

离子色谱法测定口服补液盐散(Ⅲ)中总氯和枸橼酸钠

戴冬艳¹, 朱静¹, 吴珺^{1*}, 杨宝卫^{2*}

1. 泰州市药品检验院, 江苏 泰州 225300

2. 江苏食品药品职业技术学院, 江苏 淮安 223003

摘要: 目的 建立离子色谱法同时测定口服补液盐散(Ⅲ)中总氯和枸橼酸钠的方法。方法 Dionex IonPac™ AS11-HC 色谱柱(250 mm×4 mm)和 AS11-HC 保护柱(50 mm×4 mm);淋洗液为 35 mmol/L 氢氧化钾溶液;体积流量为 1.0 mL/min;抑制电流为 87 mA;电导检测器;柱温为 30 ℃;检测器温度 35 ℃;进样体积为 25 μL。结果 氯离子、枸橼酸根离子分别在 11.89~297.36、9.74~243.56 μg/mL 与峰面积线性关系良好;平均回收率分别为 102.79%、103.87%, RSD 值分别为 1.20%、0.66%。结论 所建立的方法简便,前处理简单,结果准确可靠,可作为口服补液盐散(Ⅲ)中总氯和枸橼酸钠测定方法的改进。

关键词: 口服补液盐散(Ⅲ);总氯;枸橼酸钠;离子色谱法

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)06-1374-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.011

Determination of total chloride and sodium citrate in Oral Rehydration Salt Powder (III) by ion chromatography

DAI Dong-yan¹, ZHU Jing¹, WU Jun¹, YANG Bao-wei²

1. Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou 225300, China

2. Jiangsu Food and Pharmaceutical Science College, Huaian 223003, China

Abstract: **Objective** To establish a method for the simultaneous determination of total chloride and sodium citrate in Oral Rehydration Salt Powder (III) by ion chromatography. **Methods** Dionex IonPac™ AS11-HC analytical column (250 mm × 4 mm) and a AS11-HC protective column (50 mm × 4 mm) was used. The isocratic elution was 35 mmol/L potassium hydroxide solution at the rate of 1.0 mL/min. Suppressor current was set at 87 mA. Electrical conductivity detector was adopted. The column temperature and detector temperature were set at 30 and 35 °C and the injection volume was 25 μL. **Results** Chloride ion and citrate ion had good linear relationship with the peak area in the ranges of 11.89 — 297.36 μg/mL and 9.74 — 243.56 μg/mL, respectively. The average recoveries of chloride ion and citrate ion were 102.79% and 103.87% with RSD 1.20% and 0.66%. **Conclusion** The established method is simple, the pre-treatment is simple, and the results are accurate and reliable. It can be used as an improvement for the determination of total chlorine and sodium citrate in Oral Rehydration Salt Powder (III).

Key words: Oral Rehydration Salt Powder (III); total chloride; sodium citrate; ion chromatography

口服补液盐是 20 世纪 70 年代世界卫生组织向各国推荐用于治疗急性腹泻脱水病人的首选药物,处方组成合理、价廉易得、方便高效^[1]。低渗口服补液盐散(Ⅲ)是由氯化钠、氯化钾、枸橼酸钠、无水葡萄糖组成的复方制剂,配方更合理,应用更广泛,通过调节体内水和电解质平衡治疗轻、中度

脱水,用于治疗轮状病毒、诺如病毒、流感病毒引起的儿童腹泻脱水^[2]。口服补液盐散(Ⅲ)收载于《中国药典》2020 年版二部,也有部分企业执行国家药品监督管理局标准,其中总氯和枸橼酸钠的测定分别采用硝酸银滴定和高氯酸滴定,操作繁琐,影响因素多,灵敏度低^[3-5]。口服补液盐散在《美国

收稿日期: 2023-03-07

基金项目: 江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究重大项目(22KJA350002)

作者简介: 戴冬艳(1985—),女,副主任药师,硕士。E-mail: 405777692@qq.com

*通信作者: 吴珺,女,主任药师。E-mail: 41658944@qq.com

杨宝卫,女,副教授,硕士生导师。E-mail: yangbaowei19870621@163.com

药典》《英国药典》《世界卫生组织药典》中也有收载,其中《美国药典》中枸橼酸钠采用离子色谱法测定^[6]。硝酸银滴定总氯时,氯化银沉淀造成滴定本底高,终点难以判断;高氯酸滴定枸橼酸钠时以冰醋酸为溶剂,具有强烈刺激性气味、污染环境,且药典中常用高氯酸滴定原料,枸橼酸钠用高氯酸滴定不具有专属性。近年来,离子色谱技术高速发展,其具有检出限低、精密度高、线性范围较宽和多元素同时测定等优点,已被广泛应用于药物中阴阳离子、氨基酸、糖类物质的测定^[7-8]。有文献报道以碳酸钠溶液为淋洗液测定口服补液盐散(III)中总氯^[9],也有文献报道用硫酸淋洗液测定口服补液盐散(II)中枸橼酸钠^[10]。本实验参照美国药典中枸橼酸钠的测定方法和文献报道^[11-12],采用离子色谱系统,以氯化钠和枸橼酸为对照品,使用阴离子交换色谱同时测定口服补液盐散(III)中总氯和枸橼酸钠,前处理简单,方法简便,结果准确可靠,可作为口服补液盐散(III)中总氯和枸橼酸钠测定方法的改进。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Thermo ICS 6000 离子色谱仪(Thermo Fisher 公司),配 Dionex AERS 500 (4 mm)抑制器,电导检测器、氢氧化钾在线淋洗液发生器;XSE205DU 十万分之一天平(Mettler Toledo);Milli-Q 纯水机(Millipore 公司)。

1.2 试药

氯化钠对照品(中国食品药品检定研究院,质量分数 100.0%,批号 100376-202104);枸橼酸(中国食品药品检定研究院,质量分数 99.7%,批号 100396-202104);口服补液盐散(III),规格:每包 5.125 g (氯化钠 0.65 g、枸橼酸钠 0.725 g、氯化钾 0.375 g、无水葡萄糖 3.375 g),华润三九药业有限公司,批号 2209001、2209003、2210001;硝酸银滴定液(自制,标定浓度 0.101 4 mol/L);高氯酸滴定液(自制,标定浓度 0.102 1 mol/L;铬酸钾指示液、结晶紫指示液均按《中国药典》2020 年版四部中指示剂与指示液中的规定配制;冰醋酸、无水葡萄糖均为分析纯;水为 Milli-Q 纯水系统制备的超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Dionex IonPac™ AS11-HC 色谱柱(250 mm×4

mm)和 AS11-HC 保护柱(50 mm×4 mm);淋洗液为 35 mmol/L 氢氧化钾溶液;体积流量为 1.0 mL/min;抑制电流为 87 mA;电导检测器;柱温为 30 ℃;检测器温度 35 ℃;进样体积为 25 μL。

2.2 溶液的配制

2.2.1 系列对照品溶液 精密称取氯化钠、枸橼酸对照品适量,置于 100 mL 量瓶中,加水溶解并稀释制成约含氯离子 595 μg/mL、枸橼酸根 487 μg/mL 的混合对照品储备溶液。精密量取混合对照品储备溶液 2、2、2、2、2、5 mL,分别置于 100、50、25、20、10、10 mL 量瓶中,加水稀释并加至刻度,充分摇匀,制成分别含氯离子为 11.89、23.79、47.58、59.47、118.94、297.36 μg/mL 和枸橼酸根 9.74、19.49、38.97、48.71、97.43、243.56 μg/mL 的 S1~S6 系列对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 精密称取口服补液盐散(III)约 2.6 g,置 200 mL 量瓶中,用水溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取续滤液 2 mL,置 50 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 阴性样品溶液 按照口服补液盐散(III)的配方,以无水葡萄糖制备不含氯离子和枸橼酸钠的阴性样品,并按照供试品溶液项下方法制备阴性样品溶液^[13]。

2.3 系统适用性和专属性试验

供试品溶液、对照品溶液色谱图相同保留时间出现氯离子、枸橼酸根离子峰,出峰顺序为氯离子、枸橼酸根离子,各阴离子理论塔板数均大于 3 000,分离度≥2.0,各离子峰之间的分离度良好。阴性样品溶液此位置不出峰,对测定结果无干扰,见图 1。

2.4 线性关系考察

取系列对照品溶液,进样测定,记录色谱图,以氯离子、枸橼酸根离子的质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标进行线性回归,得氯离子、枸橼酸根离子的线性方程分别为: $Y=17.22 X-27.89$, $r=0.999 9$; $Y=3.40 X+7.04$, $r=0.999 8$ 。结果表明氯离子、枸橼酸根离子在 11.89~297.36、9.74~243.56 μg/mL 与峰面积线性关系良好。

2.5 定量限和检测限

取 S1 对照品溶液逐级稀释,进样测定,记录峰面积,当信噪比为 10:1 时,得氯离子、枸橼酸根离子的定量下限分别为 1.147、61.270 ng/mL;当信噪比为 3:1 时,得氯离子、枸橼酸根离子的检测下限分别为 0.344 2、18.380 0 ng/mL。

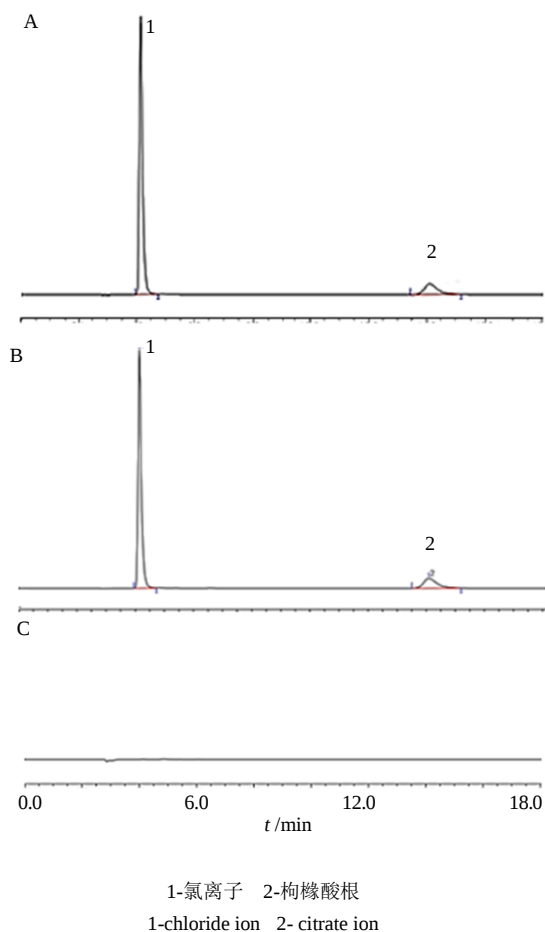


图 1 对照品 (A)、口服补液盐散 (III) (B) 和阴性样品 (C) 离子色谱图

Fig. 1 Ion chromatogram of reference substances (A), Oral Rehydration Salt Powder (III) (B), and negative sample (C)

2.6 精密度试验

取 S4 对照品溶液 (氯离子 $59.47 \mu\text{g/mL}$ 、枸橼酸根离子 $48.71 \mu\text{g/mL}$) 连续进样 6 次, 记录各组峰面积, 计算得氯离子、枸橼酸根离子峰面积的 RSD 值分别是 0.06%、0.36%。

2.7 重复性试验

制备批号 2209003 口服补液盐散 (III) 供试品溶液 6 份, 进行测定, 根据标准曲线法分别计算总氯和枸橼酸钠质量分数, RSD 值分别为 0.68%、1.68%。

2.8 稳定性试验

取批号 2209003 口服补液盐散 (III) 供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定, 记录总氯和枸橼酸钠峰面积, RSD 值分别为 0.85%、1.67%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.9 回收率试验

精密称取批号 2209003 口服补液盐散 (III) 样品约 2.6 g, 置 200 mL 量瓶中, 用水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取续滤液 1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 同法量取 9 份, 分别加入对照品储备溶液 2、2.5、3 mL, 用水稀释并加至刻度, 摇匀, 每个质量浓度制备 3 份供试品溶液。进样测定, 计算回收率。氯离子、枸橼酸根离子的平均加样回收率分别为 102.79%、103.87%, RSD 值分别为 1.20%、0.66%。

2.10 方法耐用性

取 S4 对照品溶液, 改变氢氧化钾淋洗液的浓度 $\pm 5 \text{ mmol/L}$ 、柱温 $\pm 5^\circ\text{C}$ 、体积流量 $\pm 0.1 \text{ mL/min}$ 等条件测定, 各条件下, 各阴离子理论塔板数均大于 3 000, 分离度 ≥ 2.0 。

2.11 样品测定

对 3 批口服补液盐散 (III) 样品进行测定, 按标准曲线法定量氯离子和枸橼酸根离子, 并按相对分子质量折算成总氯和枸橼酸钠; 同时按照国家药品标准 YBH01742020 中的容量分析法测定 3 批样品中总氯和枸橼酸钠, 结果见表 1。硝酸银滴定测定总氯时, 以铬酸钾作为指示剂, 且不进行空白试验, 易使本底偏高, 最终造成测定结果偏高; 高氯酸滴定枸橼酸钠时, 不具有专属性, 易造成滴定结果偏高。

表 1 口服补液盐散 (III) 中总氯和枸橼酸钠测定结果
Table 1 Determination of total chloride and sodium citrate in Oral Rehydration Salt Powder (III)

批号	总氯/ ($\text{g} \cdot \text{包}^{-1}$)		枸橼酸钠/ ($\text{g} \cdot \text{包}^{-1}$)	
	离子色谱法	滴定法	离子色谱法	滴定法
2209001	0.577	0.583	0.791	0.792
2209003	0.571	0.575	0.789	0.791
2210001	0.572	0.574	0.781	0.786

3 讨论

3.1 试剂的选择

自来水中普遍存在氟、氯、硫酸根等离子^[14], 本实验直接选择水溶解、稀释对照品和供试品, 选择的实验用水特别重要。因此, 本实验考察了实验用水对氯离子和枸橼酸根离子测定的影响。结果显示, 所用的超纯水在相应的保留时间范围内不出现氯离子和枸橼酸根离子色谱峰, 对其测定无干扰。

3.2 色谱条件的选择

枸橼酸是弱有机酸, 在离子色谱柱上保留较强,

国外有文献用梯度洗脱方法与氯离子进行分离^[15], 但此方法对仪器配制要求稍高(通常需要配置四元泵或二元泵)。本实验采用简单等度洗脱方式, 适用于仅配制单泵的仪器测定, 且基线平稳。考察 10 mmol/L 碳酸钠、15 mmol/L 碳酸氢钠、35 mmol/L 氢氧化钾为淋洗液, 发现以 35 mmol/L 氢氧化钾为淋洗液时, 枸橼酸出峰时间提前到 20 min 内。考察不同柱温(25、30、35 ℃)、不同体积流量(0.9、1.0、1.1 mL/min)、不同淋洗液浓度(30、35、40 mmol/L)和不同的推荐抑制电流条件对各阴离子的分离效果, 柱温和体积流量对结果影响不大, 氢氧化钾淋洗液浓度越低时, 各阴离子保留时间越延长, 结果显示氢氧化钾淋洗液浓度为 35 mmol/L, 柱温为 30 ℃, 体积流量为 1.0 mL/min, 抑制电流为推荐值 87 mA 时, 可使氯离子和枸橼酸根离子达到有效分离, 且出峰时间适中。

3.3 2 种测定方法的比较

《中国药典》2020 年版中收载容量分析法测定总氯和枸橼酸钠, 无需昂贵的离子色谱仪和对照品, 经济适用, 可操作性强, 适用于制药企业和检验机构的检测需求。容量分析法需要配制并标定滴定液, 操作繁琐, 使用大量化学试剂; 离子色谱法中使用溶剂仅为超纯水, 无需使用有机溶剂, 所用的淋洗液由氢氧化钾淋洗液发生器加水稀释制得, 简单、价廉、环保。离子色谱法同时测定总氯和枸橼酸钠, 而容量分析法分别测定 2 种成分含量, 离子色谱法操作简单快速且环保。离子色谱法具有专属性, 除总氯和枸橼酸钠的测定外, 也可进一步对样品中的阴离子杂质进行分析, 有利于进一步提高产品质量。

本实验建立了离子色谱法同时测定口服补液盐散(III)中总氯和枸橼酸钠, 该方法具有较高的专属性, 前处理简便快速, 试剂简单环保, 测量结果准确, 且多成分同时测定, 可用于口服补液盐散(III)的质量控制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 冯刚文, 谭楚平, 容立炽. 口服补液盐 III 治疗小儿轻症腹泻病的临床应用 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(13): 3000-3001.
- [2] 何华, 马艳, 刘明明. 低渗口服补液盐对小儿急性腹泻的疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(18): 188-190.
- [3] 中国药典 [S]. 二部. 2020: 44-45.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准: 口服补液盐散(III) YBH00402019 [S]. 2019.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准: 口服补液盐散(III) YBH01742020 [S]. 2020.
- [6] 美国药典-国家处方集 (USP-NF) [S]. 2018.
- [7] 王淼, 顾小燕, 李耕, 等. 离子色谱法测定枸橼酸钾缓释片中枸橼酸的含量 [J]. 中南药学, 2022, 20(12): 2897-2900.
- [8] 郭雅娟, 王彩媚, 林嗣翔, 等. 离子色谱法测定甘露醇中葡萄糖、甘露糖、蔗糖和果糖的含量 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(3): 525-530.
- [9] 胡建勇, 罗廷顺, 张丽华. 离子色谱法测定口服补液盐散(III) 中总氯的含量 [J]. 中国药师, 2017, 20(9): 1689-1691.
- [10] 孙培, 刘红华, 万雄飞. 离子色谱法测定口服补液盐散 II 中枸橼酸钠的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(6): 481-482.
- [11] 张建茹, 咎艳楠, 丁逸梅. 离子色谱法测定口服电解质颗粒中阴、阳离子的含量 [J]. 药学与临床研究, 2021, 29(2): 101-105.
- [12] 张婷婷. 离子色谱法在小儿电解质补给注射液含量测定中的应用 [J]. 上海医药, 2019, 40(23): 104-106.
- [13] 朱雪妍. 离子色谱法测定血栓通注射液中辅料氯化钠和枸橼酸钠的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(7): 1236-1239.
- [14] 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.
- [15] Kulkarni P, Desai S, Tatke P, et al. Simultaneous estimation of anions present in oral rehydration salt by ion chromatography and its method validation [J]. Indian J Pharm Educ, 2013, 47(2): 183-187.

[责任编辑 解学星]