

口服液体制剂中苯甲酸钠与苯污染潜在风险的关联性探究



孙 莉, 黄 平, 张 蓉, 吴 敏

安徽省芜湖市食品药品检验中心 (安徽芜湖 241001)

【摘要】目的 建立模拟体系来考察各影响因素对苯甲酸钠脱羧反应生成苯的变化趋势, 采用控制变量法找出反应最佳条件, 进一步探索光照和温度对脱羧反应的影响情况。**方法** 采用顶空气相色谱-质谱联用技术 (HS-GC-MS) 进行分析, 色谱柱为 Agilent DB-624 毛细管柱 (30 m × 0.32 mm, 1.8 μm), 进样口温度为 200℃, 检测器温度为 250℃; 载气为氮气, 体积流量为 2.0 mL/min, 分流比为 10 : 1; 程序升温条件为: 起始温度 40℃保持 6 min, 再以 30℃/min 的速率升温至 230℃并保持 10 min; 采用顶空进样方式, 顶空瓶温度为 90℃, 平衡时间为 30 min; 采用选择离子扫描模式, 以特征离子 m/z 78、77 和 51 进行定性及定量分析。**结果** 在 0.3 g 苯甲酸钠、10 mmol/L 抗坏血酸及 1 mmol/L 过渡金属离子 Cu^{2+} 共存的条件下, 苯甲酸钠脱羧生成苯的反应最为显著, 且苯的生成量随溶液 pH 降低而急剧上升, 各影响因素之间存在明显交互作用。光照及 40℃加热对脱羧反应影响较小, 而在 60℃高温条件下, 多数样品中苯含量的增加幅度显著超过药典规定的限量要求。**结论** 通过对影响因素和破坏试验的研究, 明确了苯甲酸钠向苯转化的关键条件, 为上市药品中苯污染的风险评估提供了数据支持, 同时也为药品企业制定处方工艺提供了有力的技术依据。

【关键词】 口服液体制剂; 苯甲酸钠; 苯; 顶空气相色谱-质谱联用; 风险评估

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

The association of sodium benzoate and the potential risk of benzene contamination in oral liquid preparations

SUN Li, HUANG Ping, ZHANG Rong, WU Min

Wuhu Institute for Food and Drug Control, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Corresponding author: SUN Li, Email: sunli0205@ustc.edu

【Abstract】Objective To establish a simulation system to investigate the change trend of benzene produced by the decarboxylation reaction of sodium benzoate, adopt the control variable method to find out the best conditions of the reaction, and further explore the influence of light and temperature on the decarboxylation reaction. **Methods** Using headspace gas chromatography-mass spectrometry (HS-GC-MS) technology, the chromatographic column was Agilent DB-624 capillary column (30 m × 0.32 mm, 1.8 μm), the injection port temperature was 200 °C, and the detector temperature was 250 °C. The carrier gas was nitrogen, the volume flow rate was 2.0 mL/min, and the split ratio was 10 : 1. The program heating conditions were as follows: the initial temperature was maintained at 40 °C for 6 minutes, and then the temperature was raised to 230 °C at a rate of 30 °C/

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504020

基金项目: 安徽省药品监督管理局科技创新项目 (AHYJ-KJ-202326)

通信作者: 孙莉, 硕士, 副主任药师, Email: sunli0205@ustc.edu

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

min and maintained for 10 minutes. Using headspace injection method, the headspace bottle temperature was 90 °C, and the equilibrium time was 30 minutes. Using selective ion scanning mode, qualitative and quantitative analyses were conducted on characteristic ions m/z 78, 77, and 51. **Results** Under the coexistence of 0.3 g sodium benzoate, 10 mmol/L ascorbic acid, and 1 mmol/L transition metal ion Cu^{2+} , the reaction of sodium benzoate decarboxylation to generate benzene was most significant, and the amount of benzene generated sharply increases with the decrease of solution pH. There was a significant interaction among various influencing factors. Light exposure and heating at 40 °C had little effect on the decarboxylation reaction, while under the high temperature condition of 60 °C, the increase in benzene content in most samples significantly exceeded the limit requirements specified in the pharmacopoeia. **Conclusion** Through the study of influencing factors and destructive experiments, the key conditions for the conversion of sodium benzoate to benzene have been clarified, providing data support for the risk assessment of benzene contamination in marketed drugs, and also providing strong technical basis for pharmaceutical companies to formulate prescription processes.

【Keywords】 Oral liquid preparations; Sodium benzoate; Benzene; Headspace gas chromatography–mass spectrometry; Risk evaluation

苯甲酸钠是口服液体制剂中常用的一种抑菌剂，其在发挥防腐作用的同时也可能产生毒副作用^[1-3]。因此，《中国药典（2020年版）》四部通则明确规定，糖浆剂和合剂中苯甲酸的用量不得超过0.3%（按酸计其钠盐的用量）^[4]。苯作为一种已知致癌物，长期接触可显著增加多器官系统的癌症风险，包括造血系统、肝脏、肺、卵巢及乳腺等^[5-9]。根据国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）Q3C《残留溶剂指导原则》及《中国药典（2020年版）》四部通则0861，苯被列为1类溶剂，限制在原料药、辅料及制剂生产过程中使用，其限度不得超过0.0002%^[4-10]。

自1990年软饮料行业发现某些含苯甲酸盐和抗坏血酸的饮料可生成微量苯以来，苯甲酸钠与苯形成的关系逐渐引起关注。2006年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）在其官网发布了关于饮料中苯含量的问答，进一步推动了公众对该问题的认知。近年来，随着多款药物因苯污染超标被召回，苯已成为继亚硝胺之后FDA重点关注的基因毒性杂质。2022年6月9日和12月23日，FDA连续发布针对药品中苯污染的常见问题解答与警告信^[11-12]，强调苯超标的危害，提醒制药企业警惕由药物成分及其他潜在风险因素引发的苯污染，特别指出防腐剂苯甲酸盐（如苯甲酸钠）与处方中的抗氧化剂等物质在某些条件下可能发

生脱羧反应生成苯，并导致药物保质期内苯含量上升，但目前该脱羧反应的具体机理尚未明确。

基于苯甲酸钠的使用及其可能引发的苯污染风险，本研究选择口服液体制剂作为研究对象，通过建立模拟体系探究苯甲酸钠脱羧生成苯的影响因素。通过分析苯生成量随金属离子 Cu^{2+} 、抗坏血酸及pH的变化趋势，采用控制变量法确定反应最佳条件；考察其他金属离子能否替代 Cu^{2+} 、其他抗氧化剂能否替代抗坏血酸引发此类脱羧反应；进一步研究光照和温度对反应的影响，以拓展研究方向，为监管部门开展药品中苯污染风险评估提供数据支持，并为药品企业优化处方工艺提供科学依据。

1 材料

1.1 主要仪器

7890A-5975C 气质联用仪和 Technologies 7697A 顶空进样器购自美国安捷伦科技有限公司；SHH-300GD-2 药品强光照箱（重庆市永生实验仪器厂）；GZX-9030 干燥箱（上海博讯医疗生物仪器股份有限公司）；IVOS-90 干燥箱（施都凯仪器设备上海有限公司）；XPE205DR 电子天平（精度：0.01 mg）和 XS204 电子天平（精度：0.1 mg）购自瑞士梅特勒-托利多公司；KQ-250DE 超声仪（昆山市超声仪器有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

苯（坛墨质检，批号：23110859，纯度

99.8%)；苯甲酸钠（四川金山制药有限公司，批号：240301）；二甲基亚砜（dimethyl sulfoxide, DMSO）为色谱纯，抗坏血酸、双氧水（ H_2O_2 ）、磷酸钠、磷酸、硫酸铜、硫酸亚铁三氯化铁和硫酸锌均为分析纯，试验用水为超纯水；口服液体制剂样品包括口服溶液 1 批（编号：1-9）、糖浆剂 2 批（编号：4-13、4-18）、合剂 7 批（编号：5-2、5-14、5-15、5-20、5-23、5-36、5-39）、露剂 3 批（编号：6-1、6-12、6-13），均购自本市正规药店。

2 方法与结果

2.1 分析条件

2.1.1 色谱条件

采用 Agilent DB-624 毛细管色谱柱（30 m × 0.32 mm，1.8 μm）；进样口温度为 200℃；检测器温度为 250℃；载气为氮气；柱流量为 2.0 mL/min；分流比为 10:1；进样量为 1 μL；升温程序：起始温度 40℃保持 6 min，再以 30℃/min 的速率升温至 230℃并保持 10 min；采用顶空进样方式，顶空瓶温度为 90℃，平衡时间为 30 min。

2.1.2 质谱条件

离子源为电子轰击（electron impact, EI）源；电离能量为 70 eV；离子源温度为 230℃；辅助加热温度为 250℃；四级杆温度为 150℃；溶剂延迟时间为 4 min；载气为高纯氮气，载气速度为 1.0 mL/min；采用离子监测（selected ion monitor, SIM）扫描模式，以特征离子 m/z 78、77 和 51 进行定性及定量分析。

2.2 溶液的制备

2.2.1 溶剂

称取磷酸钠 76 g，加水 4 000 mL 使溶解，用磷酸调节 pH 至 3.0，作为考察溶剂（磷酸盐缓冲溶液）。

2.2.2 抗坏血酸、硫酸铜和 H_2O_2 贮备液

精密称取抗坏血酸 4.41 g、硫酸铜 1.25 g、 H_2O_2 2.84 g，分别置 50 mL 量瓶中，用磷酸钠缓冲溶液溶解定容，分别作为抗坏血酸贮备溶液（500 mmol/L）、硫酸铜贮备溶液（100 mmol/L）和 H_2O_2 贮备溶液（500 mmol/L）。

2.2.3 模拟溶液

①苯甲酸钠溶液。称取苯甲酸钠 0.3 g，置 100 mL 量瓶中，加磷酸盐缓冲溶液溶解定容，摇匀。

②苯甲酸钠和硫酸铜溶液。称取苯甲酸钠 0.3 g，置 100 mL 量瓶中，精密加 100 mmol/L 硫酸铜贮备溶液 1 mL，加磷酸盐缓冲溶液溶解定容，摇匀。

③苯甲酸钠和抗坏血酸溶液。称取苯甲酸钠 0.3 g，置 100 mL 量瓶中，精密加 500 mmol/L 抗坏血酸贮备溶液 2 mL，加磷酸盐缓冲溶液溶解定容，摇匀。

④苯甲酸钠、硫酸铜和抗坏血酸溶液。称取苯甲酸钠 0.3 g，置 100 mL 量瓶中，精密加 500 mmol/L 抗坏血酸贮备溶液 2 mL 和 100 mmol/L 硫酸铜贮备溶液 1 mL，加磷酸盐缓冲溶液溶解定容，摇匀。

2.2.4 苯系列对照品溶液

精密称取苯 130 mg，置 100 mL 量瓶中，加 DMSO 溶解并稀释至刻度，摇匀，再精密量取 10 mL，置 100 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀（130 μg/mL），再精密量取 0、1、2、3、4、5、10 mL，分别置 100 mL 量瓶中，用水稀释至刻度，作为系列对照品溶液。

2.2.5 供试品溶液

随机选取含苯的 13 批阳性样品作为考察对象，使用前摇匀即可。

2.3 HS-GC-MS 定量分析的性能考察

精密吸取“2.2.4”项下苯系列对照品溶液各 5 mL，置 20 mL 顶空瓶中，密封，按照“2.1”项下分析条件进行测定，记录色谱图，以对照品浓度（ X , μg/mL）为横坐标、峰面积（ Y ）为纵坐标绘制标准曲线，计算得苯的回归方程为： $Y=28\ 378X-2\ 014.1$ ， $r=0.999\ 7$ 。结果表明苯在 0~12.97 μg/mL 范围内线性关系良好。

精密量取 3.89 μg/mL 苯对照品溶液 5 mL，置 20 mL 顶空瓶中，密封，同时制备 6 份，按照“2.1”项下分析条件进行测定，记录色谱图，计算得苯峰面积的 RSD 为 3.52%（ $n=6$ ），结果表明仪器精密度良好。

将苯对照品溶液用水逐级稀释得到苯的检测限溶液和定量限溶液，按照“2.1”项下分析条件进行测定，记录色谱图，得到苯的检测限为 9.98 ng/mL（以信噪比为 3.3 计）；定量限为 20.00 ng/mL（以信噪比为 10 计）。

2.4 影响因素考察

参考文献报道^[13-16]，在酸性体系中，微量过

过渡金属离子 Cu^{2+} 等可以催化抗坏血酸还原溶于水中的 O_2 ，产生超氧化阴离子自由基 O_2^- 和 Cu^+ ； O_2^- 进一步与 H^+ 反应，生成 H_2O_2 ； H_2O_2 则与过渡金属产物 Cu^+ 反应生成羟基自由基 ($\text{OH}\cdot$)，最终 $\text{OH}\cdot$ 攻击苯甲酸钠使其发生脱羧反应而生成苯 (C_6H_6)。

本课题组通过变换试验条件验证了上述反应机理，并总结出苯甲酸钠发生脱羧反应需同时满足以下 5 个条件：①苯甲酸钠；②抗坏血酸；③金属离子；④溶解氧；⑤合适的 pH 环境。由于实验室缺乏溶解氧检测设备，且溶液中溶解氧含量存在随机波动，本研究未对溶解氧展开系统研究；鉴于反应机理涉及 H_2O_2 的生成与消耗，后续通过添加 H_2O_2 的方式考察相关试验现象。基于以上条件，本研究依据苯甲酸钠脱羧生成苯的反应原理，分别从影响因素和破坏试验两方面系统考察了 pH、金属离子、 H_2O_2 、抗坏血酸、苯甲酸钠浓度、高温及光照对脱羧反应的影响。

2.4.1 H_2O_2 浓度的考察

采用 HS-GC-MS 法测定反应体系中苯的峰面积变化，以评估各因素的影响。准确称取 0.3 g 苯甲酸钠置于 100 mL 量瓶中，精密加入 2 mL 抗坏血酸贮备溶液、1 mL 硫酸铜贮备溶液及适量 H_2O_2 贮备溶液，再以磷酸盐缓冲溶液超声溶解并定容，摇匀后精密量取 5 mL 置于 20 mL 顶空瓶中，按照“2.1”项下分析条件进行测定，结果如图 1 所示。低浓度 H_2O_2 对苯的生成有轻微抑制作用，因其与抗坏血酸发生氧化还原反应，消耗部分抗坏血酸，从而减少苯的生成；但随着 H_2O_2 浓度增加，苯含量呈上升趋势。由于 H_2O_2 是机理反应中的中间产物，其含量与溶解氧密切相关，本研究在后续其他因素考察中不再额外添加 H_2O_2 。

2.4.2 抗氧化剂的考察

称取 0.3 g 苯甲酸钠置于 100 mL 量瓶中，精密加入适量抗坏血酸贮备溶液和 1 mL 硫酸铜贮备溶液，再加入磷酸盐缓冲溶液超声溶解并定容，摇匀后精密量取 5 mL 置于 20 mL 顶空瓶中，按照“2.1”项下分析条件进行测定，结果如图 2 所示。随着抗坏血酸浓度增加，苯的生成量先上升后下降。其原因在于，低浓度时抗坏血酸与 Cu^{2+} 反应生成一定量的 $\text{OH}\cdot$ ，进而攻击苯甲酸钠发生脱羧反应生成苯；而当抗坏血酸过量时，其会与苯甲酸钠竞争 $\text{OH}\cdot$ ，生成去氢抗坏血酸^[17]，从而抑制

脱羧反应导致苯生成量下降。因此，本研究选择 10 mmol/L 抗坏血酸作为最佳浓度进行后续试验。

为考察其他抗氧化剂能否替代抗坏血酸引发此类脱羧反应，本研究根据口服液体剂的特性及常见处方，选择枸橼酸和焦亚硫酸钠作为研究对象。分别称取枸橼酸 4.80 g 和焦亚硫酸钠 4.75 g，按抗坏血酸相同方法制备溶液并进行测定，结果如图 2 所示。枸橼酸的加入未生成苯，焦亚硫酸钠对苯的生成作用亦不显著，凸显了抗坏血酸在该自由基脱羧反应中具有较高的专属性。

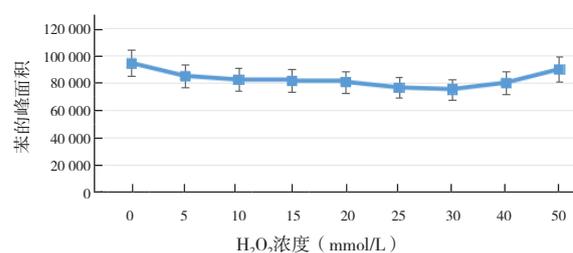


图1 不同浓度 H_2O_2 对苯生成量的影响 ($n=3$)

Figure 1. The effect of different concentrations of H_2O_2 on benzene production ($n=3$)

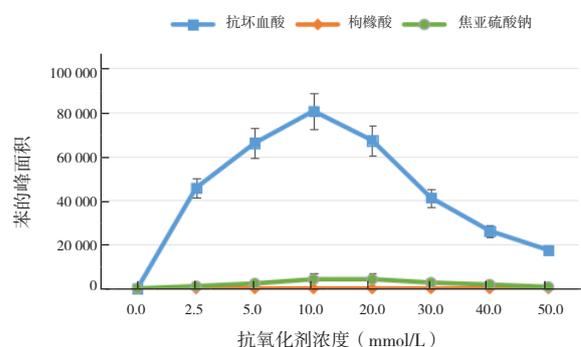


图2 抗氧化剂对苯生成量的影响 ($n=3$)

Figure 2. The effect of antioxidant on benzene production ($n=3$)

2.4.3 金属离子的考察

称取 0.3 g 苯甲酸钠置于 100 mL 量瓶中，精密加入 2 mL 抗坏血酸贮备溶液和适量硫酸铜贮备溶液，再加入磷酸盐缓冲溶液超声溶解并定容，摇匀后精密量取 5 mL 置于 20 mL 顶空瓶中，按照“2.1”项下分析条件进行测定，结果如图 3 所示。随着 Cu^{2+} 浓度升高，苯的生成量迅速增加，并在达到一定浓度后趋于稳定；继续增加浓度会导致硫酸铜溶解困难，溶液出现浑浊。因此，本研究选择 Cu^{2+} 浓度为 1.0 mmol/L 作为最佳反应条件。

为考察其他过渡金属离子是否可替代 Cu^{2+} 起

到催化作用，本研究选择硫酸亚铁、三氯化铁和硫酸锌作为研究对象，分别考察 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 和 Zn^{2+} 对苯甲酸钠脱羧反应的影响。准确称取硫酸亚铁 1.39 g、三氯化铁 1.35 g、硫酸锌 1.44 g，按与硫酸铜相同的方法制备溶液并进行测定，结果如图 3 所示。这 3 种金属离子的催化效果均不如 Cu^{2+} 显著：低浓度时仅表现出微弱的催化作用，而高浓度时苯的生成量反而下降。

2.4.4 不同 pH 的考察

称取 76 g 磷酸钠，加入 4 000 mL 水溶解后，用磷酸分别调节 pH 至 2.0~7.0，制得 6 种不同 pH 的磷酸盐缓冲溶液。称取 0.3 g 苯甲酸钠置于 100 mL 量瓶中，精密加入 2 mL 抗坏血酸贮备溶液和 1 mL 硫酸铜贮备溶液，再分别用上述不同 pH 的磷酸盐缓冲溶液超声溶解并定容，摇匀后精密量取 5 mL 置于 20 mL 顶空瓶中，按照“2.1”项下分析条件进行测定，结果如图 4 所示。随着溶液 pH 升高，苯的生成量急剧下降；中性条件下苯甲酸钠不发生脱羧反应，表明该反应需在酸性环境中进行。因此，本研究选择 pH 3.0 的磷酸盐缓冲溶液作为后续试验条件。

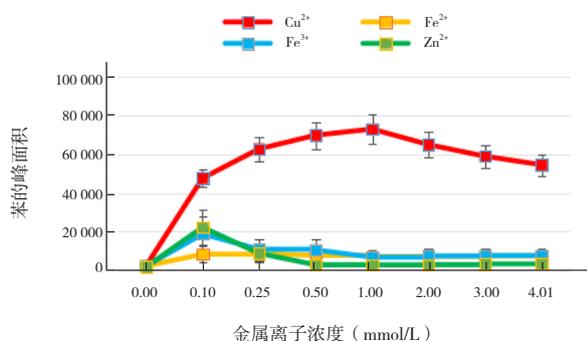


图3 金属离子对苯生成量的影响 (n=3)

Figure 3. The effect of metal ion on benzene production (n=3)

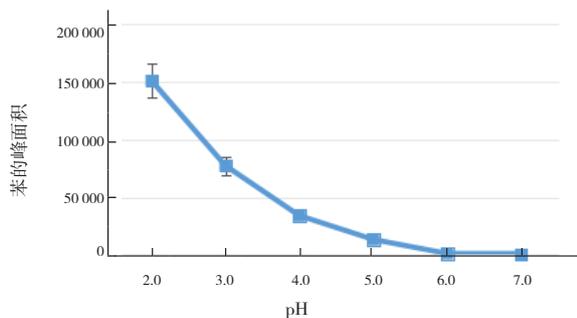


图4 pH的变化对苯生成量的影响 (n=3)

Figure 4. The effect of different pH values on benzene production (n=3)

2.4.5 不同苯甲酸钠用量的考察

称取一定量苯甲酸钠置于 100 mL 量瓶中，精密加入 2 mL 抗坏血酸贮备溶液和 1 mL 硫酸铜贮备溶液，再加入磷酸盐缓冲溶液超声溶解并定容，摇匀后精密量取 5 mL 置于 20 mL 顶空瓶中，按照“2.1”项下分析条件进行测定，结果如图 5 所示。0.2 g 苯甲酸钠对应的苯生成量较高，随着苯甲酸钠用量进一步增加，苯的生成量反而呈下降趋势，原因可能在于过量苯甲酸钠会形成难溶性苯甲酸漂浮于溶液中，同时引起 pH 上升，从而抑制脱羧反应进行。结合《中国药典》制剂通则中对抑菌剂苯甲酸钠添加量的要求（按酸计不得超过 0.3%）^[4]，本研究选择 0.3 g 苯甲酸钠作为后续试验的考察对象。

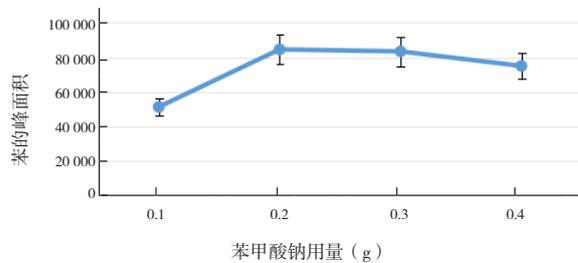


图5 苯甲酸钠对苯生成量的影响 (n=3)

Figure 5. The effect of different dosages of sodium benzoate on benzene production (n=3)

经过上述试验优化，最终确定各影响因素的最佳条件为：0.3% 苯甲酸钠溶液、10 mmol/L 抗坏血酸溶液、1 mmol/L 硫酸铜溶液，以及 pH 3.0 的磷酸盐缓冲液。

2.4.6 不同光照时间的考察

选择“2.2.4”项下苯对照品溶液，采用 HS-GC-MS 法测定模拟溶液和供试品溶液中苯的含量变化，以考察光照对苯甲酸钠转化为苯的影响，为制剂处方筛选、包装及贮存条件的制定提供科学依据。参照《中国药典（2020 年版）》四部 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则^[4]，在室温条件下，精密量取“2.2.3”和“2.2.5”项下的 5 种溶液各 5 mL，分别置于 20 mL 顶空瓶中，压盖密封后放置于药品强光照实验箱内 [照度为 $(4\ 500 \pm 500)$ Lx]，分别于第 0、5、10、30 d 取样测定，结果见表 1。

2.4.7 不同温度的考察

参照《中国药典》2020 版四部 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则^[4]，在室温条件下，

精密量取“2.2.3”和“2.2.5”项下的5种溶液各5 mL，置于不同20 mL顶空瓶中，压盖密封，放置于40℃和60℃的干燥箱内，分别于第0、5、10、30 d取样测定，结果见表2和表3。

表1 不同光照时间对苯含量的影响 (μg/mL)

Table 1. Effects of different light exposure time on benzene content (μg/mL)

溶液名称	放置时间 (d)			
	0	5	10	30
苯甲酸钠	-	-	-	-
苯甲酸钠+硫酸铜	-	-	-	-
苯甲酸钠+抗坏血酸	0.25	0.26	0.34	0.44
苯甲酸钠+硫酸铜+抗坏血酸	2.14	1.02	1.07	0.68
糖浆剂4-18	-	0.08	0.07	0.10
合剂5-2	0.09	0.08	0.07	0.10
合剂5-20	0.15	0.11	0.10	0.16

注：“-”表示未检出。

表2 40℃放置条件对苯含量的影响 (μg/mL)

Table 2. Effects of storage conditions at 40℃ on benzene content (μg/mL)

溶液名称	放置时间 (d)			
	0	5	10	30
苯甲酸钠	-	-	-	-
苯甲酸钠+硫酸铜	-	-	-	-
苯甲酸钠+抗坏血酸	0.25	0.44	0.43	0.38
苯甲酸钠+硫酸铜+抗坏血酸	2.14	1.27	1.25	0.86
糖浆剂4-18号	-	0.08	0.07	0.09
合剂5-2号	0.09	0.08	0.07	0.10
合剂5-20号	0.15	0.12	0.12	0.18

注：“-”表示未检出。

表3 60℃放置条件对苯含量的影响 (μg/mL)

Table 3. Effects of storage conditions at 60℃ on benzene content (μg/mL)

溶液名称	放置时间 (d)			
	0	5	10	30
苯甲酸钠	-	-	-	-
苯甲酸钠+硫酸铜	-	-	-	-
苯甲酸钠+抗坏血酸	0.25	1.60	1.64	0.90
苯甲酸钠+硫酸铜+抗坏血酸	2.14	2.51	2.05	1.21
糖浆剂4-18号	-	0.16	0.29	0.54
合剂5-2号	0.09	0.37	0.71	1.31
合剂5-20号	0.15	1.42	3.04	4.31

注：“-”表示未检出。

以上数据表明，模拟溶液和供试品溶液在40℃和光照条件下放置30 d，苯含量变化均不显著；但当温度升高至60℃时，两批合剂中苯含量迅速增加，其中合剂5-20号在第10天已超过2 μg/mL的限度要求^[4]，至第30天时苯含量达到初始值的近30倍。本课题组追加10组阳性样本进行60℃条件下30 d的破坏性试验，由表4数据可知，3批露剂的苯含量变化较小，而其余7批样品在30 d时苯含量均显著上升，最高达4.40 μg/mL，尤其是口服溶液1-9号在第5天已超出限度要求。综合分析认为，口服溶液

1-9号为葡萄糖酸锌口服溶液，其处方中含苯甲酸钠、金属离子锌及还原性物质，在高温条件下可促进苯甲酸钠发生脱羧反应，从而导致苯含量迅速上升。

各模拟体系溶液的数据显示，苯甲酸钠单组份溶液及苯甲酸钠-硫酸铜两组分溶液在高温或光照条件下放置30 d均未生成苯，进一步证实了抗坏血酸在该自由基反应中的必要性。对比苯甲酸钠-抗坏血酸两组分溶液与苯甲酸钠-抗坏血酸-硫酸铜3组分溶液可发现，后者苯含量显著增加，破坏前已达2.14 μg/mL，凸显了铜离子的

催化作用。模拟溶液在光照和高温破坏实验中的变化趋势与实际样品仍存在一定差异，这与样品

中复杂的基质环境有关，也因此导致苯甲酸钠的脱羧反应程度有所不同。

表4 10批样品60℃放置条件下苯的含量变化 (μg/mL)

Table 4. Changes in benzene content of 10 batches of samples stored at 60℃ (μg/mL)

溶液名称	放置时间 (d)			
	0	5	10	30
口服溶液1-9号	0.13	2.13	3.46	4.38
糖浆剂4-13号	0.09	0.52	0.61	3.15
合剂5-14号	0.10	0.91	1.18	3.64
合剂5-15号	0.09	0.58	0.65	2.08
合剂5-23号	0.09	0.74	0.86	2.82
合剂5-36号	-	0.43	0.69	4.40
合剂5-39号	0.10	0.41	0.73	4.24
露剂6-1号	-	0.08	0.08	0.82
露剂6-12号	-	0.18	0.25	0.88
露剂6-13号	-	0.24	0.29	0.91

注：“-”表示未检出。

3 讨论

本研究通过控制变量法系统考察了各因素对苯甲酸钠脱羧反应的影响，发现当0.3 g苯甲酸钠、10 mmol/L抗坏血酸与1 mmol/L Cu²⁺共存时，苯的生成量最大，且随溶液pH降低苯含量急剧上升，各因素之间存在显著交互作用，进一步验证了自由基反应机制。在考察其他过渡金属离子及抗氧化剂的影响时，苯的生成趋势均不明显。破坏试验结果表明，光照和40℃高温对苯甲酸钠脱羧反应影响较小，而在60℃条件下，大多数样品中苯含量迅速增加，远超限量要求。

考虑到口服液体制剂中常添加苯甲酸钠作为抑菌剂，其在pH 2.5~4.0范围内抑菌效果最佳，可有效抑制微生物生长。为在保证防腐功能的同时抑制苯甲酸钠向苯的转化、降低药品中苯污染风险，课题组基于研究数据建议药品生产企业在制定处方时重点关注以下5个方面：①寻求其他防腐剂替代苯甲酸钠；②避免苯甲酸钠与抗坏血酸联合使用；③严格控制生产工艺中Cu、Zn、Fe等过渡金属的引入；④结合产品特性将体系酸度控制在适宜范围内；⑤严格控制生产工艺、运输及贮存条件，避免高温环境。

参考文献

1 李菊, 刘淑君, 黄雪琳. 苯甲酸和苯甲酸钠安全性与检测方法研究进展 [J]. 粮食与油脂, 2012, 25(9): 49-51. [Li J, Liu SJ, Huang XL. Safety and determination benzoic acid and sodiumbenzoate[J]. Cereals and Oils, 2012, 25(9): 49-51.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-LSYY201209018.htm>.

2 王思文, 巩江, 高昂, 等. 防腐剂苯甲酸钠的药理及毒理学研究 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38(30): 16724-16846. [Wang SW, Gong J, Gao A, et al. Pharmacotoxicological study of preservative: sodium benzoate[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2010, 38(30): 16724-16846.] DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2010.30.005.

3 唐霖, 赵晓霞, 关宏峰, 等. 关于药物中抑菌剂使用相关问题的思考 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(21): 1944-1948. [Tang Z, Zhao XX, Guan HF, et al. Considerations on the application of antimicrobial preservatives in drugs[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2021, 30(21): 1944-1948.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2021.21.005.

4 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 19-20, 26, 116-120, 457-460.

5 周瑾, 伍波, 邢彩虹. 苯致白血病的机制 [J]. 卫生研究, 2022, 51(1): 168-172. [Zhou J, Wu B, Xing CH. Mechanism of benzene-induced leukemia[J]. Journal of Hygiene Research, 2022, 51(1): 168-172.] DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.01.030.

6 孙倩, 黄德寅, 李敏嫣. 某化工企业职业接触苯致癌风险评估 [J]. 中国工业医学杂志, 2024, 37(3): 314-315. [Sun Q, Huang DY, Li MY. Carcinogenic risk of occupational exposure to benzene in a certain chemical enterprise[J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2024, 37(3): 314-315.] DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2024.03.031.

7 李兆辉, 邢军. 以苯所致白血病的诊断探讨职业健康监护和职业病危害因素监测的重要性 [J]. 中国卫生工程学, 2023, 22(3): 350-351. [Li ZH, Xing J. The importance of occupational health monitoring and occupational-hazard factor monitoring was investigated in the diagnosis of benzene-induced leukemia[J]. Chinese Journal of Public Health Engineering, 2023, 22(3): 350-351.] DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2023.03.019.

8 张乃兴, 王佃鹏, 冯广权, 等. 低浓度苯的职业危害及生物标志物研究进展 [J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(1): 117-121. [Zhang NX, Wang DP, Feng GQ, et al. Research progress on occupational hazards and biomarkers of low-

- concentration benzene[J]. Occupational Health and Emergency Rescue, 2023, 41(1): 117–121.] DOI: [10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.01.025](https://doi.org/10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.01.025).
- 9 陈丹, 陈婷, 马微, 等. 苯系物对女员工的职业危害调查报告[J]. 江西医药, 2021, 56(11): 2092–2094. [Chen D, Chen T, Ma W, et al. Investigation report on occupational hazards of benzene compounds to female employees[J]. Jiangxi Medical Journal, 2021, 56(11): 2092–2094.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2238.2021.11.084](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2238.2021.11.084).
- 10 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Impurities: guideline for residual solvents Q3C (R3)[S]. 1997.
- 11 Food and Drug Administration. Frequently asked questions on benzene contamination in drug [EB/OL]. (2022–06–09) [2025–03–04]. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/fda-alerts-drug-manufacturers-risk-benzene-contamination-certain-drugs>.
- 12 Food and Drug Administration. FDA alerts drug manufacturers to the risk of benzene contamination in certain drugs[EB/OL]. (2022–12–23) [2025–03–04]. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/fda-alerts-drug-manufacturers-risk-benzene-contamination-certain-drugs>.
- 13 Gardner LK, Lawrence GD. Benzene production from decarboxylation of benzoic acid in the presence of ascorbic acid and a transition metal catalyst[J]. J Agric Food Chem, 1993, 40(5): 693–695. DOI: [10.1021/jf00029a001](https://doi.org/10.1021/jf00029a001).
- 14 戴玉婷, 谢静莉, 许学书, 等. 食醋与果汁浓度对苯生成量的影响[J]. 现代农业科技, 2009, (13): 348–351. [Dai YT, Xie JL, Xu XS, et al. Effect of the concentration of juice and vinegar on the formation of benzene[J]. XianDai NongYe KeJi, 2009, (13): 348–351.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-5739.2009.13.250](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-5739.2009.13.250).
- 15 黄金敏, 方应权, 主编. 全国高职高专药学类专业规划教材(药物化学). 第2版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 360–362.
- 16 丁文轩. 维生素 C 的结构、性质与功效[J]. 当代化工研究, 2017, (7): 125–126. [Ding WX. The structure, properties and efficacy of vitamin C[J]. Modern Chemical Research, 2017, (7): 125–126.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8114.2017.07.064](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8114.2017.07.064).
- 17 李艳, 巩士磊, 车影, 等. Fenton 反应考察抗坏血酸清除羟基自由基能力及动力学[J]. 应用化学, 2015, 32(8): 948–954. [Li Y, Gong SL, Chen Y, et al. Hydroxyl radical scavenging activity and kinetics of vitamin C[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 32(8): 948–954.] DOI: [10.11944/j.issn.1000-0518.2015.08.140427](https://doi.org/10.11944/j.issn.1000-0518.2015.08.140427).

收稿日期: 2025 年 04 月 08 日 修回日期: 2025 年 05 月 07 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳