

亲水作用色谱-蒸发光散射法测定甲基纤维素中氯离子

孔璇, 张亚红, 吴燕, 李华龙

天津市药品检验研究院, 天津 300070

摘要: 目的 建立亲水作用色谱-蒸发光散射(HILIC-ELSD)法测定甲基纤维素中氯离子。方法 采用 Thermo Acclaim Trinity P1 HILIC 色谱柱(100 mm×3.0 mm, 3 μm); 流动相: 乙腈-20 mmol/L 乙酸铵水溶液(60:40)(乙酸调 pH 5.0); 体积流量: 0.8 mL/min; 柱温: 30 °C; 进样量: 10 μL; 检测器漂移管温度 105 °C; 氮气流量 3.5 L/min。结果 氯离子在 1~10 μg/mL 与峰面积呈良好的对数线性关系, 氯离子的最低检出质量浓度为 0.5 μg/mL; 平均回收率为 99.4%, RSD 值为 1.6%。
结论 此方法精密度高, 回收率高, 操作简单, 能够准确测定甲基纤维素样品中的氯离子。

关键词: 甲基纤维素; 氯离子; 亲水作用色谱-蒸发光散射

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3112-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.006

Determination of chloridion in methylcellulose by HILIC-ELSD

KONG Xuan, ZHANG Ya-hong, WU Yan, LI Hua-long

Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To establish an HILIC-ELSD method for determination of chloridion in methylcellulose. **Methods** The separation was carried out on Thermo Acclaim Trinity P1 HILIC (100 mm × 3.0 mm, 3 μm). The mobile phase was consisted of acetonitrile - 20 mmol/L ammonium acetate solution (60 : 40, adjusted to pH 5.0 by acetic acid). The flow rate was 0.8 mL/min. The column temperature was 30 °C, and volume of injection was 10 μL. The detector drift tube temperature was 105 °C and the nitrogen flow rate was 3.5 L/min. **Results** The linear relations was good between chloridion and peak area in the range of 1 — 10 μg/mL. The lowest detection concentration of chloride ion was 0.5 μg/mL. The average recovery rate was 99.4% with RSD value 1.6%. **Conclusion** The method has good precision, high recovery, and simple operation, which can accurately determine chloride ion content in methyl cellulose samples.

Key words: methylcellulose; chloridion; HILIC-ELSD

甲基纤维素为白色或类白色纤维状或颗粒状粉末, 无臭、无味, 在水中溶胀成澄清或微浑浊的胶状溶液^[1]。甲基纤维素是一种长链取代纤维素, 是非离子型药用辅料, 可做包衣材料、乳化剂、助悬剂、崩解剂、黏合剂等, 广泛应用于各种口服和局部用制剂、化妆品和食品中, 无毒、无致敏、无刺激性^[2]。在药用辅料的生产工艺中, 常用到无机酸碱、无机盐类。甲基纤维素的生产方法是用碱处理木浆或棉花, 再用氯化甲烷将碱纤维素甲基化而得。在产品的后处理过程中, 加入适量的盐酸中和碱, 此时会生成氯化钠等盐类, 最后产品经过洗涤和干燥、包装而得成品。即使氯化钠等无机杂质在低浓度毒性甚微, 但若在各批次样品之间存在杂质含量

的显著差异, 亦可表明该药品的生产工艺中的质量控制出现问题^[3]。因此对甲基纤维素中的氯离子进行检测管控是十分必要的。亲水作用色谱(HILIC)是一种近年来发展起来的色谱分离模式, 以极性填料为固定相, 分析物分散到吸附水层, 各种极性相互作用和离子交换式相互作用, 可以应用于极性和亲水性化合物的分离^[4]。本研究采用 HILIC 色谱模式联合蒸发光散射检测器(ELSD)分析甲基纤维素中氯离子, 为《中国药典》2020年版中该品种的修订提供分析方法的参考。

1 仪器与试剂

岛津 LC-20AD 液相色谱仪, 配蒸发光散射检测器; METTLER TOLEDO XS205 电子分析天平。

收稿日期: 2018-07-20

作者简介: 孔璇(1988—), 女, 南开大学分析化学专业硕士, 从事药用辅料检验检测工作。Tel: (022)23513760 E-mail: kong-lx@163.com

氯化钠标准物质(中国计量科学研究院),质量分数为99.99%;试验用水为超纯水, MiliperQ 制备(18.2 MΩ/cm³, 25 °C);甲基纤维素样品共征集到3个厂家10批样品,分别为陶氏化学(中国)投资有限公司,批号分别为D180FCF012、D180G6D012、D180H1E012、D180H2J021;山东赫达股份有限公司,批号分别为20170311、20170134、20170417;亚什兰集团公司,批号分别为0001643710、0551517401、0001776346。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Thermo Acclaim Trinity P1 HILIC 色谱柱(100 mm×3.0 mm, 3 μm);流动相:乙腈-20 mmol/L 乙酸铵水溶液(60:40)(乙酸调pH 5.0);体积流量:0.8 mL/min;柱温:30 °C;进样量:10 μL;检测器漂移管温度105 °C;氮气流量3.5 L/min。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取氯化钠对照品0.165 g,置于100 mL量瓶中,加水溶解并加至刻度,制成氯离子质量浓度约为1 000 μg/mL的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取甲基纤维素样品0.1 g,加水40 mL,煮沸,放冷,加水并定容至50 mL,过0.45 μm滤膜,取续滤液,即得。

2.3 线性关系考察

分别精密量取氯化钠对照储备液0.01、0.02、0.03、0.05、0.08、0.1 mL,用水定容至10 mL,制成氯离子质量浓度约为1、2、3、5、8、10 μg/mL线性系列溶液,分别进样测定。以氯离子质量浓度取对数为横坐标,相应峰面积取对数为纵坐标进行线性回归。回归方程 $A=0.961 2 C+3.956 5$ ($r=0.998 7$),结果表明氯离子在1~10 μg/mL与峰面积呈良好的对数线性关系。

2.4 系统适用性试验

氯离子的保留时间为3.2 min,理论塔板数为4 405,供试品溶液中氯离子与相邻杂质的分离度为3.1,空白溶剂无干扰。氯离子的最低检出质量浓度为0.5 μg/mL,按供试品取样量为0.1 g计算,检出限为0.02%,见图1。

2.5 重复性试验

取甲基纤维素样品(批号D180H2J021),制备供试品溶液,重复测定6次,得氯离子的平均质量分数为0.46%,RSD值为0.3%。

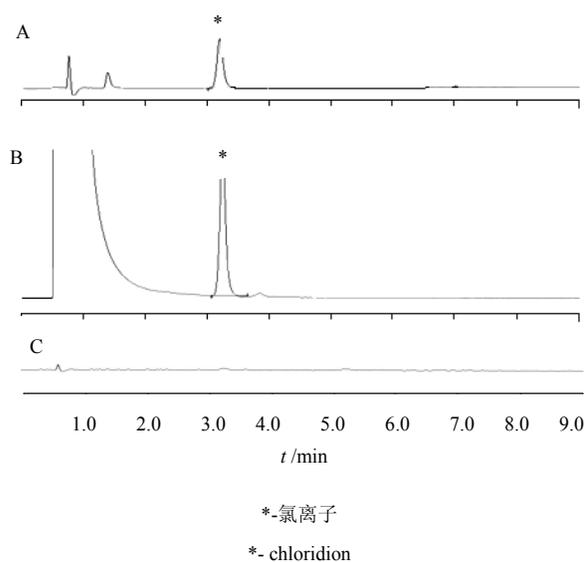


图1 氯离子对照品(A)、甲基纤维素样品(B)和空白溶剂(C)的亲水作用色谱图

Fig. 1 HILIC chromatograms of chloridion reference substance (A), methylcellulose sample (B), and blank solvent (C)

2.6 稳定性试验

取甲基纤维素样品(批号D180H2J021),制备供试品溶液,分别于0、1、2、3、4 h进样测定,结果供试品溶液于配制后的4 h内氯离子峰面积稳定,RSD值为0.7%。

2.7 精密度试验

取线性系列第4点氯离子溶液(5 μg/mL),连续进样6次,测定氯离子峰面积,结果其RSD值为1.6%。

2.8 回收率试验

取甲基纤维素样品(批号D180H2J021)0.05 g,精密加入氯离子对照品储备液(1 000 μg/mL)40 μL,制备供试品溶液,进样测定,计算回收率。结果氯离子的平均回收率为99.4%,RSD值为1.6%。

2.9 系统耐用性试验

选取HILIC模式色谱柱:Merck ZIC-HILIC色谱柱对甲基纤维素样品(批号D180H2J021)进行测定,结果与Thermo Acclaim Trinity P1色谱柱对该批供试品的检测结果相同,氯离子的质量分数均为0.46%。

2.10 样品测定

按上述方法和色谱条件下测定3个厂家的10批样品,计算氯离子的质量分数,每批样品平行测定2次,取平均值,结果见表1。

表 1 甲基纤维素中氯离子的测定结果 (n=2)

Table 1 Determination of chloridion in methylcellulose (n = 2)

批号	氯离子/%
D180FCF012	0.23
D180G6D012	0.17
D180H1E012	0.17
D180H2J021	0.46
20170311	0.38
20170134	0.14
20170417	0.37
0001643710	0.12
0551517401	0.44
0001776346	0.19

3 讨论

在 HILIC 模式中, 乙腈是一种较弱的非质子溶剂, 相比较于甲醇, 可大幅提高目标物的保留时间。而且乙腈的分离效率亦优于甲醇等常用液相色谱有机相溶剂^[5-6]。HILIC 中可使用各种缓冲盐, 磷酸盐和乙酸铵最为常用。本研究检测的氯离子并无紫外吸收, 所以配备了蒸发光散射检测器。该检测器接收从液相管路上喷射输出的洗脱液与惰气, 以形成液滴在加热室内去溶剂化。而后分析物被分散的光源击中, 然后进行检测。ELSD 需要挥发性洗脱剂, 因此 HILIC 体系中选用了挥发性的乙酸铵配制缓冲液。在保证供试品中氯离子和相邻杂质分离度的前提下, 选择了乙腈与 20 mmol/L 乙酸铵水溶液体积比为 60:40, 以尽量缩短氯离子的保留时间, 提高分析效率。为考察该液相色谱系统对氯离子检测的耐用性, 选用了不同品牌、型号的 HILIC 色谱柱, 该类型色谱柱是具有阳离子、阴离子交换

功能和反相功能的三位一体柱, 能同时对阳离子、阴离子和有机化合物 (特别是极性有机化合物) 进行保留^[7]。经测定发现二者对同一批供试品中氯离子检测结果相同, 证明开发的系统耐用性好, 适用于同一类型色谱柱而非指定的某一品牌, 实验的便利性高, 经济负担小。

本实验的 HILIC 法精密度好, 回收率高, 具有操作简单、灵敏度高、耐用性强等优点, 能够准确测定甲基纤维素样品中的氯离子。鉴于 10 批样品的氯离子含量水平, 可给出甲基纤维素中氯离子限量不得过 1.0%。本研究作为 2017 年度中国药典综改课题中药用辅料品种制修订—甲基纤维素的部分研究结果, 为《中国药典》2020 年版的修订提供参考。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 500.
- [2] Rowe R C, Sheskey P J, Weller P J. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [M]. 4th ed. 郑俊民, 译. 北京: 化学工业出版社, 2005: 446.
- [3] 沈小玲. 亲水作用色谱-蒸发光散射检测器联用测定药物中氯离子含量的方法研究 [C]. 2016 年度优秀科研成果获奖论文集(学校一等奖). 北京: 中国职协, 2016: 1489-1496.
- [4] 沈爱金, 郭志谋, 梁鑫淼. 亲水作用色谱固定相的发展及应用 [J]. 化学进展, 2014, 26(1): 10-18.
- [5] 邓少东, 肖凤霞, 林 励, 等. 亲水作用色谱-蒸发光散射检测器联用法同时测定巴戟天中 5 种低聚糖的含量 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(22): 3446-3450.
- [6] 李瑞萍, 黄俊雄. 亲水作用色谱及其在碱性药物分析中的应用 [J]. 化学进展, 2006, 18(11): 1508-1513.
- [7] 赵 粼, 阙 斐, 周晓红, 等. 液相色谱-电雾式检测器同时测定生物缓冲溶液中盐酸胍与氯离子含量 [J]. 理化检验: 化学分册, 2013, 49(3): 274-276, 280.