

离子色谱法测定碳酸司维拉姆中氯化物

吕丽娟^{1,2}, 姜 瑛², 王永福², 赵 健^{2*}

1. 天津农学院 基础科学系, 天津 300384

2. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

摘要: 目的 建立离子色谱法测定碳酸司维拉姆中氯化物的检测分析方法。方法 色谱柱为 Rfic IonPac AS11-HC 分析柱 (250 mm×4 mm), Rfic IonPac AG11-HC 保护柱 (50 mm×4 mm), 淋洗液为 20 mmol/L KOH 溶液, 检测器为 DS5 电导检测器, 抑制器电流为 49 mA, 体积流量为 1.0 mL/min, 柱温为 30 ℃, 进样体积为 10 μL, 采集时间为 12 min。结果 氯离子在 0.50~10 μg/mL 线性关系良好 ($r=0.999\ 4$), 平均回收率为 99.27%, RSD 值为 1.57%。结论 本法快速、准确、可靠, 可用于碳酸司维拉姆中氯化物的测定。

关键词: 碳酸司维拉姆; 氯化物; 离子色谱法

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)05-0724-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.017

Determination of chloride in sevelamer carbonate by ion chromatography

LV Li-juan^{1,2}, JIANG Ying², WANG Yong-fu², ZHAO Jian²

1. Department of Basic Science, Tianjin Agricultural University, Tianjin 300384, China

2. Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To establish an ion chromatographic method for the determination of chloride content in sevelamer carbonate.

Methods The determination was performed on Rfic IonPac anion exchange column (AS11-HC, 250 mm × 4 mm) and Rfic IonPac anion protective column (AG11-HC, 50 mm × 4 mm), with eluant of 20 mmol/L KOH solution by conductivity detector at a flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was 30 ℃, injection volume was 10 μL, and acquisition time was 12 min. **Results** The linear range of chloride ion was 0.50 — 10 μg/mL ($r=0.999\ 4$), and the average recovery was 99.27% with RSD value 1.57%.

Conclusion This method is rapid, accurate, reliable and can be used for the determination of chloride in sevelamer carbonate.

Key words: sevelamer carbonate; chloride; ion chromatography

碳酸司维拉姆化学名为 2-丙烯-1-胺与环氧氯丙烷的聚合物碳酸盐, CAS 号为 845273-93-0, 分子式为 $(C_3H_7N)_m(C_3H_5ClO)_n(CH_2O_3)_x$, 商品名为 Renvela, 作为高磷血症治疗药物, 由美国健赞公司开发, 于 2008 年 3 月首次在美国上市, 并于 2009 年 6 月在欧盟获批, 批准剂型包括片剂和粉剂。Renvela 是 Renagel (盐酸司维拉姆) 的下一代产品, 该产品不含钙和其他金属, 是一种非吸收性的磷结合剂, 兼有碳酸缓冲剂的作用^[1-2]。

离子色谱法 (ion chromatography, IC), 是 20 世纪 70 年代发展起来的一种新型液相色谱分析技

术, 具有操作简便、灵敏快速、精密度高、抗干扰能力强、分析结果准确可靠等优点, 近年来在药物及合成中间体的分析、复杂组分中的某一组分鉴定、药物离子的价态及形态分析等方面得到越来越多的应用^[3]。

碳酸司维拉姆是以烯丙基胺为原料, 经过自由基聚合得到聚合烯丙基胺盐酸盐, 再与环氧氯丙烷进行交联, 得到盐酸司维拉姆, 再进行游离并与碳酸成盐制得而成。在盐酸司维拉姆制备中引入了氯化物。该氯化物属于信号杂质, 本身无毒, 但是其含量的多少可以反映药物的纯度水平, 因此, 需要

收稿日期: 2013-03-29

作者简介: 吕丽娟 (1982—), 女, 内蒙古呼伦贝尔市人, 博士, 讲师, 主要从事药物分析及药物晶型研究。

Tel: 13821536691 E-mail: lv_lujuan@yahoo.cn

*通信作者 赵 健 (1968—), 男, 博士研究生, 副研究员, 主要从事药物研发和管理。Tel: (022)23006850 E-mail: zhaoj@tjipr.com

对其氯化物进行监控。目前,绝大多数药品中氯化物测定仍以《中国药典》2010年版二部附录ⅧA中规定的氯化物检查法为主要测定方法^[4]。由于比浊法只能检测出氯化物的大致范围,污染大,灵敏度低,且人为因素对结果影响较大,因此本实验建立了快速、准确、可靠的离子色谱法用于测定碳酸司维拉姆中氯化物。

1 仪器与试剂

Dionex ICS—900 离子色谱仪, DS5 电导检测器, ASRS 300 (4 mm) 自动再生阴离子抑制器, EGC III 淋洗液自动发生器, Chromeleon 工作站。碳酸司维拉姆(自制,批号 130101、130102、130103,质量分数均大于 99%),氯化钠对照品(批号 100376-201001,中国食品药品检定研究院),超纯水系统。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Rfic IonPac AS11-HC 分析柱 (250 mm×4 mm), Rfic IonPac AG11-HC 保护柱 (50 mm×4 mm),淋洗液为 20 mmol/L KOH 溶液,检

测器为 DS5 电导检测器,抑制器电流为 49 mA,体积流量为 1.0 mL/min,柱温为 30 ℃,进样体积为 10 μL,采集时间为 12 min^[5-6]。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取氯化钠对照品 32.96 mg,置 100 mL 量瓶中,加去离子水稀释至刻度,摇匀,即得 0.20 mg/mL 氯离子对照品储备液。精密吸取上述储备液 0.5 mL,置 100 mL 量瓶中,加去离子水稀释至刻度,摇匀,即得 1.0 μg/mL 氯离子对照品溶液(每毫升相当于 1 μg 的 Cl)。

2.3 供试品溶液的制备

精密称定碳酸司维拉姆样品 500 mg,置 60 mL 广口塑料瓶中,精密加入 0.2 mol/L NaOH 溶液 50 mL,密塞,37 ℃ 恒温摇床振荡提取 2 h (250 r/min),静置,0.22 μm 滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.4 专属性试验

依次进样水、碳酸司维拉姆供试品溶液和氯离子对照品溶液,色谱图见图 1。可知 4.7 min 的峰为氯离子的峰,且无杂质干扰。

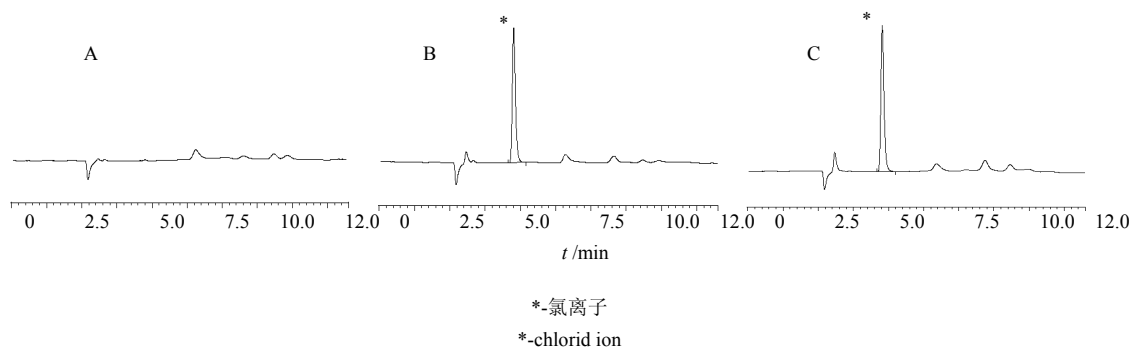


图1 水(A)、碳酸司维拉姆(B)和氯离子对照品(C)的离子色谱图

Fig. 1 Ion chromatograms of water (A), sevelamer carbonate sample solution (B), and chloride ion reference solution (C)

2.5 定量限与检出限

在上述色谱条件下,依据色谱峰的信噪比为 10:1 时的相应浓度确定定量限(LOQ),信噪比为 3:1 时的相应浓度确定检出限(LOD)。经测定,氯离子的定量限和检出限分别为 50、15 ng/mL。

2.6 线性关系考察

分别精密吸取 0.20 mg/mL 氯离子对照品储备液 0.25、0.4、0.5、1.0、2.0、3.0、5.0 mL,置 100 mL 量瓶中,加去离子水稀释至刻度,摇匀,进样测定。以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标作线性回归,得回归方程 $Y=106.29X-0.0071$, $r=0.9994$ 。结果表明,氯离子质量浓度在 0.50~10 μg/mL 线性关

系良好。

2.7 精密度试验

将 1.0 μg/mL 氯离子对照品溶液连续进样 6 次,记录峰面积,计算得其 RSD 值为 1.07%。

2.8 重复性试验

取碳酸司维拉姆样品(批号 130101),平行 6 份,制备供试品溶液,分别进样,记录色谱图,计算氯化物的质量分数,得其平均值为 0.007 7%,RSD 值为 1.89%。

2.9 稳定性试验

取氯离子对照品溶液和碳酸司维拉姆供试品溶液,在制备后 0、2、4、6、8、10 h 分别进样测定,

计算得氯离子峰面积的 RSD 值分别为 1.79%、1.86%，表明溶液在 10 h 内稳定性均良好。

2.10 回收率试验

精密称定已测知氯化物含量的碳酸司维拉姆样品(批号 130101) 500 mg, 共 9 份, 分别加入 25.00、50.00、75.00 μg 氯离子对照品, 每个平行 3 份, 制备供试品溶液, 按上述色谱条件进样测定, 计算得平均回收率为 99.27%, RSD 值为 1.57%。

2.11 样品的测定

精密称定批号分别为 130101、130102、130103 的碳酸司维拉姆样品 500 mg, 制备供试品溶液。分别进样, 记录色谱图, 外标法计算氯化物的质量分数, 结果见表 1。

表 1 碳酸司维拉姆中氯化物的测定结果

Table 1 Determination of chloride in sevelamer carbonate

批 号	氯化物/%
130101	0.007 7
130102	0.008 3
130103	0.006 5

3 讨论

在供试品溶液的制备过程中, 实验对比了滤膜滤过、离心两种处理方式。结果表明, 两者所得结果无明显差异, 可知滤膜滤过的方式未对氯离子产生吸附, 故而, 为了操作的简便性, 最终选择采用滤膜滤过来制备供试品溶液。

IonPac AS11-HC 阴离子交换分析柱的柱容量高, 适于复杂基体中痕量无机阴离子和有机酸阴离子的分析。淋洗液产生方式为 EGC III KOH 淋洗液自动发生系统, 产生的淋洗液为高纯度氢氧化钾溶液, 可避免基线漂移, 增加灵敏度, 提高分离度, 保证了色谱峰积分的良好重复性。

在前期试验中, 曾采用比浊法进行了氯化物的限度检查, 但由于是肉眼观察, 只能分辨出 0.012% 的限度水平, 得不到具体数值, 且人为误差较大。所以, 与传统比浊法相比, 离子色谱法具有环保、安全, 操作简单, 人为误差小, 检出限低(相当于限度水平 0.000 15%)等优点, 并且实验背景电导小, 基线稳定, 具有良好的重复性和准确性, 可用于碳酸司维拉姆中氯化物的测定。

参考文献

- [1] 高磷血症治疗药碳酸司维拉姆 sevelamer carbonate [J]. 世界临床药物, 2010, 31(9): 577.
- [2] 欧洲批准 Renvela 用于慢性肾病患者 [J]. 中国处方药, 2009(7): 43.
- [3] 吴 燕, 米亚娴. 离子色谱法及其在药物分析中的应用 [J]. 天津药学, 2011, 23(4): 50-53.
- [4] 中国药典 [S]. 二部. 附录 VIII A. 2010: 56.
- [5] http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/pendingStandards/m6003.pdf.
- [6] 刘 静, 李 静, 聂黎行等. 离子色谱法同时测定注射用丹参(冻干)中有机酸和无机阴离子 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(10): 1774-1777.