showed a good linear relationship at the range of 15.75-110.25 μg , the average recovery of it was 100.51% with RSD 0.79%. Sodium benzoate showed a good linear relationship at the range of 7.8-47.8 μg , the average recovery was 100.42% with RSD 1.56%. **Conclusion:** This method was sensitive, simple and reproducible, it could provide a reference for determining the content of sodium benzoate and acesulfame in ibuprofen oral solution.

[**Key words**] ibuprofen oral solution; sodium benzoate; acesulfame; HPLC

苯甲酸钠在食品和药物制剂中常作为防腐剂,具有防止变质发酸、延长保质期的效果。安赛蜜是高度甜味剂,可大大改善食品、药品的口感,特别对于中药口服液,增加药物的顺应性,可单独用,亦可与其他甜味剂联用。目前,在药物口感及安全性提高的同时出现了一些药品不良反应事件,其中大部分是由于添加剂使用不当造成,长期服用含大量食品添加剂的食物或药品会对身体造成危害,如苯甲酸钠会损害神经系统、致癌、细胞毒性、诱发荨麻疹;安赛蜜虽无热量,不腐蚀牙齿,但研究证明高剂量的安赛蜜具有显著致畸性和遗传毒性。故应控制食品添加剂在制剂中用量,以防止不良反应的发生。我国对食品、口服药品中苯甲酸及其钠盐的食用量均有限制,2010年版《中国药典》规定应 $\leq 0.3\%$ 。安赛蜜的ADI值(日允许最大摄入量)0~15 mg·kg⁻¹。常用的测定方法包括色谱法^[1]、光度法^[2]、电化学法^[3]、毛细管电泳法^[4]、毛细管电泳/电导法分离检测^[5]等,但从未见同时测定苯甲酸钠及安赛蜜含量的方法。本实验在查阅文献的基础上,建立了HPLC同时测定布洛芬口服溶液中安赛蜜、苯甲酸钠含量的方法,为布洛芬口服溶液的质量控制提供参考。

1 材料

2695型高效液相色谱仪(美国Waters),AL104型1/万电子天平(梅特勒-托利多公司),布洛芬口服溶液(市售),苯甲酸钠对照品(中国药品生物制品检定所,批号100433-200301),安赛蜜对照品(欧洲药品质量管理局,批号A0070000),甲醇为色谱纯,水为纯净水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 J'sphere ODS-H80 色谱柱(4.6 mm×250 mm,4 μm),流动相0.02 mol·L⁻¹乙酸铵-甲醇(85:15),流速1 mL·min⁻¹,柱温30 °C,检测波长230 nm,进样量10 μL 。

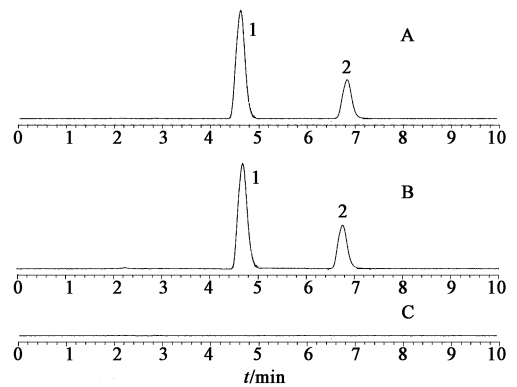
2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 精密称取安赛蜜0.0315 g,苯甲酸钠0.0156 g,置于100 mL量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,即得安赛蜜、苯甲酸钠质量浓度分别为315,156 mg·L⁻¹的混合对照品储备液。

2.2.2 供试品溶液 精密量取布洛芬口服溶液0.5 mL置于50 mL量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 阴性对照溶液 按布洛芬口服溶液的处方,制备不含安赛蜜、苯甲酸钠的样品,并按2.2.2项下方法制成阴性对照溶液。

2.3 专属性试验 精密取混合对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液各10 μL ,按2.1项下色谱条件进行测定。见图1。



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性对照;1. 安赛蜜;2. 苯甲酸钠
图1 布洛芬口服溶液 HPLC

2.4 线性范围考察 分别精密量取对照品储备液0.5,1.0,1.5,2.0,2.5,3.0,3.5 mL,分别置于10 mL量瓶中,用流动相溶解并定容至刻度,摇匀,即得系列质量浓度的对照品溶液。分别精密吸取上述对照品溶液各10 μL 进样,按上述色谱条件测定,以对照品质量为横坐标,峰面积积分为纵坐标,得回归方程 $Y_{\text{安赛蜜}} = 29\,400X - 21\,800$ ($r = 0.9997$),

$Y_{\text{苯甲酸钠}} = 4\ 361.023X + 27\ 123.76$ ($r = 0.999\ 4$); 线性范围分别为 15.75 ~ 110.25, 7.8 ~ 47.8 μg 。

2.5 精密度试验

2.5.1 日内精密度 精密吸取同一对照品溶液 10 μL , 按上述色谱条件于当天重复进样 6 次, 测得安赛蜜、苯甲酸钠峰面积的 RSD 分别为 0.40%, 0.47%。

2.5.2 日间精密度 精密吸取同一对照品溶液 10 μL , 按上述色谱条件每天重复进样 3 次, 测得安赛蜜、苯甲酸钠峰面积的 RSD 分别为 1.00%, 1.36%。

2.6 检测限与定量限 精密量取对照品储备液, 逐步稀释, 按上述色谱条件测定, 于信噪比为 3 时, 测得安赛蜜、苯甲酸钠的检测限分别为 1.5, 3.75 ng; 在信噪比为 10 时, 测得安赛蜜、苯甲酸钠的定量限分别为 7.5, 11.25 ng。

2.7 稳定性试验 取布洛芬口服溶液约 0.5 mL, 精密称定, 按 2.2.2 项下方法制备供试液, 每隔 2 h 精密吸取 10 μL 进样, 按上述色谱条件测定, 结果安赛蜜、苯甲酸钠峰面积的 RSD 分别为 0.55%, 0.54%, 表明供试品溶液于室温下 12 h 内稳定。

2.8 加样回收率试验 取已知安赛蜜、苯甲酸钠含量的布洛芬口服溶液(批号 1111201) 0.25 mL 的 80%, 100%, 120%, 各 3 份, 分别加入 80%, 100%, 120% 的安赛蜜、苯甲酸钠对照品。按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 进样, 结果见表 1。

表 1 布洛芬口服溶液中苯甲酸钠和安赛蜜含量测定的加样回收率试验

成分	加入量 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	测得量 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	回收率 /%	平均加样 回收率/%
安赛蜜	22.640	23.083	102.96	100.82
	22.640	22.628	99.95	
	22.640	22.762	100.54	
苯甲酸钠	12.120	12.306	101.535	99.93
	12.120	11.892	98.119	
	12.120	12.137	100.14	
安赛蜜	28.300	28.392	100.33	100.56
	28.300	28.518	100.77	
	28.300	28.467	100.59	
苯甲酸钠	15.150	15.390	101.58	102.01
	15.150	15.522	102.46	
	15.150	15.451	101.99	
安赛蜜	33.960	34.310	101.03	100.15
	33.960	33.629	99.03	
	33.960	34.094	100.39	
苯甲酸钠	18.180	18.205	100.14	99.33
	18.180	18.074	99.42	
	18.180	17.892	98.42	

2.9 样品测定 取上述 5 批布洛芬口服溶液样品, 按 2.2.2 项下方法配制供试液, 分别精密吸取 10 μL 注入液相色谱仪, 测定, 采用外标法计算安赛蜜和苯甲酸钠含量。结果见表 2。

表 2 不同批号布洛芬口服溶液中安赛蜜和苯甲酸钠的含量测定

生产厂家	批号	质量分数/%	
		安赛蜜	苯甲酸钠
神威药业	1009281	-	2.904
	1009291	-	2.936
	1111201	5.546	3.108
	1111241	5.612	3.107
中诺药业	314120102	-	-

注:“-”表示未检出。

3 讨论

实验结果表明, 神威药业有限公司 2010 年以前生产的布洛芬口服溶液中未加入安赛蜜, 2010 年后的批次中加了安赛蜜, 说明该企业 2010 年可能对生产工艺进行了改进或提高标准, 而苯甲酸钠的含量基本无改变。石药集团(中诺)药业生产的布洛芬口服溶液中安赛蜜和苯甲酸钠均未检出。

[参考文献]

- [1] 刘惠军, 吴骥宇. HPLC 法测定盐酸苯海拉明口服溶液中盐酸苯海拉明和苯甲酸钠的含量[J]. 中国临床药学杂志, 2008, 17(3): 183.
- [2] 叶姗. 偏最小二乘法-紫外分光光度法同时测定防腐剂尼泊金乙酸钠、山梨酸钾和苯甲酸钠[J]. 化学分析剂, 2008, 17(5): 27.
- [3] 张云涛, 韩福成, 姚长斌. 电位滴定法测定苯甲酸钠含量[J]. 河南化工, 2002, 28(4): 41.
- [4] 衷明华, 李云. 毛细管电泳法分离测定潮汕凉果中的山梨酸、苯甲酸、糖精钠[J]. 光谱实验室, 2009, 26(6): 1568.
- [5] 蒋奕修, 魏瑞霞, 杨桂珍, 等. 磺胺类人工合成甜味剂的毛细管电泳/电导法分离检测[J]. 分析测试学报, 2009, 28(7): 838.

[责任编辑 全燕]