



(LOQ) was 0.03 $\mu\text{g} / \text{mL}$. The *RSDs* of stability and repeatability tests were all lower than 1.0% ($n = 6$). The average recovery rate of sodium chloride was 99.48% with an *RSD* of 1.31% ($n = 9$). The content of sodium chloride in samples was in the range of 100.63% – 105.10%. **Conclusion** The method is simple, reproducible, and highly accurate, which can be used for the content determination of sodium chloride in Glycerol Fructose and Sodium Chloride Injection.

Key words: sodium chloride; ion chromatography; Glycerol Fructose and Sodium Chloride Injection; content determination

甘油果糖氯化钠注射液在临床主要用于治疗脑血管病、脑外伤、脑肿瘤、颅内炎症及其他原因引起的急慢性颅内压增高和脑水肿等^[1]。其处方为甘油、果糖和氯化钠3种主成分,无其他辅料,溶剂为注射用水,部分企业的甘油果糖氯化钠注射液处方中含有适量盐酸,用于调节pH。目前,甘油果糖氯化钠注射液的质量标准有2020年版《中国药典(二部)》^[2]和国家药品标准YBH13712021^[3]。离子色谱法是一种用于分析阳离子、阴离子等离子性物质的检测方法^[4-6],具有良好的选择性和较高的灵敏度,逐渐成为测定各种阳离子或阴离子的必要方法^[7-10]。离子色谱-抑制电导法的背景电导能通过其抑制器明显减少,且能有效增加分析物信号。本研究中建立了测定甘油果糖氯化钠注射液中氯化钠含量的离子色谱法,旨在提高甘油果糖氯化钠注射液的质量标准。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Dionex ICS-6000型离子色谱仪, Dionex CSRS 300型抑制器(规格为4 mm),均购自Thermo Fisher科技公司;颇尔PALL Cascada型超纯水系统(美谷富迪生物仪器<上海>有限公司);XA205DU型分析天平(梅特勒托利多仪器<上海>有限公司,精度为0.01 mg)。

1.2 试剂

氯化钠标准品(批号为GBW06103e,含量为99.992%),氯化钾标准品(批号为GBW06109b,含量为99.97%),均购自中国计量科学研究院;氯化铵标准品(国防科技工业应用化学一级计量站,批号为GBW<E>060322,含量为99.98%);氯化镁容量分析用溶液标准品(北京海岸鸿蒙标准物质技术有限责任公司,批号为GBW<E>0084284,浓度为0.100 0 mol/L);氯化钙(美国Sigma-Aldrich公司,批号为499609,含量为99.99%);甲烷磺酸(分析纯,上海麦克林生化科技有限公司);水为超纯水;甘油果糖氯化钠注射液(厂家A,批号分别为A220117302, A220118301, A220314305;厂家B,批号分别为20022631, 20022831, 20030131;厂家C,批号为T21121303)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱: Dionex IonPac™ CS12A 分析柱(250 mm × 4 mm, 8 μm), Dionex IonPac™ CG12A 保护柱(50 mm ×

4 mm, 8 μm);淋洗液:25 mmol/L 甲烷磺酸溶液;流速:1.0 mL/min;检测器:电导检测器;抑制器电流:79 mA;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;进样量:25 μL 。系统适用性试验溶液在此色谱条件下的色谱图见图1,各阳离子间分离度均大于1.5,理论板数均大于2 000。

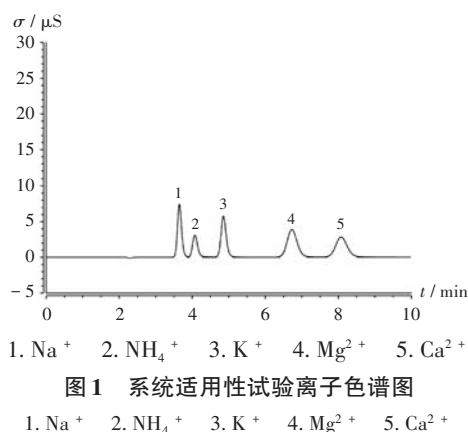


图1 系统适用性试验离子色谱图

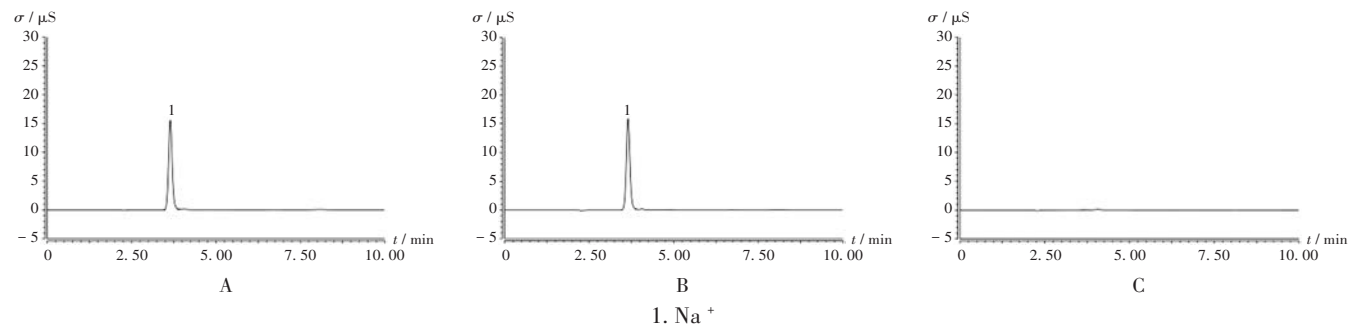
Fig.1 Ion chromatogram of the system suitability test

2.2 溶液制备

取氯化钠、氯化钾、氯化铵标准品和氯化钙各适量,精密称定,精密量取氯化镁容量分析用溶液标准品(浓度为0.100 0 mol/L)适量,用水制成质量浓度约为10 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的混合溶液,作为系统适用性试验溶液。取氯化钠标准品18.65 mg,精密称定,置50 mL聚乙烯容量瓶中,用水溶解并定容,摇匀,精密量取5.0 mL,置20 mL聚乙烯容量瓶中,加水定容,摇匀,作为对照品贮备液(质量浓度为93.24 $\mu\text{g} / \text{mL}$);精密量取对照品贮备液1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 2.0, 4.0 mL,分别置100, 25, 10, 5, 5, 5 mL聚乙烯容量瓶中,用水定容,摇匀,即得质量浓度分别为0.93, 3.73, 9.32, 18.65, 37.30, 74.59 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的系列对照品溶液。精密量取甘油果糖氯化钠注射液2.5 mL,置50 mL聚乙烯容量瓶中,加水定容,摇匀,作为供试品贮备液;精密量取供试品贮备液1.0 mL,置25 mL聚乙烯容量瓶中,用水定容,摇匀,作为供试品溶液。以水作为空白溶剂。

2.3 方法学考察

专属性试验:取2.2项下对照品溶液(质量浓度为18.65 $\mu\text{g} / \text{mL}$)、供试品溶液和空白溶剂各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果对照品溶液和供试品溶液色谱图中,相同保留时间处均有钠离子(Na^+)峰出现,且空白溶剂不干扰 Na^+ 的测定。详见图2。



A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白溶剂

图2 专属性试验离子色谱图

1. Na⁺

A. Reference solution B. Test solution C. Blank solvent

Fig.2 Ion chromatograms of the specificity test

线性关系考察:精密吸取2.2项下系列对照品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,以氯化钠的质量浓度($X, \mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 0.1024X + 0.0561$ ($r = 0.9996$, $n = 6$)。结果表明,氯化钠的质量浓度在 $0.93 \sim 74.59 \mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

定量限与检测限确定:精密吸取对照品贮备液(质量浓度为 $93.24 \mu\text{g}/\text{mL}$)适量,置10 mL聚乙烯容量瓶中,加水逐级稀释成系列质量浓度,按2.1项下色谱条件进样测定,分别以信噪比(S/N)为10倍和3倍时的质量浓度为定量限和检测限。结果氯化钠的定量限为 $0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$,检测限为 $0.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

重复性试验:取样品(批号为A220117302)适量,按2.2项下方法平行制备供试品溶液6份,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果氯化钠的平均含量为102.97%, RSD 为0.69% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

稳定性试验:精密量取样品(批号为A220117302)适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,分别于室温下放置0, 2, 4, 8, 12, 24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果Na⁺峰面积的 RSD 为0.83% ($n = 6$),表明供试品溶液在室温放置24 h内稳定性良好。

加样回收试验:精密量取已知含量的样品(批号为A220117302)2.5 mL,置50 mL聚乙烯容量瓶中,加水定容,摇匀,精密量取1.0 mL,置25 mL聚乙烯容量瓶中,平行9份,分别精密加入对照品贮备液(质量浓度为 $93.24 \mu\text{g}/\text{mL}$)4.0, 5.0, 6.0 mL,各3份,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

精密量取样品(批号分别为A220117302, A220118301, A220314305, 20022631, 20022831, 20030131, T21121303)适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,按

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($\mu\text{g}/\text{mL}$)	加入量($\mu\text{g}/\text{mL}$)	测得量($\mu\text{g}/\text{mL}$)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
18.65	14.92	33.66	100.60		
18.65	14.92	33.13	97.05		
18.65	14.92	33.56	99.93		
18.65	18.65	37.08	98.82		
18.65	18.65	37.01	98.45	99.48	1.31
18.65	18.65	37.26	99.79		
18.65	22.38	40.90	99.42		
18.65	22.38	41.39	101.61		
18.65	22.38	40.95	99.64		

2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,采用标准曲线法计算样品中氯化钠的含量,并与法定检验方法测定结果比较^[2-3]。结果见表2。

表2 样品中氯化钠含量测定结果(%)

Tab.2 Results of the content determination of sodium chloride in samples (%)

生产企业	批号	氯化钠含量	法定检验方法测定结果	SD
A	A220117302	103.63	99.72	2.76
	A220118301	103.15	101.04	1.49
	A220314305	102.94	96.86	4.30
B	20022631	103.85	101.88	1.39
	20022831	105.10	103.16	1.37
	20030131	104.56	102.52	1.44
C	T21121303	100.63	99.93	0.49

3 讨论

3.1 检测方法选择

2020年版《中国药典(二部)》标准中,氯化钠、果糖、甘油的含量测定采用高效液相色谱-紫外光谱(HPLC-UV)法,以磺酸型聚苯乙烯与二乙烯苯共聚体H型阳离子交换树脂为色谱柱,以 0.04 mol/L 磷酸溶液为流动相,检测波长为200 nm;国家药品标准YBH13712021中,氯化钠、果糖、甘油的含量测定采用高效液相色谱-示差折光

检测(HPLC - RID)法。这2种方法存在以下缺点,色谱柱价格较贵,使用寿命短,适用面窄^[11];UV检测器中,氯化钠在200 nm波长处吸收弱^[1],专属性不高,重复性较差,不利于产品的质量控制;RID主要用于测定果糖含量^[12-13],对氯化钠测定专属性一般,且这类检测器普及程度较低,受环境温度、流动相组成等影响较大,稳定性较差^[14-15]。除HPLC法外,甘油果糖氯化钠注射液中氯化钠的检测还可采用滴定法^[1]。滴定溶液常采用硝酸银溶液,其原理是利用银离子与氯离子发生沉淀反应,以滴定样品中的氯化钠含量。滴定法因指示剂量多少、指示剂变色终点和肉眼判断终点的差异会引起误差。另外,部分生产企业甘油果糖氯化钠注射液的处方工艺中用盐酸作为pH调节剂。因此,滴定法不能准确测定甘油果糖氯化钠注射液中氯化钠的含量。

离子色谱法具有快速方便、灵敏度高、结果准确等优点,不仅可用于多种注射液的含量测定^[7,16-18],还可用于药品、食品、能源、水质等领域测定Na⁺或氯化钠含量^[19-24]。该方法对氯化钠的分离效果良好,但在试验过程中要使用聚乙烯材料容器,有效降低了Na⁺的引入,故最终采用离子色谱法。

3.2 色谱柱选择

甘油果糖氯化钠注射液现行质量标准中,2020年版《中国药典(二部)》推荐使用H型阳离子柱;国家药品标准YBH13712021中,推荐使用强阳离子钙型交换柱。但上述2个色谱柱的价格昂贵,使用寿命短,且适用面窄。柳杨等^[11]推荐使用的氨基柱虽价格便宜易得,但使用寿命极短,且流动相中水相比比例越高,越易发生水解。离子色谱分析柱的效率和容量高,稳定性好,使用寿命长,故选择此色谱柱。

3.3 方法评价

2020年版《中国药典(二部)》和国家药品标准YBH13712021中规定,甘油果糖氯化钠注射液中氯化钠含量应为标示量的93.0%~107.0%。本研究中建立的离子色谱法测定的含量均在标准范围内,与法定检验方案测定结果比较,多数结果的标准偏差在2%以内。同一厂家、不同批次间,离子色谱法测定结果较法定检验方法测定结果波动小。本研究中建立的方法操作简便、重复性好、准确度高,可用于甘油果糖氯化钠注射液中氯化钠的含量测定。

参考文献

[1] 杜敏,周华英,李惠军. 甘油果糖注射液中氯化钠的含量测定研究[J]. 实用中西医结合临床,2005,5(2):69-71.
[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,2020:135.
[3] YBH13712021,国家药品监督管理局·甘油果糖氯化钠注射液[S].

[4] 许晓辉,秦雯雯,张生萍,等. 离子色谱法在药品检验及《中国药典》中的应用进展[J]. 转化医学电子杂志,2016,3(5):69-71.
[5] 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,2020:65-66.
[6] 赵新颖,屈锋,牟世芬. 离子色谱技术的重要进展和我国近年的发展概况[J]. 色谱,2017,35(3):223-228.
[7] 邵天舒,周长明,李潇,等. 离子色谱法测定复方氨基酸注射液(18AA)中的亚硫酸氢钠[J]. 华西药学杂志,2021,36(6):669-672.
[8] 张建敏,周长明,郭雷,等. 离子色谱法测定硫酸氨基葡萄糖胶囊中硫酸根离子含量[J]. 中国药业,2021,30(20):84-86.
[9] 姚晶晶,匡钊,丁苏芬. 离子色谱法测定妥布霉素地塞米松滴眼液中依地酸二钠含量[J]. 中国药业,2021,30(24):78-80.
[10] 顾晓凤,金伟斌,杨袁. 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[J]. 中国药业,2022,31(6):88-91.
[11] 柳杨,王秀清,韩波,等. 甘油果糖氯化钠注射液含量测定方法的改进[J]. 药物分析杂志,2017,37(5):911-916.
[12] 张小丽. HPLC测定混合糖电解质注射液中果糖、葡萄糖和木糖醇的含量[J]. 中国现代应用药学,2011,28(7):676-678.
[13] 周立春,纪宏. 乳果糖口服液含量的HPLC测定法研究[J]. 药物分析杂志,2000,20(3):174-176.
[14] 宋更中,姜建国,孙婷. HPLC法测定葡萄糖氯化钠注射液中葡萄糖的含量[J]. 中国药房,2010,21(1):74-75.
[15] 宋更中,裴丽娟,庞文哲. 高效液相色谱法测定甘露醇注射液的含量[J]. 解放军药学学报,2011,27(3):246-247.
[16] 卓静,葛雪松,孙桐,等. 离子色谱法测定维生素C注射液中草酸的含量[J]. 中国药师,2022,25(3):555-557.
[17] 王涛,马迅,沈于兰,等. 离子色谱法测定脂肪乳氨基酸葡萄糖注射液中5种离子含量[J]. 中国合理用药探索,2022,19(2):99-104.
[18] 程益清,胡青,毛秀红,等. 离子色谱法测定瓜蒌皮注射液中氯离子、钠离子和铵离子的含量[J]. 中国医药工业杂志,2020,51(3):396-399.
[19] 陶晓莎,田冶,刘万卉,等. 离子色谱电导法测定头孢噻肟钠中钠离子含量[J]. 中国药物评价,2021,38(6):504-506.
[20] 陈茜,伍雯琦,高丹玲. 离子色谱法测定阿洛西林钠中钠离子含量与成盐率考察[J]. 海峡药学,2021,33(11):77-80.
[21] 阳雄宇,金菲英,章超,等. 两种离子色谱法测定蚝油中氯化钠含量的研究[J]. 中国调味品,2023,48(2):178-182.
[22] 倪承珠,包先全,何霞,等. 离子色谱法测定食盐中的氯离子、钠离子以及杂质阴离子[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(20):2455-2456.
[23] 牛江露,元雪芳. 离子色谱法测定煤层水中钠、钾、镁、钙离子的方法研究[J]. 能源与节能,2022(10):33-35.
[24] 赵云. 离子色谱同时检测水中4种阳离子的快速测定方法研究[J]. 水利技术监督,2018(6):181-183.

(收稿日期:2023-04-07;修回日期:2023-08-09)