doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2022.16.020

超高效液相色谱法同时测定布洛伪麻片中布洛芬和盐酸伪麻黄碱含量

王晓雯，丁大中，栾成章

（山东省青岛市食品药品检验研究院·国家药品监督管理局海洋中药质量研究与评价重点实验室，山东 青岛 266071）

摘要：目的 建立同时测定布洛伪麻片中布洛芬和盐酸伪麻黄碱含量的超高效液相色谱（UPLC）法。**方法** 色谱柱为Waters BEH Phenyl柱（150 mm×2.1 mm，1.7 μm），流动相为氯乙酸溶液（pH3.0）－乙腈（52∶48，*V*/*V*），流速为0.5 mL/min，检测波长为257 nm，柱温为35 ℃，进样量为2 μL。**结果** 布洛芬、盐酸伪麻黄碱进样量分别在0.201～0.602 mg（*r*=0.999 6）和0.030～0.091 mg（*r*=0.999 9）范围内与峰面积线性关系良好；精密度、重复性、稳定性试验结果的*RSD*均小于0.5%；平均加样回收率分别为99.78%和99.53%，*RSD*分别为0.63%和0.89%（*n*=9）。3批样品中布洛芬、盐酸伪麻黄碱的平均含量分别为99.20%和100.77%，与采用药典方法测得含量的*RSD*均低于0.5%。**结论** 所建立的方法快速、灵敏、准确，避免了使用离子对试剂，可用于同时测定布洛伪麻片中布洛芬和盐酸伪麻黄碱的含量。

关键词：超高效液相色谱法；布洛伪麻片；布洛芬；盐酸伪麻黄碱；含量测定

中图分类号：R917；R927　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1006－4931（2022）16－0080－03

Simultaneous Determination of Ibuprofen and Pseudoephedrine Hydrochloride in Ibuprofen Pseudoephedrine Tablets by UPLC

WANG Xiaowen, DING Dazhong, LUAN Chengzhang

(Qingdao Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Traditional Marine Chinese Medicine, Qingdao, Shandong, China 266071)

Abstract: Objective To establish an ultra－performance liquid chromatography (UPLC) method for the simultaneous determination of ibuprofen and pseudoephedrine hydrochloride in Ibuprofen Pseudoephedrine Tablets. **Methods** The chromatographic column was Waters BEH Phenyl column (150 mm×2.1 mm, 1.7 μm), the mobile phase was chloroacetic acid solution (pH3.0)－acetonitrile (52∶48, *V*/*V*), the flow rate was 0.5 mL/min, the detection wavelength was 257 nm, the column temperature was 35 ℃, and the injection volume was 2 μL. **Results** The linear ranges of ibuprofen and pseudoephedrine hydrochloride were 0.201－0.602 mg (*r*=0.999 6) and 0.030－0.091 mg (*r*=0.999 9), respectively. The *RSD*s of precision, repeatability and stability tests were lower than 0.5%. The average recoveries of ibuprofen and pseudoephedrine hydrochloride were 99.78% and 99.53% with *RSD*s of 0.63% and 0.89% (*n*=9), respectively. The average contents of ibuprofen and pseudoephedrine hydrochloride in the three batches of samples were 99.20% and 100.77%, respectively. The *RSD* between the average contents and the contents obtained by the statutory method in the *Chinese Pharmacopoeia* was lower than 0.5%. **Conclusion** The method is rapid, sensitive, accurate, avoids the use of ion pair reagents, which can be used for the simultaneous determination of ibuprofen and pseudoephedrine hydrochloride in Ibuprofen Pseudoephedrine Tablets.

Key words: UPLC; Ibuprofen Pseudoephedrine Tablets; ibuprofen; pseudoephedrine hydrochloride; content determination

布洛伪麻片为布洛芬和盐酸伪麻黄碱组成的复方制剂，主要用于治疗感冒或过敏性鼻炎引起的发热、头痛、咽喉痛、四肢酸痛、关节痛、鼻塞、流涕、打喷嚏等症状[1]。目前，该制剂含量测定的法定检验标准为2020年版《中国药典（二部）》[2]，也有文献报道了几种改进的液相色谱检测方法[3－5]，但均存在流动相添加离子对试剂而造成操作烦琐、色谱平衡时间长、损伤色谱柱，以及因处方中布洛芬和盐酸伪麻黄碱含量差异而造成色谱图中两者峰面积差异过大的问题。本研究中建立了同时测定布洛伪麻片中布洛芬和盐酸伪麻黄碱含量的超高效液相色谱法[6－12]，为控制该制剂质量提供参考。现报道如下。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Waters ACQUITY UPLC超高效液相色谱仪，包含Empower色谱工作站（美国Waters公司）；AG285型电子天平（瑞士Mettler Toledo公司，精度为十万分之一）。

1.2　试药

布洛伪麻片（山东新华制药股份有限公司，批号分别为2011040，2011041，2011039，规格为每片含布洛芬0.2 g，盐酸伪麻黄碱30 mg）；布洛芬对照品（批号100179－201707，含量99.9%），盐酸伪麻黄碱对照品

第一作者：王晓雯，女，硕士研究生，主管药师，研究方向为药物分析、分子药理学、药理毒理学，（电子信箱）78708191@qq.com。

（批号 171237 - 201510，含量 99.8%），均购自中国食品药品检定研究院；乙腈为色谱纯，氯乙酸、氨水均为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱：Waters BEH Phenyl 柱（150 mm × 2.1 mm，1.7 μm）；流动相：氯乙酸溶液（pH3.0）- 乙腈（52∶48，*V* / *V*）；流速：0.5 mL / min；检测波长：257 nm；柱温：35 ℃；进样量：2 μL。

2.2 溶液制备

取布洛芬对照品 100 mg、盐酸伪麻黄碱对照品 15 mg，精密称定，置同一 500 mL 容量瓶中，加流动相溶解并定容，摇匀，即得布洛芬、盐酸伪麻黄碱质量浓度分别为 0.2，0.03 mg / mL 的混合对照品溶液。取样品 20 片，研细，称取细粉适量，精密称定，置 100 mL 容量瓶中，加流动相溶解并定容，摇匀，滤过，精密量取续滤液 5 mL 置 50 mL 容量瓶中，加流动相定容，摇匀，即得供试品溶液。以流动相作为空白对照溶液。

2.3 方法学考察

专属性试验：分别取 2.2 项下 3 种溶液适量，按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果布洛芬峰与盐酸伪麻黄碱峰分离良好，且空白对照溶液在与对照品溶液保留时间相同处无干扰峰，表明专属性良好。详见图 1。

线性关系考察：精密吸取 2.2 项下混合对照品溶液 1.0，1.5，2.0，2.5，3.0 mL，按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积。以待测成分进样量（*X*，mg）为横坐标、峰面积（*Y*）为纵坐标进行线性回归。得布洛芬回归方程 $Y_1 = 0.000\,013X_1 - 0.000\,3$（$r = 0.999\,6$），盐酸伪麻黄碱回归方程 $Y_2 = 0.000\,016X_2 - 0.000\,219$（$r = 0.999\,9$）。结果表明，布洛芬、盐酸伪麻黄碱进样量分别在 0.201 ~ 0.602 mg 和 0.030 ~ 0.091 mg 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验：取 2.2 项下混合对照品溶液适量，按 2.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次，记录峰面积。结果布洛芬及盐酸伪麻黄碱峰面积的 *RSD* 分别为 0.11% 及 0.12%（$n = 6$），表明仪器精密度良好。

稳定性试验：取供试品溶液适量，室温下分别于第 0，1，3，6，12，24 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果布洛芬及盐酸伪麻黄碱峰面积的 *RSD* 分别为 0.11% 及 0.14%（$n = 6$），表明供试品溶液在室温放置 24 h 内稳定。

重复性试验：称取样品粉末（批号为 2011040），精密称定，共 6 份，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。结果布洛芬及盐酸伪麻黄碱含量的 *RSD* 分别为 0.33% 及 0.42%（$n = 6$），表明方法重复性良好。

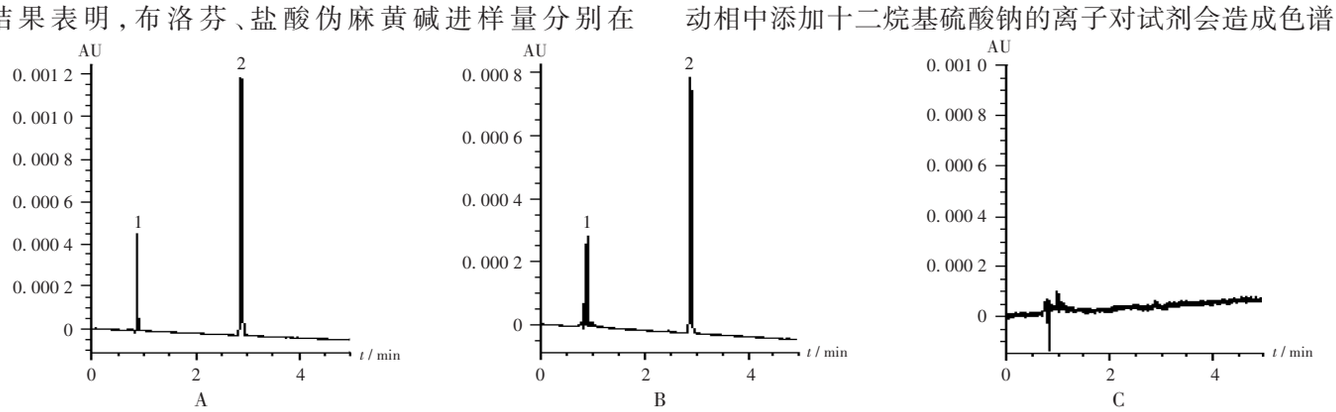
加样回收试验：取已知含量的样品（批号 2011040），研细，取粉末适量，共 9 份，分别加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液各适量，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积并计算加样回收率。结果见表 1。

2.4 样品含量测定

取 3 批样品各适量，分别按 2.2 项下方法制备供试品溶液，并按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积并计算样品含量，同时与 2020 年版《中国药典（二部）》中含量测定方法所得结果进行比较。结果布洛芬、盐酸伪麻黄碱的平均含量分别为 99.20% 和 100.77%，与采用药典方法得出含量的 *RSD* 均不超过 0.3%（见表 2）。

3 讨论

采用药典中相关方法及根据相关文献报道，于流动相中添加十二烷基硫酸钠的离子对试剂会造成色谱



1. 盐酸伪麻黄碱 2. 布洛芬

A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白对照溶液

图 1 超高效液相色谱图

1. Pseudoephedrine hydrochloride 2. Ibuprofen

A. Mixed reference solution B. Test solution C. Blank reference solution

Fig. 1 UPLC chromatograms

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(%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
99.1	15.0	60.1	9.2	159.2	24.1	100.00	98.91				
98.5	15.1	60.1	9.2	158.4	24.3	99.67	100.00				
97.8	14.8	60.1	9.2	157.8	23.9	99.83	98.91				
97.8	14.6	100.2	15.3	198.3	30.0	100.30	100.65				
100.1	14.9	100.2	15.3	199.1	30.1	98.80	99.35	99.78	99.53	0.63	0.89
99.2	14.9	100.2	15.3	199.3	30.1	99.90	99.35				
100.6	14.6	140.3	21.4	240.2	35.9	99.50	99.53				
100.9	14.6	140.3	21.4	239.9	36.2	99.07	100.93				
97.8	15.1	140.3	21.4	239.4	36.1	100.93	98.13				

注：A为布洛芬，B为盐酸伪麻黄碱。表2同。

Note: A is ibuprofen, and B is pseudoephedrine hydrochloride (for Tab. 1-2).

表2 样品含量测定结果

Tab. 2 Results of content determination of pseudoephedrine hydrochloride and ibuprofen in samples

批号	本法测定值(%)		药典方法测定值(%)		RSD(%)	
	A	B	A	B	A	B
2011040	99.1	101.0	99.3	100.4	0.14	0.42
2011041	99.3	100.8	99.5	101.2	0.14	0.28
2011039	99.2	100.5	99.3	100.7	0.07	0.14

平衡时间长、损伤色谱柱等问题。本研究通过预试验设计并筛选出氯乙酸溶液搭配乙腈的流动相系统，避免了离子对试剂的使用。

全波长扫描可知，布洛芬与盐酸伪麻黄碱的最大吸收波长分别为224 nm和219 nm，药典中选择检测波长为两个主成分最大吸收波长附近的215 nm，但存在末端吸收基线噪音高、色谱图中两主峰面积差异巨大等缺陷。预试验设计了两种波长方案：一是选择两主成分吸收曲线的交叉点，分别为220 nm和237 nm，其中220 nm与215 nm更接近，存在相同缺陷，而在237 nm波长下，盐酸伪麻黄碱的吸光度相比215 nm降低80%以上，因其处方含量小，相同质量浓度下的吸光度大幅降低会影响该成分检测的灵敏度和准确性；二是选择盐酸伪麻黄碱的次强吸收波长257 nm，避免了末端吸收造成基线噪音过高，该波长处吸光度约为215 nm处的60%，足以保证检测的准确性，同时布洛芬在此波长下吸光度虽低，但处方中含量高，也能保证足够的检测灵敏度和准确性。故最终确定了257 nm的检测波长。

药典及相关文献报道使用C_{18}柱或氰基柱，经查询分析，本研究中两个主成分均为含苯环的小分子化合物，选择苯基柱是因为其具备的$p-p$共轭相互作用能增强极性芳香族化合物的分离和保留能力。故本研究中选择苯基柱。

遵循样品溶剂与流动相尽量一致的原则，预试验中使用了新筛选的流动相提取样品，并平行对比药典中的样品提取方法，结果两种方案均能将目标组分完全提取出来，两个主成分在溶剂中的稳定性也满足试验需求。本研究结果表明，所建方法能满足各项试验的要求，且使用新建方法与现行药典中方法检测样品含量的结果基本一致。

本研究中使用UPLC法替代了现行药典中的高效液相色谱（HPLC）法，由于UPLC仪器的管路孔径及适用的色谱柱填料粒度均远小于常规HPLC法，样品质量浓度、进样体积、液相流速均需进行相应缩减，同时流动相和进样溶液推荐使用0.2 mm滤膜滤过，流动相建议当天配制当天使用。

综上所述，本研究中建立了可同时检测布洛伪麻片中布洛芬和盐酸伪麻黄碱含量的UPLC法，弥补了现有方法的缺陷，具有准确、快速、便捷、合理的特点，对其他剂型中布洛芬与盐酸伪麻黄碱的含量测定及相关制剂的质量控制也有借鉴意义。

参考文献

[1] YBH21662005，国家食品药品监督管理局标准（试行）[S].
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典（二部）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：210.
[3] 李吉龙. 布洛伪麻片含量分析方法的改进[J]. 山东医药工业，2000，19(6)：34-35.
[4] 吕 毅，詹晓平. 改进的高效液相色谱法测定布洛伪麻片中有效成分的含量[J]. 宁夏医学院学报，2004，26(4)：262-263.
[5] 张西如，贾晓冬，胡孟奎，等. 离子对-反相高效液相色谱法测定布洛伪麻分散片的含量[J]. 中国药业，2004，13(10)：30-31.
[6] 张媛媛，丁大中. 超高效液相色谱法测定复合维生素B片中4种成分的含量[J]. 药学研究，2017，36(6)：327-329.
[7] 丁大中，宋梓瑜，栾成章，等. 超高效液相色谱法测定胶囊中头孢氨苄和甲氧苄啶的含量[J]. 中国卫生检验杂志，2016，26(2)：202-203.
[8] 张媛媛，丁大中，李 立，等. 超高效液相色谱法测定去痛片中4种成分的含量[J]. 中国卫生检验杂志，2015，25(19)：3269-3271.
[9] 丁大中，宋梓瑜，于 毓，等. 超高效及高效液相色谱法测定华法林钠片含量的结果比对[J]. 中国药业，2015，24(14)：75-77.
[10] 蔡雪萍，朱乃军，钱 啸，等. 超高效合相色谱法拆分及测定板蓝根中(*R*,*S*)-告依春对映异构体含量[J]. 中国药业，2022，31(2)：61-64.
[11] 黄林杰. 快速溶剂萃取-超高效液相色谱法测定罗汉果中罗汉果皂苷V含量[J]. 中国药业，2021，30(18)：76-78.
[12] 李天佑，何 羽. 超高效液相色谱法同时测定颈舒颗粒中4种皂苷类成分含量[J]. 中国药业，2021，30(17)：82-85.

（收稿日期：2022-01-28；修回日期：2022-03-31）