

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.011

10 厂家小剂量阿司匹林肠溶片含量及水杨酸限量对比分析*

刘泳珊¹, 陈小祝², 梁伟光², 张焰明¹, 聂鑫^{2△}

(1. 广东省佛山市南海区人民医院, 广东 佛山 528200; 2. 佛山科学技术学院, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 评价国内部分厂家小剂量阿司匹林肠溶片的质量。方法 采用紫外分光光度法,阿司匹林的检测波长为 275 nm 及 325 nm,水杨酸的检测波长为 304 nm。结果 阿司匹林和水杨酸质量浓度的线性范围分别为 20.08~100.40 μg/mL($r=0.999\ 2$)和 8.006 4~24.019 2 μg/mL($r=0.999\ 0$);测得 10 个厂家阿司匹林含量为标示量的 92.31%~99.91%,水杨酸的限量范围为 0.32%~3.18%。结论 紫外分光光度法可简便、快速、准确地测定小剂量阿司匹林肠溶片中阿司匹林的含量及水杨酸的限量。部分厂家的小剂量阿司匹林肠溶片中阿司匹林的含量及游离水杨酸的限量不合格。

关键词:紫外分光光度法;小剂量;阿司匹林;含量测定;水杨酸;限量

中图分类号:R927.2;R971+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0033-03

Determination of the Content of Aspirin and Limit of Salicylic Acid in Low-Dosage Aspirin Enteric-Coated Tablets from 10 Manufacturers

LIU Yongshan¹, CHEN Xiaozhu², LIANG Weiguang², ZHANG Yanming¹, NIE Xin²

(1. People's Hospital of Nanhai District in Foshan City, Foshan, Guangdong, China 528200; 2. Foshan University, Foshan, Guangdong, China 528000)

Abstract: Objective To evaluate the quality of low-dosage Aspirin Enteric-Coated Tablets from some manufacturers in China.

Methods Ultraviolet spectrophotometry was adopted. The detection wavelength of aspirin was 275 and 325 nm, and that of salicylic acid was 304 nm.

Results The linear range of aspirin was 20.08~100.40 μg/mL($r=0.999\ 2$), and that of salicylic acid was 8.006 4~24.019 2 μg/mL($r=0.999\ 0$). The determination results showed that the content of aspirin was in the range of 92.31%~99.91% of labeled amount and the limit of salicylic acid was in the range of 0.32%~3.18% from 10 manufacturers. **Conclusion** Ultraviolet spectrophotometry is a simple, rapid and accurate method for determining the content of aspirin and the limit of salicylic acid in low-dosage Aspirin Enteric-Coated Tablets. The content of aspirin and the limit of free salicylic acid in low-dosage Aspirin Enteric-Coated Tablets from some manufacturers don't meet the prescribed requirement according to the Chinese Pharmacopeia.

Key words: ultraviolet spectrophotometry; low-dosage; aspirin; content determination; salicylic acid; limit

阿司匹林酸性较强,小剂量长期应用会导致胃溃疡、消化道出血和小肠黏膜糜烂等^[1-8],且在生产和贮存过程中又易水解为水杨酸,对胃黏膜有更强的刺激性和损伤^[9]。因此小剂量阿司匹林肠溶片中阿司匹林含量和水杨酸限量的控制尤为重要。目前,国内小剂量阿司匹林肠溶片生产厂家众多,本研究中参考文献[10-14],建立了双波长紫外分光光度测定法,快速测定小剂量阿司匹林肠溶片中阿司匹林含量和水杨酸限量。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV-1600PC 型紫外可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司);BS-110S 型分析天平(十万分之一,北京赛多利斯天平有限公司);SK2200H 型超声清洗器(上海科导超声仪器有限公司);DHG-9240A 型恒温干燥箱(巩义市予华仪器有限责任公司)。

1.2 试剂

阿司匹林对照品(批号为 100113-201405),水杨

酸对照品(批号为 100106-201104),均购于中国食品药品检定研究院;阿司匹林肠溶片(市售),生产厂家及批号见表 1;乙醇等均为分析纯。

表 1 阿司匹林肠溶片的生产厂家及批号

厂家	批号	厂家	批号	厂家	批号
A	31843	E	151106	I	160201
B	160501	F	160505504	J	160105
C	161105	G	1605091		
D	1606	H	161106		

2 方法与结果

2.1 检测波长确定

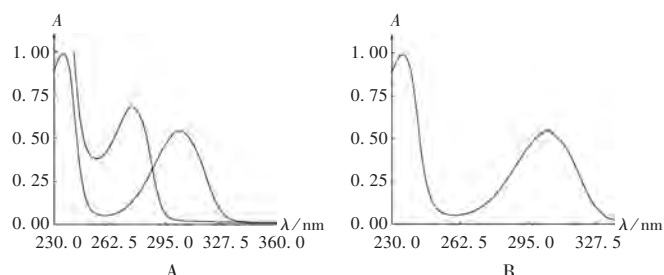
称取适量阿司匹林对照品和水杨酸对照品,用适量乙醇分别溶解,在 230~360 nm 波长范围内扫描,结果阿司匹林最大吸收波长为 275 nm,此时水杨酸也有吸收。为了消除水杨酸的干扰,同时选择 325 nm 波长,且水杨酸吸光度(A)与 275 nm 波长处相等,但阿司匹林 A 值很小,而与 275 nm 波长处的 A 值相差很大,故阿

*基金项目:广东省佛山市医学类科技攻关项目[2014AB00258]。

第一作者:刘泳珊,女,大学本科,主管药师,研究方向为药物应用与分析,(电话)0757-86332927(电子信箱)bico_wind@126.com。

△通信作者:聂鑫,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药物结构与分析,(电话)0757-82836985(电子信箱)xinhrb@126.com。

司匹林测定双波长确定为 275 nm 和 325 nm。水杨酸的最大吸收波长为 304 nm, 此处阿司匹林的 A 值接近基线, 可忽略不计, 故水杨酸测定波长确定为 304 nm。紫外吸收光谱见图 1。



A. 阿司匹林 B. 水杨酸

图1 紫外吸收光谱图

2.2 方法学考察

线性关系考察: 取阿司匹林对照品 50.2 mg, 精密称定, 置 50 mL 容量瓶中, 加无水乙醇溶解至刻度, 分别制成 20.08, 40.16, 60.24, 80.32, 100.40, 120.48 $\mu\text{g/mL}$ 系列质量浓度的对照品溶液, 以乙醇为空白对照, 按拟订测定波长测定吸光度, 以质量浓度 (C) 对 ΔA 进行线性回归, 得阿司匹林线性回归方程 $Y = 148.63X + 2.6523$, $r = 0.9992$ ($n = 5$)。同法将水杨酸对照品配制成 8.01, 12.01, 16.01, 20.02, 24.02, 28.02 $\mu\text{g/mL}$ 系列质量浓度的对照品溶液, 得水杨酸的线性回归方程 $Y = 38.196X + 0.5206$, $r = 0.9990$ ($n = 6$)。可见, 阿司匹林和水杨酸质量浓度分别在 20.08 ~ 100.40 $\mu\text{g/mL}$ 和 8.0064 ~ 24.0192 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与吸光度线性关系良好。

稳定性试验: 将线性关系考察项下阿司匹林和水杨酸对照品溶液分别于 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 h 时测定 A 。结果的 RSD 分别为 0.674% 和 0.472% ($n = 5$), 表明在此条件下供试品溶液稳定性良好。

精密度试验: 将线性关系考察项下阿司匹林和水杨酸对照品溶液, 分 5 次取样, 测定吸光度。阿司匹林溶液在连续 5 次测定中, 测得的 ΔA 几乎不变, 平均为 0.484, RSD 为 0.0924% ($n = 5$); 水杨酸在 304 nm 波长处连续 5 次测得 A 的平均值为 0.518, RSD 为 0.286% ($n = 5$)。结果表明, 仪器精密度良好。

重复性试验: 取 A 厂同批号样品 5 份, 依法测定。结果阿司匹林平均含量为 96.35%、 RSD 为 0.513% ($n = 5$), 水杨酸限量平均为 0.52%、 RSD 为 1.724% ($n = 5$), 表明方法重复性良好。

水杨酸干扰试验: 取阿司匹林对照品适量, 精密称定, 制备阿司匹林质量浓度相同 (100.4 $\mu\text{g/mL}$) 而水杨酸质量浓度 (1.2, 1.6, 2.0 $\mu\text{g/mL}$) 不同的溶液, 其中水杨酸质量浓度的取值设定在药典限量值附近。结果阿司匹林的 $\Delta A = 0.590$, RSD 为 0.204%, 表明在 275 nm 及

325 nm 波长处测定阿司匹林含量受到水杨酸的干扰极小, 双波长测定阿司匹林含量方法可靠。

加样回收试验: 取已知含量的样品 (批号为 31843) 10 片, 研磨, 取 100 mg, 精密称定, 加乙醇溶解并定容于 100 mL 容量瓶中, 精密量取 0.8, 1.0, 1.2 mL 续滤液, 分置 3 个 25 mL 容量瓶中, 备用。称取阿司匹林对照品约 25 mg, 精密称定, 用乙醇溶解定容至 25 mL 容量瓶中, 取 0.8, 1.0, 1.2 mL, 分别加入上述 3 个容量瓶中。同理, 配制质量浓度约为 40 $\mu\text{g/mL}$ 的水杨酸对照品溶液, 向上述 3 个容量瓶中均精密加入 2 mL。分别用乙醇定容, 摇匀, 测定各溶液的 A 值, 依法计算回收率。结果见表 2。

表2 阿司匹林加样回收试验结果 ($n = 9$)

样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
30.86	32.00	62.81	99.84		
30.86	32.00	63.01	100.47		
30.86	32.00	62.96	100.31		
38.57	40.00	78.62	100.13		
38.57	40.00	78.38	99.52	99.78	0.50
38.57	40.00	78.28	99.28		
46.29	48.00	94.29	100.00		
46.29	48.00	94.04	99.48		
46.29	48.00	93.79	98.96		

2.3 样品含量及限度测定

阿司匹林的含量测定: 分别取标示量为 100 mg 的阿司匹林肠溶片样品 10 片, 标示量为 50 mg 的样品 20 片、标示量为 25 mg 的样品 40 片, 精密称定, 研细, 并称取约相当于阿司匹林 100 mg 的样品, 精密称定, 置 100 mL 容量瓶中, 定容, 过滤, 取续滤液 2 mL 置 25 mL 容量瓶中, 定容, 摇匀, 测定 A 并计算 ΔA 及含量。结果见表 3。按 2015 年版《中国药典 (二部)》^[15] 规定, 小剂量阿司匹林标示量的百分含量应为 93.0% ~ 107.0%, 9 个样品阿司匹林的含量合格, 1 个 (F 厂家) 不合格。

表3 10个厂家样品中阿司匹林含量测定结果 ($n = 3$)

厂家	ΔA			$\bar{X}$	RSD (%)	标示量 (%)
	1	2	3			
A	0.500	0.502	0.502	0.501	0.305	96.44
B	0.482	0.485	0.484	0.484	0.316	93.17
C	0.490	0.490	0.492	0.491	0.196	94.68
D	0.493	0.487	0.491	0.490	0.196	94.45
E	0.500	0.498	0.500	0.499	0.316	96.09
F	0.478	0.479	0.480	0.479	0.213	92.31
G	0.502	0.491	0.490	0.495	1.450	95.14
H	0.520	0.523	0.517	0.520	0.578	99.91
I	0.488	0.488	0.487	0.488	0.039	93.91
J	0.500	0.497	0.490	0.496	0.998	95.35

水杨酸限量测定:同法操作,测吸光度 A , 计算限量,结果见表 4。根据 2015 年版《中国药典(二部)》规定,水杨酸限量不得超过阿司匹林标示量的 1.5%,本次测定符合 2015 年版《中国药典(二部)》规定的样品只有 4 个,不合格率达 60%,限量最高的为 3.18% (B 厂家),超过规定标准的 1 倍。

表 4 10 个厂家样品中水杨酸限量测定结果 ($n=3$)

厂家	A_{304}			$\bar{X}$	RSD (%)	限量 (%)
	1	2	3			
A	0.100	0.098	0.097	0.098	1.553	0.43
B	0.817	0.818	0.818	0.818	0.071	3.18
C	0.109	0.106	0.108	0.108	1.419	0.46
D	0.480	0.478	0.480	0.479	0.240	1.88
E	0.444	0.444	0.446	0.445	0.260	1.75
F	0.415	0.415	0.419	0.416	0.555	1.64
G	0.407	0.407	0.406	0.407	0.071	1.61
H	0.068	0.070	0.069	0.069	1.449	0.32
I	0.111	0.111	0.112	0.111	0.519	0.48
J	0.735	0.737	0.740	0.737	0.341	2.87

2.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,对样品测定数据进行分组(各厂家各对应 1 组)独立样本 t 检验分析,以判断样品间阿司匹林含量和水杨酸限量的差异。将使用者反馈较好、价格较高的 2 个样品:某合资药品(A 厂家)及某国产药品(H 厂家),与其他药品的数据进行独立样本 t 检验。结果,A 组阿司匹林含量与其他 9 组间无差异($P>0.05$),而 A 组+H 组与其他 8 组间差异显著($P<0.01$);A 组与其他 9 组、A 组+H 组与其他 8 组间水杨酸限量差异均显著($P<0.01$)。详见表 5。

表 5 统计分析结果

组别	阿司匹林含量		水杨酸限量	
	t 值	P 值	t 值	P 值
A 组/其他 9 组	1.166	0.254	-6.061	0.000
A 组+H 组/其他 8 组	4.593	0.004	-7.124	0.000

3 讨论

10 个厂家的样品中,绝大多数阿司匹林含量都符合药典规定,但水杨酸限量不合格比例超过 60%,甚至个别厂家的药品超过药典规定的 2 倍以上。另外,不同厂家生产的药品间差异也较大;水杨酸限量差异极其显著($P<0.01$)。本研究中仅限于随机购买的 10 份市售

明,我国近来推进的药品一致性评价工作非常必要,对于提高我国药品质量、维护百姓用药安全意义重大。

应用紫外分光光度法对国内 10 个厂家的小剂量阿司匹林肠溶片进行了定量分析,方法简便、快速、准确,成本低廉。市售的 10 种小剂量阿司匹林肠溶片中,阿司匹林含量 90% 都合格,而水杨酸限量则 60% 不合格。本研究是建立在紫外分光光度法基础上的,可能存在一定的方法学局限,有待今后应用高效液相色谱等方法进行对比。建议国家相关部门加大执法力度,严格管理,尤其是加大对小型药企的管理,确保人民群众的用药安全。

参考文献:

- [1] PUHAN MA, YU T, STEGEMAN I, et al. Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer[J]. BMC Medicine, 2015, 13: 250-261.
- [2] 李萍. 小剂量阿司匹林口服致消化道出血 68 例临床分析[J]. 山东医药, 2014, 54(35): 72-73.
- [3] 任仲玉, 任德旺, 任仲杰, 等. 小剂量阿司匹林所致出血等不良反应状况调查[J]. 中国药物评价, 2013, 30(5): 288-290.
- [4] 严海密, 姚志强, 孙斌, 等. 小剂量肠溶阿司匹林致消化道出血临床观察[J]. 临床荟萃, 2003, 18(8): 453-454.
- [5] LIN KJ, DE CATERINA R, GARCÍA RODRÍGUEZ LA. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal bleeding in primary versus secondary cardiovascular prevention: a population-based, nested case-control study[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7(1): 70-77.
- [6] MC ALINDON ME, MULLER AF, FILIPOWICZ B. Effect of allopurinol, sulphasalazine, and vitamin C on aspirin-induced gastroduodenal injury in human volunteers[J]. Gut, 1996, 38(4): 518-524.
- [7] 纪宝华. 关注 80 岁以上老年人抗血小板和抗凝治疗[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(7): 531-532.
- [8] 陈东尔. 小剂量阿司匹林致上消化道出血患者 83 例临床分析[J]. 当代医学, 2012, 18(25): 135-136.
- [9] 田敏, 郎宗娥, 李雪梅. 小剂量阿司匹林致不良反应的文献分析及护理[J]. 全科护理, 2014, 12(25): 2209-2212.
- [10] 池秀珍. 双波长紫外分光光度法测定阿司匹林肠溶片含量[J]. 海峡药学, 2002, 14(1): 27-28.
- [11] 盖轲, 郑阿利, 荔瑞琴, 等. 紫外分光光度法测定小剂量阿司匹林肠溶片的含量[J]. 中国药师, 2006, 7(9): 643-644.
- [12] 王晨霞, 舒余琪. 紫外分光光度法阿司匹林肠溶片中阿司匹林的含量测定[J]. 广东化工, 2014, 41(23): 200-201.
- [13] 作淑红. 两种方法测定阿司匹林肠溶片含量的比较[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(6): 45-47.
- [14] 李飞玲. HPLC 与 UV 测定阿司匹林肠溶片中阿司匹林和水杨酸的含量[J]. 长治医学院学报, 2011, 25(1): 11-13.
- [15] 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, 2015: 546.

(收稿日期: 2018-11-29)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

在其他市售药品中也存在, 需要引起管理部门的重视。本研究结果表