

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0076-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.016



阴离子交换色谱法同时测定乳酸钠林格注射液中乳酸钠和总氯含量

徐浩, 朱静, 戴冬艳, 陈剑秋[△]

(江苏省泰州市药品检验院, 江苏 泰州 225300)

摘要:目的 建立同时测定乳酸钠林格注射液中乳酸钠和总氯含量的阴离子交换色谱法。方法 分析柱为 Dionex IonPac™ AS11-HC 柱(250 mm × 4 mm), 保护柱为 AS11-HC 柱(50 mm × 4 mm), 淋洗液为 10 mmol/L 氢氧化钾溶液, 流速为 1.0 mL/min, 检测器温度为 35 ℃, 柱温为 30 ℃, 电导检测器, 抑制器抑制电流为 25 mA, 进样量为 25 μL。结果 乳酸根离子、氯离子质量浓度分别在 9.97~249.37 μg/mL、15.27~381.70 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r = 0.999\ 7, 1.000\ 0, n = 6$); 精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0%; 平均加样回收率分别为 100.74%, 100.48%, RSD 分别为 1.17%, 1.53% ($n = 9$)。结论 所建立的方法操作简便, 灵敏度高, 稳定性好, 结果准确, 可用于测定乳酸钠林格注射液中乳酸钠和总氯的含量。

关键词: 阴离子交换色谱法; 乳酸钠; 总氯; 乳酸钠林格注射液; 含量测定

Simultaneous Determination of Sodium Lactate and Total Chlorine in Sodium Lactate Ringer's Injection by Anion Exchange Chromatography

XU Hao, ZHU Jing, DAI Dongyan, CHEN Jianqiu

(Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: Objective To establish an anion exchange chromatography method for simultaneous determination of sodium lactate and total chlorine contents in Sodium Lactate Ringer's Injection. **Methods** The analytical column was Dionex IonPac™ AS11-HC column (250 mm × 4 mm), the protective column was AS11-HC column (50 mm × 4 mm), the eluent was 10 mmol/L potassium hydroxide solution, the flow rate was 1.0 mL/min, the detector temperature was 35 ℃, the column temperature was 30 ℃, the electrical conductivity detector was adopted, the suppressor suppression current was 25 mA, and the injection volume was 25 μL. **Results** The linear ranges of lactate ion and chloridion were 9.97 - 249.37 μg/mL, 15.27 - 381.70 μg/mL ($r = 0.999\ 7, 1.000\ 0, n = 6$) respectively. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 2.0%. The average recovery rates of lactate ion and chloridion were 100.74%, 100.48%, with the RSDs of 1.17%, 1.53% ($n = 9$) respectively. **Conclusion** The established method is easy, sensitive, stable and accurate, which can be used to determine the contents of sodium lactate and total chlorine in Sodium Lactate Ringer's Injection.

Key words: anion exchange chromatography; sodium lactate; total chlorine; Sodium Lactate Ringer's Injection; content determination

乳酸钠林格注射液是由乳酸钠、氯化钾、氯化钙、氯化钠组成的复方制剂, 属等张静脉注射液, 具有补充电解质、维持血液酸碱平衡及扩充血容量的作用, 临床常用于治疗代谢性酸中毒或有代谢性酸中毒倾向的脱水患者。其收载于2020年版《中国药典(二部)》(简称药典)^[1], 乳酸钠和总氯的测定分别采用氧化还原滴定和硝酸银滴定。其中, 前法采用间接碘量法, 重铬酸钾的氧化作用易受温度及酸度的影响, 且硫代硫酸钠滴定液在空气中易氧化, 操作条件不易控制; 后法硝酸银滴定产生的氯化银沉淀会导致滴定本底高, 难以判断终点。目前, 已有文献报道采用原子吸收光谱法^[2]、高效液相色谱法^[3-4]、反相离子对高效液相色谱法^[5]等测定乳酸钠制剂的含量。近年来, 离子色谱法凭借其高分辨率、高灵敏度、高选择性等优势, 被广泛应用于阴阳离

子、氨基酸、有机酸的测定^[6-8]。已有文献报道采用离子色谱法测定乳酸钠林格注射液中钠、钾、钙含量^[9-10]。鉴于离子色谱法在多检测领域的广泛运用^[11-12], 本研究中采用阴离子交换色谱法同时测定乳酸钠林格注射液中乳酸钠和总氯的含量, 以提高该制剂的质量标准提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Thermo ICS-6000型离子色谱仪, Dionex AERS500型抑制器, 均购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; XP205DR 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司, 精度为 0.01 mg); Reference 型超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

1.2 试药

乳酸钠林格注射液(浙江天瑞药业有限公司, 批号

第一作者: 徐浩, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药物分析, (电子信箱)982282399@qq.com。

[△]通信作者: 陈剑秋, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药物分析, (电子信箱)1654434022@qq.com。

为723030403, 723040702, 723041803, 规格为500 mL(含乳酸钠1.55 g, 氯化钾0.15 g, 氯化钠3.00 g, 氯化钙0.1 g); 五水合乳酸钙对照品(批号为101179-201902, 含量74.0%), 氯化钠对照品(批号为100376-202104, 含量100.0%), 均购自中国食品药品检定研究院; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: 分析柱为Dionex IonPac™ AS11-HC柱(250 mm × 4 mm), 保护柱为AS11-HC柱(50 mm × 4 mm); 淋洗液: 10 mmol/L 氢氧化钾溶液; 流速: 1.0 mL/min; 检测器温度: 35 °C; 柱温: 30 °C; 检测器: 电导检测器, 抑制器: Dionex AERS 500型抑制器(4 mm); 抑制电流: 25 mA; 进样量: 25 μL。

2.2 溶液配制

取五水合乳酸钙、氯化钠对照品各适量, 精密称定, 置100 mL容量瓶中, 加水溶解并定容, 制成含乳酸根499 μg/mL、氯离子763 μg/mL的对照品贮备液。精密量取适量, 加水稀释, 制成分别含乳酸根9.97, 19.95, 39.90, 49.87, 99.75, 249.37 μg/mL和氯离子15.27, 30.54, 61.07, 76.34, 152.68, 381.70 μg/mL的系列对照品溶液(S1-S6)。精密量取样品2 mL, 置100 mL容量瓶中, 加水定容, 摇匀, 即得供试品溶液。以超纯水为空白溶液。

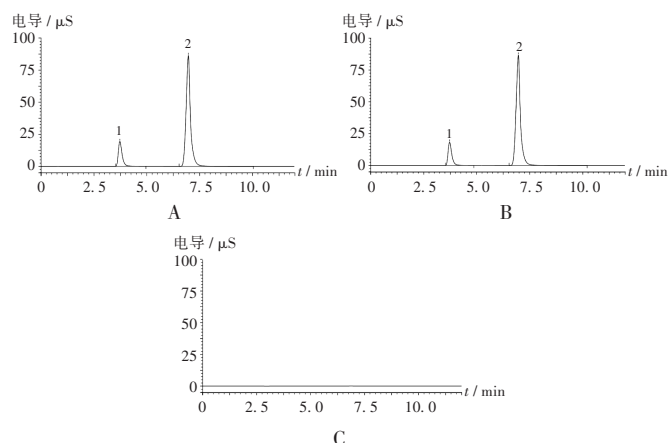
2.3 方法学考察

系统适用性试验与专属性试验: 精密量取对照品溶液(S4)、供试品溶液及空白溶液各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图中在与对照品溶液色谱相应位置有色谱峰, 理论板数按乳酸根离子峰、氯离子峰计均大于2000, 分离度均不小于2.0, 且阴性对照无干扰。详见图1。

线性关系考察: 精密量取2.2项下系列对照品溶液各25 μL, 按2.1项下色谱条件进样测定, 以待测成分质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y_1 = 4.46X_1 + 4.66$ ($r_1 = 0.9997$, $n = 6$), $Y_2 = 16.62X_2 - 16.98$ ($r_2 = 1.0000$, $n = 6$)。结果表明, 乳酸根离子、氯离子质量浓度分别在9.97~249.37 μg/mL和15.27~381.70 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限确定: 取对照品贮备液适量, 逐级稀释, 按2.1项下色谱条件进样, 以信噪比分别为3:1、10:1时待测成分的质量浓度为检测限和定量限。结果乳酸根离子和氯离子的检测限分别为3.99 ng/mL和10.18 ng/mL, 定量限分别为7.98 ng/mL和30.54 ng/mL。

精密度试验: 取对照品溶液(乳酸根离子、氯离子



1. 乳酸根离子 2. 氯离子
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白溶液

图1 离子色谱图

1. Lactate ion 2. Chloridion

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

Fig. 1 Ion chromatograms

质量浓度分别为49.87, 76.34 μg/mL)适量, 按2.1项下色谱条件连续进样测定6次, 记录峰面积。结果乳酸根离子、氯离子峰面积的RSD为0.10%和0.19% ($n = 6$), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验: 取样品(批号为723030403)适量, 按2.2项下方法制备供试品溶液, 分别于室温放置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。结果乳酸根离子和氯离子峰面积的RSD分别为1.38%和0.80% ($n = 6$), 表明供试品溶液室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验: 取样品(批号为723030403)适量, 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, 计算离子质量浓度。结果乳酸根离子和氯离子的质量浓度分别为49.28, 77.16 μg/mL, RSD分别为0.32%和0.13% ($n = 6$), 表明方法重复性良好。

加样回收试验: 精密量取样品(批号为723030403)1 mL, 共9份, 置100 mL容量瓶中, 分别加入对照品贮备液4.0, 5.0, 6.0 mL, 各3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, 并计算回收率。结果见表1(其中, A为乳酸根离子, B为氯离子)。

耐用性试验: 精密量取样品(批号为723030403)适量, 按2.2项下方法制备供试品溶液, 并取对照品溶液(S4)适量, 考察不同淋洗液浓度(± 1 mmol/L)、柱温(± 5 °C)、流速(± 0.1 mL/min)对检测结果的影响。结果上述条件在一定范围内变动时检测结果的RSD均小于2.0%, 表明耐用性良好。

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($\mu\text{g/mL}$)		加入量($\mu\text{g/mL}$)		测得量($\mu\text{g/mL}$)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD(%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
24.64	38.58	19.96	30.52	44.66	68.74	100.30	98.82				
24.64	38.58	19.96	30.52	44.50	68.48	99.50	97.97				
24.64	38.58	19.96	30.52	44.43	68.79	99.15	98.98				
24.64	38.58	24.95	38.15	49.52	77.22	99.72	101.28				
24.64	38.58	24.95	38.15	49.76	77.26	100.68	101.39	100.74	100.48	1.17	1.52
24.64	38.58	24.95	38.15	49.85	77.75	101.04	102.67				
24.64	38.58	29.94	45.78	55.18	84.97	102.00	101.33				
24.64	38.58	29.94	45.78	55.26	84.72	102.27	100.79				
24.64	38.58	29.94	45.78	55.19	84.86	102.04	101.09				

2.4 样品含量测定

取3批样品适量,各2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,按照标准曲线法定量,并根据相对分子质量折算为乳酸钠和总氯含量;同时按照药典中的滴定分析法测定3批样品中乳酸钠和总氯含量。结果见表2。

表2 样品含量测定结果(mg/mL , $n=2$)

Tab.2 Results of content determination of sodium lactate and total chlorine in samples (mg/mL , $n=2$)

批号	乳酸钠		总氯	
	离子色谱法	滴定分析法	离子色谱法	滴定分析法
723030403	3.10	3.12	3.86	3.91
723040702	3.07	3.05	3.95	4.05
723041803	3.08	3.11	3.83	3.90

3 讨论

3.1 色谱条件选择

乳酸根为弱保留成分^[13],通常需要在低浓度淋洗液条件下分离,而氯离子的出峰时间相对较长。预试验中考察了氢氧根体系(10 mmol/L氢氧化钾)、碳酸盐体系(5 mmol/L碳酸氢钠和5 mmol/L碳酸钠)作为淋洗液对测定结果的影响。结果前者氯离子和乳酸根离子的分离度及出峰时间均合适,且基线平稳,而后者出峰时间相对快,但基线不平稳,发生漂移。考察了不同氢氧化钾淋洗液浓度(5, 10, 15 mmol/L)、不同流速(0.8, 1.0, 1.2 mL/min)、不同柱温(25, 30, 35℃)条件下的离子分离效果。结果氢氧化钾淋洗液浓度由5 mmol/L升至15 mmol/L时,各阴离子保留时间缩短且分离度降低,流速和柱温对结果影响不大,故选用10 mmol/L氢氧化钾淋洗液。采用离子色谱仪推荐的最佳抑制电流为25 mA时,可使乳酸根离子和氯离子出峰时间合适,且有效分离。

3.2 测定方法比较

根据药典规定,乳酸钠林格注射液中乳酸钠应为

标示量的93.0%~107.0%(2.883~3.317 mg/mL),总氯量应为3.60~4.15 mg/mL。本研究2种方法测得乳酸钠和总氯结果均符合标准规定。药典方法需配制并标定硝酸银、重铬酸钾、硫代硫酸钠3种滴定液,2种组分分别滴定,涉及多种化学试剂,操作烦琐;且本研究中样品含量测定结果表明,硝酸银滴定总氯时,会产生氯化银沉淀,造成本底升高,继而导致测定结果偏高。而阴离子交换色谱法可同时测定乳酸钠和总氯,且仅采用超纯水作为溶剂,淋洗液由自动淋洗液发生器电解产生的高纯氢氧化钾加水稀释制成,试验过程中避免其他化学试剂使用,操作简单、快速且环保。

3.3 方法评价

本研究中建立了同时测定乳酸钠林格注射液中乳酸钠和总氯含量的阴离子交换色谱法,该方法干扰小,灵敏度高,精准度高,重复性好,可满足该制剂的质量控制要求;同时,乳酸盐和氯化物作为良好的添加剂,被广泛应用于食品、日化、药品领域,该方法还可推广用于其他产品中乳酸盐和总氯的含量测定。

参考文献

[1] 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: 835.

[2] 蔡卓夫. 原子荧光光谱法测定乳酸钠林格注射液中微量砷的含量[J]. 中国药房, 2013, 24(45): 4303-4304.

[3] 周朝东, 黄哲胜. HPLC法同时测定复方乳酸钠葡萄糖注射液中乳酸钠和葡萄糖含量[J]. 天津药学, 2017, 29(6): 22-24.

[4] 梁伟娜, 江雪欣. 腹膜透析液(乳酸盐)中葡萄糖和乳酸钠的含量测定方法改进[J]. 中国药事, 2016, 30(11): 1107-1111.

[5] 陈蓉, 付丽娟. 反相离子对高效液相色谱法测定复方乳酸钠注射液中乳酸钠含量[J]. 药物分析杂志, 1998(S1): 157-158.

[6] 姚晶晶, 匡钊, 丁苏苏. 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.

[7] 顾晓风, 金伟斌, 杨袁. 离子色谱法测定微晶纤维素中氯离子和硫酸根离子的含量[J]. 中国药业, 2022, 31(6): 88-91.

[8] 朱静, 戴冬艳, 吴珺. 离子色谱-抑制电导法测定硫酸镁钾口服用浓溶液中镁、钠、钾例子[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1644-1647.

[9] 谢演晖, 陈安丽, 严小红. 离子色谱法测定乳酸钠林格注射液中的总钠、钾和钙[J]. 华西药学杂志, 2015, 30(3): 361-363.

[10] 李秀明, 张梓祥. 离子色谱法同时测定乳酸钠林格注射液各组分的含量[J]. 海峡药学, 2014, 26(3): 47-49.

[11] 田衍, 吴纯敏, 贝琦华. 离子色谱法测定雷尼替丁原料药及制剂中亚硝酸根含量[J]. 中国药业, 2021, 30(15): 74-77.

[12] 刘兆雄. 离子色谱法测定广藿香中二氧化硫含量[J]. 中国药业, 2015, 24(3): 31-33.

[13] 赵倩, 柳玲, 穆琳, 等. 生活饮用水中4种阴离子含量测定方法的研究[J]. 能源与环境, 2021(6): 101-102.

(收稿日期: 2023-12-04; 修回日期: 2024-06-22)