

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.06.022

离子色谱法同时测定微晶纤维素中氯离子和硫酸根离子含量

顾晓风, 金伟斌, 杨 袁

(江苏省苏州市药品检验检测研究中心, 江苏 苏州 215104)

摘要:目的 建立同时测定微晶纤维素中氯离子和硫酸根离子含量的离子色谱法。方法 色谱柱为 Dionex IonPac AS19 柱(250 mm × 4 mm, 5 μm), 保护柱为 IonPac AG19 Guard 柱(50 mm × 4 mm, 5 μm); 检测器为电导检测器, 检测器温度为 30 ℃, 检测方式为抑制电导检测; 以氢氧化钾为淋洗液进行分析柱梯度洗脱, 流速为 1.0 mL/min; 柱温为 30 ℃; 进样量为 25 μL。结果 氯离子、硫酸根离子质量浓度分别在 0.02~1.5 μg/mL ($r = 0.999\ 8, n = 6$) 和 0.1~1.5 μg/mL ($r = 0.999\ 1, n = 6$) 范围内与峰面积线性关系良好; 精密性、稳定性、重复性试验的 RSD 均小于 2.20%; 平均加样回收率分别为 97.71% 和 97.63%, RSD 分别为 2.24% 和 3.75% ($n = 9$)。15 批样品的氯离子和硫酸根离子含量分别在 0.002 6%~0.006 8% 和 0.003 3%~0.011 0% 之间。结论 所建立的方法简单准确、灵敏度高, 可用于微晶纤维素中氯离子和硫酸根离子的含量控制。

关键词:微晶纤维素; 氯离子; 硫酸根离子; 离子色谱法; 药用辅料

中图分类号: R927.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)06-0088-04

Simultaneous Determination of Chloride Ion and Sulfate Ion in Microcrystalline Cellulose by Ion Chromatography

GU Xiaofeng, JIN Weibin, YANG Yuan

(Suzhou Institute for Drug Control, Suzhou, Jiangsu, China 215104)

Abstract: Objective To establish an ion chromatography method for simultaneous determination of chloride ion and sulfate ion in microcrystalline cellulose. **Methods** The chromatographic column was Dionex IonPac AS19 column (250 mm × 4 mm, 5 μm), and the protective column was IonPac AG19 Guard column (50 mm × 4 mm, 5 μm), the detector was a conductivity detector, and the detector temperature was 30 ℃. The detection method was suppression conductivity detection. The gradient elution of analytical column was carried out with potassium hydroxide as gradient eluent, and the flow rate was 1.0 mL/min, the column temperature was 30 ℃, the injection volume was 25 μL. **Results** The mass concentrations of chloride ion and sulfate ion were in the ranges of 0.02~1.5 μg/mL ($r = 0.999\ 8, n = 6$) and 0.1~1.5 μg/mL ($r = 0.999\ 1, n = 6$), which showed a good relationship with the peak area. The RSD s of precision, stability and repeatability tests were less than 2.20%. The average recoveries of chloride ion and sulfate ion were 97.71% and 97.63% with RSD s of 2.24% and 3.75% ($n = 9$), respectively. The contents of chloride ion and sulfate ion in 15 batches of samples were in the ranges of 0.002 6%~0.006 8% and 0.003 3%~0.011 0%, respectively. **Conclusion** The method is simple, accurate and sensitive, which can be used to control the content of chloride ion and sulfate ion in microcrystalline cellulose.

Key words: microcrystalline cellulose; chloride ion; sulfate ion; ion chromatography; pharmaceutical excipient

微晶纤维素(MCC)由含纤维素植物的纤维浆制得,作为常用药用辅料,具有赋形黏合、吸水膨胀等作用,在药剂中主要用作直接压片的黏合剂、崩解剂和填充剂,能改善流动性及提高药物的稳定性^[1-3]。微晶纤维素的生产工艺路线通常以甘蔗渣、玉米芯、稻草秸秆等为原材料,先采用稀酸部分水解,然后进行洗涤、干燥、粉碎,得到白色或类白色粉末或颗粒状粉末^[4-5]。其制备过程中所用稀酸主要为盐酸,也有部分工艺采用硫酸进行水解,或在水解前利用氢氧化钠、硫酸钠、过氧化氢进行预处理,故产品中可能会残留氯离子和硫酸根离子。2020年版《中国药典(四部)》采用比浊法评价氯离子的残留控制水平,但对硫酸根离子的残留未作控制^[6],且比浊法无法使氯离子和硫酸根离子的残留量化,不便于评价工艺控制水平。离子色谱法可利用被测物质的离子性进

行分离和检测,操作简单、快速灵敏、分离能力强,广泛用于药物制剂、原料药和药用辅料中阴离子、阳离子、糖类物质的定量分析^[7-13]。本研究参考文献^[14-16],建立了同时测定药用辅料微晶纤维素中氯离子和硫酸根离子含量的离子色谱法。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

DIONEX ICS-5000+型离子色谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),配有 EG-5 型淋洗液自动发生器、AERS 500(4 mm)阴离子抑制器、DC-5 型电导检测器和 AS-AP 型自动进样器、Chromeleon 色谱工作站;XS205DU 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司,精度为 0.01 mg);Milli-Q 型超纯水仪(密理博 < 中国 > 有限公司)。

第一作者:顾晓风,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药品检验,(电子信箱)645889151@qq.com。

1.2 试药

水中氯离子标准溶液(批号为18031)、水中硫酸根离子标准溶液(批号为20103),均购自中国计量科学研究院,质量浓度均为1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$;微晶纤维素样品15批(厂家A,批号分别为HZ2002038,P219833529,M020067-2101001, M020067-2009004, M020067-2004003, M020067-2003002;厂家B,批号为1000002179;厂家C,批号分别为66101203822,66101704032,56102202217;厂家D,批号为21010006;厂家E,批号分别为AB012-2/2, AB155-2/2;厂家F,批号分别为20210119, 20210110;样品编号分别为1~15,除厂家F所产样品为食品级外,其余样品均为药用辅料级);氢氧化钾为优级纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Dionex IonPac AS19柱(250 mm $\times$ 4 mm, 5 μm),IonPac AG19 Guard柱(50 mm $\times$ 4 mm, 5 μm);流动相:氢氧化钾(KOH),梯度洗脱(0~29 min时10 mmol/L, 30~31 min时40 mmol/L, 32~35 min时10 mmol/L);流速:1.0 mL/min;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;进样量:25 μL 。采用抑制电导检测,电导检测器温度为30 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.2 溶液制备

精密量取水中氯离子标准溶液和水中硫酸根离子标准溶液,加水稀释成质量浓度各为1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液。取样品0.16 g,精密称定,置50 mL容量瓶中,加水30 mL,振摇10 min,加水定容,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。以水作为空白对照溶液。

2.3 方法学考察

系统适用性试验:精密量取2.2项下3种溶液各25 μL ,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰,氯离子峰和硫酸根离子峰理论板数均大于10 000,分离度大于1.5,且阴性对照无干扰。色谱图见图1。

线性关系考察:精密量取水中氯离子标准溶液和

水中硫酸根离子标准溶液各适量,加水制成氯离子质量浓度分别为0.02,0.05,0.10,0.50,1.00,1.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,硫酸根离子质量浓度分别为0.1,0.2,0.5,0.8,1.0,1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列标准溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以相应离子质量浓度(X , $\mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表1。

表1 线性关系考察结果及检测限与定量限

Tab. 1 Results of the linear relation test, LODs and LOQs					
成分	回归方程	线性范围 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	r	检测限 (ng/mL)	定量限 (ng/mL)
氯离子	$Y_1 = 0.2653X_1 + 0.0148$	0.02~1.5	0.9998	0.56	1.67
硫酸根离子	$Y_2 = 0.1827X_2 + 0.0366$	0.1~1.5	0.9991	0.75	2.00

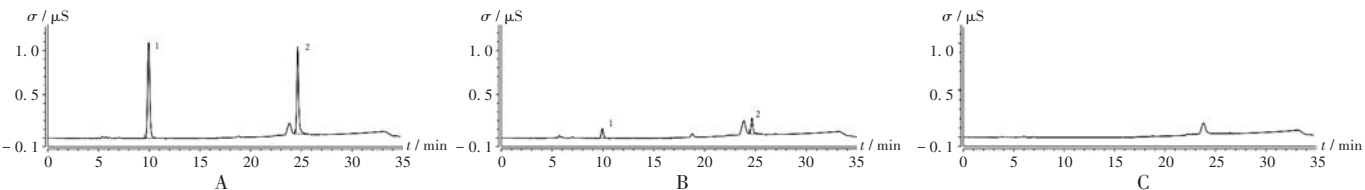
定量限与检测限确定:取2.2项下混合对照品溶液,倍比稀释,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以信噪比为10:1和3:1时的质量浓度分别作为定量限和检测限。结果见表1。

精密度试验:取2.2项下混合对照品溶液,按2.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果氯离子和硫酸根离子峰面积的RSD分别为0.82%和1.05% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取2.2项下供试品溶液,室温下分别于0,6,12,18,24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,结果氯离子和硫酸根离子峰面积的RSD分别为0.82%和2.16% ($n=5$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

重复性试验:取同一批(编号1)样品6份,按2.2项下方法制备供试品溶液,再按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图,以外标法计算离子浓度。结果氯离子和硫酸根离子浓度的RSD分别为1.13%和2.09% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(编号1)0.16 g,精密称定,置100 mL容量瓶中,平行制备9份,分别精密加入一定质量浓度的混合对照品溶液0.6,1.0,1.4 mL,加水60 mL,振摇10 min,加水定容,摇匀,滤过,取续滤液进



1. 氯离子 2. 硫酸根离子
A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白对照溶液

图1 离子色谱图

1. Chloride ion 2. Sulfate ion
A. Mixed reference solution B. Test solution C. Blank control solution

Fig 1 Ion chromatograms

表2 加样回收试验结果($n=9$)
Tab. 2 Results of the recovery test ($n=9$)

样品含量(μg)		加入量(μg)		测得量(μg)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD(%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
4.83	10.26	30.00	30.00	35.27	41.93	101.47	105.57				
4.81	10.23	30.00	30.00	33.94	40.60	97.10	101.23				
4.76	10.12	30.00	30.00	33.04	38.94	94.27	96.07				
4.76	10.12	50.00	50.00	53.85	57.58	98.18	94.92				
4.73	10.06	50.00	50.00	52.87	58.64	96.28	97.16	97.71	97.63	2.24	3.75
4.81	10.23	50.00	50.00	53.05	59.33	96.48	98.20				
4.69	9.96	70.00	70.00	75.08	75.86	100.56	94.14				
4.82	10.26	70.00	70.00	72.92	77.75	97.29	96.41				
4.77	10.14	70.00	70.00	73.21	76.60	97.77	94.94				

注:A为氯离子,B为硫酸根离子。表3同。

Note: A is chloride ion (for Tab. 2-3), and B is sulfate ion (for Tab. 2-3).

样测定,以外标法计算氯离子和硫酸根离子的含量,计算加样回收率。结果见表2。

2.4 样品含量测定

取15批样品,按2.2项下方法平行制备2份供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以外标法计算氯离子和硫酸根离子的含量。结果见表3。

表3 15批样品的含量测定结果(%, $n=2$)

Tab. 3 Results of content determination of chloride ion and sulfate ion in 15 batches of samples (% , $n=2$)

编号	A	B	编号	A	B	编号	A	B
1	0.002 9	0.006 1	6	0.002 7	0.006 7	11	0.006 3	0.006 0
2	0.002 9	0.006 5	7	0.005 0	0.003 3	12	0.006 0	0.005 4
3	0.002 9	0.005 4	8	0.003 5	0.009 4	13	0.006 8	0.011 0
4	0.002 6	0.007 6	9	0.004 0	0.009 1	14	0.003 4	0.004 6
5	0.002 8	0.005 3	10	0.003 6	0.004 8	15	0.006 4	0.007 6

3 讨论

本研究预试验中考察了KOH淋洗液等度洗脱和梯度洗脱2种方式,以10 mmol/L KOH等度洗脱时,硫酸根离子无法较好洗脱,故选用梯度洗脱,并进一步考察其可用最高浓度。最高浓度为50 mmol/L时,硫酸根离子不能与空白溶液中的杂峰完全分离;最高浓度为30 mmol/L时,保留时间大于30 min,峰形拖尾较严重。故选择KOH淋洗的最高浓度为40 mmol/L,硫酸根离子与相邻杂峰能达到基线分离。微晶纤维素在水中几乎不溶,故以水作为溶剂,可简单、有效地将氯离子和硫酸根离子提取出来。经考察,振摇10 min,6个厂家的微晶纤维素样品均可均匀分散于溶剂中,滤过后即可得到样品溶液。

2020年版《中国药典》中微晶纤维素的氯离子标准限度为不超过0.03%,本研究中测得15批样品的含量

在0.002 6%~0.006 8%之间,中位值为0.003 5%,标准偏差为0.001 5,说明氯离子残留水平整体较低,15批样品均未超出限度。2020年版《中国药典》对硫酸根离子未作控制,而15批样品中均测得硫酸根离子,含量在0.003 3%~0.011 0%之间,中位值为0.006 1%,标准偏差为0.002 1,参考氯离子限度,硫酸根离子残留水平同样较低。样品14和样品15为食品级,其氯离子和硫酸根离子含量与药用辅料级无明显差异。

药用辅料是制剂的重要组成部分,同药物活性成分一样参与体内的吸收、分布、代谢、排泄过程,故药用辅料的安全性直接影响药物制剂的安全性^[17]。随着临床由辅料引起不良反应的报道日益增多^[18],辅料的安全性也越来越受到重视。2010年版《中国药典》从定义上特别强调了对药用辅料的安全性评估,采用新的分析技术,控制辅料的安全性指标,已成为药品研究的重要方向^[19]。《中国药典》收录的标准是药用辅料生产、选用、审评审批及监管的重要依据,更新完善药用辅料的标准体系,深入研究更多的新辅料标准,对于我国的药品发展有重要意义。

综上所述,本研究中建立的离子色谱法操作简单,灵敏度高,结果准确可靠,可用于同时检测微晶纤维素中氯离子和硫酸根离子的含量,可为其质量标准的提高和产品安全性的控制提供参考。

参考文献

- [1] 李金宝,赵欣,修慧娟,等.微晶纤维素质量指标与片剂应用性能的量化相关性研究[J].中国造纸学报,2021,36(1):13-19.
- [2] 丁怡,方海顺.激光粒度散射法测定微晶纤维素粒度的研究与应用[J].今日药学,2017,27(4):237-239.
- [3] 芦彩萍,何红燕,黄旺,等.微晶纤维素在硫酸氯氮吡格雷片中的应用研究[J].中南药学,2021,19(4):599-603.
- [4] 王运刚.植物纤维制备微晶纤维素的研究[D].济南:齐鲁工业大学,2015.
- [5] 陈嘉川,顾家强,张凯,等.微晶纤维素的制备及其在功能材料领域中的应用进展[J].中国造纸,2021,40(3):63-70.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:782-783.
- [7] 林灵军,孟珊珊,陆珊珊.离子色谱法及其在药物分析中的应用[J].工艺与设备,2020,46(8):76-78.
- [8] 李婕,韩春霞,黄海伟,等.离子色谱法测定葡萄糖酸钙注射液葡萄糖酸根的含量[J].中国新药杂志,2020,29(23):2744-2747.
- [9] 史万忠,梁绍斋,倪力军.离子色谱-脉冲安培检测法测定洋常春藤游离糖成分含量[J].中国药业,2021,30(5):54-58.
- [10] 付蒙,江燕,陈晓莉,等.离子色谱法测定羧甲基纤维素钠中阴离子的含量[J].药物分析杂志,2020,40(9):1668-1673.
- [11] 刘秋连,胡翮.离子色谱法测定药用辅料磺丁基- β -环糊精中的杂质离子[J].中国药师,2019,22(9):1742-1744.
- [12] 张建茹,答艳楠,丁逸梅.离子色谱法测定口服电解质颗粒中阴、