

离子色谱法测定碳酸氢钠林格注射液中钠、钾、镁、钙离子

季秀美, 李娜, 单如梦, 崔雪*, 佟悦*

连云港市食品药品检验检测中心, 江苏 连云港 222006

摘要: **目的** 建立离子色谱法同时测定碳酸氢钠林格注射液中钠、钾、镁、钙离子。**方法** Dionex IonPac™ CS12A 色谱柱 (250 mm×4 mm), Dionex IonPac™ CG12A 保护柱 (50 mm×4 mm), 以 12 mmol/L 甲烷磺酸为淋洗液, 体积流量为 1.00 mL/min, 进样体积为 20 μ L, 检测方式为电导检测, 柱箱温度为 30 $^{\circ}$ C。**结果** 钠、钾、镁、钙离子分别在 6~120、6~120、1~20、2.4~48 μ g/mL 与峰面积线性关系良好 ($r>0.999$); 平均回收率分别 103.82%、99.75%、101.31%、98.92%, RSD 值分别为 0.91%、1.40%、1.85%、1.65%。**结论** 本实验耗时少, 操作简单, 大大提高了检测效率, 为碳酸氢钠林格注射液中钠、钾、镁、钙阳离子的检测提供了一种新的方法。

关键词: 碳酸氢钠林格注射液; 钠; 钾; 镁; 钙; 离子色谱法

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)07-1752-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.011

Determination of sodium, potassium, magnesium, and calcium ions in Sodium Bicarbonate Ringer's Injection by ion chromatography

Ji Xiumei, Li Na, Shan Rumeng, Cui Xue, Tong Yue

Food and Drug Control Center of Lianyungang City, Lianyungang 222006, China

Abstract: Objective To establish a method for simultaneous determination of sodium, potassium, magnesium, and calcium ions in Sodium Bicarbonate Ringer's Injection. **Methods** Dionex IonPac™ CS12A (250 mm × 4 mm) column and Dionex IonPac™ CG12A (50 mm × 4 mm) protective column were used. Methanesulfonic acid solution (12 mmol/L) was used as eluent; the flow rate was 1.00 mL/min, the sample volume was 20 μ L, the detection method was conductivity detection, and the column temperature was 30 $^{\circ}$ C. **Results** The linear relationship between the peak area of sodium, potassium, magnesium, and calcium ions was good ($r > 0.999$) in the concentration range of 6 — 120 μ g/mL, 6 — 120 μ g/mL, 1 — 20 μ g/mL, and 2.4 — 48 μ g/mL, respectively. The average recoveries were 103.82%, 99.75%, 101.31%, and 98.92% with RSD values of 0.91%, 1.40%, 1.85%, and 1.65%, respectively. **Conclusion** The method takes less time and is simple to operate, which greatly improves the detection efficiency and provides a new method for the detection of sodium, potassium, magnesium, and calcium cations in Sodium Bicarbonate Ringer's Injection.

Key words: Sodium Bicarbonate Ringer's Injection; sodium; potassium; magnesium; calcium; ion chromatography

碳酸氢钠林格注射液为多种电解质(含钠、钾、镁、钙离子)成分组成的复方制剂,临床上主要在循环血液量、组织间液减少时,作为细胞外液的补充调节剂,纠正代谢性酸中毒^[1],而人体血浆中主要的阳离子是 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} ,这几种离子对维持细胞外液的渗透压、体液的分布和转移,保持酸碱平衡起着决定性作用,当其中任何一种电解质数量改变时,都有可能引起电解质代谢紊乱,导

致不同程度的机体损害^[2],因此为确保注射液良好的疗效,需对碳酸氢钠林格注射液成分中的阳离子进行准确的质量控制。目前厂家质量标准(国家药品监督管理局标准 YBH00492019)中采用的定量方法是原子吸收法中的火焰法,火焰法在测定钠、钾时,为了消除电离干扰,通常会加入 Rb、Cs 等元素或盐酸、硝酸等作为电离抑制剂,容易造成二次污染,并且对实验人员身体有一定伤害^[3]。离子色

收稿日期: 2024-04-07

作者简介: 季秀美,女,主管药师,硕士,主要从事药物分析研究。E-mail: jixiumeixn@163.com

*通信作者: 崔雪,女,药师,硕士,主要从事药物分析研究。E-mail: jixiumeixn@163.com

佟悦,女,药师,硕士,主要从事药物分析研究。E-mail: tongyclh@163.com

谱是利用流动相与固定相中的离子进行可逆离子交换,来分离离子性化学物的色谱方法,是分析化学领域中发展较快的分析方法之一,为阴离子、阳离子、有机酸等的分析提供了快捷的方法,并实现了多成分的同时测定^[4-8]。本实验采用离子色谱法同时测定碳酸氢钠林格注射液中钠、钾、镁、钙离子,提高检测效率。

1 仪器与试药

930 离子色谱仪(瑞士万通);889 型自动进样器(瑞士万通);电导检测器(瑞士万通),超纯水仪(Milli-Q);原子吸收光谱仪(PerkinElmer);碳酸氢钠林格注射液,批号为230317G(方法学验证批)、211221EH、220708EG,规格均为500 mL,江苏恒瑞医药股份有限公司提供;钠元素标准溶液(批号 20230424)、钾元素标准溶液(批号 23230412)、镁元素标准溶液(批号 20221124)、钙元素标准溶液(批号 20230411)质量浓度均为1 000 $\mu\text{g/mL}$,均购于自北京北方伟业计量技术研究院;甲烷磺酸(批号 G2318891,质量分数 99.5%),购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Dionex IonPacTM CS12A 色谱柱(250 mm $\times$ 4 mm),Dionex IonPacTM CG12A 保护柱(50 mm $\times$ 4 mm),以12 mmol/L 甲烷磺酸为淋洗液,体积流量为1.00 mL/min,进样体积为20 μL ,检测方式为电导检测,柱箱温度为30 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.2 溶液的制备

2.2.1 线性溶液的制备 分别精密量取1 000 $\mu\text{g/mL}$ 钠、钾、镁、钙单元素标准溶液3、3、0.5、1.2 mL 于同一25 mL 量瓶中,加去离子水稀释至刻度,摇匀,作为线性溶液储备液,其中钠、钾、镁、钙离子的质量浓度分别为120、120、20、48 $\mu\text{g/mL}$ 。精密量取线性溶液储备液2.5、2.5、2.5、3.75、5 mL 置50、20、10、10、10 mL 量瓶中,加去离子水稀释至刻度,摇匀,得钠、钾、镁、钙离子线性对照品溶液的质量浓度分别为6、15、30、45、60、120 $\mu\text{g/mL}$,6、15、30、45、60、120 $\mu\text{g/mL}$,1、2.5、5、7.5、10、20 $\mu\text{g/mL}$,2.4、6、12、18、24、48 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密量取碳酸氢钠林格注射液2 mL,置10 mL 量瓶中,加去离子水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液1,用来测定钾离子、镁离子、钙离子。精密量取碳酸氢钠林格注

射液1 mL,置100 mL 量瓶中,加去离子水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液2,用来测定钠离子;以去离子水作为空白溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 系统适用性和专属性试验 精密量取线性溶液(钠、钾、镁、钙质量浓度分别为30、30、5、12 $\mu\text{g/mL}$)、供试品溶液1、2和空白溶液20 μL ,分别进样测定,记录色谱图,见图1。结果表明,供试品溶液中无其他杂质峰干扰,各对照品峰理论塔板数均大于5 000,相邻两峰的分离度大于1.5。

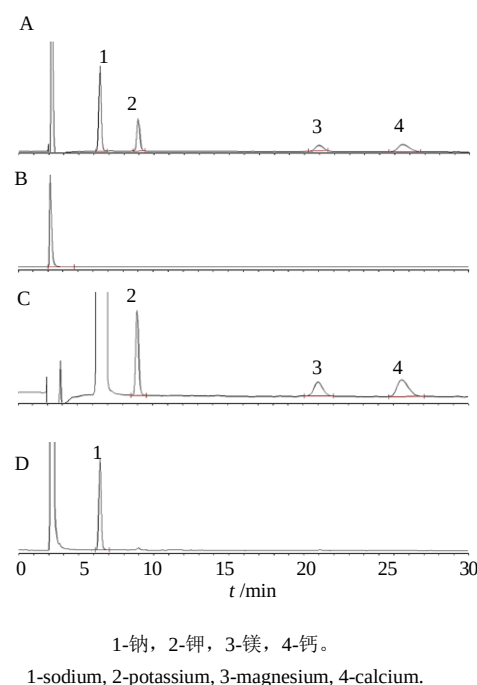


图1 混合对照品(A)、空白(B)、碳酸氢钠林格注射液1(C)和碳酸氢钠林格注射液2(D)的色谱图

Fig. 1 Chromatogram of mixed reference substance(A), blank solution (B), Sodium Bicarbonate Ringer's Injection solution 1 (C) and Sodium Bicarbonate Ringer's Injection solution 2 (D)

2.3.2 线性关系考察 取钠、钾、镁、钙离子线性对照品溶液进行测定,以各成分的质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标进行线性回归,结果见表1。

2.3.3 检测限和定量限 精密量取钠、钾、镁、钙离子标准溶液各1 mL,分别置100 mL 量瓶中,加超纯水至刻度,摇匀,得对照品储备液。精密量取各储备液适量,逐级稀释,以信噪比3为检测限,信噪比10为定量限。当进样量为20 μL 时,钠、钾、镁、钙的检测限分别为0.08、0.12、0.12、0.20 $\mu\text{g/mL}$,定量限分别为0.10、0.25、0.25、0.50 $\mu\text{g/mL}$ 。

表 1 钠、钾、镁、钙的回归方程、线性范围和相关系数

Table 1 Regression equations, linear ranges, and correlation coefficients of sodium, potassium, magnesium, and calcium

离子	回归方程	<i>r</i>	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
钠	$Y=0.180\ 2\ X+0.140\ 4$	0.999 9	6~120
钾	$Y=0.093\ 5\ X+0.004\ 9$	0.999 9	6~120
镁	$Y=0.321\ 1\ X+0.006\ 2$	0.999 8	1~20
钙	$Y=0.190\ 2\ X-0.034\ 5$	0.999 9	2.4~48

2.3.4 精密度试验 取钠、钾、镁、钙离子线性对照品溶液各 20 μL , 连续进样 6 次, 记录峰面积值, 计算得钠、钾、镁、钙离子峰面积的 RSD 值分别为 0.28%、0.61%、1.83%、1.67%。

2.3.5 重复性试验 取批号 230317G 碳酸氢钠林格注射液, 平行制备 6 份供试品溶液 1、2, 进行测定, 记录钠、钾、镁、钙峰面积, 计算样品中钠、钾、镁、钙的质量浓度, 结果其 RSD 值分别为 0.54%、0.58%、1.63%、1.50%。

2.3.6 稳定性试验 取碳酸氢钠林格注射液 (批号 230317G), 制备供试品溶液, 在室温条件下分别放置 0、4、8、16、24 h 后进样测定, 记录色谱图, 结果钠、钾、镁、钙峰面积的 RSD 值分别为 0.87%、0.67%、1.58%、1.68%, 表明供试品溶液在 24 h 内可稳定检测。

2.3.7 耐用性试验 考察的因素主要是体积流量 ($\pm 0.2\ \text{mL}/\text{min}$)、柱温 ($\pm 5\ ^\circ\text{C}$)、洗脱液浓度 ($\pm 2\ \text{mmol}/\text{L}$)。取各对照品溶液和碳酸氢钠林格注射液 (批号 230317G), 注入离子色谱仪, 记录色谱图。按外标法计算得标准条件钠离子浓度为 128.4 mmol/L, 其他各条件与标准条件的比值为 102.7%~105.6%; 标准条件下钾离子浓度为 4.09 mmol/L, 其他各条件与标准条件的比值为 97.1%~98.0%; 标准条件下镁离子浓度为 0.950 mmol/L, 其他各条件与标准条件的比值为 97.1%~101.3%; 标准条件钙离

子浓度为 1.49 mmol/L, 其他各条件与标准条件的比值为 96.05%~102.0%。各条件下所测得各离子的浓度均在标准要求范围内。

2.3.8 回收率试验 精密量取批号 230317G 碳酸氢钠林格注射液样品 0.05 mL, 共 9 份, 分为 3 组, 置 10 mL 量瓶中, 分别精密加入 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 钠对照品储备液 3、5、7 mL, 加去离子水稀释至刻度, 摇匀。精密量取同一碳酸氢钠林格注射液样品 1 mL, 共 9 份, 分为 3 组, 置 10 mL 量瓶中, 分别精密加入 3、5、7 mL 钾、镁、钙混合对照品储备液 (钾、镁、钙质量浓度分别为 30、5、12 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 加去离子水稀释至刻度, 摇匀, 进样测定, 记录峰面积。计算得钠、钾、镁、钙的平均回收率分别为 103.82%、99.75%、101.31%、98.92%, RSD 值分别为 0.91%、1.40%、1.85%、1.65%。

2.4 样品测定

取 3 批碳酸氢钠林格注射液, 进样测定钠、钾、镁、钙峰面积, 将各离子峰面积带入各标准曲线计算浓度, 并与标准规定 (国家药品监督管理局标准 YBH00492019) 中原子吸收光谱法进行对比, 结果见表 2。结果表明两种方法测定结果相近, 且均在合格范围内 (原标准中规定: 含钠应在 123.4~136.4 mmol/L, 含钾应在 3.84~4.35 mmol/L, 含钙应在 1.42~1.57 mmol/L, 含镁应在 0.905~1.070 mmol/L)。

表 2 碳酸氢钠林格注射液中钠、钾、镁、钙的测定结果 ($n=2$)

Table 2 Results of sodium, potassium, magnesium, and calcium in Sodium Bicarbonate Ringer's Injection ($n=2$)

批 号	离子色谱法				原子吸收光谱法			
	钠/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)	钾/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)	镁/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)	钙/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)	钠/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)	钾/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)	镁/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)	钙/ ($\text{mmol}\ \text{L}^{-1}$)
230317EG	128.4	4.09	0.950	1.49	133.9	4.15	1.032	1.47
211221EH	128.0	3.95	0.990	1.50	129.1	4.01	0.972	1.47
220708EG	127.6	3.97	0.983	1.49	128.3	3.98	0.985	1.49

3 讨论

3.1 色谱柱和淋洗液

本实验共对两个厂家的色谱柱进行了考察,分别是瑞士万通的 Metrosep C6 (250 mm×4 mm)、Thermo 的 Dionex IonPac™ CS12A (250 mm×4 mm) 色谱柱。Metrosep C6 色谱柱推荐采用的淋洗液为 1.7 mmol/L 2,6 吡啶二羧酸+1.7 mmol/L 硝酸溶液,由于硝酸为易制爆试剂,购买程序较为繁琐,所以采用了淋洗液为甲基磺酸的 Dionex IonPac™ CS12A 色谱柱。考察了不同柱温(25、30、35℃)、不同体积流量(0.8、1.0、1.2 mL/min)、不同淋洗液浓度(10、12、14 mmol/L)对各离子的检验结果的影响,结果表明体积流量、柱温、淋洗液浓度对结果影响不大,但是淋洗液浓度对各离子出峰时间影响较大,淋洗液浓度越高,出峰时间越早。综合考虑钠、钾、镁、钙离子的保留时间、峰型等因素,最终采用 Dionex IonPac™ CS12A (250 mm×4 mm) 色谱柱,柱温 30℃,体积流量 1.0 mL/min 作为色谱条件。

3.2 离子色谱仪使用注意事项

离子色谱仪若较长时间未使用,需延长系统平衡时间,需平衡 2~4 h,以获取稳定的基线。为避免实验过程中引入其他微量杂质,淋洗液的配制需采用优级纯级别以上的试剂。

3.3 供试品溶液浓度的稀释

由于碳酸氢钠林格注射液供试品溶液中钠离子和其他 3 种离子钾、镁、钙浓度相差很大,为了保证出峰效果和检测准确度,将供试品稀释为两个浓度,稀释 100 倍用以测定钠离子,稀释 5 倍用以测定钾、镁、钙离子^[9]。

3.4 进样方式的比较

原标准中原子吸收光谱法采用的是火焰法,在测量样品的时候只能手动进样,效率较低,而本实验中采用的是 889 型自动进样器(瑞士万通),可在样品量较大的时候实现自动连续进样检测,快捷、高效。

目前厂家采用的原子吸收法是基于物质所产生的原子蒸汽对特定谱线的吸收进行定量分析的,元素不同需要配置的灯也不同,因此不能同时测定

多种元素,需要对 4 种阳离子逐一进行检验,且样品的前处理过程繁琐,耗时较长。另外,某些领域也采用等离子体发射光谱法检测这 4 种离子,但是易受光谱干扰,使结果产生一定的偏差,同时等离子体发射光谱仪价格较高,对氩气的消耗量也较大,总体检测成本较高^[2,9]。离子色谱法灵敏度高,洗脱液简单环保,现已被广泛应用于环境、食品、化工、药品领域^[10]。

综上,本实验采用离子色谱法可同时测定碳酸氢钠林格注射液中的钠、钾、镁、钙 4 种离子,耗时少,操作简单,大大提高检测效率,为碳酸氢钠林格注射液中阳离子的检测提供了一种新的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 洗明海,林飞,何有宽,等.碳酸氢钠林格液在冠状动脉搭桥患者体外循环手术中的应用效果[J].吉林医学,2023,44(5):1208-1212.
- [2] 林立,孙海波,梁立娜,等.离子色谱法测定复方氨基酸注射液中钠、钾、镁和钙含量[J].分析试验室,2023,42(7):964-967.
- [3] 叶晓燕,李兴春,李洁.离子色谱法测定血液透析液中钠、钾、镁、钙的含量[J].中国医疗器械信息,2017,23(9):38-42.
- [4] 丁丹丹,尚华超,厉伟.离子色谱法测定黄河水中钾、钠、钙、镁离子[J].科学技术创新,2019(29):31-34.
- [5] 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.
- [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] 中国药典[S].四部.2020:65-66.
- [8] 贺凡珍,王素娟,黄财顺,等.离子色谱法在药物分析及药典中的最新应用进展[J].广东化工,2023,50(9):203-205.
- [9] 杨琴,袁军,刘峰,等.HPLC-CAD 同时测定复方醋酸钠林格注射液中钠、钾、镁、钙的含量[J].中国测试,2022,48(5):72-76.
- [10] 朱静,戴冬艳,吴珺.离子色谱-抑制电导法测定硫酸镁钠钾口服浓溶液中镁、钠、钾离子[J].现代药物与临床,2023,38(7):1644-1647.

[责任编辑 解学星]