

离子色谱法测定炎琥宁原料药中碳酸盐

李 婕¹, 韩春霞², 黄海伟¹, 何 兰^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

2. 赛默飞世尔科技(中国)有限公司, 北京 100085

摘 要: 目的 建立离子色谱法测定炎琥宁原料药中碳酸盐残留的方法。方法 采用离子色谱法。色谱柱: Dionex IonPac AS18 (250 mm×4 mm); 淋洗液: 0.022 mol/L 氢氧化钾; 体积流量: 1.0 mL/min; 进样体积: 10 μ L; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 检测器: 电导检测器; 检测池温度: 35 $^{\circ}$ C; 抑制器: Dionex ASRS 300 (4 mm)。结果 CO_3^{2-} 与 Cl^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 分离良好, CO_3^{2-} 在 10~120 $\mu\text{g/mL}$ 与峰面积呈良好的线性关系 ($r=0.999\ 0$); 平均回收率为 102.1%, RSD 值为 3.7% ($n=9$)。结论 该方法灵敏、准确、简便, 专属性好, 可用于测定炎琥宁原料药中碳酸盐的残留。

关键词: 炎琥宁; 碳酸盐; 离子色谱

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-0992-03

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.008

Determination of carbonate in crude drug of potassium sodium dehydroandroan drographolide succinate by ion chromatography

LI Jie¹, HAN Chun-xia², HUANG Hai-wei¹, HE Lan¹

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

2. Thermo Fisher Scientific (China) Co., Ltd, Beijing 100085, China

Abstract: Objective To establish a method to determine the residual of carbonate in potassium sodium dehydroandroan drographolide succinate by ion chromatography. Ion chromatography was used. The separation was carried out on a Dionex IonPac AS18 column (250 mm $\times$ 4 mm) with 0.022 mol/L KOH as mobile phase. The injection volume was 10 μ L at the flow rate of 1.0 mL/min. The temperature of column was set at 30 $^{\circ}$ C. Conductivity detector with temperature of detector cell 35 $^{\circ}$ C was used. Dionex ASRS 300 (4 mm) was used as suppressor. **Results** There was good separation between CO_3^{2-} and Cl^- , NO_2^- , NO_3^- , and SO_4^{2-} . The standard curve was rectilinear in the range of 10 — 120 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 0$). The average recovery was 102.1% with RSD value of 3.7% ($n=9$). **Conclusion** This method is accurate, simple, and selective which could be used for the determination of the residual of carbonate in potassium sodium dehydroandroan drographolide succinate.

Key words: potassium sodium dehydroandroandrographolide succinate; carbonate; ion chromatography

炎琥宁又名穿心莲内酯琥珀酸半酯钾钠盐, 具有抗菌、抗病毒、解热、抗炎等多种药理作用^[1]。调研发现, 炎琥宁的主要生产企业均以穿琥宁(穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐)为原料, 加入碳酸(氢)钠、碳酸(氢)钾反应, 得到炎琥宁^[2-3]。合成路线见图 1。目前, 炎琥宁原料药的质量标准有 20 多个, 但均未对起始合成原料碳酸(氢)盐的残留进行控制。碳酸盐的检测方法有酸碱滴定法、气量法、重量法、离子色谱法等^[4]。酸碱滴定法专属性较差,

气量法、重量法准确性较差, 而离子色谱法具有灵敏准确、操作简便、分析速度快、专属性高等特点, 且能够实现碳酸根与常规阴离子同时测定, 与其他方法相比优势明显。但离子色谱法测定水中碳酸盐存在 2 个缺陷: 由于空气中二氧化碳的存在, 使得碳酸盐的测定受空白水的干扰; 碳酸根在离子色谱上的响应较常规阴离子差, 峰形不尖锐, 定量较为困难。这也是目前离子色谱法测定水中碳酸盐鲜有报道的原因^[5]。本研究建立了离子色谱法测定炎琥

收稿日期: 2014-06-18

作者简介: 李 婕 (1981—), 女, 助理研究员, 从事药物分析研究。Tel: (010) 67095319 E-mail: lijie@nifdc.org.cn

*通信作者 何 兰 Tel: (010) 67095319 E-mail: helan1961@yahoo.com.cn

宁原料药中碳酸盐的残留,该方法可用于炎琥宁原料药的过程控制,也可为炎琥宁原料药的整体质量

评价提供参考,同时还可作为其他药物中碳酸盐的检测提供新思路。

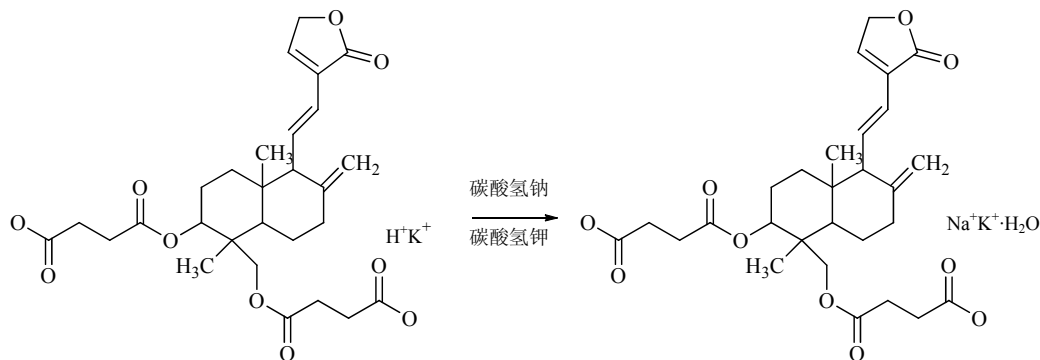


图1 炎琥宁的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of potassium sodium dehydroandroandrographolide succinate

1 仪器与试剂

Dionex ICS3000 离子色谱仪、电导检测器、Chromeleon 6.8 软件; Mettler XP205 电子天平; KH—500 型超声波(昆山禾创超声仪器有限公司)。

碳酸钠由 Sigma 公司提供,质量分数 $\geq 99.9\%$; 碳酸氢钠购自国药集团化学试剂有限公司,质量分数 $\geq 99.5\%$; Cl^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 标准溶液($1\,000\,\mu\text{g/mL}$)由中国计量科学研究院提供;所用水来自 Milli-Q 纯水系统。样品预处理小柱: Dionex OnGuard™ II RP 小柱。炎琥宁由成都天台山制药有限公司提供,批号 A、B、C。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Dionex IonPac AS18 ($250\,\text{mm} \times 4\,\text{mm}$); 淋洗液: $0.022\,\text{mol/L}$ 氢氧化钾; 体积流量: $1.0\,\text{mL/min}$; 进样体积: $10\,\mu\text{L}$; 柱温: $30\,^\circ\text{C}$; 检测器: 电导检测器; 检测池温度: $35\,^\circ\text{C}$; 抑制器: Dionex ASRS 300 ($4\,\text{mm}$)。

2.2 专属性试验

分别精密量取 Cl^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 、 CO_3^{2-} 标准溶液 ($1\,000\,\mu\text{g/mL}$) 适量,加水稀释制成含 Cl^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 分别为 $10\,\mu\text{g/mL}$, CO_3^{2-} 为 $100\,\mu\text{g/mL}$ 的混合溶液,进样测定,考察常规阴离子是否干扰 CO_3^{2-} 的测定,见图 2。结果表明, CO_3^{2-} 与 Cl^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 分离良好。

2.3 定量限考察

水样中的 CO_3^{2-} 具有化学不稳定性,为排除空白水中 CO_3^{2-} 的影响,采用随行空白水样,扣空白的办法。经考察不同来源空白水样在 $0\sim 8\,\text{h}$ CO_3^{2-}

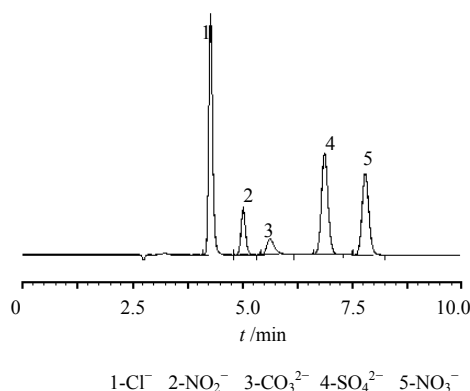


图2 专属性试验图谱

Fig. 2 IC chromatogram of specified test

的质量浓度为 $2\sim 5\,\mu\text{g/mL}$, 当 CO_3^{2-} 的质量浓度大于 $10\,\mu\text{g/mL}$ 才能进行扣空白准确定量,虽然其色谱峰响应远大于 10 倍信噪比。同时,由于 CO_3^{2-} 峰的拖尾特性,质量浓度过高时,会造成峰面积的精密度较差,故最终选择的测定范围为 $10\sim 120\,\mu\text{g/mL}$ 。

2.4 线性范围考察

精密称取碳酸钠适量,加水溶解制成含 CO_3^{2-} $1\,000\,\mu\text{g/mL}$ 的溶液,作为 CO_3^{2-} 标准溶液。分别精密量取 CO_3^{2-} 标准溶液适量,加水稀释制成含 CO_3^{2-} 分别为 10 、 20 、 50 、 100 、 $120\,\mu\text{g/mL}$ 的溶液,进样测定。以质量浓度对峰面积进行线性回归,得回归方程 $A=0.006\,1\,C+0.049\,8$, $r=0.999\,0$ 。结果表明, CO_3^{2-} 在 $10\sim 120\,\mu\text{g/mL}$ 与峰面积呈良好的线性关系。

2.5 精密度试验

精密量取 $50\,\mu\text{g/mL}$ CO_3^{2-} 标准溶液,连续进样 5 次,进行测定,计算得 CO_3^{2-} 峰面积的 RSD 值为 1.2% 。

2.6 稳定性试验

精密量取 50 $\mu\text{g/mL}$ CO_3^{2-} 标准溶液, 分别于 0、2、4、6、8 h 进样测定, 计算得 CO_3^{2-} 峰面积的 RSD 值为 1.5%。

2.7 回收率试验

精密称取炎琥宁样品(批号 A) 适量, 分别加 40、50、60 $\mu\text{g/mL}$ CO_3^{2-} 标准溶液溶解, 并稀释制成 2 mg/mL 的溶液各 3 份, 经 Dionex OnGuard™ II RP 小柱预处理, 进样测定, 采用标准曲线法计算得平均回收率为 102.1%, RSD 值为 3.7%。

2.8 样品测定

精密称取炎琥宁原料药适量, 加水溶解并稀释制成含炎琥宁 2 mg/mL 的溶液, 经 Dionex OnGuard™ II RP 小柱预处理后, 作为供试品溶液, 进样测定, 采用标准曲线法计算 CO_3^{2-} 的含量。结果 3 批炎琥宁原料药样品中 CO_3^{2-} 质量浓度均小于 10 $\mu\text{g/mL}$ (0.5%), 色谱图见图 3。

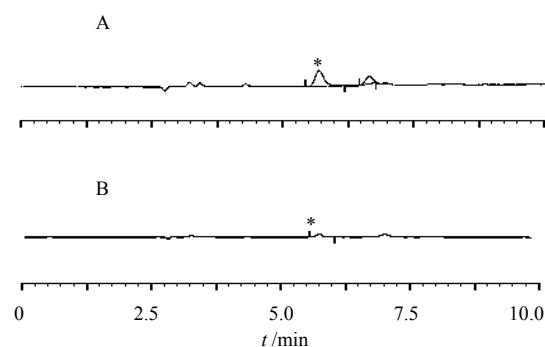


图 3 炎琥宁原料药 (A) 和水 (B) 的 IC 色谱图

Fig. 3 IC chromatogram of crude drug of potassium sodium dehydroandroan drographolide succinate (A) and water (B)

3 讨论

3.1 色谱柱的选择

常规阴离子柱中, 可以检测 CO_3^{2-} 的有 Dionex IonPac AS11 (250 $\text{mm} \times 4 \text{ mm}$)、Dionex IonPac AS19 (250 $\text{mm} \times 4 \text{ mm}$)、Dionex IonPac AS18 (250 $\text{mm} \times 4 \text{ mm}$)。采用 Dionex IonPac AS18 (250 $\text{mm} \times 4 \text{ mm}$) 色谱柱等度洗脱即可较好地检测 CO_3^{2-} , 峰形较好, 与其他阴离子分离良好, 分析时间较快。因此与其他阴离子柱相比具有明显的优势。

3.2 淋洗液种类及浓度的选择

阴离子测定用淋洗液主要有碳酸盐体系和氢氧根体系。碳酸盐体系本身含有 CO_3^{2-} , 故测定 CO_3^{2-} 首选氢氧根体系, 且抑制器产生的 H^+ 离子与 OH^- 离子结合生成的 H_2O 电导率也很小。而 HCO_3^- 经氢氧根体系洗脱, 生成 CO_3^{2-} 。因此无论是 HCO_3^- 还是 CO_3^{2-} , 抑制型离子色谱法最终测定的均是 CO_3^{2-} 。

淋洗液浓度大小成为有效分离峰的关键所在, 实验尝试 0.030、0.025、0.022、0.015 mol/L 氢氧化钾, 最终选择 0.022 mol/L 氢氧化钾, CO_3^{2-} 与 Cl^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 分离良好, 且分析时间小于 10 min。

3.3 试验用水的选择

由于水中本身存在 CO_3^{2-} , 而且随着时间的延长会再引入空气中的 CO_2 , 故试验考察了 Milli-Q 纯化水、蒸馏水、新沸冷水在 8 h 内的变化。结果表明 3 种水均随着时间的增长, CO_3^{2-} 峰面积变大, 其中新沸冷水增长速度最快, 蒸馏水增长速度最慢, 4 h 内蒸馏水与 Milli-Q 纯化水的 CO_3^{2-} 含量相当。因此选择 Milli-Q 纯化水作为试验用水, 且要求样品处理快、分析时间短, 这样才能保证 CO_3^{2-} 测定结果的准确可靠。

本研究针对离子色谱水空白中 CO_3^{2-} 的干扰以及 CO_3^{2-} 在离子色谱中响应低、峰形差等缺陷, 考察了色谱柱、淋洗液种类及浓度、水的影响, 克服了离子色谱在测定 CO_3^{2-} 定量困难的难题, 实现了离子色谱有效定量检测药物中 CO_3^{2-} , 建立了离子色谱法测定炎琥宁中碳酸盐残留的方法。

参考文献

- [1] 梁建成. 炎琥宁的临床应用 [J]. 中国医学文摘, 2006, 27(5): 435
- [2] 柏俊, 胡士高, 刘燕. 炎琥宁的合成工艺研究 [J]. 中国药业, 2007, 16(24): 21.
- [3] 许荣臻, 李海英, 于娜. 炎琥宁的合成 [J]. 黑龙江科技信息, 2010, 21: 4
- [4] 郁慧福. 碳酸盐测定方法现状及方法比较 [J]. 海洋地质动态, 2007, 23(1): 35
- [5] 付丽娟, 陈蓉. 非抑制型离子色谱法测定碳酸盐的含量 [J]. 中国药师, 2008, 11(4): 438.